

老年局部晚期非小细胞肺癌适形放疗 协同诱导化疗的临床观察

张建东 于金明 张晓涛 刘德军 张秀春 张真
山东省肿瘤医院放疗科 (济南市 250114)

摘要 目的: 评价三维适形放疗协同诱导化疗治疗老年局部晚期非小细胞肺癌的近期疗效。方法: 回顾性分析不能手术或拒绝手术的老年非小细胞肺癌 128 例, 分为两组, 组单纯三维适形放疗 70 例, 组诱导化疗协同三维适形放疗 58 例。观察两组的近期疗效、不良反应及 1、2 年生存率。结果: 组 CR 41.4%, PR 32.8%, 总有效率 (CR+PR) 74.3%; 组 CR 51.7%, PR 31.0%, 总有效率 (CR+PR) 82.8%, 两组间差异无统计学意义 ($P=0.248$)。1 年生存率组为 41.4%, 组为 56.9%, 两组间差异无统计学意义 ($P=0.081$); 2 年生存率 组为 27.1%, 组为 44.8%, 两组间差异有统计学意义 ($P=0.037$)。结论: 三维适形放疗协同诱导化疗是老年局部晚期非小细胞肺癌可选择的治疗方法, 与单纯放疗相比可延长生存期, 但远期疗效仍需要进一步观察。

关键词 非小细胞肺癌 老年 立体适形放射治疗 诱导化疗

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8179(2006)22-1294-03

Clinical Observation of Conformal Radiotherapy with Co-induction Chemotherapy on Elderly Patients with Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Zhang Jiandong Yu Jinming Zhang Xiaotao et al

Department of Radiotherapy, Shandong Cancer Hospital, Jinan

Abstract Objective: To evaluate the effect of co-induction chemotherapy followed by 3-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) for elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. Methods: A retrospective analysis of 128 patients treated with 3DCRT in combination with the co-induction chemotherapy was conducted. All the 128 patients were 60 years or older. They were treated with radiation therapy alone (group , 70 cases) or chemoradiotherapy (group , 58 cases), respectively. Results: The overall response rate was 74.3% in group and was 82.8% in group ($P=0.248$). The 1-year overall survival rate was 41.4% in group and was 56.9% in group , respectively ($P=0.081$). There was no statistical difference in the overall response and the 1-year overall survival rate between the two groups. The 2-year overall survival rate was 27.2% in group and was 44.8% in group , respectively ($P=0.037$). There was a statistical difference between the two groups. Conclusion: The 3-DCRT with co-induction chemotherapy will be an optimal therapy and may extend the life span compared to simple radiotherapy, but further observation of the prostective efficacy is needed.

Key words Non-small-cell lung cancer/elderly patients

Three-dimensional conformal radiation therapy(3DCRT)

Co-induction chemotherapy

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 平均发病年龄65岁^[1], 随着社会老龄化的加速, 老年肺癌发病率逐年上升。如何针对老年人的特点进行个体化的治疗, 在减轻或不加重放化疗毒性的前提下增加局部控制率是临床上探讨的重要课题。本研究回顾了三维适形放疗协同诱导化疗治疗老年局部晚期非小细胞肺癌128例, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取1999年9月~2002年12月, 采用三维适形放疗治疗128例老年局部晚期非小细胞肺癌患者, 分为两组, Ⅰ组(RT组)为单纯放疗70例, 其中男59例, 女11例; 年龄60~74岁, 平均71岁; 鳞癌43例, 腺癌24例, 大细胞癌3例; a期14例, b期56例, 合并慢性阻塞性肺病14例, 心血管疾病7例, 糖尿病6例, 其它慢性疾病10例; Ⅱ组(CMT组)诱导化疗加三维适形放疗58例, 男性48例, 女性10例; 年龄60~75岁, 平均年龄69岁, 鳞癌35例, 腺癌22例, 大细胞癌1例; a期9例, b期49例, 合并慢性阻塞性肺病10例, 心血管疾病4例, 糖尿病3例, 其它慢性疾病12例。

1.2 入组标准

1) 经病理学或细胞学证实的Ⅰ期 NSCLC, 年龄在60岁~75岁之间, 因为并发症不能手术治疗或拒绝手术者; 2) 卡氏评分 70分; 3) 心功能基本正常, 不伴有充血性心力衰竭; 4) 近3个月体重下降10%。两组入组标准相同, 差异无统计学意义, 有可比性。所有患者治疗前做血液分析、肝肾功能、胸部X线片、胸部CT和心肺功能测定, 在确定没有放化疗禁忌证的情况下进行治疗。

1.3 治疗方法

1.3.1 诱导化疗 用以铂类为主的化疗方案2个周期, 其中诺维本加顺铂23例(NVB: 25mg/m², d1, 8; DDP: 20mg/m², d1~5)、健择加顺铂17例(GEM: 1000mg/m², d1, 8; DDP: 20mg/m², d1~5)、CE方案10例(VP-16: 100mg/m², d1~3; CBP: 25mg/m², d1)、泰素加顺铂8例(TAX: 150mg/m², d1; DDP: 30mg/m², d2~4), 以上方案21~28天为一个周期, 化疗同时进行保肝、止吐、改善心肌缺血等对症处理。

1.3.2 放疗 化疗2个周期结束后行三维适形放疗, 定位前空腹4~6h, 采用Picker PQ2000型CT在平静呼吸下进行增强扫描定位, 4s/层, 扫描层厚3~5mm, 将CT图像传输至治疗计划系统, 由2名放疗科副主任医师与1名CT室主任医师共同勾画靶体积和危险器官, 在CT上勾画出肉眼靶体积(GTV), 范围包括原发灶, 同侧肺门及纵膈内可见肿大淋巴

结, 不做纵膈淋巴引流区预防照射。根据李万龙等^[2]研究结果: 腺癌的侵袭范围95%在7mm以内, 鳞癌为5mm以内, 据此GTV外扩相应的边缘成CTV。计划靶区(PTV)在CTV基础上分别沿X轴外放8~10mm, Y轴外放8~10mm, Z轴外放10~15mm等不同大小的边界。应用三维适形放疗计划系统ADAC, 用6MV或15MV的X线, 通过射野方向观视(BEV)及医生方向观视(REV)设计5~6个共面适形照射野, 90%等剂量曲线包括计划靶体积(PTV), PTV边缘剂量1.8~2Gy/次。危险器官剂量限定为脊髓45Gy, 肺V20 0.37, 全心脏<40Gy, 2/3心脏<50Gy, 1/3心脏<66Gy, 食管受照长度小于总长度的30%, Dmax 80Gy。放疗至20次时用CT复位, 放疗后无化疗禁忌证时继续行2~4个周期化疗。放化疗期间每周复查血液分析, 化疗期间每两周复查肝肾功能。组单纯行三维适形治疗, 方法与Ⅰ组相同。组中位放射剂量63.4Gy(58~68Gy), Ⅱ组为61.5Gy(56~66Gy)。在治疗过程中根据患者的身体状况、肺功能、肝肾功能、是否合并其他疾病等具体情况进行调整, 尽可能的减少高剂量区的照射体积。

1.4 疗效评价和放化疗毒性评价

治疗结束后3个月复查胸部CT, 评价近期疗效, 间隔1个月后再复查CT行疗效确认。疗效评价标准按照世界卫生组织(WHO)标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD), 有效率为CR+PR。观察肺、食管、骨髓、心脏和脊髓的毒性, 早期反应按照美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)的评价标准, 晚期反应评价使用欧洲放射反应协作组织(RTOG/EORTC)标准^[3]。

1.5 统计学方法

采用SPSS12.0统计软件包处理, 用Kaplan-meier计算生存率。

2 结果

2.1 随访

治疗结束后2年内每3个月随访一次, 2年后6个月随访一次。全部随访至2004年9月, 中位随访时间17个月(3~60个月), 1例于治疗期间死于心脏病(Ⅰ组病例), 占0.8%, 失访3例按死亡计算, 随访率97.6%。Ⅰ组CR、PR、CR+PR分别为41.4%(29/70)、32.8%(23/70)、74.3%和51.7%(30/58)、31.0%(18/58)、82.8%, 两组间差异无统计学意义($\chi^2=1.332$, $P=0.248$)。在排除其它原因死亡后, 1年生存率Ⅰ组为41.4%(29/70), Ⅱ组为56.9%(33/58)($\chi^2=3.309$, $P=0.081$)。2年生存率Ⅰ组为27.1%(19/70), Ⅱ组为44.8%(26/58)($\chi^2=4.352$, $P=0.037$)。

2.2 并发症

组6例没有完成治疗占8.6%,其中4例并发其他疾病,1例重度食管炎,1例肺炎,2例心脏疾病。组3例没有完成治疗,占5.2%,1例重度食管炎,2例心脏疾病。两组间差异无显著性($\chi^2=0.062$, $P=0.49$)。组食管炎发生率55.7%(39/70);组为70.7(41/58),3级以上食管炎发生率组7.1%(5/70),组10.3%(6/58),($\chi^2=0.348$, $P=0.555$)。组骨髓毒性58.6%(41/70);组骨髓毒性77.6%(45/58),($\chi^2=1.01$, $P=0.314$),3级以上组1例(1.43%),组2例(3.45%)($\chi^2=0.538$, $P=0.463$)。

3 讨论

有资料表明,确诊的肺癌75%~80%是NSCLC,局部晚期NSCLC占40%左右^[10],单纯放疗无法控制远处转移,不能提高疗效,CALGB(Cancer and Leukemia Group B)8433号研究提出放疗联合化疗有助于提高晚期NSCLC的生存率^[4],并已经成为局部晚期NSCLC的标准治疗方案^[5]。

放化疗联合有3种模式:1)序贯放化疗,毒性反应最小,在临床上广泛应用;2)异步放化疗;3)同时放化疗,已经证实同时放化疗优于序贯或异步放化疗,但老年患者经常合并慢性疾病,对同时放化疗耐受性低,毒性反应更常见。

常规放疗由于照射野大,过多的正常肺组织、食管和心脏等重要器官被包括在照射野内,受放射性肺炎等并发症的限制,照射剂量难以有较大提高。相对于常规放疗,3DCRT的优势在于:1)精确定位和靶区勾画,通过提高照射剂量改善局部控制率,进而提高生存率;2)精确计算靶区周围正常组织的剂量,减轻食管、肺、脊髓和心脏等正常组织的损伤;3)精确照射,减少摆位误差^[3]。

前瞻性临床研究报告放疗联合顺铂为主的化疗可以改善生存期^[7]。一项11个随机临床实验多因素分析结果显示以顺铂为主的化疗加放疗与单独放疗相比可减少10%的死亡危险性^[8]。Lee等^[6]对161例

晚期NSCLC患者3DCRT(64.8~70.0Gy/6~7W)结合MVP方案化疗,146例完成治疗,均随访45个月以上,1年、2年和5年的总生存率分别为51.2%、25.1%和14.8%;中位生存期12个月,局部无复发生存率分别为65.4%、42.1%和36.3%;无远处转移生存率分别为58.4%、48.8%和41.1%,其中42例(29%)发生放射性肺炎。也有人主张应用更温和的

化疗方案,其中健择、泰索帝显示了令人满意疗效^[9]。

本文结果显示,老年局部晚期NSCLC患者选择以铂类为主的诱导化疗加3DCRT,与单独3DCRT相比,提高了2年生存率,多数患者可以耐受全程放疗治疗,非血液学毒性无明显增加。3DCRT提高了靶区剂量增加了肿瘤局控率,进一步降低了残存肿瘤细胞发生远处转移的几率;化疗通过杀灭微小转移灶,降低远处转移率,协助放疗杀灭局部病灶,改善局控率。因此作者认为3DCRT结合诱导化疗可以作为不能手术的晚期老年NSCLC患者的治疗选择,并应综合考虑患者的体质状况、心肺功能等,来确定个体化治疗方案。

参考文献

- 1 Health and Welfare Statistics Association. Kokumin-eisei-no-doukou(The Trend of National Health)[M]. Health and Welfare Statistics Association, Tokyo, 1999, Vol. 46, No. 9
- 2 李万龙,于金明,刘国华,等.非小细胞肺癌影像学病理学靶区关系的研究[J].中华肿瘤杂志,2003,25(6):566~568
- 3 于金明.二十一世纪的放射肿瘤学[J].中华肿瘤杂志,2002,24(6):521~525
- 4 Harari PM, Mehta MP, Ritter MA, et al. Clinical promise tempered by reality in the delivery of combined chemoradiation for common solid tumors[J]. Seminars Radiat Oncol, 2003, 13(1):3~12
- 5 王瑞芝,王春波,郭汝涛.不能手术的晚期非小细胞肺癌的综合治疗[J].中华放射肿瘤学杂志,2001,10(2):91~93
- 6 Lee SW, Choi EK, Lee JS, et al. Phase study of three-dimensional conformal radiotherapy and concurrent mitomycin-C, vinblastine, and cisplatin chemotherapy for Stage locally advanced, unresectable, non-small-cell cancer [J]. Int J Radiat Biol Phys, 2003, 56(4):996~1004
- 7 Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)4588: preliminary results of a phase trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87(3):198~205
- 8 David PC, John DM. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group[J]. BMJ, 1995, 311(7010):899~909
- 9 Weinmann M, Jeremic B, Toomes H, et al. Treatment of lung cancer in the elderly Part : non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2003, 39(3):233~253
- 10 殷蔚伯,谷铎之,主编.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2002.623~631

(2006-03-28 收稿)

(杨红欣校对)