

Observation of Body Gamma Knife Combined with Radiofrequency Ablation Therapy for Lung Metastases

Haifeng Du, Changhong Wei, Zuozhi Wang, Xiaoshan Bian, Zhenqiang Fu, Kun Qiao

Oncology Department, Shandong Hospital for General Armed Policemen, Jinan Shandong

Email: 13953104470@163.com

Received: Aug. 14th, 2015; accepted: Aug. 31st, 2015; published: Sept. 7th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To observe the treatment efficacy and toxicity reaction of lung metastases by using body gamma knife combined with radiofrequency ablation therapy. **Methods:** 10 cases of lung metastases patients were treated by gamma knife combined with radiofrequency ablation. The gamma knife treatment dose was 4 - 9 Gy, treat every other day, the number of treatment was 5 - 10 times with a total dose of 36 - 50 Gy; when tumor > 5 cm, it was treated with radiotherapy first, then after 1 - 2 weeks, radiofrequency ablation was applied; when tumor < 5 cm, radiofrequency ablation was applied first, after 1 - 2 weeks, radiation therapy was done, and the treatment of radiofrequency ablation only needed once. **Results:** after the treatment of 2 - 3 months, all patients were followed up, the complete remission rate was 20% (2/10), response rate was 70% (7/10), the total effective rate was 90% (9/10); bone marrow suppression was the main complication, the incidence rate was 60% (6/10). **Conclusion:** SBRT combined with RFA in the treatment of lung metastases, with mild side effects that can be tolerated, is worth the clinical promotion.

Keywords

Lung Metastases, Body Gamma Knife, Radiofrequency Ablation, The Recent Curative Effect

体部伽玛刀联合射频消融治疗肺转移瘤的疗效观察

杜海峰, 魏长宏, 王作志, 卞晓山, 傅振强, 乔坤

武警山东省总队医院肿瘤科, 山东 济南
Email: 13953104470@163.com

收稿日期: 2015年8月14日; 录用日期: 2015年8月31日; 发布日期: 2015年9月7日

摘要

目的: 观察体部伽玛刀联合射频消融治疗肺转移瘤的近期疗效和毒副反应。**方法:** 伽玛刀联合射频消融治疗10例肺转移瘤患者, 伽玛刀治疗剂量4~9 Gy/次, 隔日治疗一次, 治疗次数为5~10次, 总剂量为36~50 Gy; 肿瘤 > 5 cm的先行放疗结束后1~2周进行射频消融治疗, 肿瘤 < 5 cm的先行射频消融后1~2周进行放疗, 治疗1次即可。**结果:** 治疗后2~3个月所有患者得到随访, 其中完全缓解率20.0% (2/10), 部分缓解率为70.0% (7/10), 总有效率为90.0% (9/10); 骨髓抑制为主要并发症, 发生率为60.0% (6/10)。**结论:** SBRT联合RFA治疗肺转移瘤近期疗效好, 副反应轻可耐受, 值得临床推广。

关键词

肺转移瘤, 体部伽玛刀, 射频消融, 近期疗效

1. 引言

肺转移瘤是最常见的恶性肿瘤之一, 我院自2013年10月至2014年10月应用立体定向伽玛射线体部治疗系统(stereotactic body radiation therapy, SBRT, 又名体部伽玛刀)联合射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗肺转移瘤10例, 经临床随访观察, 近期疗效满意。现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

原发肿瘤部位和性质较明确者、初次接受放疗的肺转移瘤患者10例, 男8例, 女2例, 年龄45~68岁, 平均年龄57岁, 卡氏评分均 ≥ 70 分。发现肺转移瘤时间: 1~12个月, 平均6个月。首先出现肺部症状如咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难及咯血等6例; 无任何不适查体发现4例。原发肿瘤: 肺癌4例, 占40%, 直肠癌3例, 占30%, 乳腺癌2例, 占20%, 食管癌1例, 占10%。孤立单发转移病灶7例, 单侧多发3例, 双侧多发1例。未能行手术治疗的原因: 心肺功能差1例, 中重度糖尿病1例, 年龄过大或患者及家属拒绝手术8例。病灶 ≤ 3.0 cm 4例, 3.0~5.0 cm 5例, > 5.0 cm 1例。

2.2. 仪器设备

深圳玛西普公司生产的GMBS型SBRT, 治疗作用的原理是基于钴-60在衰变过程中释放的 γ 射线在病灶细胞产生的放射生物学效应。放射源体由25个钴源按一定经纬度排列沿中轴360度水平旋转, 使25束 γ 射线向焦点聚集。准直体上分布大小不等准直孔, 引导射线聚焦, 形成直径分别为15 mm、30 mm、50 mm不同焦点的高品质剂量场。治疗床分别作X、Y、Z三个方向的运动, 并按治疗计划的要求自动将病灶靶点准确移到射线焦点处。由于聚焦在焦点处形成很高的剂量, 使得玛西普GMBS型伽玛刀在治疗病灶的同时, 对周围健康组织的损害很小, 从而形成类似手术刀切除病灶的效果。

使用美国RITA射频消融系统, 主机能量设置为150 W, 射频发生频率为460 KHz, 使用设计独特的星型Starbust XL电极针, 展开后有3个不同层面排列的电极, 可实时多点位反馈治疗靶区域温度, 并一

次形成 5 cm^3 高温凝固区；退针前开动电凝程式，以防止针眼出血及针道转移；该机可通过联机电脑实时记录治疗过程中的所有数据。RFA 的抗癌机制是热损伤。利用射频消融仪中的电子发生器产生的高频射频波(460~500 KHz)，通过插入肿瘤组织中的射频消融仪电极针，激发组织细胞产生高速离子震荡，离子相互撞击产生高热($90^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$)，局部高温使肿瘤细胞迅速发生变性坏死，从而达到治疗的目的。

2.3. 方法

2.3.1. 定位扫描

2013 年 10 月至 2014 年 10 月 10 位患者于总队医院肿瘤放疗中心 CT 室行定位扫描，体部定位床内用真空成形袋(又称体模)将患者按治疗体位进行固定塑形，治疗体位根据肿瘤在胸腔中的位置采用仰卧或俯卧(即病灶靠前采用仰卧位，反之则采用俯卧位)，在靶区安放定位标尺(N 形线)，让患者平静呼吸，并给予腹压带固定腹部，扫描范围包括胸廓入口至肋膈角，层厚为 5 mm，病灶区域包括病灶上下 2 cm 范围，确定靶区范围和临近器官的关系。根据病情决定是否进行增强 CT 扫描。用重复摆位架在病灶附近适当位置选 4 个点作表标记，并记录该标记点的 X、Y、Z 坐标值，并仔细核对。

2.3.2. 治疗计划

将获得的 CT 图像资料通过网络传输到治疗计划系统工作站，进行体表轮廓定义、敏感器官勾画和三维重建。靶区在肺窗上勾画，并与纵隔窗比较。CT 图像所见到大体肿瘤靶体积(gross target volume, GTV)，临床肿瘤靶体积(clinical target volume, CTV)在大体肿瘤靶区基础上外扩 8 mm，计划肿瘤靶体积(planning target volume, PTV)在临床靶区基础上前后左右外扩 5 mm，头脚方向外扩 10 mm，具体每一位患者外扩的范围根据呼吸活动度、病灶大小及位置、患者年龄、肺部基础疾病等情况而定。在靶区内布置靶点，计算剂量，显示三维剂量分布，通过覆盖靶区的剂量范围，决定处方剂量。

2.3.3. 治疗方法

根据放射生物学原理，大部分采用少分次、大分割的立体定向放射治疗[1]。在给靶区剂量时，肿瘤直径 $< 3\text{ cm}$ ，剂量分布良好，70%~80%等剂量曲线能够包括覆盖整个靶区，远离敏感组织者单次周边剂量 7~9 Gy，总剂量 36~42 Gy，分 5~6 次，隔日治疗 1 次；肿瘤直径 3~5 cm 者，用 60%~70%等剂量曲线能够包括覆盖整个靶区，远离敏感组织者单次周边剂量 5~8 Gy，总剂量 40 Gy，分 5~8 次，隔日治疗 1 次；肿瘤直径 $> 5\text{ cm}$ ，用 50%~60%等剂量曲线能够包括覆盖整个靶区，远离敏感组织者单次周边剂量 4~6 Gy，总剂量 40~42 Gy，分 7~10 次，隔日治疗 1 次。治疗总时间不超过 2 周。

采用剂量 - 体积直方图(Dose volume histogram, DVH)进行评估，控制脊髓、肺、食管等重要器官受照剂量，要求肺 V20 $< 25\%$ ，脊髓 $< 40\text{ Gy}$ ，食管 $< 50\text{ Gy}$ ，心脏平均受量 $< 35\text{ Gy}$ ，确定治疗计划无误后再将治疗计划传输到伽玛射线体部治疗系统进行治疗。对于影像上可见的肿大淋巴结一般另设靶区治疗，不做纵膈区域的预防照射。

射频消融根据肿瘤大小分为两组不同治疗形式，即肿瘤 $> 5\text{ cm}$ 的先行放疗结束后 1~2 周进行射频消融治疗，治疗 1 次即可；肿瘤 $< 5\text{ cm}$ 的先行射频消融后 1~2 周进行放疗，可行多靶点叠加消融。

2.3.4. 疗效评价标准

治疗结束后 2~3 个月进行近期疗效评价，比较治疗前后胸部 CT 图像观察肿瘤病灶退缩情况，根据实体瘤疗效反应评价标准[2]如下：完全缓解(complete remission, CR)可见肿瘤病灶完全消失，至少维持 4 周以上；部分缓解(partial remission, PR)肿瘤病灶减小 50%以上，维持 4 周以上无新病灶出现；无变化(no change, NC)肿瘤病灶缩小不到 50%或增大不超过 25%，无新病灶出现；恶化(partial deterioration, PD)肿瘤病灶增大 25%以上或出现新病灶；以 CR + PR 为总有效率。

2.3.5. 放射毒副反应评定

正常组织急性反应按 RTOG 标准评价[2]，主要观察骨髓抑制反应，肺、食管的放射副反应及恶心、呕吐等消化道副反应。

2.3.6. 统计学方法

应用 SPSS 10.0 统计软件，近期疗效、急性反应发生率采用直接计算法，生存率及局部控制率采用 Kaplan-Meier 法计算[3]。

2. 结果

2.1. 近期疗效

10 例患者中 CR 2 例，占 20.0%；PR 7 例，占 70.0%；NC 1 例，占 10.0%。伽玛刀治疗总有效率为 90.0% (结果见表 1)。

2.2. 放射反应

主要急性副反应有骨髓抑制反应(表现为白细胞或全血系细胞下降)、放射性肺炎及放射性食管炎、消化道反应。近半数患者治疗 1 周后表现乏力、食欲下降等，不需特殊处理，治疗结束后逐渐缓解。急性放射性肺损伤发生率 10.0% (1/10)，为 1~2 度；急性放射性食管损伤的发生率 20.0% (2/10)，为 1~2 度，经对症处理后症状缓解；骨髓反应主要为白细胞下降，总发生率 60.0% (6/10)，为 1~3 度，其中 3 度为 20.0% (2/10)，无 4 度抑制，经 G-CSF 皮下注射营养支持治疗后恢复正常，不影响治疗进行；胃肠道反应略重，发生率为 50.0% (5/10)，但经止吐、镇静及激素等药物处理均可顺利完成治疗，无放射性肺炎及放射性食管出血、穿孔等严重并发症(结果见表 2)。

3. 讨论

肺转移瘤症状随转移部位的不同而不同[4]，如果转移发生在肺间质，为孤立性结节时，常无临床症状；如果转移灶位于支气管内膜，患者可出现呼吸道症状。当转移瘤侵犯胸膜、主支气管或邻近结构时，可出现与原发性支气管肺癌相同的症状，如咳嗽、痰中带血丝、胸痛、胸闷、气急等。症状出现较早时，提示转移灶累及支气管。如果同时伴有纵隔转移，患者可表现为音哑、上腔静脉综合征、膈麻痹及食道或气管压迫症状[5]。

Table 1. The list of short-term efficacy of tumor

表 1. 肿瘤近期疗效表(%)

n	CR	PR	NC
10	20	70	10

Table 2. Acute radiation reaction conditions

表 2. 急性放射反应发生情况

项目	0 级	I	II	III	IV	总发生率(%)
白细胞下降		3	1	2		60
放射性肺炎			1			10
放射性食管炎		1	1			20
恶心呕吐		5				50

三维适形放疗是相对成熟的放疗技术[6]，以处方剂量适形覆盖病变范围，靶区剂量提高，周围正常组织和重要器官的受照剂量减少，在局部控制方面较常规放疗具有一定优势，但仍然受到肺、食道、心脏等器官最大耐受量的限制，靶区平均剂量一般仅在 60 Gy 左右，无法达到真正的肿瘤根治剂量，从而造成局部未控和复发的概率高，改变这一状况只能改进放疗技术，探索无创、有效而副作用更小的治疗手段是今后的放疗主攻方向[7]。

SBRT 是近十余年来发展起来的、我国独立知识产权的一种新型放疗技术[8]，是一种融立体定向技术和外科技术于一体，以治疗体部疾病为主的立体定向放射治疗设备；在临床上具有不开刀、不流血、无痛苦、高精度等特点，是放射治疗的一种特殊方法。SBRT 具有三高一低(高精度、高剂量、高治疗增益比和靶周正常组织剂量低)的优势，其特点是通过锥面旋转聚焦技术，以钴 60 作为放射源，通过立体定向将大剂量伽玛射线旋转聚焦于病灶，形成一个围绕焦点的高峰剂量区域，剂量强度从焦点中心向边缘呈同心圆状逐步衰减，靶外剂量递减陡峭，半影范围小，20%~80%等剂量线范围在 5~10 毫米，具有外科手术切除的特征，这一剂量学特点在提高靶区剂量的同时，极大程度地减少周围正常组织的剂量[9]。

RFA 抗癌机制是热损伤，作为一种新的局部治疗手段，是在影像引导下利用射频热效应引起瘤体凝固坏死、快速杀死肿瘤细胞、使肿瘤周围的血管组织凝固成一凝固带，有利于防止肿瘤复发转移而达到治疗肿瘤的目的，具有微创、安全、可重复进行等优点，越来越广泛地应用于肺癌的综合治疗[10]。一般认为放疗对肿瘤边缘的富氧细胞非常有效，但对肿瘤中心区的乏氧细胞效果较差，而这部分肿瘤细胞容易被射频消融杀死，因此两者具有互补作用[11]，可弥补各自的不足以增强疗效。我们认为对于不能手术的肺转移瘤，放疗后联合热消融能使并发症发生率相对较低并容易控制，对比任何一种单独治疗模式，联合治疗能改善生存率；根据不同病灶大小、健康因素、治疗中副反应等调整放射剂量的综合治疗结果显示全组近期有效率为 90.0%，治疗效果较好，且毒副反应较低。

总之，体部伽玛刀联合射频消融治疗肺转移瘤近期疗效好，副反应轻可耐受，二者充分发挥相互补充、相互协作的作用，能显著增强治疗效果，提高患者生存率，改善生活质量，值得临床广泛推广。

参考文献 (References)

- [1] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等 (2008) 肿瘤放射治疗学. 中国协和医科大学出版社, 北京, 1322-1330.
- [2] 于金明, 殷蔚伯, 李保生 (2003) 肿瘤精确放射治疗学. 山东科学技术出版社, 济南, 511-517.
- [3] 杜峰, 闫小燕, 李兆栋, 等 (2013) CT 导引经皮穿刺植入 ^{125}I 粒子治疗肺转移瘤(附 15 例报告). *医学影像学杂志*, **8**, 1223-1227.
- [4] 林雪莲, 孙全新 (2013) 伽玛刀治疗 167 例肺转移瘤的疗效与预后分析. *当代医学*, **8**, 41.
- [5] 邢志嵩 (2013) 28 例肺转移瘤的临床分析. *河南外科学杂志*, **2**, 14-15.
- [6] 李超, 杨力宝, 章斌, 等 (2013) 大分割三维适形放射治疗在肺部转移瘤中的应用. *中国医药指南*, **24**, 429-430.
- [7] 叶建平, 余飞, 徐文玲, 等 (2011) 体部伽玛刀治疗骨肉瘤肺转移疗效分析. *中国医药科学*, **17**, 21.
- [8] 蒋国樑, 刘泰福 (2001) 现代放射治疗学. 上海医科大学出版社, 上海, 555-602.
- [9] 孙守岐, 李宏斌, 主编 (2001) 体部伽玛刀治疗原理与临床应用. 四川大学出版社, 成都, 2215.
- [10] 刘宝东, 刘磊, 李岩, 等 (2011) 射频消融治疗 100 例肺部肿瘤的远期疗效. *中国肺癌杂志*, **4**, 335-339.
- [11] 张红丹, 崔燕海, 赵振军 (2013) 22 例肺癌射频消融术后的 CT 随访观察. *暨南大学学报(医学版)*, **2**, 231-234.