

晚期非小细胞肺癌化疗后中医药巩固治疗疗效分析

关念波^{1,2} 王 辉^{1,2} 林洪生^{1,2}

(1 中国中医科学院广安门医院肿瘤科,北京,100053; 2 中国中医科学院肿瘤研究所,北京,100053)

摘要 目的:探讨晚期非小细胞肺癌(Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC)化疗后中医药巩固治疗的疗效。方法:回顾性分析晚期 NSCLC 患者临床资料。观察治疗后疗效评价、疾病进展时间(Time to Progression, TTP)、1 年生存率、总生存(Overall Survival, OS)。结果:持续化疗 4 周期有效率(CR + PR + SD)84.9%;化疗 2 周期后加中医巩固治疗 2 周期有效率(CR + PR + SD)82.7%,差异无统计学意义($P=0.554$)。剔除 2 周期化疗后肿瘤进展(PD)患者,持续化疗组中位 TTP 5.0 个月,中医巩固治疗组中位 TTP 4.0 个月,差异无统计学意义($P=0.183$)。持续化疗组 1 年生存率 57.5%,中医巩固治疗组为 60.0%,差异无统计学意义(0.952)。化疗组中位 OS 17 个月,中医巩固治疗组 16 个月,差异无统计学意义($P=0.715$)。结论:对于前期化疗疗效稳定的晚期 NSCLC 患者,中医药在维持瘤体大小、延缓病情进展方面具有一定作用,疗效不劣于继续化疗,值得进一步研究。

关键词 非小细胞肺癌;化疗;中药;疗效

A Clinical Retrospective Study of Patients with Late Stage Non-small Cell Lung Cancer Treating by Traditional Chinese Medicine after Two Cycles of Chemotherapy

Guan Nianbo^{1,2}, Wang Hui^{1,2}, Lin Hongsheng^{1,2}

(1 Department of oncology of Guang'an men Hospital affiliated to China Academy of Chinese Medicine Science, Beijing 100053, China;

2 Cancer Institute of China Academy of Chinese Medicine Science, Beijing 100053, China)

Abstract Objective: To observe the efficacy of traditional Chinese medicine in treating the advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after chemotherapy. **Methods:** A clinical retrospective analysis of the patients with advanced NSCLC was done. Main outcome measures: Efficacy evaluation, Time to disease progression (TTP), One year survival rate, Overall survival (OS). **Results:** After four cycles of treatment, there were 62 (84.9%) CR + PR + SD cases in the chemotherapy group while 62 cases (82.7%) in the Chinese medicine treatment group, but the difference was not statistically significant ($P=0.554$). The stratified statistics for the two groups excluding PD patients came out that the median TTP of chemotherapy group was 5.0 months and 4.0 months of the Chinese medicine group with no statistically significant difference ($P=0.183$). One year survival rate of chemotherapy group was 57.5%, and it was 60.0% of Chinese medicine group, the difference was not statistically significant (0.952). The chemotherapy group's median OS was 17 months, traditional Chinese medicine's OS was 16 months, the difference was not statistically significant ($P=0.715$). **Conclusion:** For the advanced NSCLC patients whose efficacy evaluation of pre-treatment was stable, the choice of Chinese medicine treatment would show a positive role in maintaining tumor size and decelerating the disease progression. And the effect is not inferior to continue chemotherapy.

Key Words Non-small-cell lung cancer; Chemotherapy; Chinese medicine; Efficacy

中图分类号:R734.2;R256.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.04.016

肺癌是常见的恶性肿瘤,其中 NSCLC 约占 80%,总 5 年生存率不足 10%^[1]。我国肺癌发病率呈持续上升的趋势,城市发病率高于农村,并居所有恶性肿瘤死亡率的首位^[2]。近年来,中医药广泛参与到晚期 NSCLC 的综合治疗中。临床实践表明,中医药能提高 NSCLC 化疗治疗疗效,延缓疾病进展,提高患者生存质

量,延长生存时间^[3]。目前中医药作为 NSCLC 综合治疗的重要组成部分已获得肿瘤学界的广泛认同。但在晚期 NSCLC 治疗特定阶段,中医药作为主导治疗方式,其与肿瘤内科化疗疗效之间的差异少见报道;而在前期化疗获益后,是否可予中医药巩固治疗,延缓后续化疗开始时间亦成为当前晚期 NSCLC 中西医结合治疗

基金项目:国家十一五科技支撑计划项目(编号:2006BAI04A05)

作者简介:关念波,男,35 岁,北京人,主治医师,医学博士,研究方向:中西医结合肿瘤,电话:(010)88001192, E-mail:guanxue580@hotmail.com

通信作者:林洪生,女,63 岁,北京人,主任医师,博士生导师,博士后指导教师,中国中医科学院首席研究员,研究方向:中西医结合肿瘤,电话:(010)88001192, E-mail:drlinhongsheng@163.com

盲点和研究热点^[4]。本研究对 148 例晚期 NSCLC 患者 2 周期化疗后,中医药巩固治疗和持续化疗的患者进行回顾性分析,总结化疗后中医药巩固治疗 NSCLC 的优势,为 NSCLC 临床中西医结合规范化治疗和进一步提高疗效提供参考。

1 材料

1.1 诊疗标准 非小细胞肺癌诊断标准参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》拟定肺癌诊断标准^[5]。非小细胞肺癌分期标准参照 2002 年第六版国际抗癌联盟 UICC 拟定 TNM 分期标准^[6]。临床疗效评价参照实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 分为完全缓解 (Complete Response, CR)、部分缓解 (Partial Response, PR)、稳定 (Stable Disease, SD) 和进展 (Progressive Disease, PR)^[7]。

1.2 病例纳入标准 1)1998 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日在中国中医科学院广安门医院肿瘤科住院的晚期 (IIIB、IV 期) NSCLC 患者;2)住院期间行 2 周期化疗后,采用中医药巩固治疗 2 周期或连续化疗 4 周期;3)有可观测的瘤灶;4)年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 78 岁;5)卡氏评分 ≥ 50 分;6)可随访患者。

1.3 病例排除标准 1)合并有心、脑、肝、肾和造血系统严重疾病;2)精神病患者;3)资料不全;4)孕妇。

1.4 病例资料 共收集 148 例。持续化疗组 (接受 4 周期化疗)73 例,占 49.3%;中医巩固组 (化疗 2 周期加中医巩固治疗 2 周期)患者 75 例,占 50.7%。两组病例资料基线比较见表 1。

表 1 两组病例资料基线情况比较表

项目		化疗组	中医巩固组	两治疗组比较
性别 (例)	男	44 (60.3%)	45 (60.0%)	$P=0.973>0.05$
	女	29 (39.7%)	30 (40.0%)	
年龄 (岁)	最大	78	77	$P=0.756>0.05$
	最小	35	40	
	平均	63	62	
KPS 评分 (分)	平均分	73	74	$P=0.154>0.05$
体重 (kg)	平均体重	64.8	68.4	$P=0.930>0.05$
转移情况 (例)	有转移	66 (90.4%)	69 (92.0%)	$P=0.733>0.05$
	无转移	7 (9.6%)	6 (8.0%)	
病理类型 (例)	鳞癌	29 (39.7%)	24 (32.0%)	$P=0.601>0.05$
	腺癌	37 (50.7%)	46 (61.3%)	
	腺鳞癌	2 (2.7%)	1 (1.3%)	
	其他	5 (6.9%)	4 (5.4%)	
既往手术 (例)	未手术	57 (78.1%)	55 (73.3%)	$P=0.586>0.05$
	手术	16 (21.9%)	20 (26.7%)	
既往放疗 (例)	未放疗	61 (83.6%)	61 (81.3%)	$P=0.722>0.05$
	放疗	12 (16.4%)	14 (18.7%)	
既往化疗 (例)	未化疗	21 (28.8%)	24 (31.9%)	$P=0.402>0.05$
	化疗	52 (71.2%)	51 (68.1%)	

2 方法

2.1 前 2 周期化疗治疗方案 见表 2。

表 2 前 2 周期化疗方案

项目	化疗组	中医巩固组	两治疗组比较
化疗方案	第三代新药加铂类方案*	49 (67.1%)	43 (57.3%) $P=0.239>0.05$
	其他*	24 (32.9%)	32 (42.7%)

注:* 第三代新药加铂类方案 (NP/C、TP/C、GP/C、DP/C),占 72.1%,其他方案 (EP/C、MVP、CAP 及第三代新药单药)

2.2 后续 2 周期治疗方案 中医治疗方式包括:中药汤剂、中成药、中药注射剂、耳针、针灸、中药泡洗、中药外敷,中医巩固治疗组患者均选择口服中药汤剂治疗,平均每位患者选择中药治疗方式 2.7 种,最少 1 种,最多 6 种。持续化疗组治疗:化疗方案为第三代新药加铂类方案 (NP/C、TP/C、GP/C、DP/C),占 72.1%,其他方案 (EP/C、MVP、CAP 及第三代新药单药),占 27.9%。持续化疗组同时接受与中医巩固组相同中医综合治疗,平均每位患者选择中药治疗方式 2.3 种,最少 1 种,最多 6 种。两治疗组采用中医治疗比较见表 3。

表 3 中医药治疗方式比较

组别	中医治疗方式选择						合计	平均	
	1	2	3	4	5	6			
中医巩固治疗组	6	14	37	11	6	1	75	3.00	$P=0.990>0.05$
持续化疗组	5	13	38	12	4	1	73	3.00	

2.3 临床研究方法 采用回顾性临床研究方法,参与临床研究者均经过培训,熟悉临床研究方案,按照住院病例如实填写由研究者制定的《2 周期化疗后中医药参与巩固治疗晚期 (IIIB、IV 期) NSCLC 回顾性研究病例资料调查表》。主要内容包括:患者开始治疗时基线情况、治疗方案、近期疗效、生存质量、生存时间、疾病无进展时间。所得数据交录入人员录入并由专业统计人员进行数据统计分析。

2.4 统计学方法 数据录入及管理采用 Epdata3.1 建立数据库,两位录入人员独立录入,计算机锁定。采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。所有假设检验均采用双侧检验, P 小于 0.05 被认为差异具有统计学意义。不同治疗组计量资料采用均数 ± 标准差描述。组间差异比较采用成组 t 检验或非参秩和检验。计数资料采用频数与率/比描述。组间差异二分类变量采用卡方检验,单向有序分类变量采用非参数秩和检验。

3 结果

3.1 治疗疗效比较

3.1.1 前 2 周期治疗后疗效对比 见表 4。

表 4 前 2 周期治疗后疗效对比

组别	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	
化疗组	0(0.0%)	17(23.3%)	51(69.9%)	5(6.8%)	$P=0.187$
中医巩固组	0(0.0%)	14(18.7%)	50(66.7%)	11(14.7%)	

3.1.2 后续 2 周期治疗疗效对比 见表 5。

表 5 后续 2 周期治疗疗效对比

组别	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	
化疗组	0(0.0%)	11(15.1%)	51(69.9%)	11(15.1%)	$P=0.554$
中医巩固组	0(0.0%)	9(12.0%)	53(70.7%)	13(17.3%)	

3.2 疾病无进展时间(Time to Progression,TTP)比较

3.2.1 持续化疗组与中医巩固治疗组总 TTP 比较

化疗治疗组共 73 例,疾病进展 68 例,失访 5 例,占 6.8%。中医巩固治疗组共 75 例,疾病进展 68 例,失访 7 例,占 9.3%。共有病例 148 例,疾病进展 136 例,失访 12 例,占 8.1%。比较结果见表 6。

表 6 持续化疗组与中医巩固治疗组总 TTP 比较

组别	平均值	中位值	
化疗组	6.6 ± 0.4	5.0 ± 0.5	$P=0.048 < 0.05$
中医巩固组	5.2 ± 0.5	4.0 ± 0.5	

3.2.2 前 2 周期治疗后续化疗组和中医巩固治疗组 TTP 分层比较 将两治疗组中前 2 周化疗治疗后疗效评价为 PD 的患者予以剔除,对比持续化疗组和中医巩固治疗组中剩余 CR + PR + SD 患者的 TTP。化疗组共 68 例,观察到疾病进展 63 例,失访 5 例,占 7.4%。中医巩固治疗组 64 例,观察到疾病进展 58 例,失访 6 例,占 9.4%。共有 132 例,观察到疾病进展 121 例,失访 11 例,占 8.3%。比较结果见表 7。

表 7 前 2 周期治疗后续化疗组和中医巩固治疗组 TTP 分层比较

组别	平均值	中位值	
化疗治疗组	6.6 ± 0.4	5.0 ± 0.6	$P=0.183 > 0.05$
中医巩固治疗组	5.7 ± 0.6	4.0 ± 0.7	

3.3 生存时间比较

3.3.1 一年生存率比较 见表 8。

表 8 一年生存比较

组别	有一年生(例)*	无一年生存(例)	失访(例)	P
化疗组	42(57.5%)	23(31.5%)	8(11.0%)	$0.952 > 0.05$
中医巩固组	45(60.0%)	22(29.3%)	8(10.7%)	

注: * 一年生存率 = (有一年生病例数/治疗组总例数) × 100%。

3.3.2 总生存时间(Overall Survival,OS)比较 化疗治疗组患者,共 73 例,观察到死亡 65 例,删失 8 例,占 10.7%。中医巩固治疗组患者,共 75 例,观察到死亡

67 例,删失 8 例,占 11.0%。共有病例 148 例,观察到死亡 132 例,删失 16 例,占 10.8%。比较结果见表 9。

表 9 持续化疗组和中医巩固治疗组总生存时间比较

组别	平均值(月)	中位值(月)	
化疗组	16.8 ± 0.85	17.0 ± 0.82	$P=0.715 > 0.05$
中医组	17.32 ± 1.00	16.0 ± 0.84	

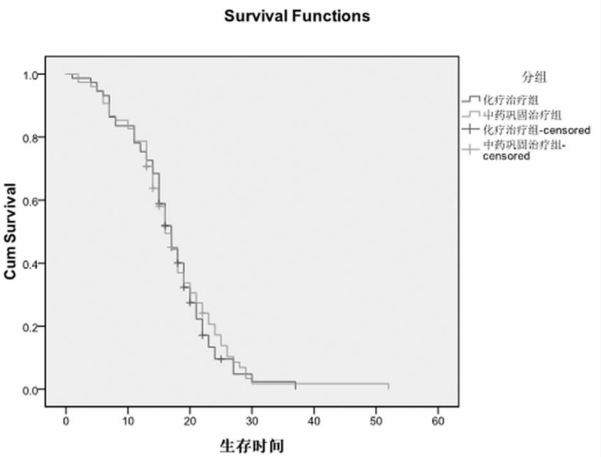


图 1 持续化疗组和中医巩固治疗组总生存时间比较

4 讨论

化疗组与中医巩固组前 2 周期化疗及后续 2 周期治疗效差异均无统计学意义,但是从具体数值化疗组 CR + PR + SD 为 84.9%,中医巩固组为 82.7%,持续化疗组略高。提示在 2 周期化疗后,采用中医巩固治疗的方法,疗效上并不劣于持续行第 2 周期的化疗治疗。此结果与文献所报道相近^[8]。

TTP 比较,持续化疗组中位 TTP 为(5 ± 0.5)个月,中医组中位为(4 ± 0.5)个月,差异具有统计学意义($P=0.048$),持续化疗组为优。分析原因如下:1)本次回顾性研究中两治疗组均出现部分患者在前 2 周期化疗治疗后发生肿瘤进展有关,且中医巩固治疗组 PR 比率 14.7%,明显高于持续化疗组 4.8%。2)与化疗治疗机制多为细胞毒性作用,抑制瘤体增长为其主要治疗目标,而中医药治疗药理作用在细胞毒方面较化疗药物为弱。3)接受持续化疗的患者中,部分患者亦同时接受中医药综合治疗,故除外化疗获益外,持续化疗组患者亦可从中医综合治疗中获益。而进一步分层分析发现:将前 2 周期化疗后疗效评价为 PD 的患者予以剔除,持续化疗组和中医巩固组 CR + PR + SD 患者 TTP 差异无统计学意义($P=0.138$)。提示对于前 2 周期化疗后,对瘤体稳定(CR + PR + SD)即化疗获益患者,其采用持续化与中药巩固治疗以 TTP 考察疗效相当,此结果与文献报道相近^[9]。疗上分析可以看出对于前期治疗稳定的患者,中医药巩固治疗在维持瘤体

大小方面,以及延缓病情进展方面均体现出一定作用,其疗效不劣于继续化疗。

化疗组患者中位生存期为 16.8 个月,中医组患者中位生存期为 16.0 个月,两者差异无统计学意义($P = 0.715$)。化疗组一年生存 42 例(57.5%),中医组一年生存 45 例(60.0%),两者差异无统计学意义($P = 0.952$)。考虑到本次研究纳入病例中存在的一定数量的失访病历,一些病历资料的记录亦不规范,后期电话回访时,家属的口述与事实是否符合尚存疑问,故生存研究的结果仅作参考,不宜作为中医巩固治疗替代后续化疗的临床证据予以推广。同时,由于总生存计算时终点事件为患者死亡,其受到 4 周期治疗后其他治疗方式的影响,需进一步完善更多临床资料,并使用 Cox 回归模型来判别。有说服力的数据结果需设计前瞻性、大样本的随机对照研究才能得出,这也是下一步需完成的工作。

以上分析结果提示:晚期 NSCLC 的治疗,对于符合化疗条件的患者当遵循 NCCN 诊疗指南。对于已行 2 周期化疗且治疗后临床获益、疗效评价为 CR、PR、SD 的患者,在遵循患者知情同意的前提下,可采取中医药综合治疗方式进行巩固治疗 2 周期。治疗完成再次评价疗效,决定后续治疗方式。若在中医药巩固治疗中病情急速进展,按 NCCN 指南予以解救。以上治疗模式对晚期 NSCLC 患者前期化疗获益,但自身化疗不良反应耐受性差、体质偏弱、化疗治疗主观抗拒性强的患者可作为临床参考。临床医师可在不影响肿瘤治疗总体疗效、不降低患者治疗生存获益的前提下,结合患者具体病情及主观意愿灵活掌握后续化疗时间。体现肿瘤诊疗模式个体化、人文化的发展趋势。该方案与目前西医学以健择^[10]、多西他赛^[11]、培美曲塞^[12]行维持治疗的思路相似。其选药思路多为避免与前期化疗中耐药药物相交叉^[13],增大患者经济负担。与此比较此方案中医药巩固治疗的资源投入较少,显示出一定优势。更高级别的循证医学证据需进一步行随机对照实验等工作予以完善。同时采用较为单纯的肿瘤瘤体大小、疾病无进展时间、生存时间等指标来评判中医药治疗肿瘤类疾病的疗效亦存在一定的偏颇^[14],往后研究中当纳入更多的符合中医药诊疗特色、优势,体现中医药治疗近期疗效、远期疗效的指标,如生活质量、症候演变及相关实验室检测数据等^[15-16],以获得更为客观,更符合临床实际循证医学证据。

参考文献

- [1] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:540.
- [2] 郑荣寿,张思维,吴良有,等. 中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2002,21(1):1-12.
- [3] 关念波,刘浩,林洪生. 肺癌中医药治疗的研究进展及展望[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(3):264-267.
- [4] 姜怡,刘冬霜,李春杰,等. 中医综合方案维持治疗晚期非小细胞肺癌对疾病进展时间和生活质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(10):1311-1316.
- [5] 陈永生. 中国常见恶性肿瘤诊疗规范(第六分册)[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1990:2-3.
- [6] Green FL, Perky DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual (sixth edition)[M]. Liaoning:Liaoning Science and Technology Publishing House,2005:169-171.
- [7] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:149-156.
- [8] 刘硕,杨宗艳,林洪生. 中医药参与治疗 262 例晚期非小细胞肺癌的临床疗效回顾[J]. 肿瘤防治研究,2013,40(1):20-24.
- [9] 杨宗艳,林洪生,李道睿. 老年晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中国中医药信息,2008,15(8):79-80.
- [10] Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non small cell lung cancer; a phase III trial[J]. Lung cancer,2006,52(2):155-163.
- [11] Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009,27(4):591-598.
- [12] Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP, et al. Maintenance pemetrexed plus best support care(BSC) versus placebo plus BSC; a phase III study[J]. Proc Oncol,2009,27(4):591-598.
- [13] Gross F, Aita M, Foilador A, et al. Sequential, alternating, and maintenance/consolidating chemotherapy in advanced non small cell lung cancer; a review for the literature[J]. The Oncologist,2007,12(4):451-464.
- [14] 林洪生,刘杰,王硕. 关于构建中医恶性肿瘤疗效评价体系的思路和问题[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(1):1-5.
- [15] 施志明,田建辉. 中医与中西医结合治疗肿瘤疗效评价相关因素的探索[J]. 上海中医药杂志,2006,40(10):16-18.
- [16] 张培彤. 中医肿瘤临床疗效标准的探讨[J]. 中国肿瘤,1999,8(10):452-454.

(2014-03-16 收稿 责任编辑:洪志强)