

中晚期非小细胞肺癌中西医疗效评价方法比较研究

张培彤 于明薇 杨宗艳 李道睿 刘永衡 林洪生

摘要 **目的** 比较中医及西医两种疗效评价方法在中晚期非小细胞肺癌应用中的差异和特点。方法 3 个分中心共纳入中晚期非小细胞肺癌患者 200 例,分为 2 组:中药组 104 例采用中药注射剂联合辨证论治汤剂治疗,化疗组 96 例采用国际通用的化疗方案治疗,疗程均为 6 周。以包含临床症状、瘤体、卡氏评分、体重、免疫功能评价的“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”和 WHO 实体瘤疗效评价标准同步进行疗效观察。**结果** 按照 WHO 实体瘤疗效评价标准评价,化疗组疗效明显优于中药组($P < 0.01$);按照“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”评价,中药组优于化疗组,二组比较显示出有出现统计学意义的趋势($P = 0.05$);上述两种评价方法得出的结论存在差异。**结论** “中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”与 WHO 实体瘤疗效评价标准相比更能反映中医药治疗肿瘤的特色与优势,具有进一步研究的价值。

关键词 疗效评价;非小细胞肺癌;中医药

Comparative Study on the Methods of Chinese Medicine and Western Medicine Therapeutic Evaluation for Advanced Non-small Cell Lung Cancer ZHANG Pei-tong, YU Ming-wei, YANG Zong-yan, et al *Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053)*

ABSTRACT **Objective** To compare the differences and characteristics in Chinese medicine (CM) and Western medicine therapeutic evaluation methods in the application of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 200 cases of advanced non-small cell lung cancer from 3 subcenters were enrolled the study and assigned to two groups, 104 in the CM group treated with CM injection combined with treatment based on syndrome differentiation, 96 in the chemotherapy group treated with the international chemotherapy scheme, both the course of treatment was 6 weeks. Their short-term therapeutic effects were observed by the “clinic efficacy appraisal standard of therapy for advanced lung cancer with CM” simultaneously and by the follow-up Western medical solid tumor's effect evaluation criterion, including clinical symptoms, tumor body, Karnofsky score, body weight and immune function evaluation. **Results** According to WHO solid tumor's effect evaluation criterion, the efficacy of the chemotherapy group was much better than that of the CM group ($P < 0.01$). While, according to the “clinic efficacy appraisal standard of therapy for advanced lung cancer with CM”, the efficacy of the CM group was better than that of the chemotherapy group without statistical difference ($P = 0.05$), however, there was a very strong trend of appearing difference. There was difference in the results of the two evaluation methods. **Conclusion** Compared with WHO solid tumor's effect evaluation criterion, “the clinic efficacy appraisal standard of therapy for advanced lung cancer with CM” can reflect more features and advantages of CM for cancer treatment, having value for further study.

KEYWORDS therapeutic evaluation; non-small cell lung cancer; Chinese medicine

经过中、西医肿瘤专家的努力探索,恶性肿瘤的治疗水平已取得了长足的进展,中医中药在这个过程中发挥了很大的作用。多年的临床实践证明,中医中药在稳

定瘤灶,调节机体功能、增加免疫能力、改善临床症状、增加食欲、减轻放、化疗毒副作用、延长带瘤生存时间方面确有独特疗效,且确实有很多患者在治疗中受益。但这些治疗效果若用现代医学的肿瘤疗效评价标准来衡量,存在一些差距。如何正确评价中医中药在治疗肿瘤方面的疗效,是多年来诸多肿瘤专家,尤其是中医、中西医结合肿瘤专家所迫切希望解决的问题^[1]。为了客观说明和评价中医药治疗中晚期肺癌的疗效,多年来我们通过大量的临床研究,不断摸索、逐渐完善了“中医治疗

基金项目:首都医学创新发展科研基金资助项目(No. 03 - II - 06)

作者单位:中国中医科学院广安门医院(北京 100053)

通讯作者:张培彤, Tel:010 - 88001013, E-mail: drzhangpeitong@hotmail.com

中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”,本研究应用该标准进行了多中心随机对照临床试验。

资料与方法

1 病例选择

1.1 纳入标准 (1)有明确病理诊断的Ⅲb~Ⅳ期(符合 UICC, 1997 肺癌 TNM 分期^[2])非小细胞肺癌患者(符合中华人民共和国医政司《常见恶性肿瘤诊治规范》^[3])首次治疗或既往治疗结束 1 个月以上;(2)具有可测量病灶;(3)年龄 18~75 岁;(4)预计生存期在 6 个月以上;(5)卡氏评分≥60 分;(6)自愿参加本研究,签署知情同意书,依从性好,可随访。

1.2 排除标准 (1)合并有心、肝、肾和造血系统等严重疾病;(2)儿童、孕妇和精神病患者;(3)对本试验所使用药物过敏者。

2 分组情况及治疗方案

2.1 病例分组 采用多中心、随机、对照、前瞻性研究方法。2004 年 12 月—2007 年 3 月全部观察病例在中国中医科学院广安门医院、卫生部中日友好医院、北京中医药大学东直门医院 3 个单位完成,将符合纳入标准的患者随机分为中药组和化疗组治疗。广安门医院分中心共 142 例,其中男性 92 例,女性 50 例,年龄(62.57±9.85)岁;中日友好医院共 36 例,其中男性 23 例,女性 13 例,年龄(62.24±9.34)岁;东直门医院共 22 例,其中男性 13 例,女性 9 例,年龄(64.77±11.45)岁。各中心两组患者性别、年龄经统计学分析(均衡性检验)差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 治疗方案 中药组用以下任意一种中药注

射液加辨证论治汤剂治疗。榄香烯乳注射液(大连金港药业公司)600 mg+0.9% 生理盐水,静脉滴注,1 次/日,21 天/周期,共 2 周期。康莱特注射液(浙江康莱特药业公司)200 mL,静脉滴注,1 次/日,21 天/周期,共 2 周期。艾迪注射液(贵州益佰制药股份有限公司)60 mL+0.9% 生理盐水,静脉滴注,1 次/日,21 天/周期,共 2 周期。同时配合使用中医辨证论治汤剂,每日 1 剂,分 2 次服,每次 100 mL,21 天/周期,共 2 周期。化疗组用以下任意一种化疗方案。NP 方案:长春瑞滨 25 mg/m²,静脉滴注(10 min),第 1,8 天;顺铂 80 mg/m²(总量),静脉滴注(配合水化、止吐药和利尿),第 1~3 天;21 天/周期,计 2 周期。TP 方案:紫杉醇 135~175 mg/m²,静脉滴注(3 h,并预处理及观察),第 1 天;顺铂 80 mg/m²(总量),静脉滴注(配合水化、止吐药和利尿),第 1 天;21 天/周期,计 2 周期。GP 方案:吉西他滨 1 000 mg/m²,静脉滴注(30 min),第 1,8 天;顺铂 80 mg/m²(总量),静脉滴注(配合水化、止吐药和利尿),第 1 天;21 天/周期,计 2 周期。本研究期间禁止使用与研究方案药效相近的中西药品或应用其他治疗方法。为了帮助睡眠,可以适当服用镇静剂,如安定、舒乐安定片等。合并疾病必须继续服用的药物或其他治疗时,要求在病例报告中记录药名(或其他疗法名)、用量、使用次数和时间等。

3 中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准^[1]

3.1 症状 中医症状根据临床观察分为 4 级记分,治疗前后根据症状出现情况记录。肺癌主要症状的分级记分情况如表 1。

表 1 非小细胞肺癌临床症状分级记分标准

症状	无(0 分)	轻(1 分)	中(2 分)	重(3 分)
咳嗽	无	偶咳	时有咳嗽,需药物治疗	咳嗽频繁,影响睡眠,依赖药物
咯血	无	痰中有血丝	痰中带血	咯鲜血
发热	无	<38.5℃	38.5~39.4℃	≥39.5℃
疼痛	无	时有隐痛	持续疼痛,能忍受	持续疼痛,需服药缓解
气短	无	稍感气短	动则气短	气短明显,不动也喘
乏力	无	可坚持体力劳动	勉强坚持日常工作	不能坚持日常工作
厌食	无	食量较正常稍少	食量较正常减少 1/2	食量较正常减少 >1/2
失眠	无	睡眠较正常稍少	睡眠较正常减少 1/3	睡眠较正常减少 >1/3
懒言	无	说话多了即感劳	说话即感劳累	不愿说话
咯痰	无	量少易咯	量较多,用力可咯出	量多,黏稠难咯
面色苍白	无	淡白	淡白少华	淡白无光泽
口干咽燥	无	偶觉口干	有时口干,日饮水量增加 1/2~1 倍	口干明显
头目眩晕	无	疲劳后出现	间断出现,活动后加重,休息可缓解	持续出现,不易缓解
便溏	无	偶有溏便,或每日一次溏便	每日 2~3 次溏便	每日 4 次以上溏便
胸胁胀满	无	轻微不适	发作 2~3 次/日	整日出现
便秘	无	便干,排之不畅 1~2 日一行	大便干结,排之困难,3~4 日一行	大便硬结,干涩难解,4 日以上一行
盗汗	无	偶有盗汗,不湿衣被	每夜盗汗,醒后方知,衣被已湿	每夜盗汗,衣被尽湿,影响睡眠
自汗	无	经常皮肤微潮,动则汗出	不动即皮肤潮湿,稍动则汗出更甚	平素易汗出,动则汗出如水洗
五心烦热	无	手足心热,偶有心烦	手足欲露衣被外,时感心烦	手足热,喜触冷物,心烦不宁
腹胀	无	轻度腹胀	腹部胀满不适	腹胀,影响进食和休息
腰膝酸软	无	偶有发作	时常发作	持续发作,不易缓解

评价方法:治疗前和治疗后症状分数分别相加总计积分情况比较。显效:症状消失,或症状积分减少 $\geq 2/3$;有效:症状减轻,积分减少 $1/3 \sim 2/3$;无效:症状无减轻,或减轻 $<1/3$ 。

3.2 瘤体 按 WHO 实体瘤疗效评价标准(1979)^[4]评价。显效:CR+PR;有效:SD;无效:PD。

3.3 卡氏评分 治疗前后进行生活质量评定。显效:治疗后比治疗前提高 ≥ 20 分;有效:治疗后比治疗前提高 $10 \sim 20$ 分;无效:治疗后比治疗前无提高或下降。

3.4 体重 治疗前后均测体重 2 次(连续 2 天),取平均值。显效:疗后较疗前体重增加 >1.5 kg;有效:疗后较疗前体重增加 $1 \sim 1.5$ kg;无效:疗后较疗前体重增加 <1 kg,无增加或下降。

3.5 免疫功能 治疗前后均行 NK 细胞、T 细胞亚群检测并比较。评价方法:显效:(NK 细胞、T 细胞亚群检测的综合指标)疗前较疗后提高 $\geq 15\%$ 或由异常恢复正常;有效:疗后较疗前提高 $10\% \sim 15\%$;无效:疗后较疗前无提高甚至下降。

3.6 总疗效判定 明显受益:症状显效;瘤体显效或有效;卡氏评分、体重、免疫功能中 1 项或 1 项以上为显效。受益:(1)症状显效;瘤体有效;卡氏评分、体重、免疫功能中有 2 项为有效或无效。(2)症状有效;瘤体有效;卡氏评分、体重、免疫功能均为有效或无效。不受益:未达以上标准。

4 疗效评价方法 采用“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”^[1]和 WHO 实体瘤疗效评价标准(1979)^[2]同步进行评价。

5 生存期 从开始治疗日起始计算。

6 统计学处理 采用 SAS 9.1.3 软件进行统计分析。组间等级资料比较采用 CMH 卡方检验;生存方面采用 Kaplan-Meier 分析。

结 果

1 试验完成情况 2004 年 12 月—2007 年 3 月共纳入病例 215 例,脱落 15 例。符合方案集共 200 例(中药组 104 例、化疗组 96 例)。

2 两组临床症状疗效比较(表 2) 中药组在改善临床症状方面优于化疗组,二组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组临床症状疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	χ^2_{CMH} 值	P 值
中药	104	18	43	43	4.66	0.031
化疗	96	10	32	54		

3 两组实体瘤疗效比较(表 3) 按西医肿瘤

疗效评价方法,化疗组在缩小瘤体疗效方面优于中药组,二组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 3 两组实体瘤疗效比较 (例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	Z 值	P 值
中药	104	0	2	81	21	39.30	0.000
化疗	96	1	18	42	35		

4 两组治疗前后卡氏评分比较(表 4) 二组在卡氏评分方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组卡氏评分疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	χ^2_{CMH} 值	P 值
中药	104	5	17	82	2.16	0.142
化疗	96	3	9	84		

5 两组治疗前后体重比较(表 5) 中药组在增加患者体重方面优于化疗组($P < 0.01$)。

表 5 两组体重疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	χ^2_{CMH} 值	P 值
中药	104	28	14	62	12.97	0.000
化疗	96	9	8	79		

6 两组治疗前后免疫功能比较(表 6) 两组治疗后免疫功能变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 6 两组免疫功能疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	χ^2_{CMH} 值	P 值
中药	104	60	8	36	0.16	0.686
化疗	96	52	9	35		

7 采用“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”进行疗效评价及比较(表 7) 用该标准进行的疗效评价,中药组优于化疗组,二组比较差异虽无统计学意义($P = 0.05$),但显示出有统计学意义的趋势。

表 7 两组用“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”评价疗效比较 (例)

组别	例数	明显受益	受益	不受益	χ^2_{CMH} 值	P 值
中药	104	10	44	50	3.84	0.050
化疗	96	6	30	60		

8 两组中位生存期和 1 年生存率(表 8,图 1) 中药组在中位生存期方面优于化疗组($P < 0.05$)。

表 8 两组中位生存期和 1 年生存率比较

组别	例数	中位生存期(天)	95% CI	1 年生存率(%)	Z 值	P 值
中药	104	639.0	(498.0, 732.0)	72.12	5.19	0.0228
化疗	96	477.0	(258.0, 581.0)	53.15		

讨 论

疗效评价对于临床工作有着至关重要的作用。当前,对中医肿瘤临床疗效的评价标准仍然缺乏系统和规范的研究,与西医肿瘤疗效评价系统相比存在较大的差距,在各研究项目和医疗单位之间的疗效评价缺乏可比性,不利于学术交流和发

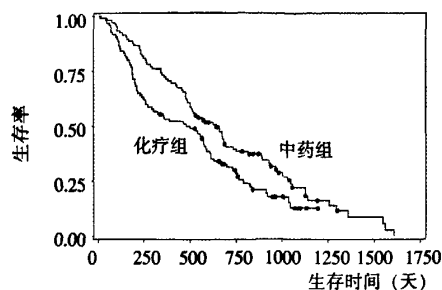


图 1 两组生存曲线

药治疗的恶性肿瘤绝大多数是中晚期患者,在治疗的短期内或相当长一段时间内往往看不到瘤体的明显缩小,而主要看到临床症状的改善和生活质量的提高。如果采用西医的疗效标准,不仅不能客观地反映中医药疗效特点,甚至还会产生一些误解,认为中医中药的效果不好。中医认为肺癌是全身性疾病的局部反映,主要通过辨证论治调节人体内在环境的平衡,从而产生治疗效果。中医药治疗肺癌疗效的评价终点是使患者如何获得最大益处,即在满意的生活质量和较长的生存时间基础上取得最大限度的肿瘤缓解率,而不是单纯强调瘤体缩小、消退及无瘤生存时间。总体而言,“带瘤生存”和生活质量的提高是中医中药治疗中晚期肺癌疗效有别于当前西医治疗的显著特征。

本研究采用 WHO 实体瘤疗效评价标准和“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”同步评价肺癌患者接受中、西医治疗后的近期疗效。结果显示,疗后与疗前相比,中药组在改善症状($P < 0.05$)、增加体重($P < 0.01$)方面疗效均优于化疗组。二组在卡氏评分、免疫功能方面疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。按照 WHO 实体瘤疗效评价标准评价,化疗组疗效明显优于中药组($P < 0.01$),而按照“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”评价,中药组优于化疗组,二组比较显示出有出现统计学意义的趋势($P = 0.05$),可能与样本量不足有关。

在远期疗效方面,中药组中位生存期优于化疗组,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果无论是化疗组还是中药组的中位生存期和 1 年生存率均明显高于当前国内外西医医院临床试验报道水平,产生此结果可能与中医医院病源特点有关。目前,中医

肿瘤科收治的患者以复治者居多,大部分已经过手术、放疗、化疗等常规西医治疗,病情反复或进展后西医治疗无效继而寻求中医药治疗,这个患者群在到中医肿瘤科就诊前已经获得了一定的生存期,并且可能属于预后相对较好的群体。

“中医治疗中晚期肺癌患者临床受益(疗效)评定标准”与 WHO 实体瘤疗效评价标准二种评价方法得出的结论存在差异,说明传统的西医评价方法不能反映中医药治疗的优势,中医治疗肿瘤临床受益评定标准的建立有极大的必要性,并有进一步研究的价值。

(致谢:感谢本课题分中心负责人中日友好医院郝迎旭教授、东直门医院陈信义教授以及邓海燕、张嘉、白桦等工作人员对本文的重要贡献)

参 考 文 献

- [1] 林洪生,李树奇,朴炳奎. 中医治疗晚期肺癌的疗效评价方法[J]. 中国肿瘤, 2000, 9(8): 354-355.
Lin HS, Li SQ, Piao BK. The methods of therapeutic evaluation on advanced lung cancer treated with Chinese medicine[J]. China Cancer, 2000, 9(8): 354-355.
- [2] 周际昌主编. 实用肿瘤内科学(第 2 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 541-542, 45-48.
Zhou JC, editor. Practice of medical oncology[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 541-542, 45-48.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司编. 中国常见恶性肿瘤诊治规范第六分册(第 2 版)[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 2-13.
Department of Medical Administration, Ministry of Health of the People's Republic of China. National guidelines for diagnosis and treatment of the common tumors in China [M]. 2nd ed. Beijing: Peking Medical University and Peking Union Medical College United Publishing, 1991: 2-13.
- [4] 张培彤. 中医肿瘤临床评价标准的探讨[J]. 中国肿瘤, 1999, 8(10): 453.
Zhang PT. Discussion on Chinese medicine therapeutic evaluation standard of tumor[J]. China Cancer, 1999, 8(10): 453.

(收稿: 2009-09-03 修回: 2009-11-23)