

· 综 述 ·

老年肿瘤患者的特点与化学治疗

勇 威 本

(北京大学北京肿瘤医院内科, 北京 100142)

【摘 要】 恶性肿瘤是老龄化相关疾病, 是 60~79 岁老年人的第一死因。人体老化进程具有高度个体差异, 因此, 老年肿瘤患者的化疗需要进行综合性老年医学评估, 根据综合性老年医学评估结合肿瘤特征, 制定个体化治疗方案。本文介绍了老年人生理和药物代谢动力学的变化及其对肿瘤化疗的影响, 并综述了综合性老年医学评估和老年肿瘤患者化疗的要点。随着人口的老龄化, 提高老年肿瘤患者的化疗水平已成为临床研究的重要课题之一。

【关键词】 老年人; 肿瘤; 综合性老年医学评估; 化学治疗

【中图分类号】 R730.53

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00060

Characteristics and chemotherapy in elderly cancer patients

YONG Weiben

(Department of Internal Medicine, Beijing Cancer Hospital, Peking University, Beijing 100142, China)

【Abstract】 Cancer is an age related disease and the leading cause of death in elderly people aged 60-79 years. Because the ageing process is highly individualized, elderly cancer patients require comprehensive geriatric assessment(CGA). Based on the CGA and the characteristics of the specific cancer, chemotherapy in elderly cancer patients should be individualized. In this paper, we reviewed the physiological and pharmacokinetic changes in elderly people, the influence of these changes on cancer chemotherapy, the CGA and the main points of cancer chemotherapy in elderly patients. Given that the population is ageing, it is important to improve the level of cancer chemotherapy in elderly cancer patients.

【Key words】 elderly; cancer; comprehensive geriatric assessment; chemotherapy

恶性肿瘤是老龄化相关的疾病。美国 60%以上恶性肿瘤和 80%的肿瘤相关死亡发生于 65 岁以上老年人, 恶性肿瘤是 60~79 岁老年人群的第一位死亡原因^[1,2]。因此, 提高老年肿瘤患者的诊治水平已成为临床研究的重要课题。

1 老年人生理和药物代谢动力学的变化

人体自 40 岁后开始老化进程, 器官体积和重量减少, 内脏血流量减低, 多系统生理功能减退。80 岁老年人与 30 岁成人比较生理功能发生了显著减退, 神经传导(感觉)功能速率减低 15%, 心脏输出功率(休息时)减低 30%, 肺活量减低 30%, 肾血流量减低 50%^[3]。

随着老龄化进程, 老年人出现多器官功能和功能储备的不断减退^[3-6]。胃肠系统动力、消化酶分泌和血流均减低, 黏膜萎缩, 导致药物吸收减少。老年人黏膜干细胞减少、浅表黏膜增殖增加, 应用 5-氟尿嘧啶

[5-fluorouraci, 5-FU]和甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)等化疗药物更易发生黏膜炎、黏膜溃疡的不良反应。老年人身体含水量减少, 脂肪增多, 水溶性药物分布容积减少, 脂溶性药物分布容积增加, 血红蛋白和血浆白蛋白常减低。由于多数抗肿瘤药物如蒽环类、紫杉醇类和鬼臼碱类药物与红细胞和血浆白蛋白结合, 血红蛋白和血浆白蛋白减低会导致游离药物浓度增加, 药物毒性增加。

老年人肾功能减退, 40 岁以后肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)每年降低约 1ml, 导致药物半衰期延长, 血药浓度增高。许多抗癌药物常以原形和代谢产物由肾排出, 肾功能减退使之排出减少、减慢, 将增加化疗药物毒性反应。因此, 老年患者化疗前需准确评估肾功能, 适当调整药物剂量, 会有助于化疗的安全和有效。GFR 是目前广泛应用的、较准确的肾功能检测方法。

肝脏是药物代谢的主要器官。随老龄化, 肝脏

缩小,肝血流减少,25岁以后每年减少0.3%~1.5%。肝脏细胞色素P450系统的氧化还原反应活性降低,对药物(如环磷酰胺和异环磷酰胺)活化和灭活代谢功能逐渐减退,衰弱患者尤为明显。

老年人,特别是70岁以上者骨髓造血功能减低较明显,骨髓造血干细胞储备减少,造血生长因子减少或抑制因子增加,因此老年患者对化疗所致的骨髓抑制毒性耐受能力明显下降。

老年人心脏肌原纤维减少,胶原纤维增多和常伴有心血管疾病而导致心肌功能储备降低,化疗药物(常见为蒽环类药物)相关的心脏毒性反应风险增加。

老年人神经系统出现神经元和神经束减少,对化疗药物的神经毒性易感性增加。

2 老年肿瘤患者健康状况的综合评估

人体的老化进程具有高度的个体差异性,时序年龄并不能准确的反映机体的生理机能状态(生理年龄)。为了正确评估老年肿瘤患者的预期寿命、多器官系统功能储备、化疗耐受力 and 化疗并发症的风险,目前美国国家肿瘤综合网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)老年肿瘤学临床指南^[2]及有关文献^[4-6]推荐对老年肿瘤患者,特别是 ≥ 70 岁的患者进行老年医学综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA),为老年肿瘤患者提供健康状况的全面信息。老年医学综合评估是多学科的综合评估,包括躯体功能的日常独立生活活动能力(independence in activities of daily living, ADL)、日常工具性生活活动能力(instrumental activities of daily living, IADL)、肿瘤学的Karnofsky或ECOG体能状况评分以及伴随疾病、营养状况、多重用药、老年综合征、认知、精神、社会、家庭状况和经济支持诸因素的综合评估^[2, 4-6](表1)。通过综合评估制定个体化的化疗策略,以达到治愈或控制肿瘤、延长患者生命、提高生活质量的目的。

3 老年肿瘤患者的化疗要点

老年患者并不意味着排斥接受肿瘤化疗,但老龄化的生理病理改变影响患者的化疗耐受性、安全性和疗效。因此,老年肿瘤患者特别是 ≥ 70 岁的患者需要根据老年医学综合评估的结果结合所患肿瘤的特征(肿瘤类型、侵袭性、分期、和肿瘤对化疗的敏感性)综合分析,权衡化疗对患者的利与弊,制定个体化的治疗目标和治疗方案,并密切观察治疗反应、随病情变化对治疗方案进行调整、修改。

表1 老年医学综合评估^[2,4-6]

Table 1 Comprehensive evaluation for geriatrics

项目	评估内容
躯体功能	ADL: 用餐、穿衣、洗澡、去厕所、大小便自理、室内走动; IADL: 购物、做饭、洗衣、乘车、管理钱财、打电话和服药等; Karnofsky 或 ECOG 体能状况
伴随病	伴随病的数目和严重程度
老年综合征	痴呆、认知、抑郁、谵妄、跌倒、骨质疏松症、大小便失禁、持续头晕等
多重用药	应用药物数目、药物相互作用
营养	营养状况
社会、环境	社会和家庭状况、经济收入、交通、监护人等

注: ADL: 日常独立生活活动能力; IADL: 日常工具性生活活动能力

根据老年医学综合评估, NCCN老年肿瘤学临床指南^[2]将老年肿瘤患者区分为3组: (1) 患者具有独立ADL和IADL活动能力、无伴发病可予标准化疗; (2) 患者具有重要功能损伤和(或)复杂伴发病(具有1项或多项ADL依赖, 伴严重伴发疾病或晚期老年综合征), 或患者预期寿命很短, 短于肿瘤所致死亡时间, 适合症状治疗和支持治疗为主; (3) 介于上述两者之间, 具有中等功能损伤的患者可能通过特殊的给药治疗方法, 取得疗效而获益, 如开始给予低剂量化疗, 观察化疗反应, 如能耐受, 随后可适当提高药物剂量^[2,6-9], 或应用适宜的单一药物化疗, 或应用内分泌药物治疗(如乳腺癌和前列腺癌)。

老年肿瘤患者对化疗药物耐受性降低, 易发生药物毒性反应和化疗并发症。在制定化疗方案时需要注意避免和防止严重毒性反应和并发症。应用经肾排出药物原形、活化或毒性代谢物, 如MTX、博来霉素、顺铂、卡铂和蒽环类药物, 应参考患者的GFR, 调整药物剂量(表2)^[8], 并密切观察药物不良反应。目前多推荐采用Wright肾小球滤过率测算公式^[10]。

表2 参考肾小球滤过率调整常见抗癌药的剂量比率^[8]

Table 2 Suggested dose adjustment for common antineoplastic agents to the GFR

药物	肌酐清除率		
	≤ 60 ml/min	≤ 45 ml/min	≤ 30 ml/min
博来霉素	0.70	0.60	NR
卡铂	应用卡铂剂量公式(Calvert's formula)		
卡莫司汀	0.80	0.75	NR
顺铂	0.75	0.50	NR
阿糖胞苷(大剂量)	0.60	0.50	NR
达卡巴嗪	0.80	0.75	0.70
氟达拉滨	0.80	0.75	0.65
羟基脲	0.80	0.75	0.70
异环磷酰胺	0.80	0.75	0.70
苯丙氨酸氮芥	0.85	0.75	0.70
甲氨蝶呤	0.65	0.50	NR

注: NR: 不推荐应用

老年患者骨髓造血功能减退。 ≥ 70 岁患者化疗所致中性粒细胞减少并发感染所致死亡5%~30%。据临床报道,预防性应用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating Factor, GM-CSF),可使骨髓抑制减少50%,有助于避免不充分的化疗和减轻中性粒细胞减少的并发症^[2,8,10]。对于 ≥ 65 岁的恶性淋巴瘤患者接受CHOP方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)或CHOP类化疗方案治疗,美国NCCN老年肿瘤学临床指南等^[2,11,12]推荐预防性应用G-CSF。Bohlius等^[12]报告一项Meta分析,随机对比恶性淋巴瘤2607例,常规化疗加预防性G-CSF或GM-CSF的患者组发生重度中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少和感染并发症较对照组均明显降低,相对危险度分别为0.67, 0.74和0.74。

贫血可导致化疗不良反应增加,特别是加重骨髓抑制和减低水溶性药物分布,并可加重心血管疾病等伴发疾病的病情。因此,应保持患者血红蛋白 ≥ 120 g/L,必要时可应用促红细胞生成素提高血红蛋白。

为减轻神经毒性,宜酌情避免顺铂和紫杉醇联合应用,或选择应用非神经毒性药物;听力下降明显的患者需检测听力,避免应用损伤听神经的药物。

老年患者对蒽环类药物的心脏毒性易感,可考虑应用脂质体多柔比星、米托蒽醌或非蒽环类药物。

黏膜炎是老年患者常见化疗并发症,为避免5-FU、5-氟脱氧尿苷所致严重黏膜炎,可应用卡培他滨替代;保持患者水电解质平衡仍然是防止和治疗严重黏膜炎并发症的重要措施^[2,7];角化细胞生长因子治疗严重严重黏膜炎有效,但价格昂贵。

肿瘤靶向治疗药物包括利妥昔单抗、阿仑单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、贝伐单抗、伊马替尼、吉非替尼、埃罗替尼、索拉非尼和沙利度胺及其衍生物等。靶向治疗药物具有特异性高、毒副作用低的特点,较适用于老年患者。但近来也注意到靶向治疗药物可导致不同程度,甚至严重的累及不同器官系统的不良反应和并发症,例如,阿仑单抗可引起骨髓和免疫功能抑制,贝伐单抗可引起高血压和血栓栓塞等,应引起重视。

4 小 结

人体老化过程具有高度的个体差异性。老年肿瘤患者的化疗需要进行全面的老年医学综合评估,

了解老年患者的可能预期寿命、多器官的功能储备、伴发疾病和化疗的不良反应风险,制定个体化治疗策略,可达到延长患者生命,改善生活质量的目的。无论如何,迄今70岁以上,特别是80岁以上老年肿瘤患者的临床化疗研究远远不够,开展有计划的前瞻性老年肿瘤患者的临床化疗研究,提高老年肿瘤患者的疗效是目前的重要研究课题。

【参考文献】

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, *et al.* Cancer Statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.
- [2] Hurria A, Holland JC, Sier H, *et al.* NCCN Practice Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM) Senior Adult Oncology Version1[EB/OL]. 2010, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- [3] 潘天鹏, 石津生. 现代系统老年病学[M]. 北京: 科学出版社, 1998: 63-63.
- [4] Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, *et al.* Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know[J]? Eur J Cancer, 2010, 46(6): 1019-1025.
- [5] Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(2): 120-132.
- [6] Balducci L, Colloca G, Cesari M, *et al.* Assessment and treatment of elderly patients with cancer[J]. Surg Oncol, 2010, 19(3): 117-123.
- [7] Carreca I, Balducci L. Cancer chemotherapy in the older cancer patient[J]. Urol Oncol, 2009, 27(6): 633-642.
- [8] Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach[J]. Oncologist, 2000, 5(3): 224-237.
- [9] Balducci L. Supportive care of elderly patients with cancer[J]. Support Cancer Ther, 2005, 2(4): 225-228.
- [10] Marx GM, Blake GM, Galani E, *et al.* Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients[J]. Ann Oncol, 2004, 15(2): 291-295.
- [11] Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, *et al.* Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer Control, 2002, 9(3): 203-211.
- [12] Bohlius J, Herbst C, Reiser M, *et al.* Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (4): CD003189.

(编辑: 任开环)