

2023 NCCN 临床实践指南:老年肿瘤(第一版)解读

王文翔^{1,2,3}, 段远琼^{1,2}, 尹如铁^{1,2}

(1. 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610041; 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041; 3. 新乡市中心医院, 新乡医学院第四临床学院, 河南 新乡 453000)

摘要:恶性肿瘤是导致老年患者死亡的首要原因, 基于特殊生物学特征和抗肿瘤治疗的不同反应, 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布了 2023 临床实践指南:老年肿瘤(第一版)。全文就老年肿瘤治疗前评估、抗肿瘤治疗、不良反应管理、治疗的依从性、医患沟通、肿瘤复查和癌症筛查重点内容作一解读, 为临床实践提供指导。

关键词:老年; 恶性肿瘤; 美国国立综合癌症网络; 指南

中图分类号: R730 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)02-0157-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.02.B010

Interpretation of the NCCN Guidelines for Older Adult Oncology Version 1.2023

WANG Wenxiang^{1,2,3}, DUAN Yuanqiong^{1,2}, YIN Rutie^{1,2}

(1. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, West China Second University Hospital, Chengdu 610041, China; 3. Central Hospital of Xinxiang, The Fourth Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, China)

Abstract: Cancer is the leading cause of death in older population. Based on the biologic characteristics of certain cancers and their responsiveness to therapy, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Older Adult Oncology was published in February 2023. In this review, pre-treatment evaluation, cancer-specific treatment, management of common side effects, adherence to therapy, optimizing communication, approach to cancer screening and surveillance testing of cancers in older population are interpreted to provide reference for clinical practice.

Subject words: older adult; oncology; National Comprehensive Cancer Network; guidelines

恶性肿瘤是老年患者死亡的首要原因, 超过半数的癌症患者及 70% 以上癌症相关死亡发生在 65 岁以上人群。老年患者根据不同年龄段, 分为: ①年轻老年患者, 年龄 65~75 岁; ②老年患者, 年龄 76~85 岁; ③高龄老年患者, 年龄大于 85 岁。与年轻患者相比, 老年肿瘤有独特的生物学特征及治疗反应。随着人口老龄化及预期寿命的延长, 亟待基于循证医学证据的指南指导针对老年恶性肿瘤治疗的日益增长的临床需求。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布了新版

《老年肿瘤临床实践指南》, 现对其进行解读以期更好地指导临床实践。

指南主要更新点: 根据生理年龄和功能确定老年肿瘤人群, 强调了老年患者抗肿瘤及姑息治疗中多学科团队参与、症状管理、治疗前患者参与的充分评估包括其期望值和治疗的耐受性, 共同制定决策。支持和姑息治疗适用于所有老年肿瘤患者。大剂量类固醇用于治疗毒性反应时必须谨慎使用。

1 治疗前评估

现有数据表明, 状态良好的老年肿瘤患者同样可以耐受标准化疗方案, 特别是在足够的支持治疗下^[1-2]。临床医生可利用预期寿命量表、肿瘤发病率、4 年死亡率风险等辅助工具, 得到治疗前患者风险

基金项目: 四川省科学技术厅重点研发项目(2019YFS0532); 成都市科技项目重点研发支撑计划(2021-YF05-01725-SN); 四川省卫生健康委员会“两癌”筛查适宜技术基地(师资培训)(2022JDXM001); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210914)

通信作者: 尹如铁, E-mail: yinrutie@scu.edu.cn

收稿日期: 2023-06-06; **修回日期:** 2023-07-19

级别、整体功能、依赖性、决策能力、对治疗的意愿等信息。

其整体管理最大的挑战是评估治疗获益是否高于总体预期寿命和生活质量。指南建议在抗肿瘤治疗前患者共同参与治疗决策,评估抗癌治疗是否与其目标期望一致。内容包括患者预期生存期、基础疾病、身体功能、认知功能、心理/社会心理、一般营养状况、肿瘤的侵袭性和治疗方法等。如背离患者意愿,指南推荐进行症状管理和支持治疗。对于老年肿瘤患者的客观健康情况、抗肿瘤治疗的耐受性评价,以及症状管理能力,指南建议进行老年肿瘤患者综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)及其他老年筛查工具(geriatric screening tools, GST),如老年调查问卷(Geriatric 8, G8)、改良 G8、缩略版 CGA (abbreviated CGA, aCGA)、老人衰弱调查问卷(Vulnerable Elders Survey, VES-13)等来确定 CGA 受益患者。2023 年新版指南增加体能状况评估,建议采用 Karnofsky 或东部肿瘤协作组评分(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)。当没有替代治疗能降低毒性反应至可耐受的程度,指南推荐进行支持或姑息治疗。

1.1 功能状态和活动能力

老年肿瘤患者的功能状态和活动能力,指南建议使用自我评估工具或客观量表进行评估,如日常生活活动能力(activities of daily living, ADLs)、工具性日常生活活动能力(instrumental activities of daily living, IADLs)和过去 6 个月内的跌倒次数。老年癌症患者多有基础疾病,可能影响肿瘤预后及治疗耐受性。此外,缺乏社会关系的支持也是老年肿瘤患者死亡重要预测因素之一^[3]。指南建议在抗癌治疗前对其生活条件、照顾者的充分性及经济状况纳入考量并及时采取干预措施。

1.2 认知功能

认知功能障碍将增加老年肿瘤患者抑郁发病风险,影响药物治疗的依从性。研究表明,化疗会导致癌症相关的认知能力下降,并可能存在长期影响。受疲劳、抑郁、焦虑、潜在大脑疾病、内分泌功能障碍、营养不良等因素的影响,如怀疑痴呆,需进行脑成像,维生素 B₁₂ 缺乏,甲状腺功能障碍的评估^[4-5]。因此指南建议,对于认知受损的患者应转诊到经验丰富的多学科老年肿瘤治疗团队进行治疗。此外,指

南推荐采用 MMSE、Mini-Cog、Blessed 常识-记忆力-注意力测验(blessed orientation memory concentration test, BOMC)对老年患者进行认知能力测评。大约 1/3 的老年肿瘤患者处于精神低落、悲伤状态甚至有抑郁症,可通过老年抑郁量表(geriatric depression scale, GDS)评估老年肿瘤患者认知功能和抑郁筛查。

1.3 营养状况

营养不良在老年肿瘤患者中常被忽略,多由摄入不足引起,并导致严重血液学毒性反应,化疗耐受性差,住院时间延长,死亡风险增加^[6]。目前尚无敏感的营养评估量表,普遍的筛查工具为体质指数(body mass index, BMI)、迷你营养测评(mini nutritional assessment, MNA)。指南推荐患者应依据 NCI 营养干预指南进行营养咨询,并接受特定饮食干预、口腔护理、吞咽能力评估、照顾者支持,以及计算能量、蛋白质的总摄入,特别更新了食品安全的重要性。

1.4 多药治疗

由于老年肿瘤患者多合并多个基础疾病,多药治疗普遍。多重药物的药代动力学和药效学的改变可能导致药物的相互作用和不良反应发生率增加,身体功能下降,依从性差^[7-8]。指南建议对治疗的依从性进行评估并定期审查其用药并进行充分评估,推荐采用老年患者处方筛选工具(screening tool of older persons' prescriptions, STOPP)、标准治疗筛选工具(screening tool to alert to right treatment, START)、药物适宜指数(medication appropriateness index, MAI)。

1.5 老年综合征

疲劳、虚弱、跌倒、痴呆、精神错乱、抑郁、痛苦、骨质疏松症是老年肿瘤患者中最为常见的综合征,发生率明显高于老年非肿瘤患者。指南建议治疗前充分评估并去除可能诱因,取得照护者的家庭支持,并进行有效的干预治疗。

2 抗肿瘤治疗

NCCN 指南认为所有肿瘤患者的最佳管理方式是临床试验,特别鼓励参与临床研究。建议老年肿瘤患者共同参与抗肿瘤治疗决策的全过程。

2.1 手术治疗

年龄并非手术风险的主要考虑因素,所有接受手术的老年人都应该接受虚弱状态的评估^[9]。为优化老年患者的外科治疗目标和制定决策,美国外科医生学会(American College of Surgeons,ACS)制定了多学科老年外科验证项目(geriatric surgery verification,GSV),以评估患者特殊的脆弱性(如认知、活动能力)和术后综合护理。指南推荐采用ACS国家手术质量改进计划手术风险算法(ACS National Surgical Quality Improvement Program Surgical Risk Calculator)进行评估。

老年患者术后最常见的并发症是谵妄,约40%可以预防并改善^[10]。指南推荐采用美国老年病学会(American Geriatrics Society,AGS)发布的涵盖了谵妄的危险因素、诊断和筛查、预防、评估和药物治疗等临床实践指南。

2.2 放射治疗

放射治疗在老年肿瘤患者中耐受性良好。对于接受放射治疗的老年患者,根据癌症类型评估放疗区域和剂量,平衡患者获益与风险,指南强调进行同步放化疗时需谨慎,必要时进行化疗或放化疗剂量的调整。选择先进的如调强、图像引导或立体定向放射治疗技术,降低对周围正常组织和器官的损伤,并积极对并发症进行营养支持和疼痛控制等。同步放化疗老年患者需谨慎进行评估、剂量调整、监测及支持治疗。

2.3 全身系统治疗

虽然针对老年患者全身系统治疗的研究较少,且现有的研究证明年龄并非化疗的禁忌证^[11]。老年患者化疗药物的药代动力学和药效学主要表现为肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)和水溶性药物的表观分布容积(volume of distribution,VD)减少,DNA损伤修复减少和毒性反应增加。此外,随着年龄增长,肝脏摄取药物和对细胞色素P450酶活性降低,因此,指南建议,在确保药物剂量有效性的前提下,应根据毒性反应进行剂量调整。

指南建议,老年肿瘤患者在进行全身系统治疗前,需进行实体瘤一般化疗毒性风险计算。

2.4 免疫治疗

老年肿瘤患者在接受包括嵌合抗原受体T细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell therapy,CAR-T)

在内的免疫治疗在临床研究亚组分析和回顾性报告中的获益与年轻患者无明显差异^[12-14],但存在毒性,尤其是大剂量类固醇激素治疗相关毒性反应可能导致的其他合并症的恶化和认知功能的降低。因此,指南建议,考虑类固醇激素治疗、免疫治疗相关不良事件,必须考虑治疗的剂量和持续时间,应使用最低有效剂量。

2.5 靶向治疗

指南推荐单克隆抗体和小分子特定通路的靶向药物对于不能耐受细胞毒性化疗的老年患者,应个体化评估风险获益比。

3 不良反应的管理

针对老年患者不同于年轻人的代谢特点,积极评估并给予恰当的处理^[15]。在接受抗肿瘤治疗的老年患者中,最常见的并发症如下。

3.1 骨髓抑制

老年患者的骨髓抑制风险增加,但其管理并无特殊。推荐按照欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer,EORTC)发布的老年肿瘤患者预防性使用重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant granulocyte colony-stimulating factors,G-CSF)的推荐进行处理。

老年患者贫血与多种功能丧失显著相关。指南建议,严重贫血的患者需进行输血治疗。促红细胞生成素(erythropoiesis-stimulating agents,ESAs)仅限于治疗化疗相关的贫血,同时,评估铁、维生素B₁₂和叶酸是否缺乏,必要时进行替代治疗。

化疗诱导的血小板减少症(chemotherapy-induced thrombocytopenia,CIT)的治疗较为棘手。重组白细胞介素-11是目前唯一获批应用非髓系恶性肿瘤CIT的治疗。血小板生成素受体激动剂应用于老年患者人群的证据不足^[16]。指南建议,老年患者CIT的治疗策略与年轻患者管理一致。

3.2 消化道反应

对于老年患者在抗肿瘤治疗过程中出现的消化道反应,指南建议参照NCCN姑息/支持治疗指南,此外指南特别强调,对于老年肿瘤患者的对症止吐治疗应基于个体特征,既往病史,尤其是止吐药物的

副作用。老年患者合并黏膜炎,一旦出现吞咽困难或腹泻,应及早收治入院进行营养支持,化疗性腹泻口服药物无效时建议奥曲肽治疗。

3.3 神经毒性反应

神经毒性是一种与化疗相关的剂量限制性毒性,包括周围神经毒性与中枢神经毒性,严重时可危及生命。

指南推荐:神经毒性的管理主要是调整药物剂量强度。老年患者使用大剂量阿糖胞苷治疗时,需监测小脑功能。对于 GFR 降低的患者,需减少剂量。强调治疗中监测听力,一旦发生听力严重受损应停止神经毒性药物的应用。周围神经病变引起的跌倒和认知功能障碍在老年患者需重点关注。

3.4 跌倒

指南建议对所有老年患者定期评估跌倒风险,包括跌倒史、平衡和步态障碍。对于高风险患者要进行家庭环境的安全评估,及早应用耐用防跌倒设备。

3.5 心脏毒性

指南推荐老年肿瘤患者使用与心血管并发症相关的抗肿瘤治疗药物时需对充血性心力衰竭进行评估。谨慎使用蒽环类药物。此外,即使左心室射血分数正常的患者,特别是使用曲妥珠单抗时要谨慎评估。

3.6 肾脏毒性

肾功能不全在老年肿瘤患者中很常见。指南推荐,高风险的患者应限制或避免使用肾毒性药物。可采用肌酐清除率进行评估,并调整药物剂量。

3.7 失眠

指南推荐,老年肿瘤患者治疗全程应定期进行睡眠障碍筛查。一线治疗失眠首选非药物干预,如睡眠卫生、认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)和生活方式改变。苯二氮平类或其他镇静催眠类药物不作为老年患者失眠的一线治疗药物^[17]。如有必要,建议短期,且控制有效最低剂量。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)对女性患者唑吡坦的推荐剂量,速效型从 10 mg 降低到 5 mg,缓释型从 12.5 mg 降低到 6.25 mg。

4 治疗的依从性

老年肿瘤患者对口服药物的依从性降低,原因除年龄外,还包括认知障碍、基础疾病、药物毒性反

应等^[18]。因此指南建议,采用口服药物治疗方案时,评估危险因素,方案尽可能简单,建议临床药师参与依从性及副作用管理。

5 医患沟通

指南建议,老年患者就诊过程中与其进行充分地沟通,在文字、图片等帮助下改善视听体验,以通俗易懂的语言进行交流,同时患者邀请家属共同参与决定治疗策略。

6 肿瘤复查

指南建议,老年肿瘤患者治疗后,若预期生存期小于 5 年,不必常规定期检查,待出现症状或异常体征后再复查。预期生存期大于 5 年的患者,如果肿瘤复发,建议患者参与共同决策肿瘤特异性治疗。初诊为低复发风险肿瘤及预期生存大于 10 年,定期复查的获益更大。

7 肿瘤筛查

老年肿瘤幸存者在新发原发其他肿瘤的定期常规筛查中,尽管证据有限,但指南仍然推荐进行乳腺癌、结直肠癌和肺癌的筛查,不推荐对宫颈癌和前列腺癌进行筛查。如何进行癌症筛查建议参照 NCCN 早诊预防具体癌肿推荐流程。老年肿瘤患者肿瘤筛查前首先评估预期生存期,不足 10 年的患者并无获益,推荐停止常规肿瘤筛查。预期生存超过 10 年的患者,一旦检测出肿瘤,指南建议患者参与共同决策筛查的利与弊,患癌风险和预期寿命是主要评估指标。

综上所述,2023 NCCN《老年肿瘤临床实践指南》对老年患者抗肿瘤治疗强调了医患共同、多学科参与,总体评估风险和获益,预防或减少并发症,基于循证医学证据,推荐适当应用 CGA 及老年筛查工具,根据患者生理功能状态制定治疗计划,提高生活质量和生存获益,对我们的临床实践有重要的指导意义。

参考文献:

- [1] SARGENT D J, GOLDBERG R M, JACOBSON S D, et al.

- A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(15): 1091–1097.
- [2] CHEN H, CANTOR A, MEYER J, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study [J]. *Cancer*, 2003, 97(4): 1107–1114.
 - [3] TOMAKA J, THOMPSON S, PALACIOS R. The relation of social isolation, loneliness, and social support to disease outcomes among the elderly [J]. *J Aging Health*, 2006, 18(3): 359–384.
 - [4] INOUE S K, WESTENDORP R G, SACZYNSKI J S. Delirium in elderly people [J]. *Lancet*, 2014, 383(9920): 911–922.
 - [5] BUSH S H, LAWLOR P G, RYAN K, et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): v143–v165.
 - [6] BULLOCK A F, GREENLEY S L, MCKENZIE G, et al. Relationship between markers of malnutrition and clinical outcomes in older adults with cancer: systematic review, narrative synthesis and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(11): 1519–1535.
 - [7] POPA M A, WALLACE K J, BRUNELLO A, et al. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy [J]. *J Geriatr Oncol*, 2014, 5(3): 307–314.
 - [8] TURNER J P, JAMSEN K M, SHAKIB S, et al. Polypharmacy cut-points in older people with cancer: how many medications are too many? [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(4): 1831–1840.
 - [9] KORC-GRODZICKI B, DOWNEY R J, SHAHROKNI A, et al. Surgical considerations in older adults with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(24): 2647–2653.
 - [10] American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(1): 142–150.
 - [11] LICHTMAN S M, WILDIERS H, CHATELUT E, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients—an analysis of the medical literature[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(14): 1832–1843.
 - [12] KANESVARAN R, CORDOBA R, MAGGIORE R. Immunotherapy in older adults with advanced cancers: implications for clinical decision-making and future research [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018, 38: 400–414.
 - [13] YANG F, MARKOVIC S N, MOLINA J R, et al. Association of sex, age, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status with survival benefit of cancer immunotherapy in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(8): e2012534.
 - [14] NEBHAN C A, CORTELLINI A, MA W, et al. Clinical outcomes and toxic effects of single-agent immune checkpoint inhibitors among patients aged 80 years or older with cancer: a multicenter international cohort study[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7: 1856–1861.
 - [15] EXTERMANN M, CHETTY I J, BROWN S L, et al. Predictors of toxicity among older adults with cancer [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2022, 32: 179–185.
 - [16] SOFF G A, MIAO Y, BENDHEIM G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2892–2898.
 - [17] HOWELL D, OLIVER T K, KELLER-OLAMAN S, et al. A pan-canadian practice guideline: prevention, screening, assessment, and treatment of sleep disturbances in adults with cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(10): 2695–2706.
 - [18] MULUNEH B, SCHNEIDER M, FASO A, et al. Improved adherence rates and clinical outcomes of an integrated, closed-loop, pharmacist-led oral chemotherapy management program[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(6): e324–e334.