

CT 引导下三维后装治疗周围型非小细胞肺癌肺内转移灶的疗效观察^{*}

向 莉,张振华,庞皓文,杨 波,林 盛[△],吴敬波(泸州医学院附属医院肿瘤科,四川泸州 646000)

【摘要】 目的 评估三维后装治疗非小细胞肺癌(NSCLC)肺内转移灶的疗效及安全性。**方法** 选取 1 例 NSCLC 术后肺内转移患者,在 CT 引导下,采用肺插植放疗治疗肺内转移病灶。将 CT 扫描图像传至三维放射治疗计划系统,勾画靶区及正常组织,并三维重建。计划验收满意后,采用单次剂量为 30 Gy 后装放疗。**结果** 患者疗效评价达完全缓解,患者插植针植入过程中未出现气胸、血胸等不适。**结论** CT 引导下三维后装治疗周围型 NSCLC 肺内转移灶取得满意的局部控制,操作安全,不良反应小,但需要增加样本量和延长随访时间验证其临床实用性。

【关键词】 非小细胞肺癌; 转移; 后装

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.15.043 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)15-2243-03

中国是全球范围内最大的烟草生产国和消费国,而肺癌是最常见的吸烟相关的疾病,非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 85%^[1-2]。外科手术仍是早期 NSCLC 患者的首选治疗手段,但是大约 30% 的患者术后会出现局部或区域复发,是治疗失败的主要原因之一^[3-5]。术后局部复发的病灶如果比较局限,再次手术仍能获得较长的生存期^[6]。由于 NSCLC 术后肺内孤立转移的患者存在肺功能低下和病期较晚等原因,仅有少于 30% 的患者适合再手术,而 70% 以上的患者只能接受放射治疗与化学治疗,生存率低于再手术组,因此寻找新的局部补救治疗手段具有重要的临床意义^[7]。当予以有效生物剂量(BED)超过 100 Gy,局部控制率上升到 80% 以上^[8]。然而,对于常规外照射技术,由于邻近的正常组织剂量限制,导致无法实现高的肿瘤致死剂量。立体定向放射治疗(SBRT)具有快速剂量跌落梯度,可实现高剂量集中于较小的肿瘤区域,但是由于持续的呼吸运动,引起器官运动误差仍然是需要解决的问题^[9]。后装放疗具有对病变提供单次高剂量导致长时间细胞致死的优点,可以缩短治疗时间和更好的器官保护,相对于体外放射治疗技术,后装放疗可以提供更好的剂量曲线,而且呼吸对靶区的精度和可重复性的影响很小。经皮插植放疗用于肺内恶性肿瘤病灶治疗,国外的报道已证明其安全性、有效性和可行性^[10-12]。国内目前尚无对于 NSCLC 切除术后肺内孤立性转移灶的研究,本文旨在评价三维后装治疗 NSCLC 切除术后肺内孤立性转移灶的临床疗效和安全性,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 1 例 NSCLC(T1N1M0)术后 1 年出现孤立转移患者(男性,65 岁)进行 CT 引导下三维后装放疗。患者正电子发射计算机断层显像(PET/CT)检查诊断为肺内孤立性转移;肺外无病灶;CT 引导下经皮肺穿刺活检病理结果与首次一致;患者拒绝手术切除。

1.2 CT 引导下三维后装放疗 本治疗方案符合人体试验伦理学标准及赫尔辛基宣言,并取得伦理委员会的批准及患者知情同意。局部麻醉后,在 CT 引导下植入插植针,针间距为 1.0~1.5 cm。为了避免划伤胸膜,植入针时一定要小心,避免呼吸,最后 CT 扫描进行验证,确认所有的针都在正确的位置。

CT 扫描层厚为 2.5 mm,图像传至三维放射治疗计划系统(ONCENTRA)计划系统。危及器官(OAR)包括肺、心脏、食管和脊髓。靶区勾画完成后采用三维图像重建,高剂量率后装放疗使用铱-192 放射源。30 Gy(BED=120 Gy)单次剂量覆盖肿瘤靶区(GTV)90% 剂量曲线。因参照立体放射治疗经验,对于靶区体积不扩大以考虑临床靶区(CTV),即 CTV 和 GTV 概念等同^[13]。正常器官及肿瘤靶区计算剂量体积时均转换为等效生物学剂量。V20 是 OAR 接受大于或等于 20 Gy 的体积百分比,Dmax 为给定体积的最大剂量,Dmean 为危及器官的平均剂量,肺平均剂量(MLD)表示照射到双肺的平均剂量。为了在放疗后保护正常器官的功能,可以规定正常组织必须满足剂量-体积约束条件:(1)脊髓 Dmax≤45 Gy;(2)肺的 V20 和 V5 分别低于 30% 和 65%;(3)MLD 是不超过 20 Gy;(4)心脏的 V30 和 V40 分别小于 40% 和 30%;(5)食道 Dmean≤34 Gy,Dmax≤58 Gy。治疗结束后插植针拔出时患者屏住呼吸。患者在充分呼气时再次行胸部 CT,以检查任何延迟气胸或血胸。患者留院观察 24 h,同时与调强放疗(IMRT)进行模拟剂量学比较。采用 IMRT 方案时,CTV 外扩 8 mm,计划靶区(PTV)在 CTV 的基础上头脚方向外扩 1.5 cm,轴向平面外扩 1 cm,不超过正常器官边界。比较 2 种照射方式下危及器官的剂量。

1.3 化疗方案 患者第 1 天和第 8 天采用吉西他滨 1.25 g/m² 静脉滴注,第 2 天采用卡铂 350 mg/m² 静脉滴注的方案进行化疗。化疗周期为 21 d。

1.4 并发症的评估 在插植时或随后 1 周内发生的并发症被定义为围手术期并发症。严重并发症定义为危及生命,并需要延长住院时间和紧急医疗救治。轻度的并发症包括轻度血丝痰、血胸、气胸等,不需要任何复苏措施。

1.5 疗效和毒性评价标准 依据实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST)评价治疗疗效。放疗的相关性毒性参照放射治疗肿瘤组(RTOG)/欧洲组织研究和治疗癌症(EORTC)标准评估急性或晚期不良反应,预期的随访期为 2 年。植入 3 周后行 PET/CT,以后每 3 个月行胸部 CT 检查。

2 结 果

2.1 并发症及毒性评估 患者已随访 1 年。患者后装治疗结

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81201682)。

△ 通讯作者,E-mail:lslinsheng@163.com。

束后复查胸部 CT 未出现气胸、血胸等不良反应。患者诉穿刺点疼痛,疼痛分级(VAS 评分)为 3 分,24 h 后自行缓解。患者接受了 4 个周期的吉西他滨+卡铂化疗。化疗过程中出现Ⅲ度白细胞下降,予以升白细胞治疗恢复正常。随访过程中胸部 CT 未出现放射性肺炎改变。

2.2 疗效评估 患者放疗后 3 周复查 PET/CT 肿瘤体积无明显变化,但发现部分肿瘤出现坏死,标准摄取值(SUV)由治疗前的 7.6 下降至 4.3。治疗后 3 个月复查胸部 CT 疗效评价达完全缓解(CR),随访 1 年时患者未出现复发及转移征象。

2.3 剂量学评估 换算为等效生物学剂量进行计算,患者后装放疗 GTV 的 D90 为 134.3 Gy,D95 为 120.4 Gy;双肺 V30 为 5.33%,V20 为 8.05%,V5 为 16.20%,MLD 为 10.2 Gy;食道 Dmean 为 11.7 Gy,Dmax 为 38.9 Gy;脊髓 Dmax 为 30 Gy;心脏 V30 和 V40 均为 0.00%。采用调强放疗(IMRT)模拟剂量比较时,PTV D90 为 120.0 Gy,D95 为 119.0 Gy;双肺 V30 为 9.10%,V20 为 14.50%,V5 为 28.10%,MLD 为 11.4 Gy;食道 Dmean 为 13.7 Gy,Dmax 为 63.0 Gy;脊髓 Dmax 为 38.1 Gy;心脏 V30 和 V40 也均为 0.00%。见表 1。

表 1 后装放疗与调强放疗剂量比较

剂量指标	后装放疗	调强放疗
GTV		
D90(Gy)	134.30	120.0
D95(Gy)	120.40	119.0
双肺		
V30(%)	5.33	9.1
V20(%)	8.05	14.5
V5(%)	16.20	28.1
MLD(Gy)	10.20	11.4
食道		
Dmean(Gy)	11.70	13.7
Dmax(Gy)	38.90	63.0
脊髓		
Dmax(Gy)	30.00	38.1
心脏		
V30(%)	0.00	0.0
V40(%)	0.00	0.0

3 讨 论

高剂量放疗可以提高肺癌的局部控制率和总生存率,但是肺组织的耐受性限制了对肿瘤照射剂量的提高。放射性肺炎是胸部照射最常见的严重并发症和剂量限制因素,目前尚缺乏有效防护手段,对肺实质的损伤较为严重,最终发展为不可逆转的放射性肺纤维化,一旦发生将会严重影响患者生活质量,甚至可成为致死的直接原因^[14]。而放射性肺炎与肺的受照体积密切相关。由于组织间放疗的剂量梯度可以将高剂量集中在很小的区域,这些剂量限制影响对于近距离放疗中几乎可以忽略不计。基于理论原理,后装放疗优于任何形式的外照射治疗。

近年来,CT 引导下射频消融术成为一种不适合手术治疗的原发性或转移性肺肿瘤的新的局部治疗手段,但可能出现严重肺损伤或者死亡,治疗后的病死率可达 5.6%^[15]。气胸是常见的并发症,有 28.4% 发生气胸,9.8% 患者需要胸腔闭式引流,还包括热损伤邻近结构导致穿孔、出血、疼痛等^[16]。经皮植入碘-125(I-125)粒子已广泛用于周围型肿瘤,但仍存在粒子迁移或关键结构(如肺动脉)的高剂量有关的严重并发症。同时存在医务人员遭受辐射暴露的危险^[17]。

NSCLC 术后单发转移的治疗应该在患者身体条件允许的

条件下首选局部治疗,同时辅以全身治疗以提高局部控制率。但由于患者首次治疗已行肺叶切除,多数肺癌患者合并肺部慢性疾患,再次手术存在一定安全隐患。立体放射治疗由于其满意的剂量分布在肺癌中广泛使用。但由于持续的呼吸运动引起的器官运动误差仍可能导致肿瘤脱靶。呼吸门控技术可在一定程度上控制呼吸对肿瘤靶区的影响,能精确勾画靶区位置,但由于其技术复杂,费用昂贵,目前无法广泛开展。

最近,已有研究报道了 CT 引导下后装放疗治疗 NSCLC 取得令人满意的结果。这一方法已被认为是肺部恶性肿瘤一种新型的、可行的、微创治疗方法。因为施源管相对于肿瘤具有恒定的位置,呼吸运动不是 CT 引导下组织间插植放疗的制约因素。虽然这种治疗的经验是相对有限,但它在提高患者局控率,改善患者生存质量有非常大的潜力。

采用 CT 引导下后装放疗治疗 NSCLC 术后复发患者,该例患者在治疗后 3 周,患者 PET/CT 显示肿瘤 SUV 由 7.6 下降至 4.3,说明单次高剂量的插植放疗已引起肿瘤细胞的早期凋亡。治疗过程中患者无气胸、血胸、呼吸困难及心悸等不良反应,治疗 3 个月后疗效评价 CR,随访 1 年时患者仍达到满意的局部控制。Sharma 等^[18]报道其 1 年局控率为 75%,与其使用 1 根插植针治疗 4 cm 以内的肿瘤导致剂量分布不均有关。根据巴黎系统剂量分布要求对直径大于 1.5 cm 的病灶需要使用多针以充分覆盖,获得均匀的剂量分布,因此可以确定针间距为 1.0~1.5 cm,从而获得满意的剂量分布。

CT 插植放疗在 NSCLC 术后转移患者的治疗中显示出不良反应低,局控好的优势,但由于随访时间短,病例数少,因此需要增加样本量来验证其临床实用性。

参考文献

[1] Gu D, Kelly TN, Wu X, et al. Mortality attributable to smoking in China[J]. N Engl J Med, 2009, 360(18): 150-159.

[2] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-2550.

[3] Saynak M, Veeramachaneni NK, Hubbs JL. Local failure after complete resection of N0-1 non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011, 71(2): 156-165.

[4] Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients[J]. Cancer, 2009, 115(22): 5218-5227.

[5] Dai Y. Survival analysis of 220 patients with completely resected stage-Ⅱ non-small cell lung cancer[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(5): 538-544.

[6] Kodama H, Yamakado K, Takaki H, et al. Lung radiofrequency ablation for the treatment of unresectable recurrent non-small-cell lung cancer after surgical intervention [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(3): 563-569.

[7] 刘宝东, 刘磊, 胡牧, 等. 肺癌切除术后肺内孤立性转移复发灶的射频消融治疗[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(6): 460-464.

[8] Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase Ⅱ trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(20): 3290-

- 3296.
- [9] Ikushima H, Balter P, Komaki R, et al. Daily alignment results of in-room computed tomography-guided stereotactic body radiation therapy for lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(2): 473-480.
- [10] Imamura F, Chatani M, Nakayama T, et al. Percutaneous brachytherapy for small-sized non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1999, 24(3): 169-174.
- [11] Riceke J, Wust P, Wieners G, et al. CT-guided interstitial single-fraction brachytherapy of lung tumors: phase I results of a novel technique[J]. Chest, 2005, 127(6): 2237-2242.
- [12] Peters N, Wieners G, Pech M, et al. CT-guided interstitial brachytherapy of primary and secondary lung malignancies: results of a prospective phase II trial[J]. Strahlenther Onkol, 2008, 184(6): 296-301.
- [13] Videtic GM, Hu C, Singh A, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Protocol 0915: A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(2): S3.
- [14] 张晓晶, 孙建国, 孙洁, 等. 肺癌三维适形放射治疗所致放射性肺炎的相关因素分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(11): 1065-1068.
- [15] Powell JW, Dexter E, Scalzetti EM, et al. Treatment advances for medically inoperable non-small-cell lung cancer: emphasis on prospective trials [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(9): 885-894.
- [16] Simon CJ, Dupuy DE, Dipetrillo TA, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients[J]. Radiology, 2007, 243(1): 268-275.
- [17] Trombetta MG, Colonlas A, Makishi D, et al. Tolerance of the aorta using intraoperative iodine-125 interstitial brachytherapy in cancer of the lung[J]. Brachytherapy, 2008, 7(1): 50-54.
- [18] Sharma DN, Rath GK, Thulkar S, et al. Computerized tomography-guided percutaneous high-dose-rate interstitial brachytherapy for malignant lung lesions[J]. J Cancer Res Ther, 2011, 7(2): 174-179.

(收稿日期: 2015-02-15 修回日期: 2015-04-10)

• 临床探讨 •

6 例维吾尔族患者 A₃B 亚型检测与血清学分析^{*}

宋小川¹, 李凌波^{2△} (1. 新疆医科大学第一附属医院输血科, 乌鲁木齐 830011; 2. 长春博迅生物技术有限公司, 长春 130102)

【摘要】 目的 对新疆维吾尔族患者中 A₃B 亚型进行血清学检测并分析, 为临床安全输血提供借鉴。方法 采用微柱凝集技术对住院患者进行常规血型检测, 对正定型为 AB 型, 且红细胞与抗-A 出现“混合视野”凝集的血型进一步结合血清学吸收放散试验等进行鉴定。**结果** 在 45 326 例维吾尔族患者中检出 AB 型 8 450 例, 其中红细胞与抗-A 出现“混合视野”凝集 6 例, 结合唾液 ABH 血型物质检测及吸收放散等试验最终判断该 6 例为 A₃B 亚型。**结论** A₃B 亚型由于其 A 抗原性较弱, 正定型容易误定为“B 型”, 为避免误判, 血型鉴定一定要做正反定型, 并注意观察凝集强度, 防止亚型漏检给临床输血带来隐患。

【关键词】 A₃B 亚型; 微柱凝集技术; 分析; 输血

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 15. 044 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)15-2245-03

ABO 血型亚型是表型, 主要是经血型血清学试验以抗原性弱为主要特征的多种表型, A₁ 和 A₂ 是血型血清学方法确定的最重要的 A 型红细胞亚型, 其余还包括 A 的弱亚型 A₃、A_x、A_m、A_{el} 等, 其 A 抗原表达逐渐减弱, A₃ 型红细胞的特征是混合视野凝集, 即 A₃ 细胞与抗-A 和大多数抗-AB 孵育后出现一些由数个红细胞形成的小凝集块, 并被绝大部分游离的非凝集红细胞包围, 在微柱凝集技术则表现为离心后凝集的红细胞位于凝胶顶部而阴性红细胞沉于微柱凝胶的尖底部的双群(混合凝集)形式, A₃B 即是 AB 血型的一种亚型^[1-3]。ABO 血型的表型, 通常是由正反定型二者决定的, 正定型检测红细胞抗原, 反定型检测人血清中抗体, 由于部分 ABO 亚型由于其抗原性弱常表现为正定型凝集强度弱、混合视野凝集或正反定型不相符合, 因此只有正反方向 ABO 血型抗原和抗体的同时检测, 才能正确完整地进行 ABO 血型定型。本研究自

2013 年 1 月至 2015 年 1 月采用微柱凝集技术对 45 326 例维吾尔族患者血液标本进行 ABO 血型正反定型, 共检出 AB 型 8 450 例, 并对其中 6 例红细胞与抗-A 出现“混合视野”的血型进一步结合血清学吸收放散试验等进行鉴定, 最终判断为 A₃B 亚型, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 45 326 例血液标本来自新疆医科大学第一附属医院 2013 年 1 月至 2015 年 1 月收治的维吾尔族住院患者, 其中男 24 672 例, 女 20 654 例, 年龄 0~87 岁。AB 型中发现 6 例其红细胞与抗-A 出现“混合视野”凝集, 需进一步结合血清学吸收放散试验等进行鉴定。

1.2 试剂与仪器 ABODE 血型检测卡(微柱凝胶), ABO 血型反定型试剂盒(人血红细胞), 由长春博迅生物技术有限公司生产; 抗-A、抗-B 血型定型试剂(单克隆抗体)由北京金豪

^{*} 基金项目: 吉林省科技发展计划资助项目(20150307011YY)。

[△] 通讯作者, E-mail: lilingbo@bioxun. com。