

# 常规放疗结合后程立体定向放射治疗老年非小细胞肺癌患者的预后分析

张文学 姜炜 吕仲虹 曹永珍

**【摘要】**目的 观察老年非小细胞肺癌立体定向放疗疗效,并探讨其预后因子。方法 128例老年非小细胞肺癌患者行常规放疗结合立体定向放疗,定期随访。结果 全组患者1年生存率65.72%,单因素分析表明肿瘤体积、肿瘤剂量、卡氏评分影响近期结果,多因素分析仅肿瘤体积和肿瘤剂量为近期疗效预后因子,与生存期有关的预后因素为近期疗效、肿瘤剂量、临床分期。结论 立体定向放疗可延长生存时间,对III期患者,肿瘤剂量提高至72Gy是安全的。

**【关键词】** 癌,非小细胞肺;立体定向放射治疗;老年人;预后

**【中图分类号】** R730.55 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)02-0125-03

## Prognostics analysis of common radiotherapy combined stereotactic radiotherapy for non-small cell lung cancer of old patients

ZHANG Wen-xue<sup>1</sup>, JIANG Wei<sup>1</sup>, LÜ Zhong-hong<sup>2</sup>, CAO Yong-zhen<sup>2</sup>

(1. Department of Radiotherapy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China; 2. Department of Radiotherapy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of stereotactic radiotherapy (SRT) for non-small cell lung cancer(NSCLC) of old patients. **Method** 128 NSCLC old patients receive common radiotherapy and SRT. The results was followed. **Results** 1-year survival rate is 65.72% for all patients on univariate analysis radiation dose, tumor volume, Karnofsky performance status (KPS) are significantly associated with first follow-up response(FFR). On multivariate analysis only the first two are significant. Prognostic factors of survival time are FFR, tumor dose and clinical stage. **Conclusions** SRT can significantly raise survival time especially for phase III patients. The dose 72 Gy for NSCLC old patients is safe.

**【Key words】** Cancer, non-small cell lung; Stereotactic radiotherapy; Aged; Prognostic factors

近年来,我国因肿瘤致死的原发疾病中肺癌占第一位,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌发病率的75%~80%,且多见于老年患者。本研究对两个放疗中心一年内NSCLC患者进行随访总结,目的在于得出一些经验。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2003年1月~2004年1月在两个放疗中心治疗的128例老年NSCLC患者,男性108例、女性20例,年龄60~87岁,中位年龄68岁。明确病理者67例(鳞癌患者41例,腺癌患者26例),不明病理者61例(由肿瘤临床医生、影像学专家、心

胸外科专家共同确定NSCLC的诊断),卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)50~90分,平均80分。治疗前3个月39例体质量下降,中央型61例,周围型67例。病理分期I、II、III、IV期患者分别为8例(6.25%)、38例(29.68%)、70例(54.69%)、12例(9.38%)。肿瘤体积4.0~638.4 cm<sup>3</sup>,平均为128.8 cm<sup>3</sup>,其中有90例的体积由治疗计划系统直接勾画计算出来,38例根据影像资料计算得来:

$$V_T = (L \times W \times D \times \pi) / 6$$

式中,  $V_T$  为肿瘤或淋巴结体积,  $L$  为长,  $W$  为宽,  $D$  为高。

### 1.2 治疗方法

常规放疗:放射源为6 MeV X射线。靶区包括:原发灶、淋巴结转移和引流区的亚临床病灶,还包括临床可见肿瘤及其周围2.0 cm的正常肺。

作者单位: 1. 300060, 天津市环湖医院放疗科(张文学, 姜炜); 2. 300052, 天津医科大学总医院放疗科(吕仲虹, 曹永珍)

通讯作者: 张文学 (E-mail: fortunator5658@yahoo.com.cn)

照射范围依原发灶所在部位而异：①原发灶位于左肺上叶、右肺上、中叶的照射范围包括：同侧肺门加上纵隔；②原发灶位于两肺下叶的照射范围包括：原发灶、同侧肺门、全纵隔。照射方法和剂量：采用前胸和后背两野相对照射。常规放疗为每次 1.8~2.0 Gy，每周 5 次，总剂量为 10~40 Gy，中位剂量为 38 Gy。

立体定向放射治疗：治疗前先在模拟机下透视或 CT 片的提示下明确肿瘤下界，然后将患者固定于真空体膜中，上肢置于头下，用多螺旋 CT 扫描定位，扫描下界从标记的肿瘤下界下 3 cm 开始，层厚 2~5 mm，无间隔扫描，扫描至胸廓入口结束。将图像传输至工作站，重建图像，描绘肿瘤靶区边界，并勾画出肺脏、食管、心脏、脊髓等重要器官，80%等剂量曲线包绕肿瘤，单次剂量在 3~7Gy，治疗次数为 4~12 次，每周治疗 5 次。剂量换算为常规分割生物等效剂量 26~156 Gy，平均为 72 Gy，治疗剂量范围较大是因为部分患者局部复发而重复治疗所致。

### 1.3 随访

立体定向放射治疗后 3 个月进行首次随访，作为近期结果。随访除一般性问诊和听诊外，还要行胸部 CT 检查并与放疗前 CT 比较，按实体瘤客观疗效标准评定结果。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS11.5 统计软件，单因素分析采用  $\chi^2$  检验，多因素分析采用多元线性回归，生存时间用 Kaplan-Meier 法，用 Cox 回归分析其预后因素。

## 2 结果

### 2.1 近期结果

完全缓解 (complete response, CR) 者 40 例占 31.3%，部分缓解 (partial response, PR) 者 45 例占 35.2%，稳定 (stable disease, SD) 者 24 例占 18.8%，进展 (progressive disease, PD) 者 19 例占 14.8%。

对可能影响近期疗效的单因素分析中，剂量因素以 70 Gy 分界，有显著性 ( $\chi^2=26.78$ ,  $P=0.000$ )；肿瘤体积以 90 cm<sup>3</sup> 分界，具有显著性 ( $\chi^2=39.96$ ,  $P=0.000$ )；KPS 以 80 分分界 ( $\chi^2=8.32$ ,  $P=0.036$ )，有显著性；而性别 ( $\chi^2=0.85$ ,  $P=0.878$ )、体质量下降 ( $\chi^2=5.33$ ,  $P=0.125$ )、病理类型 ( $\chi^2=4.16$ ,  $P=0.267$ )、病灶位置 ( $\chi^2=5.03$ ,  $P=0.191$ )，不具有

显著意义。多因素分析近期治疗的预后因素中，肿瘤体积 ( $F=4.28$ ,  $P=0.001$ )、肿瘤剂量 ( $F=4.33$ ,  $P=0.002$ ) 仍有显著意义，而 KPS ( $F=2.37$ ,  $P=0.134$ ) 则失去其显著性。

### 2.2 远期结果

目前国际上对 III 期患者作化疗的意义报道较多，本次试验也对此进行了观察：在 70 例 III 期患者中，整体 1 年生存率为 57.88%，中位生存期 14 个月。其中，化疗者 24 例，1 年生存率为 65.93%，中位生存期 13 个月；未化疗者 46 例，1 年生存率 53.71%，中位生存期 14 个月，两组比较的差异无统计学意义。

128 例老年 NSCLC 患者 1 年生存率为 65.72%。与生存期有关的因素有近期疗效 ( $\chi^2=56.33$ ,  $P=0.000$ )、肿瘤剂量 ( $\chi^2=6.12$ ,  $P=0.016$ )、临床分期 ( $\chi^2=9.52$ ,  $P=0.022$ )。

随访中，最常见的合并症为放射性食管炎，占 60% (RTOG I-II 级)，放射性肺炎占 36% (RTOG I-II 级)，晚期合并症出现率较低。因为随访时间短，没有失败类型的全面信息。

## 3 讨论

立体定向放射治疗可通过增加靶区的剂量来提高肿瘤的控制效果。本研究中 I 期患者的 1 年生存率为 100%，II 期患者的 1 年生存率为 78.99%，III 期患者的 1 年生存率达到 57.88%。从数据可看出中晚期特别是多见的 III 期患者的 1 年生存率较常规放疗明显提高，显示出剂量提高的意义。

近年来对 NSCLC 预后因子的研究很多，以下进行分类探讨。

### 3.1 患者相关因素

国内外对 NSCLC 患者相关因素包括年龄、性别、治疗前 3 个月体质量变化情况、KPS 等研究颇多，结论不一<sup>[1-3]</sup>，本组研究结果只有 KPS 有一定意义，KPS  $\geq 80$  分者预后较好。

### 3.2 肿瘤相关因素

肿瘤相关因素包括肿瘤病理类型和肿瘤临床分期，但本组同大多数报告一样未发现病理类型有预后意义。Abratt<sup>[4]</sup>发现，肿瘤体积与转移率成正比。由于目前的影像学手段最小只能发现 1 cm<sup>3</sup> 的病灶，所以本组采用常规外照射与立体定向相结合的方法，目的是控制亚临床病灶。关于淋巴结阴性患者是否行预

防性照射存在争议<sup>[5]</sup>。但术后病理发现原认为阴性的淋巴结, T1N0期有25%存在转移, T2N0期有35%存在转移。按照“小而不漏”的原则, 本组使用了大野照射结合立体定向放射治疗方法, 未发现临床分期与近期疗效有明显关系, 但体积与近期疗效有相关关系, 临床分期和生存期密切相关。

### 3.3 治疗相关因素

(1)立体定向放射治疗方法: 由于NSCLC存在照射抵抗和放疗期间加速再增殖的现象, 所以需要短周期、高剂量照射, 通过缩短整个治疗时间来提高局部控制。加速放疗的方法有两种, 第一种为从开始至最后均采用加速照射, 第二种把加速照射放在放疗期间或放疗晚期。第二种方法应该更有道理, 因为这样既可抑制加速再增殖, 又可减少放疗晚期的损伤<sup>[6]</sup>, Wu等<sup>[7]</sup>用此法治疗NSCLC患者, 结果全组中位生存时间18个月, 2年生存率、局部进展控制率、远处转移率分别为44%、40%、41%, 而且仅30%的患者发生RTOG I-II级放射性肺纤维化, 做到了不增加正常组织合并症而提高肿瘤治愈率。我组设计的治疗方法同样兼顾了这两方面, 把加速治疗放在后面。不同的是, 我们将分次剂量根据肿瘤体积不同而不同, 小体积单次大剂量, 少分次; 大体积单次小剂量, 多分次。我们认为, 这样更符合放射生物学规律。

(2)立体定向放射治疗剂量: 如何提高剂量而把副作用控制在可接受的范围内是多年来探索的课题。Schwegler等<sup>[8]</sup>发现, 肿瘤剂量60Gy时35.1%的细胞在组织学和(或)细胞学上消退, 而80Gy时则有62.3%的消退。Rosenman等<sup>[9]</sup>对62例IIIA/IIIB期NSCLC患者采用化疗辅助立体定向放射治疗, 肿瘤剂量达74Gy, 结果中位生存期24个月, 2年生存率50%, 3年生存率38%。目前国内外在III期试验已将剂量提高至74Gy, 不仅未增加治疗副作用, 而且可合并化疗治疗较高分级肿瘤。本组中采用立体定向放射治疗同样提高了治疗剂量, 中位值72Gy, 以70Gy为分界, 证明肿瘤受照剂量越高, 近期疗效越好, 远期生存率越高。

(3)是否化疗: 放、化疗结合已成为治疗无法手术切除的IIIA/IIIB NSCLC的标准治疗方法。本组未得出化疗的阳性结果, 是因为对化疗指征未严格把握, 缺乏认识的结果。

(4)近期疗效: Lee等<sup>[10]</sup>发现, III期NSCLC患者

立体定向放射治疗后1个月的结果对3年生存率有显著统计学意义。本组观察治疗后3个月结果, 显示近期疗效好的同样生存期较长, 并具有统计学意义, 可见强调首次治疗意义的意义。

目前NSCLC发病率很高, 已成为严重威胁生命的疾病, 经研究我们认为应该: ①继续加强健康体检, 早期筛查肿瘤; ②肿瘤手术仍很重要, 尤其对体积大的肿瘤; ③进一步提高肿瘤放疗剂量和肿瘤与正常组织的治疗比; ④重视首次治疗的治疗效果; ⑤加强中晚期肿瘤患者的综合治疗。

### 参 考 文 献

- Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: retrospective analysis of 149 patients. *Radiother Oncol*, 1997, 42(1): 31-36.
- Etiz D, Marks LB, Zhou SM, et al. Influence of tumor volume on survival in patients irradiation for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(4): 835-846.
- Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al. Clinical outcomes of 3-D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(5): 1041-1046.
- Abbratt RP. Modeling tumor and treated lung tumor volume influence in the irradiation of non-small cell lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(2): 481-485.
- Chung PC, Miackillop WJ, Dixon P, et al. Involved-field radiotherapy alone for early stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(3): 703-711.
- Bradley, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2): 318-328.
- Wu KL, Jiang GL, Liao Y, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer: A phase I/II dose escalation clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(5): 1336-1344.
- Schwegler N, Vrh N, Kern T, et al. Local efficiency of percutaneous radiotherapy in lung cancer. Analysis of 215 repeated bronchoscopies in relation to applied radiation dosage. *Strahlenther Oncol*, 1996, 172(1): 81-90.
- Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: Technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(2): 348-356.
- Lee SW, Choi EK, Lee J, et al. Phase II study of three-dimensional conformal radiotherapy and concurrent mitomycin-c vinblastine and cisplatin chemotherapy for stage III locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(4): 996-1004.

(收稿日期: 2006-08-14)