

· 临床研究 ·

## 89 例老年晚期非小细胞肺癌患者化疗方案的临床分析

骆梅青, 康马飞, 廖漓漓, 刘 瑛, 董翠梅

(桂林医学院附属医院肿瘤内科, 广西桂林 541001)

**摘要:**目的 探讨老年晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的化疗方案。方法 采用回顾性研究方法分析 89 例接受化疗的老年晚期 NSCLC 患者, 将其按年龄分为高龄老年组( $\geq 75$  岁)与老年组( $\geq 70 \sim 75$  岁), 按化疗方案分为单药化疗组、不含铂联合化疗组及含铂联合化疗组。比较各组的疗效、生活质量、生存期及不良反应。结果 89 例老年晚期 NSCLC 患者化疗总有效率为 31.5%(28/89), 中位生存期 9.9 个月; III~IV 级骨髓抑制和 III~IV 级消化道反应发生率分别为 30.3% 和 6.7%, 治疗期间均未发生因化疗不良反应所致死亡。各组在化疗疗效、生活质量、生存期及不良反应方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 化疗对老年晚期 NSCLC 患者疗效好, 单药化疗、含铂或不合铂联合化疗疗效相似。

**关键词:**老年人; 癌, 非小细胞肺; 化疗; 治疗效应; 生存期

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.16.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)16-1607-03

## Clinical analysis of chemotherapy in treatment of 89 elderly patients with advanced non-small cell lung cancer

Luo Meiqing, Kang Mafei, Liao Lili, Liu Ying, Dong Cuimei

(Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China)

**Abstract: Objective** To study the therapeutic regimen in treatment of elderly patients with non-small lung cancer(NSCLC) in advanced stage. **Methods** A retrospective study was conducted to analyze 89 elderly patients with advanced NSCLC who received chemotherapeutic treatment. They were divided into two groups according to their ages: senile group( $\geq 75$  years old) and pre-senile group( $\geq 70 \sim 75$  years old). They were also divided into three groups according to chemotherapeutic regimen: single-agent group, non-cisplatin combined group and cisplatin combined group. Effectiveness, life quality and adverse reaction of different patient groups were compared. **Results** The response rate for all 89 elderly patients with advance NSCLC was 31.5%(28/89). The median survival time was 9.9 months. Incidence rates of grade III-IV myelosuppression and grade III-IV gastrointestinal toxic reaction were 30.3% and 6.7%, respectively. No chemotherapeutic toxic effect related death had been observed during treatment. There was no statistically significant difference( $P > 0.05$ ) in the effectiveness of chemotherapeutic treatment, life quality, survival time and toxic reaction among different patient groups. **Conclusion** Chemotherapy shows good effects in treatment of elderly advanced NSCLC patients, and therapeutic effects of single-agent, non-cisplatin combined and cisplatin combined group are similar.

**Key words:** aged; carcinoma, non-small-cell lung; chemotherapy; therapeutic effect; survival time

肺癌被认为是典型的老年性疾病, 大约 60% 晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者确诊时年龄已超过 65 岁, 70 岁以上患者占 30%~40%<sup>[1]</sup>。将 70 岁作为老年 NSCLC 患者年龄标准已得到 WHO 的认同, 并已达成共识<sup>[2]</sup>。随着社会人口的老齡化, 老年 NSCLC 的发病率和死亡率持续上升<sup>[3]</sup>, 而目前老年晚期 NSCLC 的治疗方案存在争议。本文回顾性分析本院 2003 年 1 月至 2009 年 5 月收治的 89 例老年晚期 NSCLC 患者的临床资料, 以探讨老年晚期 NSCLC 的临床特征、治疗方案、不良反应及疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2003 年 1 月至 2009 年 5 月收治的 89 例老年晚期 NSCLC 患者, 年龄 70~76 岁, 中位 73 岁; 男 64 例(71.9%), 女 25 例(28.1%); 患者体力状况(performance status, PS)评分: 0 分 5 例(5.6%), 1 分 60 例(67.4%), 2 分 24 例(27.0%); 有吸烟史 61 例(68.5%), 无吸烟史 28 例(31.5%); 临床分期: III B 期 35 例(39.3%), IV 期 54 例(60.7%); 病理类型: 腺癌 57 例(64.0%), 鳞癌 27 例(30.3%), 未分化癌 5 例(5.6%); 体质量减轻大于 5% 者 27 例(30.3%), 无体质量减轻或者体质量减轻小于 5% 有 62 例(69.7%); 至少有 1 种伴发疾病者占 61.7%, 平均伴发疾病数

为 1.2 种/人。病例入选标准: (1) 根据 1997 年国际抗癌联盟(international union against cancer, UICC)分期, 所有病例均为经组织学或细胞学证实的晚期(III B 或 IV 期)NSCLC, 且均为初次化疗; (2) 年龄大于或等于 70 岁, 生活质量 Karnofsky 评分大于 70 分; (3) 治疗前血常规, 肝、肾功能及心电图检查正常, 造血系统无明显损害; (4) 预计生存期 3 个月以上; (5) 无严重心脏病及糖尿病病史; (6) 有客观肿瘤指标, 可评价疗效; (7) 患者知情同意。仅有骨转移而无其他可观察指标则不符合入组条件。

**1.2 治疗方法** 89 例患者均于本院接受一线化疗。按患者年龄分为两组: 高龄老年组( $\geq 75$  岁)与老年组( $\geq 70 \sim 75$  岁)。按接受化疗方案分为 3 组, 即单药化疗组( $n=11$ ), 其中用多西紫杉醇 4 例, 吉西他滨 3 例, 长春瑞滨 1 例, 紫杉醇 3 例; 不含铂联合化疗组( $n=8$ ), 用吉西他滨联合长春瑞滨方案; 含铂联合化疗组( $n=70$ ), 其中用多西紫杉醇联合顺铂(或卡铂)方案 7 例, 吉西他滨联合顺铂(或卡铂)方案 20 例, 长春瑞滨联合顺铂(或卡铂)方案 8 例, 紫杉醇联合顺铂(或卡铂)方案 35 例。采用一线化疗平均 3.0 周期, 每例患者接受化疗平均 4.6 个周期; 接受放疗 5 例(5.6%), 接受靶向治疗 6 例(6.7%)。

**1.3 疗效评价标准** 疗效评价按照实体肿瘤治疗反应评价标

准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 评定为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD); 以 CR+PR 计算有效率, 以 CR+PR+SD 计算疾病控制率。按照 WHO 标准, 不良反应分为 0~IV 级。生活质量评价按 Karnofsky 评分标准, 凡治疗结束后评分较治疗前分数增加大于或等于 10 分者为改善, 分数减少大于或等于 10 分者为下降, 分数增加或减少不足 10 分者为稳定。

**1.4 随访** 所有患者随访至 2010 年 3 月止, 生存期为确诊之日至死亡或最后随访时间。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理, 组间疗效和毒性反应发生率的比较采用  $\chi^2$  检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 生存率的比较采用 Log-rank 法进行显著性检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 化疗对患者近期疗效、生活质量的影响** 化疗总有效率为 31.5% (28/89), 不同化疗方案组间比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.297$ ); 疾病控制率为 79.8%, 患者的疗效和生活质量改善率组间比较, 差异均无统计学意义 ( $P = 0.511$ 、 $P = 0.962$ ), 见表 1、2。高龄老年组与老年组的化疗有效率分别为 35.1% 及 27.8%, 组间比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.178$ )。

**2.2 化疗对患者生存期的影响** 89 例患者生存期为 6.4~13.1 个月, 中位为 9.9 个月, 1 年生存率为 39.3%, 2 年生存率

为 18.6%, 见图 1。高龄老年组与老年组的中位生存期分别为 10.6、9.6 个月, 组间比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.210$ )。

**表 1 老年晚期 NSCLC 患者一线化疗的疗效观察 [n(%)]**

组别	n	CR	PR	SD	PD
单药化疗组	11	0(0.0)	2(18.2)	6(54.5)	3(27.3)
不含铂联合化疗组	8	0(0.0)	2(25.0)	4(50.0)	2(25.0)
含铂联合化疗组	70	0(0.0)	24(34.3)	33(47.1)	13(18.6)
合计	89	0(0.0)	28(31.5)	43(48.3)	18(20.2)

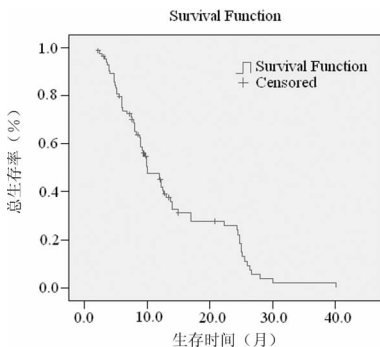
**表 2 老年晚期 NSCLC 患者一线化疗后生活质量改善情况 [n(%)]**

组别	n	改善	稳定	下降	总改善
单药化疗组	11	5(45.4)	4(36.4)	2(18.2)	9(81.8)
不含铂联合化疗组	8	3(37.5)	3(37.5)	2(25.0)	6(75)
含铂联合化疗组	70	24(34.3)	28(40.0)	18(25.7)	52(74.3)

**2.3 化疗的不良反应** 单药化疗组、不含铂联合化疗组及含铂联合化疗组的各项不良反应比较, 均无显著差异, 治疗期间均未发生因化疗不良反应所致的死亡, 见表 3。高龄老年组与老年组的骨髓抑制和消化道反应相比, 差异均无统计学意义 ( $P = 0.641$ 、 $P = 0.554$ )。

**表 3 老年晚期 NSCLC 患者一线化疗主要不良反应观察 [n(%)]**

不良反应	单药化疗组 (n=11)	不含铂联合化疗组 (n=8)	含铂联合化疗组 (n=70)	总计 (n=89)	P
骨髓抑制 I~II 级	5(45.5)	4(50.0)	42(60.0)	51(57.3)	0.801
骨髓抑制 III~IV 级	3(27.3)	3(37.5)	21(30.0)	27(30.3)	0.896
粒细胞减少性发热	0(0.0)	1(12.5)	3(4.3)	4(4.5)	0.464
消化道不良反应 I~II 级	7(63.6)	6(75.0)	54(77.1)	67(75.3)	0.371
消化道不良反应 III~IV 级	0(0.0)	0(0.0)	6(8.6)	6(6.7)	0.269
肝脏不良反应 I~II 级	0(0.0)	1(12.5)	4(5.7)	5(5.6)	0.382
肾脏不良反应 I 级	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)	2(2.2)	0.693



**图 1 89 例老年晚期 NSCLC 患者总生存曲线**

**3 讨 论**

化疗在晚期肺癌的治疗中起着至关重要的作用。目前已经确立以铂类为基础的联合化疗方案作为晚期 NSCLC 治疗的标准一线方案。老年患者因器官功能减退, 通常有多种伴发疾病, 铂类药物的肾毒性、骨髓抑制及剧烈消化道反应使其化

疗风险加大。NSCLC II、III 期的老年患者是否应该接受联合化疗尚存在争议<sup>[4-9]</sup>, 目前含铂联合化疗方案与单药化疗方案的疗效和安全性尚未见报道, 含铂联合化疗方案在老年晚期 NSCLC 治疗中的作用也尚无定论, 探索老年晚期 NSCLC 的有效治疗方案具有重要的临床意义。

本研究 89 例患者总有效率为 31.5% (28/89), 中位生存期为 9.9 个月。国内、外相关研究报道单药化疗有效率为 5%~41%, 中位生存期为 5~10 个月, 联合化疗有效率为 15%~36%, 中位生存期为 7.7~12.6 个月<sup>[10-11]</sup>, 本研究结果与之基本一致, 值得注意的是, 本研究老年肺癌患者化疗有效率和中位生存期与普通人群的晚期 NSCLC 化疗有效率和中位生存期基本一致, 且各组在生活质量改善方面无明显差异。国外学者对接受化疗的老年肺癌患者与非老年肺癌患者进行大型 III 期临床疗效研究, 在西南肿瘤协作组 9509 研究、美国东南肿瘤协作组 5592 研究、美国东南肿瘤协作组 1594 研究、癌症以及血癌 B 组 9730 研究等 8 项研究中只有 1 项显示老年组与非老

年组疗效差异有统计学意义<sup>[12]</sup>,提示老年患者接受化疗不仅有效,且疗效可能不低于非老年患者。关于化疗方案的选择,因本研究大多数病例选用含铂联合化疗方案,而单药化疗组和不含铂联合化疗组病例数过少,无法对含铂联合化疗方案、不含铂联合化疗方案和单药化疗方案的疗效作出确切比较,但结合文献资料<sup>[10]</sup>,本研究结果显示含铂联合化疗方案疗效确切,对能耐受不良反应、PS 评分好的患者可采用含铂联合化疗方案。

本研究对高龄肺癌患者( $\geq 75$ 岁)和老年肺癌患者( $\geq 70 \sim 75$ 岁)进行了化疗疗效和不良反应的比较,高龄老年组与老年组的化疗有效率和中位生存期比较,差异无统计学意义,高龄老年组患者似乎还显示疗效和生存期超过老年组的趋势,与 Langer 等<sup>[13]</sup>和 Okamoto 等<sup>[14]</sup>研究结果一致,分析原因,除了考虑样本量少和病例选择偏倚,还考虑可能与高龄患者肺癌本身生物学行为有关。高龄老年组与老年组的化疗不良反应比较,也无显著差异,提示年龄并不能决定化疗耐受性,器官功能状况和伴发疾病等因素可能对化疗耐受性影响更大。

在化疗不良反应方面,本研究观察到 III~IV 级骨髓抑制和 III~IV 级消化道反应发生率分别为 30.3% 和 6.7%,但是严重粒细胞减少性发热的发生率并不高(4.5%),治疗期间均未发生因化疗不良反应所致死亡,显示绝大多数老年患者可耐受化疗。一般来说化疗方案的不良反应程度由轻到重依次为单药、不含铂联合及含铂联合化疗方案。但是本研究中 3 组比较,差异无统计学意义,考虑可能是单药化疗组和不含铂联合化疗组病例太少所致,也可能与病例的选择有关。在本研究中,一般情况较好的患者会优先选择含铂联合化疗方案,一般情况欠佳的患者选择不含铂联合化疗方案或者单药化疗方案。Costa 等<sup>[15]</sup>研究年龄对接受含铂化疗方案的影响,结果发现老年组的 2 年生存率与 3 年生存率高于年轻组,而两组的 III~IV 级化疗不良反应无显著差异。这与本研究结果基本一致,提示年龄不是化疗禁忌证。

综上所述,年龄不能完全决定化疗耐受性和疗效,化疗对老年晚期 NSCLC 患者疗效好,单药化疗、含铂或不含铂联合化疗疗效相似,不良反应轻,患者耐受性好,临床可个体化选择。由于本组病例数较少,还需要进一步针对老年患者的大样本前瞻性研究,为临床治疗积累资料。

#### 参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56(2):106-130.

[2] Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century[J]. Eur J Cancer, 2000, 6(14):1741-1754.

[3] Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930—1998[J]. Cancer, 2003, 97(12 Suppl):S3133-3275.

[4] Terashima T, Matsuzaki T, Ogawa R, et al. Combination chemotherapy with carboplatin and docetaxel for elderly patients with non-small-cell lung cancer [J]. Nihon

Kokyuki Gakkai Zasshi, 2008, 46(7):516-521.

- [5] Gridelli 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.
- [6] Okamoto I, Moriyama E, Fujii S, et al. Phase II study of carboplatin-paclitaxel combination chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(4):188-194.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(33):8380-8388.
- [10] Gridelli C, Shepherd FA. Chemotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer: a review of the evidence [J]. Chest, 2005, 128(2):947-957.
- [11] 龚斌. 老年肺癌 84 例临床分析 [J]. 重庆医学, 2008, 37(15):1754-1755.
- [12] Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(13):3125-3137.
- [13] Langer CJ, Manola 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 Natl Cancer Inst, 2002, 94(3):173-181.
- [14] Okamoto I, Moriyama E, Fujii S, et al. Phase II study of carboplatin-paclitaxel combination chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(4):188-194.
- [15] Costa GJ, Fernandes AL, Pereira JR, et al. Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Lung Cancer, 2006, 53(2):171-176.

(收稿日期:2010-12-15 修回日期:2011-02-24)