

局部晚期非小细胞肺癌累及野三维适形放疗的预后分析

王 静^{1,2}, 乔学英¹, 贾敬好², 刘 欣¹, 霍俊杰¹, 宋玉芝¹, 高献书¹

Prognosis of Three Dimensional Conformal Radiotherapy of Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer with Involved-field

WANG Jing^{1,2}, QIAO Xue-ying¹, JIA Jing-hao², LIU Xin¹, HUO Jun-jie¹, SONG Yu-zhi¹, GAO Xian-shu¹

1. Department of Radiation Oncology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Department of Radiation Oncology, Tangshan People's Hospital

Corresponding Author: QIAO Xue-ying, E-mail: xueying_qiao@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To evaluate and analyze the prognostic factors of locally advanced non-small cell lung cancer (LANSCLC) with involved-field three dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT).

Methods One hundred and fifteen patients with NSCLC treated with involved-field 3D-CRT between March 2004 and December 2007 were analyzed and evaluated retrospectively. The PTV given dose was over 50 Gy, with 1.8~2.0 Gy per fraction, 1 time a day, 5 fractions a week. There were 42 and 73 patients received radiotherapy alone and chemoradiotherapy respectively. The volume of GTV was calculated on TPS. The impact of related prognostic factors on survival was evaluated by univariate and multivariate analysis. **Results** The 1, 2 and 3-year survival rates were 63.4%, 33.8% and 18.0%, respectively, and the median survival time was 17 months. Female, Smaller GTV and sufficient chemotherapy were favorable factors for survival in univariate and multivariate analysis ($P = 0.027, 0.000, 0.002$ and $P = 0.037, 0.029, 0.008$, respectively). **Conclusion** Female, smaller GTV volume and optional chemotherapy are favorable prognostic factors for NSCLC. Involved-field 3D-CRT confers no increasing elective nodal failure.

Key words: Local advanced non-small cell lung cancer; Three-dimensional conformal radiotherapy; Involved-field radiotherapy; Prognosis

摘要:目的 探讨局部晚期非小细胞肺癌累及野三维适形放疗疗效及预后影响因素。**方法** 2004年3月—2007年12月在我科接受三维适形放疗的非小细胞肺癌115例,均经组织学或细胞学证实,累及野照射,常规分割每次1.8~2.0 Gy,每日1次,每周5次,PTV剂量50Gy以上。对可能影响预后的相关指标进行单因素和多因素分析。**结果** 全组1、2、3年生存率分别为63.4%、33.8%、18.0%,中位生存期为17月。Log-rank单因素分析显示性别、化疗周期数、GTV体积与患者预后相关($P = 0.027, 0.000$ 和 0.002)。Cox回归多因素分析显示性别、化疗周期数、GTV体积是影响非小细胞肺癌患者生存的独立因素($P = 0.037, 0.029, 0.008$)。**结论** 性别、化疗周期数、GTV体积是非小细胞肺癌患者独立的预后影响因素,累及野照射未增加野外复发。

关键词: 局部晚期非小细胞肺癌; 三维适形放疗; 累及野照射; 预后

中图分类号: R734.2; R730.55 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)02-0195-04

0 引言

肺癌是当今世界上发病率最高的恶性肿瘤^[1],

其中约80%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),大多数患者在确诊时已属中晚期,失去手术机会。随着放疗技术和设备不断更新,放疗在NSCLC治疗中占有越来越重要的地位。本文通过对115例接受累及野三维适形放疗的局部晚期非小细胞肺癌患者的回顾性分析,探讨影响NSCLC预后的因素。

收稿日期:2009-08-18;修回日期:2010-03-19

基金项目:河北省科技厅资助项目(012761224)

作者单位:1. 050011 石家庄,河北医科大学第四医院放疗科;2. 唐山市人民医院放化科

通信作者:乔学英, E-mail: xueying_qiao@yahoo.com.cn

作者简介:王静(1982-),女,硕士,住院医师,主要从事肿瘤放疗工作

1 材料与方法

1.1 一般资料

2004 年 3 月—2007 年 12 月在我科接受累及野三维适形放疗的经组织学或细胞学证实的非小细胞肺癌 115 例,ⅢA、ⅢB 期分别为 54 例和 61 例。男 91 例,女 24 例。年龄范围 42~75 岁,中位年龄 65 岁。42 例患者接受单纯放疗,73 例化放疗综合治疗(其中 26 例同期放化疗),均采用以铂类为主的化疗方案。并定期随访,生存期自治疗开始之日起至死亡或失访日止。

1.2 治疗方法

所有患者均经体部热塑膜固定体位,CT 模拟定位,层厚 3mm,三维治疗计划系统采用 pinnacle 治疗计划系统。全组均采用累及野照射,在肺窗条件下勾画原发灶大体肿瘤体积 GTV1 和纵隔窗条件下短径 $\geq 10\text{mm}$ 的淋巴结 GTV2。临床靶体积(CTV)为 GTV1 外放 8mm 及肿大淋巴结累及区。计划靶区(PTV)为在 CTV 基础上外放 5~10 mm。6MV X 线照射,(1.8~2.0)Gy/次,5 次/周,剂量 50 Gy 以上。危及器官的限量:双肺的 $V_{20}\leq 30\%$, $V_{30}\leq 20\%$;脊髓 0 体积剂量 $\leq 45\text{Gy}/6$ 周。合并化疗者采用含铂类方案。在 TPS 治疗计划系统得出 GTV 体积。

1.3 观察指标

肿瘤近期疗效(WHO 标准)、总生存率、影响总生存的因素和失败情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,Kaplan-Meier 法进行生存分析,用 Log-rank 进行单因素分析,Cox 回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 判定为有统计学意义,单因素分析 $P<0.1$ 判定为接近统计学意义,并进入多因素分析。

2 结果

2.1 随访结果

随访至 2008 年 8 月,随访率为 96.5%,失访 4 例,失访率为 3.5%。

2.2 近期疗效

CR 为 7.0%(8/115),PR 73.9%(85/115),NC 为 6.1%(7/115),PD 为 13.0%(15/115)。近期总有效率为 80.9%(93/115)。

2.3 生存分析

2.3.1 生存率 全组中位生存期为 17 月,1、2、3 年生存率分别为 63.4%、33.8%、18.0%。

2.3.2 单因素分析显示性别、化疗周期数、GTV 体积是影响非小细胞肺癌预后的因素, $P=0.027$ 、0.000、0.002,见表 1、图 1。

表 1 Log-rank 单因素分析结果

Table 1 The results of Log-rank univariate analysis

Variable	Case (n)	Median survival (months)	Survival (%)		χ^2	P
			1 year	2 years		
Age						
≤ 65	59	17	58.5	34.5		
> 65	56	18	54.6	30.7	0.067	0.796
Gender						
Male	91	17	59.2	30.6		
Female	24	22	79.2	47.0	4.919	0.027
Tumor location						
Central	93	18	68.7	32.9		
Peripheral	22	10	45.5	—	1.248	0.264
Number of chemotherapy cycles						
Pure radiotherapy	42	17	56.5	31.0		
1~3	19	10	35.5	—	16.605	0.000
≥ 4	54	20	75.9	39.9		
Treatment Approach						
Pure radiotherapy	42	17	56.5	31.0		
Sequential chemoradiotherapy	47	20	72.7	36.8	1.901	0.387
Concurrent chemoradiotherapy	26	13	53.6	17.3		
Basic lung disease						
Without	99	17	62.5	33.1		
With	16	17	53.5	—	0.000	0.987
Smoking habits						
Non-smoker	39	20	69.1	54.9		
Smoker	76	17	60.4	30.0	2.732	0.098
Dose of radiotherapy						
< 60 Gy	24	14	49.2	13.7		
≥ 60 Gy	91	17	61.5	35.9	0.619	0.431
Timing of radiotherapy						
≤ 45 days	54	18	68.2	37.9		
> 45 days	61	15	55.5	26.0	3.374	0.066
T stage						
T1 + T2	49	22	71.4	41.6		
T3 + T4	66	15	57.4	25.0	3.186	0.074
N stage						
N0 + N1	19	18	78.4	27.1		
N2 + N3	96	17	59.2	32.4	0.199	0.655
GTV volume						
$\leq 130\text{cm}^3$	67	26	68.2	46.6		
$> 130\text{cm}^3$	48	13	54.2	11.4	9.634	0.002

Note: take the median as the cutoff for dose of radiotherapy and GTV volume

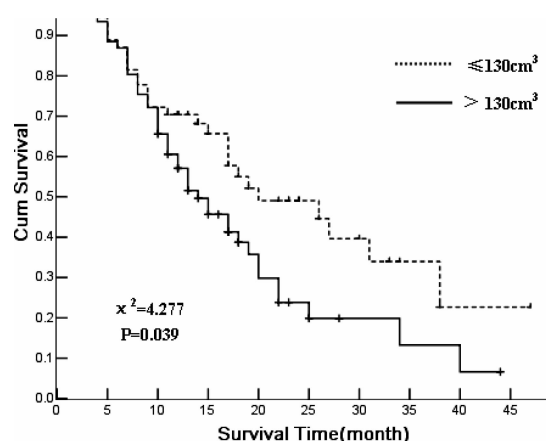


图 1 GTV 体积对生存期的影响

Figure 1 The influence of GTV volume on survival

2.3.3 应用 Cox 模型分析性别、是否吸烟、化疗药物应用情况、GTV 体积、T 分期、放疗时间对 LANSCLC 生存的影响,结果显示性别、化疗周期数、GTV 体积是影响非小细胞肺癌患者预后的独立因素($P=0.037, 0.029, 0.008$),见表 2。

2.4 首次失败方式

87 例发生治疗失败,52 例(59.8%)患者首次失败方式为远地失败(distant failure, DF),26 例(29.9%)发生局部失败(local failure, LF),只有 2 例(2.3%)发生单纯照射野外淋巴结失败(Elective nodal failure, ENF),同时发生 LF 及 ENF 的为 2 例(2.3%),有 5 例(5.7%)同时发生 DF 及 LF。

3 讨论

NSCLC 患者预后受多种因素的影响,这些因素大致可分为三类:即患者个体相关因素,肿瘤相关因素和治疗相关因素^[2]。本组资料单因素及多因素分析显示女性较男性预后好,中位生存期分别为 22 和 17 月,与文献报道一致^[3-4],男性预后差可能与其吸烟导致的合并症多及雄激素在肿瘤中的促进作用有关。

肿瘤相关因素对生存的影响研究较多,本研究发现肿瘤体积是非小细胞肺癌患者独立的预后影响因素。Etiz 等^[5]报道 147 例非小细胞肺癌患者接受根治性放疗,以 80cm^3 为界将肿瘤体积分为 $\leq 80\text{cm}^3$ 和 $>80\text{cm}^3$,两组中位生存期分别为 21 和 11 月,差异有统计学意义且是独立预后因素。蒋静等^[6]多因素分析显示原发肿瘤直径 $<3\text{cm}$ 、 $3\sim 6\text{cm}$ 及 $\geq 6\text{cm}$,肿瘤体积 $\leq 100\text{cm}^3$ 及 $>100\text{cm}^3$,T 分期均为 NSCLC 的独立影响因素。本组病例均为局部晚期,肿瘤体积较大,按中位肿瘤体积分为 $\leq 130\text{cm}^3$ 和 $>130\text{cm}^3$ 两组,中位生存时间分别 26 和 13 月,差异有统计学意义且是独立预后因素。Yu 等^[7]报道类似结果 GTV 体积 $>100.8\text{cm}^3$ 和 GTV 体积 $\leq 100.8\text{cm}^3$ 中位生存时间分别为 13 和 50 月($P=$

0.0001)。大肿瘤比小肿瘤难治愈是由于其所需要杀灭的克隆源细胞数多,放射治疗一个疗程可能达到的存活比约为 10^{-9} ,可以治愈克隆源细胞小于 10^9 的肿瘤,但对于一个含有 10^{12} 克隆源细胞的肿瘤则不能治愈,另有一个更复杂的原因是,在大肿瘤中的克隆源细胞对治疗的敏感度更小。Chen^[8]等发现,短期内给予高剂量照射者预后非常好,认为总疗程时间系影响 NSCLC 放疗的预后因素。本研究结果也显示总疗程 $\leq 45\text{d}$ 者中位生存时间为 18 月,而总疗程 $>45\text{d}$ 者中位生存时间为 15 月,两者比较差异接近统计学意义($P<0.1$),但多因素分析未见差异,仍提示临床治疗过程应尽量减少因治疗以外的因素延长放疗时间。

LANSCLC 患者预后很差,放射治疗能够提高生存率并对大部分病例起到姑息治疗效果,但是放疗后的中位生存期为 9 月,2 年生存率 $10\%\sim 15\%$,5 年为 5% 。文献报道^[9]有效的化疗可使晚期非小细胞肺癌患者的中位生存期延长 $1\sim 3$ 月,1 年生存率提高 10% 。本组研究单因素分析显示化疗 ≥ 4 个周期较单纯放疗提高生存率,中位生存时间分别为 31 和 17 月,但化疗 $1\sim 3$ 个周期生存率反而下降,多因素分析显示差异接近统计学意义。可能与部分病例对化疗药物耐受性差,导致严重不良反应,增加了放疗的时间以及分期偏晚等不良因素较多有关。杨志雄等^[10]报道对于老年非小细胞肺癌患者放化疗综合治疗不良反应比单纯放疗组明显,而近期有效率及 1、2 年生存率差异无统计学意义。因此建议对于局部晚期非小细胞肺癌患者,应根据患者个体情况来选择治疗方案及治疗强度。

放疗与化疗的综合治疗是目前局部晚期非小细胞肺癌的治疗策略,而同期放化疗正逐渐成为国外 LANSCLC 的临床治疗模式。然而 Jain^[11]等报道 LANSCLC 67 例应用多西他赛 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 每周用药,联合或不联合卡铂与放疗同步治疗后, $75\text{mg}/\text{m}^2$

表 2 Cox 回归法多因素分析
Table 2 The results of Cox multivariate analysis

Variable	Coefficient of regression	Standard error	χ^2	DF	P	Relative risk (95% CI)
Gender	0.890	0.427	4.336	1	0.037	2.435(1.054~5.628)
Smoking habits	-0.092	0.113	0.659	1	0.417	0.912(0.731~1.139)
Timing of radiotherapy	-0.034	0.021	2.617	1	0.106	1.034(0.993~1.078)
Number of chemotherapy cycles	-0.284	0.130	4.748	1	0.029	0.753(0.583~0.972)
GTV volume	0.661	0.248	7.102	1	0.008	1.937(1.191~3.149)
T stage	0.441	0.262	2.825	1	0.093	1.554(0.929~2.600)

Note: Abbreviations: DF = Distant failure; CI = confidence interval

多西他赛联合或不联合卡铂巩固治疗,虽然不良反应可以耐受,但是其 1 及 2 年生存率却未见提高。Semrau^[12]回顾性分析应用长春瑞滨和卡铂(NC)或长春瑞滨和顺铂(NP)为化疗方案的同期放化疗,结果显示中位生存期仅 13 月,考虑与同期放化疗后心肺功能的下降而使老年或体质较差的肺癌患者生存期明显下降有关。本研究中同期放化疗的病例中 12 例同期应用 TP(紫杉醇+顺铂)方案,11 例应用 EP(依托铂苷+顺铂),3 例应用 NP(长春瑞滨+顺铂)方案化疗,统计分析放疗同期应用不同的化疗方案对生存无影响($P=0.880$)。本组研究同期放化疗的中位生存期和 1 年生存率与序贯放化疗及单纯放疗比较,虽然差异没有统计学意义,但统计结果是低的,可能与本组研究中同期放化疗的病例数较少,病例偏倚有关。同时同期化疗的方案及剂量强度不同可能导致患者体质下降,同期放化疗的不良反应延长了放疗时间均有可能降低生存。提示临床治疗中需要进一步探索最佳的同步化疗方案及药物强度,并应严格掌握其适应证。

临床 NSCLC 放疗中,是否给予纵隔淋巴结预防照射(Elective Nodal Irradiation, ENI),临床上尚有争议。Ruysscher 等^[13]仅照射 PET/CT 明确的病变,不作纵隔淋巴结预防照射,最终有 3 例(3/44)发生照射野外淋巴结失败,但是其中 2 例同时伴有照射野内及远地失败,只有 1 例(2.5%)发生单独照射野外失败。并且不作 ENI 可以在不增加正常组织损伤的基础上提高放疗剂量,从而提高生存率。Yuan 等^[14]对比分析 200 例Ⅲ期 NSCLC 患者,ENI 组放疗剂量 64Gy,淋巴结累及野照射组剂量可提升至 74Gy,从而提高 3 年生存率至 27%(vs. 9%),并降低放射性肺炎发生率至 17%(vs. 29%)。Jeremic^[15]报道 32 例接受累及野照射的 I 期 NSCLC 只有 1 例(4%)发生照射野外淋巴结失败。Sanuki-Fujimoto 等^[16]分析 127 例接受累及野照射 I A-Ⅲ B NSCLC,首次失败方式为远处转移或局部复发,无 1 例照射野外淋巴结复发。本组研究结果显示单纯照射野外淋巴结失败仅占 2.33%,远地转移为 LANSCLC 的主要失败方式占总失败的 59.8%。对于 LANSCLC,由于肿瘤体积较大或肺功能较差,为减少放射性肺损伤,提高放疗剂量,或从治疗失败的方式考虑,我们考虑累及野照射是可行的。

本研究结果提示,女性、原发肿瘤体积小及化疗达 4 周期及以上的 NSCLC 预后较好,在临床治疗中要依据患者个体情况制定治疗方案,并应注意治疗强度,对于 LANSCLC 行累及野照射是可行的。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2):74-108.
- [2] Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 70(4): 1168-1171.
- [3] McGovern SL, Liao Z, Bucci MK, et al. Is sex associated with the outcome of patients treated with radiation for nonsmall cell lung cancer? [J]. Cancer, 2009, 115(14):3233-3242.
- [4] Batevik R, Grong K, Segadal L, et al. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years [J]. Lung Cancer, 2005, 47(2):173-181.
- [5] Etiz D, Marks LB, Zhou SM, et al. Influence of tumor volume on survival in patients irradiated for non-small-cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(4): 835-846.
- [6] 蒋静,祝淑钗,李任,等. 肿瘤局部因素对非小细胞肺癌放疗疗效的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(4):245-248.
- [7] Yu HM, Liu YF, Yu JM, et al. Involved-field radiotherapy is effective for patients 70 years old or more with early stage non-small cell lung cancer [J]. Radiother Oncol, 2008, 87(1):29-34.
- [8] Chen M, Jiang GL, Fu XL, et al. Prognostic factors for local control in non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. Am J Clin Oncol, 2002, 25(1):76-80.
- [9] 华新民,任宪伟,刘枫林,等. 高剂量冲击式与低剂量密集式紫杉醇顺铂方案治疗非小细胞肺癌的对照研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(10): 621-625.
- [10] 杨志雄,梁荣,黄杰,等. 放化联合治疗老年非小细胞肺癌的可行性[J]. 肿瘤防治研究, 2003, 30(3):61-63.
- [11] Jain AK, Hughes RS, Sandler AB, et al. A phase II study of concurrent chemoradiation with weekly docetaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by consolidation chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(6):722-727.
- [12] Semrau S, Klautke G, Virchow JC, et al. Impact of comorbidity and age on the outcome of patients with inoperable NSCLC treated with concurrent chemo radiotherapy [J]. Respire Med, 2008, 102(2):210-218.
- [13] De Ruysscher D, Wanders S, van Haren E, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(4):988-994.
- [14] Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage Ⅲ nonsmall cell lung cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2007, 30(3):239-244.
- [15] Jeremic B. Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in non-small cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)? [J]. Radiother Oncol, 2004, 71(2): 123-125.
- [16] Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses[J]. Radiother Oncol, 2009, 91(3):433-437.

[编辑校对:安 凤]