

CTV 同步减量根治性 IMRT 对 III 期 NSCLC 回顾观察

陈秀丽 刘宁波 赵路军 姬凯 石翔宇 王大权 陈曦 王平

300060 天津,天津医科大学肿瘤医院放疗科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心

通信作者:王平,Email:tjdoctorwang@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.07.005

【摘要】 目的 观察 CTV 同步减量根治性 IMRT 对不能手术的 III 期 NSCLC 患者的疗效及不良反应。**方法** 回顾分析 2010—2014 年本院收治的 III 期 NSCLC 患者共 70 例,均为 IMRT 同步减量照射,PGTV (GTV 外放 0.5 cm)剂量为 60 Gy 分 30 次或 60.2 Gy 分 28 次,PTV 剂量为 54 Gy 分 30 次或 50.4 Gy 分 28 次。40 例患者放疗前新辅助化疗,50 例同步放化疗,25 例放疗后辅助化疗。观察近期疗效及不良反应。*Kaplan-Meier* 法进行生存分析。**结果** 中位随访时间 42.8 (16.9~68.3)个月,近期有效率 (CR+PR) 81%,CR 率 7% (5/70),PR 率 74% (52/70),SD 率 13% (9/70),PD 率 6% (4/70)。全组中位生存时间为 26.6 (5.2~68.3)个月,2 年 OS、LRFS、PFS 率分别为 55%、68%、45%。全组发生 ≥ 3 级 RP 9% (6/70),食管炎 4% (3/70),骨髓抑制 7% (5/70)。**结论** 应用肿瘤临床靶区同步减量的 IMRT 治疗 III 期 NSCLC 是可行的,值得进一步大样本前瞻性研究。

【关键词】 癌,非小细胞肺/放射疗法; 放射疗法,调强; 临床靶区减量

基金项目:国家自然科学基金项目 (81372518)

Retrospective clinical study of simultaneous reduced dose in clinical target volume of radical intensity-modulated radiotherapy for treatment of stage III non-small-cell lung cancer

Chen Xiuli, Liu Ningbo, Ji Kai, Zhao Lujun, Shi Xiangyu, Wang Daquan, Chen Xi, Wang Ping

Department of Radiation Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Wang Ping, Email: tjdoctorwang@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and adverse effects of radical intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with simultaneous reduced dose in clinical target volume (CTV) for inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A retrospective analysis was performed on a total of 70 patients with stage III NSCLC who were admitted to our hospital from 2010 to 2014. All patients received simultaneous reduced-dose IMRT with a prescribed dose of 60 Gy in 30 fractions or 60.2 Gy in 28 fractions for primary gross tumor volume (PGTV, expansion of gross tumor volume by 0.5 cm) and a prescribed dose of 54 Gy in 30 fractions or 50.4 Gy in 28 fractions for planning target volume (PTV). In the 70 patients, 40 received neoadjuvant chemotherapy prior to radiotherapy, 50 concurrent chemoradiotherapy, and 25 adjuvant chemotherapy after radiotherapy. Short-term treatment outcomes and adverse reactions were evaluated. The *Kaplan-Meier* method was used for survival analysis. **Results** The median follow-up time was 42.8 months (16.9-68.3 months). The short-term response rate (complete response (CR) plus partial response (PR)) was 81.4%. The CR, PR, stable disease, and progressive disease rates were 7% (5/70), 74% (52/70), 13% (9/70), and 6% (4/70), respectively. In all patients, the median survival time was 26.6 months (5.2-68.3 months). The 2-year overall survival, local recurrence-free survival, and progression-free survival rates were 55%, 68%, and 45%, respectively. In all patients, 9% (6/70) had grade ≥ 3 radiation pneumonitis, 4% (3/70) grade ≥ 3 oesophagitis, and 7% (5/70) grade ≥ 3 myelosuppression. **Conclusions**

IMRT with simultaneous reduced dose in CTV is effective for stage III NSCLC. It deserves further prospective studies with large sample sizes.

【Key words】 Carcinoma, non-small cell lung/radiotherapy; Radiotherapy, intensity-modulated; Dose reduction to clinical target volume

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81372518)

RTOG0617 实验结果显示,与标准放疗剂量(60 Gy)相比,高剂量组(74 Gy)患者 OS 反而降低,其原因不明,可能与高剂量放疗带来的损伤相关^[1-2]。有研究提示,控制大体肿瘤及亚临床灶所需要的放疗剂量是不同的,文献报道 50 Gy 的照射剂量可很好地控制约 90% 的亚临床病灶^[3]。因此,通过降低肿瘤 CTV 剂量,在不影响 GTV 剂量的同时有效降低周围正常组织损伤,通过减轻不良反应增加患者生活质量,进而影响患者总生存值得进一步研究。

材料与方 法

1. 一般病例资料:收集本院放疗科 2010 年 1 月至 2014 年 5 月应用预防照射区同步减量的 NSCLC 患者 70 例,其中鳞癌 60.0% (42/70)、腺癌 32.9% (23/70)、大细胞癌 4.3% (3/70)。2.9% (2/70) 患者无病理诊断为临床诊断(结合肿瘤标志物及影像学)。所有患者放疗前均行血常规、肝肾功能、电解质、肿瘤标记物、胸部 CT、颈部及上腹部 B 超、骨扫描等检查,据 AJCC 第 7 版均为 III 期。其中,部分 III_A 期患者因肿瘤病灶较大、靠近肺门而需全肺切除、与血管关系密切及年龄大、体质较弱等而不宜选择手术,少数 III_A 期患者有手术指征而选择保守治疗。入组患者中 40 例因肿瘤病灶较大、同期放化疗不良反应及体质弱等不能耐受同步放化疗患者行 IMRT 前新辅助化疗,其中 24 例患者行 2 个周期紫杉醇+顺铂的诱导化疗后疗效不明显,后续予根治性同步放化疗。70 例患者临床资料见表 1。

2. 治疗方法

(1) 放疗:患者仰卧位,大孔径螺旋 CT 强化定位,扫描层厚 5 mm,图像传输至 Pinnacle³ 8.0m TPS 行图像重建及靶区勾画,GTV 为 CT 图像所示肿瘤病灶和(或)阳性转移淋巴结;PGTV 由 GTV 均匀外扩 0.5 cm;CTV 包括 GTV 及受累淋巴引流区,并视周围组织情况行相应缩放修改;PTV 为 CTV 外放 5~10 mm。OAR 勾画包括双肺、心脏、脊髓、食管及气管。处方剂量为 PGTV 60.0 Gy 分 30 次(2.00 Gy/次),PTV 54.0 Gy 分 30 次(1.80 Gy/次),PGTV 60.2 Gy 分 28 次(2.15 Gy/次),PTV 50.4 Gy 分 28 次(1.80 Gy/次)。采用 DVH 对 OAR 剂量体积参数评价,包括肺 D_{mean}、V₅、V₂₀,心脏 V₃₀,食管 D_{max}、V₅₀ 及脊髓 D_{max}。

(2) 化疗:化疗方案以铂类为基础,多联合紫杉

表 1 70 例不能手术的 III 期 NSCLC 患者的一般临床资料

项目	例数	项目	例数
年龄(岁)		临床类型	
中位数(范围)	59.5 (41~81)	中心型	46
性别		周围型	24
男	54	病理类型	
女	16	鳞癌	39
吸烟史		腺癌	26
无	18	大细胞癌	3
有	52	其他	2
KPS 评分		肿瘤位置	
≥80	58	左肺上叶	16
<80	12	左肺下叶	11
合并心肺疾病		右肺上叶	19
有	37	右肺中叶	10
无	33	右肺下叶	9
T 分期		左右肺门	5
T ₁ 期	7	治疗模式	
T ₂ 期	29	新辅助 CT+RT	8
T ₃ 期	12	新辅助 CT+RT+辅助 CT	8
T ₄ 期	22	新辅助 CT+CRT	14
N 分期		新辅助 CT+CRT+辅助 CT	10
N ₀ 期	2	RT	4
N ₁ 期	3	CRT	19
N ₂ 期	39	CRT+辅助 CT	7
N ₃ 期	26	放疗剂量	
临床分期		PTV 54.0 Gy,PGTV 60.0 Gy	42
III _A 期	31	PTV 50.4 Gy,PGTV 60.2 Gy	28
III _B 期	39	PTV(cm ³)	
		中位数(范围)	511.1 (71.2~887.4)
		中位数(范围)	147.2 (8.9~590.9)

注:新辅助 CT:新辅助化疗;RT:放疗;辅助 CT:辅助化疗;CRT:同步放化疗

醇或多西他赛。40 例患者在接受 2~4 个周期的诱导化疗后行根治性 IMRT,50 例患者在根治性 IMRT 的同时行 2~4 个周期的同步化疗,25 例患者在 IMRT 后继续辅助化疗 2~6 周期。其中同期化疗方案紫杉醇+顺铂 11 例,紫杉醇+卡铂 21 例,多西他赛+顺铂 12 例,培美曲塞+顺铂 3 例,依托泊甙+顺铂 3 例。3. 观察及随访:近期疗效评价依据 RECIST 1.0,正常组织不良反应评价按 CTCAE 4.0 进行。随访及复查主要是在放疗期间及结束后 1 个月,此后每 3 个月复查 1 次,2 年后每半年复查 1 次;近期疗效评价在放疗结束后 1 个月进行,分为 CR、PR、SD、PD,CR+PR 为有效。

4. 统计方法: 采用 SPSS 18.0 软件行 Kaplan-Meier 法计算 OS、LRFS 及 PFS, Logrank 法检验差异。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 近期疗效及生存情况: 入组患者随访率 100%, 截止 2015 年 10 月 20 日末次随访时, 全组中位随访时间 42.8 (16.9~68.3) 个月, 放疗结束后 3 个月总有效率为 81%, 其中 CR 为 7% (5/70), PR 为 74% (52/70), SD 为 139% (9/70), PD 为 6% (4/70)。70 例患者中位生存时间为 26.6 (5.2~68.3) 个月, 全组 1、2 年 OS 分别为 86%、55%, LRFS 分别为 86%、68%; 全组中位 PFS 为 22.1 (3.6~68.3) 个月, 1、2 年 PFS 分别为 74%、45%。PTV-54.0 Gy (42) 组和 PTV-50.4 Gy 组 (28) 1、2 年 OS 分别为 83% 和 86%、63% 和 44% (P=0.810), PFS 分别为 73% 和 71%、49% 和 38% (P=0.727)。

2. 不良反应: 70 例患者中 40 例行 IMRT 前新辅助化疗患者均未出现 ≥3 级骨髓抑制及消化道反应。而放疗结束后发生 ≥3 级 RP 6 例 (9%), 其中急性 4 级 RP 2 例 (3%), 2 例患者均接受放疗前 2~3 周期的紫杉醇+顺铂的新辅助化疗, 且接受根治性 IMRT 同步 4 周期的多西他赛+顺铂化疗。处方剂量为 PGTV 60 Gy 分 30 次、PTV 54 Gy 分 30 次的左、右肺 D_{mean} 分别为 1 815.6、1 800.1 cGy, V₅ 分别为 54%、58%, V₂₀ 分别为 31%、35%。≥3 级放射性食管炎 3 例 (4%, 3/70), ≥3 级骨髓抑制为 5 例 (7%, 5/70)。肺及食管均无晚期不良反应发生。OAR 受量见表 2, 不良反应见表 3。

表 2 70 例不能手术的 III 期 NSCLC 患者 OAR 受量情况

项目	平均值±标准差	项目	平均值±标准差
双肺		食管	
D _{mean} (cGy)	1 354.24±212.62	D _{max} (cGy)	6 083.55±249.83
V ₅ (%)	46.16±9.80	V ₅₀ (%)	42.13±18.75
V ₂₀ (%)	24.29±6.07	脊髓 D _{max} (cGy)	4 207.1±411.38
心脏 V ₃₀ (%)	23.86±8.9		

表 3 70 例不能手术的 III 期 NSCLC 患者不良反应 [例 (%)]

项目	0+1 级	2 级	3 级	4 级
肺炎	45 (64.3)	19 (41.4)	4 (7.1)	2 (2.9)
食管炎	55 (78.6)	12 (17.1)	3 (4.3)	0 (0)
骨髓抑制	47 (67.1)	18 (25.7)	4 (5.7)	1 (1.4)

3. 失败模式: 截止末次随访, 共 41 例患者出现治疗失败, 其中仅局部区域复发 12 例、远处转移例

19 例、局部区域复发合并远处转移 10 例。治疗相关性死亡 2 例, 1 例放疗后 3 个月复查出现重度 RP, 1 例放疗后 3 个月复查为肺部感染合并 RP 后发展为脓胸死亡。非肿瘤相关死亡 2 例, 1 例放疗后 7 个月突发肺栓塞死亡, 1 例原因不明。

讨 论

SABR 对早期 NSCLC 的疗效可优于手术, 以放疗为基础同步放化疗是 III_B 期 NSCLC 标准治疗^[5]。但 RTOG0617 研究结果显示, 高剂量放疗较标准剂量组虽有 LRFS 的提高, 但未能改善患者的 OS, 其原因可能与受照射的非肿瘤区域的物理学参数过高导致不良反应加重相关^[1,6]。能否通过降低非肿瘤 CTV 剂量达到降低正常组织损伤, 进而提高患者生活质量, 提高患者生存尚不明确。本研究应用根治性 IMRT 结合降低 CTV 剂量的方法治疗 III 期 NSCLC, 对比分析 RTOG0617 研究中标准剂量 (60 Gy) 组的生存预后^[1], 初步发现 2 年 OS、LRFS 无差异 (OS 为 54.9% 比 57.6%, LRFS 为 68.3% 比 69.3%)。Jiang 等^[7] 的不可手术 NSCLC 行 IMRT (中位剂量 66 Gy) 的研究结果给出了中位 OS 为 21.6 个月的生存预期, 2 年 OS、LRFS 及 PFS 分别 46%、57% 及 38%, 而本研究初步结果显示各项生存指标均优于其结果。此外, 进一步参考分析早期相关研究^[8-9], 同样可发现 III 期 NSCLC 患者行降低 CTV 的 IMRT 有提高 OS、LRFS 及 PFS 的趋势。

与 3DCRT、常规放疗相比, IMRT 可在提高靶区剂量的同时, 很好降低正常组织受量, 使治疗相关不良反应发生率及严重等级明显减低^[10-11]。本组患者应用 PGTV 根治性放疗量, PTV 较低的预防剂量, 使 PTV 到 PGTV 成一剂量递增梯度, 在保证肿瘤病灶及累积照射区接受相应有效剂量的基础上最大限度保护正常组织。本研究初步结果显示双肺 D_{mean}、平均 V₅、平均 V₂₀ 分别为 13.5 Gy、46.2%、24.3%, 低于 RTOG 0617 研究中标准剂量组 (60 Gy) 相应的参数值 (16.5 Gy、57.7%、28.7%)^[1], 进而 ≥3 级放射性食管炎发生率也明显减少 (4.3% 比 7%); 但发生 ≥3 级 RP 的差异却不大 (8.6% 比 7.0%), 考虑可能是因本研究中 2 例发生 4 级 RP 患者均接受了较高剂量双肺照射, 以及两样本量的差距 (70 例比 217 例) 造成的统计偏倚。此外, 晚期不良反应 (如肺纤维化) 的发生与单次分割剂量相关^[12], 而本研究 PTV 单次剂量 1.8 Gy, 共 28-30 次, 有可能降低肺纤维化的发生, 但有待于长期随访结果证实。

已有研究指出,靶区剂量 60 Gy 分 30 次联合 CTV 剂量 54 Gy 分 30 次可推荐用于局部晚期 NSCLC 的治疗^[13],并且在Ⅲ期 SCLC 患者中相似的研究也给出了根治性 IMRT 结合降低预防照射区剂量治疗Ⅲ期 SCLC 是安全有效的结论^[14]。本研究进一步印证了既往研究。但近期梁香存等^[15]研究Ⅲ期 NSCLC 省略 CTV 外扩区域的 IMRT 给出的结果显示,不勾画 CTV 组与勾画 CTV 组比较,其局部复发率(32.7%比 32.0%)、远处转移率(56.4%比 48.0%)及 2 年 OS(43.6%比 46.0%)均无差异($P>0.05$),但 3—4 级 RP 发生率(5.5%比 18.0%)不同($P=0.044$)。更早期李建成等^[16]也有过类似报道。因此,降低 CTV 剂量在治疗Ⅲ期肺癌中有一定潜在应用价值,但省略 CTV 设置是否可行仍需进一步探讨。另外,本研究依据 PTV 剂量差异分为两亚组,即 PTV-54.0 Gy 组和 PTV-50.4 Gy 组;初步得出两组间 OS、LRFS 及 PFS 均无差异,因此是否降低 CTV 剂量至 PTV-50.4 Gy 的临床意义不大。

总之,应用减低 CTV 放疗剂量的 IMRT 治疗Ⅲ期 NSCLC 可在不影响疗效的同时降低不良反应发生率。虽然本研究样本量较小、随访时间相对较短,但可观的近期疗效和较低的不良反应发生率仍提示具备进一步研究的价值。

参 考 文 献

- [1] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage III_A or III_B non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 187-199. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
- [2] PL03.05 An intergroup randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) vs. high-dose (74 Gy) chemoradiotherapy (CRT) +/-cetuximab (cetux) for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): results on cetux from RTOG 0617 [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12(1 Suppl 1): 2-4.
- [3] Kepka L, Maciejewski B, Withers RH. Does incidental irradiation with doses below 50 Gy effectively reduce isolated nodal failures in non-small-cell lung cancer; dose-response relationship [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(5): 1391-1396. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.070.
- [4] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours [J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(8): 706-714. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
- [5] Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 630-637. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
- [6] Rodrigues G, Oberije C, Senan S, et al. Is intermediate radiation

dose escalation with concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer beneficial? A multi-institutional propensity score matched analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(1): 133-139. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.033.

- [7] Jiang ZQ, Yang KY, Komaki R, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer; the MD Anderson experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1): 332-339. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1963.
- [8] Curran Jr WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer; randomized phase III trial RTOG 9410 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(19): 1452-1460. DOI: 10.1093/jnci/djr325.
- [9] Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d' Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5910-5917. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.070.
- [10] Wang SL, Liao ZX, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5): 1399-1407. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.1337.
- [11] Liao ZX, Komaki RR, Thames Jr HD, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3): 775-781. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.032.
- [12] Thames Jr HD, Withers HR, Peters LJ, et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982, 8(2): 219-226. DOI: 10.1016/0360-3016(82)90517-X.
- [13] Selek U, Chang JY. Evolution of modern-era radiotherapy strategies for unresectable advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer Manag*, 2013, 2(3): 213-225. DOI: 10.2217/lmt.13.14.
- [14] 刘志艳, 姬凯, 刘维帅, 等. 应用根治性 IMRT 结合降低预防照射区剂量治疗Ⅲ期 SCLC 研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2014, 23(2): 123-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.02.011.
- [15] Liu ZY, Ji K, Liu WS, et al. Clinical efficacy of radical intensity-modulated radiotherapy combined with reduction in dose of prophylactic irradiation in treatment of stage III small cell lung cancer [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2014, 23(2): 123-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.02.011.
- [16] 梁香存, 余荣, 石安辉, 等. Ⅲ期非小细胞肺癌调强放疗省略临床靶区外扩区域的回顾性分析 [J]. *肿瘤*, 2015, 35(6): 675-682.
- Liang XC, Yu R, Shi AH, et al. Retrospective analysis of omitting clinical target volume for patients with stage III non-small cell lung cancer treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Tumor*, 2015, 35(6): 675-682.
- [16] 李建成, 陈云萍, 黄诚. 中晚期非小细胞肺癌肺癌肿瘤是否一定要设置临床靶区 [A]//第 13 届全国肺癌学术大会论文汇编 [C]. 天津: 中国抗癌协会, 2013.
- Li JCH, Chen YP, Huang CH. Clinical target area in the middle and late stage non small cell lung cancer [A]//Proceedings of the thirteenth national conference on lung cancer [C]. Tianjin: Anti-Cancer Association of China, 2013.