

· 国外医学报道 ·

高龄人群化疗面临的问题

前列腺癌、乳腺癌、肠癌、肺癌在高龄人群中发病率较高。传统认为高龄人群不适合应用化疗,但有一些患者却从中受益。化疗需通过老年医学及辅助治疗评估其适应证(包括功能状态、体力状态、预期寿命和并发症)。为确保高龄人群安全化疗,需认知衰老的生理变化及药物剂量调整。随着全球人口的老龄化和癌症治疗的进步,仅依靠年龄来判断是否接受化疗已不合适。Droz 等于 2008 年 7 月在 *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 上发表论文强调了高龄人群的异质性及个体化治疗。本文简介如下。

1 前言

老年人罹患癌症的比率较高。在美国,确诊癌症的平均年龄为 67 岁,死于癌症的平均年龄为 73 岁。随着全球老龄化,老年人患癌症的数量大幅度增加。在美国,年龄 ≥ 65 岁的人群罹患癌症的比率预计由 12.4% (2000 年) 上升到 20.4% (2040 年);在欧洲,到 2050 年,65~79 岁的人群将增加近 50%。前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肠癌在高龄人群中发病率较高。

对老年癌症患者来说,生活质量的改善比延长生命更重要。一般认为,老年人较虚弱且缺乏自主性,不能耐受强化治疗。现在学者们认为老年群体有着明显异质性,其健康状态(包括预期寿命、并发症、功能状态)存在明显的个体差异。一些老年癌症患者其他方面健康状态良好,生活独立自主。因此怎样定义“高龄人群”呢?显然,仅仅根据年龄来划分老年人群是不足的。而即使临床试验中高龄人群的定义也不一致,如: > 65 岁, > 70 岁, > 75 岁。因此,根据生理年龄和健康状况评估患者更为客观。

2 临床试验中老年患者的描述

尽管老年人群癌症发病率较一般人群高,但一直以来进入临床试验的人群却比较少。例如:美国西南肿瘤学组的研究(16 000 位临床实验参与者)结果显示,1993~1996 年间参与肺癌试验的人群中,年龄 ≥ 65 岁者仅占 39%,却得出结论:大约 66% 的肺癌患者为年龄 ≥ 65 岁的人群。

临床试验中对高龄人群的偏见(或是直接因为年龄限制而排除,或是间接因为并发症或体弱记录而排除),限制了此群体治疗数据的收集。高龄患

者癌症治疗疗效、耐受性和毒性方面详细资料的缺乏,限制了肿瘤专家行合适的治疗。此外,高龄人群临床试验的缺乏导致了高龄人群治疗循证指南资料的缺乏。

只有少数高龄患者进入临床试验有着多重原因。许多研究为减少某些并发症或减少另外给药,有着年龄上限或严格的人选标准。这样导致了临床医师不愿意将高龄患者入组。对 437 位美国肿瘤学专家(244 位回答)进行调查,结果显示 51% 患者排除在临床试验之外仅仅是因为年龄。对高龄患者采用试验性的新方法和联合用药治疗可能被认为不道德,或因为体弱而不能耐受潜在的毒性反应。

在提高医生和患者对化疗潜在益处认识的同时,也要适当降低临床试验的人选标准(如年龄、可允许的并发症、伴行治疗的制定等)。这样才能增加高龄人群入选临床试验的比例,为高龄人群癌症治疗的循证指南和介绍提供更多的数据。

3 临床实践中高龄对化疗的限制

很多证据表明:相比年轻患者,高龄患者不可能根据当前已知的治疗标准接受治疗。例如:一组应该依照规范化疗的乳腺癌患者群体显示,随着患者年龄的增高,医生推荐行化疗的可能性减少。另外,患者对化疗的接受率并无明显年龄相关性差异。年龄较大的乳腺癌患者接受治疗并不可能与既定的手术治疗、放射治疗、内分泌治疗规范一致。

虽然有学者认为高龄癌肿患者应该接受可耐受的姑息性治疗,而不是可能延长生命的强化治疗,但研究表明:高龄人群和年轻人群给予化疗,都会有潜在的生存受益。一项对 70 ~ 95 岁人群的调查(美国和法国)表明:大于 2/3 的患者应接受强度较轻的化疗。此外,2/3 的患者愿意接受强效化疗(尽管相关的毒性作用也增大)。高龄人群应知道更多有效治疗方式的潜在受益与风险,这样在选择治疗方案时就能参考他们的个人意见。

4 高龄人群的生理变化

虽然高龄本身不是化疗的禁忌,但衰老的生理效应可能影响化疗的效果与安全性。衰老与器官功能减弱及机体组成的改变相关。这两方面均能引起药物代谢动力学和药效学的改变。个体衰老的范围及变化率不同,导致了老年人群的异质性。

到 75 岁,人体脂肪含量双倍增长,提高了脂溶性物质的分布;而人体水含

量减少,降低了水溶性物质的分布。这些改变可降低药物浓度峰值且(或)延长一些药物的半衰期,从而影响药物治疗效果及毒性反应。血液成分也随着衰老而变化。例如:血浆白蛋白和红细胞水平的增加可引起非结合循环药物比例的提高,从而间接降低药效,增加毒副作用。

年龄相关的生理变化也能影响药物的代谢和排泄。例如:随着年龄的增加,肝脏会发生萎缩,肝脏血流量将相应减少。严重肝功能不全的患者化疗药量应该调整。化疗药物一般经肝脏清除或部分经肝脏清除(如氮芥、阿糖胞苷、环磷酰胺、表阿霉素、氟尿嘧啶、异磷酰胺、丝裂霉素、紫杉醇类等)。一些抗癌药(包括白消安、环磷酰胺、多西他赛、表阿霉素、三苯氧胺、长春新碱等)是代谢酶细胞色素 P450 3A4 的底物。这些药物的效果可受其他一些普通药物影响(通过抑制细胞色素 P450 3A4),需及时调整剂量。其他一些肝脏毒性药物不应用于肝功能不全的患者。

肾脏的排泄功能也随着人体的衰老降低。40 岁左右时,肾小球的滤过作用以每年 1 ml/min 的速度降低。这样化疗剂量就需要相应调整。治疗指数较窄且经肾脏排泄的药物剂量尤其需要调整,因为可以减小由肾小球过滤率降低所致的毒性风险。此外肾毒性大的药物(顺铂、甲氨蝶呤)可采取一些预防性措施,例如:具有细胞保护作用且可清除自由基的阿米斯汀能阻止含顺铂药物的肾毒性,同时可碱化尿液的 pH 值(大于 7.5)以降低氨甲喋呤的肾毒性。这类患者不应使用其他肾毒性药物。

5 选取化疗的高龄患者

高龄患者多方面的异质性使得选择哪部分患者行化疗面临挑战。显然,年龄不是高龄人群选择治疗的唯一因素,其他许多因素应综合考虑在内(包括个体的体能状态,机能,并发症的数量、类型和程度,生活方式,预期寿命)。老年医学评估(CGAs)可综合评价这些因素。CGAs 包括功能、共病、营养、心理状态、社会支持在内的各个重要方面。有效的评估可划分个人风险等级。将患者根据年龄划分为 3 组可便于选择治疗方案。虽仅有少数研究评估老年肿瘤学中 CGAs 的效果,但结果令人鼓舞。患者对治疗方式的选择,改善了他们的生活质量,甚至延长了生存期。

痴呆是高龄乳腺癌患者的共病。痴呆可以降低预期寿命,所以当决定是否化疗时,应将其考虑在内。由于化疗的副作用(如腹泻、脱水、发热均可以导致精神错乱),癌症和老年性痴呆的患者需要更好照顾。而具有这些副作用的细胞毒性药物应避免用于痴呆患者,也可考虑调整剂量及对症治疗。

6 支持疗法

支持治疗可以辅助用于化疗,尤其是老年人群。化疗引起的骨髓抑制在老年人群更为明显。例如:>65 岁人群与≤65 岁人群比较,多西他赛引起的粒细胞减少明显增加(63% 比 30%)。该毒性作用可通过使用造血生长因子(如粒细胞集落刺激因子)缓解。红细胞生长刺激因子可治疗化疗引起的贫血但会减少输血量。此外,理疗可缓解肌无力症状。

7 高龄人群化疗的临床试验

有关高龄人群化疗的资料较少,但现有数据表明一些高龄患者可以从化疗中受益。

7.1 前列腺癌

随着年龄的增加,前列腺癌的发生率相应增高。美国有超过 70% 的患者在确诊前列腺癌时年龄≥65,但此群体无明确的治疗规范。前列腺癌多为老年患者,其自然病史较长,根治术失败与死亡平均间隔 13 年。

前列腺癌化疗通常被认为是姑息性治疗,且毒性反应较大。多年来,盐酸米托蒽醌与泼尼松联合治疗激素抵抗的前列腺癌(HRPC)。2 项 III 期试验表明:多西他赛为主的化疗明显提高了转移性 HRPC 的生存率。因此,多西他赛为主的化疗成为该类人群的治疗标准。

TAX 327 研究比较了每 3 周多西他赛 + 泼尼松与盐酸米托蒽醌 + 泼尼松方案的化疗。由多西他赛为主的化疗,其生存受益不依赖于年龄、机体状态和疼痛状态。综合分析两项 II 期临床试验(转移性 HRPC 行每周 1 次的化疗),结果表明 3 度和 4 度血液及非血液毒性的发生率并不受年龄影响。现仍需要一些有关高龄前列腺癌患者的前瞻性研究,以确定进一步的研究治疗选择。

由于老年前列腺癌患者人群缺乏统一的治疗指南,国际老年肿瘤学会(SIOG)计划为其制定专门的治疗规范。各个年龄段的前列腺癌患者均可从化疗受益。SIOG 认为高龄人群的治疗应根据患者健康状态,而不是年龄。但患者的健康状态需要全面的评估,包括共病、营养状态、认知障碍、抑郁、谵妄等。现在,学者们认为健康的老年人可以接受与年轻人一样的治疗。

7.2 乳腺癌

老年患者占乳腺癌患者的大部分,而其相关的随机试验数据很少。SIOG 最近发布了统一的治疗规范,但该规范在治疗抉择方面缺乏依据。

研究发现:化疗人群中,>65 岁的患者比<50 岁的患者少 7 倍。治疗方案的选择受化疗适应证影响。淋巴结阳性的高龄乳腺癌患者由于疾病复发率

低而不推荐行辅助化疗。淋巴结阳性的乳腺癌患者(50~69岁)应用蒽环类为主的化疗可使死亡率由50%降到43%。有关淋巴结阳性老年乳腺癌患者辅助化疗的回顾性研究显示,年龄(≤ 50 岁, 51~64岁或 ≥ 65 岁)与无病生存期无相关性。 ≥ 65 岁患者生存率低的主要原因是死于其他病因(非乳腺癌)。对乳腺癌化疗患者(≥ 60 岁)行回顾性分析,发现化疗毒性反应与年轻人相当。此外,一项前瞻性研究表明患乳腺癌的老年人群(平均年龄68岁)化疗并未引起明显的功能状态或生活质量的改变。最近意大利一项研究(1500例乳腺癌患者,平均年龄70.6岁)表明:年龄并不是影响疾病存活率或局部无瘤生存率的预后因子。

年龄并未对乳腺癌的化疗效果产生影响,但数据表明老年患者较年轻患者有更好的耐受性。例如:对3项有关辅助化疗随机试验(6642例患者)进行回顾性分析,发现年老患者更可能耐受4度血液毒性反应,或因毒性反应终止治疗或死于急性白血病/骨髓增生异常综合征。

美国、欧洲一些大的试验正在研究老年乳腺癌患者的辅助化疗。这些研究将为乳腺癌患者的生存及癌症复发提供新的数据。49907试验还会评估共病、功能状态、顺应性和生活质量。4-04试验计划测定结果数据和多个因素的关系,包括CGA评分、肌酐清除率、白蛋白、血红蛋白。这些数据对制定老年乳腺癌患者治疗规范具有重大意义。

7.3 非小细胞肺癌

长期以来,单药化疗被认为是非小细胞癌的老年患者的治疗规范,身体状况好的老年人可以接受化放疗及铂类联合化疗并从中受益。一项放化疗相关的研究表明:年龄 ≤ 70 岁和 > 70 岁5年生存率无明显差异。需要注意的是,老年人群4度毒性反应发生率较高。多西他赛联合铂类治疗非小细胞肺癌得到了预期的结果。3度毒性反应包括食欲减退(23%)、腹泻(14%)和感染(18%),但是4度毒性反应未观察。

一项研究表明:相比患非小细胞癌的年轻群体,年龄 ≥ 70 岁的患病人群接受铂类为主的化疗受益和耐受性无明显差异。 ≥ 70 岁的患者接受铂类联合依立替康或长春瑞滨化疗后,普遍会发生3度贫血。进一步研究显示:晚期或转移性癌肿患者接受多西他赛联合铂类化疗,老年人群和年轻人群生存受益无明显差异。除非血液系统毒性比年轻患者稍微多之外,老年人群对此联合化疗耐受性好。老年患者粒细胞减少症发生率稍多,其他血液系统毒性两组人群无明显差异。

7.4 肠癌

约 2/3 的肠癌都发生于年龄 ≥ 65 岁的老年人群。一项结肠癌的 III 期前瞻性研究(人数 $> 85\,000$) 表明:1990 ~ 2002 年间,辅助化疗的应用增加了 25%。而老年人群化疗较少,这样忽略辅助化疗不论老年人群还是年轻人群均可以增加生存率。此外,对 3300 位患者综合分析,结果显示化疗毒性反应与剂量相关,与年龄的增长无明显相关性。

另一项回顾性综合分析评估了 3742 位患者应用奥沙利铂(抗肿瘤药)、5-氟尿嘧啶和亚叶酸(FOLFOX:肠癌的标准治疗方案)的安全性及有效性,其中 614 位年龄 ≥ 70 岁。从化疗的有效率、无复发生存时间或总生存率来看,患者由 FOLFOX 方案受益与年龄无明显相关性。与年轻患者相比,老年人群粒细胞减少(49% 比 43%, $P = 0.04$) 及血小板减少(5% 比 2%, $P = 0.04$) 发生率较高;但总的毒性反应发生率或 60 d 死亡率两群体间无差异。

8 结论

不能仅依据年龄就将一部分人群排除在治疗标准之外。临床试验经常忽略高龄人群,但收集的数据显示,一部分纳入临床试验的老年人群通常都可以耐受化疗并且可能得到与年轻人群相似的受益。尽管临床试验人群必须经过筛选,但数据显示,至少健康状态良好的高龄人群应考虑应用化疗。

疾病个体化治疗的益处逐渐被广泛认识,衰老进程的不均一性使得个体化治疗与高龄人群尤其是癌症患者密切相关。对高龄人群化疗已得到肯定,目前的问题是如何形成一个判断标准去判定哪些高龄人群会从化疗中受益。为发现适合高龄人群的治疗方案,应鼓励更多该群体进入临床试验。此外,该研究证实了对高龄人群制定特殊治疗指南的价值。

(王姝姝 编译 范林军 审校)

(收稿日期:2008-11-03)

(本文编辑:周艳)

王姝姝. 高龄人群化疗面临的问题[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2008,2(6):704-709.