

抗肿瘤药物研究的思路和领域不断扩展,新的靶点和新的研究热点不断涌现,但我们应看到,肿瘤的发生和发展是一个极其复杂的过程,受多种因素的调控,各种治疗手段实际应用中都存在着一些问题,或者存在固有的缺点。因此肿瘤的治疗仍是一个漫长的过程,仍要强调综合治疗,强调个体化治疗,尤其是对于那些建立在新的理论上的分子靶向性药物,患者体内靶分子的表达变化,是用药的一个重要依据。

【参考文献】

- [1] Herbst RS, Hess KR, Tran HT, et al. Phase I study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Onco*, 2002, 20(18): 3792~3803
- [2] Thomas JP, Arzoomanian RZ, Alberti D, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Onco*, 2003, 21(2): 223~231
- [3] Gingras D, Boivin D, Deckers C, et al. Neovasta tanovelantian-giogenic drug for cancer therapy. *Anti Cancer Drugs*, 2003, 14(2): 91~96
- [4] Falardeau P, Champagne P, et al. Nevoastat, a naturally occurring multifunction, antiangiogenic drug in phase III clinical trials. *Semin Oncol*, 2001, 28(6): 620~625
- [5] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan - Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2004,

351:337~345

- [6] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomised phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non small cell lung cancer. *J Clin Onco*, 2003, 21: 2237~2246
- [7] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 1. *J Clin Onco*, 2004, 22: 777~784
- [8] Herbst RS, Giaccone C, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: A Phase III trial - INTACT 2. *J Clin Onco*, 2004, 22: 785~794
- [9] Herbst RS ErIotinib(Tarceva): An update on the clinical trial program. *Semin Onco* 2003, 30(Suppl. 7): S34~S46
- [10] Schiller JH, New Directions In the treatment of solid tumors. *Semin Onco*, 2003, 30(suppl), S49~S55
- [11] Vonderheide RH. Telomerase as a universal tumor-associated antigen for cancer. *Immunotherapy Oncogene*, 2002, 21: 541~552
- [12] Gandhi V, Kantarjian H, Faderl S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of plasma clofarabine and cellular clofarabine triphosphate in patients with acute leukemias. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(17): 6335~6342
- [13] Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood*, 2003, 102(7): 2379~2386

文章编号: 1672-3384(2005)-02-0007-04

肺癌治疗策略浅谈

【作者】 朱允中

北京市结核病胸部肿瘤研究所 (北京 101149)

【中图分类号】 R734.2 ; R730.5

【文献标识码】 B

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织 2000 年的年报, 1999 年死于肺癌的人数达 119.3 万(男性 86.0 万, 女性 33.3 万), 占

世界总死亡人数的 2.1%, 居癌症死亡的首位。根据全国肿瘤防治办公室的报告, 我国肺癌的发病率及死亡率占城市恶性肿瘤之首位。因此, 肺癌的基

基础和临床研究已成为肿瘤研究的重要课题。随着CT、MRI、PET影像学的进展及分子生物学的进展,肺癌的诊断水平有了很大的提高,但是由于肺癌早期常缺乏临床症状,致使40%的患者确诊时已是局部晚期,40%的患者确诊时已有远处转移。也就是说肺癌的早期诊断目前仍无突破性进展。

肺癌的治疗原则是综合治疗。合理地实施综合治疗,要求医生全面分析病人的机体状况、肿瘤的病理类型、侵及范围及癌细胞的生物学特性,在此基础上适时、适度地安排手术、化疗、放疗等现有的治疗手段,以期达到提高治愈率、延长生存期、改善生活质量的目的。

1 小细胞肺癌(SCLC)的治疗

1.1 SCLC综合治疗优于单一治疗

SCLC综合治疗优于单一治疗早已被学术界公认。由于小细胞未分化癌细胞的生物学特性,SCLC患者确诊时绝大多数已属于Ⅲ~Ⅳ期,因此TNM分期很难适用于SCLC,多采用局限期(LD)及广泛期(ED)的分期方法。局限期指病变局限于一侧胸腔并限于单个放射野;广泛期指病变超过一侧胸腔或有明显远处转移病灶(NCCN肿瘤临床指南2004)。局限期SCLC的治疗模式:手术→化疗±放疗;广泛期SCLC的治疗模式:化疗→手术→化疗+放疗。

SCLC放化疗的近期有效率可达80%左右,但远期疗效差,5年生存率局限期为7%,广泛期仅为1%左右。手术在SCLC综合治疗中仍能够占有一定位置。文献报道包括手术在内的SCLC 5年生存率:北京结核病胸部肿瘤医院34.5%,医科院肿瘤医院32.4%,上海胸科医院36.3%,加拿大shepherd 31%。

1.2 化疗在SCLC治疗中的位置

SCLC是对化疗敏感的恶性肿瘤,无论是局限期还是广泛期,化疗都是一个非常重要的治疗手段,对于缓解病情,延长生存期,改善生活质量都至关重要。20世纪60年代以前,对于不治疗的SCLC患者,中位生存期仅2~3个月;20世纪60年代以后,

单药化疗治疗SCLC的相对危险度(RR)30%,中位生存期(MST)4个月,2年生存率0~2%;20世纪70年代采用联合化疗后,RR提高至70%,MST 9~12个月,2年生存率达2%~15%;20世纪80年代后铂类等新药用于SCLC化疗,使RR升至80%左右,MST达10~15个月,2年生存率升至20%左右。由此可见,化疗在SCLC的综合治疗中有着十分重要的作用。

1.3 药物在SCLC化疗中的作用

治疗SCLC单药有效率在30%以上的药物有阿霉素(ADM)、甲氨蝶呤(MTX)、6-甲巯胺(HMM)、尼莫司汀(ACNU)、环磷酰胺(CTX)、长春花碱(VLB)、氮芥(HN₂)、依托泊苷(VP-16)、丙卡巴肼(PCZ)、卡铂(CBP)、表阿霉素(EPI)、异环磷酰胺(IFO)、替尼泊苷(VM-26)及拓扑替康(topotecan)。

常用的化疗方案为:CE(VP-16+CBP),EP(VP-16+PDD),VPCOM(VP-16+CTX+VCR+MTX),ECO(A(VP-16+CTX+VCR+ADM),EPA(VP-16+PDD+ADM),VIP(VP-16+IFO+PDD),IVP(IFO+VDS+PDD),TP(topotecan+PDD)。

1.4 SCLC的治疗共识

1.4.1 初始治疗 ①局限期:一般情况好者化疗放疗同时进行;一般情况差者化疗±放疗。②广泛期:a转移病灶小的病人可行化疗+放疗;b伴脑转移者,一般先行全脑放疗,再行全身化疗。无症状的脑转移者,亦可先行全身化疗再行脑放疗;c伴上腔静脉压迫、骨转移者可行化疗±症状性局部病变放射治疗。

1.4.2 初始治疗后评价 a. 完全缓解或胸部X线片示放射瘢痕,或CT显示肿块≤10%初始病变者,可行预防性脑放疗,总剂量24~36GY;b随诊:初始治疗结束后第一年内每2~3个月复查一次,第2~3年每3~4个月复查一次,第4~5年每4~6个月复查一次;c复发者治疗:二线化疗或最佳支持治疗直至疾病进展或参加治疗试验,初始治疗结束后

半年内复发者,可采用紫杉醇(TAX)、泰素帝(TXT)、双氟胞苷(Gem)、CPT-11、去甲长春花碱(NVB)、IFO等药治疗;治疗结束6个月以后复发者仍可选用初始化疗方案。

1.5 SCLC 治疗中的难点

虽然 SCLC 的近期疗效可达 80% 以上,但 SCLC 患者的长期生存率至今仍未得到明显提高,局部复发和远处转移仍是其死亡的主要原因。

2 非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗

2.1 NSCLC 的治疗原则

I~III a 期 NSCLC 首选手术治疗;II 期以上的 NSCLC 术后辅助化、放疗;对于淋巴结已有转移或淋巴管、血管内有瘤栓者术后辅助化疗;对于病变范围大、估计手术不能完全切除的 III a 期及少数 III b 期 NSCLC,可给予术前新辅助化疗,待肿瘤缩小后再予手术治疗;III b 期及 IV 期患者采取化、放疗,辅以免疫生物及支持治疗。

2.2 化疗在 NSCLC 治疗中的作用

NSCLC 在确诊时约有 80% 的患者属于中晚期,失去了手术切除的机会,需要采取化疗或放疗等治疗手段。即使是能采取手术治疗的,除了发生率仅在 13% 左右的 Ia 期 NSCLC 外,其余各期病人在术前术后亦都需要应用包括化疗在内的其他综合治疗手段。

对于晚期 NSCLC 患者进行化疗时,有一点值得提及,对于此类病人,化疗的目的不是根治性的,而是姑息性的,通过化疗力求病情的缓解,改善患者的生活质量,延长疾病进展时间及生存期。因此要权衡化疗的利弊,避免因化疗的严重毒副反应给患者带来伤害。

2.3 NSCLC 的化疗药物

治疗 NSCLC 单药有效率在 15% 以上的药物有 TAX、顺铂(PDD)、长春酰胺(VDS)、NVB、丝裂霉素(MMC)、IFO、TXT、Gem。常用的化疗方案有:CAP(CTX+ADM+PDD),MAP(MMC+ADM+PDD),MVP(MMC+VDS+PDD),NP(NVB+PDD),EP(VP-16+PDD),IMP(IFO+

MMC+PDD),TP(TAX+PDD),GP(Gem+PDD),TXTP(TXT+PDD)。

20 世纪 80 年代铂类药物的出现及 20 世纪 90 年代以后进入临床的抗癌新药,如阻止 DNA 合成的吉西他滨,抑制纺锤体生成的长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇及拓扑异构酶抑制剂伊利替康、拓扑替康等,使肺癌化疗的水平有了明显提高。

2.4 NSCLC 的化疗共识

2.4.1 Ia、Ib、IIa、IIb 期 NSCLC 首选外科根治性手术治疗。

2.4.2 术后放疗问题 根治性手术后的放射治疗对延长生存期无好处,对于手术后有残余病灶者,术后局部放疗对减少局部复发有益。

2.4.3 新辅助化疗 Ib~III a 期 NSCLC 可行术前新辅助化疗,对于提高手术切除率、延长生存期有一定好处。有研究表明,病期越早,新辅助化疗的益处越明显,但新辅助化疗→手术是否可成为 NSCLC 的标准治疗模式,尚待更多的临床随机试验来证实。

2.4.4 根治性手术后的辅助化疗 NCCN 肿瘤临床指南 2004 推荐 Ib~III a 期 NSCLC 术后辅助化疗,但近年来的临床随机对照研究尚未能证实术后化疗对延长生存期有益,因此根治性手术的辅助化疗是否可成为标准治疗模式,仍尚待研究。根据《英国医学杂志》的一篇针对 NSCLC 术后化疗所进行的 meta 分析(52 个随机对照研究,9 387 例患者),认为根治性 NSCLC 术后无须辅助化疗。术后长期烷化剂化疗对患者有害,相对死亡危险增加 15%,相当于 2 年绝对生存率减少 4%,5 年绝对生存率减少 5%。但是上述循证医学的结论是基于第一代化疗方案(CAP、MAP、CAO 等)所得出的结论。2003 年 6 月第 39 届美国肿瘤年会公布了一项由 33 个国家、148 个肿瘤研究中心参与的国际多中心随机对照研究,结果显示,NSCLC 手术切除后进行含铂类的两药辅助化疗(EP、NP 等),有助于提高患者长期生存率(5%)。面对早期 NSCLC 根治术后 1/3 患者出现复发或转移,目前正在探索采用第三代化疗方案(吉西他滨、长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇与铂类

联合方案)作为根治术后的辅助化疗方案。目前此项研究尚在进行中,不久将会得出结论。

2.4.5 不能手术的局部晚期 NSCLC 临床随机研究证实,对于此类的 NSCLC 患者,化、放疗同步治疗优于序贯化疗或放疗。但前者要求患者具有较好的身体状态、脏器功能及骨髓功能状态。Zemanova 报告了采用 NVD+PDD 放化疗同步与序贯方法治疗 NSCLC 的结果。同步组的缓解率(80.4%/46.8%)、中位生存时间(619d/396d)、2 年生存率(42%/15%)均优于序贯治疗组,均有统计学上的显著差异。

2.4.6 IV 期 NSCLC 的治疗 对于 IV 期 NSCLC 采用铂类为基础的化疗,比最佳支持治疗提高中位生存期约 6~12 周,1 年生存率提高 10%~15%,死亡率可减少 27%。

含铂类的二药联合方案为 NSCLC 治疗的标准方案,国内外研究显示,二药方案在疗效及生存期上均优于三药方案。新药(长春瑞滨、吉西他滨、泰索帝、泰素)与铂类的第三代联合方案在近期疗效方面与第二代联合方案(MVP、EP、MAP)未见统计学上的差异,但在改善生活质量、中位生存时间、疾病进展时间、1 年及 2 年生存率方面优于后者。

晚期 NSCLC 一线化疗周期以 4~6 个月为宜,如果进行了 4 个周期化疗后疗效不佳,应停止原方案,即使化疗对病人有效,一线化疗也不应超过 6 个周期。

目前没有证据肯定或否定二线治疗对晚期 NSCLC 的治疗价值,它可能适合一般状况好的病人或适合在一线化疗不间断的情况下病情仍有进展的晚期 NSCLC。泰索帝被国内外推荐为二线治疗药物,靶向治疗药物酪氨酸激酶抑制剂吉西他滨(gefitinib, iressa, 易瑞沙)用于含铂方案和泰索帝治疗无效的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。

2.4.7 老年 NSCLC 的治疗 来自美国国家数据库的报告显示,70 岁以上的肺癌患者比例已从 35% 升至 43%,其中 80% 是 NSCLC,30% 左右已达 IV 期。

我国肺癌发生率也是 40 岁以后逐年上升,70 岁达高峰。高龄肺癌患者是否应该化疗,一直是学术界争论的内容。反对化疗者认为高龄者寿命短,骨髓及各脏器功能衰退,并发症多,不适宜化疗;主张化疗者认为,迄今为止尚无证据表明年龄是影响肺癌疗效、生存期及耐受性的决定因素。目前认为,一般状况好的高龄患者可与年轻人一样从化疗中获益。老年 NSCLC 患者单药化疗有效率约 20%,TTP 约 4 个月,中位生存期约 9 个月,1 年生存率 28%~38%。因此,可根据患者的身体状况及脏器功能选择联合化疗或单药化疗方案,治疗必须注意提高患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individuals patients from 52 randomized clinical trials. *B. M. J.*, 1995; 899~909
- [2] Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus Vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 360~367
- [3] Socinski MA, Schelln MJ, Peterman A, et al. Phase 2 trial-comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage b/ non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1335~1343
- [4] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized Phase trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens; The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 2354~2362
- [5] 吴一龙, 廖美琳, 蒋国梁, 等. 局部晚期非小细胞肺癌诊断治疗之共识. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24(6): 576~578
- [6] 王惠杰, 张湘茹. NCCN 肿瘤临床指南 2004; 非小细胞肺癌. 癌症进展, 2004, 2(3): 210~212; 2004, 2(4): 303~305
- [7] 王惠杰, 张湘茹. NCCN 肿瘤临床指南 2004; 小细胞肺癌. 癌症进展, 2004, 2(5): 387~389