

63 例老年胃癌患者的放疗安全性评估

吴健伟 李小凡 李永恒 蔡勇

100142 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放疗科, 恶性肿瘤发病及转化教育部重点实验室

通信作者: 蔡勇, caiyong109@sohu.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.11.006

【摘要】 目的 探讨老年胃癌患者放疗的安全性。方法 回顾性分析 2009 年 3 月—2014 年 12 月 63 例(≥70 岁)、接受放疗及放化疗的胃癌患者, 均经病理确诊。男性 48 例, 女性 15 例, 中位年龄 74(70~85) 岁, 分期 I_b~IV 期, 中位放疗剂量 50(16~60) Gy, 中位放疗时间 36(11~73) d, 同期联合以氟尿嘧啶类为基础的化疗或不联合。观察患者治疗完成情况、不良反应、症状控制、近期疗效及 1、2 年生存率。比较同期放化疗组和单纯放疗组的生存和治疗耐受情况。**结果** 63 例患者中, 81.0%(51/63) 的患者按计划完成放疗。19.0%(12/63) 的患者出现 3、4 级不良反应, 其中血液毒性占 9.5%(6/63), 胃肠道反应发生率 9.5%(6/63)。56 例近期疗效可评价, 其中 7.1%(4/56) 完全缓解(CR), 39.3%(22/56) 部分缓解(PR), 39.3%(22/56) 疾病稳定(SD)。中位随访时间 13.75 个月(1.5~69 个月), 中位生存时间 17 个月(95% CI 6.9~21.1), 1、2 年总生存(OS)率分别为 55.0%(95% CI 48.6%~61.4%) 及 36.2%(95% CI 29.2%~43.2%)。同期放化疗组和单纯放疗组的中位生存时间分别为 20.5 和 12 个月, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组严重不良反应发生情况的差异亦无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 多数老年胃癌患者能耐受放疗和放化疗, 不良反应在允许范围内, 并且有一定的疗效。

【关键词】 胃癌; 老年; 放疗; 放化疗; 安全性

Safety assessment for radiotherapy combined with chemotherapy or not in 63 elderly patients with gastric cancer

Wu Jianwei, Li Xiaofan, Li Yongheng, Cai Yong

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Peking University) Ministry of Education, Beijing Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research, Beijing 100142, China

Corresponding author: Cai Yong, Email: caiyong109@sohu.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the safety of external beam radiotherapy for elderly patients with gastric cancer. **Methods** This retrospective study included 63 histologically confirmed gastric cancer patients aged over 70 years (48 males and 15 females), with a median age of 74 (70–85) years, whose American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC) Stage ranged from I_b to IV at Beijing Cancer Hospital between March 2009 and December 2014. The median radiation dose was 50 (16–60) Gy and the median radiation duration was 36 (11–73) days, concurrently combined with chemotherapy based on fluoropyrimidine or not. The completion of radiation, toxicities, evaluations of short-term effect, and 1, 2-year overall survival rates were surveyed and analyzed. Compared the survival and the toxicity in chemoradiotherapy arm and radiotherapy arm. **Results** Of the total 63 patients, radiotherapy had been completed in 51 patients (81.0%). The incidence of grade 3 or greater acute toxicity as noted was 19.0% of patients (12/63), which included hematologic toxicity 9.5% (6/63) and upper gastrointestinal tract toxicity 9.5% (6/63). The responses to radiotherapy and chemoradiotherapy were evaluated on 56 patients. The complete response (CR) rate was 7.1% (4/56), partial response (PR) rate was 39.3% (22/56), and stable disease (SD) rate was 9.3% (22/56). The duration of follow-up time was 1.5–69 months and median duration was 17 months. The survival time was 6.9–21.1 months and median survival time was 17 months. The 1- and 2-year overall survival rate was 55.0% (95% CI 48.6%–61.4%) and 36.2% (95% CI 29.2%–43.2%), respectively. There was no significant difference between chemoradiotherapy and radiotherapy arms in terms of survival time (median survival: 20.5 months vs. 12 months, $P>0.05$), as well as toxicity ($P>0.05$). **Conclusions** The toxicity of radiotherapy and chemoradiotherapy for elderly patients with gastric cancer is acceptable, and the effectiveness of the

treatment is satisfactory.

【Key words】 Gastric cancer; Elderly patients; Radiotherapy; Chemoradiotherapy; Toxicity

胃癌是全球第 5 大常见恶性肿瘤,居全球肿瘤相关死亡原因第 3 位。2012 年新诊断的约 100 万胃癌患者中,近半数来自中国^[1]。胃癌的发病率随年龄增加而显著增高,发病的高峰年龄在 50 ~ 80 岁^[2-3]。自应用放化疗治疗术后胃癌的 Intergroup 0116 (INT-0116) 研究结果发表后,近 15 年放疗在胃癌多学科治疗的作用受到广泛关注和重视,不断有新的研究结果问世^[4-8],但以老年胃癌患者为对象的临床研究并不多见。

由于老年人特殊的生理心理因素,临床研究往往排除老年患者入组,诊治常常缺乏循证医学的证据^[9]。因此,老年胃癌患者行放射治疗的安全性和有效性长期以来备受争议,也缺少有效的临床研究证据。本研究分析了 2009 年 3 月—2014 年 12 月在北京肿瘤医院接受放疗的 70 岁以上胃癌患者的放疗资料,探讨 70 岁以上老年患者放疗及同期放化疗的安全性和有效性。

资料与方法

1. 患者资料:选取 2009 年 3 月—2014 年 12 月 63 例 70 岁以上病理确诊的胃癌患者,均在北京肿瘤医院接受治疗。其中男性 48 例,女性 15 例 (3.2:1),中位年龄 74 (70 ~ 85) 岁。治疗前东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 ≤ 2 分,中性粒细胞绝对值 $\geq 2 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 70 \times 10^9/L$,血小板绝对值 $\geq 75 \times 10^9/L$,血肌酐及丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) ≤ 2 倍上限。患者的肿瘤分期、病变部位、病理类型、分化程度等一般资料列于表 1。

2. 放疗方案:所有患者均采用调强放疗 (IMRT) 技术,定位前 4 h 禁食,仰卧位,双臂上举抱头,热塑腹部体膜固定体位。扫描前饮水 200 ~ 300 ml,每次放疗前饮同样体积的水。以相同体位行 CT 扫描,扫描范围通常自隆突至髂前上棘水平,扫描层间距 5 mm。患者 CT 影像传输至计划系统,在系统根据定位 CT 重建后的三维影像上逐层勾画大体肿瘤体积 (gross tumor volume, GTV) 和临床靶区体积 (clinical target volume, CTV)。GTV 包括原发或复发肿瘤及转移淋巴结,CTV 还包括预防区域,复发患者不做区域预防性照射,对于术后患者

还应包括吻合口及瘤床。考虑器官运动及摆位误差,在 CTV 基础上外放 0.5 cm,头脚方向外放 1.0 cm 形成计划靶区体积 (plan target volume, PTV),依据解剖屏障适当修改。危及器官 (organs at risk, OAR) 限制剂量:60% 的肝脏 < 30 Gy,肝脏平均剂量 ≤ 25 Gy,单侧 2/3 肾脏 < 20 Gy,脊髓 < 45 Gy,1/3 心脏 < 40 Gy。处方剂量为 95% PTV 45 ~ 50 Gy,1.8 ~ 2 Gy/次,部分患者根据治疗目的、耐受情况等局部加量 6 ~ 10 Gy,2 Gy/次。

表 1 老年胃癌患者的一般资料

Table 1 Characteristics of elderly patients with gastric cancer

项目	例数	构成比 (%)
中位年龄 (岁)	74	
范围 (岁)	70 ~ 85	
性别		
男	48	76.2
女	15	23.8
ECOG 评分		
0	37	58.7
1	23	36.5
2	3	4.8
合并基础病		
无	43	68.3
有	20	31.7
分期		
I	3	4.8
II	4	6.3
III	13	20.6
IV	22	34.9
复发	21	33.3
肿瘤分化		
高分化	1	1.6
中分化	34	54.0
低分化	24	38.1
未知	4	6.3
肿瘤部位		
上 1/3	37	58.7
中 1/3	5	7.9
下 1/3	16	25.4
其他 (术后位置不明确及皮革胃)	5	7.9
病理类型		
腺癌	60	95.2
腺鳞癌	1	1.6
鳞癌	2	3.2

注:ECOG. 东部肿瘤协作组

3. 同期化疗:以氟尿嘧啶类为基础同期化疗。57.1% (36/63) 的患者行同期放化疗,其中同期单

药替吉奥 23 例,同期单药希罗达 10 例,2 例行替吉奥联合奥沙利铂方案化疗,1 例行希罗达联合紫杉醇方案化疗。

4. 观察项目:不良反应评价标准参照放射治疗协作组织 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 急性放射损伤分级标准,分为 1~4 级。疗效评价参照实体瘤的疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 版本 1.1 指南,分别为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 及疾病进展 (progressive disease, PD)^[10]。

5. 随访:治疗后除第 1 个月行首次随访,2 年内每 3 个月随访 1 次,之后每半年随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。随访内容包括查体、血清生化检测及影像学检查,或内镜检查。

6. 统计学处理:采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。对严重不良反应发生率比较行 χ^2 检验, Kaplan-Meier 进行生存分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗计划及完成情况:63 例患者中 6 例行术后放疗/放化疗,放疗剂量为 45~50 Gy/25 次。4 例患者接受 50 Gy/25 次,同期口服卡培他滨或替吉奥的转化治疗方案,治疗成功后行根治性手术。12 例未行手术的根治性放化疗患者,给予 50~60 Gy 的照射剂量。其余患者计划剂量 45~50 Gy/25 次,根据病灶范围及患者耐受情况局部病灶加量 6~10 Gy 或不加量。全部患者放疗中位剂量 50 (16~60) Gy,中位治疗时间 36 (11~73) d。81.0% (51/63) 的患者按计划完成了放疗,61.9% (39/63) 的患者能无推迟完成治疗计划,7.9% (5/63) 的患者因治疗相关不良反应推迟 1 周或以上。12 例未完成放疗计划的患者中有 10 例系因治疗不良反应不能耐受,中位放疗剂量

33 (16~46) Gy,其余 2 例分别因腰扭伤及上呼吸道感染中止治疗。

2. 局部疗效与生存:放疗完成后 1 个月,70.3% (19/27) 的进食哽噎患者症状明显改善,81.8% (18/22) 腹胀腹痛患者的上腹不适感明显好转,100% (3/3) 的呕血患者治疗后症状明显缓解或消失。放疗结束后 4~6 周行近期疗效评价,7 例未参与评效 (6 例为术后放疗或放化疗的患者;1 例未行复查),参与评效的 56 例患者中,局部控制率 85.7% [CR 7.1% (4/56)、PR 39.3% (22/56)、SD 39.3% (22/56)]。截至 2016 年 1 月 11 日,随访 1.5~69 个月,存活患者 18 例 (28.6%),死亡 40 例 (63.5%),失访 5 例 (7.9%),随访率 92.1%。用 Kaplan-Meier 进行生存分析,中位生存时间 17 个月 (95% CI 6.9~21.1),1 年及 2 年总生存 (overall survival, OS) 率分别为 55.0% (95% CI 48.6%~61.4%) 和 36.2% (95% CI 29.2%~43.2%)。

3. 放疗相关不良反应:治疗过程中不良反应见表 2。90.5% (57/63) 的患者出现不同程度的不良反应,但重度或以上不良反应发生率较低,占 19.0% (12/63)。1 例患者因放疗过程中出现肠梗阻,归为 4 级不良反应。

4. 单纯放疗与放化疗的比较:运用 Kaplan-Meier 进行生存分析,结果提示,同期放化疗组的中位生存时间为 20.5 个月,较单纯放疗组 (12 个月) 有明显延长,但差异无统计学意义 (P > 0.05)。发生严重不良反应的情况差异亦无统计学意义 (P > 0.05)。根据患者接受放疗时的情况,将患者分为未手术组 (36 人)、术后组 (6 人) 及复发组 (21 人),检验各组与发生重度不良反应的相关性,差异无统计学意义 (P > 0.05)。

讨 论

在近年来,随着放疗技术的不断进步,放疗在胃癌的治疗逐渐被人们认识和接受,治疗效果得到越来越多的临床研究证实,不断有相关临床研究报

表 2 老年胃癌患者放化疗后的不良反应

Table 2 Treatment induced adverse effects in elderly patients with gastric cancer

不良反应	0 级		1 级		2 级		3 级		4 级	
	例数	率 (%)								
白细胞降低	29	44.4	13	20.6	18	28.6	3	4.8	0	0
血小板降低	52	82.5	6	9.5	2	3.2	3	4.8	0	0
上消化道反应	21	33.3	26	41.3	12	19.0	4	6.3	0	0
下消化道反应	49	77.8	10	15.9	2	3.2	1	1.6	1	1.6

道,但在老年胃癌放疗方面研究报道很少。由于老年癌症患者本身的特殊性,较年轻患者有如体力状态、伴随疾病、认知障碍等与年龄相关的差异,这些差异往往会影响到患者治疗耐受和临床医师的治疗决策,所以绝大多数临床研究都将其排除在外,在胃癌上也是如此。在 PubMed 及中国知网等数据库中以“胃癌(Gastric cancer)”,“老年(Elderly)”,“放疗(Radiotherapy)”为关键词搜索并查看 2005 年以来的相关文献,结果分别为 6 及 12 条,当加入安全性(safety)或质控(quality control)时均无搜索结果,表明目前国内外老年人胃癌放疗的耐受程度以及安全性报道较少,放疗作为癌症的主要治疗手段之一是否能安全的应用于这些老年胃癌患者,迫切需要临床研究提供治疗依据。

文献报道, Fiorica 等^[11]研究了 2000—2007 年间 107 例 ≥75 岁的接受放疗的前列腺癌患者,仅有 6.5% 的患者发生严重不良反应,5 年生存率为 87%,结果显示老年患者对放疗的高度可耐受性。Kawashima 等^[12]对 51 例 81~89(平均 83)岁的食管鳞状细胞癌患者进行随访调查,放疗完成率为 92%,3 级以上放射不良反应发生率 26%,结果显示,相对于较年轻患者接受放疗,老年患者接受放疗的安全性和有效性是可以接受的。

2009 年 3 月—2014 年 12 月在北京肿瘤医院放疗的 63 例 70 岁以上老年胃癌患者中,81.0% 的患者可按计划完成放疗,73.0% 的患者可以无间断或短暂休息后完成放疗。大多数患者(90.5%)为 0~2 级不良反应,经对症处理后可顺利完成治疗计划。19.0% 的患者出现 3 级以上不良反应,主要为血液系统与消化系统不良反应。所以,研究表明多数老年胃癌患者能耐受放疗和放化疗,不良反应在允许范围内。

从治疗结果来看局部控制率达到 85.7%。症状控制方面,在治疗之前有进食哽噎、腹胀腹痛或呕血的 52 例患者,治疗后 76.9% (40/52) 的患者症状明显缓解或消失。生存方面,63 例患者中位生存时间 17 个月,1、2 年 OS 率分别为 55.0% 和 36.2%。研究中,部分患者为姑息治疗患者,治疗前有进食梗阻、疼痛或出血等症状,姑息性放疗是指在不能延长生命的情况下减轻梗阻或疼痛的放射治疗方法^[2]。对这部分患者,治疗以减轻症状为目的,本研究中多数患者达到了治疗目的。

亚组分析中比较了同期放化疗组及单纯放疗

组的生存和严重不良反应发生情况。同期放化疗组相比单纯放疗组生存明显延长,但差异无统计学意义。考虑样本量少,需要更大的样本量进一步检验。两组发生严重不良反应的情况差异亦无统计学意义,严重不良反应发生率相近,分别为 19.4% (7/36) 和 18.5% (5/27)。这可能与个体化治疗方案相关,体质差、合并基础疾病、多线治疗后复发等预期耐受性差的患者,多选择预期严重不良反应发生率较少的单纯放疗。根据肿瘤状态,将患者分为未手术组、术后组及复发组,检验各组与发生严重不良反应的相关性,比较各肿瘤状态的治疗耐受性,差异无统计学意义。考虑样本量少,可能在大样本中差异会有统计学意义。

总之,这项研究表明,老年胃癌患者,通过放疗/放化疗可以缓解症状,同时耐受性可以接受,部分患者可以获得 1 年以上的生存。在以后老年胃癌的研究中希望能开展前瞻性、多中心、大样本的临床研究,进一步为老年胃癌的放疗及放化疗提供临床依据。

利益冲突 本文涉及内容和其他个人及组织没有任何利益冲突

作者贡献声明 吴健伟负责临床资料收集、数据分析、论文撰写和修改;李小凡、蔡勇负责论文的写作方向和指导论文写作;李永恒负责研究设计和论文修改

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 359-386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [2] 张琰君,郭娟,于得全,等. 68 例高龄中晚期胃癌姑息性三维适形放疗结果分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(3): 603-606. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.03.37. Zhang YJ, Guo J, Yu DQ, et al. Evaluation of palliative three dimensional conformal radiotherapy in 68 elder gastric carcinoma cases [J]. *Mod Oncol*, 2014, 22(03): 0603-0606. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.03.37.
- [3] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(1): 1-10. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A001. Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2011 [J]. *Chin Canc*, 2015, 24(1): 1-10. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A001.
- [4] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *N*

- Engl J Med, 2001, 345 (10): 725-730. DOI: 10.1056/NEJMoa010187.
- [5] Misirlioglu HC, Coskun-Breuneval M, Kucukpilakeci B, et al. Adjuvant Radiotherapy for Gastric Carcinoma; 10 years follow-up of 244 cases from a Single Institution[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(20):8871-8876. DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.20.8871.
- [6] Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116; a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(19):2327-2333. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7136.
- [7] Skoropad V, Berdov B, Zagrebina V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer; 20-years follow-up of a randomized trial[J]. J Surg Oncol, 2002, 80(2): 72-78. DOI: 10.1002/jso.10102.
- [8] Fiorica F, Cartei F, Enea M, et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma; a meta-analysis of literature data[J]. Cancer Treat Rev, 2007, 33(8): 729-740. DOI:10.1016/j.ctrv.2007.08.005.
- [9] 赵林, 应红艳, 管梅, 等. 老年胃癌的临床特点[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(4): 412-416. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2010.04.011.
- Zhao L, Ying HY, Guan M, et al. The clinical characteristics of elderly gastric cancer[J]. Acta Acad Med Sin, 2010, 32(4): 412-416. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2010.04.011
- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [11] Fiorica F, Berretta M, Colosimo C, et al. Safety and efficacy of radiotherapy treatment in elderly patients with localized prostate cancer; a retrospective analysis[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2010, 51(3): 277-282. DOI:10.1016/j.archger.2009.11.019.
- [12] Kawashima M, Kagami Y, Toita T, et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(4): 1112-1121. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.09.027.

(收稿日期:2016-07-20)

(上接第 810 页)

- [12] 高彩霞, 乔田奎, 张彬, 等. 肺癌组织中 Toll 样受体 9 的表达及其对术后放疗生存的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2015, 27(4):294-298. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2015.04.008.
- Gao CX, Qiao TK, Zhang B, et al. Effect of Toll-like receptor 9 expression in postoperative radiotherapy in lung cancer survivors[J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2015, 27(4): 294-298. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2015.04.008.
- [13] 刘志坤, 祝淑钗, 苏景伟, 等. RNA 干扰 MDC1 基因对食管癌细胞 X 线照射后细胞周期及相关蛋白表达影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, (24)6:708-712.
- Liu Zhikun, Zhu Shuchai, Su Jingwei, et al. Effect of RNA interference of MDC1 gene cell cycle and expression of related proteins in esophageal carcinoma cells after X-ray radiation[J]. Chin J Radiat Oncol, 2015, 24(6):708-712. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004.4221.2015.06.025.
- [14] Sasaki H, Yukiue H, Kobayashi Y, et al. Expression of the CDC25B gene as a prognosis marker in non-small cell lung-cancer[J]. Cancer Letters, 2001, 173(2):187-192. DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00669-3.
- [15] 周福祥, 周云峰, 骆志国, 等. 放射抗拒 Y 细胞模型基因表达异常对比研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(6): 526-529. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2007.06.003.
- Zhou FX, Zhou YF, Luo ZG, et al. Alterations in gene expression profiles between radioresistant and radiosensitive cell lines[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2007, 27(6): 526-529. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2007.06.003.

(收稿日期:2016-05-31)

欢迎订阅 欢迎投稿 欢迎刊登广告
中华放射医学与防护杂志

www.cjrmp.net

邮发代号:18-93 电话:010-62389620 Email:cjrmp@cjrmp.sina.net

邮编:100088 地址:北京市西城区德胜门外新康街2号