

• 专题笔谈 •

放疗在老年非小细胞肺癌中的地位和作用

申戈 鲍云华

肺癌是全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占80%~85%。随着社会经济的发展,人口老龄化是全球趋势,肺癌的发病人口也是如此。有报道超过50%的晚期NSCLC患者为65岁以上^[1],确诊时的中位年龄为70岁^[2]。放疗已有100多年的历史,是经典的局部治疗。与化疗、手术相比,放疗的全身反应轻,对全身状况及器官功能储备要求低。近年来,放疗技术的发展日新月异,出现了三维适形放疗(3D-conformal radiotherapy)、调强放疗(intensity-modulated radiotherapy)、图像引导放疗(image-guided radiotherapy)、立体定向放疗(stereotactic radiotherapy)等,使放疗局部不良反应越来越轻,对肿瘤的杀伤更强。因此,放疗更适合于老年患者,在NSCLC的早期、局部晚期及晚期均有重要的地位和作用。

1 老年的定义及综合评估

上世纪80年代,我国的人口统计和中华医学会将60岁以上归为老年人;WHO的定义是60~74岁为年轻老人,75~89岁为老些的老年人,90岁以上为非常老的老人;NCCN则建议65~75岁为年轻老人,76~85岁为老些的老人,85岁以上为非常老的老人。近年来,在多数肿瘤药物临床研究中,由于担心耐受性差,通常将70岁以上作为排除标准。有些学者将65岁以上作为病例分析的标准,有些学者则倾向于以70岁作为老年的界限^[3]。对老年肿瘤患者的评估应包括对肿瘤的评估、全身重要器官功能的当前和储备状况评估以及家庭经济状况评估等。

2 放疗在早期NSCLC的应用

手术切除是早期(I、II期)NSCLC的标准治疗,但老年NSCLC常伴发其他疾病,如慢性阻塞性

肺病或心脏病等,预计心肺功能不能耐受手术,非原发癌因素的死亡率最高可达62%^[4]。放疗成为不能或不愿手术的I、II期老年患者的选择。

San José等^[5]用单纯放疗治疗了33例老年早期(I/II)NSCLC患者,中位年龄75岁(71~97岁),其中11例≥80岁,放射剂量70Gy(66~78Gy),2.0Gy/次。有效率为70%(23/33),中位生存37.4个月,1~5年生存率分别为68.8%、57.8%、50.1%、45.9%、38.2%。1例(3%)死于放疗引发的急性肺损伤,2例(6%)出现3级肺损伤,无4级毒性反应。

近年来,随着放疗技术的发展,对早期NSCLC开展了多种模式的治疗,取得了较传统放疗模式更好的疗效。有作者^[6]报道了43例不能手术的早期NSCLC,接受了体部立体定向放疗(γ刀),5Gy/次,总量为50Gy,处方剂量于50%等剂量曲线,肿瘤生物等效剂量(biological effective dose, BED)>100Gy。1、2、3年局部控制率均为95%。I期患者的1、2、3年总生存率分别为100、91、91%,II期的1、2、3年总生存率分别为73、64、64%,仅有2.3%的患者发生了3级放射性肺炎。Banmann等^[7]回顾了138例不能手术的I期NSCLC立体定向放疗的疗效,剂量为30~48Gy/2~4次,有效率61%,稳定36%,3、5年总生存率分别为52%、26%,3、5年与癌相关的生存率分别为66%、40%,有14例出现3~4级毒副作用。Fritz等^[8]报道了32例I期患者的放疗,30Gy×1次,BED为120Gy,局控率91%;Hof等^[9]报道10例,26Gy×1次,BED为93.6Gy,局控率80%;Nagata等^[10]报道了45例,12Gy×4次,BED105.6,局控率98%;Onimaru等^[11]报道了19例,7.5Gy×8次,BED105.0Gy,局控率100%,而39例用6Gy×8次放疗,BED76.8Gy,局控率仅70%。可以看出,这些放疗方案的总剂量强度远高于常规放疗模式的剂量

收稿日期:2009-02-01

作者单位:100071北京市,军事医学科学院附属307医院放疗科

作者简介:申戈,男,1968年2月生,北京市人,医学硕士,副主任医师,科副主任。Tel:010-66947199

强度,即 60~70 Gy/30~40 次/6~7 周。常规放疗 62Gy 时,肿瘤的 BED 为 75Gy,常规分割达 84Gy 才能使肿瘤 BED 为 100Gy。而只有当肿瘤的 BED >100Gy 时才有较高的局控率。剂量强化方案比常规分割明显高得多的局控率除其肿瘤的 BED 高外,总治疗时间缩短也降低了再增殖的发生。大分割剂量对新生血管系统的影响介导了肿瘤的反应可能也是疗效好的原因。肿瘤体积也是重要因素,只有在体积相对较小的情况下采用大分次剂量才会有较好的耐受性。胸部不同区域对大分割的耐受性也有差异,用 3 次 20~22Gy 的分割剂量治疗周围型肺癌,2 年无严重毒性作用率为 83%,相比之下,中心型肿瘤只有 54%^[12]。

3 放疗在局部晚期 NSCLC 的应用

局部晚期患者约占 NSCLC 的 1/3,5 年生存率约 16%。治疗模式从过去的单纯局部治疗、序贯化疗与局部治疗到现在的同步放化疗。无论何种治疗模式,仍有 80% 的患者出现局部复发、远处转移或兼有两种情况,因此局部及全身治疗均需加强。局部控制有赖于肿瘤放疗剂量的提高以及与化疗联合应用。

减少不必要的照射范围,肿瘤剂量就有可能提高。传统的胸部放疗是选择性淋巴结照射 (elective-node irradiation, ENI),除照射原发灶及转移淋巴结外,还要对相关引流区淋巴结做预防照射,总剂量为 60~63Gy,单次 1.8~2.0Gy。所谓累及野照射 (involved-field irradiation, IFI) 是仅包括原发灶及转移的淋巴结,是否有转移主要根据 CT、PET-CT 显示的淋巴结大小、性质。Yuan 等^[13] 比较了 ENI 的 60~64Gy 与 IFI 的 68~74Gy,发现 IFI 局控率更高(分别为 41%与 49%)、放射性肺炎少(29%与 17%),仅 7% 的患者出现了引流区淋巴结的失败。于金明等^[14] 报道了 200 例Ⅲ期 NSCLC 患者 IFI 与 ENI 的随机对照研究,IFI 组剂量 68~74 Gy/7~9 周,ENI 组剂量 60~64Gy/6~7.5 周;总有效率分别为 90.0%(IFI)和 79.0%(ENI),放射性肺炎分别为 17.0%(IFI)和 29.0%(ENI)。1 年内原发灶复发率 IFI 组(13.0%)明显低于 ENI 组(23.0%);1 年内累及野照射区内淋巴结复发率 IFI 组为 10.0%,ENI 组为 20.0%($P=0.048$),预防性照射区内淋巴结复发率 IFI 组为 21.0%,ENI 组为 16.0%($P=0.39$)。累及野照射 (IFI) 由于照射范围明显缩小,为提高局部剂量提供了条件,放疗

反应明显减轻,疗效更好,预防照射区内淋巴结复发率无明显增加,更适合于老年患者。

对于老年 NSCLC 患者,同步放化疗在应用新的放疗技术后有更好的耐受,选择适当的化疗方案与耐受性也密切相关。Mark 等^[15] 报道了适形放疗加同步化疗治疗ⅢA/B 期 NSCLC 的Ⅱ期临床研究,放疗剂量为 74Gy,常规分割,放疗前两组均接受 2 个周期诱导化疗,A 组是卡铂(AUC,6)、紫杉醇 225mg/m²,第 1、22 天;B 组卡铂(AUC,5)、健择 1.0g/m²,每周期的第 1、8 天。开始放疗后同步化疗,A 组每周用卡铂(AUC,2)及紫杉醇(45 mg/m²)、B 组为每 2 周用健择(35 mg/m²)。其入组患者的中位年龄为 61 岁(38~79 岁),70 岁以上的有 24%(16/68)。B 组因出现较多的 4~5 级放射性肺炎而停止。A 组有效率为 66.6%,1 年生存率 66.7%,中位生存 24.3 个月。3 级食管炎 A 组 16%、B 组 39%;3~5 级放射性肺炎 A 组 16%、B 组 37%;3~4 级疲劳 A 组 11%、B 组 35%。可以看出,此研究中老年患者有一定比例,先进行了 2 周期较强的化疗,同步治疗时的放疗剂量较高,联合不同化疗方案时毒性相差较大。范廷勇等^[16] 对比了 90 例Ⅲ期 NSCLC 患者单纯放疗与同步放化疗的情况,放疗采用 3D-CRT 技术,化疗是以铂类为基础的方案,年龄 61 岁(39~78 岁),其中 >61 岁进行同步放化疗的共有 28 例,放射性肺炎发生情况与单纯放疗组相似,均以Ⅰ级为主,同步放化疗组的疗效更好。

新的放疗技术进一步减少了正常组织的照射。调强放疗技术通过产生陡峭的剂量梯度和凹型剂量分布来保护重要的正常组织,包括肺、脊髓、食管、大气管、血管等。在肺肿瘤的调强放射治疗中,呼吸运动会使剂量梯度变得模糊,新兴的三维放疗技术包括呼吸控制、门控及追踪技术,降低了呼吸运动的影响,呼吸控制技术是在呼吸周期内选定时相进行辅助或自主的呼吸暂停,照射源在呼吸暂停时进行,在呼吸恢复时关闭,这样可以明显减少受照射肺的体积。门控技术是当肺部肿瘤运动至与预选的呼吸节段重叠时进行照射,当运动至预选节段之外时停止照射。追踪技术则是用移动光束跟随肿瘤的移动,控制照射的起止。三维放疗技术的应用使得精准的调强放疗更富有实际意义。

4 晚期 NSCLC 的放疗,包括减症放疗及对小转移灶的根除放疗

减症放疗在多数晚期或转移性 NSCLC 患者应

用较多,对于老年患者尤为重要。放疗可以减轻疼痛、减少出血,减轻气道堵塞所致的憋气、咳嗽等,明显提高生活质量。Fairchild等^[17]回顾了13个随机对照研究,共3473例患者,有3项研究的平均年龄为63岁(60~67岁),5项研究的中位年龄68岁(65.8~70.4岁),其他研究中60岁以上的有70%,65岁以上的有56%。95%为NSCLC,5%为SCLC。放疗剂量:13项研究均分为高剂量组和低剂量组,BED最高的研究高量为45Gy、低量为35Gy,BED最低的研究高量29.6Gy、低量28Gy。作者比较高剂量与低剂量对症状控制的情况,症状评分改善在高量组有77.1%,低量组有65.4%($P=0.003$)。放疗后1年生存率高量组为26.5%、低量组为21.7%($P=0.002$)。吞咽困难者在高量组有20.5%明显改善,低量组为14.9%($P=0.01$)。低量组病变局部的再放疗率是高量组的1.2倍。可以看出对于老年晚期肺癌的放疗,总剂量不高,主要是对风险与受益更好地权衡,放疗剂量偏高些可能会有更多的受益。

许多学者对小的肺部病灶,包括原发灶或转移灶,尝试了大剂量低分次的立体放疗,取得了较好的效果。Hof等^[18]报道了立体放疗单次照射肺转移灶的疗效,共61例患者的71个肺转移灶接受了治疗,原发肿瘤包括NSCLC有31例、肠癌8例、乳腺癌4例、其他肿瘤18例。肿瘤中位体积 10 cm^3 ($1\sim 53\text{ cm}^3$),中位剂量24Gy(12~30 Gy),中位随访14个月,1、2、3年的生存率分别为78.4%、65.1%、47.8%。1、2、3年局部无进展率分别为88.6%、73.7%、63.1%,3年局部无进展率在放疗剂量26~30Gy(BED100~120Gy)的患者中更好(78%),在 $< 24\text{ Gy}$ (BED63Gy)的患者中无长期局部控制,有70.4%出现了病灶周围正常组织的损伤,但均无临床症状。Nakagawa等^[19]对21例肺转移灶及1例原发灶进行了立体放疗,一次照射18~25Gy,中位随访10个月,仅有1例出现了局部进展。Wulf等^[20]报道了92例肺病灶(36例原发,56例转移灶),其中31例进行了单次26Gy(80%等剂量线)的立体放疗,作者认为BED $> 94\text{ Gy}$ 时局部控制会大大增加。Hara等^[21]评价了48例肺转移灶的立体放疗疗效,2年的局部控制率在 $< 30\text{ Gy}$ 的患者仅52%,而30Gy以上的患者则可达83%。Okunieff等^[22]对125个肺转移灶进行了立体放疗,剂量50~55Gy/10~11次,平均随访18.7个月,3年局控率为91%。病灶小也是其疗效好的重要因素,中位体

积仅为 4.7 cm^3 。在无进一步转移的患者中,总生存时间更长。

总之,新的放疗技术使肿瘤受照剂量大大提高,正常组织得到更好的保护,使老年NSCLC患者的局部治疗更加安全、高效。

参考文献

- [1] Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer*, 1997, 33:2313-2314.
- [2] Havlik RJ, Yancik R, Long S, et al. The National Cancer Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer*, 1994, 74(Suppl 7):2101-2106.
- [3] Rossi A, Maione P. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Oncologist*, 2005, 10:399-411.
- [4] Firat S, Bousamra M, Gore E, et al. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52:1047-1057.
- [5] San José S, Arnaiz MD, Lucas A, et al. Radiation therapy alone in elderly with early stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2006, 52:149-154.
- [6] Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for patients with inoperable stage I/II non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66:117-125.
- [7] Banmann P, Nyman J, Lax I, et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic country. *Acta Oncol*, 2006, 45:787-795.
- [8] Fritz P, Kraus HJ, Mhlhnickel W, et al. Stereotactic single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer and lung metastases. *Radiat Oncol*, 2006, 1:30.
- [9] Hof H, Herfarth KK, Mnter M, et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56:335-341.
- [10] Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63:1427-1431.
- [11] Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, et al. Tolerance of organs at risk in small volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic

- lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003,56, 126-135.
- [12] Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006,24:4833-4839.
- [13] Yuan S, Yu J, Sun X, et al. Three dimensional conformal involved-field RT for stage III NSCLC. *J Clin Oncol*, 2006,24(18 Suppl):375.
- [14] 于金明,孙新东,李明焯,等. III 期非小细胞肺癌累及野照射的可行性研究. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28: 526-529.
- [15] Mark A, Socinski A, William B, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74Gy) in stage III non-small-cell lung cancer; CALGB 30105. *J Clin Oncol*, 2008, 26:2457-2463.
- [16] 范廷勇,于金明,李建彬,等. 3D-CRT 结合同步化疗治疗 III 期非小肺癌的随机分组研究. *中国肿瘤*, 2008, 17:318-322.
- [17] Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer; a systematic review. *J Clin Oncol*, 2008,26:4001-4011.
- [18] Hof H, Hoess A, Oetzel D, et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol*, 2007,183:673-678.
- [19] Nakagawa K, Aoki Y, Tago M, et al. Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors; original research in the treatment of thoracic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000,48: 449-457.
- [20] Wulf J, Baier K, Mueller G, et al. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol*, 2005,77:83-87.
- [21] Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer*, 2006,106:1347-1352.
- [22] Okunieff P, Petersen AL, Philip A, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol*, 2006,45:808-817.

(上接第 106 页)

- [7] Stéphan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complications following lung resection; a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*, 2000,118:1263-1270.
- [8] Suemitsu R, Takeo S, Hamatake M, et al. The perioperative complications for elderly patients with lung cancer associated with a pulmonary resection under general anesthesia. *J Thorac Oncol*, 2009,4:193-197.
- [9] Dexter EU, Jahangir N, Kohman LJ. Resection for lung cancer in the elderly patient. *Thorac Surg Clin*, 2004,14:163-171.
- [10] Algar FJ, Alvarez A, Salvatierra A, et al. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 23: 201-208.
- [11] Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*, 2005,236:1011-1019.
- [12] Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol*, 2008,63:108-110.
- [13] Gao YS, Zhang CY, Li N, et al. Vascular invasion as an independent prognostic indicator in radically resected non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer Res*, 2008,20:33-38.
- [14] 高禹舜,孟平均,赫捷. 全肺切除术后支气管残端瘘的原因与治疗. *中华外科杂志*, 2008,46:667-669.
- [15] 刘志东,许绍发,韩毅,等. 70 岁以上老年人肺癌 273 例的外科治疗. *中华老年医学杂志*, 2005, 24: 103-105.
- [16] 刘树库,许绍发,刘志东,等. 不同年龄段非小细胞肺癌的外科临床特点及预后. *中国肺癌杂志*, 2007,10: 418-421.
- [17] 赵守华,刘向阳,张德超,等. 70 岁以上老年肺癌患者术后严重并发症和死亡危险因素分析. *中华老年医学杂志*, 2006,25:660-663.
- [18] 李强,肖文光,谢天鹏,等. 老年肺癌的外科治疗. *中国肺癌杂志*, 2007,10:34-36.
- [19] 赵守华,邵康,叶波,等. 外科治疗 70 岁以上老年肺癌患者的预后因素分析. *中国肺癌杂志*, 2007, 10: 391-394.