

中药联合化疗治疗晚期胰腺癌 32 例临床研究

沈晔华* 刘鲁明* 陈震* 孟志强* 宋明志* 于尔辛*

摘要 目的:通过Ⅳ期胰腺癌患者治疗后回顾性研究,比较中药治疗及动脉灌注化疗的临床疗效和价值。方法:2002 年 5 月~2004 年 7 月期间依次入院的 60 例患者分为两组作为研究对象(其中中药组 32 例、化疗组 28 例),两组基本情况差异无显著性($P>0.05$)。观察比较两组治疗后客观有效率、生存期、无进展生存期以及药物不良反应。结果:中药组治疗后客观有效率为部分缓解(PR)0、稳定(SD)53.1%、进展(PD)46.9%,化疗组为 PR7.1%、SD53.6%、PD39.3%,两组差异无显著性($P>0.05$)。中药组一年生存率为 34.37%,中位生存期 6.07 个月,明显优于化疗组(一年生存率 11.25%、中位生存期 4.17 个月),差异有显著性($P<0.05$)。中药组不良反应明显轻于化疗组。结论:中药在晚期胰腺癌治疗中具有稳定瘤灶、延长患者生存期、药物不良反应少等优点,显示了良好的临床价值,值得进一步研究。

主题词 胰腺肿瘤/中西医结合疗法 灌注,局部

Study on Chinese Medicine Combined with Chemotherapy for Treatment of 32 Cases of Advanced Pancreatic Cancer

Shen Yehua, Liu Luming, Chen Zhen, et al.

(Cancer Hospital, Fudan University, Shanghai 200032)

Objective: To evaluate and compare the therapeutic effects of Chinese medicine and intra-arterial chemotherapy for stage IV pancreatic cancer patients. **Methods:** From May 2002 to July 2004, 60 advanced pancreatic cancer in-patients were divided into two groups, Chinese medicine group ($n=32$) and chemotherapy group ($n=28$). Clinical conditions were comparable between the two groups ($P>0.05$). The objective effective rate, overall survival period, progression-free survival period and adverse effects of the medicine were analyzed and compared. **Results:** PR was 0, SD 53.1% and PD 46.9% in the Chinese medicine group, and PR 7.1%, SD 53.6%, and PD 39.3% in the chemotherapy group, with no significant difference between the two groups ($P>0.05$). In the Chinese medicine group, the one-year survival rate was 34.37% and the median survival period was 6.07 months, that was better than 11.25% and 4.17 months in the chemotherapy group ($P<0.05$). Toxicity in the Chinese medicine group was less than the chemotherapy group. **Conclusion:** Chinese medicine may benefit to advanced pancreatic cancer patient by stabilizing tumors and prolonging life expectancy, with less side effects than that of chemotherapy.

Key Word Pancreatic neoplasm/integrated treatment of Chinese and western medicine; Perfusion, local

胰腺癌是常见的消化道恶性肿瘤,近年来其发病率呈上升趋势。本研究回顾性观察比较了中药及化疗治疗Ⅳ期胰腺癌的价值,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:2002 年 5 月~2004 年 7 月,复旦大学附属肿瘤医院中医科收治Ⅳ期胰腺癌患者 107 例,其中 60 例符合条件并纳入本研究,包括中药组 32 例和化疗组 28 例。中药组男性 22 例,女性 10 例,60 岁以上者 17 例;化疗组男性 18 例,女性 10 例,60 岁以上者 15 例。中药组胰头癌 15 例,胰体尾癌 17 例;化疗组分别为 16 例、12 例。中药组胰腺肿瘤直径 5cm 以上者 13 例,化疗组 12 例。中药组伴肝转移者 18 例,其中单个转移 5 例,肝两叶多发转移 11 例;化疗组肝转移 19

例,单个转移 7 例,肝两叶多发转移 10 例。中药组 CA19-9 正常者 4 例,大于 1000 U/L 者 13 例;化疗组分别为 5 例、12 例。中药组体力状况评分(KPS)80 分以下者 17 例,化疗组 14 例。中药组 8 例发生黄疸,其中 3 例行胆道引流或支架置入术;化疗组有 5 例黄疸,未行相应治疗。两组各有 16 例伴体重下降。中药组 21 例有疼痛,化疗组 20 例。中药组初治者 22 例,化疗组 17 例。中药组平均病程 2.4 个月,化疗组 3.0 个月。两组临床资料经统计分析差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。但化疗组病理诊断 19 例,中药组仅 5 例,差异有显著性($P=0.001$)。化疗组接受 1 次动脉化疗者 17 例,2 次 7 例,3 次 4 例。

1.2 临床诊断:目前尚无统一的标准。参考文献[1]制定标准如下:(1)临床症状:中上腹部隐痛或不适,放射至腰背部;或梗阻性黄疸;或进行性消瘦;上腹部包块等;(2)腹部影像学检查见胰腺占位,或手术探查发现胰腺肿块;(3)伴或不伴血清 CA19-9、CEA 等肿瘤标志物升高。病理诊断:胰腺病灶或转移灶组织或细胞病

基金项目:上海市科委资助(02DZ19106)

* 复旦大学附属肿瘤医院中医科,上海市东安路 270 号
(200032)

收稿日期:2005-01-24;修回日期:2005-07-02

理学检查证实为腺癌。

1.3 纳入标准:患者须符合胰腺癌临床(和)病理学诊断标准。经CT或MRI证实具有可测量胰腺或转移灶病变、至少1个病灶直径 $\geq 1\text{cm}$;按1997年国际抗癌联盟(UICC)胰腺癌TNM分期标准评价为IV期病例。KPS ≥ 60 ;具有完整病史、中医辨证、用药记录及随访资料。

1.4 排除标准:化疗组同时服用中药汤剂治疗者;中药组服用中药不足1个月者(不包括在此期间死亡者);患者同时接受其他方法治疗者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:中药组服用以清胰消积方(白花蛇舌草30g,魔芋15g,白豆蔻10g,薏苡仁30g等)为主、结合辨证分型加减药物组成的中药汤剂。口服治疗,每日1剂,分两次服用,连续治疗1个月以上。辨证分型及治疗用药参考文献所述^[2]:(1)湿热蕴结证:症见上腹胀满或胀痛,发热,黄疸,小便黄赤,便溏味重,舌红苔黄或腻,脉数。治拟清热化湿,用药:茵陈30g,白术10g,猪苓30g,茯苓30g等。(2)气滞湿阻证:症见上腹胀满或胀痛,胸闷,纳少,便溏,乏力,舌淡苔白腻,脉濡细或细弦。治拟理气化湿,用药:苍术10g,厚朴10g,陈皮6g,半夏6g,泽泻15g等。(3)脾虚气滞证:症见上腹不适或疼痛,按之舒适,面浮色白,纳呆消瘦,便溏自汗,舌淡苔薄或薄腻,脉细或细弦。治拟健脾理气,用药:党参15g,白术10g,茯苓15g,预知子15g等。(4)阴津不足证:症见上腹胀满或胀痛,低热盗汗,口干喜饮,便燥行艰,舌质红苔燥或少苔,脉细数。治拟养阴清热,用药:北沙参15g,麦冬15g,生地黄15g,玄参15g,鳖甲15g等。

化疗组接受动脉灌注化疗。采用Seldinger法,经股动脉穿刺插管,行腹腔动脉和(或)肝动脉灌注化疗。用药:吉西他滨(健择,法国礼来)每次 $1.0\text{g}/\text{m}^2$,奥沙利铂(奥铂,南京制药)每次 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 或顺铂(顺铂冻干粉,山东齐鲁制药)每次 $40\text{mg}/\text{m}^2$;5-氟脲嘧啶(上海旭东海普)每次 $0.75\text{g}/\text{m}^2$;对肝转移灶以超液化碘油(法国加柏)混合化疗药吡喃阿霉素(吡柔比星,深圳万乐)或顺铂制成的乳化剂行栓塞。每4~6周重复1次,共1~3次。

2.2 观察指标及方法:近期疗效根据WHO抗癌药物疗效评价标准,按治疗前后肿瘤大小变化,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。观察患者的生存时间及无疾病进展生存时间,对所有死亡病例的生存时间及进展病例的无进展生存时间进行频数分析。比较两组近期疗效、生存情况和疾病进展时

间。观察两组的不良反应发生率。

2.3 统计学方法:样本量计算根据生存率比较的样本估算公式^[3]。化疗组一年生存率(P_c)约10%;中药组一年生存率(P_s)约40%^[4];设 $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$, $Q_s=Q_c=0.5$;代入下列公式: $n = \frac{[u_\alpha - \frac{p_c^2(Q_s^{-1} + Q_c^{-1})}{p_s^2 Q_s^{-1} + p_c^2 Q_c^{-1}} + u_\beta]^2}{(p_s - p_c)^2}$,得出每组所需样本量为27。以卡方检验比较各组一般状况及近期疗效。以Kaplan Meier曲线表示生存率及无进展生存率、中位生存期及中位无进展生存期,以Log-rank法比较不同治疗组的生存期。

3 治疗结果

3.1 60例患者治疗后疗效分析:(1)近期疗效观察:治疗结束后,全组无CR病例,PR3.3%,SD53.3%,PD43.3%。(2)生存及疾病进展分析:生存期计算自治疗开始日起至死亡日或末次随访日止,无进展生存期定义为治疗开始日起至出现疾病进展日止。末次随访日:2004年12月31日。失访3例(5%),平均随访时间为5.2个月(2.3~14.3个月)。全组一年生存率为21.11%,中位生存期为4.20个月。一年无进展生存率为5.70%,中位无进展生存期为2.17个月。生存最长者14.3个月,目前仍存活。(3)进展时间及死亡时间分析:对进展病例的无进展生存时间进行频数分析提示,疾病进展的高峰发生于两个月时(占41.7%),之后进展的人数迅速减少,4~5个月时又略有增多(占20%),到6个月时再次下降,7个月后又出现进展者极少,仅占6.7%。对所有死亡病例的生存时间进行频数分析提示,死亡的高峰在3个月时,25%的患者在此期间死亡,在此之后死亡者逐渐减少,生存满7个月后死亡者仅占13.3%。

3.2 两组治疗后疗效比较:(1)近期疗效比较:中药组未见PR者,化疗组的PR为7.1%(2/26)。中药组和化疗组的SD分别为53.1%和53.6%;PD分别为46.9%、39.3%。各组的近期疗效差异无显著性($P>0.05$)。(2)两组生存情况比较:表1示,中药组、化疗组一年生存率分别为34.37%、11.25%。中位生存期两组分别为6.07个月及4.17个月,差异有显著性($P<0.05$)。(3)两组的诊断方式(病理诊断或临床诊断)比较:表2示,两组差异有显著性($P<0.05$),为消除这一可能的混杂因素,对是否为病理诊断这一因素进行分层分析,结果显示,两组的生存期比较差异仍有显著性,中药组比化疗组延长($P<0.05$)。(4)疾病进展比较:对无进展生存期的观察分析提示,中药组的无进展生存期中位数、3个月、6个月、1年无进展生存率分别

为 2.87 个月、50%、32.84% 和 27.55%，化疗组的无进展生存期中位数、3 个月、6 个月、1 年无进展生存率分别为 1.63 个月、39.29%、17.84% 和 0，差异有显著性($P=0.033$)。

表 1 两组生存情况比较

组别	例数	生存率(%, $x \pm s$)			中位生存期(月)
		3 个月	6 个月	12 个月	
中药组	32	65.63 $\pm$ 8.40	52.07 $\pm$ 9.04	34.37 $\pm$ 10.80	6.07*
化疗组	28	63.75 $\pm$ 9.18	30.00 $\pm$ 8.84	11.25 $\pm$ 6.11	4.17

与化疗组比较, * $P<0.05$ 。下表同

表 2 两组患者不同诊断方式中位生存期比较(月, $x \pm s$)

组别	中位生存期	
	病理诊断病例(24 例)	临床诊断病例(36 例)
中药组	6.93 $\pm$ 0.88*	6.07 $\pm$ 3.34*
化疗组	4.20 $\pm$ 0.63	3.57 $\pm$ 0.99

3.3 不良反应:化疗组常见不良反应为上腹痛(发生率 35.7%)、恶心、呕吐(发生率 53.6%)、白细胞减少(25%)和肝功能一过性异常,对症治疗后可多能缓解。中药组上述不良反应罕见,少数患者(约 10%)服药后出现腹泻、上腹不适,经剂量调整多能缓解,对于胰腺癌常见的腹痛、上腹不适、纳差、黄疸等症状也具有一定的改善作用。

4 讨论

晚期胰腺癌进展规律的探讨及对策:本组Ⅳ期胰腺癌一年生存率 21.11%,中位生存期 4.20 个月;1 年无进展生存率 5.70%,中位无进展生存期 2.17 个月。频数分析提示死亡高峰在 3 个月时,之后逐渐减少,7 个月后死亡者很少;肿瘤进展高峰在两个月时,之后迅速减少,5 个月时出现一较低的峰后再次降低,7 个月进展少见。故晚期胰腺癌治疗的关键时点一是在疾病发生两个月内,强烈有效的治疗(如放、化疗)可延缓疾病进展,推迟死亡高峰的来临,为之后的维持治疗赢得时间;二是在治疗后半年左右,特别是 4~5 个月时疾病再次趋于复发进展,此时持续而有效的治疗如中医药的作用至关重要。

胰腺癌中医药治疗原则:胰腺癌有关证候散见于中医学积聚、黄疸、腹痛等范畴中。其病机为湿热毒邪或饮食七情所伤,导致气机不畅,疏泄失常,湿热毒邪互结,积而成瘤。故治疗多采用清热理气,化痰散结之法^[5,6]。根据该法以清胰消积方为主治疗胰腺癌,具有延长患者生存期,减轻症状的优势^[4,7]。该方裸鼠体内抑瘤率为 38.2%,并有诱导肿瘤细胞凋亡,增强机体免疫功能等作用^[8,9]。

中药及化疗治疗晚期胰腺癌的疗效比较:本研究中清胰消积方以白花蛇舌草等清热解毒、利湿消肿;魔芋等化痰散积、解毒消肿;白豆蔻等化湿和胃、行气宽中。诸药合用,发挥清热解毒、理气化湿散结之功。结果提示,中药组不良反应罕见。化疗组 PR 为 7.1%,一年生存率 11.25%,中位生存期 4.17 个月,与文献报道相近^[10,11]。中药组虽未见 CR、PR,但其生存情况好于化疗组,一年生存率 34.37%,中位生存期 6.07 个月($P<0.05$)。对有无病理诊断分层分析后,亦见该生存优势。中药组的无疾病进展时间亦长于化疗组,两者中位数分别为 2.87 个月和 1.63 个月($P<0.05$)。

综上所述,清胰消积方结合辨证分型治疗晚期胰腺癌可延缓疾病进展,延长生存期,与化疗相比具有耐受性好、作用持久的特点,可能使部分患者度过前文所述的肿瘤进展“高危期”而长期生存。

参考文献

- Evans DB, Abbruzzese JL, Willett CG. Cancer of the pancreas. In: Devita VT, Hellman S, Rothenberg SA, eds. Principles & Practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 2001;1126~1161.
- 周岱翰主编. 临床中医肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2003;192~194.
- 王家良主编. 临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价. 上海: 上海科学技术出版社, 1990;214~215.
- Liu L, Shen Y, Chen, et al. Clinical evaluation on pancreatic cancer with liver metastasis treated by integrative traditional and western medicine: analysis of 31 cases. 1st International Conference for Integrative Oncology, 2004;17~19.
- 尤建良, 赵景芳. 调脾抑胰方治疗晚期胰腺癌 42 例. 浙江中医杂志, 2000, 35(6):238.
- 杨炳奎, 霍介格. 中医药治疗中晚期胰腺癌 68 例临床观察. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(2):55~57.
- Liu LM, Wu LC, Lin SY, et al. Therapeutic evaluation on advanced pancreatic cancer treated by integrative Chinese and western medicine: clinical analysis of 56 cases. Chin J Integrative Med. 2003, 9(1):39~43.
- 王秋, 方志军. 复方蛇舌草颗粒抗肿瘤作用的实验研究. 中医研究, 2002, 15(5):11~12.
- 陈培, 刘鲁明. 中药蛇六谷抗癌活性及诱导癌细胞凋亡. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(9):30~32.
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol, 1997, 15(6):2403~2413.
- Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. Cancer, 1999, 85(6):1261~1268.