

·专题笔谈·

老年Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌的化学治疗

李龙芸

在世界范围内肺癌病人迅速不断增多^[1],我国肺癌已成为发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,预计2005我国肺癌新发病人数男性达332 286例,女性165 622例,死于肺癌男性约285 785例,女性143 151例。美国报告(2003年)新病例达171 900例,非小细胞癌(NSCLC)占80%以上,诊断时Ⅲ/Ⅳ期病例达75%左右。肺癌已占美国癌症相关死亡原因的第一位,死亡达157 200例。在美国肺癌病人确诊时,50%已超过65岁,30%超过70岁。65岁以上病人约2/3以上死于肺癌。1992年加拿大曾报告,男性肺癌发病的高峰为75~79岁,女性高峰为70~74岁。意大利报告65岁以上的肺癌病人占60%以上。我国肺癌发病年龄自40岁开始上升,发病及死亡的高峰均为75岁左右。因此国际上以≥70岁为老年病人的界限。因该年龄段肺癌的发病率最高,成为一组特殊的庞大的NSCLC的人群。

1 老年NSCLC人群化疗争论

本组病人特点为:(1)年迈;(2)对化疗、放疗的耐受性差;(3)重要脏器功能将衰退,易发生骨髓抑制、发热及感染,肝肾功能下降,因此肾脏对顺铂清除能力差,肝脏对药物代谢能力低;(4)合并症多,如心血管疾病、心肺功能差;(5)老年人的心理及生理功能较脆弱。因此,对老年组Ⅲ/Ⅳ期NSCLC的患者是否化疗存有很多争论。多数认为鉴于上述原因,不主张进行化疗,仅以最佳的支持治疗即可。但老年组病人患肺癌时,临床有许多与癌症有关的症状,因此认为急需给予姑息性的化疗,以给病人带来症状的缓解及生存的延长。

2 老年组行姑息性化疗的获益及耐受性^[2,3]

Rigas提出Ⅲb/Ⅳ期NSCLC患者姑息性化疗时,必须了解该方案对患者的获益性,如1~2年生存

率、药物的不良反应及临床生活质量的改善。同样对老年患者的化疗要求也是相似的,已有很多作者报告:认为年龄不是肺癌化疗预后的单一因素。2003年ASCO会议报告,ECOG分析了6个临床中心的研究资料,共1436例肺癌病人,各研究中心≥70岁老年病人分别为29%、27%、23%、20%、19%及15%。2002年Socinski报告230例Ⅲb/Ⅳ期NSCLC, KPS≥70%,分别列入A组泰素200 mg/m²+卡铂AUC6,每4周为1周期,然后再维持治疗,即泰素80 mg/m²,直至疾病进展;B组为泰素200 mg/m²+卡铂AUC6,每4周为1周期直至疾病进展。分析A、B两组总疗效,显示<70岁组总有效率、疾病稳定率及疾病进展分别为20%、37%及28%。≥70岁组分别为27%、33%及18%(P=0.28);AB两组<70岁组中位生存期、1年存活率及2年存活率分别为7.8个月、30%及14%,≥70岁组分别为7.1个月、33%及7%(P=0.65);两组QOL生活质量的基础值随时间的改变未见有差异;两组治疗中断原因:<70岁组因疾病进展占47%、毒性反应14%,死亡11%,病人及(或)医师选择停止27%,≥70岁组分别为21%、21%、7%及51%;Ⅲ/Ⅳ度血液学毒性:<70岁组中性粒细胞减少38%、白细胞减少7%、贫血8%及血小板减少7%;≥70岁组分别为35%、13%、4%及9%;A、B两组接受二线治疗的病人总有效率、PR(部分缓解)及疾病进展时间:<70岁组分别为8.3%、8.3%及2.1个月,≥70岁组分别为7.1%、7.1%及2.4个月,两组也无差异。同样类似的报告见于Rosvold、ECOG5592、ECOG1594、CALGB9730及SWOG9509。从而显示年龄不是疗效、生存期和化疗耐受性的决定因素,当患者一般状况良好,患病后体重未下降,肝肾功能、白细胞正常可考虑行以铂为基础的联合化疗。因高龄及低龄组姑息性化疗的疗效、疾病进展时间、中位生存期、1年存活率基本相似,化疗后均有生活质量提高。Ⅲ/Ⅳ级毒性反应相似。因此≥70岁老年组可考虑进行姑息性化疗。

3 老年姑息性治疗的方案^[4-9]

80年代以铂类为基础的CE、CAP等方案,为

收稿日期:2005-08-16
作者单位:100730北京市,中国医学科学院 中国协和医科大学北京协和医院呼吸科
作者简介:李龙芸,女,1940年12月生,江苏省无锡市人,医学本科,教授,主任医师。Tel:010-65295039

NSCLC病人的生存带来了益处。90年代许多新药物的涌现如长春瑞滨、健择、紫杉醇及泰索帝为老年组的治疗带来了更多希望。

3.1 紫杉醇 + 铂 ECOG5592的试验显示泰素 + 顺铂与顺铂 + VP16的比较, ≥ 70 岁老年组泰素 + 顺铂方案的有效率、生存时间及1年存活率均高于顺铂 + VP16。中位生存期泰素组为9.2个月, 顺铂 + VP16为6.3个月。疾病进展时间分别为5.3个月及2.8个月。化疗毒性无明显差异, 仅白细胞低下及神经毒性在泰素组稍高。因此紫杉醇 + 铂类已被作NSCLC老年组一线治疗方案。为减轻化疗的不良反应, 紫杉醇 + 卡铂耐受性更好, 被更多的医生所采用。

3.2 紫杉醇周疗方案 Fidas报告紫杉醇周疗疗效也是非常满意, 有效率23%, 中位生存期10.3个月。周疗可增加紫杉醇剂量强度, 改善疗效, 降低毒性, 增加抗肿瘤血管增生的效应及凋亡效应, 并可作为维持治疗。其中以紫杉醇($80 \sim 100 \text{ mg/m}^2 \text{ d } 1, 8, 15$) + 卡铂(AUC5-6 d 1)的联合可使老年组获益。对身体状况不良的老年病人可选用单药紫杉醇周疗法。

3.3 长春瑞滨与铂类联合 单药长春瑞滨在II期的临床试验中已得到12% ~ 39%有效率。紧接III期的随机临床试验, 即单药长春瑞滨与最佳支持治疗的比较, 这是国际上惟一高龄老年人中的随机试验, 结果是可信的。显示老年NSCLC病人可从化疗获益, 耐受性较好, 并能增进病人的生活质量, 因此奠定了长春瑞滨单药治疗NSCLC的标准方案。长春瑞滨与铂两药的联合在老龄组中疗效、毒性与紫杉醇 + 铂联合相似, 但因毒性而中断在长春瑞滨组中更多。

3.4 健择 鉴于健择疗效显著、毒副作用轻微, 因此在老年肺癌治疗中备受关注, 七项健择的II期临床试验, 显示老年NSCLC有效率为22.3% ~ 41%, 中位生存期29 ~ 32周。Quoix报告老年病人中以健择 $1125 \text{ mg/m}^2 \text{ d } 1, \text{ d } 8$ 三周方案疗效更好, 本年龄组范围70 ~ 90岁, III/IV度血液不良反应: 中性粒细胞下降为13.5%及5.4%, 血小板低下III度2.6%, IV度为0。中位生存期6.8个月。因此单药健择也成为老年人治疗NSCLC的基本方案, 在临床中被广泛使用。

3.5 泰索帝 Hainsworth于2000年报告泰索帝周疗有效率为18%, 中位生存期5个月。日本报告泰索帝周疗优于长春瑞滨, 中位生存期有进一步延长(13.9个月及9.9个月), 无疾病进展生存期也有显

著延长(5.4个月及3.1个月, $P < 0.001$), 疾病相关症状, 包括食欲、乏力等均有明显改善。

3.6 靶向治疗 21世纪分子靶向治疗已取得了飞跃的进展, 对癌的治疗已能针对其特异分子变化进行靶向治疗, 从而减少了对正常细胞的毒副作用, 明显改善病人的生活质量及临床症状, 并显著延长病人生存期。首先进入我国的是吉非替尼(gefitinib), 协和医院对晚期、复发的151例NSCLC病人应用了吉非替尼治疗, 有效率29.8%, 中位生存期15.3个月, 1年存活率57%, 副作用轻微。其中15例因年迈体弱的老年人行吉非替尼一线治疗亦获良好的结果。不久将有更多的靶向药物使NSCLC病人受益, 如厄罗替尼(erlotinib), Bevacizumab、ZD6474及SU-11248等。

4 总结

老年肺癌患者人数将不断增加, 为改善老年人的生活质量, 延长生存期, 老年患者应有特殊的个体化治疗, 应有更多的临床设计适合于老年患者, 目前对一般状况较好的老年人, 患III b/IV期NSCLC时, 可应用健择 + 卡铂或单药健择、紫杉醇 + 卡铂、单药紫杉醇或泰索帝周疗、单药长春瑞滨等。生物靶向治疗吉非替尼、厄罗替尼已应用于临床, 将会取得良好的前景。

参考文献

- 1 Gridelli C. Chemotherapy in elderly patients. *Lung Cancer*, 2005, 49(S 3): 42-43.
- 2 Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, et al. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced stage III b or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer*, 2003, 98: 779-788.
- 3 Socinski MA, Schell MJ, Peterman AH, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage III b/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 1335-1343.
- 4 Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage III b/IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 2933-2939.
- 5 Fidas P, Supko JG, Martins R, et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2001, 7: 3942-3949.
- 6 The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Ef-

fects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91:66-72.

7 Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al. MILES investigators. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non small cell lung cancer elderly patients: a phase II data from multicenter Italian lung cancer in the elderly study(MILES) randomized trial. *Lung Cancer*, 2001, 31:277-284.

8 Quoix E, Breton JL, Ducolone A, et al. First line chemotherapy with gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer elderly patients: a randomized phase II study of 3-week versus 4-week schedule. *Lung Cancer*, 2005, 47: 405-412.

9 Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung carcinoma. A Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial. *Cancer*, 2000, 89:328-333.

• 专题笔谈 •

老年人胃癌的诊治特点

李荣 杜晓辉

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,据世界卫生组织报告,世界胃癌年发病率为 13.86/10 万人。我国是胃癌的高发区,胃癌年患病率和死亡率均是世界平均水平的 2 倍多,并且随着年龄的增长,发病率也呈上升趋势。如何更好地认识老年人胃癌的临床表现及其诊治特点,对更有针对性的诊断和治疗具有指导意义。

1 老年人胃癌的临床特点

胃癌是老年人常见恶性肿瘤之一,居消化道肿瘤首位,在我国,其发病率 40 岁以后逐渐升高,65 ~ 75 岁达高峰,男女比例为 3:1。而且,目前我国胃癌死亡率仍呈上升趋势,20 世纪 90 年代较 70 年代胃癌的死亡率男性增长 11%,女性增长 6.3%。高龄患者由于生理功能逐渐衰退,反应迟钝,患病后症状隐匿等原因常导致就诊较晚,患者就诊时肿瘤体积往往较大,而且临床分期偏晚,有报道老年人胃癌中 III ~ IV 期病例占 66.3%。此外,老年胃癌患者的组织学类型以中低分化腺癌为主,根治性手术率偏低,生存率较中年患者明显降低^[1-3]。老年人胃癌缺乏特异性的临床症状,常表现为上腹部疼痛、饱胀不适、食欲减退、恶心呕吐以及呕血黑便等不典型症

状,上述症状与常见的慢性胃炎及消化道溃疡等良性病变相似,而老年人因胃黏膜腺体萎缩和胃肠消化吸收分泌功能减退,故常发生上述良性病变,因此对于老年人尤其是老年男性一旦出现上腹部隐痛、饱胀不适、食欲下降等症状,且经一般治疗无缓解时要高度警惕发生胃癌的可能,老年人由于免疫功能下降、胃黏膜防御功能减弱以及胃排空延迟等因素导致刺激物与胃黏膜的接触时间延长,易于导致胃癌的发生。食欲下降、进食减少加之老年人全身代谢功能低下等因素常导致老年胃癌患者多伴消瘦及低蛋白血症和贫血。

2 老年人胃癌的诊断及治疗

上消化道钡餐及消化内镜是诊断胃癌的有效检查手段,对 70 岁以上的老年人应定期检查,及时发现早期病变,结合老年人胃癌症状出现晚且不典型的特点,行上消化道钡餐检查时,应提高钡剂质量,可口服糜蛋白酶去除胃内黏液,采取多体位摄片,以提高病变检出率。有报道^[2,4]认为,随着年龄的增长,胃癌的发病部位有由低位向高位移行的趋势,老年人胃癌好发于胃底贲门部,因此对老年人进行内镜检查时,应注意有无高位病灶的存在,尤其是位于贲门齿状线以下的小弯移行部及胃底体交界处后壁,应重点观察,检查该部位时须采用正面观察与内镜高位翻转相结合的方法。对可疑病灶宜采用挖掘式深部活检,并与刷检与黏膜色素染色相结合,以提高早期胃癌的诊断

收稿日期:2005-07-27

作者单位:100853 北京市,解放军总医院普通外科

作者简介:李荣,男,1951 年 7 月生,山西省河曲县人,医学博士,教授,科室主任。Tel:010-66939716