

DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.05.0527

· 论 著 ·

国产与进口精确放射治疗设备治疗淋巴瘤的疗效及毒性反应分析

李夏南¹, 李建雄², 陈亚林^{1*}

1. 北京大学人民医院放疗科, 北京 100044

2. 解放军总医院放射治疗科, 北京 100853

[摘要] **目的** 通过对比国产精确放射治疗设备和进口精确放射治疗设备治疗淋巴瘤的临床疗效, 明确国产精确放射治疗设备的优势与不足。**方法** 对使用国产和进口医用直线加速器的不同层级医院在治疗淋巴瘤方面进行调研并将其分为国产组和进口组, 回顾性分析两组患者的资料, 对比两组放射治疗设备品牌、近期疗效及急性毒性反应、危及器官剂量学参数及放射治疗费用的差异。**结果** 共收集到 10 家医院 101 例进行放射治疗的淋巴瘤患者资料, 进口组 77 例、国产组 24 例。进口组和国产组总有效率均较高, 分别为 88.3% (68/77)、87.5% (21/24), 差异无统计学意义 ($P=1.00$)。进口组和国产组血液学毒性 (>2 级) 发生率均较低, 分别为 1.3% (1/77) 和 8.3% (2/24), 差异无统计学意义 ($P=0.14$)。对两组结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的危及器官剂量学参数和急性毒性反应进行亚组分析, 两组的晶体最大剂量 (D_{\max})、视神经 D_{\max} 和腮腺平均剂量 (D_{mean}) 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 但双侧腮腺 D_{mean} 国产组较进口组有升高趋势 [左侧 (2 306.53 ± 1 119.66) cGy vs (1 279.44 ± 1 026.95) cGy, $P=0.16$; 右侧 (2 328.35 ± 1 009.76) cGy vs (1 303.79 ± 1 116.79) cGy, $P=0.17$]; 2 级口干发生率国产组较进口组有增加趋势, 但差异无统计学意义 [50.0% (2/4) vs 14.3% (1/7), $P>0.05$]。在放射治疗费用 [(26 743.9 ± 8 061.2) 元 vs (42 428.7 ± 14 744.7) 元] 和总住院费用 [(36 702.1 ± 12 225.8) 元 vs (50 192.7 ± 15 494.4) 元] 方面, 国产组均较进口组低 (P 均 < 0.01)。**结论** 国产精确放射治疗设备较进口精确放射治疗设备在治疗淋巴瘤的近期疗效方面未见明显差异, 而且治疗费用相对较低。但进口精确放射治疗设备危及器官受量更低, 急性毒性反应更少。

[关键词] 淋巴瘤; 精准放射治疗; 国产设备; 进口设备

[中图分类号] R 733.41

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2020)05-0527-08

Efficacy and toxicity analysis of domestic and imported precision radiotherapy equipment in the treatment of lymphoma

LI Xia-nan¹, LI Jian-xiong², CHEN Ya-lin^{1*}

1. Department of Radiotherapy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

2. Department of Radiotherapy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

[Abstract] **Objective** To clarify the advantages and disadvantages of domestic precision radiotherapy equipment by comparing the clinical efficacies of domestic and imported precision radiotherapy equipments in the treatment of lymphoma. **Methods** We investigated the treatments of lymphoma in hospitals of different levels using domestic and imported medical linear accelerators and divided them into domestic and imported groups. The data of patients in the two groups were retrospectively analyzed, and the radiotherapy equipment brand, short-term efficacy, acute toxicity, dosimetric parameters of organs at risk and the costs of radiation therapy were compared between the two groups. **Results** A total of 101 cases receiving radiation therapy for lymphoma in 10 hospitals were collected, including 77 cases in the imported group and 24 cases in the domestic group. The overall response rates were high in both groups, being 88.3% (68/77) in the imported group and 87.5% (21/24) in the domestic group, with no significant difference ($P=1.00$). The incidences of hematological toxicity (>grade 2) were low in both groups, being 1.3% (1/77) vs 8.3% (2/24), with no significant difference ($P=0.14$). Subgroup analysis was performed on the dosimetric parameters of organs at risk and acute toxicity of the two groups for extranodal nasal type NK/T cell lymphoma, and there were no significant differences in the maximal dose (D_{\max}) of the lens, D_{\max} of the optic nerve, or mean dose (D_{mean}) of the parotid gland between the two groups (all $P>0.05$). However, there was an increasing trend in the domestic group compared with the imported group for D_{mean} of bilateral parotid gland (left:

[收稿日期] 2020-01-07 **[接受日期]** 2020-03-27

[基金项目] 国家重点研发计划 (2016YFC0105714). Supported by National Key Research and Development Plan of China (2016YFC0105714).

[作者简介] 李夏南, 硕士, 主治医师. E-mail: doclxn@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 010-88325708, E-mail: ylchen_1023@sina.com

[2 306.53±1 119.66] cGy vs [1 279.44±1 026.95] cGy, $P=0.16$; right: [2 328.35±1 009.76] cGy vs [1 303.79±1 116.79] cGy, $P=0.17$). The incidence of grade 2 xerostomia in the domestic group was higher than that in the imported group, but the difference was not statistically significant (50.0% [2/4] vs 14.3% [1/7], $P>0.05$). The domestic group had significantly lower radiotherapy cost ([26 743.9±8 061.2] yuan vs [42 428.7±14 744.7] yuan) and total hospitalization cost ([36 702.1±12 225.8] yuan vs [50 192.7±15 494.4] yuan) than the imported group (both $P<0.01$). **Conclusion** There is no significant difference in the short-term efficacy of lymphoma treatment between the domestic radiotherapy equipment and the imported radiotherapy equipment, while the treatment cost of the domestic radiotherapy equipment is relatively low. However, the dosimetric parameters of organs at risk of imported radiotherapy equipment is lower and the acute toxicity is less.

[Key words] lymphoma; precision radiotherapy; domestic equipment; imported equipment

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(5): 527-534]

淋巴瘤是一种起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,可累及全身各组织器官。根据病理类型不同,淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)与非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)^[1]。近年来,淋巴瘤已成为发病率上升最快的恶性肿瘤之一。据最新统计,全球淋巴瘤新发病例约58.9万/年^[2],在美国淋巴瘤的发病率和致死率位列恶性肿瘤的前10位^[3]。我国淋巴瘤的发病特点是男性多于女性,城市多于农村;发病率位列男性恶性肿瘤的第10位,死亡率位列城市恶性肿瘤的第8位、农村恶性肿瘤的第9位^[4]。因此在全国范围内提高淋巴瘤的治疗水平是亟待解决的问题之一。放射治疗作为淋巴瘤的重要治疗手段之一,其精确实施主要依赖于医用直线加速器等硬件设备。既往进口医用直线加速器等精确放射治疗设备占据了我国放射治疗市场,因价格昂贵,主要分布于经济发达地区,这限制了我国基层医院的发展。随着我国医疗卫生事业的发展和科技力量的进步,一方面肿瘤放射治疗在广大基层医院不断开展,另一方面国产精确放射治疗设备成功研发并进入医疗市场,推动我国自主研发的大型医疗设备的发展、提高其市场占有率已成为当务之急。

基于上述问题,本研究着重从临床方面对比国产精确放射治疗设备和进口精确放射治疗设备治疗淋巴瘤的差异,以期国产精确放射治疗设备的发展提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 基于课题组提供的29家不同层级医院(包括拥有进口医用直线加速器及治疗计划系统的省级及以上的三级甲等医院或肿瘤专科医院和拥有国产医用直线加速器及治疗计划系统的市县级

医院)进行调查,对其中开展淋巴瘤放射治疗的单位遵循客观、可比原则进行深入调研,对比分析进口和国产医用直线加速器治疗淋巴瘤的疗效差异。因淋巴瘤相较于其他恶性肿瘤的发病率低,并且在基层医院诊治率低,故将HL与NHL均纳入本研究。入组标准:2016年1月至2017年11月病理活组织检查证实为HL或NHL,以放射治疗作为局部治疗手段;Ann-Arbor分期为I~IV期;年龄≥14岁;临床病历及放射治疗资料完整。排除标准:既往有放射治疗史;5年内曾患其他恶性肿瘤;肿瘤病灶已行手术完整切除(活组织检查除外);未行放射治疗或资料不完整;肌酐清除率<30 mL/min;有严重内科合并症,如无法控制的高血压、心脏功能衰竭等。

1.2 研究方法 为使各单位对淋巴瘤的放射治疗达到规范统一,参照美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2016版HL^[5]、2016版NHL临床实践指南^[6]及国际淋巴瘤放射学组(International Lymphoma Radiation Oncology Group, ILROG)淋巴瘤诊疗指南^[7-8]制定淋巴瘤放射治疗的临床规范。将包含临床资料及放射治疗物理剂量的调查问卷以电子邮件形式发放,汇总符合入组条件的病例资料,对其中问卷填写不完整的需进行二次补填以完善内容。根据医用直线加速器产地将全部患者资料分为进口组和国产组。

1.2.1 模拟定位 患者均采用CT模拟定位,并使用体膜体位固定装置。定位前需完善全身PET-CT或增强CT检查明确病变及靶区范围,定位CT扫描范围要求至少包括含照射区在内上下界各外扩5 cm。层厚3~5 mm,无静脉造影剂过敏者需行增强扫描。

1.2.2 靶区勾画及治疗计划设计 由于淋巴瘤病理类型复杂,放射治疗原则各有不同,此处仅列举本研究相关的放射治疗参数。结合NCCN及ILROG淋巴瘤诊疗指南^[5-8],淋巴瘤放射治疗总原则为受累野放射治疗(involved-site radiotherapy, ISRT),即靶区勾画范围为原发受累野淋巴结或受累区域^[9-11]。照射野参考化学治疗前范围,如化学治疗后淋巴结肿大消退,ISRT可使附近未受累器官(如肺、骨、肌肉或肾脏)免受照射。结外病变的ISRT:大多数器官尤其对于惰性病变,临床靶区(clinical target volume, CTV)为整个器官,如鼻腔等。结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(natural killer/T-cell lymphoma, NKTCL) I E期行扩大累及野照射, II E期需考虑颈部预防照射。一般而言,大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV):化学治疗后病灶。CTV:GTV外扩0.5~1 cm,并参照化学治疗前体积。计划靶体积(planning target volume, PTV):参照各中心摆位误差。头颈0.3 cm,胸腹0.5~0.6 cm,盆腔0.5~1.0 cm。考虑呼吸动度等器官运动。

放射治疗照射剂量:NKTCL受累区50~60 Gy,预防区45 Gy^[6,8,12]。照射技术:采用三维适形放射治疗(three dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)或调强放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)技术。危及器官(organ at risk, OAR)限制剂量依据肿瘤分布部位参照上述指南^[5-6]进行保护。此处列举个别OAR限制剂量:双侧视神经最大剂量(maximal dose, D_{max}) < 50 Gy, 双侧晶体 D_{max} < 8 Gy, 至少1侧腮腺平均剂量(mean dose, D_{mean}) < 26 Gy。

1.3 观察指标 调查问卷收集的内容包括医用直线加速器及治疗计划系统品牌;患者一般资料,如年龄、性别、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分;肿瘤特征,如原发灶部位、病理类型、临床分期;治疗方式;放射治疗相关剂量学参数,如治疗计划类型、靶区范围及剂量, OAR受量;放射治疗近期疗效及急性毒性反应;放射治疗费用等。

1.3.1 近期疗效评价 参照WHO实体瘤疗效评价标准,根据照射区肿瘤大小变化进行疗效判定。完全缓解(complete response, CR),即病灶完全消失;部分缓解(partial response, PR),即肿瘤两径乘积缩小 $\geq 50\%$;疾病稳定(stable disease,

SD),即肿瘤两径乘积缩小<50%或肿瘤体积增大<25%;疾病进展(progressive disease, PD),即出现新病灶或肿瘤两径乘积增大 $\geq 25\%$ 。总有效率(overall response rate, ORR)为达到CR及PR患者的比例。

1.3.2 急性毒性反应评价 按照美国放射治疗肿瘤协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)放射性损伤分级标准^[13]评估血液学毒性、放射性肺炎、放射性皮肤黏膜损伤等急性毒性反应。

1.3.3 剂量学评价 靶区评价PTV和GTV剂量。OAR受量评价指标包括双侧晶体 D_{max} 、双侧视神经 D_{max} 、腮腺 D_{mean} 等。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数和百分数表示,采用 χ^2 检验和Fisher精确检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 基本情况 共收集到10家医院从2016年1月至2017年11月淋巴瘤患者行放射治疗的相关资料。这10家医院分别为:北京大学人民医院、湖北省肿瘤医院、甘肃省肿瘤医院、山东省肿瘤医院、锦州医科大学第一附属医院、原解放军148医院、运城市中心医院、南阳市中心医院、铁岭市中心医院、邯郸市第二医院。其中所用进口医用直线加速器的型号为TrueBeam、Trilogy、Clinac iX(美国Varian公司),Axesse、Xio Z800(瑞典Elekta公司);国产医用直线加速器型号为XH600D、XH600E、XHA1400(山东新华医疗器械股份有限公司)。进口组治疗计划系统为Eclipse V10.0、Eclipse V13.5(美国Varian公司),Precise Plan 2.20(瑞典Elekta公司)、Prowess 5.30(美国Prowess公司);国产组治疗计划系统为FonicsPlan V12.09.04、CQL/3D-RTPS/D(成都奇林科技有限责任公司)。

共101例患者入组,其中进口组77例、国产组24例。两组患者一般临床特征见表1。两组患者在性别、年龄、ECOG评分、病理类型、原发灶部位、临床分期、B症状、靶区范围、治疗方式等方面的差异均无统计学意义(P 均>0.05)。进口组和国产组患者病理类型均以NHL多见,分别占90.9%(70/77)和87.5%(21/24);NHL中弥漫大B细胞淋巴瘤比例最高[52.9%(37/70)、52.4%

(11/21)], 其次为NKTCL [15.7% (11/70)、19.0% (4/21)]。在放射治疗计划设计方面,进口组和国产组治疗计划均以IMRT为主,但进口组的比例更高[87.0% (67/77) vs 58.3% (14/24)], 差异有统计学意义 ($P=0.002$)。

表1 进口组和国产组患者一般临床特征

Table 1 General clinical characteristics of patients in imported and domestic groups

Variable	Imported N=77	Domestic N=24	n (%) P value
Gender			0.701
Male	48 (62.3)	16 (66.7)	
Female	29 (37.7)	8 (33.3)	
Age (year)			0.993
≥50	45 (58.4)	14 (58.3)	
<50	32 (41.6)	10 (41.7)	
ECOG score			0.121
≤1	70 (90.9)	19 (79.2)	
>1	7 (9.1)	5 (20.8)	
Histopathological type			0.625
HL	7 (9.1)	3 (12.5)	
NHL	70 (90.9)	21 (87.5)	
DLBCL ^a	37 (52.9)	11 (52.4)	
FL ^a	6 (8.6)	1 (4.8)	
MZL ^a	6 (8.6)	2 (9.5)	
NKTCL ^a	11 (15.7)	4 (19.0)	
PTCL ^a	3 (4.3)	2 (9.5)	
ALCL ^a	3 (4.3)	0 (0)	
MCL ^a	2 (2.9)	1 (4.8)	
Others ^a	2 (2.9)	0 (0)	
Primary tumor site			0.937
Nodal type	36 (46.8)	11 (45.8)	
Extranodal type	41 (53.2)	13 (54.2)	
Clinical stage			0.182
I + II	56 (72.7)	14 (58.3)	
III + IV	21 (27.3)	10 (41.7)	
B symptoms			0.225
Yes	34 (44.2)	14 (58.3)	
No	43 (55.8)	10 (41.7)	
Target volume			0.932
Involved-field	68 (88.3)	22 (91.7)	
Extended-field	9 (11.7)	2 (8.3)	
Treatment			1.000
RT	6 (7.8)	2 (8.3)	
CT+RT	71 (92.2)	22 (91.7)	
RT technique			0.002
3DCRT	10 (13.0)	10 (41.7)	
IMRT	67 (87.0)	14 (58.3)	

^a: Proportion in NHL. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin's lymphoma; NHL: Non-Hodgkin's lymphoma; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; FL: Follicular lymphoma; MZL: Marginal zone lymphoma; NKTCL: Natural killer/T-cell lymphoma; PTCL: Peripheral T-cell lymphoma; ALCL: Anaplastic large cell lymphoma; MCL: Mantle cell lymphoma; RT: Radiotherapy; CT: Chemotherapy; 3DCRT: Three dimensional conformal radiotherapy; IMRT: Intensity-modulated radiotherapy

2.2 两组近期放射治疗疗效和急性毒性反应比较 在近期放射治疗疗效方面,进口组和国产组的ORR分别为88.3% (68/77)和87.5% (21/24), 差异无统计学意义 ($P=1.00$)。进口组仅1例患者出现PD, 是位于胸部的Ⅱ期HL, 国产组无PD患者。在急性毒性反应方面,进口组仅1例患者出现4级骨髓抑制, 其余均为2级及以下, 国产组3级和4级骨髓抑制各1例; 进口组和国产组血液学毒性 (>2级)发生率分别为1.3% (1/77)和8.3% (2/24), 差异无统计学意义 ($P=0.14$); 两组患者均未出现2级以上放射性肺炎、食管炎、肠炎、皮肤黏膜反应等严重不良反应。结果表明无论进口组还是国产组, 淋巴瘤整体放射治疗较敏感, 急性毒性反应发生率较低。

2.3 两组结外鼻型NKTCL的剂量学参数、近期疗效和急性毒性反应比较 本研究以治疗计划难度最大、对机器精度要求最高的I E~II E期结外鼻型NKTCL作为亚组进行分析, 比较进口组和国产组的OAR剂量学参数、近期疗效及急性毒性反应。进口组NKTCL共11例, 其中结外鼻型NKTCL I E~II E期7例, Ⅲ期2例、Ⅳ期1例; 原发灶位于胃部1例。国产组结外鼻型NKTCL I E~II E期共4例。照射剂量: I E期, 受累野照射50~56 Gy; II E期, 增加双颈部预防区PTV 45 Gy。计划设计均采用IMRT。全组仅10号患者行单纯放射治疗, 其余均联合化学治疗。见表2。

进口组男女比例为2.5 : 1 (男性5例, 女性2例), 中位年龄48 (26~65)岁。国产组患者均为男性, 中位年龄53 (45~78)岁。进口组和国产组结外鼻型NKTCL的OAR剂量学参数比较见表3, 两组间差异均无统计学意义 (P 均>0.05)。左侧晶体 D_{max} 国产组稍低于进口组 ($P=0.87$), 右侧晶体 D_{max} 进口组低于国产组 ($P=0.16$); 左侧视神经 D_{max} 进口组与国产组相近 ($P=0.92$), 右侧视神经 D_{max} 进口组低于国产组 ($P=0.67$); 双侧腮腺 D_{mean} 进口组有低于国产组的趋势, 但差异无统计学意义 ($P=0.16, P=0.17$)。

在近期放射治疗疗效方面,进口组和国产组ORR均为100%, 其中进口组CR率和国产组CR率分别为42.9% (3/7)、25.0% (1/4), 差异无统计学意义 ($P=0.576$)。在放射治疗急性毒性反应方面,仅国产组出现1例4级骨髓抑制; 进口组和

国产组的2级口干发生率分别为14.3% (1/7)、14.3% (1/7)、50.0% (2/4), 差异无统计学意义 (P>0.05); 进口组和国产组的2级黏膜反应发生率分别为

表2 进口组和国产组共11例结外鼻型NKTCL的剂量学参数、近期放射治疗疗效和急性毒性反应

Tab 2 Dosimetric parameters, short-term efficacy and acute toxicity of 11 cases of extranodal nasal type NKTCL in the imported and domestic groups

No.	Clinical stage	Tv	Dosimetric parameter of OAR (cGy)						Acute toxicity (grade)				Clinical response
			LC D _{max}	RC D _{max}	LON D _{max}	RON D _{max}	LPG D _{mean}	RPG D _{mean}	Muc	Mye	Der	Xer	
1 ^a	I E	IF	392.2	500.3	3 264.2	4 566.6	75.8	112.3	1	0	1	0	CR
2 ^a	I E	IF	436.5	413.6	4 473.7	4 543.2	677.1	434.8	1	0	0	1	PR
3 ^a	I E	IF	710.0	630.3	4 637.8	4 752.2	536.1	631.2	1	0	1	1	CR
4 ^a	I E	IF	387.4	430.6	4 235.7	3 952.2	594.5	512.7	1	1	1	1	PR
5 ^a	II E	P	685.8	653.4	4 269.0	4 768.3	2 400.7	2 514.1	2	0	1	2	CR
6 ^a	II E	P	262.2	257.3	3 150.3	3 050.6	2 286.5	2 250.3	1	1	1	1	PR
7 ^a	II E	P	532.3	480.6	4 335.2	4 592.1	2 385.4	2 671.1	1	1	1	1	PR
8 ^b	I E	IF	545.2	623.0	4 953.3	4 795.2	3 451.4	3 217.2	2	4	1	2	PR
9 ^b	I E	IF	450.0	679.2	4 569.2	4 879.8	959.2	1 033.5	1	1	1	1	PR
10 ^b	I E	IF	330.0	412.6	2 320.6	3 410.2	1 853.5	2 026.5	1	0	1	1	CR
11 ^b	II E	P	559.0	736.2	4 154.2	4 920.1	2 962.0	3 036.2	2	1	1	2	PR

^a: Imported group; ^b: Domestic group. NKTCL: Natural killer/T-cell lymphoma; Tv: Target volume; OAR: Organ at risk; IF: Involved-field irradiation; P: Prophylactic irradiation; LC: Left crystal; RC: Right crystal; LON: Left optic nerve; RON: Right optic nerve; LPG: Left parotid gland; RPG: Right parotid gland; D_{max}: Maximal dose; D_{mean}: Mean dose; Muc: Mucositis; Mye: Myelosuppression; Der: Dermatitis; Xer: Xerostomia; CR: Complete response; PR: Partial response

表3 进口组和国产组结外鼻型NKTCL的OAR剂量学参数比较

Tab 3 Comparison of OAR dosimetric parameters of extranodal nasal type NKTCL between imported and domestic groups

Group	n	(cGy), $\bar{x} \pm s$					
		LC D _{max}	RC D _{max}	LON D _{max}	RON D _{max}	LPG D _{mean}	RPG D _{mean}
Imported	7	486.63 ± 164.97	480.87 ± 135.10	4 052.27 ± 593.82	4 317.89 ± 621.70	1 279.44 ± 1 026.95	1 303.79 ± 1 116.79
Domestic	4	471.05 ± 105.79	612.75 ± 141.21	3 999.33 ± 1 165.75	4 501.33 ± 729.28	2 306.53 ± 1 119.66	2 328.35 ± 1 009.76
t value		0.17	-1.53	0.10	-0.44	-1.55	-1.51
P value		0.87	0.16	0.92	0.67	0.16	0.17

NKTCL: Natural killer/T-cell lymphoma; OAR: Organ at risk; LC: Left crystal; RC: Right crystal; LON: Left optic nerve; RON: Right optic nerve; LPG: Left parotid gland; RPG: Right parotid gland; D_{max}: Maximal dose; D_{mean}: Mean dose

2.4 进口组和国产组放射治疗费用比较 国产组的放射治疗费用 [(26 743.9 ± 8 061.2) 元 vs (42 428.7 ± 14 744.7) 元, P<0.01] 和总住院费用 [(36 702.1 ± 12 225.8) 元 vs (50 192.7 ± 15 494.4) 元, P<0.01] 均低于进口组, 表明在治疗费用方面, 国产医用直线加速器较进口医用直线加速器更具优势。

3 讨论

本研究旨在对比国产精确放射治疗设备和进口精确放射治疗设备对淋巴瘤治疗的临床疗效差异。在调查阶段我们发现, 相较于其他常见的恶性

肿瘤, 淋巴瘤在基层医院的诊治率较低, 进行放射治疗者较少。分析原因一方面由于农村淋巴瘤的发病率低于城市, 市县级医院接收的患者多来自周边农村及地区, 另一方面由于淋巴瘤病理及治疗异质性大, 对医师等综合诊治水平要求较高, 患者多集中就诊于省级以上三级甲等或肿瘤专科医院, 从而导致基层医院该病种数量相对减少。国产精确放射治疗设备在临床应用时间相对较短, 经过反复多次调研, 收集国产组淋巴瘤放射治疗患者24例、进口组77例。两组放射治疗的近期疗效比较结果显示, 进口组和国产组的ORR均较高, 分别为

88.3% (68/77) 和 87.5% (21/24), 差异无统计学意义 ($P=1.00$)。两组急性血液学毒性 (>2 级) 发生率较低, 分别为 1.3% (1/77) 和 8.3% (2/24), 差异无统计学意义 ($P=0.14$), 与既往研究结果^[14]一致。亚组分析显示, 对于结外鼻型NKTCL, 计划设计均采用IMRT, 两组晶体 D_{\max} 、视神经 D_{\max} 、腮腺 D_{mean} 等 OAR 剂量学参数差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 但国产组从数值上较进口组有升高趋势, 仍有改进空间。

本研究显示国产组医用直线加速器品牌集中于山东新华医疗器械股份有限公司产品, 进口组医用直线加速器品牌集中于美国 Varian 公司产品和瑞典 Elekta 公司产品。山东新华医疗器械股份有限公司是国产医用直线加速器最大的供应商, 全国客户达 400 多家医院, 但其市场占有率仍仅约 10%, 且多分布在市县级基层医院^[15-16]。国内大部分放射治疗市场被 Varian、Elekta 等进口品牌占据^[16]。本研究结果显示虽然进口组的 IMRT 计划比例较国产组高 [87.0% (67/77) vs 58.3% (14/24), $P=0.002$], 但国产组 IMRT 计划也已占到全部治疗计划的 50% 以上, 与既往报道结果^[17]基本一致。在亚组分析中对于肿瘤位于头颈部、周围重要组织毗邻、放射治疗难度大且对设备精度要求高的结外鼻型NKTCL, 国产组均能够采用IMRT计划, 在基本满足肿瘤治疗剂量的同时保证OAR在安全剂量范围内。吴青南等^[15]报道山东新华医疗器械股份有限公司最新推出的XHA1400中能医用直线加速器能够满足临床所需的常规、适形、调强等多种放射治疗技术, 参照进口精确放射治疗设备 Elekta 质量控制标准, 该医用直线加速器在剂量输出、机械精度方面均获得满意结果, 但在 8 MU 以下小剂量输出及增加图像引导功能时图像质量清晰度仍需进一步提高。另外值得考虑的是, IMRT 计划的实施不仅对加速器的机械精度和性能稳定性、质量控制及图像引导等方面有较高的硬件要求, 对放射治疗相关人员如医师需掌握肿瘤生物特征从而指导靶区勾画和剂量给予、与物理师共同实现靶区及 OAR 受量控制等软实力方面也不容忽视。并且相对进口设备 IMRT 计划, 在国产医用直线加速器硬件性能稳定性欠佳的前提下, 对物理师的质量控制和技师摆位精度要求更高。在国产医用直线加速器广泛应用 IMRT 治疗计划之前, 应做好相应准备工作。

本研究中进口组和国产组淋巴瘤患者病理类型均以 NHL 多见, 进行亚组分析的结外鼻型NKTCL是发病率仅次于弥漫大B细胞淋巴瘤的NHL。结外鼻型NKTCL在亚洲较常见, 占NHL的20%~30%, 男性多见, 最常见原发部位为鼻腔、韦氏环和胃肠道^[14,18]。I E~II E期多见, 占70%~90%^[19]; 对放射治疗敏感, 对化学治疗抵抗。本研究中进口组和国产组结外鼻型NKTCL的ORR均为100%, 急性毒性反应发生率较低, 结果与既往报道^[12,20]相似。进口组CR率和国产组CR率分别为42.9% (3/7) 和25.0% (1/4), 差异无统计学意义 ($P=0.576$), 低于既往报道的CR率 (55%~100%)^[19]。一方面考虑入组病例相对较少, 不足以反映真实水平, 另一方面考虑两组患者90%以上 (10/11) 以多周期化学治疗为初始治疗, 之后才给予放射治疗, 影响疗效。李晔雄^[14]推荐早期 (I~II期) 治疗应以放射治疗为主, 以化学治疗为辅, 存在高危因素的早期患者亦应先放射治疗后化学治疗或者尽早予以放射治疗。

由于淋巴瘤生存期较长, 降低OAR受量进而降低放射治疗相关晚期并发症更值得关注。本研究亚组分析显示, 进口组和国产组的晶体、视神经最大剂量均在OAR限制剂量之内, 且两组间差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。而进口组和国产组虽整组腮腺 $D_{\text{mean}} < 26$ Gy, 但国产组有 2 例患者双侧腮腺 D_{mean} 均 > 29 Gy。既往报道结外鼻型NKTCL急性II级口干发生率为19.2%^[21], 原发灶位于韦氏环的口干发生率高于鼻腔^[12,20]。故进口组II级口干发生率 [14.3% (1/7)] 较既往研究结果基本一致, 国产组的II级口干发生率有升高趋势 [50% (2/4)], 但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 考虑与样本量较小有关。Bi等^[12]分析了30例韦氏环NKTCL行IMRT的剂量学分布, 发现双侧腮腺 D_{mean} 与晚期口干的严重程度存在相关性, 晚期0~1级口干患者的腮腺 D_{mean} 显著低于晚期2级口干者 (25.7 Gy vs 31.4 Gy, $P=0.018$); 双侧腮腺 D_{mean} 均 > 26 Gy 时, 2级以上晚期口干发生率高于至少一侧腮腺 $D_{\text{mean}} < 26$ Gy 者 (41.7% vs 11.1%, $P=0.178$)。而包括鼻咽癌在内的头颈部肿瘤放射治疗的多项研究亦显示: 腮腺 D_{mean} 超过 25.8~26 Gy 时将导致晚期腮腺唾液流率显著下降, 造成不可逆损伤^[22-23]。头颈部

肿瘤行IMRT时,腮腺 $D_{\text{mean}} < 26$ Gy的2级及以上晚期口干发生率为10%~30%,腮腺 D_{mean} 超过30 Gy的发生率为40%~75%^[24-25]。故指南推荐腮腺限制剂量:至少一侧腮腺 $D_{\text{mean}} < 26$ Gy^[6]。分析国产组部分患者腮腺 D_{mean} 较高原因:在国产医用直线加速器型号一致的前提下,2家市县级医院患者腮腺 D_{mean} 较高,另外1家地处首都的医院提供的2例患者腮腺 D_{mean} 均与进口组相当,且本课题组对鼻咽癌进行进口和国产精确放射治疗设备剂量学差异的研究中亦显示两组包括腮腺在内的OAR受量基本相当,差异无统计学意义^[26]。故研究认为腮腺 D_{mean} 增高与国产精确放射治疗设备等硬件因素无明显相关,与医师对腮腺 D_{mean} 把控和物理师治疗计划的完善等相关性较大。因此,建议基层医院重视对放射治疗科相关人员的资质培训并提供省级以上三级甲等或肿瘤专科医院学习的机会。

本研究结果显示,在放射治疗费用和住院总费用方面,国产组均低于进口组(P 均 < 0.01),人均费用相差近万元。国产精确放射治疗设备在购买和维修成本方面仅为进口设备的1/3^[27]。因此,国产精确放射治疗设备具有经济效益优势,可以为国家和患者节约医疗成本,缓解经济压力。

本研究为回顾性分析,国产组例数较少,故研究结果存在一定局限性,需增加样本量进一步证实。由于淋巴瘤病理类型、发病部位及治疗异质性较大,较难在短时间内对两组进行样本量充足的对比分析。为了尽量减少组间偏倚,本研究对进口组和国产组进行了组间均衡性检验,两组基线特征基本均衡;并且对发病部位一致且对放射治疗技术要求较高的结外鼻型NKTCL进行亚组分析,深入比较国产与进口精确放射治疗设备剂量分布与临床疗效的差异。本研究真实反映了我国淋巴瘤的诊治现状,对今后应用国产精确放射治疗设备进行治疗的改进具有指导意义。我们期待后续大样本的前瞻性研究进一步分析国产与进口精确放射治疗设备的剂量学参数及疗效差异,从而推动国产精确放射治疗设备的发展。

综上所述,国产精确放射治疗设备对淋巴瘤的近期疗效与进口精确放射治疗设备相比未见显著差异,基本可以满足临床对淋巴瘤进行3DCRT和IMRT的需求,且治疗费用相对较低。但进口精确放射治疗设备剂量分布更具优势,OAR受量

更低,急性毒性反应更少,因此在完善国产精确放射治疗设备的治疗精度及提高相应放射治疗人员水平方面仍有较大改进空间。

[参 考 文 献]

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, JAFFE E S. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. 4th ed. Lyon: Iarc Press, 2008: 157-344.
- [2] Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5: 1749-1768.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69: 7-34.
- [4] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28: 1-11.
- [5] HOPPE R T, ADVANI R H, AI W Z, AMBINDER R F, AOUN P, BELLO C M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology of Hodgkin's Lymphomas. Version 2 [M]. National Comprehensive Cancer Network, 2016: 25-27.
- [6] ZELENETZ A D, GORDON L I, WIERDA W G, ABRAMSON J S, ADVANI R H, ANDREADIS C B, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology of Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 2 [M]. National Comprehensive Cancer Network, 2016: 166-168.
- [7] SPECHT L, YAHALOM J, ILLIDGE T, BERTHEISEN A K, CONSTINE L S, EICH H T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014: 854-862.
- [8] ILLIDGE T, SPECHT L, YAHALOM J, ALEMAN B, BERTHEISEN A K, CONSTINE L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma—target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014: 49-58.
- [9] GIRINSKY T, VAN DER MAAZEN R, SPECHT L, ALEMAN B, POORTMANS P, LIEVENS Y, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines[J]. Radiother Oncol, 2006, 79: 270-277.
- [10] HOPPE B S, HOPPE R T. Expert radiation oncologist interpretations of involved-site radiation therapy guidelines in the management of Hodgkin lymphoma[J].

- Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 92: 40-45.
- [11] YAHALOM J, ILLIDGE T, SPECHT L, HOPPE R T, LI Y X, TSANG R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 92: 11-13.
- [12] BI X W, LI Y X, FANG H, JIN J, WANG W H, WANG S L, et al. High-dose and extended-field intensity modulated radiotherapy for early stage NK/T-cell lymphoma of Waldeyer's ring: dosimetric analysis and clinical outcome[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87: 1086-1093.
- [13] COX J D, STETZ J, PAJAK T F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31: 1341-1346.
- [14] 李晔雄. 肿瘤放射治疗学[M]. 5版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017: 893-1002.
- [15] 吴青南, 王运来, 鞠忠建, 袁树海, 戴相昆, 宋孟孟, 等. 国产医用加速器XHA1400的X射线剂量和机械性能测试[J]. 中国医疗设备, 2018, 33: 22-26.
- [16] 国产放疗设备集成应用专家组, 中华医学会数字医学分会, 重庆市医学会放射肿瘤治疗学专业委员会, 重庆市中西医结合学会肿瘤放疗专委会, 重庆市抗癌协会肿瘤放疗专委会西部放疗协会. 国产放疗设备集成应用专家共识——鼻咽癌同质化IMRT设备篇[J]. 中华放射学杂志, 2019, 28: 361-365.
- [17] 郎锦义, 王培, 吴大可, 钟海洛, 卢冰, 邓小武, 等. 2015年中国大陆放疗基本情况调查研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25: 541-545.
- [18] SUN J, YANG Q, LU Z, HE M, GAO L, ZHU M, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 138: 429-434.
- [19] YANG Y, ZHANG Y J, ZHU Y, CAO J Z, YUAN Z Y, XU L M, et al. Prognostic nomogram for overall survival in previously untreated patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type: a multicenter study[J]. Leukemia, 2015, 29: 1571-1577.
- [20] WANG H, LI Y X, WANG W H, JIN J, DAI J R, WANG S L, et al. Mild toxicity and favorable prognosis of high-dose and extended involved-field intensity-modulated radiotherapy for patients with early-stage nasal NK/T-cell lymphoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82: 1115-1121.
- [21] WANG H Y, NIU S Q, YANG Y Y, LI Y Y, CHEN H B, ZHANG Y J. Promising clinical outcomes of sequential and "Sandwich" chemotherapy and extended involved-field intensity-modulated radiotherapy in patients with stage I E/ II E extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. Cancer Med, 2018, 7: 1-7.
- [22] BLANCO A I, CHAO K S, EL NAQA I, FRANKLIN G E, ZAKARIAN K, VICIC M, et al. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62: 1055-1069.
- [23] SALEH-EBRAHIMI L, ZWICKER F, MUENTER M W, BISCHOF M, LINDEL K, DEBUS J, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) combined with concurrent but not adjuvant chemotherapy in primary nasopharyngeal cancer—a retrospective single center analysis[J/OL]. Radiat Oncol, 2013, 8: 20. doi: 10.1186/1748-717X-8-20.
- [24] SETTON J, CARIA N, ROMANYSHYN J, KOUTCHER L, WOLDEN S L, ZELEFSKY M J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82: 291-298.
- [25] KAM M K, LEUNG S F, ZEE B, CHAU R M, SUEN J J, MO F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 4873-4879.
- [26] 冀天楠, 赵志飞, 丛小虎, 葛瑞刚, 李建雄. 国产和进口鼻咽癌精确放疗设备的临床剂量学比较研究[J]. 医疗卫生装备, 2018, 39: 41-45.
- [27] 陈吉祥, 郎锦义, 胡静, 张新, 黎杰, 杨敬贤, 等. 基层医院国产和进口加速器使用情况比较[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26: 251-254.

[本文编辑] 商素芳