

适形调强放疗同期整合瘤床推量治疗 肺癌脑转移瘤的可行性研究

程学斌, 肖林

江门市中心医院肿瘤科, 广东 江门 529070

[摘要] **背景与目的:** 肺癌脑转移的发生率呈上升趋势, 适形调强放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)+瘤床同期整合推量(simultaneous integrated boost, SIB)技术对于脑转移患者是一种新的治疗选择。本研究旨在探讨全脑IMRT+瘤床SIB治疗合并1~4个肺癌脑转移灶患者的近期临床疗效及治疗相关不良反应, 明确该方案的可行性。**方法:** 前瞻性收集2014年6月—2015年6月在江门市中心医院确诊为肺癌脑转移(转移病灶数1~4个)的32例患者, 所有患者均行全脑5野IMRT(40 Gy/20 f)+瘤床SIB(50 Gy/20 f), 分别评价其靶区剂量分布、放疗总有效率、肿瘤局部控制率、1年生存率、各种急性及晚期不良反应。**结果:** 所有患者均完成放疗。全组2级呕吐、恶心和癫痫发生率分别为9.4%、15.6%和12.5%, 2例出现2级认知功能障碍, 4例出现2级记忆力损伤, 2例出现3级记忆力损伤, 无4级急性及晚期不良反应。放疗总有效率为71.9%, 肿瘤局部控制率为96.9%, 1年生存率为44%。**结论:** 全脑5野IMRT(40 Gy/20 f)+瘤床SIB(共10 Gy, 即总量50 Gy/20 f)治疗1~4个肺癌脑转移灶是可行的。

[关键词] 适形调强放射治疗; 肺癌; 脑转移; 同期整合推量

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.08.008

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)08-0687-06

Feasibility study on the treatment for brain metastases of lung cancer via intensity-modulated radiotherapy combined with simultaneous integrated boost CHENG Xuebin, XIAO Lin (Department of Oncology, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529070, Guangdong Province, China)

Correspondence to: CHENG Xuebin E-mail: chen18632@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** The incidence of lung cancer with brain metastasis tends to go up. The technique of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with simultaneous integrated boost (SIB) for tumor bed is a new treatment choice for patients with brain metastasis. This study aimed to investigate the feasibility of IMRT combined with SIB for tumor bed in the treatment of brain metastases of lung cancer by exploring its short-term clinical effect and treatment-related toxicities. **Methods:** Thirty-two patients who were diagnosed as having lung cancer with 1-4 brain metastases were prospectively collected. All the brain metastases were treated with whole brain 5 fields IMRT (40 Gy/20 f) combined with SIB (50 Gy/20 f). The dosage distribution within the target volume and dose-volume histogram were evaluated. Meanwhile, the overall response rate of radiotherapy, the local tumor control rate, 1-year survival rate, treatment-related acute and late toxicities were also calculated. **Results:** All patients were treated with IMRT successfully. The rate of Grade 2 vomiting, nausea, epilepsy was 9.4%, 15.6%, and 12.5%, respectively. Two cases had Grade 2 cognitive impairment, 4 cases had Grade 2 memory injury, and 2 cases had Grade 3 memory injury. There were no any Grade 4 events of acute and late toxicities. The overall response rate of radiotherapy was 71.9%. The local tumor control rate was 96.9%, and 1-year survival rate was 44%. **Conclusion:** It is feasible to use 5 fields IMRT (40 Gy/20 f) combined with SIB (boosting 10 Gy, i.e. total dose 50 Gy/20 f) for the treatment of brain metastases of lung cancer.

[Key words] Intensity-modulated radiotherapy; Lung cancer; Brain metastasis; Simultaneous integrated boost

肺癌是威胁我国居民健康的最常见恶性肿瘤。2010年国家癌症中心的数据显示,其发病率及死亡率均位于首位^[1]。30%~50%的肺癌合并脑转移^[2-3],其中多个转移瘤的比例占50%~70%^[4]。对于3个以下脑转移病灶,目前国际上的1类推荐治疗模式包括手术切除+全脑外照射(whole brain radiotherapy, WBRT)或瘤床区的立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)+WBRT,而对于合并多个脑转移病灶,则建议行WBRT或SRS治疗^[5]。目前最新研究显示,即使对于合并5~10个^[6]及10个以上^[7]脑转移病灶的患者,单独行脑转移病灶的SRS治疗也是可行的。然而,开展SRS不但要求肿瘤体积不宜过大,而且对硬件及定位精度要求极高,需严格的质量控制与质量保证才能顺利开展。目前国内能开展此项技术的肿瘤中心并不多。适形调强放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)在一定程度上可弥补该不足,是SRS的另一种不错的替代选择。尽管国内外部分肿瘤中心基于小样本数据初步探讨了全脑IMRT+瘤床同期整合推量(simultaneous integrated boost, SIB)治疗多发脑转移瘤的可行性^[8-12],但目前仍缺乏公认、合理的放疗方案。本研究旨在探讨全脑IMRT(40 Gy/20 f)+瘤床SIB(共10 Gy,即总量50 Gy/20 f)治疗合并1~4个脑转移灶肺癌患者的近期临床疗效及治疗相关不良反应,明确该方案的可行性。

1 资料和方法

1.1 病例选择

前瞻性收集2014年6月—2015年6月在江门市中心医院肿瘤科确诊为肺癌脑转移(转移病灶数1~4个)、并行全脑IMRT(40 Gy/20 f)+瘤床SIB(共10 Gy,即总量50 Gy/20 f)的患者32例,中位年龄54岁(34~76岁)。所有患者肺部原发灶均经病理诊断明确,其中腺癌17例,鳞癌6例,小细胞肺癌9例。所有患者放疗前均行4~6个疗程系统化疗。放疗前所有患者的脑部病灶均经

头部平扫和增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实。7例(22%)患者同时合并其他器官转移(多发骨转移5例,肝转移2例)。患者的一般临床资料见表1。

表1 32例患者一般临床资料

Tab. 1 General clinical data from 32 patients	
Clinical parameter	<i>n</i>
Gender	
Male	19
Female	13
Age	
≤60	17
>60	15
Number of brain metastases	
1	7
2	14
3	6
4	5
Brain metastatic site	
Above falx cerebri	24
Under falx cerebri	8
KPS evaluation	
≥70	24
<70	8
Lesions beyond brain	
Yes	13
No	19

1.2 脑转移病灶的放射治疗

所有患者均行头颈肩热塑面罩+真空袋固定,采用Philips Brilliance大孔径螺旋CT进行模拟定位,扫描时要求下巴尽量低。扫描范围:头顶上缘露空,下界至C4下缘。扫描层厚为3 mm,均行平扫及增强扫描,但对碘造影剂过敏者仅行平扫。大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)为头部MRI所示肿瘤病灶范围;临床靶体积(clinical tumor volume, CTV)即全脑(包括硬脑膜);GTV均匀外扩3 mm形成相应计划大体肿瘤体积(plan gross tumor volume, PGTV),CTV均匀外扩3 mm形成相应计划靶体积(planning tumor volume, PTV)。处方剂量:PGTV 50 Gy/20 F, PTV 40 Gy/20 F, 1次/d, 5 d/周。所有IMRT计划均为5野,治疗计划要求:98%的靶区体积需接受98%以上的处方剂量,接受低于93%处方剂量的靶区体积不超过1%,最大平均点剂量不超过处方剂量的110%。

各危及器官最大平均点剂量：晶体为800 cGy，视神经、眼球、视交叉和脑干为5 400 cGy。治疗计划系统为Eclipse 10.0治疗计划系统(购自美国Varian公司)，直线加速器为Varian Clinac iX(购自美国Varian公司)。

1.3 观察指标

主要观察指标包括：① 各靶区的剂量分布及剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)的评价；② 参照Recist 1.1评价标准^[13]评价脑部转移灶放疗后的疗效，分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病进展(progressive disease, PD)和疾病稳定(stable disease, SD)，分别计算其总有效率(CR+PR)、肿瘤局部控制率(CR+PR+SD)、1年及2年生存率；③ 自放疗第1天起至放疗后3个月内放疗相关的各种急性不良反应(如眩晕、癫痫、胃肠道反应及骨髓抑制等)和放疗后3个月起各种晚期不良反应(如患者认知功能障碍、脑坏死等)的评价。各急性及晚期不良反应评价标准参照美国CTC 3.0不良反应评价标准进行。

1.4 随访

放疗期间每周评价患者各种急性不良反应。首次复查于放疗结束后1个月进行，之后每

3个月复查1次，1年后每半年复查1次，直至患者死亡或失访。每次复查均常规行头部MRI平扫+增强扫描检查。自末次随访至2015年12月31日，中位随访时间10.3个月(4.0~15.0个月)。总生存期(overall survival, OS)定义为自第一次接受脑转移灶放疗至因各种原因所致的死亡或末次随访时间。

1.5 统计学处理

生存曲线的绘制采用Kaplan-Meier法。采用SPSS 16.0软件对数据进行分析。

2 结 果

2.1 靶区剂量分布及DVH评价

所有患者均采用5野IMRT治疗计划，各靶区覆盖均符合预期要求。左、右晶体最大平均点剂量分别为485 cGy(330~722 cGy)与535 cGy(355~718 cGy)。各PTV平均剂量为4 090 cGy(3 903~4 257 cGy)，各PGTV₁₋₄平均剂量为5 193 cGy(5 039~5 306 cGy)。靶区剂量分布及DVH示意图见图1~3。各靶区剂量分布均满意。所有患者均按计划完成放疗，放疗期间均常规给予地塞米松、甘露醇等对症支持治疗。

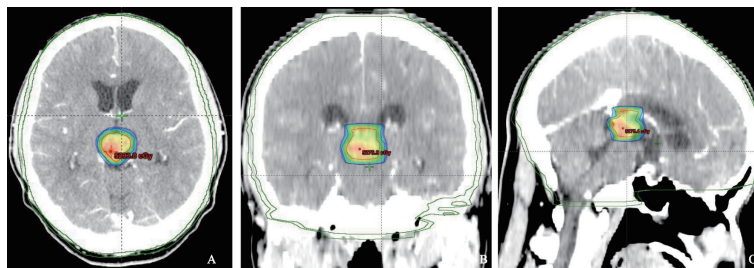


图1 PGTV的5 000 cGy剂量云图横断面(A)、冠状面(B)及矢状面(C)分布

Fig. 1 Dose color wash of 5 000 cGy for PGTV on transverse (A), coronal (B), and sagittal (C) plane

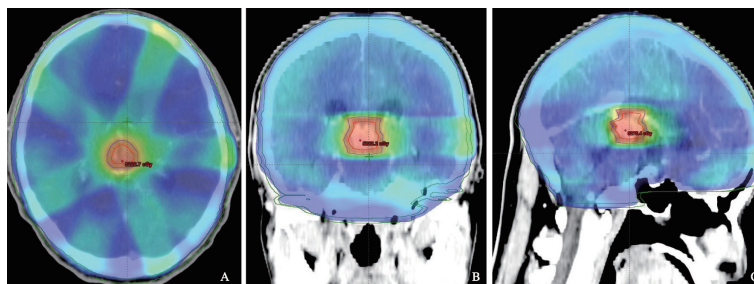


图2 PTV的4 000 cGy剂量云图横断面(A)、冠状面(B)及矢状面(C)分布

Fig. 2 Dose color wash of 4 000 cGy for PTV on transverse (A), coronal (B), and sagittal (C) plane

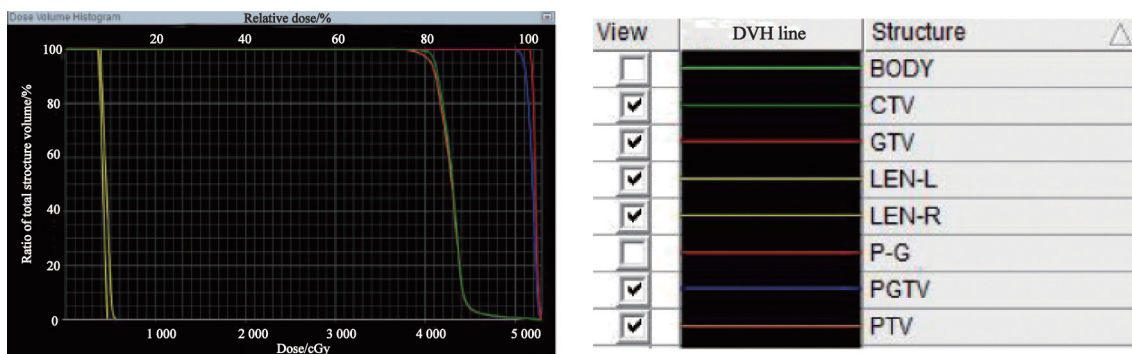


图3 各靶区及正常组织的DVH

Fig. 3 DVH for different targets and organs at risk

2.2 放疗相关的急性及晚期不良反应

全组放疗患者无1例出现与放射治疗相关的颅内出血、脑梗死或死亡。放疗期间常见的急性不良反应见表2。晚期不良反应见表3。

2.3 脑转移瘤的局部控制率

32例患者共73个脑转移灶，所有患者均完成随访。结果显示，9例(28.1%)患者获得CR，14例(43.8%)患者获得PR，8例(25%)患者获得SD，1例(3.1%)患者获得PD。放疗总有效率为71.9%，肿瘤的局部控制率为96.9%。在随访时间内，达CR患者中无1例出现放疗野内复发。

表2 放疗期间常见急性不良反应

Tab. 2 Frequent acute toxicities during radiotherapy

Acute toxicities	Grades for acute toxicities				n(%)
	I	II	III	IV	
Leukopenia	6(18.7)	0	0	0	
Thrombocytopenia	0	0	0	0	
Anemia	9(28.1)	0	0	0	
Vomit	10(31.3)	3(9.4)	0	0	
Nausea	11(34.4)	5(15.6)	0	0	
Epilepsy	0	4(12.5)	0	0	
Dizziness	7(21.8)	0	0	0	
Cognitive disorder	0	0	0	0	
Memory damage	4(12.5)	0	0	0	

表3 放疗后常见晚期不良反应

Tab.3 Frequent late toxicities after radiotherapy

Late toxicities	Grades for late toxicities				n(%)
	I	II	III	IV	
Cognitive disorder	8(25)	2(6.3)	0	0	
Memory damage	14(43.7)	4(12.5)	2(6.3)	0	
Brain necrosis	0	0	0	0	

2.4 生存分析

所有患者均顺利完成放疗计划。放疗后至末次随访期间，中位OS为10.3个月(4.0~15.0个月)。14例死于肿瘤，1年生存率为44%。生存曲线见图4。

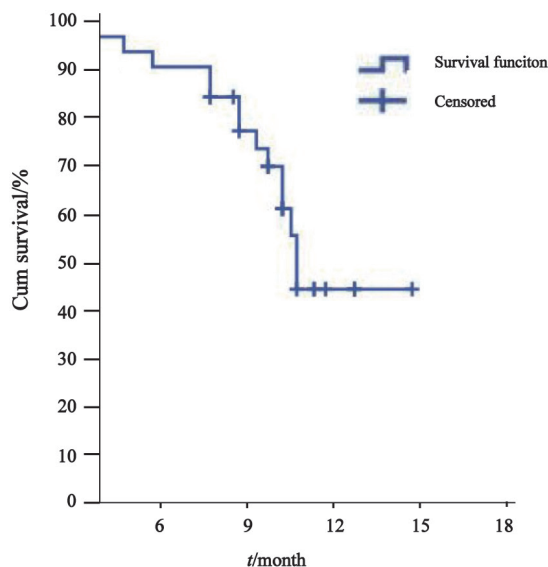


图4 全组患者的OS生存曲线

Fig. 4 OS for all patients

3 讨论

多学科治疗手段与分子靶向药物的应用一定程度可延长肺癌患者生存期，现代影像技术如MRI、PET-CT等的不断推广使确诊肺癌脑转移的发生率呈上升趋势。但这些患者的预后极差，若不治疗，中位OS通常仅1~2个月，若行经典的WBRT，仅可延长至4~6个

月^[15]。多项研究显示,对于WBRT后再针对瘤床推量可显著提高临床获益。Kondziolka等^[16]对合并2~4个脑转移灶的患者行WBRT(30 Gy/12 F)后再针对瘤床予SRS推量,结果发现,经WBRT+SRS患者的中位局部无复发生存时间显著长于仅单独行全脑放疗的患者(36个月 vs 6个月, $P=0.005$);其中位OS亦有延长趋势(11.0个月 vs 7.5个月, $P=0.22$)。RTOG 9508研究^[17]显示,与单独行WBRT患者相比,WBRT+SRS患者的生存优势显著($P=0.039$),且其KPS评分相对稳定甚至改善($P=0.03$)。虽然SRS具有定位准确、靶区内高剂量、周围剂量梯度跌落大和周围正常组织损伤小等优点,但其系在WBRT后执行,一定程度导致治疗时间的延长,会降低肿瘤的局部控制率^[18];其次,SRS定位固定的特殊性也在一定程度上降低了患者的耐受性;再次,因其与WBRT的治疗是分开进行的,两者的剂量计算无法统一,而这对靶区及邻近正常危及器官所受照射剂量的评估带来困惑。IMRT联合SIB可同时整合GTV和CTV的不同剂量需求,在同一治疗计划中统一评价靶区及周围危及器官的剂量分布,减少放疗次数,缩短放疗时间。剂量分布方面的研究显示,单弧容积IMRT应用于WBRT及瘤床SIB,100%全脑PTV及99.8%瘤床推量PTV可至少接受处方剂量的95%以上,且瘤床外的靶区剂量梯度较常规WBRT+SRS更陡峭^[12]。

本研究探讨了全脑IMRT(40 Gy/20 f)+瘤床SIB(共10 Gy,即总量50 Gy/20 f)治疗合并1~4个脑转移灶肺癌患者的靶区剂量分布、各种治疗相关的急性及晚期不良反应、脑部转移灶的控制率和OS等,结果满意。首先,采用全脑PTV常规分割4 000 cGy/20 F,而瘤床5 000 cGy/20 F(等效生物剂量BED=62.5 Gy, α/β 值取10)。该处方剂量模式相比其他方案(全脑3 750 cGy/250 cGy \times 15 F,瘤床5 250 cGy/350 cGy \times 15 F^[8];全脑3 000 cGy/300 cGy \times 10F,瘤床5 000 cGy/500 cGy \times 10 F^[9];全脑3 920~3 960 cGy/23 F,瘤床5 800~6 000 cGy/

23 F^[10];全脑3 000 cGy/300 cGy \times 10 F,瘤床6 000 cGy/600 cGy \times 10 F^[11];全脑2 000 cGy/400 cGy \times 5 F,瘤床4 000 cGy/800 cGy \times 5 F^[12];全脑3 000 cGy/250 cGy \times 12 F,瘤床5 100 cGy/425 cGy \times 12 F^[19])有一定的潜在优势:① 常规分割模式可潜在降低全脑放疗后的认知功能障碍;② 该处方剂量模式可能为最佳方案之一,目前对于肺癌放疗的最佳剂量没有一致结论,但认为60 Gy为标准剂量,超过该剂量并无显著临床获益^[20];③ 本研究的处方剂量均没超出脑干、视神经、视交叉和眼球等最高耐受剂量(5 400 cGy),可显著降低治疗计划制定及优化的难度,该方案可以获得非常陡峭的剂量梯度分布。其次,该方案可获得较低的急性及晚期不良反应。全组2级呕吐、恶心及癫痫发生率分别为9.4%、15.6%及12.5%,经积极对症治疗后均可缓解。1年后,仅2例(6.3%)患者出现2级认知功能障碍,4例(12.5%)患者出现2级记忆力损伤,2例(6.3%)患者出现3级记忆力损伤。该结果稍高于行海马保护的全脑WBRT+瘤床推量方案^[19,21]。保护海马的全脑WBRT也许是今后发展的方向。再次,该方案可获得较好的放疗总有效率(71.9%)、肿瘤的局部控制率(96.9%)及1年生存率(44%)。该结果与多个文献报道类似^[8,10,17]。

综上所述,对于合并1~4个脑转移灶的肺癌患者,行全脑5野IMRT(40 Gy/20 f)+瘤床SIB(共10 Gy,即总量50 Gy/20 f)治疗方案是可行的,可获得较佳的剂量分布与危及器官保护,治疗计划的制定与优化相对简单,治疗相关的急性及晚期不良反应低,可获得较佳的放疗总有效率和1年生存率。但其晚期不良反应的评价尚需继续随访。保护海马的脑转移灶放射治疗是今后发展的方向。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, ZHANG S, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010 [J]. *Ann Transl Med*. 2014, 2(7): 61-86.
- [2] SØRENSEN J B, HANSEN H H, HANSEN M, et al. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk

- groups, and prognosis [J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(9): 1474–1480.
- [3] LAGERWAARD F J, LEVENDAG P C, NOWAK P J, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43(4): 795–803.
- [4] GAVRILOVIC I T, POSNER J B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology [J]. *J Neurooncol*, 2005, 75(1): 5–14.
- [5] NCCN clinical practice guidelines in oncology—non small cell lung cancer, Version 2 (2016). Available: <http://www.nccn.org/>. Accessed 23 November 2015.
- [6] YAMAMOTO M, SERIZAWA T, SHUTO T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLCK0901): a multi-institutional prospective observational study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 387–395.
- [7] YAMAMOTO M, KAWABE T, SATO Y, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2–9 versus 10 or more tumors [J]. *J Neurosurg*, 2014, 121 Suppl: 16–25.
- [8] 刘莲花, 杨晓峰, 贺方学, 等. 肺癌脑转移瘤放疗方案比较临床疗效及预后分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(2): 143–146.
- [9] 应申鹏, 单国平, 于长辉, 等. 全脑放疗联合同期推量调强技术治疗多发脑转移瘤7例 [J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(1): 42–45.
- [10] 张九成, 皮国良, 何海翠, 等. 56例非小细胞肺癌脑转移行全脑调强放疗的疗效和预后因素分析 [J]. *华中科技大学学报医学版*, 2014, 43(3): 331–335.
- [11] RODRIGUES G, YARTSEV S, TAY K Y, et al. A phase II multi-institutional study assessing simultaneous in-field boost helical tomotherapy for 1–3 brain metastases [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 42.
- [12] LAGERWAARD F J, VAN DER HOORN E A, VERBAKEL W F, et al. Whole-brain radiotherapy with simultaneous integrated boost to multiple brain metastases using volumetric modulated arc therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(1): 253–259.
- [13] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247.
- [14] Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf].
- [15] LOHR F, PIRZKALL A, HOF H, et al. Adjuvant treatment of brain metastases [J]. *Semin Surg Oncol*, 2001, 20(1): 50–56.
- [16] KONDZIOLKA D, PATEL A, LUNSFORD L D, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(2): 427–434.
- [17] ANDREWS D W, SCOTT C B, SPERDUTO P W, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(9422): 1665–1672.
- [18] BESE N S, HENDRY J, JEREMIC B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(3): 654–661.
- [19] OEHLKE O, WUCHERPFENNIG D, FELS F, et al. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: Local tumour control and survival [J]. *Strahlenther Onkol*, 2015, 191(6): 461–469.
- [20] BEZJAK A, TEMIN S, FRANKLIN G, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18): 2100–2105.
- [21] GONDI V, PUGH S L, TOME W A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3810–3816.

(收稿日期: 2016-03-15 修回日期: 2016-06-02)