

• 述 评 •

老年肺癌诊断治疗中的规范化和个体化

鲍云华 柏长青

肺癌是世界范围内发病率最高、患者数量最多的癌症,由于没有理想的筛选方法,临床确诊时常常已是中晚期,失去根治时机,远期疗效不甚理想,因此肺癌也是癌症中的头号杀手。在中国,肺癌发病率已由2000年的38.1/10万人口增加至2005年的49.7/10万人口,是我国城市居民肿瘤的第一位死因,农村中列第二或第三位。60岁以上患者占肺癌患者的60%左右,对这部分患者,既要遵守指南规范,也要考虑老年人的特殊情况,全面评估肺癌的临床分期和老年患者的生理、病理状况,制订科学合理的诊治方案。笔者就非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)临床诊治中的规范化和个体化作一述评。

1 纵膈淋巴结转移的判定

肺癌的诊断主要包括两个重点内容:首先要明确病理分型,是NSCLC还是小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),在此基础上再进一步分类。第二个要点是了解肿瘤的范围,是局部病变、区域性病变还是已经播散的全身性病变。为了达到这些目标,美国癌症综合网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)及其他学术团体都制订了详细的临床实用指南,主要内容如下:(1)详细了解病史和全面体格检查(特别注意肺癌患者的肺外症状);(2)放射学检查(胸部正侧位X线片、包括上腹部和肾上腺的胸部CT、头颅核磁共振或CT);(3)超声波检查(浅表淋巴结、腹腔和盆腔);(4)核医学检查(全身骨扫描、有指征时做正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)或PET-CT);(5)血常规、电解质和生化项目;(6)血清肿瘤标志物检查;(7)痰细胞学或胸水、心包积液细胞学检查;(8)纤维支气管镜检查 and 活检;(9)浅表淋巴结或肺部肿块穿刺活检;(10)有指征时作骨髓穿刺涂片或(和)活检(外周血涂片出现有核红细胞,白细胞

或血小板不明原因下降);(11)外院已有病理诊断的患者,应复阅病理切片。

上述检查内容对于肺癌精确分期还是不够的,无论是NSCLC或SCLC,纵膈淋巴结评估是分期检查时最困难、最重要的关键技术,是对临床肿瘤医生的挑战。胸部CT是目前临床最普遍的纵膈淋巴结检查方法,主要根据淋巴结大小(1cm为界)做出判断,实际上有些<1cm的淋巴结中已有癌细胞转移,相反,某些>1cm的肿大淋巴结也可能是慢性炎症引起的,所以单独CT检查往往会有漏诊或误诊,其结果有一定局限性,敏感性不超过65%,特异性不超过90%^[1-2]。在胸部CT判断的"早期"肺癌患者中(T₁病变),纵膈镜检查证实存在纵膈淋巴结转移,即使是I A期患者中,21%患者已是N₂或N₃^[3]。Dillemans等^[4]报告患者在手术前未作纵膈镜检查,胸部CT也未显示有肿大淋巴结,在开胸手术时发现16%患者已是N₃。目前多数学者认为纵膈镜检查是评估纵膈淋巴结转移的金标准,应该成为肺癌初始分期检查的一部分。尤其是影像学检查不能肯定纵膈是否有肿瘤侵犯或根据肿瘤定位和大小,估计纵膈受侵犯的可能性较高时纵膈镜检查尤为重要。外周T₂、中央部位T₁、T₂病变,纵膈淋巴结转移几率较高,即使PET-CT检查阴性,也推荐进行纵膈镜检查。对于T₃患者,不论PET-CT扫描结果如何,均是纵膈镜检查的适应证。外周T₁病变患者,某些NCCN制订单位认为纵膈淋巴结侵犯机会很少,不作为常规项目进行纵膈镜检查。

最近几年PET-CT对纵膈淋巴结转移的评估作用得到重视。它的原理是根据细胞的生化代谢功能进行显像,用同位素¹⁸F标记在脱氧葡萄糖上(¹⁸FDG),癌细胞代谢旺盛,形成浓聚灶,在相应的CT图像上显示,解剖结构十分清晰,成为目前最常用的分子功能显像技术,Chin等^[5]报告PET对纵膈淋巴结分期的敏感性78%,特异性81%,阴性预

收稿日期:2009-02-02

作者单位:100071北京市,解放军307医院肿瘤中心(鲍云华),呼吸内科(柏长青)

作者简介:鲍云华,男,1938年8生,浙江嘉兴人,主任医师,教授。E-mail:baoyunhua824@hotmail.com.cn

测值 89%，对 PET 或 PET-CT 的诊断价值充分肯定，提高了各期病变分期的精确性，避免了不必要的开胸探查术。这里特别要强调的是 PET-CT 检查时，纵隔淋巴结同位素浓聚标准摄取值 (SUV 值) 高于 2.5，一定要有病理学证实才能确定纵隔淋巴结转移。PET 或 PET-CT 检查比胸部 CT 检查提高了纵隔淋巴结评估的敏感性和特殊性是没有争议的共识。此外，PET 或 PET-CT 远处转移评估、疗效和预后判定、放射治疗时靶区勾画都有重要价值。

近年来经内镜超声引导穿刺活检诊断纵隔淋巴结转移的技术不断有新进展，NCCN 也提倡应用这些新技术，主要是经食管内镜超声引导下细针活检 (transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)，气管镜超声引导经气管穿刺活检 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)，这些新技术在国外许多癌中心已用于肺癌纵隔淋巴结是否受侵的检查，具有较高的阳性率，创伤也很小，这是其优点^[6]。

老年肺癌患者的临床分期检查，要从“无创”项目开始，再进一步用“微创”方法，尽量少用“有创”检查。对于国外推荐的项目也要结合国内患者的功能状况、经济承受能力以及医院设备个别对待，不能一刀切。PET-CT 是功能影像检查，安全性、敏感性、特异性均比较高，但价格昂贵，设备集中在大城市，目前还没有广泛应用条件。又如老年严重肺气肿的患者，肺部穿刺活检风险很大，应避免做这样的有创检查。总之，多项检查既有适应证，又有禁忌证，对老年患者来说医生的责任更显重大。

2 放射治疗在老年肺癌治疗中的价值

肺癌的治疗需要外科、放疗科、肿瘤内科、病理科、影像科、呼吸内科以及康复、营养等学科的专家共同协作，根据肿瘤分期、病理性质、肿瘤定位以及患者机体的功能状况，主要是心、肺、肝、肾、骨髓等器官的功能，科学地、合理地、有计划地安排治疗措施。对于早期病变，指 I、II 期患者，以手术治疗为主，年龄本身并不是手术的禁忌证，但在临床工作中，老年人常伴有心肺功能障碍，因内科原因已不能耐受手术治疗的创伤；或患者拒绝手术治疗，对这部分早期肺癌患者，放射治疗是良好的适应证。对于 III A、III B 期患者，在全面评估病变和身体功能基础上，应作多学科综合治疗，目前有多种模式，正在临床研究中。对 IV 期患者以内科治疗为主，治疗目的

是减轻患者痛苦，提高生存质量，延长生命。在姑息治疗时止痛、营养、抗感染等都是重要的内容。

早期肺癌放射治疗近年来取得重大进展，为老年不能手术切除的患者提供了新的有根治效果的治疗选择。对肿瘤组织进行高剂量照射使肿瘤细胞致死，而对肿瘤周围的正常肺组织和重要器官剂量在耐受范围，减少放疗的不良反应。为了达到上述目的，放射治疗技术有了重大发展，临床上已广泛应用三维适形放疗 (3 dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)，立体定向放射治疗 (stereotactic radiotherapy, SRT) 或 γ 刀治疗，这些放疗新技术的应用，能比常规放疗取得更好的疗效，毒副作用明显减轻。在早期 NSCLC 临床放疗研究中，国内张红星等^[7]在 1988 年报道 44 例患者的远期随访结果，5 年生存率 30%。2008 年张莉等^[8]报告 58 例因内科原因不能手术的早期 NSCLC，I 期患者的中位生存时间 30.8 个月，1、2、3 年生存率分别为 84%、64%、31%，II 期患者分别为 18.8 个月和 81%、47%、28%。夏廷毅等^[9]在 2005 年早期肺 NSCLC 用体部 γ 刀高剂量分次放疗，3 年生存率达 78%，作者认为生物有效剂量 (biological effective dose, BED) 应 $>100\text{Gy}$ 。国外学者对于不可手术切除早期肺癌，应用根治性放射治疗技术和方法，也取得了很好的效果。日本学者 Onishi 等^[10]总结了日本多中心 245 例 I 期 NSCLC，3 年生存率 47%。Nagata 等^[11]报告采用等中心总剂量 48Gy，5~13d 完成治疗，每次 12Gy，5 年生存率在 I A 期为 83%，II B 期为 72%，无明显毒性反应。Rowell 等^[12]对早期 NSCLC 进行根治放疗的远期结果进行全面评估，共 2003 例患者，5 年生存率 0%~42%，目前根治性放疗的效果 5 年生存率 I 期约 30%，II 期 25%。疗效的差别与放疗技术、剂量大小、分割剂量、BED、靶区确定、治疗过程中体位移动、并发症的防治等多种因素有关，需要更多病例进行随机对照研究，获得高级别循证医学证据。目前已取得的临床结果很明确地显示，早期肺癌采用放疗手段是可以根治的，只要适应证选择恰当，其长期结果与外科手术的结果相差不多，这对外科不可切除的早期 NSCLC 是一个喜讯，具有里程碑意义。在这些不可手术切除的病例中，绝大部分是老年人，因为内科疾病原因而不能手术。放射治疗降低了治疗风险，也提高了生存质量，延长了生命。

3 分子靶向治疗是近年肺癌治疗的热点领域

在肺癌内科治疗领域，分子靶向治疗是近年来

临床研究热点之一,也为个体化用药开拓了广阔的前景。目前肺癌最常用的分子靶向药物是小分子吉非替尼和厄洛替尼,它们是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),阻断癌细胞内信号传导,导致癌细胞生长、分化、繁殖停滞,细胞凋亡,在新药临床试验阶段,发现吉非替尼的有效人群是亚裔、女性、腺癌和不吸烟者;在扩大应用阶段,临床医生观察到肺内小的、弥漫性病灶,用药后症状改善快或有皮疹、腹泻副作用的患者,疗效较好。分子生物学研究揭示了其中的原因,EGFR-TKI有基因突变,特别是外显子19有缺失突变、外显子21有基因突变,应用这些小分子靶向药物疗效显著高于无基因突变者,原来认为选择分子靶向药物的优势人群中,大多存在EGFR-TKI基因突变。吉非替尼和厄洛替尼最早批准临床应用的适应证是肺癌二线或三线治疗,最近的临床研究显示,分子靶向药和标准二线化疗比较,总生存率相似,但毒副作用少,安全性好,生存质量也得到提高^[13]。实际上这些靶向药物作为NSCLC一线用药也有文献报告,国内也在临床研究中。老年肺癌患者分子靶向药的整体疗效与总人群无差别,即使体力状况较差的老年人也可明显受益。考虑到老年高龄患者常常拒绝化疗,分子靶向药的个体化用药对他们是治疗方式的新选择,具有重要临床价值。

4 化疗个体化的探讨

老年人对化疗的顾虑主要有两个原因,一是恐惧化疗药物的毒副作用,二是权衡化疗对生存的利弊。2002年Schiller等^[14]报告美国东部肿瘤协作组四个以铂为基础的化疗方案对晚期NSCLC的比较,结果显示四个化疗方案之间在总生存率、1年生存率和总缓解率方面在统计学上均无显著性差别,而在不良反应方面有些区别。迄今为止,铂类药为基础的二线化疗方案仍是肺癌化疗的首选,但疗效似乎已达平台。针对老年人的顾虑,选择毒副作用较小的药物和药物组合,同时积极防治化疗毒副作用,在保证老年患者化疗依从性上尤为重要。

近年某些生物学标记可能帮助我们预测化疗的耐药性和疗效,有望使化疗的个体化成为现实。切除修复互补基因1(excision repair cross-complementing 1, ERCC1)在人体多种肿瘤中均存在,但表达水平差别很大。许多研究已证实ERCC1和含铂化疗方案的效果有密切关系,高水平表达常常预

示药物抵抗,而低表达与药物敏感性有关。一个56例晚期NSCLC肿瘤标本的回顾性研究表明,健择和顺铂化疗方案对ERCC1低表达患者的总存活率明显长于高表达患者,分别为14.2个月和4.7个月^[15]。Olaussen等^[16]用标准免疫组化方法测定肿瘤中的ERCC1蛋白水平,发现只有ERCC1低表达患者从辅助含铂方案化疗中受益(调整死亡比0.65,95%可信区间0.50~0.86; $P=0.002$),另一分子标记物为核苷酸还原酶M₁亚基(RRM1),这一基因在肿瘤细胞中广泛存在,表达水平差别非常大。在完全切除的早期肺癌标本,术前未接受放疗和化疗,RRM1和mRNA水平有一定预后价值。RRM1高表达者中位生存时间>120个月,而低表达者仅为60.2个月^[17]。RRM1表达与健择、卡铂方案的反应率也有关系,RRM1低表达的反应率明显高于高表达患者^[18]。2008年Bepler等^[19]报告Ⅲ期临床试验结果,以健择为基础的化疗方案,其反应率与RRM1表达呈有意义的负相关。在个体化用药研究中K-ras基因在结肠癌化疗中具有预测化疗反应价值,K-ras基因突变常常预示化疗反应较差,这在肿瘤学专家达成共识,已写入结肠癌临床治疗指南。K-ras基因突变在肺癌化疗中的价值如何,目前研究尚无明确结论。在肺癌标本中K-ras基因突变发生率较高,15%~30%肺腺癌有K-ras基因突变^[20]。在一组1125例临床晚期患者随机试验结果显示,西妥昔单抗和长春瑞滨、顺铂方案或单纯顺铂方案,有EGFR表达和K-ras突变患者,反应率分别为36%和29%($P=0.012$),总生存时间分别为11.3个月和10.1个月($P=0.04$)^[21]。肺癌患者K-ras基因突变与西妥昔单抗的关系有待更进一步研究。

老年肺癌诊治过程中的规范化和个体化,体现了临床医生工作中的普遍性和特殊性。要取得老年肺癌诊治的成功,既要科学、认真地遵循规范化的普遍要求,又要具体地看待每一个特殊的患者。这对临床医生是一个严峻的挑战,也体现医生的技术水平和成熟程度,是肺癌临床工作的精髓所在。

参考文献

- [1] Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon Y, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*,

- 1987,94:679-684.
- [2] Tournoy KG, Maddcus S, Gosselin R, et al. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant; a prospective study. *Thorax*, 2007, 62: 696-701.
- [3] Seely JM, Mayo JR, Millez RR, et al. T1 Lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology*, 1993, 186: 129-132.
- [4] Dillemans B, Deneffe G, VerschaKelen J, et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer, a study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1994, 8: 37-42.
- [5] Chin R Jr, Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152: 2090-2096.
- [6] Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, position emission tomography and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*, 2006, 130: 710-718.
- [7] 张红星, 殷蔚伯, 张力军, 等. 放射治疗早期非小细胞肺癌. *中国放射肿瘤学*, 1988, 2: 21-23.
- [8] 张莉, 王绿化, 张红星, 等. 58例不能手术治疗的早期非小细胞肺癌放疗疗效分析. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008, 17: 101-105.
- [9] 夏廷毅, 李宏奇, 王颖杰, 等. 全身 γ 刀治疗不能手术 I 和 II 期非小细胞肺癌的临床结果. *中华放射肿瘤学杂志*, 2007, 16: 91-97.
- [10] Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*, 2004, 101: 1623-1631.
- [11] 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.
- [12] Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax*, 2001, 56: 628-638.
- [13] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*, 2005, 353: 123-132.
- [14] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*, 2002, 346: 92-98.
- [15] Lord RVN, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 2286-2291.
- [16] Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Eng J Med*, 2006, 355: 983-991.
- [17] Zheng Z, Chen T, Li X, et al. The DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Eng J Med*, 2007, 356: 800-808.
- [18] Bepler G, Kusmartseva L, Sharma S, et al. RRM1-modulated *in vitro* and *in vivo* efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4731-4737.
- [19] Bepler G, Li X, Schell M, et al. Predictive value of RRM1 and ERCC1 protein levels in a prospective community-based trial of gemcitabine/carboplatin versus gemcitabine alone. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 8033.
- [20] Shigematsu H, Gazda AF. Somatic mutation of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancer. *Int J Cancer*, 2006, 118: 257-262.
- [21] Pirker R, Szczesna A, Von Pawel J, et al. A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3.