

203 例晚期非小细胞肺癌患者临床疗效回顾性研究

姜 苗¹ 陈信义¹ 侯 丽¹ 李 忠¹ 花宝金²

摘要 目的:探讨中药干预治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的优越性和优势环节。方法:对中西医结合治疗的 88 例与单纯西医治疗的 115 例晚期 NSCLC 患者进行回顾调查,并进行相关数据对比分析。结果:在年龄与体质状况均不占优势的情况下,两组病例完全缓解(CR)+部分缓解(PR)+稳定(NC)中西医结合组与单纯西医组相似($P>0.05$)。中位生存期与疾病进展时间相近($P>0.05$),费用效果比以中西医结合组为优($P<0.05$)。结论:中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌在稳定病灶、改善临床症状、延长生存期及降低费用效果比等方面显示出一定优势。

主题词 癌,非小细胞肺/中西医结合疗法

Retrospective Study on Clinical Therapeutic Effect of 203 Cases of Non-Small Cell Lung Cancer at Advanced Stage

Jiang Miao, Chen Xinyi, Hou Li, et al.

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of TCM, Beijing 100700)

Objective: To explore the superiority and its links of treatment of Chinese drugs for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Restrospective research of 88 cases of advanced NSCLC treated with integrated treatment of Chinese medicine and western medicine and 115 cases with simple western medicine were carried out, and the related data was analyzed and compared. **Results:** On similar conditions of age and constitution, there is no significant difference in cases of the complete relief (CR) plus partial relief (PR) and no-change (NC), the median survival duration and the time to progression (TTP) in both groups ($P>0.05$), and the cost/effectiveness ratio (C/E) in integrated TCM and western medicine was better than in the simple western medicine group ($P<0.05$). **Conclusion:** The integrated treatment of Chinese and western medicine for advanced non-small cell lung cancer has a certain superiority in stabilizing foci, improving clinical symptoms, prolonging lifetime and decreasing cost/effectiveness ratio and so on.

Key Words Cancer, non-small cell lung/integrated treatment of Chinese and western medicine

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占 80%,且绝大多数患者在初次确诊时即已进入晚期(Ⅲ_B期和Ⅳ期),需依靠规范化的西医或中西医结合综合治疗措施以有效地延长疾病进展时间(TTP),提高中位生存期,减少疾病或治疗相关并发症,改善生活质量(QOL)。并在实施综合治疗方案的同时,设法降低费用效果比(C/E)。但是,由于中医与西医基础理论、临床思维以及治疗方法不同,均可能导致临床疗效差异。目前,对于晚期 NSCLC 多主张采用中西医结合治疗方法。为了解和总结中西医结合治疗晚期 NSCLC 的优势和特色,确定中医药治疗的最佳切入点,我们在承担首都医学发展基金重点支持项目“晚期非小细胞肺癌优化中医治疗方案的研究”过程中,对 5 年来北京地区 7 家三级甲等医院中西医结合与单纯西医治疗的晚期 NSCLC 病例进行了系统的回顾性研究。

1 临床资料

1.1 纳入病例标准:(1)经病理学和影像学确诊的Ⅲ_B~Ⅳ期的非小细胞肺癌患者;(2)有可观测的瘤灶;(3)年龄 18~75 岁;(4)接受规范化西医或中西医结合治疗;(5)按规定完成 2~4 个周期的化疗;(6)化疗前 1 个月内未接受化疗;(7)化疗前未接受过手术治疗;(8)生存期>3 个月;(9)无心、肺、肝、肾、血液系统其他严重疾患;(10)1998 年 1 月 1 日以后的住院患者。

1.2 排除病例标准(包括剔除病例标准):(1)年龄<18 岁或>75 岁;(2)未接受规范化西医或中西医结合治疗;(3)化疗前合并有心、肝、肾等严重疾病患者;(4)精神病患者;(5)不符合上述纳入标准者;(6)因资料不全,无法判定疗效者。

1.3 病例资料:依据临床研究方案中制定的纳入病例标准,本次可收集到的纳入病例共 203 例(共住院治疗 243 次)。其中,中西医结合组 88 例(共住院治疗 127 次),单纯西医组 115 例(共住院治疗 116 次)。每次住院均至少完成 2 个周期化疗。其中,单纯西医组平均年龄为(55.31±10.94)岁,中西医结合组为(60.80±8.66)岁;治疗前卡氏评分单纯西医组为(82.53±8.91),中西医结合组为(73.93±9.27)。表明单纯西医

基金项目:首都医学发展基金重点支持项目(Ⅱ-4)

1 北京中医药大学东直门医院肿瘤血液科,北京市东城区海运仓 5 号(100700)

2 中国中医研究院广安门医院

收稿日期:2004-10-25;修回日期:2004-12-08

组年龄明显低于中西医结合组,其治疗前体质状况亦明显优于中西医结合组。两组差异有显著性($P < 0.001$)。而在疾病分期、病理类型、转移情况等其它各方面,两组均保持均衡,具有可比性($P > 0.05$)。

1.4 诊疗标准:非小细胞肺癌诊断标准参照中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[1]中“中药新药治疗原发性支气管肺癌的临床研究指导原则”制定。肺癌分期标准参照国际抗癌联盟(UICC)1997 年标准^[2]制定。疗效标准参照周际昌主编《实用肿瘤内科学》(第 2 版)标准^[2]制定。

2 研究方法

2.1 临床研究方法:采用回顾性研究方法。参加临床研究者经过培训以充分了解临床研究方案和各项检查指标,按照两组患者住院病历如实填写由研究者统一设计制定的《晚期非小细胞肺癌患者回顾性研究调查表》,其内容主要包括患者所用化疗方案(包括疗程完成情况)以及治疗效果(包括近期和远期疗效指标)。另外,中西医结合组还需记录所用中药静脉制剂、口服中成药的名称、用法及用量;所用中药汤剂的立法及药物组成等情况。所得数据交录入员及专业统计人员进行数据录入及统计分析。

2.2 统计方法与数据处理:采用 Epidata2.1a 软件建立数据库,两人分别录入,核实后进行数据锁定;用 SAS6.12 统计软件进行统计分析。不同治疗组的计量资料采用均数±标准差进行统计描述。采用配对 t 检验比较组内治疗前后差异。两组间比较采用成组 t 检验或非参数 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用绝对数(频数)与相对数(率、比)进行统计描述。组间比较:二分类变量采用卡方检验,单向有序多分类变量(等级资料)采用非参数秩和检验。生存期和疾病进展时间采用生命函数估计法。生存率采用生命表法。

3 研究结果

3.1 近期疗效评估:两组完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、稳定(NC)率、进展(PD)率比较见表 1。单纯西医组肿瘤缓解率(CR+PR)高于中西医结合组;两组病例肿瘤控制率(或称缓解稳定率,CR+PR+NC)差异无显著性($P > 0.05$),但中西医结合组肿瘤控制率有高于单纯西医组趋势。

表 1 两组病例近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	NC	PD
单纯西医组	116	0	41(35.34)	50(43.10)	25(21.55)
中西医结合组	127	0	28(22.05)	78(61.42)	21(16.54)

3.2 以卡氏评分比较两组生活质量比较:两组病例治

疗后生活质量见表 2。结果显示,中西医结合组卡氏评分改善情况明显优于单纯西医组($P < 0.01$)。

表 2 两组病例卡氏评分变化情况比较[例(%)]

组别	例数	增加	无变化	下降
单纯西医组	116	18(15.52)	76(65.52)	22(18.97)
中西医结合组	127	67(52.76)	51(40.16)	9(7.08)

3.3 费用效果分析:为了排除因治疗周期数不同造成的误差,本次仅对两组中规范进行 2 个周期化疗患者(中西医结合组 72 例,单纯西医组 106 例)进行统计分析。治疗费用以药品费用、住院费用及时间费用的总和为准,而治疗效果以目前公认的肿瘤控制率(CR+PR+NC)表示。比较两组费用效果比(C/E)。由表 3 可知,中西医结合组费用效果比优于单纯西医组。与费用较低的中西医结合组比较,单纯西医组随着费用升高,疗效未能相应增加反而下降,故无需计算增长的费用效果比($\Delta C/\Delta E$)。经敏感度分析(略),这一结果依然成立。

表 3 两组疗法的费用效果比比较

组别	例数	总费用(元)	肿瘤控制率(%)	费用效果比
单纯西医组	106	62354.22	76.4(81/106)	816.15
中西医结合组	72	51004.94	87.5(63/72)	582.91

3.4 远期疗效评估:本课题对两组病例生存期和疾病进展时间进行了比较,中西医结合组共 88 例,单纯西医组 115 例。两组失访病例均由治疗开始至末次随访时所得数值作为截尾数据进行统计。统计结果见表 4、表 5。表 4 示,中西医结合组中位生存期似乎高于单纯西医组,但经 χ^2 检验,二者差异无显著性($P > 0.05$)。表 5 示,中西医结合组疾病进展时间似乎较单纯西医组为长,但经统计学处理,两组差异无显著性($P > 0.05$)。

表 4 两组病例生存时间比较(天)

组别	例数	四分位数			均值	标准误
		P_{25}	P_{50}	P_{75}		
单纯西医组	115	155.00	304.00	578.00	417.77	19.05
中西医结合组	88	221.00	351.00	515.00	437.03	44.12

P_{25} 代表 25%百分位数, P_{50} 代表 50%百分位数(即中位数), P_{75} 代表 75%百分位数,下表同

表 5 两组病例疾病进展时间比较(天)

组别	例数	四分位数			均值	标准误
		P_{25}	P_{50}	P_{75}		
单纯西医组	115	90.00	123.00	255.00	210.00	28.92
中西医结合组	88	120.00	175.00	309.00	252.52	25.27

4 讨论

203 例晚期 NSCLC 临床回顾性研究结果显示:

(1)基线资料分析表明两组病例年龄及卡氏评分比较,差异具有显著性($P<0.01$)。这一结果与罗扬等的报道一致^[3]。反映出目前接受中西医结合治疗的患病人群术前在年龄、生活质量方面普遍较接受单纯西医治疗的患病人群处于劣势。(2)近期疗效分析显示,单纯西医组缓解率(CR+PR)高于中西医结合组,而中西医结合组肿瘤控制率(CR+PR+NC)与单纯西医组相似。本研究结果中的单纯西医组缓解率与文献报道基本一致^[4]。而中西医结合治疗至少可取得与西医治疗相同的近期疗效(肿瘤控制率),从而使两组患者具有同等机会接受进一步的治疗。(3)生活质量改善为肺癌主要预后因素^[4]。重视提高患者的生活质量已成为晚期肺癌临床治疗和研究的考核指标^[5]。生活质量评估显示,中西医结合组卡氏评分改善情况明显优于单纯西医组。(4)费用效果比(或称成本疗效比,C/E)是一个药物经济学概念。费用效果分析是药物经济学分析的基本方法之一。通过本次临床研究发现,中西医结合组费用效果比优于单纯西医组。(5)临床研究结果发现,中位生存期中西医结合组与单纯西医组分别为354天(11.8个月)与304天(10.1个月),生存期基本相似;中位疾病进展时间中西医结合组为175天(5.8个月),似较单纯西医组123天(4.1个月)为长($P=0.059$)。我们预测,随着本研究的继续进行、样本含量不断扩大,理应得到具有统计学意义的阳性结果。

对晚期 NSCLC 来讲,治疗的目的不外控制临床症状、提高生活质量与延长生存时间两方面。综合近年来 5972 例Ⅲ_B/Ⅳ期 NSCLC 的临床研究结果显示,缓解率为 17%~41%,中位生存期为 7.4~11.4 个月,一年生存率为 27%~48%。多数文献报道显示,中西医结合治疗可明显延长患者生存期。本次研究所得中西医结合组中位生存期也略高于单纯西医组,似乎说明中西医结合治疗有延长生存期趋势。此外,我们也发现,在剔除因失访导致的截尾数据后,中西医结合组疾病进展时间(TTP)明显高于单纯西医组。对于多数晚期非小细胞肺癌患者来讲,TTP 较中位生存期及肿瘤

缓解率更能够说明治疗效果,其对评估不同治疗方案的临床价值也更有意义,目前 TTP 已经成为评价晚期 NSCLC 临床疗效的重要指标之一^[6]。从本文结果可以预测,中西医结合治疗有望成为晚期 NSCLC 的最佳治疗模式,而 TTP 时间段则可能为中医药于预防治疗晚期肿瘤的最佳时期。

存在问题:(1)各中心原始病历水平不一,资料完善程度难以令人满意,虽然研究者付出大量时间和劳动,但符合科研标准,最终纳入的样本数未能达到预期计划。(2)由于缺乏有效的随访制度及相关记录,导致失访率较高(外地患者尤为明显),为准确评估远期疗效带来一定困难。(3)由于本项研究为回顾性研究,不可控因素较多,部分指标资料不全,导致课题设计中的部分指标和内容(如肿瘤标志物及免疫指标的变化等)无法统计或所得结果缺乏统计学说服力。一些原本准备解答的问题,如各类中药与患者近期、远期疗效的量效关系问题以及药症对应关系等等,也因此难以得到预期答案。(4)由于研究者自身学术水平和知识范围的限制,在研究方法选择、研究结果分析以及理论阐述方面不可避免地存在诸多不足。针对这些问题,我们认为,应从建立中医肿瘤规范化的专科病案制度、中医肿瘤规范化治疗方案、中医肿瘤规范化诊断和疗效标准、在循证医学指导下开展大样本的前瞻性临床研究、结合临床实际积极开展基础研究等方面采取相应措施予以解决。

参考文献

- 1 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京:中国医药科技出版社,2002:216~221.
- 2 周际昌主编. 实用肿瘤内科学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2003:45~47,541~542.
- 3 罗扬,郝学志,张湘茹. 老年晚期非小细胞肺癌的化疗可行性. 肿瘤防治研究. 2002,29(3):238~240.
- 4 Montazeri A, Milrog R, Hole D, et al. Quality of life in lung cancer patients, as an important prognostic factor. Lung Cancer, 2001, 31(2~3):223~240.
- 5 Kosmidis P. Quality of life as a new end point. Chest, 1996, 109(Suppl:5):110S~112S.
- 6 Richard P. Clinical trial design: endpoints for clinical trial. 中国临床肿瘤学教育专刊, 2002:1~3.

2005 海峡两岸及港澳特区中医药学术研讨会征文通知

为了探讨我国中医药学领域面临的一系列热点和难点问题,促进海峡两岸及港澳特区中医药学的共同发展与进步,推进港、澳、台与内地中医药界同仁之间深层次的交流与合作,大力弘扬中医药特色,中国中医研究院在建院 50 周年之际,于 2005 年 10 月中旬在北京召开“2005 海峡两岸及港澳特区中医药学术研讨会”,邀请港、澳、台与内地从事中医药科研、医疗、教育、管理的专家、学者共同参与交流。现将会议征文内容及有关要求通知如下。

1. 征文内容:(1)中医药学的基础研究;(2)中医药学临床各种常见病、疑难病、危重病的诊治经验总结;(3)中医和中西医结合临床治疗的新成果、新技术、新经验;(4)中医药临床特色经验与特种技术的应用;(5)非药物疗法在临床中的应用研究;(6)中医药现代化研究的新思路、新技术、新方法;(7)中医药标准化与国际化研究;(8)中医药知识产权保护;(9)中医药资源保护、合理利用及可持续发展;(10)现代科学技术与中医药研究;(11)中药新药及健康相关产品的研究、开发与应用;(12)中医药产业及贸易的现代化与国际化;(13)中医药人才培养;(14)其他。2. 征文要求:(1)论文内容真实、可靠,具有科学性、先进性、实用性,且尚未公开发表过;(2)全文 3000 字左右,并请附 800 字中文摘要;(3)来稿免收审稿费,请务必注明作者姓名、工作单位、通讯地址、邮编和联系电话;(4)寄全文、摘要各 1 份(A4 纸)和录入的 3.5 寸软盘(用 Word 录入)1 张或由 E-mail 发送;(5)来稿经专家评审,合格并参加会议交流者将在《中医杂志》2005 年增刊刊出;(6)论文截稿日期:2005 年 8 月 31 日。3. 联系地址:北京市东直门内南小街 16 号中国中医研究院科技合作中心,邮编:100700,电话:010-64053111,64044765,传真:010-64070793,联系人:吕燕, E-mail:lvyan001@sohu.com