

体部伽玛刀对老年非小细胞肺癌患者肺功能的影响

朱道奇,周光华,刘利民,杨新辉

Effects of Whole-body Gamma-knife on Pulmonary Function in Elderly Non-small Cell Lung Cancer Patients

ZHU Dao-qi, ZHOU Guang-hua, LIU Li-min, YANG Xin-hui

Department of Oncology, PLA 163rd Central Hospital, Changsha 410003, China

Abstract: Objective To investigate the effects of whole-body gamma-knife hypofractionated radiotherapy on pulmonary function in elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** Forty-five patients with NSCLC were treated with whole-body gamma-knife hypofractionated radiotherapy. Prescribed radiation doses were 40~52 Gy/8-12F (median dose was 48 Gy). Pulmonary function tests (PFTs) were performed before radiotherapy and at 1-, 3-, 6-months after radiotherapy (RT) respectively. Tests parameters included forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), and diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DLCO). PFTs were expressed as a percentage of normal values.

Results The overall response rate was 93.3% (42/45). The overall 1-year survival rate was 82.2% (37/45). At 1 month after RT, a significant increase was observed for the FEV1% ($P < 0.05$), but no obviously change was seen in the DLCO%. A significant decrease in pulmonary function was observed at 3 months after RT ($P < 0.05$). The pulmonary function decreased further at 6 months after RT ($P < 0.05$). **Conclusion** Whole-body gamma-knife hypofractionated radiotherapy is effective for elderly non-small cell lung cancer patients. At the same time, it is harmful for pulmonary function.

Key words: Carcinoma, non-small cell lung cancer/radiotherapy; Elder; Hypofractionation /gamma ray; Pulmonary function

摘要:目的 探讨体部伽玛刀低分割放射治疗(hypofractionated radiotherapy)对老年非小细胞肺癌患者肺功能的影响。**方法** 对45例年龄 >70 岁的NSCLC患者实施体部伽玛刀低分割放射治疗,处方剂量为(40~52)Gy/(8~12)次,中位剂量48 Gy。每例患者分别在治疗前,以及治疗后1、3、6月进行肺功能检测,检测指标包括第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、一氧化碳(CO)弥散量(diffusing capacity of lung for carbon monoxide, DLCO)。**结果** 全组体部伽玛刀近期有效率为93.3%(42/45),1年生存率为82.2%(37/45)。放疗后1月,FEV1%得到改善($P < 0.05$),DLCO%无明显变化($P > 0.05$);放疗后3月,患者肺功能下降($P < 0.05$);放疗后6月,患者肺功能进一步下降($P < 0.05$)。**结论** 体部伽玛刀低分割放射治疗对老年非小细胞肺癌患者是一种有效的治疗方式,同时也会对肺功能产生一定的影响。

关键词: 癌,非小细胞肺癌/放射疗法;老年;低分割/伽玛射线;肺功能

中图分类号: R730.55; R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)11-1299-03

0 引言

老年肺癌患者由于常合并有高血压病、冠心病、糖尿病等一些内科疾病及自身体质虚弱等原因,往往不能耐受手术和化学药物治疗,因而放射治疗尤其是三维适形放疗(Three-dimensional conformal

radiation therapy, 3DCRT)成为老年肺癌患者的重要治疗手段。通过对45例70岁以上NSCLC患者采用体部伽玛刀实施三维适形低分割放射治疗,初步观察体部伽玛刀对其肺功能的影响。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2008年6月10日—2009年6月30日,共有45例70岁以上NSCLC患者在我科接受了体部伽玛刀三维适形低分割放射治疗(3DCHRT),其中男31例,女14例,年龄70~83岁,中位年龄76岁。鳞癌

收稿日期:2011-01-11;修回日期:2011-04-29

基金项目:湖南省医药卫生科研计划资助课题(B2006-216)

作者单位:410003 长沙,解放军第163中心医院肿瘤科

作者简介:朱道奇(1972-),男,本科,副主任医师,主要从事恶性肿瘤的放化综合治疗研究

24 例,腺癌 13 例,临床诊断 8 例。肿块位置:中心型 28 例,周围型 17 例。肿块直径: <3 cm 17 例,3~5 cm 25 例, >5 cm 3 例。临床分期(1997 年 UICC 标准):Ⅰ期 9 例,Ⅱ期 26 例,Ⅲ期 10 例。45 例患者 KPS 评分均 ≥ 60 ,均为首程放疗,且均未接受过化疗。

1.2 体部伽玛刀低分割放射治疗方法

将定位床及真空负压袋置于专用 X 线模拟定位机床上,让患者平卧于真空负压袋上,固定好体位并做好体表标记。嘱患者平静呼吸,在模拟定位机下观测肺部病灶在上下、前后以及左右方向上的移动幅度,每次观测时取源轴距(SAD)100 cm,连续观测三个呼吸周期并记录每个呼吸周期病灶在三个方向上的移动幅度。随后螺旋 CT 强化扫描,层厚 5 mm,扫描范围上至环状软骨,下至肾上腺。将扫描图像传输到治疗计划系统工作站,进行体表轮廓、靶区及重要器官的勾画和三维重建。大体肿瘤体积(GTV)包括肿瘤原发病灶和纵隔阳性淋巴结(CT 下短径 ≥ 1 cm,判断为阳性淋巴结),临床靶体积(CTV)为 GTV 外放 1.0 cm,再根据在模拟定位机下观测到的病灶在三个方向上的移动度来勾画计划靶体积(PTV)。设计治疗靶点以 60%~90%等剂量曲线包绕 PTV。分次剂量为 4~5 Gy/次(肿瘤直径 >5 cm,单次剂量为 4 Gy;直径 <3 cm,分次剂量为 5 Gy),1 次/天,5 次/周,共 8~12 次,总剂量 40~52 Gy。应用剂量体积直方图(DVH)和等剂量曲线综合评价并确定治疗计划:双肺 V_{20} (受照射剂量 ≥ 20 Gy 的肺体积占全肺体积的百分比) $< 25\%$,脊髓受照射剂量 < 45 Gy。考虑本组患者高龄,未设预防性照射区域。有锁骨上淋巴结转移者,设局部野,采用 6MV X 线常规分割照射。

1.3 肺功能检测方法

采用德国 Jaeger 肺功能仪进行肺功能检测。检测前先输入患者的身高、体重、性别、年龄、温度、大气压等指标,由电脑自动产生相应的预测值,再分别测出患者第 1 秒用力呼气量(FEV1),用力肺活量(FVC)以及一氧化碳弥散量(DLCO),采用实测值占预测值的百分比来表示结果。

1.4 随访及观察指标

治疗前每例患者均检测肺功能,包括第 1 秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)。治疗结束后 1、3、6 月复查时均检测肺功能,以 FEV1%(第一秒用力呼气量实测值占预测值百分比)来衡量肺的通气功能,肺泡的弥散功能则以 DLCO%来描述。并常规进行胸部 CT 等检查,放疗 6 月后每 3 月复查 1 次。近期疗效按照 1979 年 WHO 评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),评定依据为 CT,有效率为 CR+PR(RR)。放疗不良反应按 2003 年美国放射肿瘤学协作组(RTOG)急性放射性肺炎分级标准来评价发生放射性肺炎的程度。

1.5 统计学方法

用 FEV1(%),DLCO(%)来评价肺功能,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数的比较用 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效

随访至 2010 年 6 月 30 日。近期疗效:CR 44.4%(20/45)、PR 48.9%(22/45)、NC 2.2%(1/45)、PD 2.2%(1/45)、RR 93.3%(42/45)。1 年生存率 82.2%(37/45),1 例死于局部复发,4 例死于远处转移,非肿瘤死亡 3 例。

2.2 放射性肺炎发生情况

Ⅰ级 16 例,Ⅱ级 4 例,无Ⅲ级和Ⅳ级放射性肺炎发生。

2.3 肺功能变化

患者放疗前及放疗后 1、3、6 月的肺功能相关指标检测结果,见表 1。

与治疗前相比,体部伽玛刀低分割放疗后 1 月,本组患者肺的通气功能(FEV1%)有改善($P < 0.05$),而肺弥散功能无明显变化($P > 0.05$);3DCHRT 治疗后 3 月,本组患者的通气功能和弥散功能均下降($P < 0.05$);治疗后 6 月,本组患者肺功能进一步下降($P < 0.05$)。

表 1 45 例患者放疗前及放疗后不同时间肺功能比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 1 Comparison of PFTs at different times in 45 patients($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Time	FVC%	<i>t</i>	<i>P</i>	FEV1%	<i>t</i>	<i>P</i>	DLCO%	<i>t</i>	<i>P</i>
Before RT	69.2 ± 16.5			71.4 ± 15.8			69.4 ± 17.6		
1 month after RT	79.4 ± 17.2	2.86	< 0.05	79.7 ± 16.4	2.44	< 0.05	68.1 ± 16.7	0.36	> 0.05
3 months after RT	63.2 ± 16.9	1.71	> 0.05	63.5 ± 18.4	2.19	< 0.05	62.1 ± 15.8	2.09	< 0.05
6 months after RT	60.1 ± 16.3	2.63	< 0.05	61.5 ± 17.1	2.85	< 0.05	59.2 ± 15.4	2.93	< 0.05

Note: *P*: compared with before RT

3 讨论

据统计报道,2003 年美国肺癌患者中三分之二的年龄在 65 岁之上,年龄大于 65 岁者肺癌发病率为年龄小于 65 岁者的 9.8 倍,死亡率为其 16.5 倍^[1]。体部伽玛刀是多束伽玛射线旋转聚焦填充式的三维适形放射治疗方式,在显著提高肿瘤受照射剂量的同时,降低了肿瘤周围正常组织的受照射剂量,从而提高肿瘤局部控制率,进而提高生存率^[2]。江启安等^[3]采用 3DCRT 治疗 45 例老年非小细胞肺癌患者 1 年生存率为 66.7%,王迎选等^[4]报道中位年龄为 79 岁(范围 70~87 岁)的 39 例患者经 3DCRT 治疗后,1 年生存率为 60%,刘天星等^[5]报道 31 例 65 岁以上Ⅱ、Ⅲ期非小细胞肺癌患者三维适形放疗的 1 年生存率为 83.9%。本组观察 1 年生存率为 82.2%(37/45)。虽然各家报道结果不一致,但 3DCRT 在老年 NSCLC 临床治疗中的作用已逐渐为人们所接受。

本组观察结果提示:放射治疗后早期,由于肿瘤的消退,肿瘤对大小气道的压迫或阻塞减轻或消除,改善了肺的通气功能,使肺体积增加,但并没有增加灌注和有效的肺泡表面面积,因而放疗后 1 月,FEV1%较放疗前改善,而肺泡的弥散功能(DLCO%)并没有提高,这与 De Jaeger 等^[6]的结果相似。一般认为在放疗结束 3 月以内发生的放射性肺损伤急性期,其病理改变与肺泡Ⅱ型细胞和血管内皮细胞的损伤密切相关^[7-8]。肺泡Ⅱ型细胞损伤引起肺泡表面活性物质合成减少,导致肺泡张力下降,肺顺应性降低,肺泡塌陷和不张;血管内皮细胞损伤引起肺血流灌注和通透性下降,导致肺的通气和弥散功能障碍^[9]。Graham 等^[10]认为临床放射性肺炎的发生级别与 V_{20} (受照射剂量 ≥ 20 Gy 的肺体积占全肺体积的百分比)呈正相关,若 $V_{20} < 25\%$,不易发生放射性肺炎;若 $V_{20} > 25\%$,则极易发生放射性肺炎。杨留勤等^[11]认为减轻肺急性放射反应,在评价治疗计划时 V_{20} 和 V_{30} 应分别 $< 30\%$ 和 $< 20\%$,蔡峰等^[12]研究发现 V_{20} 、 V_{30} 、MLD 与放射性肺炎程度明显相关。预测三维适形放疗对肺的损伤,除了上述放射物理学方面的参数外,血清学的一些指标也有较好的作用。陆忠华等^[13]研究表明将转化生长因子(TGF- $\beta 1$)联合放射物理因素 V_{20} 对放射性肺炎发生有一定的预测作用;Moreno 等^[14]认为慢性阻塞性肺疾病和正常肺组织并发症概率是严重放射性肺炎的预测因子。由于高龄患者肺部合并症多,加之肺的退行性生理变化,本组在制定三维适形放射治疗计划时,不仅控制 $V_{20} < 25\%$,而且根据每位患者的基础肺功能、肿瘤大小等情况制定个体化

的分次剂量、总剂量和疗程时间,虽然放疗后 3、6 月肺功能有所下降,但无一例患者发生Ⅱ级以上的放射性肺炎。

当然,老年 NSCLC 患者接受三维适形放疗后,影响其肺功能变化的因素很多,除上述因素外,还包括吸烟指数、慢性阻塞性肺疾病等^[15],因此要充分评估每例患者包括基础肺功能在内的生理状态,制定合理的个体化治疗计划,才能发挥三维适形低分割放射治疗对老年非小细胞肺癌的良好临床疗效,并将其不良影响降到最低程度。

参考文献:

- [1] Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults[J]. CA Cancer J Clin, 2003, 53(6): 325-341.
- [2] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 北京: 中国协和大学出版社, 2008: 149-156.
- [3] 江启安, 赵美红, 郎丰平. 三维适形低分割放射治疗老年非小细胞肺癌疗效观察的[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2004, 13(4): 289-290.
- [4] 王迎选, 何昌秀, 曲保林, 等. 高龄非小细胞肺癌三维适形放疗临床观察[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(1): 7-9.
- [5] 刘天星, 董玫, 张永敏. 65 岁以上非小细胞肺癌患者三维适形放射治疗的疗效观察[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(5): 462-464.
- [6] De Jaeger K, Seppenwoolder Y, Boersma LJ, et al. Pulmonary function following high-dose radiotherapy of non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(5): 1331-1340.
- [7] Hong A, Dische S, Saunders MI, et al. Lung function and radiation response[J]. Br J Radiol, 1991, 64(768): 1134-1139.
- [8] 李洪升, 李宝生. 非小细胞肺癌放射性肺损伤的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(18): 1437-1439.
- [9] Rubin P, Finkelstein S, Shapiro D. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: interrelationship between the alveolar macrophage and the spetal fibroblast[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 24(1): 93-101.
- [10] Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer(NSCLC) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 45(2): 323-329.
- [11] 杨留勤, 武莉萍, 陈利军, 等. 肺癌放疗中 V_{20} 和 V_{30} 预测肺急性放射反应分级价值的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(4): 280-282.
- [12] 蔡峰, 李光, 赵玉霞, 等. 三维适形放疗对Ⅲ期非小细胞肺癌肺功能影响的初步观察[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(6): 440-443.
- [13] 陆忠华, 周菊英, 许锡元, 等. 放射性肺炎预测因素的相关性研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(4): 255-258.
- [14] Moreno M, Aristu J, Ramos LI, et al. Predictive factors for radiation-induced pulmonary toxicity after three-dimensional conformal chemoradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9(9): 596-602.
- [15] 朱向帆, 王绿化, 王颖杰, 等. 三维适形放疗局部晚期非小细胞肺癌的放射性肺炎风险因素研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(6): 421-426.

[编辑: 黄国玲; 校对: 安 凤]