

中医综合方案维持疗法对晚期非小细胞肺癌患者生存期的影响

刘苓霜¹ 沈丽萍¹ 姜 怡¹ 韩植芬¹ 简 红²

摘要 目的 观察中医综合方案维持疗法对晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)的影响。**方法** 采用前瞻性、随机对照研究方法,将 69 例晚期 NSCLC 一线治疗后疾病无进展患者随机分成治疗组(34 例)和对照组(35 例),对照组采用单药化疗(吉西他滨或培美曲赛多西紫杉醇),治疗组采用中医综合方案维持疗法(中药汤剂、中药静脉制剂及穴位敷贴),21 天为 1 个周期,治疗直至疾病进展或出现不能耐受的毒副反应或患者拒绝继续治疗,治疗结束后定期随访患者生存期。**结果** 两组中位维持治疗周期均为 2 个周期,差异无统计学意义($P=0.274$);治疗组中位 PFS 为 12.43 周,对照组为 10.00 周,差异有统计学意义($P=0.025$);治疗组中位生存期(middle survival time, MST)为 18.80 个月,对照组为 16.73 个月,两组比较,差异无统计学意义($P=0.437$)。**结论** 中医综合方案维持疗法延长患者生存期的疗效与单药化疗维持治疗相当。

关键词 晚期非小细胞肺癌;维持治疗;中医综合治疗;总生存期;无进展生存期

Effect of Integrated Chinese Medical Treatment (as Maintenance Therapy) on the Survival Time of Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer: a Clinical Study LIU Ling-shuang¹, SHEN Li-ping¹, JIANG Yi¹, HAN Zhi-fen¹, and JIAN Hong² 1 The Third Department of Tumor, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032), China; 2 Clinical Medical Center, Shanghai Thorax Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai (200030), China

ABSTRACT Objective To observe clinical effect of integrated Chinese medical (CM) treatment (as maintenance therapy) on the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) after first-line chemotherapy. **Methods** The study was a prospective, randomized, controlled clinical trial. Totally 69 non-progressive advanced NSCLC patients treated with first-line chemotherapy were randomly assigned to the test group (34 cases) and the control group (35 cases). Patients in the control group were treated with one Western drug chemotherapy (Gemcitabine or Alimta or docetaxel). Those in the test group were treated with integrated CM treatment (CM decoction, CM Intravenous preparation, and point application). Each cycle consisted of 21 days. Treatment lasted till the disease progressed, or intolerable toxic/adverse reactions occurred, or patients refused to continue the treatment. Patients' life spans were regularly followed-up. **Results** (1) The median cycle of maintenance therapy was 2 cycles for two groups with no statistical difference ($P=0.274$). The median PFS was 12.43 weeks in the test group and 10.00 weeks in the control group, showing statistical difference ($P=0.025$). The middle survival time (MST) was 18.8 months in the test group and 16.73 months in the control group, showing no statistical difference ($P=0.437$). **Conclusion** CM treatment (as maintenance therapy) showed quail effect to one Western drug chemotherapy in prolonging patients' life span.

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(No. 09dZ1977000)

作者单位:1.上海中医药大学附属龙华医院肿瘤三科(上海 200032);2.上海交通大学附属胸科医院临床医学中心(上海 200032)

通讯作者:刘苓霜, Tel:021-64385700 转 3822, E-mail:liulingshuang107@hotmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.05.0526

KEYWORDS non-small-cell lung cancer; maintenance therapy; integrated Chinese medical treatment; overall survival; progression-free survival

根据世界卫生组织国际癌症中心报道,2008 年全球肺癌的发病率及病死率居恶性肿瘤第一位^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌病例的 80%~85%,75% 的患者确诊时已属晚期,对于失去手术机会的晚期 NSCLC 患者(包括ⅢB、Ⅳ期),一线治疗以 4~6 周期铂类为基础的双药联合方案化疗为主,有效率 20%~30%,中位生存期(middle survival time, MST)8~10 个月^[2,3]。约 50% 的患者不能接受二线治疗^[4]。维持治疗作为一种新的治疗模式,在一线治疗达到疾病控制的患者继续接受治疗,延长患者疾病进展时间(time to progression, TTP),使患者保持良好的体力状态而接受更多的治疗,从而延长生存期。细胞毒单药化疗维持和靶向维持疗法在一定程度上延长 TTP 及生存期^[5-7],只有其中一小部分人群生存获益。但是化疗药物的毒性反应可在体内蓄积,导致过度治疗,患者机能状态和免疫功能下降,且化疗和靶向治疗的费用较高,会造成较大经济压力。中医药治疗肿瘤病灶稳定率高^[8]、调节机体免疫功能^[9]的特点,正好适用于晚期 NSCLC 的维持治疗。在临床实践中,越来越多的晚期肺癌患者在标准一线方案化疗病灶达到控制后选择中医药进行治疗。本研究观察了中医药综合方案对晚期 NSCLC 患者生存期及无进展生存期(progression-free survival, PFS)的影响,现报告如下。

资料与方法

1 NSCLC 诊断、分期标准及中医辨证分型标准 NSCLC 诊断参照《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[10]中关于原发性支气管肺癌的诊断标准。分期标准采用 2007 年国际肺癌研究联合会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)公布的修订后肺癌国际分期标准^[11]。2010 年前入组病例按 1997 年国际抗癌联盟(International Union a-

gainst Cancer, UICC)公布的修订后肺癌国际分期标准^[12]者,进行新分期的转换。中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]及龙华医院肿瘤科刘嘉湘教授多年临床观察分为阴虚证、气虚证、气阴两虚证。阴虚证:主要表现为咳嗽痰少,口干,盗汗,心烦失眠,低热,舌红,脉细数。气虚证:主要表现为咳嗽痰多,纳少,神疲乏力,自汗,便溏,舌质淡胖,脉濡滑。气阴两虚证:主要表现为咳嗽少痰,气短,神疲乏力,口干不多饮,自汗,盗汗,舌偏红或有齿印,脉细弱。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:符合诊断、分期及分型标准;经细胞学或组织学病理诊断为晚期 NSCLC 非手术带瘤者或根治术后复发转移有可评价瘤灶者;一线治疗疗效评价为疾病无进展^[14],包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、病灶稳定(stable disease, SD);年龄 18~80 岁;体力状况评分^[13](Performance Status, PS)≤2 分;预计生存期>3 个月;住院患者,签署知情同意书。排除标准:一线治疗疗效评价疾病进展(progressive disease, PD)^[14];对化疗药物过敏;正在参加其他药物试验;合并其他肿瘤或有严重并发症或肝、肾、心脏功能不全;妊娠或哺乳期;患有不易控制的精神病。脱落标准:疾病未进展而维持治疗未滿 2 周期;纳入后未按试验计划实施者;发生严重不良事件、并发症和特殊生理变化,不宜继续接受试验。

3 一般资料 69 例均为 2009 年 1 月—2011 年 9 月上海中医药大学附属龙华医院肿瘤三科及胸科医院肺部肿瘤临床医学中心住院晚期 NSCLC 患者,按随机数字表分为治疗组(中医综合方案组)和对照组(化疗组)。两组患者年龄、性别、病理类型、分期、一线化疗疗效、体力状况评分^[15]比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 治疗方法 治疗组采用中医综合方案疗法,对照组采用化疗。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女	病理类型(例)			分期(例)		一线化疗疗效(例)			体力状况(例)		
				腺癌	鳞癌	其他	ⅢB	Ⅳ	CR	PR	SD	0	1	2
治疗	34	61.4 ± 9.4	23/11	27	6	1	4	30	0	5	29	1	22	11
对照	35	58.3 ± 10.5	25/10	28	2	5	10	25	0	12	23	0	26	9

4.1 中医综合方案 包括中药汤剂、中药静脉制剂及穴位敷贴。中药汤剂:以扶正培本为主,辅以清热解毒,化痰散结,阴虚证患者予以滋阴生津解毒方(组成:南沙参 30 g 北沙参 30 g 麦冬 15 g 天冬 15 g 石上柏 30 g 石见穿 30 g 白花蛇舌草 30 g 夏枯草 15 g 谷、麦芽各 30 g),气虚证患者予以益气健脾解毒方(组成:生黄芪 15 g 党参 12 g 白术 9 g 茯苓 15 g 石上柏 30 g 石见穿 30 g 白花蛇舌草 30 g 夏枯草 15 g 谷、麦芽各 30 g),气阴两虚证患者予以益气养阴解毒方(组成:生黄芪 15 g 生白术 9 g 北沙参 15 g 天冬 12 g 女贞子 12 g 石上柏 30 g 石见穿 30 g 白花蛇舌草 30 g 夏枯草 15 g 谷、麦芽各 30 g)。咳嗽咳痰加紫菀、百部、桔梗等;口干加芦根、天花粉等;睡眠差加合欢皮、夜交藤、酸枣仁等,根据病情需要酌情加减。每天 1 剂,每剂药煎至 2 袋,120 mL/袋,由上海龙华医院中药房煎制,早晚 2 次顿服;穴位敷贴:取穴为命门、关元、足三里(双侧)、肾俞(双侧),24 h 更换 1 次,维持治疗阶段每日应用;中药静脉制剂:辨证属阴虚或气阴两虚中阴虚偏盛者选用岩舒注射液(由苦参和白土苓提取物组成,含生药 2 g/mL,山西振东制药有限公司生产,批号:0080510)20 mL,加入生理盐水 500 mL 静脉滴注,其余患者选用华蟾素注射液(干蟾皮提取物,含生药 0.5 g/mL,安徽金蟾生化股份有限公司生产,批号:00201-1)20 mL,加入生理盐水 500 mL 静脉滴注。连续应用 10 天,21 天/周期。直至出现 PD 或不可耐受的毒副作用。

4.2 单药化疗 吉西他滨(健择,礼来法国制药公司,批号:A413595A,1 000 mg/m²,第 1、8 天)或培美曲赛(力比泰,礼来法国制药公司,批号:A405630E,用于非鳞 NSCLC,500 mg/m²,第 1 天)或多西紫杉醇(泰素帝,英国安万特医药公司,批号:D9C920,75 mg/m²,第 1 天),21 天/周期。直至出现 PD 或不可耐受的毒副作用。

5 观察指标及评定标准

5.1 维持治疗周期 观察并比较两组维持治疗周期。

5.2 总生存期(overall survival, OS) 从入组之日起至死亡或研究截止的时间,试验结束存活患者以研究观察结束时间为节点,失访患者以末次随访的时间作为截尾值。计算 MST(月)。

5.3 PFS 从入组之日起至 PD 或死亡之间的时间,试验结束患者尚未进展则以观察结束时间为节点作为截尾数据。计算中位 PFS(周)。

6 随访 患者结束维持治疗后进入随访阶段,每 2 个月 1 次,随访方式为本科室科研门诊,若患者 2 个月未来复诊,电话随访明确生存情况,家庭随访明确患者 PD 情况。试验结束后继续进行长期随访,直至患者死亡或失访。末次随访时间为 2012 年 8 月 15 日。

7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件包对数据进行统计学处理。生存分析采用乘积极限法(Kaplan-Meier)计算各组 MST 及 PFS,通过 Log rank 检验进行两组 MST、PFS 曲线比较。计量资料正态分布资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述;计数资料采用频数(构成比)进行统计描述;无序计数资料采用 χ^2 检验,单向有序计数资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组维持治疗周期情况比较(表 2) 治疗组 PD 前有 4 例由于外地患者拒绝长时间住院继续维持治疗,对照组 6 例由于医疗费用及化疗后患者疲劳明显拒绝继续接受维持治疗。两组完成维持治疗的周期中位数均为 2 个周期,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组维持治疗周期情况比较 (例)

组别	例数	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	χ^2	P
治疗	34	4	16	4	8	1	1	5.745	0.274
对照	35	4	24	4	3	0	0		

2 两组 OS 比较(图 1) 治疗组死亡 22 例,存活 8 例,失访 4 例;对照组死亡 22 例,存活 7 例,失访 6 例。截尾值共 25 例,占 36.23%。两组 MST[治疗组:18.80 月(3.03 ~ 43.30 月);对照组:16.73 月(4.23 ~ 41.17)月]比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

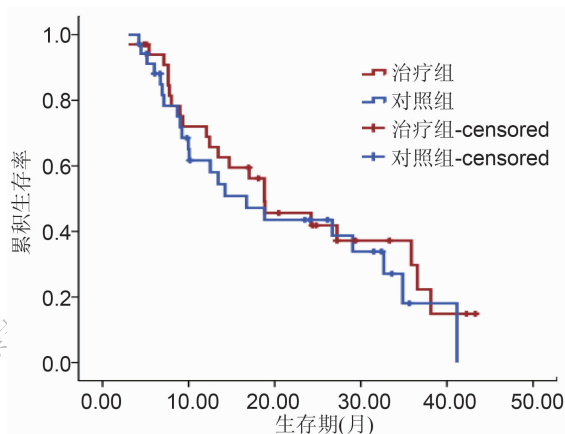


图 1 两组 OS 曲线

3 两组 PFS 比较(图 2) 两组患者均出现 PD, 治疗组中位 PFS[12.43 周(4.14~35.29 周)]高于对照组[10.00 周(4.00~27.57 周)],差异有统计学意义($\chi^2=5.008, P=0.025$)。

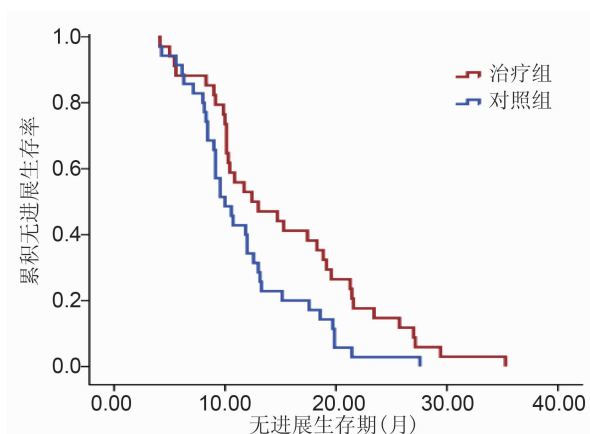


图 2 两组 PFS 曲线

讨 论

目前国内外对于晚期 NSCLC 的多项相对于安慰剂的维持治疗研究中,多西他赛、吉西他滨的维持治疗均仅延长了 PFS(或 TTP)而未转化为 OS 的获益,且其 PFS 的延长是建立在患者功能状态评分较好的基础上。延长 OS 的维持治疗药物主要是培美曲塞^[5,6]、EGFR-TKI^[7,16]。培美曲塞仅延长了非鳞癌患者的 PFS 和 OS,而未能给鳞癌患者带来生存获益。吉非替尼维持治疗将腺癌及非腺癌患者的进展风险分别降低了 67%、28%^[7],厄洛替尼维持治疗将患者的 PD 风险显著降低了 29%,发生 PD 的患者仍有 71% 接受了后续治疗^[16],与既往晚期 NSCLC 研究中约 50% 的患者因体力状态恶化无法接受后续治疗的情况相比,显示出增加后续治疗机会的优越性,从而改善了 OS。晚期肿瘤治疗的目标是在减少药物的毒副作用基础上延长生存期,尽管厄洛替尼及培美曲塞都成为美国 NCCN 指南中的维持治疗用药^[17],但是单药化疗及靶向维持治疗在延长一线化疗的 PD 时间的同时,仅使其中一部分人得到生存获益,并且给患者带来了不同程度的毒副作用及经济的负担。

中医学认为,癌症的发生发展与人的正气虚损有关。肺癌的发生与发展是一个邪正相争的过程,癌瘤一旦形成,其生长会进一步耗损正气,正不遏邪则助长了癌瘤的发展,而正能胜邪则有可能抑制癌瘤的发展^[18]。因此,肺癌是全身属虚、局部属实的疾病,治疗上以扶正为主,佐以祛邪抗癌。刘嘉湘等^[19]报道了

304 例晚期原发性肺腺癌患者,随机分为中药组与化疗组,中药组 171 例采取中医辨证治疗,病灶缩小稳定率为 67.83%,1、3、5 年生存率分别为 60.94%、31.86%、24.22%,MST 为 417 天;同期化疗(MOF 方案)对照组 133 例,病灶缩小稳定率为 48.12%,1、3、5 年生存率分别为 36.66%、24.50% 和 0, MST 为 265 天。显示中医药在稳定病灶、延长生存期方面具有一定的优势。孙建立等^[20]运用扶正法辨证结合化疗治疗 97 例晚期 NSCLC,两组疾病控制率分别为 85.0%、64.10%,显示中医综合组肿瘤稳定率均优于单纯化疗组($P<0.05$)。基于中医药治疗恶性肿瘤,扶正与祛邪相结合的特点以及稳定病灶、延长生存的优势,本研究将扶正为主的辨证与辨病结合的方法用于晚期 NSCLC 的维持治疗,华蟾素^[21]或岩舒静脉注射液^[22]能改善晚期 NSCLC 患者病灶缓解率及总临床收益率,穴位敷贴强壮穴(关元、肾俞、命门)可以提高免疫力^[23],多种中医治疗方式综合作用以延缓 PD,保持良好的体力从而接受更多的后续治疗,最终延长生存期。本研究所用的中医综合方案,即是在益气、养阴等扶正辨证的基础上,辅以清热解毒软坚散结抗肿瘤的辨病治疗,共奏扶正抗癌之功。

本研究结果提示中医综合方案维持治疗的中位治疗周期与单药化疗维持相同(均为 2 周期),但是中医药维持治疗的部分患者的治疗达 5~6 周期,体现了中医综合方案维持治疗的良好耐受性和患者的依从性。中医综合方案在延长 PFS 方面(12.43 周)优于单药化疗(10.00 周),体现了中医药治疗对病灶稳定率高的特点,也说明了中医药综合方案适用于晚期 NSCLC 的维持治疗。中医综合方案与单药化疗 OS 疗效相当,分别为 18.80、16.73 个月,这与维持治疗进展后的后续治疗有很大的关系。让更多的患者有机会接受后续治疗,也是维持治疗真正的意义所在。只要两组患者有条件接受后续治疗,必然会出现治疗上的交叉。两者在生存期方面的差异有待于进一步研究。

总之,本研究证实中医药综合方案维持治疗晚期 NSCLC 的疗效不劣于单药化疗,可以作为晚期 NSCLC 患者一线治疗疾病得到控制后的维持治疗方法之一。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France:

- International Agency for Research on Cancer, 2010[OL]. <http://globocan.iarc.fr>, 2012-11-04.
- [2] Bareschino MA, Schettino C, Rossi A, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2011, 3(2): 122-133.
- [3] Waters JS, O'Brien ME. The case for the introduction of new chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in the wake of the findings of The National Institute of Clinical Excellence (NICE)[J]. Br J Cancer, 2002, 87(5): 481-490.
- [4] 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.
- [5] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study[J]. Lancet, 2009, 374(9699): 1432-1440.
- [6] Luis Paz-Ares, Filippo De Marinis, Mircea Dediu, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced non-squamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(suppl): 7507.
- [7] Zhang L, Ma S, Song X, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG0804): a multicentre, double-blind randomized phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5): 466-475.
- [8] 陈志峰, 李成柱, 刘少翔. 中医药治疗原发性非小细胞肺癌疗效的 Meta 分析[J]. 中医杂志, 1999, 40(5): 287-289.
- [9] 刘苓霜, 刘嘉湘, 李春杰, 等. 益气养阴解毒方治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 352-355.
- [10] 中国抗癌协会主编. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 737-781.
- [11] Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system[J]. Chest, 2009, 136(1): 260-271.
- [12] 周际昌主编. 国际抗癌联盟 AJCC/UICC 肺癌分期(97 国际肺癌分期)标准. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 23.
- [13] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-221.
- [14] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [15] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649-655.
- [16] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(6): 521-529.
- [17] Azzoli CG, Baker S, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(36): 6251-6266.
- [18] 刘嘉湘. 中医药治疗肺癌研究思路和临床经验[J]. 世界中医药, 2007, 2(2): 67-70.
- [19] 刘嘉湘, 施志明, 徐振晔, 等. 滋阴生津益气温阳法治疗晚期原发性肺腺癌的临床研究[J]. 中医杂志, 1995, 36(3): 155-157.
- [20] 孙建立, 刘嘉湘, 李春杰, 等. 扶正法辨证结合化疗治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效和对生活质量影响的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(6): 1039-1041.
- [21] 张琪, 夏爱军. 华蟾素联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效的 Meta 分析[J]. 中国医药, 2011, 6(11): 1342-1345.
- [22] 苏文忠, 李晓妮. 岩舒注射液联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 医学综述, 2007, 13(23): 1891-1892.
- [23] 顾丽梅, 王国庆, 徐新才, 等. 穴位敷贴对非小细胞肺癌患者免疫功能影响研究[J]. 实用中医药杂志, 2010(8): 531.

(收稿: 2012-11-20 修回: 2013-08-05)