· 老年人肺癌专栏 ·

晚期老年人非小细胞肺癌化疗的循证医学证据及思考

汪斌超*, 吴一龙

(广东省人民医院, 广东省医学科学院, 广东省肺癌研究所, 广州 510080)

【摘要】晚期老年人非小细胞肺癌化疗的问题, 临床上一直存有争议。本文回顾了晚期老年人肺癌治疗的循证医学证据, 展示了晚期老年人非小细胞肺癌化疗策略的演进过程, 指出目前晚期老年人非小细胞肺癌的化疗策略为单药是基础、含铂双药是补充。同时, 根据目前肺癌治疗的现状, 对“老年人肺癌”这一概念提出一些思考和建议, 提出“老年人肺癌”的问题实质是如何将肺癌临床水平的异质性进行有效细化, 从而使得老年人肺癌的化疗有的放矢。

【关键词】老年人; 癌, 非小细胞肺; 化疗

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00148

Food for thought based on the evidence of chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer

WANG Binchao*, WU Yilong

(Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

【Abstract】 Paradigm of chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) remains immature. High-level evidence of chemotherapy for geriatric advanced NSCLC, which contributes to the update of guideline for clinical practice worldwide, was reviewed and analyzed. In light of those evidence, it is generally accepted that single agent chemotherapy is recommended and platin-base doublet is an alternative for elderly patients with advanced NSCLC. In the meantime, it was also suggested that elderly patients with advanced NSCLC have heterogeneity and the management of those patients is de facto an issue of how to arrive at further sub-classification by virtue of their clinical features such as performance status, comorbidity, vital organ function, and so on.

【Key words】 elderly; non-small cell lung cancer; chemotherapy

老年人, 在不同的国家、地区以及不同的时代, 有不同的定义。按世界卫生组织的定义, 西方发达国家将老年人定为 65 岁以上, 主要目的是便于养老社会保障的执行。就晚期老年人非小细胞肺癌临床研究而言, 老年人常常定义为 70 岁及以上。“老年人肺癌”概念之所以被提出可能有以下几个原因: 第一, 老年肺癌患者本身脏器储备功能较低而且伴随疾病较多, 因此相对不能耐受化疗的毒副作用; 第二, 部分医师、患者及其家庭成员往往主观性地认为老年人肺癌的恶性程度相对较低, 疾病的整个发展过程未必过于凶险; 第三, 晚期老年肺癌患者相关的临床研究较少, 证据力度相对不高, 导致医师治疗的把握度也相对不够。本文旨在循证医学证据基础上阐述晚期老年非小细胞肺癌化疗策略的演进过程。同时, 在此基础之上也对“老年人肺癌”

这一概念提出一些思考。另外, 值得一提的是晚期非小细胞肺癌的靶向治疗从大的概念上而言也从属于化学治疗, 由于已经发现明确的分子靶标, 即表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 激活突变适合 EGFR 抑制剂治疗、棘皮动物微管相关蛋白样 4-间变型淋巴瘤激酶 (ALK-EML4) 融合重排适合克唑替尼 (crizotinib) 治疗等等, 而且晚期老年人非小细胞肺癌靶向治疗也不例外, 因此不在本文涉及的范畴。

1 晚期老年人非小细胞肺癌化疗的循证医学证据

1.1 从支持对症治疗到单药化疗

1995 年以前, 晚期非小细胞肺癌的化疗是否存在

收稿日期: 2012-06-26; 修回日期: 2012-07-16

通讯作者: 汪斌超, Tel: 020-83827812-50810, E-mail: wbc_gz@hotmail.com

在临床获益尚有众多争议,因此也就无从谈起晚期老年人非小细胞肺癌治疗的意义。随后,52个随机对照临床研究中的9387名患者基于个人资料的荟萃分析的结果显示,晚期非小细胞肺癌含顺铂化疗方案优于最佳支持治疗,死亡风险降低27% (HR 0.73)^[1]。因此,1996年美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南中推荐顺铂联合方案为晚期非小细胞肺癌标准治疗方案,从而确立了晚期非小细胞肺癌的化疗地位。尽管70岁及以上的老年非小细胞肺癌患者也对上述荟萃分析的结论有所贡献,但是1996年ASCO指南并未对所谓“晚期老年人非小细胞肺癌的化疗”有明确的指导意义。结果导致老年人晚期非小细胞肺癌治疗大多还是按临床医师的个人经验和意志去处理。直到1999年,才有首个Ⅲ期关于老年人晚期非小细胞肺癌化疗的临床研究,即意大利ELVIS (Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group)研究发表的^[2]。该研究在70岁及以上晚期或局部晚期(ⅢB期)但不可以接受根治性放疗的非小细胞肺癌患者中比较单药长春瑞滨和最佳支持治疗的疗效和安全性,从获得有效数据的154例患者中的结果分析显示:中位生存期分别为28周和21周($P = 0.04$);治疗组死亡风险下降35%(HR 0.65, CI = 0.45~0.93);生存质量(QoL)评分治疗组优于对照组。因此确立了老年人晚期非小细胞肺癌长春瑞滨单药化疗的地位。

1.2 从单药化疗到非铂双药化疗

然而,临床医师并未满足于单药化疗老年人晚期非小细胞肺癌的现状,因此研究者进一步评价老年人晚期非小细胞肺癌非铂双药(长春瑞滨+吉西他滨)是否优于单药(长春瑞滨)化疗,并于2003年先后发表SICOG (Southern Italy Cooperative Oncology Group)^[3]和MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study)^[4]两项Ⅲ期临床研究。SICOG研究因中期评估发现双药化疗生存优势明显优于单药化疗而被提前终止。但是,更大样本的MILES研究结果显示,双药化疗较单药化疗并无生存优势,同时增加了血液学毒性和非血液学毒性的发生率。正是由于在生存期的改善上两项临床研究出现了不一致,2004年ASCO指南还是推荐老年人晚期非小细胞肺癌的单药化疗(长春瑞滨或吉西他滨)。因此,在欧美单药(长春瑞滨或吉西他滨)治疗老年人晚期非小细胞肺癌逐渐成为标准方案。而对于东方人种而言,2006年发表的WJTOG (West

Japan Thoracic Oncology Group) 9904Ⅲ期临床研究则更有意义^[5]。该研究在70岁或以上182例患者比较单药多西他塞和长春瑞滨的单药治疗,结果显示疾病进展时间分别为5.5和3.1个月、有效率分别为22.7%和9.9%、生存期为10.3和6.4个月($P = 0.65$)。从而确立了亚裔老年晚期非小细胞肺癌紫杉类单药治疗的地位。中国肺癌临床指南因此推荐:老年人晚期非小细胞肺癌紫杉类单药治疗。

1.3 目前含铂双药化疗

研究无止境,在2010年ASCO年会上宣读的IFCT (Intergroupe Francophone de Canc é rologie Thoracique) 0501研究结果试图回答含铂双药化疗对于老年人晚期非小细胞肺癌是否优于单药化疗^[6]。该Ⅲ期临床研究的结论是:尽管含铂双药治疗组的血液学及非血液学毒性发生率明显高于单药治疗组,但是卡铂联合泰素在生存期上优于长春瑞滨或吉西他滨单药化疗,因此呼吁应该对老年人晚期非小细胞肺癌的单药化疗程式进行修改。但是,2009年ASCO指南只是强调年龄不应成为患者选择化疗方式的因素。至此,晚期老年人非小细胞肺癌治疗已经走过了几个阶段,即从支持对症治疗到单药化疗;从单药化疗到非铂双药化疗;最后到含铂双药化疗。另外,到目前为止,晚期老年人非小细胞肺癌的挽救性化疗基本无循证医学证据。综合不同阶段(1996/2004/2009)ASCO指南关于老年人晚期非小细胞肺癌化疗解读,目前可以理解为:单药化疗为基础,含铂双药化疗为补充。显然,后者的主动权完全把握在医师的手中,如何确保经治的晚期老年人非小细胞肺癌患者得到最佳化疗,既不左也不右,也未尝不是一种挑战。

2 “老年人肺癌”的思考

首先,“老年人肺癌”的定义究竟是否有其存在的意义?也就是说,这种基于年龄定义的“老年人肺癌”概念的提出是否可以使得这样一亚组绝大多数肺癌患者能从目前现有的临床治疗策略中获益?显然,目前建立在循证医学基础之上的证据尚不能做出肯定的回答。临床工作中,常常遇到70岁以上的非小细胞肺癌患者,其功能状态评分(performance status, PS)、脏器功能储备好的并不在少数。另外,据报道65岁以上的肺癌患者占肺癌患者总数的1/2,70岁以上的肺癌患者也占肺癌患者总数的1/3^[7]。因此,很难想象仅仅根据年龄将肺癌这一整体分割为2或3块会对肺癌的临床治疗策略

的制定有多大帮助。再看看目前已经和正在实施的临床研究的人组标准,无论是国际还是国内、单中心或多中心的临床研究,年龄的上限从未规定。实际入组病例也是如此,如 SWOG1993-1996 临床研究入组病例,25%在 65 岁以上、13%在 70 岁以上^[8]。因此,应用单一因素(如:年龄)分割肺癌这一整体可能存在不合理性;多因素(如:年龄+重要脏器功能+伴随疾病+其他)的分割也许更加合理,也值得进一步研究。

其次,基于循证医学证据,到目前为止,老年人非小细胞肺癌化疗演进过程已经走过两步:一是单药化疗优于支持对症处理;二是非铂双药联合化疗并不优于单药化疗。这两步与常规非小细胞肺癌患者的循证医学结论一模一样。因此,接下来要回答的问题应该是:老年非小细胞肺癌含铂双药是否优于单药化疗? IFCT 研究已经得到肯定的回答,如果在不远的将来得到更多临床研究的共鸣,那么回顾整个所谓的“老年人非小细胞肺癌化疗”演进过程与常规非小细胞肺癌化疗演进过程则同出一辙。这说明两个整体完全重合,实则为一个整体。那么有什么必要将“老年非小细胞肺癌化疗”单独提出来呢?

再次,假定晚期老年人非小细胞肺癌化疗已经制定一金标准,那么可以理解为 70 岁以上的患者可以这样做,是不是意味着 80 岁以上或 90 岁以上的患者也同样可以这样做呢?其实,有研究显示 80 岁以上的老年人肺癌的治疗基本无循证医学证据^[9]。所以所谓“老年人肺癌”的概念值得进一步推敲。

最后,非小细胞肺癌是异质性最大的恶性肿瘤。因为存在异质性所以需要个体化治疗。异质性有 3 个水平:一是临床水平;二是病理水平;三是分子水平。任何一晚期非小细胞肺癌患者的个体化治疗都是建立在上述 3 个异质性水平基础之上。老年人晚期非小细胞肺癌也不例外。病理水平(如腺癌、鳞癌和大细胞癌等)和分子水平(如 EGFR/K-RAS/ALK-EML4 等)的异质性有相对客观评价标准,歧义较小;临床水平的异质性取决于主观(医师和患者)和相对客观的评价标准(如 PS 评分),歧义较大。因此,如何作到有效的临床水平异质性的细化是老年人非小细胞肺癌治疗策略制定的关键。

3 小 结

综上所述,从循证医学角度看,老年人晚期非小细胞肺癌的化疗,单药是基础,含铂双药是补充。“老年人肺癌”的问题实质是如何将肺癌临床水平的异质性有效细化,即太简单不能说明问题,太复杂则失去临床的可操作性。只有解决了这个问题才能使所谓的老年人晚期肺癌化疗力度既不过度也不会不足。

【参考文献】

- [1] Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trial. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group[J]. *BMJ*, 1995, 311(7010): 899-909.
- [2] Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(1): 66-72.
- [3] Frasci G, Lorusso V, Panza N, *et al.* Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(13): 2529-2536.
- [4] Gridelli C, Perrone F, Gallo C, *et al.* Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(5): 362-372.
- [5] Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, *et al.* Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG9904) [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(22): 3657-3663.
- [6] Quoix E, Zalcmann G, Oster JP, *et al.* Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9796): 1079-1088.
- [7] Gridelli C, Perrone F, Monfardini S, *et al.* Lung cancer in the elderly[J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33(14): 2313-2314.
- [8] Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, *et al.* Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trial[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(27): 2061-2067.
- [9] Vora N, Reckamp KL. Non-small-cell lung cancer in the elderly: defining treatment options[J]. *Semin Oncol*, 2008, 35(6): 590-596.

(编辑:周宇红)