

伽玛刀立体定向放疗在中晚期非小细胞肺癌非手术治疗中的应用

陶云龙 姚建国 康怀鑫
(南昌大学医院伽玛刀治疗研究中心 江西南昌 330006)

摘要:目的:探讨伽玛刀立体定向放疗在中晚期非小细胞肺癌非手术治疗中的临床应用效果。方法:对 2018 年 1 月至 2019 年 1 月肿瘤科收治的中晚期非小细胞肺癌患者分别进行伽玛刀立体定向放疗、伽玛刀立体定向放疗同步辅助多西他赛/顺铂方案化疗和伽玛刀立体定向放疗序贯多西他赛/顺铂方案化疗,观察并比较三组临床疗效及安全性。结果:三组患者的治疗有效率和放疗性炎症发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);单纯放疗组患者的毒副反应发生率明显低于其他两组($P<0.05$),2 年内生存率明显低于放化联用组患者($P<0.05$);放化联用组患者的各方面心理症状评分均明显高于其他两组患者($P<0.05$);单纯放疗组患者饮食和精力两方面的躯体症状评分均明显低于其他两组患者($P<0.05$),呼吸方面的躯体症状评分明显高于其他两组患者($P<0.05$)。结论:伽玛刀立体定向放疗能够有效治疗中晚期非小细胞肺癌,与化疗联用可优势互补,且可耐受性和安全性良好。

关键词:非小细胞肺癌;中晚期;立体定向放疗;伽玛刀

中图分类号:R734.2 文献标识码:B doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.05.005

肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率均居首位,患者多为男性,且近年来发病率呈明显上升趋势,已经成为危害人类健康的主要疾病之一。该病以非小细胞型最为常见,临床症状不典型,常因病理类型、病灶位置、有无并发症和转移而异,且发病初期临床症状并不明显,甚至没有任何不适,即使出现咳嗽和呼吸困难等首发症状,也常被患者当作感冒和支气管疾病自行服药处理,所以很多患者确诊时病情已进展至中晚期,错过了最佳治疗时期^[1]。目前临床治疗肺癌首选手术切除癌变组织,但心肺手术指征严苛且预后并不理想,导致放化疗在癌细胞扩散转移相对较晚和生长分裂相对较慢的非小细胞肺癌的临床治疗中得到广泛应用。伽玛刀作为一种新型立体定向放疗技术,可以在传统三维适形放疗的基础之上进一步提高放射的靶向集中性,大大提高了单次放疗效果及安全性^[2]。本研究探讨伽玛刀立体定向放疗在中晚期非小细胞肺癌非手术治疗中的临床应用效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院肿瘤科 2018 年 1 月至 2019 年 1 月收治的中晚期非小细胞肺癌患者 90 例

为研究对象。其中男 51 例,女 39 例;年龄最小 43 岁,最大 69 岁;大细胞癌、鳞癌和腺癌分别有 6 例、22 例和 62 例。将患者随机分为单纯放疗组、放化联用组和放化交替组,每组 30 例。三组患者的肿瘤直径、病灶部位、病理类型等临床资料和年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者对研究内容知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 (1)单纯放疗组:将患者置于三维立体定向床上,让其取俯卧位或仰卧位,并利用床内的负压袋进行抽真空,使患者的治疗体位固定;嘱咐患者平静呼吸,对肺部病变区域缓慢进行增强 CT 薄层扫描,并将层距设定为 3~5 mm;根据所获图像资料,结合核准的体表标记点的 X、Y、Z 坐标参数和 N 线值等相关数据,利用 γ -TPS 系统进行三维立体重建,明确病灶位置,并通过治疗计划系统计算出大体肿瘤体积(纵隔淋巴结转移者包括同侧肺门);避开心包、脊髓和食管等敏感器官,围绕肿瘤进行外放,左右、前后和上下分别以 1 cm、1 cm 和 2 cm 为界,进而确定计划靶区,并利用治疗计划系统软件进行靶点排布和几何优化;根据病灶范围和中心靶区

部位,结合患者的年龄、身体状况和不良反应制定剂量处方,其中病灶在 3~5 cm 之间者总剂量、照射次数和分割剂量分别为 50 Gy、10 次和 5 Gy/ 次,计划靶区覆盖率和等剂量线比率可选择 80% 以上和 70%、90% 以上和 60%、100% 和 50%,病灶不足 3 cm 者总剂量、照射次数和分割剂量分别控制在 48~50 Gy、5~6 次和 8~10 Gy/ 次,计划靶区覆盖率和等剂量线比率一般为 100% 和 70%~80%; 将治疗计划用体积 - 剂量直方图进行评估,确认可用后输入伽玛刀治疗机,对原发病灶和转移淋巴结进行立体定向放疗,注意不要预防性照射纵隔区,并用线性二次方程计算生物有效剂量,控制心脏、食管和脊髓等敏感器官的放射剂量和双肺的放射范围,避免过度放疗^[3]。

(2) 放化联用组: 在伽玛刀立体定向放疗的同时,提前 1 d 口服 8 mg 地塞米松并连续服用 3 d, 第 1 天和第 8 天以生理盐水为溶剂分别静脉滴注 35 mg/m² 多西他赛和 35 mg/m² 顺铂; 第 29 天确定疾病未进展后以相同溶剂静脉滴注 75 mg/m² 多西他赛和 75 mg/m² 顺铂,以 3 周为 1 个周期进行巩固化疗,连续治疗 4 个周期,期间给予适量利尿药,并注意及时治疗恶心、呕吐、腹泻、便秘等不良反应^[4]。

(3) 放化交替组: 在伽玛刀立体定向放疗前后各以多西他赛 / 顺铂方案进行 2 个周期的化疗。

1.3 观察指标 比较三组患者治疗后的靶病灶影像学表现、临床症状、发生的毒副反应和 2 年内存活情况。靶病灶以基线病灶最大直径之和为衡量指标,并将病灶缩减率达到 30% 为疗效标准。临床症状根

据生命质量测定量表,结合患者主诉,从心理和躯体 2 个维度进行评估,评分与临床症状严重程度呈正比。

1.4 统计学方法 临床资料用 SPSS20.0 统计学软件分析。计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组病理疗效比较 单纯放疗组、放化联用组、放化交替组分别有 22 例 (73.33%)、23 例 (76.67%)、25 例 (83.33%) 治疗后目标病灶消失或基线病灶最大直径之和不超过治疗前的 70%, 治疗有效,三者治疗有效率无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表1 三组治疗后基线病灶最大直径之和比较[例(%)]					
组别	n	≥治疗前的 120%	为治疗前的 71%~120%	≤治疗前的 70%	同治疗前
单纯放疗组	30	2 (6.67)	6 (20.00)	20 (66.67)	2 (6.67)
放化联用组	30	2 (6.67)	5 (16.67)	20 (66.67)	3 (10.00)
放化交替组	30	1 (3.33)	4 (13.33)	21 (70.00)	4 (13.33)

2.2 两组症状疗效比较 放化联用组与单纯放疗组、放化交替组睡眠和情绪等方面的心理症状评分均差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 单纯放疗组与放化交替组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 单纯放疗组与放化联用组、放化交替组饮食、呼吸和精力等方面的躯体症状评分均差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 放化联用组与放化交替组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表2 三组治疗后临床症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)							
组别	n	食欲不振	呼吸困难	咳嗽气喘	失眠多梦	疲乏无力	焦虑烦躁
单纯放疗组	30	14.09± 1.25	38.37± 2.26	39.38± 2.22	21.70± 2.08	38.65± 2.04	36.97± 0.96
放化联用组	30	18.85± 1.46	34.29± 2.46	35.34± 2.65	25.57± 2.08	42.24± 2.78	39.27± 1.54
放化交替组	30	17.74± 1.68	35.85± 2.20	36.23± 2.84	22.47± 2.58	41.20± 2.40	35.28± 1.74

2.3 两组毒副反应发生情况比较 单纯放疗组、放化联用组、放化交替组发生胃肠道症状和骨髓抑制血象等放化疗毒副反应发生率低于其他两组 ($P < 0.05$); 单纯放疗组、放化联用组、放化交替组发生食管炎和肺炎等放疗毒副反应比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表3 三组毒副反应发生情况比较[例(%)]					
组别	n	胃肠道症状	骨髓抑制血象	食管炎	肺炎
单纯放疗组	30	7 (23.33)	8 (26.67)	4 (13.33)	5 (16.67)
放化联用组	30	14 (46.67)	16 (53.33)	6 (20.00)	5 (16.67)
放化交替组	30	15 (50.00)	14 (46.67)	6 (20.00)	4 (13.33)

2.4 三组疾病预后比较 单纯放疗组、放化联用

组、放化交替组生存期超过 2 年的分别有 8 例 (26.67%)、13 例 (43.33%)、11 例 (36.67%)，单纯放疗组 2 年内生存率明显低于放化联用组 ($P<0.05$)；单纯放疗组与放化交替组 2 年内生存率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；放化联用组与放化交替组 2 年内生存率比较无明显差异 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 三组患者 2 年内的生存状态比较[例(%)]

组别	n	远处转移	区域进展	局部控制	无进展
单纯放疗组	30	1 (3.33)	1 (3.33)	4 (13.33)	2 (6.67)
放化联用组	30	0 (0.00)	1 (3.33)	2 (6.67)	10 (33.33)
放化交替组	30	1 (3.33)	0 (0.00)	3 (10.00)	7 (23.33)

3 讨论

据统计，肺癌患者的 5 年生存率仅为 13%~16%，所以延长其生存期一直是治疗肺癌的临床研究重点难点^[5]。放化疗是目前临床除手术之外治疗肺癌的主要手段，其中化疗经过多年临床应用和不断完善，已经形成了以多西他赛、培美曲塞和顺铂等药物为主的成熟治疗方案。多西他赛二线治疗方案可提高晚期非小细胞肺癌患者疾病控制率，增强近期生存率，且不会明显增加不良反应，具非常重要的应用价值^[6]。老年晚期非小细胞肺癌患者运用培美曲塞治疗能提高疗效，改善生活状态，有效延长患者生存时间^[7]。在中晚期非小细胞肺癌手术中局部应用洛铂的临床疗效较好，可有效缓解患者病情，降低其不良反应发生率^[8]。在治疗晚期非小细胞肺癌时联合用药效果较好^[9]。

放疗在肺癌的非手术治疗中起步相对较晚，但发展前景广阔，胸部三维适形放疗和调强放疗副作用可以耐受，有比较好的近期疗效，无严重不良反应，有助于提高肿瘤的局部控制率，改善患者生活质量^[10]。尤其是伽玛刀等新型放疗技术的出现，大大提高了放疗的临床应用价值。临床研究发现，中晚期非小细胞肺癌不经过手术治疗，单纯的放疗或化疗往往难以取得理想疗效。因此，目前临床提倡联合应用放化疗来提高肺癌的非手术治疗效果，常见的联用方法有同步法和序贯法。同步放化疗较序贯放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌具有更佳的临床疗效，虽会增加患者放射性肺炎及放射性食管炎发生率，但患者耐受性良好，治疗结束后生活质量逐渐改善，

值得临床推广^[11]。相比于序贯放化疗，晚期非小细胞肺癌患者应用同步放化疗疗效更佳，可降低肿瘤标志物水平，但不良反应发生率较高^[12]。同步放化疗和序贯放化疗对老年局部晚期非小细胞肺癌的效果存在差异，其中同步放化疗疗效更好，对免疫功能的损害更小，毒副反应更小，有利于更好地改善患者的预后，延长生存时间，值得推广和应用^[13]。

本研究由表 1 可见，单纯放疗组、放化联用组和放化交替组患者的治疗有效率分别为 73.33%、76.67%和 83.33%，三组比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，说明伽玛刀立体定向放疗与化疗一样，都是中晚期非小细胞肺癌的有效非手术治疗手段，这主要是因为伽玛刀通过多个钴源旋转聚焦，使放射剂量分布与粒子植入相似，将其高度集中起来并填充入靶区，进而发挥出“刀”的作用，破坏 DNA 分子，抑制癌细胞增殖。伽玛刀根据立体几何定向原理，将病变部位作为靶点，采用伽玛射线聚焦照射摧毁病灶，焦点越小，焦点处对病变组织的杀伤力就越强，对焦点外健康组织的伤害就越小^[14]。由表 2 可见，三组患者的心理症状评分，放化联用组>单纯放疗组、放化交替组 ($P<0.05$)；呼吸方面症状评分，单纯放疗组>放化联用组、放化交替组 ($P<0.05$)；饮食和精力方面症状评分，单纯放疗组<放化联用组、放化交替组 ($P<0.05$)，说明伽玛刀立体定向放疗能够辅助化疗缓解中晚期非小细胞肺癌患者的不适症状，但同样会影响其身心健康，这主要是因为伽玛刀通过高分次剂量模式虽然增加了靶区剂量，提高了放疗的生物利用率，加大了单次非手术治疗力度，但窄束穿射正常组织时也不可避免地造成了损伤。由表 3 可见，单纯放疗组、放化联用组和放化交替组患者的放射性炎症发生率分别为 30.00%、36.67%、33.33%，三组比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；其他放化疗毒副反应发生率：单纯放疗组<放化联用组、放化交替组 ($P<0.05$)，说明伽玛刀立体定向放疗对中晚期非小细胞肺癌患者产生的毒副作用具有独立性，与化疗互不干扰，两者不存在联用禁忌。这主要是因为伽玛刀利用 γ 射线透过皮肤及皮下组织直接作用于癌细胞内的 DNA 分子，多西他赛和顺铂分别通过血液循环间接作用于癌细(下转第 25 页)

痛、恶心等症状,并利于排出胆囊积液,减少局部炎症物质浸润,抑制毒素吸收,避免胆源性肝损害^[14-15]。腹腔镜手术前先行 PTGD 可加快胆囊及周围组织水肿消退,增大手术视野,为后续腹腔镜手术开展创造良好条件,从而降低手术难度,最大程度减低手术损伤,降低术后并发症风险。

综上所述,PTGD 联合腹腔镜手术可于早期减轻胆囊部位炎症反应,加快局部水肿消退,降低 TBIL、IBIL、ALP、AMY 水平,从而提高手术治疗效果,减轻机体损伤,减少术后并发症发生。

参考文献

[1]张立献,王国珍,韩雪,等.腹腔镜胆囊切除术联合生长抑素在急性胆囊炎患者中的应用研究[J].临床和实验医学杂志,2018,17(6):640-644.
[2]王青峰,张明,汪源,等.腹腔镜下三孔法胆囊切除术治疗急性胆囊炎患者的临床疗效及手术指标观察[J].贵州医药,2018,42(9):1095-1097.
[3]李进.腹腔镜手术对胆囊结石合并急性胆囊炎患者机体应激及免疫功能的影响[J].河北医学,2017,23(9):1440-1444.
[4]席广利,董浩.腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎的效果及预后[J].临床肝胆病杂志,2018,34(2):332-336.
[5]殷强,胡勇军,晏华军,等.经皮经肝胆囊穿刺置管引流术治疗老年急性胆囊炎的疗效分析[J].中国普外基础与临床杂志,2017,24(12):1521-1523.

(上接第 21 页)胞内的微管网状结构和 DNA 分子,虽然都能达到抑制增殖的效果,但途径和机理不同。由表 4 可见,三组患者的 2 年内生存率,单纯放疗组<放化联用组($P<0.05$),说明伽玛刀立体定向放疗联合化疗能够有效提高中晚期非小细胞肺癌的远期非手术治疗效果。这主要是因为伽玛刀通过高分次剂量模式减少了分割次数,提高了单次治疗效果,可在短时间内抑制癌细胞的再增殖,有效控制肿瘤局部进展,而多西他赛和顺铂除了自身的抗肿瘤作用外,还都能够增强细胞的放射敏感性,两者联用可发挥协同治疗作用。

综上所述,在中晚期非小细胞肺癌非手术治疗中辅以伽玛刀立体定向放疗,能够有效清除靶病灶,缓解不适症状,延长患者的存活时间,有利于其身心健康,且不会增加治疗风险,具有优质和长效的优点,值得在临床推广使用。

参考文献

[1]张丽,刘汝泉,王贺,等.安罗替尼联合伽玛刀治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效[J].医药论坛杂志,2020,41(6):48-52.
[2]马震宇,曹海英,张建宇,等.体部伽玛刀治疗中晚期非小细胞肺癌

[6]张宇航,马艳波,杜青.经皮经肝胆囊穿刺引流联合腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎手术时机的选择[J].中华普通外科杂志,2018,33(5):366-368.
[7]中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.急性胆囊炎中西医结合诊疗共识意见[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(10):805-811.
[8]皮儒先,龙玉屏,樊惠菱,等.腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎并发胆结石的安全性及预后评估[J].重庆医学,2018,47(2):198-199,202.
[9]赵磊,刘晓政,郭磊,等.大剂量利胆胶囊联合左氧氟沙星治疗急性胆囊炎的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(11):2196-2200.
[10]蒲仕强.腹腔镜切除术治疗老年急性胆囊炎的临床观察[J].老年医学与保健,2017,23(6):564-566.
[11]程廷涛,丁钧.PTCD 联合腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎患者的疗效分析[J].重庆医学,2019,48(6):1058-1061.
[12]康利民,郑永,施红宁,等.急性胆囊炎单孔腹腔镜胆囊切除术与传统腹腔镜手术的对比研究[J].腹腔镜外科杂志,2017,22(11):835-838.
[13]王新宁,卜震.应用腹腔镜治疗急性胆囊炎的手术时机及其对临床疗效的影响[J].江苏医药,2018,44(5):577-579.
[14]王运昌,张周龙,梅文娟,等.超声引导下经皮经肝胆囊穿刺置管引流治疗老年急性胆囊炎的价值[J].中国超声医学杂志,2017,33(10):907-909.
[15]杨明,刘金龙,张学军.经皮肝胆囊穿刺引流术联合腹腔镜胆囊切除术序贯治疗急性胆囊炎的疗效与时机[J].中国普通外科杂志,2019,28(8):923-928.

(收稿日期: 2021-11-14)

96 例临床分析[J].现代肿瘤医学,2017,25(8):1220-1223.
[3]许恒,童皖宁,卓安山,等.伽玛刀联合培美曲塞/卡铂同步与序贯治疗局部晚期非小细胞肺癌临床观察[J].海军医学杂志,2016,37(4):302-305,309.
[4]俞东,周福祥,胡贤主,等.局部晚期非小细胞肺癌体部伽玛刀联合 DP 方案治疗临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(17):1404-1408.
[5]陆婉玲,李富军,王倩云,等.全身伽玛刀联合多西他赛治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].陕西医学杂志,2014,43(3):320-322.
[6]钱强.多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌中位生存期及安全性观察[J].医学理论与实践,2019,32(24):4003-4004.
[7]刘水英.培美曲塞、多西他赛应用于老年晚期非小细胞肺癌患者二线化疗的效果对比分析[J].健康必读,2021(19):46-47.
[8]黄雷,陈亮.在中晚期非小细胞肺癌手术中局部应用洛铂的临床疗效[J].当代医学论丛,2021,19(15):118-119.
[9]耿帅,郭宏举.多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的 Meta 分析[J].河北医学,2020,26(4):620-625.
[10]贺富丽,贺蛟,王志志,等.68 例中晚期非小细胞肺癌三维适形调强放疗的疗效观察[J].健康大视野,2019,27(17):207.
[11]李明耀,项振飞,王巾帼,等.同步放化疗与序贯放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床效果比较[J].中国基层医药,2019,26(7):868-872.
[12]王燕霞,王新森,郭君兰.同步放化疗与序贯放化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的对比分析[J].临床研究,2021,29(11):18-19.
[13]孙岩.老年局部晚期非小细胞肺癌采用序贯放化疗和同步放化疗治疗的效果分析[J].中国实用医药,2021,16(12):112-115.
[14]马青芬,周洁.伽玛刀三维立体定向孔的测量方法[J].机械工程师,2019(12):127-128.

(收稿日期: 2021-11-10)