

老年晚期非小细胞肺癌的药物治疗

艾 斌, 程 刚

卫生部北京医院肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 艾 斌 电话: 010-85136122, 电子邮件: abincd2002@yahoo.com.cn

摘要: 占有晚期非小细胞肺癌半数的老年患者, 因重要脏器功能的衰退以及合并疾病的影响, 未得到有效的治疗。前瞻性的Ⅲ期临床试验确立了三代新药的单药治疗成为老年晚期非小细胞肺癌患者的标准一线治疗。经典的Ⅲ期研究的亚组分析支持一般状况好、合并症少者可以接受含铂的联合化疗, 二线单药化疗可以用于状况好的患者。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂有望成为重要的治疗药物, 抗血管新生的单克隆抗体的作用尚不明了。需要针对老年患者设计前瞻性Ⅲ期试验确定最佳治疗方案。

关键词: 药物治疗; 非小细胞肺癌; 老年

中图分类号: R734.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-503X(2010)04-0473-04

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2010.04.025

Drug Therapy of Advanced Non-small Cell Lung Cancer in the Elderly

AI Bin, CHENG Gang

Department of Medical Oncology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: AI Bin Tel: 010-85136122, E-mail: abincd2002@yahoo.com.cn

ABSTRACT: About half of the elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) can not receive effective treatment due to the decreased organ function and complication. Monotherapies using the third generation new drugs have become a standard first-line therapy for NSCLC, as documented by prospective phase III clinical trials. Combined chemotherapies that contain platinum and single agent are considered optional first- and second-line treatment for patients with good physical performance and few complication. The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors may become a key therapeutic agent, while the role of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody remains unclear. More prospective phase III targeting at the elderly patients should be designed and conducted.

Key words: drug therapy; non-small cell lung cancer; elderly

Acta Acad Med Sin, 2010, 32(4): 473-476

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤, 其中 80% ~ 85% 是非小细胞肺癌, 诊断时的中位年龄约 65 岁, 70 岁及以上的患者占 47%^[1]。80% 以上的患者在确诊时已为晚期, 即使能够接受局部治疗的患者多数将会复发转移, 所以多数需要接受药物治疗。但是老年患者重要脏器的功能随着年龄的增长而逐渐衰退, 且多伴有更多的其他疾病, 使得临床试验中老

年患者 (多数定义为 ≥ 70 岁, 本文除特别指出外亦如此) 远远低于实际工作中所占的比例, 因而此类患者药物治疗的循证医学数据不多。本文对老年晚期非小细胞肺癌患者的药物治疗情况作一综述。

化 疗

第三代化疗药物的出现使非小细胞肺癌的治疗进入了一个新的时代, 研究表明三代新药单药的疗效相当于老的化疗药物联合铂类的疗效, 而且避免了铂类药物对肾脏的毒性, 所以三代新药的单药治疗首先被用于治疗老年晚期非小细胞肺癌。长春瑞滨治疗老年肺癌的意大利研究是一个里程碑式的Ⅲ期随机临床试验, 161例新诊断的老年晚期非小细胞肺癌患者随机接受长春瑞滨单药化疗联合最佳支持治疗或单用最佳支持治疗, 化疗组的客观缓解率(objective response rate, ORR)为19.7%, 化疗组的总生存期(overall survival, OS)显著优于支持治疗组(28周比21周, $P=0.03$), 1年生存率分别为32%和14%, 显示三代新药的单药化疗较最佳支持治疗能够延长老年晚期非小细胞肺癌患者的生存期^[2]。

由于老年患者多存在肾脏功能的减退, 因此人们开展了一些不含铂类的两药联合方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的研究, 这些研究显示有效率达18%~65%, 中位生存期达7~13个月^[3]。老年肺癌意大利多中心研究是目前病例数最多的治疗老年晚期非小细胞肺癌的Ⅲ期随机临床试验, 共纳入了698例可进行意向性分析的患者, 中位年龄74(63~86)岁, 39%的患者年龄 ≥ 75 岁, 此研究显示, 与单药治疗(长春瑞滨或吉西他滨)相比, 联合治疗组(长春瑞滨加吉西他滨)无论在ORR(21%、18%和16%)、中位疾病进展时间(time to progression, TTP)(19、18和17周)、中位OS(30、36和28周), 还是生活质量评价方面均无优势, 而且发生更多的不良反应^[4]。正是这项大规模的随机临床试验的结果奠定了三代新药的单药治疗在老年晚期非小细胞肺癌治疗中的主导地位。

西日本胸部肿瘤组试验9904研究共有180例患者随机接受了多西他赛或长春瑞滨单药化疗, 中位年龄为76(70~86)岁, 多西他赛组的ORR显著优于长春瑞滨组(22.7%比9.9%, $P=0.019$), 治疗中病情进展的患者分别为20.5%和37.4%($P=0.012$), 在中位随访11.6个月时, 两组的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为5.5和3.1个月($P<0.001$), 中位OS分别为14.3和9.9个月, 尽管多西他赛组延长了4.4个月, 但是差

异无统计学意义($P=0.065$), 多西他赛组脱发的发生率显著多于长春瑞滨组, 尽管多西他赛组严重中性粒细胞减少的发生率高于长春瑞滨组, 但严重的低中性粒细胞发热及感染的发生率两组差异无统计学意义^[5]。尚无其他研究显示三代新药在治疗老年非小细胞肺癌存在差异^[4]。

老年患者能否接受含铂的联合化疗一直是人们争论的议题。尽管一些Ⅱ期临床试验发现, 老年晚期非小细胞肺癌患者能够耐受含铂的两药化疗, 并且取得了比较理想的客观疗效及生存时间, 如老年肺癌意大利多中心-2P研究显示吉西他滨联合顺铂的ORR达43.5%, 中位PFS和OS分别为25.3和43.6周, 长春瑞滨联合顺铂的ORR为36.1%, 中位PFS和OS分别为21.1和33.1周^[6]。但是更多的数据来源于大规模Ⅲ期研究的亚组分析。东部肿瘤协作组临床试验5592的研究中共有86例(15%)老年患者, 化疗方案为顺铂联合紫杉醇或VP16, 结果显示老年患者与年轻患者的疗效差异无统计学意义, 但是老年患者严重白细胞减低(42%比17%, $P<0.001$)以及神经毒性(17%比7%, $P=0.002$)的发生率显著高于年轻患者^[7]。东部肿瘤协作组临床试验1594试验中包含了目前最常用的含铂联合化疗方案, 其中227例(20%)为老年患者, 其在ORR(24.5%和22.1%)和中位OS(8.25和8.15个月)方面均与年轻患者无差异, 只是经历了更多的4度毒性反应($P=0.04$)^[8]。由于将老年患者的年龄定义为 ≥ 65 岁, TAX326成为老年患者比例最高的随机Ⅲ期临床试验的亚组分析(401例, 32.9%), 尽管不同方案的疗效存在差异, 但是使用相同方案的老年及年轻患者生存期无差异, 只是老年患者中性粒细胞减少、乏力、感染和肺毒性的发生多于年轻患者, 使用含顺铂方案的老年人有更多腹泻和神经毒性发生^[9]。癌症和白血病协作组B9730试验有27%(155例)的老年患者, 其无论是接受紫杉醇单药治疗, 还是紫杉醇联合卡铂的治疗, 在ORR(21%比15%, 36%比28%)及中位OS(5.8比6.8个月, 8.0比9.0个月)与年轻患者相比差异均无统计学意义^[10]。

一线治疗失败后的老年患者是否能够接受二线化疗尚无定论。Weiss等^[11]进行的亚组分析显示, 老年患者无论接受培美曲塞还是多西他赛单药的二线治疗, 与年轻患者相比在ORR(5.0%比9.8%, $P=0.549$; 5.6%比9.2%, $P=0.751$)、中位TTP

(4.6 比 2.9 个月, 3.0 比 3.9 个月)、中位 OS (9.5 比 7.8 个月, 7.7 比 8.0 个月) 和不良反应方面差异均无统计学意义。老年患者接受培美曲塞较多西他赛的中位 TTP (4.6 和 2.9 个月) 和 OS (9.5 和 7.7 个月) 略有改善, 但差异无统计学意义; 两组的 ORR (5.0% 和 6.5%) 和 1 年生存率 (20.4% 和 23.1%) 相似, 培美曲塞的耐受性较好, 作者认为一般状况好的老年非小细胞肺癌患者可以接受二线化疗。

贝伐单抗与化疗联合

最新的临床试验显示, 贝伐单抗与化疗联合应用能够改善晚期非小细胞肺癌的疾病无进展生存期, 并且与紫杉醇加卡铂方案联合显著改善了患者的生存期^[12]。对东部肿瘤协作组临床试验 4599 研究中老年患者的亚组分析显示, 与年轻患者相比无论是总生存 (11.1 比 11.3 个月) 还是疾病无进展生存 (5.3 比 5.6 个月) 差异均无统计学意义。老年患者中联合贝伐单抗者较只使用联合化疗者有效率有升高趋势 (29% 比 17%, $P=0.067$), 但生存时间未延长 (11.3 比 12.1 个月, $P=0.4$), 并且出现了更多的严重不良反应 (87% 比 61%, $P<0.01$)。与使用贝伐单抗的年轻患者相比, 3 到 5 度的中性粒细胞减少、出血和蛋白尿等不良反应发生的概率显著增加^[13]。AVAIL 试验的亚组分析显示, 304 例 (29.1%) 年龄 ≥ 65 岁的老年患者与年轻患者相比, 疗效和不良反应差异无统计学意义, 老年患者联合贝伐单抗后改善了 PFS, 但未延长总生存期, 与全组的结果相一致^[14]。

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂已经成为晚期非小细胞肺癌治疗的重要组成部分, 其耐受性优于化疗, 对于老年患者是不错的选择。BR. 21 研究纳入了 731 例化疗失败的非小细胞肺癌患者, 他们按 2:1 的比例随机接受厄罗替尼或安慰剂的治疗, 163 例老年患者中的 112 例服用了厄罗替尼, 与服用安慰剂者比较延长了 PFS (3.0 比 2.1 个月, $P=0.009$), 总生存相似 (7.6 比 5.0 个月, $P=0.92$); 与服用厄罗替尼的年轻患者相比, PFS (3.0 比 2.1 个月, $P=0.3733$) 和 OS (7.6 比 6.4 个月, $P=$

0.8533) 差异均无统计学意义, 但是严重不良反应的发生率 (35% 比 18%, $P<0.001$) 及因治疗相关性毒性中断治疗的比例 (12% 比 3%, $P<0.0001$) 均显著提高^[15]。张力等^[16]给予 63 例年龄 ≥ 65 岁的患者口服吉非替尼治疗, 其中 47 例为复治患者, 部分缓解 16 例 (25.4%), 35 例 (55.6%) 病情稳定, 中位 PFS 为 12.4 (11.2 ~ 13.6) 个月, 中位 OS 为 15.3 (11.8 ~ 18.8) 个月, 1 年生存率为 53%, 皮疹 (76.8%)、腹泻 (35.7%) 和黏膜出血 (17.9%) 为常见的不良反应, 但均为轻度。INVITE 研究中 196 例初治患者随机接受吉非替尼或长春瑞滨治疗, 两组在 ORR (3.1% 比 5.1%)、疾病控制率 (43.3% 比 53.5%)、中位 PFS (2.7 比 2.9 个月) 和 OS (5.5 比 8.0 个月) 差异均无统计学意义, 吉非替尼组的严重不良反应少 (12.8% 比 41.7%), 总体生活质量和肺部症状的改善率分别为 24.3% 和 36.6%, 长春瑞滨组分别为 10.9% 和 31%^[17]。Jackman 等^[18]开展的一项 II 期开放研究中, 80 例初治的老年患者口服厄罗替尼治疗, 8 例 (10%) 达部分缓解, 33 例 (41%) 病情稳定达 2 个月以上, 中位 TTP 为 3.5 个月, 中位 OS 为 10.9 个月, 1 及 2 年生存率分别为 46% 和 19%, 痤疮样皮疹 (79%) 和腹泻 (69%) 是常见的不良反应, 4 例患者发生 3 度以上的间质性肺病, 其中 1 例死亡。台湾开展的一项研究比较了厄罗替尼与口服长春瑞滨的疗效和不良反应, ORR 分别为 21.6% 和 12.8%, 疾病控制率分别为 70.3% 和 56.4%, 中位 TTP 分别为 4.4 和 3.9 个月 ($P=0.6$), 常见的不良反应在厄罗替尼组为皮疹和腹泻, 在长春瑞滨组为腹泻和恶心^[19]。

目前, 大家普遍接受的观点是老年晚期非小细胞肺癌患者推荐接受单药化疗, 一般状况和主要脏器功能良好的患者可以接受两药联合化疗, 二线单药化疗可以用于状况好的患者。表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂有望成为主要的治疗药物之一, 贝伐单抗的作用尚不明确。

参 考 文 献

- [1] Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, *et al.* Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(35):5570-5577.

- [2] Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(1):66-72.
- [3] Gridelli C, Shepherd FA. Chemotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer: a review of the evidence [J]. *Chest*, 2005, 28(2):947-957.
- [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 Nat Cancer Ins*, 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 (WJTOG 9904) [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(22):3657-3663.
- [6] Gridell C, Maione P, Illiano A, *et al*. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the MILES-2P studies [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(29):4663-4669.
- [7] Langer CJ, Manlona J, Bernardo P, *et al*. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial [J]. *J Nat Cancer Ins*, 2002, 94(3):173-181.
- [8] Langer CJ, Vangel M, Schiller J. Age-specific subanalysis of ECOG 1594: fit elderly patients (70-80yrs) with NSCLC do as well as younger pts (<70) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22:2571.
- [9] Belani CP, Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326) [J]. *Cancer*, 2005, 104(12):2766-2774.
- [10] Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, *et al*. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B (study 9730) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(1):190-196.
- [11] Weiss GJ, Lange C, Rosell R, *et al*. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26):4405-4411.
- [12] Sandler A, Gray R, Perry MC, *et al*. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24):2542-2550.
- [13] Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, *et al*. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(1):60-65.
- [14] Leigh NB, Zatloukal P, Mezger J, *et al*. Efficacy and safety of first-line bevacizumab (Bv) and cisplatin/gemcitabine (CG) in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in the B017704 study (AVAIL) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15s): 8050.
- [15] Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, *et al*. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14): 2350-2357.
- [16] 张力, 王淑兰, 张晓彤, 等. 吉非替尼单药治疗老年晚期非小细胞肺癌患者的临床观察 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(5):392-395.
- [17] Crino L, Cappuzzo F, Zatloukal P, *et al*. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(26): 4253-4260.
- [18] Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, *et al*. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients ≥ 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7):760-766.
- [19] Chen Y, Tsai C, Shih J, *et al*. Phase II randomized trial of erlotinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer aged ≥ 70 years in Taiwan [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15s):8051.

(收稿日期: 2010-04-02)