

中医药治疗恶性肿瘤综合疗效标准 探讨及初步运用

杨宇飞¹ 朱尧武¹ 吴 煜¹ 郭 全¹ 荆 妮¹ 项春燕¹ 储大同²

内容提要 **目的:**以恶性肿瘤患者生存期为前提,分别考察肿瘤及宿主对中医药治疗的反应,制定临床综合疗效判定标准。**方法:**以肿瘤大小变化、与肿瘤相关的主症变化、Karnofsky 评分、体重等作为近期综合疗效判定指标,制定临床综合疗效判定标准,对 1997 年 3 月~1998 年 8 月西苑医院肿瘤科接受不同治疗方案的晚期恶性肿瘤患者进行疗效评价,并与肿瘤客观缓解率(RR)进行比较分析。**结果:**55 例晚期恶性肿瘤患者,综合疗效评定,有效 30.91%(17 例),稳定 18.18%(10 例),恶化 50.91%(28 例);而肿瘤客观缓解率的结果为 CR 为 0, PR 5.45%(3 例), NC 74.55%(41 例), PD 20.00%(11 例)。两种疗效标准比较,差异显著($P < 0.005$)。本组病例中 18 例晚期肺癌中位生存期 11.5 个月,大于中位生存期的患者中,大部分是带瘤生存,在肿瘤客观缓解率的 NC 中,却在综合疗效标准的有效档内。**结论:**综合疗效标准较客观缓解率强调生存质量,同时反映了肿瘤与宿主对治疗的反应,较好地反映了肿瘤的预后,与生存期有一定相关,通过实践进一步完善,可以作为晚期恶性肿瘤的临床疗效评定标准。

关键词 恶性肿瘤 中医药 疗效标准

Discussion and Preliminary Application on Standard for Comprehensive Efficacy Assessment of Traditional Chinese Medicine in Treating Malignant Tumor Yang Yufei, Zhu Yaowu, Wu Yu, et al *Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)*

Objective: To establish a comprehensive efficacy assessment standard on premise of patients' survival period and referring to the response of tumor and host to traditional Chinese medicine (TCM) therapy. **Methods:** A standard was established by taking change of tumor size, tumor related symptoms, Karnofsky scoring and body weight of patient as criteria for evaluation. The standard was used to evaluate the comprehensive effect on advanced tumor patients, received various therapeutic regimen of TCM treatment in Xiyuan Hospital from March 1997 to August 1998, and compared with that evaluated by objective response rate (RR) of tumor. **Results:** By the new standard, comprehensive therapeutic effect of 55 advanced tumor patients was: effective in 17 cases (30.91%), stable in 10 (18.18%) and exacerbative in 28 (50.91%), while by RR, it was completely response in 0, partial response in 3 (5.45%), no change in 41 (74.55%) and progressive disease in 11 (20.00%). Results of evaluation made by the two standard was different significantly, $P < 0.005$. The median survival period of 18 cases of advanced lung carcinoma patients was 11.5 months. Patients survived longer than the median survival period, mostly were tumor-bearing survival, were attributed to no change by RR, but were listed as effective by the new standard. **Conclusion:** The new standard laid more stress on quality of life than the RR, it reflects better response of tumor and host to treatment, and the prognosis of patients, and associated with the survival period, therefore, it could be conducted as the standard for comprehensive efficacy assessment in treating advanced malignant tumor in clinical practice after further improving.

Key words malignant tumor, traditional Chinese medicine, standard for therapeutic effect assessment

长期以来,现代医学对肿瘤治疗的评价标准都存在忽略生存质量的问题,而且获完全缓解(CR)、部分

缓解(PR)者生存期并不一定延长,如何解释长期带瘤生存而又有相对稳定的生存质量一直是医学界面对的问题。对于失去根治机会的晚期恶性肿瘤而言,其治疗的主要目标在于延长生存期及提高生存质量,而患者的生存期及生存质量即肿瘤预后,不单纯取决于肿

1. 中国中医研究院西苑医院肿瘤科(北京 100091); 2. 中国医学科学院肿瘤医院

瘤大小的变化,还取决于宿主对肿瘤的调控能力和对治疗的耐受能力。因而,一个完善的疗效指标,应该同时对肿瘤及宿主两个变量进行评估,并反映患者生存质和量的变化。我们以生存期为前提,以肿瘤大小变化、主症变化、Karnofsky 评分及体重为指标,制定综合疗效标准如下。

综合疗效评定标准

1 综合疗效评定标准

A 肿瘤大小变化 好转:按实体瘤客观疗效标准(CR+PR)。稳定:按实体瘤客观疗效标准无变化(NC)。恶化:按实体瘤客观疗效标准进展(PD)。

B 与肿瘤相关的主症变化 选择 1~2 项主要症状或体征变化,要求与肿瘤相关,并能反映患者的主要痛苦,如癌痛、食管癌吞咽困难、胃癌消化道出血、肝癌黄疸或腹水、肺癌咳嗽咯血等。好转:主要症状或体征缓解,并维持 4 周以上。稳定:主要症状或体征无明显变化,或患者无与肿瘤相关的主要症状或体征。恶化:主要症状或体征加重。

癌痛及缓解程度依据主诉,按四级疼痛分级法。0 级:无痛;Ⅰ级:轻度疼痛;Ⅱ级:中度疼痛;Ⅲ级:重度疼痛。好转为疼痛减轻 $\geq$ Ⅰ级或疼痛程度不变而止痛药减量,稳定为疼痛程度变化 $<$ Ⅰ级及止痛药剂量不变,恶化为疼痛增加 $\geq$ Ⅰ级或疼痛程度不变而止痛药增量。

C Karnofsky 评分 好转:Karnofsky 评分增加 ≥ 10 分,并维持 4 周以上。稳定:Karnofsky 评分无明显变化。恶化:Karnofsky 评分减少 ≥ 10 分,持续 4 周以上。

D 体重变化 除外体腔积液、浮肿等因素引起的体重变化。好转:体重增加 $> 2\text{kg}$,并维持 4 周以上。稳定:体重增加或减少 $\leq 2\text{kg}$ 。恶化:体重减少 $> 2\text{kg}$,持续 4 周以上。

2 近期综合疗效评定标准 有效:上述 A、B、C 及 D 4 项, ≥ 1 项好转,其他各项稳定。稳定:A、B、C 及 D 4 项全部稳定。恶化:A、B、C 及 D 4 项, ≥ 1 项恶化。

3 远期疗效评定标准 以目前公认的单病种肿瘤中位生存期为评定指标。

临床观察

我们以上述临床综合疗效判定标准,对 1997 年 3 月~1998 年 8 月西苑医院肿瘤科接受不同治疗方案的晚期恶性肿瘤患者进行疗效评价,并与肿瘤客观缓

解率(RR)进行比较分析,报告如下。

1 临床资料 55 例晚期恶性肿瘤患者,男 33 例,女 22 例;年龄 37~81 岁,平均 (63.56 ± 8.57) 岁。TNM 分期:Ⅲ期 3 例,Ⅳ期 52 例;接受中医药治疗 55 例,合并化疗 23 例。55 例患者中,肺癌 18 例,胃癌 10 例,大肠癌 6 例,肝癌 4 例,乳腺癌 3 例,胰腺癌 3 例,食道癌 3 例,其他 8 例。其中获组织病理学或细胞学诊断 48 例。

2 治疗方案 17 例患者 Karnofsky 评分 ≥ 60 分,中西医结合治疗,化疗加中药辨证治疗(化疗方案根据具体肿瘤情况而定,非小细胞肺癌以 MVP、Taxol + DDP、NVB + DDP 等方案为主,胃癌以 UFT + MMC、Vp-16 + 5-FU + DDP 等方案为主);38 例患者 Karnofsky 评分 < 60 分,予中医药综合治疗,以辨证为基础,合理应用现有中医药治疗手段,包括静脉滴注康莱特、榄香烯乳及参麦注射液等,西黄丸、小金丹等传统中药口服,以及辨证中药煎剂口服或灌肠,针灸,中医食疗及音乐疗法等。

3 观察指标及方法 观察指标制定统一表格,观察记录患者瘤体大小、主症(包括疼痛)变化、体重、Karnofsky 评分及有关化验指标。(1)肿瘤大小:治疗前和治疗后 CT、B 超复查。(2)主症变化:指与肿瘤相关的主要症状(包括疼痛),每周记录 1 次。(3)体重改变:每周记录 1 次。(4)Karnofsky 评分:每周评价并记录 1 次。(5)其他:如血象、肝肾功能、淋巴细胞亚群等。

4 统计学分析 分析综合疗效标准与肿瘤客观疗效关系、近期综合疗效与肿瘤大小变化关系、近期综合疗效、肿瘤客观疗效与生存质量关系,用 χ^2 检验。

5 结果

5.1 近期综合疗效与肿瘤客观疗效的比较 55 例晚期恶性肿瘤患者,近期综合疗效评定,有效 17 例(30.91%),稳定 10 例(18.18%),恶化 28 例(50.91%);肿瘤客观疗效(标准参考文献^[1]的标准)CR 为 0,PR 3 例(5.45%),NC 41 例(74.55%),PD 11 例(20.00%)。两种评价方法经 χ^2 检验,有显著性差异($\chi^2 = 36.0534, P < 0.005$)。

5.2 近期综合疗效与肿瘤大小变化关系 见表 1。

表 1 近期综合疗效与肿瘤大小变化关系 (例)

近期综合疗效	例数	肿瘤大小变化		
		PR	NC	PD
有效	17	1	16	0
稳定	10	0	10	0
恶化	28	2	15	11

注: $\chi^2 = 14.6997, P < 0.01$

近期综合疗效与肿瘤大小变化比较有显著差异 ($P < 0.01$)。近期综合疗效的判定是以肿瘤大小变化为基础,但在有效病例中,以 NC 居多(16/17 例),反应了中医药治疗带瘤生存的特点。

5.3 近期综合疗效、肿瘤客观疗效与生存质量的比较 生存质量的评价有多种方案,主要涉及患者机能状态、主要症状变化及心理因素三个方面。而心理因素的强弱又反映到机能状态和对主症的敏感程度及承受能力。本研究在疗效评定中主要以 Karnofsky 评分、体重、主症变化(包括癌痛)来作为生活质量的评价指标。

5.3.1 Karnofsky 评分与近期综合疗效及肿瘤客观缓解率的比较 55 例患者中, Karnofsky 评分好转 6 例, 稳定 32 例, 恶化 17 例。近期综合疗效有效 17 例中, 含 Karnofsky 评分好转 6 例, 稳定 11 例; 稳定 10 例中, 含 Karnofsky 稳定的 10 例; 恶化 28 例中, 含 Karnofsky 评分恶化 17 例, 稳定 11 例。经统计学处理, $\chi^2 = 34.6530$, $P < 0.005$ 。提示近期综合疗效与 Karnofsky 评分变化比较有显著差异, 说明近期综合疗效与机体状况密切相关。肿瘤客观疗效的 PR 3 例中, 含 Karnofsky 评分稳定 2 例, 恶化 1 例; NC 41 例中, 含 Karnofsky 评分好转 6 例, 稳定 25 例, 恶化 10 例; PD 11 例中, 含 Karnofsky 评分稳定 5 例, 恶化 6 例。经统计学处理 $\chi^2 = 5.0048$, $P > 0.05$ 。提示肿瘤客观疗效与 Karnofsky 评分变化比较无显著性差异, 说明肿瘤客观疗效不能反应机体状态。

5.3.2 体重变化与近期综合疗效及肿瘤客观疗效的关系 55 例患者中有 6 例体腔积液者除外, 统计 49 例的体重变化, 结果见表 2。体重变化与近期综合疗效密切相关($\chi^2 = 19.2146$, $P < 0.005$)。肿瘤客观疗效不能反应体重变化($\chi^2 = 5.3398$, $P > 0.05$)。

表 2 49 例患者体重变化与近期综合疗效及肿瘤客观疗效的关系 (例)

体重	例数	近期综合疗效			肿瘤客观疗效		
		有效	稳定	恶化	PR	NC	PD
好转	7	5	0	2	0	6	1
稳定	31	10	9	12	2	24	5
恶化	11	0	0	11	1	5	5

5.3.3 疼痛变化与近期综合疗效及肿瘤客观疗效的关系 55 例中 17 例无疼痛, 38 例患者疼痛变化, 结果见表 3。近期综合疗效与疼痛变化关系密切相关($\chi^2 = 13.1677$, $P < 0.01$)。肿瘤客观疗效不能反应疼痛变化($\chi^2 = 1.9319$, $P > 0.05$)。

表 3 38 例患者疼痛变化与近期综合疗效及肿瘤客观疗效关系 (例)

疼痛	例数	近期综合疗效			肿瘤客观疗效		
		有效	稳定	恶化	PR	NC	PD
好转	3	2	0	1	0	2	1
稳定	26	11	6	9	1	21	4
恶化	9	0	0	9	0	6	3

5.3.4 主症变化与近期综合疗效及肿瘤客观疗效的关系 见表 4。近期综合疗效与主症变化比较, 有显著性变化($\chi^2 = 52.4484$, $P < 0.005$), 说明近期综合疗效与主症变化关系密切。而肿瘤客观疗效与主症变化比较无显著性差异($\chi^2 = 3.6111$, $P > 0.05$)。说明肿瘤客观疗效不能反应主症变化。

表 4 主症变化与近期综合疗效及肿瘤客观疗效的关系 (例)

主症	例数	近期综合疗效			肿瘤客观疗效		
		有效	稳定	恶化	PR	NC	PD
好转	20	15	0	5	2	16	2
稳定	18	2	10	6	1	13	4
恶化	17	0	0	17	0	12	5

由上述可见, 由于近期综合疗效标准考察患者 Karnofsky 评分、体重、疼痛及主症变化而与其有较好的相关性, 但肿瘤客观疗效仅仅注重局部病灶的变化, 与生存质量的各项指标缺乏相关性($P > 0.05$)。

5.4 综合疗效标准、客观缓解率(RR)与远期疗效关系比较 见表 5。18 例晚期肺癌患者(Ⅲb 期 2 例, Ⅳ期 16 例)中位生存期(从诊为Ⅲb 或Ⅳ期日期开始计算)为 11.5 个月。

表 5 两种疗效标准与中位生存期关系比较

	有效率 (%)	生存期 >11.5 月 (%)	有效患者中生存期 >11.5 月 (例)
综合疗效标准	38.89(7)	27.78(5)	5
客观缓解率(RR)	11.11(2)	11.11(2)	1

注: () 内为例数

讨 论

对于实体瘤的疗效评定大致分为两类, 一是对病变的直接测量, 二是对以生存期或生存率为主要内容的生活质量的综合评价。既往的近期疗效统计, 即肿瘤客观缓解率, 是建立在肿瘤杀伤模式的基础上, 只注重局部病灶大小变化, 忽略宿主因素。大量临床研究表明, 肿瘤客观缓解率的提高并不一定伴随生存期的延长。随着对肿瘤认识的深入, 目前认为肿瘤不仅是一个局部病变, 而且是一种全身性疾病, 肿瘤的预后取决于肿瘤大小变化及宿主对肿瘤的调控作用, 除手术、放疗及化疗而外, 生物治疗及中医药治疗等更着重于对宿主整体调节, 通过宿主的介导控制肿瘤发展。又由于肿瘤客观缓解率片面追求局部病灶的缓解, 往往

导致过分的杀伤性治疗,由于同时损伤了宿主的调控能力,生存期往往得不到延长。因此,治疗上有必要对肿瘤及宿主两方面因素进行考虑,即正邪两个方面,而表达一种治疗效果的疗效标准也应同时反映肿瘤及宿主对这种治疗的反应。(1)肿瘤因素:虽然肿瘤的预后并不仅限于肿瘤大小的变化,但肿瘤的稳定及缓解却是晚期患者长生存及高生活质量的重要因素之一,肿瘤大小变化以好转、稳定、恶化三级区分,与肿瘤相关的主要症状变化是对肿瘤客观疗效评价的补充。(2)宿主因素:宿主对肿瘤的调控作用无法用简便确切的指标表示,机体免疫功能仅仅是一个方面,指标复杂繁琐不易评价。Karnofsky 评分反应了机体的机能状态,体重则是晚期恶性肿瘤预后的重要指标,患者对体重的重视程度不亚于肿瘤变化。因此,体重及 Karnofsky 评分可近似地概括宿主状态,且便于临床操作。另外, Karnofsky 评分、体重、主症变化也反应了宿主的生存质量,而心理因素的强弱又反映到机能状态和对主症的敏感程度及承受能力,故以上几方面也包含了心理因素在内。

本研究提出的综合疗效标准与肿瘤客观疗效标准的区别及意义在于:(1)综合疗效标准表达了肿瘤及宿主对治疗的反应,体现了近年来对肿瘤的新认识,避免了片面追求肿瘤的局部变化(PR+CR),强调了宿主对肿瘤的调控作用,能够体现不同治疗方案的整体疗效,使各种治疗的疗效间具有可比性。(2)综合疗效标准反应了患者生存质量,符合 WHO 对晚期恶性肿瘤生活质量的要求。(3)根据本文资料分析表明,综合疗效标准有效率的提高,也伴随中位生存期延长,而单纯 PR+CR 的提高并不一定能伴随生存期的延长,说明

综合疗效标准较 PR+CR 更好地反应了肿瘤的预后。(4)综合疗效标准对肿瘤大小变化的要求并没有完全放松,PD 仍被列入恶化,稳定要求 NC,有效则要求 NC 以上,包括 PR+CR,这基于肿瘤的稳定及缓解均为长生存提供了保障。(5)由于综合疗效标准评价的变量增多,稳定要求所有被测指标均稳定,单项好转或恶化则被列入有效或恶化,因此导致本结果中两头较大,中间较小。

我们注意到近年来美国礼来公司在新药 Gemcitabine 治疗胰腺癌的观察中,不但重视对病灶局部的评价,更重视对疼痛、卡氏评分、体重等临床受益指标的评价,并以中位生存期为远期指标进行疗效观察。实际上,对于失去根治机会的晚期恶性肿瘤,治疗的目标主要在于延长生存期及提高生存质量,而不能仅限于局部肿瘤的缩小。因此,有必要探讨一种新的疗效评定标准,以适应肿瘤的全身性疾病概念及 WHO 对晚期恶性肿瘤生活质量的要求,并使各种治疗的疗效间具有可比性,即必须具有以下特点:(1)能够表达肿瘤及宿主对治疗的反应,以较好地反映肿瘤预后。(2)能够反映以中位生存期为前提的患者的生存质量。我们近年来的临床观察发现,晚期恶性肿瘤采取综合治疗措施,特别是中医药治疗,虽未取得缓解,但生存期并未见缩短,且生活质量明显提高。

参 考 文 献

1. Miller AB, Hoogstraten B, Stsqet M, et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207.

(收稿:1999-02-10 修回:1999-03-23)

· 消 息 ·

欢迎订阅《中国中西医结合杂志》

中文版《中国中西医结合杂志》月刊。1988~1995 年各年合订本每册 50.00 元;1996 年合订本每册 60.00 元;1997、1998 年合订本每册 70.00 元;1994~1996 年单行本(无 1995 年第 1、2 期)每本 3.90 元;1997 及 1998 年单行本每本 4.90 元。各年的基础理论特集:1986 年每本 2.90 元;1988 年特 1 集 3.60 元,特 2 集 4.50 元;1989 年每本 4.90 元;1990 年每本 6.50 元;1991 年每本 15.00 元;1993 年每本 18.00 元;1994 年每本 25.00 元;1995 年每本 36.00 元;1996 年每本 38.00 元;1997 年每本 40.00 元;1988 年每本 40.00 元;1999 年每本 20.00 元;以上均另加 10% 邮资。1999 年各期单行本每本 5.90 元(含邮资)。

英文版《中国中西医结合杂志》季刊,1995~1998 年每本 25.00 元,另加邮资 10%;1999 年每本 25.00 元(含邮资)。

欲购者请直接向本社邮购部汇款订购。本社地址:北京西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社邮购部(邮政编码:100091)。请在汇款附言栏内注明所要期及册数,并写清购刊者详细姓名、地址及邮政编码。