

· 临床论著 ·

中医辨证疗法联合埃克替尼治疗晚期
非小细胞肺癌疗效观察吴琼茜^{1,2} 刘苓霜¹ 姜 怡¹ 沈丽萍¹ 徐云华³

摘要 目的 观察中医辨证疗法联合埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及不良反应。
方法 60 例晚期 NSCLC 按随机数字表分为治疗组和对照组,每组各 30 例,治疗组予中医辨证联合埃克替尼,对照组单用埃克替尼,治疗至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。统计分析两组治疗 4 周后总有效率、疾病控制率、生活质量(EORTC QLQ-C30 及 QLQ-LC13 量表)、体力状况评分、不良反应、中医证候积分,并计算疾病无进展生存期(PFS)。
结果 与对照组比较,治疗组 PFS 延长(337 d vs. 238 d, $P=0.028$);治疗后 EORTC QLQ-C30 量表躯体功能、总健康状况及经济困难评分升高($P<0.05$),疲倦、疼痛、气促、失眠、食欲减退及腹泻评分降低($P<0.05$),QLQ-LC13 量表气促、咳嗽及胸痛评分降低($P<0.05$);在总有效率和疾病控制率、体力状况评分、不良反应方面,治疗组较对照组有改善的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。
结论 应用埃克替尼联合中医辨证治疗晚期 NSCLC 可延长 PFS,改善生活质量和中医证候。

关键词 辨证论治;埃克替尼;晚期非小细胞肺癌

Effect of Chinese Medicine Treatment Based on Syndrome Differentiation Combined with Icotinib in Treating Advanced Non-small Cell Lung Cancer WU Qiong-xi^{1,2}, LIU Ling-shuang¹, JIANG Yi¹, SHEN Li-ping¹, and XU Yun-hua³ 1. Department of Oncology, LongHua Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai (200032); 2. Department of Internal Medicine, Zhejiang Provincial YongJia Hospital of TCM, Zhejiang (325100); 3. Department of Oncology, Chest Hospital, Shanghai JiaoTong University, Shanghai (200032);

ABSTRACT Objective To observe the effect and adverse reaction of Chinese medicine (CM) treatment based on syndrome differentiation combined with Icotinib in treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinical trial enrolled 60 patients with advanced NSCLC, who were randomly assigned to the therapy group and the control group, 30 in each group. the therapy group was treated with Icotinib combined with CM treatment, the control group only received Icotinib. The treatment lasted until disease progressed or intolerable toxic/adverse reactions accrued. The overall response rate, disease control rate, the quality of life (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13), performance status, adverse reactions, and CM syndrome score were analyzed after treatment, and the progression free survival was calculated. **Results** Compared with the control group, the PFS in the therapy group was prolonged (337 days vs. 238 days, $P=0.028$). The scores of physical function, the total health condition and financial difficulty in the EORTC QLQ-C30 increased after treatment in therapy group ($P<0.05$), while the other scores of fatigue, pain, shortness of breath, insomnia, anorexia and diarrhea decreased ($P<0.05$). The scores in shortness of breath, cough and chest pain in the QLQ-LC13 decreased after treatment in therapy group ($P<0.05$). The overall response rate, the disease control rate, the performance status and the adverse reactions were superior in therapy group as compared with those in control group, but there was

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(No. 13401905100);上海市卫生和计划生育委员会科研课题(No. 201440436)

作者单位:1. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤六科(上海 200032); 2. 浙江省永嘉县中医院内科(浙江 325100); 3. 上海交通大学附属胸科医院肿瘤科(上海 200032)

通讯作者:刘苓霜, Tel: 021-64385700 转 8103, E-mail: liuls107@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170628.165

no statistical difference($P>0.05$). Conclusion TCM combined with Icotinib could prolong the PFS, improve the quality of life and CM syndrome for patients with NSCLC.

KEYWORDS treatment based on syndrome differentiation; Icotinib; advanced non-small cell lung cancer

近年来,基于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶点的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)被广泛应用于晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),取得显著疗效。埃克替尼是我国第一个具有自主知识产权的 EGFR-TKI,与同类进口药物相比,在疗效相当的前提下,具有价格优势^[1],故 2011 年上市以来在我国临床上获得大规模的运用。然而,埃克替尼和中医药联合治疗方案的相关研究罕见,本研究通过中医辨证联合埃克替尼治疗晚期 NSCLC,观察该方案的有效性及其安全性。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 原发性支气管肺癌诊断参照《原发性肺癌诊疗规范》^[2],肺癌 TNM 分期参考文献^[3]。中医气虚证、阴虚证或气阴两虚证辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]。

2 纳入、排除、剔除及脱落标准 纳入标准:符合原发性支气管肺癌诊断标准,TNM 分期属于Ⅲ~Ⅳ期;符合中医辨证分型标准;具有至少一个可客观评价的瘤灶;体力状况评分(performance status, PS)^[5]≤2;预计生存期≥3 个月;受试者无主要器官的功能障碍;自愿入组,签署知情同意书。排除标准:5 年内患有其他肿瘤史;正在行其他抗肿瘤治疗者,如化疗、放疗、靶向治疗或免疫治疗者;参加其他临床研究且尚未结束者;妊娠或哺乳期患者;患有不易控制的精神病。剔除标准:资料缺失影响疗效评价者;无任何疗效评价检测记录者;试验过程中使用某些药物,以致影响药物疗效评价。脱落标准:受试者因个人因素自行退出试验;纳入后未按试验方案实施者;因受试者出现严重不良事件或者严重合并

症和并发症,研究者令其退出;虽然完成临床试验,但服药量不在应服量的 80%~120% 范围内;受试者未按时或者按时但超过试验方案规定的窗口期进行疗效评价。

3 一般资料 采用 PASS V08.0.3 软件进行两样本均数比较的样本量估计,选择 60 例 2012 年 11 月—2014 年 12 月于上海中医药大学附属龙华医院肿瘤六科(25 例)和上海交通大学附属胸科医院肿瘤一病区(35 例)门诊或住院接受埃克替尼治疗的ⅢB 或Ⅳ期 NSCLC 患者。采用 SPSS 18.0 软件生成随机数字表,根据随机数字表填写随机分配卡,随机分配卡包括序号、组别(A:治疗组,B:对照组)、随机数字,将随机分配卡装入按顺序编号、不透光的密封信封,纳入病例时按入组顺序打开序号相同的信封,按随机分配卡的方案入组治疗。两组病例接受治疗前的一般资料(性别、年龄、病理类型、TNM 分期、吸烟史、TKI 治疗情况、PS)比较(表 1),差异均无统计学意义($P>0.05$)。本课题经上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会批准。

4 治疗方法 两组予埃克替尼(凯美纳,125 mg,贝达药业股份有限公司,批次号:H20110061)125 mg 口服,3 次/日。治疗组根据中医辨证给予中药煎剂治疗,中药由上海中医药大学附属龙华医院中药房统一提供,阴虚证者予以滋阴生津解毒方(由南沙参 15 g、北沙参 15 g、麦冬 12 g、天冬 12 g、百合 12 g、夏枯草 15 g、生牡蛎 30 g、石上柏 30 g、白英 15 g、白花蛇舌草 30 g 组成),气虚证者予以益气健脾解毒方(由生黄芪 15 g、党参 12 g、白术 12 g、茯苓 9 g、陈皮 9 g、薏苡仁 30 g、淮山药 15 g、仙灵脾 15 g、夏枯草 15 g、生牡蛎 30 g、石上柏 30 g、白英 15 g、天葵子 30 g、白花蛇舌草 30 g 组成),气阴两虚证者予以益气养阴解毒方(由生黄芪 15 g、生白

表 1 两组一般资料比较 (例)

术 12 g、北沙参 15 g、天冬 12 g、女贞子 12 g、枸杞子 12 g、淮山药 15 g、夏枯草 15 g、生牡蛎 30 g、石上柏 30 g、白英 15 g、白花蛇舌草 30 g 组成), 每日 1 剂, 水煎服, 分早晚 2 次口服, 每次 300 mL。两组治疗均以 4 周为 1 个周期, 治疗持续直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。

5 观察指标及方法 首程治疗满 1 周期, 采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RESIST 1.1) 进行疗效评价, 分为完全缓解(completer response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD), 并采集观察指标。PD 视为无效, 结束研究; SD 及以上者视为有效, 继续按原方案治疗并每 2 个周期进行疗效评价和观察指标的采集, 直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。

5.1 主要结局指标 (1) 疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS): 从首次服药时间到疾病出现进展或死亡的时间(即终点事件)。试验结束时尚未出现终点事件的患者则以试验结束时间为节点作为截尾数据。以天为计算单位。(2) 生活质量(quality of life, QOL): 采用欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 的生存质量核心量表 QLQ-C30 及肺癌特异量表 QLQ-LC13^[5] 进行评分, 计算时先将各个领域所包括的条目得分相加并除以所包括的条目数即可得到该领域的得分(粗分, raw score, RS), 计分方法为 $RS = (Q1 + Q2 + \dots + Qn) / n$, 再采用极差化方法进行线性变换, 最后将 RS 转化为在 0 ~ 100 内取值的标准化得分(standard score, SS), 计分方法为 $SS = [(RS - 1) / R] \times 100$ (R 为各领域或条目的得分全距)。(3) 中医证候积分根据《中药新药临床研究指导原则》^[3] 进行计分, 按治疗前后证候积分值的变化评定疗效。显著改善: 治疗后积分值比治疗前积分值下降 $\geq 70\%$; 部分改善: 治疗后积分值比治疗前积分值下降 $\geq 30\%$; 无改善: 治疗前后积分无变化, 或治疗后积分值比治疗前积分值下降 $< 30\%$ 。

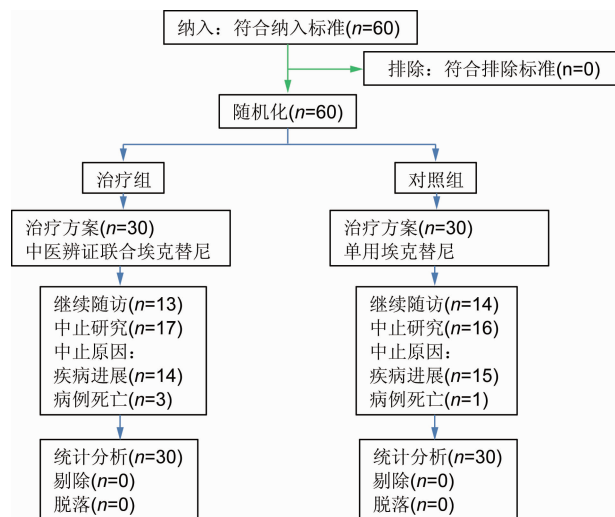
5.2 次要结局指标 (1) 总有效率(overall response rate, ORR) = $(CR + PR) / \text{可评价病例数} \times 100\%$; 疾病控制率(disease control rate, DCR) = $(CR + PR + SD) / \text{可评价病例数} \times 100\%$ 。(2) PS 评估根据美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 制定的标准^[5], 好转: 评分降低 ≥ 1 ; 稳定: 评分无变化; 恶化: 评分升高 ≥ 1 。(3)

不良反应参照 WHO 的抗癌药物急性与亚急性毒性反应的分度标准^[6] 分为 0 ~ IV 度。

6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。两组 PFS 比较采用乘积极限法(Kaplan-Meier) 和 Log-Rank 时序检验; 两组组间生活质量及近期疗效比较采用秩和检验; 两组不良反应比较采用 χ^2 检验或秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 受试者流程(图 1) 60 例病例无脱落、剔除, 末次随访时间 2015 年 2 月 28 日。



3 两组 QLQ-C30 及 QLQ-LC13 比较(表 2) 与对照组比较,治疗组治疗后 EORTC QLQ-C30 量表的躯体功能、总健康状况及经济困难评分升高($P < 0.05$),疲倦、疼痛、气促、失眠、食欲减退及腹泻评分降低($P < 0.05$),QLQ-LC13 量表的气促、咳嗽及胸痛评分降低($P < 0.05$)。

表 2 两组 QLQ-C30 及 QLQ-LC13 比较						
领域	治疗组(30 例)		对照组(30 例)		Z 值	P 值
	平均秩次	秩和	平均秩次	秩和		
QLQ-C30						
躯体功能	34.98	1 049.50	26.02	780.50	-2.102	0.036
角色功能	30.02	900.50	30.98	929.50	-0.319	0.750
情绪功能	30.57	917.00	30.43	913.00	-0.042	0.966
认知功能	28.17	845.00	32.83	985.00	-1.857	0.063
社会功能	29.52	885.50	31.48	944.50	-1.402	0.161
总健康状况	30.05	1 051.50	25.95	778.50	-2.222	0.026
疲倦	25.05	751.50	35.95	1078.50	-2.569	0.010
恶心呕吐	30.52	915.50	30.48	914.50	-0.017	0.986
疼痛	26.02	780.50	34.98	1049.50	-2.315	0.021
气促	26.20	786.00	34.80	1044.00	-2.019	0.043
失眠	22.92	687.50	38.08	1142.50	-4.115	0.000
食欲减退	25.27	758.00	35.73	1072.00	-2.613	0.009
便秘	30.50	915.00	30.50	915.00	-0.000	1.000
腹泻	25.97	779.00	35.03	1051.00	-2.991	0.003
经济困难	34.63	1 039.00	26.37	791.00	-2.114	0.035
QLQ-LC13						
气促	25.65	769.50	35.35	1060.50	-2.202	0.028
咳嗽	26.50	795.00	34.50	1035.00	-2.292	0.022
咯血	31.00	930.00	30.00	900.00	-1.000	0.317
口腔溃疡	30.50	915.00	30.5			

善了晚期 NSCLC 的生活质量和中医临床症状,与单用埃克替尼相比,联合中医辨证治疗在改善躯体功能、总健康状况和缓解疲倦、疼痛、气促、失眠、食欲减退、腹泻等全身症状,以及气促、咳嗽、胸痛等肺癌相关症状方面的效果更优。

此外,中医辨证联合埃克替尼可提高晚期 NSCLC 患者的总有效率和疾病控制率,改善体力状况,减轻不良反应,但是作为次要结局指标,相比单用埃克替尼,可能由于样本量的限制,未能达到统计学差异。尤其是近期疗效的分析可能受到观察周期的影响,本研究主要对两组病例治疗满 1 个周期后的疗效进行统计分析,而部分病例存在治疗满 2~3 周期后疗效评价获 PR,这可能影响了总缓解率的结果;而且,治疗组相较于对照组获得了更长的 PFS,这意味着随着观察周期的延长,对照组疗效评价获 PD 的患者相比治疗组增多,则治疗组的疾病控制率相比对照组的优势将进一步扩大。故可延长观察周期后进行疗效评价,从而更全面地了解中医辨证联合靶向治疗对近期疗效的影响。

综上,中医辨证治疗可延缓接受埃克替尼治疗的晚期 NSCLC 患者的疾病进展时间,具有较好的临床疗效,且提高了患者的生活质量,并改善了中医临床症状。但本研究样本较少,观察时间有限,截尾数据较多,对于研究结果有一定的影响。之后将继续收集病例,扩充样本量,延长随访时间对患者的总生存期进行两组组间比较,为临床提供更加科学可靠的依据。

参 考 文 献

- [1] Shi Y, Zhang L, Liu X, et, al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-

cell lung cancer (ICOGEN): a randomized, double-blind phase 3 non-inferiority trial. [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10): 935-961.

- [2] 支修益, 吴一龙, 马胜林, 等. 原发性肺癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(12): 677-688.
- [3] 支修益, 陈东红. 肺癌新 TNM 分期系统解析 [J]. 中国医刊, 2010, 45(12): 87-88.
- [4] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 217-219.
- [5] 万崇华. 生命质量测定与评价方法 [M]. 昆明: 云南大学出版社, 1999: 225.
- [6] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 142-145.
- [7] 明·李中梓著. 医宗必读 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 256.
- [8] 刘嘉湘, 施志明, 李和根, 等. 益肺抗癌饮治疗 271 例非小细胞肺癌临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2001, 35(2): 4-6.
- [9] 孙玺媛, 姜梅, 张伟, 等. 金复康口服液对非小细胞人肺腺癌吉非替尼获得性耐药的影响 [J]. 中药材, 2014, 37(7): 1254-1258.
- [10] 孙玺媛, 姜梅, 张忠太, 等. 金复康口服液对人肺腺癌耐吉非替尼 PC-9R 细胞凋亡的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2229-2232.
- [11] 康小红, 王立芳, 王中奇, 等. 肺岩宁方联合吉非替尼抑制肺癌裸鼠移植瘤细胞 H1975 生长及其作用机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(1): 1-4.
- [12] 李龙妹, 吴万垠, 杨小兵. 扶正抗癌方通过 cMet 通路逆转 H1650 细胞对吉非替尼耐药的研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10): 2318-2321.

(收稿: 2016-05-11 修回: 2017-06-06)

责任编辑: 赵芳芳

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国