

# 老年局限性小细胞肺癌的诊疗进展

王晓莹<sup>1</sup>, 曹亮<sup>2</sup>, 李龙<sup>3</sup>

<sup>1</sup>山东农业大学植保学院, 山东 泰安

<sup>2</sup>泰安市肿瘤防治院放疗二科, 山东 泰安

<sup>3</sup>泰安市肿瘤防治院外一科, 山东 泰安

收稿日期: 2023年12月23日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月23日

## 摘要

老年局限性小细胞肺癌(Limited-Stage Small Cell Lung Cancer, LS-SCLC)是一种常见的恶性肿瘤, 其治疗策略与非老年患者存在一定的差异。本文旨在综述近年来老年局限性小细胞肺癌的诊疗进展, 包括诊断标准、治疗方法和预后评估等方面的研究成果, 为临床医生提供指导和决策依据。

## 关键词

小细胞肺癌, 局限性, 综合治疗, 靶向治疗

# Progress in Diagnosis and Treatment of Senile Limited-Stage Small Cell Lung Cancer

Xiaoying Wang<sup>1</sup>, Liang Cao<sup>2</sup>, Long Li<sup>3</sup>

<sup>1</sup>College of Plant Protection, Shandong Agricultural University, Tai'an Shandong

<sup>2</sup>Department of Radiotherapy II, Tai'an Tumour Prevention and Treatment Hospital, Tai'an Shandong

<sup>3</sup>Department of Surgery I, Tai'an Tumour Prevention and Treatment Hospital, Tai'an Shandong

Received: Dec. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Jan. 17<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2024

## Abstract

Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC) is a common malignant tumor, and its treatment strategies differ from those of non-elderly patients. This article aims to review the progress of diagnosis and treatment of limited-stage small cell lung cancer in the elderly in recent years, including diagnostic criteria, treatment methods and prognosis assessment, and provide guidance and decision-making basis for clinicians.

## Keywords

### Small Cell Lung Cancer, Limited-Stage, Synthetic Treatment, Targeted Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤，小细胞肺癌约占原发性肺癌 15%，是分化程度最低，小细胞肺癌具有进展快、转移早、易复发等特点，是肺癌中恶性程度最高的肿瘤，早期的 VALSG 分期系统根据肿瘤是否局限于单侧胸腔及被单个放射野所包全，将 SCLC 分为局限期和广泛期。SCLC 发病与吸烟史高度相关，因吸烟人口较为庞大，SCLC 发病率在国内仍呈上升趋势。SCLC 恶性程度高，尽管对放疗和化疗都比较敏感，但容易出现复发和远处转移，预后较差。局限期小细胞肺癌的西医治疗以化疗、放疗、手术为主。中医治疗仍在探索阶段。老年人群中发生的局限期小细胞肺癌具有一定的特点，包括病情复杂、耐受性差、合并疾病多等。因此，老年局限期小细胞肺癌的诊断和治疗需要根据老年人的特点进行个体化和综合化的管理。近年来，随着医疗技术的进步和治疗策略的不断更新，老年局限期小细胞肺癌的诊疗进展取得了一系列重要的突破。

## 2. 小细胞肺癌的概述

### 2.1. 小细胞肺癌的定义

小细胞肺癌(small-cell lung carcinoma, SCLC)是起源于支气管黏膜或腺体的一类肺恶性肿瘤。小细胞肺癌胞质具有神经内分泌颗粒，能分泌 5-羟色胺、激肽、组胺等物质。支气管镜下小细胞肺癌浸润生长最为明显，病变侵及范围广，与正常组织之间边界不清晰，常导致支气管管腔狭窄，表面肿胀、充血明显，甚至可见血性分泌物。疾病进展快、自然病程短，确诊时多已转移、治疗后易复发、预后差。

### 2.2. 小细胞肺癌的流行病学数据

肺癌是最常见的癌症和癌症患者死亡的主要原因，在 2014 年，在中国大约有 782,000 例肺癌患者和大约 626,000 例肺癌死亡人数。神经内分泌肿瘤约占肺癌的 20%；大多数(约 15%)是 SCLC。吸烟是 SCLC 的主要风险因素，约 95% 的患者吸烟。多数小细胞肺癌患者发现即出现血行转移(即广泛期疾病)，而只有约三分之一患者处在局限阶段期。SCLC 倍增时间短，早期易出现远处转移。血脑屏障使得化疗药物难以进入脑内发挥作用，脑成为了 SCLC 转移的常见部位。约有 10%~24% 的 SCLC 患者在首诊时就发生了脑转移，超过一半的 SCLC 患者会在病程中发生脑转移[1]。脑部预防照射可杀灭脑内微转移病灶以降低脑转移率，从而提高生存率[2]。SCLC 对初始放化疗极为敏感，容易出现复发及进展、生存期短。原因是由于其生物学特性决定的其倍增时间短，进展极快且容易复发的特点，首程治疗后约 80% 的局限期患者在 1 年内出现进展或复发。近年来，随着精准放疗技术的广泛应用，越来越多的病人在长期生存中出现了复发或转移[3]。目前化疗仍是临床治疗 SCLC 的首选方案。但基本上所有 SCLC 患者均会在一线化疗后迅速出现复发或转移，有在广泛期疾病患者中，大多数患者仅化疗就能缓解症状，延长生存期。在发达国家，SCLC 的发病率在 20 世纪 80 年代达到顶峰，与 20 年前的吸烟高峰相对应，但由于吸烟模式的改变，现在正缓慢下降。由于吸烟人数减少，并且在过去几年中，总的生存率有轻微增加。

## 2.3. 小细胞肺癌的临床表现

小细胞肺癌临床表现为咳嗽是早期症状,约 50%~70%患者会出现,小细胞肺癌多累及大气道,所致咳嗽多表现为刺激性干咳,也可有持续的高调金属音性咳嗽、刺激性呛咳等,可伴咳痰,痰量可少量、中量或大量出现。痰血或咯血约 25%~50%患者会出现,痰中带血、血块,表面糜烂较重者甚至可出现大咯血。呼吸困难或喘鸣约 25%患者会出现,声音嘶哑,胸痛,肿瘤侵犯胸膜可引起胸痛,当发生阻塞性肺炎、高凝状态引起的肺栓塞时均可引起持续性钝痛。胸腔积液约 10%的患者可发生,是肿瘤累及胸膜或致使肺淋巴回流受阻所致。上腔静脉阻塞综合征,具体表现为头面部和上半身淤血水肿、颈部肿胀、颈静脉扩张等。吞咽困难,霍纳综合征,病侧眼睑下垂、瞳孔缩小、眼球下陷,同侧额部与胸壁少汗或无汗。体重下降。恶性肿瘤晚期常见症状之一,可表现为消瘦和恶病质。

## 3. 老年局限性小细胞肺癌的特点

### 3.1. 发病率和预后

小细胞肺癌是肺癌的一个未分化癌分型,在肺癌中所占的比例约 20%~25%,小细胞肺癌分为局限期和广泛期,大多数小细胞肺癌诊断时已为广泛期,局限期最多占 1/3 [4]。其中,50%~68%的患者为 65 岁以的老年患者。与年轻患者比较,老年患者常常有较高的并发症风险,治疗耐受性不佳。有多项研究报道,年龄是 SCLC 患者一个重要的预后因素,老年 SCLC 患者的预后较年轻者更差[5]。

### 3.2. 分型和分期

小细胞肺癌按照疾病分型,根据光学显微镜下的细胞形态、组织类型,小细胞肺癌实际包括燕麦细胞型、中间型、复合燕麦细胞型。此外,有一类特殊类型小细胞肺癌称为复合性小细胞肺癌,是指肺小细胞癌合并任何组织学类型的非小细胞肺癌成分,通常为腺癌、鳞癌或大细胞癌,梭形细胞癌或巨细胞癌较少见。小细胞肺癌按照疾病分期分为局限期和广泛期,局限期定义为肿瘤局限于一侧胸腔、同侧肺门、双侧纵隔、同侧锁骨上区,且除外恶性心包积液或恶性胸腔积液等情况。简单而言,局限期肿瘤生长范围小,便于进行根治性放疗。广泛期为局限期之外的类型,即多发肺内转移病灶、转移淋巴结,由于范围过大,而使患者难以耐受根治性放疗。

### 3.3. 检查和挑战

局限期 SCLC,虽然其标准的治疗方案为同期放化疗,但因为治疗强度较大,很多老年人不能耐受,老年患者身体机能的衰退,合并症多,对于较高强度的标准治疗的耐受性差等,因此在老年患者中应用并不普遍。在临床中,医生常常需要根据患者的体力状态、基础病情等对方案进行调整。目前,对于老年 SCLC 这一群体,尚无高水平的临床实验确立其标准的治疗方案。

## 4. 老年局限性小细胞肺癌诊断方法

老年局限性小细胞肺癌的诊断标准主要包括临床表现、影像学检查、病理学检查和分子生物学检测等方面。影像学检查包括胸部 X 线、CT 和低剂量螺旋 CT 等,可发现肺部有病灶,并初步判断病灶的良恶性,还可观察有无侵犯邻近的组织与器官。组织学检查通过支气管镜、胸腔镜、肺穿刺等组织学检查方法,可以获取肺部肿瘤的组织样本,进行病理学诊断,确定肿瘤类型、分化程度等。临床医生应结合患者的年龄、病史、身体状况和实验室检查结果,综合判断是否符合老年局限性小细胞肺癌的诊断标准。

## 5. 老年局限性小细胞肺癌的治疗策略

对于老年局限性 SCLC 患者最佳治疗方案的选择会使患者获得最大的生存获益，特别是标准治疗为较高强度的同期放化疗的局限性 SCLC 患者。理论上同期放化疗对于老年 SCLC 患者同样有效，但是治疗是否能够耐受是个需要考量的问题。目前局限性小细胞肺癌采用以化疗为主导的治疗方法。

### 5.1. 外科手术治疗方法

70 年代以后，对小细胞肺癌患者基本放弃了外科手术治疗。但仍有极小部分患者，如局限性 I 期患者可进行手术及术前、术后化疗。结果显示局限于肺内孤立病灶的 I 期小细胞肺癌患者，术后辅助化疗 5 年生存率达 70% 以上。在某些临床研究中手术联合化放疗可延长生存期[6]。

### 5.2. 放疗和化疗相结合

对于高龄患者，使用单纯化疗的治疗方法更普遍。由于高龄患者一般体质较差，耐受性较弱，高强度的治疗无法承受。但是单纯化疗复发率高，患者治疗之后的长期生存率低，必须考虑综合治疗的可行性。综合应用化疗和放疗的治疗组的生存率显著高于单纯化疗组，而且降低了死亡率[7]，对于老年局限性小细胞肺癌的治疗，综合治疗的模式是改善治疗效果的有效方式。此外，老年 SCLC 患者的化疗相关性恶心呕吐可以通过西药配合撤针得到缓解，骨髓抑制可配合艾灸足三里穴得到改善，日常练习八段锦可提高化疗患者的生活质量[8]。

### 5.3. 靶向治疗

对于局限性小细胞肺癌，靶向药物还停留于研究阶段，缺少临床试验证实其疗效。靶向治疗一直是肺癌领域的研究热点，然而在 SCLC 的治疗中，绝大多数研究都没有得到阳性结果，这包括贝伐珠单抗、舒尼替尼、阿柏西普等多种抗血管生成的靶向药物。最先经过 SCLC 治疗评估的药物是基质金属蛋白酶抑制剂，基质金属蛋白酶是一组参与肿瘤生长和转移的酶类，其表达与 SCLC 患者低生存率相关。一项 III 期试验比较 532 例 SCLC 患者(其中 279 例 LS-SCLC)应用马立马司他和安慰剂的疗效，结果显示马立马司他无生存率改善。靶向治疗是目前临床研究中最活跃的治疗。越来越多的新药被投入到改善 SCLC 患者疗效评估中，但是尚未建立任何一种成熟的治疗方式。对于某些靶向治疗药物，如抗血管生成药物、抗血管内皮生长因子药物等还缺乏有力数据证明其在 SCLC 治疗中有改善无进展生存期或总生存率的作用。不同靶向治疗药物联合常规化疗的治疗优势还有待进一步研究[9]。

## 6. 针对老年患者的个体化治疗

对于老年肺癌患者目前多采用减量化疗或单药化疗模式。但有研究显示，化疗疗效与化疗药物剂量大小以及暴露时间存在明显的正相关性，即存在剂量-效应关系。较多文献显示增加化疗剂量能够在一定程度提高化疗效果并能抑制癌细胞产生耐药性，但化疗所引起的骨髓抑制、肝功能损害、严重的胃肠道反应等限制了标准剂量的应用。与年轻患者比较，老年患者常常有较高的并发症风险，治疗耐受性不佳。老年患者各系统生理功能不同程度减退、并发症多、常伴发各种慢性疾病，体能状态较差，因此要首先考虑老年患者的整体状况，针对老年患者，应综合考虑老年患者的营养、体力及合并症等因素[10]，具体情况具体分析指导临床治疗，同时考虑老年患者的生活质量及心理需求。

## 7. 老年局限性小细胞肺癌的预后和复发

目前肿瘤治疗中，多个研究指出年龄本身不是影响预后的因素，年龄是老年 SCLC 治疗中需要关注的问题，但不是预后指标，在临床治疗中更应关注其“功能年龄”，而非“计时年龄”。虽然老年患者生理

功能减退、合并症多,但并未显示年龄对生存期的影响。老年 SCLC 局限期患者预后好,疗前一般情况好的患者生存期长,胸部放疗可延长生存[11]。单独接受化疗的老年局限期小细胞肺癌患者局部复发率为 75%~90%,加用胸部放疗可使局部复发率下降 50%,使老年局限期小细胞肺癌患者的长期生存率提高 5%。

## 8. 未来的研究方向

### 8.1. 新的治疗方法

结合中医推进老年局限期小细胞癌的治疗,老年局限期小细胞肺癌患者一般体质较差,耐受性较弱,高强度的治疗无法承受。中医外治法如针刺、艾灸、气功等疗法操作简单,可减轻患者肝肾的代谢及胃肠道的负担,提高患者生存质量,在局限期 SCLC 中应用值得深入探讨。单纯化疗复发率高,白蛋白结合型紫杉醇为基础的化疗方案治疗复发性 SCLC 临床效果明显,同时也具有较高的安全性[12]。要考虑综合治疗的可行性。综合应用化疗和放疗的治疗组的生存率显著高于单纯化疗组,而且降低了死亡率。因此,对于局限期小细胞肺癌的治疗,综合治疗的模式是改善治疗效果的有效方式。应用于治疗恶性肿瘤的中药可根据治疗作用进行划分,分别为增强免疫力、调节生物反应类药物和对癌细胞具有杀伤作用的细胞毒类药物。喜丹汤包含的中药中含有多种多糖类、甙类、黄酮类、生物碱类,这些天然化合物含有作用机制不同的抗癌活性物质。去氧喜树碱、羟喜树碱、喜树碱等具有抗癌活性成分的碱类均为喜树果含有的生物碱,对肺癌、消化道肿瘤、白血病等疗效显著,为抗癌散结、活血化瘀类中药。喜丹汤具有化痰利湿、培本扶正、抗癌散结、活血化瘀、清热解毒的作用,对局限期小细胞肺癌能够发挥抗癌、防癌的作用。中药配方中将容易引起骨髓抑制和胃肠道反应的喜树果、山豆根配合茯苓、川芎、黄芪一起服用能减轻不良反应。在高龄患者能够承受的条件下,选择综合治疗能够显著提高长期生存率。

### 8.2. 早期筛查和预防措施

老年局限期小细胞肺癌的早期筛查方法主要包括临床表现、影像学检查、病理学检查和分子生物学检测等方面。临床医生应结合患者的年龄、病史、身体状况和实验室检查结果,综合判断是否符合老年局限期小细胞肺癌的诊断标准。早期筛查局限期小细胞癌在发达国家,SCLC 的发病率 20 世纪 80 年代达到顶峰,与 20 年前的吸烟高峰相对应,但由于吸烟模式的改变,现在正缓慢下降。吸烟是 SCLC 的主要风险因素,约 95% 的患者吸烟。因此,老年人减少吸烟状况是预防局限期小细胞癌的主要措施。

## 9. 结论

随着老年人口的增加,老年局限期小细胞肺癌的诊疗成为一个重要的临床问题。本文综述了近年来老年局限期小细胞肺癌的诊疗进展,包括诊断标准、治疗方法和预后评估等方面的研究成果。在未来的研究中,应进一步深入探讨老年局限期小细胞肺癌的发病机制和治疗策略,以提高患者的生存率和生活质量。

## 参考文献

- [1] 李明旭,胡松柳.局限期小细胞肺癌预防性脑照射后脑转移相关危险因素分析[J].现代肿瘤医学,2023,31(10):1894-1899.
- [2] 齐超.306 例局限期小细胞肺癌预后因素分析及脑预防照射价值分析[D]:[硕士学位论文].大连:大连医科大学,2023. <https://doi.org/10.26994/d.cnki.gdlyu.2022.000905>
- [3] 李剑,徐向英,吕研.局限期小细胞肺癌首程治疗失败后再程治疗的相关研究[J].实用肿瘤学杂志,2019,33(6):519-524.
- [4] 宋涛.小细胞肺癌的 CT 表现与诊断方法[J].中外医疗,2011,30(19):173. <https://doi.org/10.16662/j.cnki.1674-0742.2011.19.145>

- 
- [5] 赵凯, 王志武, 杨俊泉. 老年局限性小细胞肺癌患者预后因素分析[J]. 中国医药导报, 2019, 16(35): 98-102.
- [6] 李春国, 刘伟. 小细胞肺癌患者临床治疗进展研究[J]. 中外医学研究, 2012, 10(3): 160-161.  
<https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2012.03.110>
- [7] 张木根, 陈鹏. 综合治疗对局限性小细胞肺癌患者的疗效及预后影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12): 2897-2898.
- [8] 邓雯琦, 张培彤. 中西医治疗局限性小细胞肺癌现状与展望[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(3): 50-53.  
<https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2020.03.014>
- [9] 张赫男, 刘云鹏. 局限性小细胞肺癌治疗的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(8): 857-862.
- [10] 陈连刚, 王梓华, 张韶峰, 等. 同步放化疗治疗老年局限性小细胞肺癌临床效果观察[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(4): 16-19.
- [11] 陈筱玲, 方健, 聂鋈, 等. 160例老年小细胞肺癌预后多因素分析[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(1): 15-23.
- [12] 梁峰, 朱铁年, 张怡梅, 等. 白蛋白结合型紫杉醇在复发性小细胞肺癌二线治疗中的临床效果分析[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(6): 39-43.