

459例Ⅳ期非小细胞肺癌放疗生存分析

李芳娟,刘 辉,毛 翎,吴琼雅,吴红宇,蔡 勇,刘 宇,孙希文
(同济大学附属上海市肺科医院,上海 200433)

摘要: [目的] 分析放疗对于Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)患者预后的影响。[方法] 对459例接受放疗的Ⅳ期 NSCLC 患者资料进行回顾性分析。放疗均采用6/10MV X线直线加速器,全脑和骨放疗为2周10次共30Gy的分割方案。原发灶、区域淋巴结中位放疗剂量为52Gy (25~66Gy)。[结果] 459例患者中位生存期10.7个月。1、2、3、4、5年生存率分别为43%、17%、8%、5%、3%。年龄<70岁较年龄≥70岁的中位生存期长(11.4个月与9.0个月, $P=0.043$)。单器官转移比多器官转移的中位生存期长(10.9个月与8.6个月, $P=0.017$)。有无脑转移的中位生存期为9.6个月与11.4个月 ($P<0.001$)。化疗比未化疗的中位生存期长(10.9个月与8.6个月, $P=0.011$)。原发灶放疗比未行原发灶放疗的中位生存期长(10.9个月与10.3个月, $P=0.047$)。性别、病理类型对生存未见显著影响。[结论] 年龄、是否脑转移、转移器官数目、是否化疗及是否原发灶放疗对Ⅳ期 NSCLC 放疗后生存有显著影响。

关键词: 肺肿瘤;癌,非小细胞肺;放射疗法;预后

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)06-0435-04

Survival Analysis of 459 Cases with Non-small Cell Lung Cancer Stage IV After Radiotherapy

LI Fang-juan, LIU Hui, MAO Ling, et al.

(Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the influence in radiotherapy on prognosis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IV. [Methods] Clinical data of 459 patients with NSCLC stage IV treated with radiotherapy were analyzed retrospectively. Radiotherapy was carried out by linear accelerator (6/10MV X-ray). Whole brain and bone radiotherapy were delivered with a total of 30Gy in 10 fractions for 2 weeks. The median dose for primary tumors and regional lymph nodes was 52Gy (25~66Gy). [Results] The median survival of the 459 patients was 10.7 months. The 1-, 2-, 3-, 4- and 5-year overall survival rates were 43%, 17%, 8%, 5% and 3% respectively. The median survival was longer in the patients <70 years old than that in those ≥70 years old (11.4 months vs 9.0 months, $P=0.043$), and longer in patients with single organ metastasis than that in patients with multiple organ metastasis (10.9 months vs 8.6 months, $P=0.017$). The median survival of patients with and without brain metastasis were 9.6 months and 11.4 months respectively ($P<0.001$). The median survival was longer in the patients with chemotherapy than that in the patients without (10.9 months vs 8.6 months, $P=0.011$), and longer in the patients with radiotherapy for primary tumors than that in the patients without (10.9 months vs 10.3 months, $P=0.047$). Gender and pathological types had no significant influence on survival. [Conclusion] Patient's age, brain metastasis, number of metastatic organ, chemotherapy and radiotherapy for primary tumors may affect the survival in patients with NSCLC stage IV postradiotherapy.

Subject words: lung neoplasms; carcinoma, non-small cell lung; radiotherapy; prognosis

非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的80%^[9],初诊的NSCLC患者中Ⅳ期约占30%^[1]。Ⅳ期NSCLC治疗目的为改善生存质量和延长生存期,治疗原则是以化疗为主的综合治疗。放疗对于Ⅳ期NSCLC患者,特别是对脑、骨转移患者缓解症状,改善生存有很好的治疗作用。本研究主要对在同济大学附属上

海市肺科医院接受放疗的459例Ⅳ期NSCLC患者的生存进行回顾性总结,分析了不同因素对患者生存的影响,以便为临床工作提供经验指导。

1 资料与方法

1.1 病例资料

本研究主要对2004年1月~2007年6月在我院接受放疗的459例Ⅳ期NSCLC患者的资料进行

通讯作者: 孙希文,科主任,主任医师,教授,博士生导师,博士;同济大学附属上海市肺科医院影像科,上海市政民路507号(200433);E-mail:479082599@qq.com
收稿日期: 2013-03-06; **修回日期:** 2013-05-10

回顾性总结,全组患者均经病理或细胞学明确诊断,WHO97分期明确为Ⅳ期。其中男性319例,女性140例;年龄 ≥ 70 岁135例, < 70 岁324例;病理组织学类型为腺癌的262例,鳞癌122例,其它类型(腺鳞混合癌及未具体分型的NSCLC)75例;脑转移209例,脑以外其他部位转移250例;单一器官转移202例,多器官转移257例;接受化疗403例,未化疗的56例;原发灶放疗193例,原发灶未行放疗、仅转移灶放疗266例。

1.2 治疗方法

全组患者均行姑息放疗,放疗采用6/10MV X线直线加速器,放疗为常规放疗和三维适形放疗。脑转移患者采用平行对穿两野全脑放疗,骨放疗为平行对穿两野照射或单野局部照射,均为2周10次共30Gy的大分割方案。病理细胞学明确有区域淋巴结转移的Ⅳ期NSCLC给予区域淋巴结放疗。对于PS评分较好、原发灶较大压迫或侵犯邻近器官产生相关症状的Ⅳ期患者给予原发灶放疗,放疗前半程给予40Gy/20次的常规分割或30Gy/10次的大分割放疗,结束后复查胸部CT了解病灶退缩情况,酌情缩野,后程予三维适形放疗加量,原发灶中位放疗剂量52Gy(25~66Gy)。其中,193例患者施行了原发灶放疗,206例患者施行了全脑放疗,162例患者接受了骨放疗,其他部位放疗39例。对于脑转移瘤伴有瘤周水肿的患者在全脑放疗过程中同时配合20%甘露醇和皮质类固醇激素治疗。

化疗方案主要为含铂类的二、三药联合方案,联合药物包括紫杉醇类、吉西他滨、长春瑞滨、足叶乙甙、丝裂霉素+长春花碱、异环磷酰胺+足叶乙甙。对于部分年龄 ≥ 75 岁的高龄患者化疗方案为单药吉西他滨或长春瑞滨。56例患者因高龄、拒绝化疗或因合并症存在化疗禁忌证而未行化疗。403例患者进行全身化疗,平均化疗周期为4(1~11)个周期。29例患者在病程中接受了厄洛替尼或吉非替尼靶向治疗,由于病例数少,未单独分组,不计入化疗周期。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0统计分析软件进行数据处理及分析。总生存率的计算由患者诊断为Ⅳ期NSCLC开始,直至任何原因的死亡或最后一次随访。生存分析采用Kaplan-

Meier法,用Log-Rank法检验生存差异。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 生存情况

末次随访时间为2012年8月3日,随访方式为电话随访,中位随访78个月。截止至末次随访,459例患者中,447例已死亡,中位生存期为10.7个月。1、2、3、4、5年生存率分别为43%、17%、8%、5%、3%(Figure 1)。

2.2 预后因素分析

2.2.1 单因素分析

对年龄、性别、病理类型、是否脑转移、转移器官数目、是否原发灶放疗、是否化疗进行单因素分析(Table 1)。单因素分析发现对生存有显著影响的因素为年龄、是否发生脑转移、转移器官数目、是否化疗及是否进行原发灶放疗。年龄 < 70 岁的患者中位生存期较年龄 ≥ 70 岁患者的中位生存期长(11.4个月与9.0个月, $P = 0.034$)。脑以外其他部位转移患者的中位生存期较脑转移患者的中位生存期长(11.4个月与9.6个月, $P < 0.001$)。单个器官转移患者的中位生存期比多个器官转移患者的中位生存期长(10.9个月与8.6个月, $P = 0.017$)。化疗患者的中位生存期比未行化疗患者的中位生存期长(10.9个月与8.6个月, $P = 0.007$)。原发灶接受放疗患者的中位

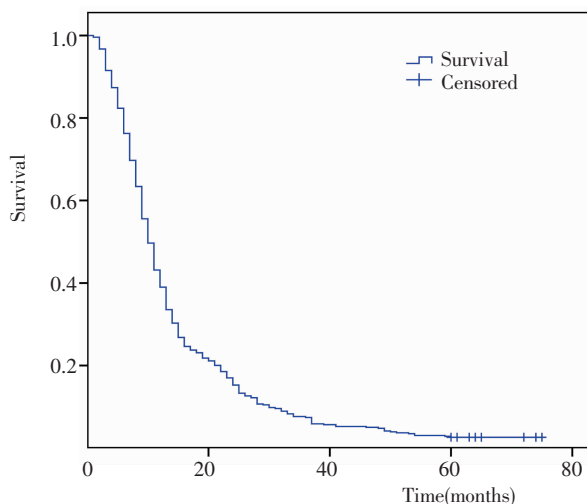


Figure 1 Survival curve of 459 cases with NSCLC stage IV

Table 1 Survival of NSCLC patients stage IV and univariate analysis on prognostic factors

Factors		Median survival (months)	Survival rate(%)					χ^2	P
			1-year	2-year	3-year	4-year	5-year		
Gender	Male	10.7	44	17	8	6	3	4.485	0.034
	Female	10.2	41	16	6	3	1		
Age(years)	≥ 70	9.0	33	15	8	6	3	1.436	0.231
	<70	11.4	47	18	7	5	3		
Pathological types	Adenocarcinoma	10.7	44	19	8	5	3	0.425	0.808
	Squamous cell carcinoma	10.8	44	16	8	7	4		
	Others	9.8	39	13	7	4	1		
Brain metastasis	Yes	9.6	38	12	3	1	0	20.584	0.000
	No	11.4	48	21	12	8	5		
Number of organs metastasis	1	11.9	50	19	10	7	4	5.684	0.017
	≥ 2	9.7	38	15	6	4	2		
Radiotherapy for primary tumors	Yes	10.9	45	20	11	8	5	4.333	0.037
	No	10.3	42	15	5	3	1		
Chemotherapy	Yes	10.9	45	17	8	5	3	7.185	0.007
	No	8.6	30	16	5	4	2		

Table 2 Multivariate Cox regression analysis on prognostic factors for NSCLC stage IV

Factors	β	SE	Wald	df	P	Exp(β)	95%CI	
							Low	Upper
Age	-2.110	0.104	4.104	1	0.043	0.810	0.660	0.993
Brain metastasis	-0.417	0.097	18.588	1	0.000	0.659	0.545	0.796
Number of organs metastasis	0.218	0.096	5.189	1	0.023	1.244	1.031	1.500
Chemotherapy	0.368	0.144	6.528	1	0.011	1.446	1.090	1.918
Radiotherapy for primary tumors	0.193	0.097	3.958	1	0.047	1.213	1.003	1.467

生存期比未行原发灶放疗患者的中位生存期长(10.9个月与10.3个月, $P=0.037$)。性别、病理组织学类型对Ⅳ期NSCLC放疗后的生存未见显著影响。

2.2.2 多因素分析

将单因素分析有统计学意义的影响因素引入Cox回归模型进行多因素分析。结果显示年龄、是否脑转移、转移器官数目、是否原发灶放疗、是否化疗是影响晚期非小细胞肺癌放疗预后的重要因素(Table 2)。

3 讨论

Ⅳ期NSCLC预后差,治疗是以化疗为主的综合治疗,放疗对于Ⅳ期NSCLC患者缓解症状,改善生存有很好的治疗作用。本研究发现性别对Ⅳ期NSCLC放疗后的生存未见显著影响。与Yang等^[2]、蔡勇等^[3]、MARK等^[4]报道结果一致。本研究显示病理类型对Ⅳ期NSCLC放疗后的生存未见显著影响,

可能与腺鳞癌的生物行为有关,一旦转移,病理类型对生存影响不大,但也有报道腺癌较鳞癌预后好^[3]。

本研究中多因素分析显示年龄、是否脑转移、转移器官数目、是否进行原发灶放疗及是否化疗对Ⅳ期NSCLC放疗后的生存有显著影响。 <70 岁的Ⅳ期NSCLC患者较 ≥ 70 岁的患者预后好,可能与高龄患者合并症多,机体储备能力下降,治疗耐受性差^[5]有关,而年轻患者身体状况良好,有更多的治疗机会,在治疗上有优势。NSCLC患者一旦出现脑转移死亡率往往较高,Lind等^[6]报道对于出现脑转移的NSCLC患者给予最佳支持治疗,中位生存期仅5.6个月,放化疗及手术治疗可以延长生存期。本研究提示发生脑转移的患者,给予姑息放疗及化疗,中位生存期9.6个月,与Moschetti等^[7]的报道一致。NSCLC患者转移器官数目也是明显影响患者生存的因素之一,彭红等^[8]也报道对于Ⅳ期NSCLC患者出现多个器官转移较单个器官转移预后明显差,有统计学意义,与本研究结果一致。对于Ⅳ期NSCLC原发灶的放疗

能否改善生存虽然受到关注,但报道较少。蔡勇等^[3]报道肿瘤原发灶放疗对患者生存时间有延长,但不具有统计学意义($P=0.066$)。刘叙仪等^[9]报道在全身化疗的基础上,对于转移灶控制(PR或SD)、原发灶、双肺多病灶中的大病灶或治疗后的残存病灶,如患者 ECOG 评分仍为 0~1 分均考虑行局部控制,初步结果显示有改善生存率的边缘效应($P=0.0592$)。我科也对 PS 评分 ≤ 2 、原发灶较大压迫或侵犯邻近器官产生相关症状的Ⅳ期 NSCLC 给予原发灶放疗,结果显示有统计学意义(10.9 个月与 10.3 个月, $P=0.037$)。可见,对于有选择的Ⅳ期 NSCLC 患者给予原发灶的放疗对改善生存是有帮助的。但由于Ⅳ期 NSCLC 原发灶的放疗对生存影响的报道较少,仍需要进一步多中心、随机、前瞻性的研究。化疗是Ⅳ期 NSCLC 的主要治疗手段,以铂类为基础的化疗可延长患者的生存期和改善生存质量,中位生存期为 8~10 个月,2 年生存率 $<20\%$ ^[10],与本研究结果一致。

所以,对于一般情况较好的Ⅳ期 NSCLC 患者应积极给予化疗及放疗的综合治疗,不仅能缓解症状、改善生存质量,又能延长生存期。但对于Ⅳ期 NSCLC 原发灶放疗对生存的影响仍需要进一步开展大样本的研究。

参考文献:

- [1] Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer chemotherapy [J]. Lung cancer, 2004, 45 (Suppl 2): S253-S257.
- [2] Yang L, Lu QY, Wu MN, et al. A retrospective analysis: comparison of the clinical characteristics and prognosis in elderly and young patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2009, 32(11): 830-834. [杨鹭, 卢启应, 吴梅娜, 等. 老年与青年晚期非小细胞肺癌患者的临床特点及预后分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(11): 830-834.]
- [3] Cai Y, Wang WL, Xu B, et al. Survival status of stage IV non-small cell lung cancer patients after radiotherapy—a report of 287 cases [J]. Chinese Journal of Cancer, 2006, 25 (11): 1419-1422. [蔡勇, 王文烂, 徐博, 等. Ⅳ期非小细胞肺癌 287 例放疗后的生存分析 [J]. 癌症, 2006, 25(11): 1419-1422.]
- [4] Mark A, Socinski, David E, et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer [J]. Chest, 2003, 123(1 Suppl): 226S-243S.
- [5] Janssen-beijnen ML, Smulders S, Lemmens, et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non small cell lung cancer [J]. Thorax, 2004, 59 (7): 602-607.
- [6] Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, et al. Time for reappraisal of extracranial treatment options? Synchronous brain metastases from nonsmall cell lung cancer [J]. Cancer, 2011, 117(3): 597-605.
- [7] Moscetti L, Nelli F, Felici A, et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by outcome research network for evaluation of treatment results in oncology [J]. Cancer, 2007, 109(2): 274-281.
- [8] Peng H, Ma ML, Han BH. Survival analysis of 1 742 patients with stage IV non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2011, 11(4): 362-366. [彭红, 马美丽, 韩宝惠. 1742 例Ⅳ期非小细胞肺癌的预后分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2011, 11(4): 362-366.]
- [9] Liu XY, Wang J, Fang J, et al. Analysis of prognostic factors of sequential treatment in 355 patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2002, 5(6): 416-419. [刘叙仪, 王洁, 方健, 等. 355 例晚期非小细胞肺癌预后因素分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2002, 5(6): 416-419.]
- [10] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.

