

低分割 3DCRT 治疗早期非小细胞肺癌的临床观察

龙志雄^{*}, 李玉新, 朱江, 陈桂明, 彭云武, 杨先国

Clinical Observation of Hypofractionated 3DCRT for Patients with Initial Non-small Cell Lung Cancer

LONG Zhi-xiong^{*}, LI Yu-xin, ZHU Jiang, CHEN Gui-ming, PENG Yun-wu, YANG Xian-guo

Department of Oncology, The Second People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, China (* Present: The Fifth Hospital of Wuhan)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect, adverse effect and complications of hypo-fractionated three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) for patients with initial non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Thirty-nine patients were finally diagnosed by pathohistology and (or) cytology, all the patients who refused to be treated by surgery or couldn't be treated by surgery received hypo-fractionated 3DCRT, the fractionated doses were from 4 Gy to 6 Gy, five times a week, the total doses were from 60 Gy to 76 Gy, the biologically effective doses (BED) were from 80.6 Gy to 100.4 Gy. The plan targeted volume (PTV) included the primary tumor and metastatic nodes. 18 cases of them were combined with 2~4 cycles chemotherapy after radiotherapy. **Results** The complete response (CR) rate was 66.7% (26/39), in which the CR rate of whose BED < 90 Gy was 50% (9/18), the CR rate of whose BED > 90 Gy was 80.9% (17/21), there was significant difference between the patients whose BED < 90 Gy and whose BED > 90 Gy ($P < 0.05$). The overall 1 year, 3 year, 5 year survival rate was 100%、84.2% and 33.3%, respectively. The therapeutic effects were a little less than the radical resections. The radiation esophagitis higher than grade 3 was not found and only one patient was accompanied with grade 4 radiation pneumonitis. **Conclusion** Could hypo-fractionated 3DCRT replace operation in the treatment of initial non-small cell lung cancer? It deserves doing research further.

Key words: Cancer; Non-small cell lung cancer; Radiotherapy; Operation; Prognosis

摘要: 目的 评价拒绝手术或有手术禁忌症的早期非小细胞肺癌患者接受低分割三维适形放射治疗(3DCRT)的疗效、不良反应和并发症。方法 39例经病理组织学和(或)细胞学确诊拒绝手术或有手术禁忌症的早期非小细胞肺癌患者接受3DCRT,分割剂量为4~6Gy/次,5次/周,总量DT为60~76Gy,相对生物剂量为80.6~100.4Gy,靶区仅包括肿瘤原发灶和转移淋巴结,其中18例配合化疗2~4周期。结果 CR率为66.7% (26/39),其中相对生物剂量<90Gy的CR率50% (9/18),>90Gy CR率80.9% (17/21),两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。1、3、5年生存率分别为100%、84.2%、33.3%,中位生存期42月,较传统手术疗效略低。未出现3级以上的放射性食管炎,只有1例发生4级放射性肺炎,其余均为3级以下。结论 3DCRT能否代替手术治疗早期非小细胞肺癌尚须进一步开展随机研究。

关键词: 癌;非小细胞肺癌;放射疗法;手术;预后

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)09-0665-03

0 引言

本院自1998年3月~2006年12月采用低分割三维适形放疗(3DCRT)治疗不能手术或拒绝手术早期非小细胞肺癌(NSCLC)39例,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

因疾病不能手术或拒绝手术早期非小细胞肺癌39例接受低分割三维适形放疗,合并有内科疾病未能手术15例,家属或患者拒绝手术治疗24例,其中A期17例,B期10例,A期10例,B期2例;男29例,女10例;年龄58~79岁,中位年龄67岁;鳞癌22例,腺癌13例,腺鳞癌2例,大细胞癌2例;中央型肺癌21例,周围型肺癌18例;KPS 90分。

收稿日期:2007-09-26;修回日期:2008-01-24

作者单位:448000 湖北省荆门市第二人民医院肿瘤科
(*现工作单位,武汉市第五医院)

作者简介:龙志雄(1963-),男,本科,主任医师,主要从事放射治疗工作

1.2 治疗方法

39 例患者 A 期 17 例采用单纯放疗, B 期和 C 期 22 例中 18 例患者采用化疗加放疗。化疗采用 MVP 或 NP 方案, 共 2~4 个周期。化疗在 3DCRT 放疗完成后进行。放疗患者全部使用体部立体定位框架及真空气垫抽吸真空固定患者, 设体表标记后, 行 CT 增强非螺旋慢扫描定位, 每层 3~5 mm(9 例为 3 mm, 其余为 5 mm), CT 数据传输到 Star2000 治疗系统后, 选取定位点、勾画体表轮廓、靶区以及敏感器官, 周围型肺癌用肺窗勾画肉眼或影像可见靶体积(GTV), 中央型肺癌用纵隔窗勾画 GTV, 三维重建后, 根据靶体积形状、大小、位置以及与周围结构的关系, 依据射野方向观(BEV)和体积剂量直方图(DVH)确定照射野的角度及治疗计划, 然后根据治疗计划提供的模版图用有机玻璃准确加工制作出适形块, 经验证后利用多叶光栅在 6MV 的直线加速器上实施分次三维适形放疗。计划靶体积(PTV)在 GTV 的基础上外扩 10~20 mm。因呼吸动度可引起病灶上下移动, 故在加工适形块时在每个照射野的 Z 轴方向分别外扩 20~25 mm。对于 3 cm 的肿瘤采用 3~5 个非共面弧形野治疗, >3 cm 的肿瘤选取 5~7 个共面适形固定照射野, 调整入射角度, 避开敏感器官, 修正剂量分布, 使 90%~95% 的等剂量线包括 PTV, V20 控制在 30% 以下。分割剂量 4~6 Gy / 次, 5 次/周, 靶区仅包括肿瘤原发灶和转移淋巴结, 不作纵隔淋巴结预防性照射, 放疗剂量根据 V20 许可情况给定合适剂量, 放疗总量 DT:60~76 Gy, 中位剂量 70 Gy (5 Gy, 14 次)。按 L-Q 公式换算(/ 值按 10 计算), 相对生物剂量为 80.6~100.4 Gy, 其中, <90 Gy 的 18 例, 90 Gy 的 21 例。

1.3 治疗毒副作用评定

3DCRT 急性毒性和副作用观察包括肺和食管。评价标准按照 RTOG 标准。

1.4 随访

随访至 2007 年 1 月 1 日, 随访率 100%, 随访满 5 年 18 例。

1.5 统计学方法

生存率计算采用 Kaplan-Meier 法。

2 结果

2.1 近远期疗效

治疗结束后 3 月复查 CT 评价疗效: CR 26 例, PR 12 例, SD 1 例, PD 0 例, 有效率(CR + PR) 为 97.4% (38/39); <90 Gy 有效率 94.4% (17/18), 90 Gy 有效率 100% (21/21), 后者有效率较高, 但差

异无统计学意义($\chi^2 = -0.07$, $P > 0.05$)。CR 率为 66.7% (26/39), 相对生物剂量 < 90 Gy 为 50% (9/18), 90 Gy 为 80.9% (17/21)。两者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.178$, $P < 0.05$)。1、3、5 年生存率分别为 100% (39/39)、84.2% (32/38)、33.3% (6/18), 中位生存期 42 月。有 3 例 (7.69%) 在随访期间出现选择性淋巴结失败, CR 26 例中复发 4 例, 肿瘤残存率达 33.3% (13/39) 复发残存率高达 43.6% (17/39)。死亡 12 例中有 6 例因肿瘤未控死亡, 6 例远处转移死亡。

2.2 毒副反应

3DCRT 急性的毒副反应为 1 级放射性肺炎 4 例, 2 级 2 例, 1 例并发慢性支气管炎患者发生 4 级放射性肺炎; V20 < 20% 时无放射性肺炎发生, V20 为 20%~25% 时 4 例发生 1 级放射性肺炎, 2 级 1 例, V20 为 25%~30% 发生 1 例 4 级放射性肺炎。本组 2 例中央型肺癌低分割 3DCRT 治疗达 CR, 半年后发生大咯血, 其中 1 例抢救无效死亡。放射性食管炎的发生 9 例, 均为 3 级以下。血液系统的放射性损伤轻微, 临床未见到 3 度以上的骨髓抑制。

3 讨论

常规放疗失败的主要原因是局部未控, 常规放疗根治剂量有待提高。Bradley 等^[1] 研究肺癌 3DCRT 发现未行选择性淋巴引流区照射(ENI)并不影响治疗效果。Robertson 等^[2] 对 ~ 期非小细胞肺癌用适形放疗进行增量研究, 未预防照射纵隔区而无单独治疗失败。本组 3DCRT 未行 ENI 仅 3 例 (7.67%) 在随访期间出现选择性淋巴结失败, 发生率较低, 区域淋巴结复发不是主要的问题。3DCRT 提高疗效的主要途径是缩小靶体积, 提高靶区照射剂量。Wu KL 等^[3] 报道 3DCRT 治疗 ~ 期 NSCLC 剂量提升试验前瞻性研究, 剂量提升到 78 Gy, 未出现 3 级以上放射性肺炎, 2 年生存率 44%; Belderbos JS 等^[4] 报道 3DCRT 治疗 ~ 期非小细胞肺癌, 剂量提升到 81 Gy, 2 例发生 3 级放射性肺炎。Hayman 等用 3DCRT 治疗 ~ 期非小细胞肺癌, 剂量提升到 102.9 Gy, 毒性可以耐受。Hirao-ka 等回顾性分析了日本 13 个医疗机构 241 例早期 NSCLC 低分割三维适形放射治疗的结果, 相对生物效应剂量(BED) < 100 Gy 和 BED 100 Gy 两组相比, 肿瘤局部复发率分别为 20% 和 6.5%; 当肿瘤接受的 BED 100 Gy 时, 可手术组与不能耐受手术组的 3 年生存率分别为 91% 和 50%, 能手术者比不能耐受手术者疗效好。

本组采用 4~6 Gy / 次, 总量 60~76 Gy, 相对生

物剂量 80.6 ~ 100.4 Gy, 放疗剂量及生物效应剂量较国内其他作者高^[5~6], CR 率高达 66.7%, 仅 1 例发生 4 级放射性肺炎, 1、3、5 年生存率达 100%、84.2% 和 33.3%, 略低于手术报道疗效, 可能与放射抗拒性有关。远期疗效高于国内文献报道, 可能因本研究为拒绝手术病例较多, 卡氏评分高, 一般情况较好, 生物效应剂量均较国内其他作者高^[5~6]。3DCRT CR 率为 66.7% (26/39), 相对生物剂量 < 90 Gy CR 率 50% (9/18), 90 Gy CR 率 80.9% (17/21), 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肿瘤残存率达 33.3% (13/39), CR 26 例中有 4 例复发, 复发残存率高达 43.3% (17/39)。肿瘤未控死亡 3DCRT 组较传统手术高, 局部控制好坏直接影响到 3DCRT 治疗早期非小细胞肺癌疗效, 肿瘤未控和转移死亡仍是 3DCRT 主要失败原因。在 V20 许可情况下肿瘤剂量须进一步提高。

关于时间剂量分割, 于金明等^[5] 报道 60 例一期 NSCLC 低分割加速放疗组 4 Gy/ 次, 5 次/ 周, 总剂量 48 Gy, 常规分割组 2 Gy/ 次, 5 次/ 周, 总剂量 66 Gy, 低分割放疗组 1、2、3 年生存率分别为 80%、65% 和 60%, 常规分割放疗组分别为 60%、45% 和 33.3%, 中位生存期分别为 27 月和 19 月, 低分割放疗组较好。Slotman 等^[7] 通过低分割加速放疗 (48 Gy/ 12 次) 一期 NSCLC 患者 2、4 年生存率分别为 93% 和 76%, 复发率仅为 19%, 分析原因可能为低分割放疗缩短了治疗时间, 减少了肿瘤细胞加速再增殖机会。本组采用 4 ~ 6 Gy 的分次剂量, 每周 5 次, 整个疗程 2 ~ 3 周内可结束, 缩短了疗程, 部分克服了肿瘤细胞加速再增殖和亚致死性损伤的修复带来的负面影响, 从而提高了肿瘤控制率。中央型肺癌因距离血管、支气管、食管等晚反应组织近, 低分割放疗对晚反应组织生物效应大于肿瘤早反应组织, 建议减少分割剂量以减轻晚期放疗反应; 而周围型肺癌因远离上述组织, 分次剂量和总剂量可适当加大, 放射性肺损伤在一定范围内较手术切除肺损伤小。

Graham 等^[8] 发现 V20 的大小不仅与放射性肺炎的发生率相关, 而且与放射性肺炎的严重程度密切相关。肺是一个“并联组织”, 一部分功能单位遭到破坏, 其他功能单位并不会损害。本研究将双肺看成是一个器官, 把 V20 控制在 30% 以下, 仅 1 例既往有肺部疾患肺功能欠佳患者发生 4 级放射性肺炎, 与文献报道结果相仿。显示 V20 < 30%, 在分次剂量增加到一定范围 (< 10 Gy/ 次) 情况下同样适应, 仍可作为低分割放疗控制放射性肺炎发生指标之一。放射性肺炎的发生与肺受照的体积和剂量关

系密切, 而与每分次剂量在低剂量情况下差别不大, 可能因 3DCRT 组虽增加单次剂量但超过 2 Gy 的肺体积很少, 故未引起肺损伤明显增加。作者对其放射线剂量分布情况仔细分析发现, 50% 剂量区间具有预防治疗作用, 按中位剂量 5 Gy 14 次计算, 本组 PTV 为 GTV 外 10 ~ 20 mm 为体位移动范围, 而 PTV 外 20 ~ 30 mm 正好是亚临床灶区域范围, 此区域刚好被 50% 剂量线包绕, 约相当于 2.5 Gy 14 次剂量, 正好是亚临床灶所需剂量, 对亚临床灶可起到预防作用, 30% ~ 50% 剂量线区间很小, 30% 剂量线范围为 V20 区域, V20 < 30%, 其分次量约为 1.5 Gy, 小于常规分割分次量, 低分割 3DCRT 对亚临床灶很好地控制, 且在同等生物效应剂量情况下, 亚临床灶外剂量较常规放疗下降, 更能保护正常肺组织。

本组 3DCRT 治疗早期非小细胞肺癌 1、3、5 年生存率分别为 100%、84.2%、33.3%, 1、3、5 年生存率较传统手术略低。3DCRT 可作为拒绝手术或有手术禁忌症早期非小细胞肺癌患者首选治疗, 能否代替手术治疗早期非小细胞肺癌还需进一步随机研究。

参考文献:

- [1] Bradley JD, Wahab S, Lockett MA, et al. Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with Stage non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56 (2): 342-347.
- [2] Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37 (5): 1079-1085.
- [3] Wu KL, Jiang GL, Liao Y, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer: a phase / dose escalation clinical trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57 (5): 1336-1344.
- [4] Belderbos JS, De Jaeger K, Heemsbergen WD, et al. First results of a phase / dose escalation trial in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2003, 66 (2): 119-126.
- [5] 于金明, 任瑞美, 袁明智, 等. 早期非小细胞肺癌三维适形放疗剂量分割研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14 (3): 158-161.
- [6] 徐刚, 韩青云, 谭蓉, 等. 24 例早期非小细胞肺癌三维适形放射治疗临床结果分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14 (3): 165.
- [7] Slotman BJ, Antonisse IE, Njo KH. Limited field irradiation in early stage (T1-2N0) non-small cell lung cancer [J]. Radiother Oncol, 1996, 41 (1): 41-44.
- [8] 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.

[编辑: 贺文; 校对: 周永红]