

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.02.010

消积饮对ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌 EGFR 野生型患者无进展生存时间及生存质量的影响

瞿燕春^{1,2}, 李文竹¹, 林钻³, 李海鹏⁴, 肖真真¹, 刘丽荣¹, 李勇¹,
朱燕娟^{1,3}, 刘译鸿¹, 侯芳芳¹, 陈显¹, 常雪松¹, 张海波^{1✉}

1. 广州中医药大学第二附属医院, 广东省广州市越秀区大德路 111 号, 510120; 2. 广州中医药大学第二临床医学院; 3. 中山大学肿瘤防治中心; 4. 广东省农垦中心医院

摘要 目的 评价消积饮对ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌表皮生长因子受体 (EGFR) 野生型患者维持治疗的疗效及生存质量的影响。方法 74 例ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌 EGFR 野生型患者随机分为中医组 23 例, 西医组 24 例, 联合组 27 例。中医组给予消积饮口服治疗, 每日 1 剂, 连服 21 天为 1 个疗程; 西医组给予替吉奥胶囊口服, 根据体表面积换算每次用药剂量, 每日 2 次, 连续 14 天, 停药 7 天, 为 1 个疗程; 联合组给予消积饮联合替吉奥胶囊治疗, 用药方法同上。3 组均重复用药直至肿瘤进展或副反应不可耐受或死亡。记录各组患者 25%、50%、75% 无进展生存时间 (PFS), 计算治疗 3、6 个月 PFS 发生率; 治疗前及治疗第 (42±3) 天 (设为治疗后) 采用肺癌症状量表 (LCSS) 进行评分评价生存质量。结果 3 组患者 25% PFS、50% PFS、75% PFS 比较差异无统计学意义 ($P=0.34$)。西医组患者治疗 3、6 个月 PFS 发生率分别为 29.17%、8.33%, 中医组分别为 21.74%、17.39%, 联合组分别为 29.63%、25.93%, 各时间点 3 组比较差异无统计学意义 ($P=0.789$, $P=0.257$)。西医组和联合组治疗后 LCSS 评分均较本组治疗前升高 ($P=0.038$, $P=0.046$), 中医组治疗前后 LCSS 评分差异无统计学意义 ($P=0.195$)。治疗后中医组 LCSS 评分低于西医组 ($P=0.005$)。结论 消积饮用于ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌 EGFR 野生型患者的维持治疗, 可延长无进展生存时间, 疗效与替吉奥胶囊相当, 在改善患者生存质量方面优于替吉奥胶囊。

关键词 非小细胞肺癌; 消积饮; 替吉奥胶囊; 表皮生长因子受体野生型; 无进展生存时间; 生存质量

2018 年全球新发肺癌 210 万例, 死亡 180 万例, 肺癌已是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌总数的 85%^[1]。现有研究^[2-3]证实, 培美曲塞和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 厄罗替尼作为一线治疗可以延长晚期肺癌患者的无进展生存时间 (PFS) 和总生存时间 (OS), 但因毒副反应或医疗费用昂贵等问题给患者及其家庭造成压力。中医药是现代医学治疗肺癌的重要替代和补充治疗。消积饮是广东省中医院院内制剂, 是根据全国名老中医刘伟胜教授

治疗肺癌 30 余年经验总结开发出来的, 对改善患者的生活质量、预防复发转移、抑制肺癌细胞生长的疗效已得到临床研究和基础实验研究的证实^[4-6]。本研究针对ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌表皮生长因子受体 (EGFR) 基因野生型患者进行临床研究, 评价消积饮对其一线治疗后维持治疗的疗效及生存质量的影响, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准

1) 组织学或细胞学确诊为非小细胞肺癌; 2) TNM 分期^[7]属ⅢB 期或Ⅳ期; 3) 组织标本中 EGFR 基因为野生型^[8]; 4) 近期接受过 4~6 个周期全身化疗, 疗效评价^[9]为完全缓解、部分缓解、疾病稳定者; 5) 维持治疗前接受基线评估; 6) 预计生存期≥3 个月; 7) 造血系统及肝、肾、心、

基金项目: 广东省科学技术厅-广东省中医药科学院联合科研项目 (2014A020221046); 广东省省级科技计划项目 (2014A020221113); 广东省中医院中医药科学技术研究专项 (YN2016QL04)

✉ 通讯作者: 13724123615, haibo@aliyun.com

肺功能正常; 8) 年龄 18 ~ 80 岁; 9) 体力状况评分 (PS)^[4] 为 0 ~ 2 分; 10) 受试者均签署知情同意书。

1.2 排除标准

1) 合并未控制的其他肿瘤; 2) 合并活动性结核及其他严重的感染性疾病; 3) 合并脑转移; 4) 无法律行为能力, 具有伦理学原因影响研究实施。

1.3 一般资料

本研究为随机对照试验, 将样本数及分组数输入 SPSS 17.0 统计分析软件包程序, 运行输出随机分配结果, 制作随机卡及随机信封, 并在随机信封上编写序号备用。病例来源于 2014 年 12 月至 2019 年 12 月广东省中医院、中山市陈星海医院就诊的 III B/IV 期非小细胞肺癌 EGFR 野生型患者, 按患者进入临床时的顺序对应的随机信封编号, 取随机卡进行分组治疗。最终纳入分析患者共 74 例, 其中西医组 24 例, 中医组 23 例, 联合组 27 例。西医组中男 18 例, 女 6 例; 平均年龄 (60.63 ± 9.45) 岁; PS 评分 0 分者 6 例, 1 分者 13 例, 2 分者 5 例; TNM 分期 III B 期者 3 例, IV 期者 21 例; 病理分型腺癌 18 例, 鳞癌 3 例, 淋巴上皮样癌 2 例, 其他 1 例。中医组中男 16 例, 女 7 例; 平均年龄 (58.04 ± 8.76) 岁; PS 评分 0 分者 8 例, 1 分者 14 例, 2 分者 1 例; TNM 分期 III B 期者 7 例, IV 期者 16 例; 病理分型腺癌 19 例, 鳞癌 3 例, 淋巴上皮样癌 1 例, 其他 0 例。联合组中男 18 例, 女 9 例; 平均年龄 (60.62 ± 9.49) 岁; PS 评分 0 分者 7 例, 1 分者 18 例, 2 分者 2 例; TNM 分期 III B 期者 7 例, IV 期者 20 例; 病理分型腺癌 17 例, 鳞癌 10 例, 淋巴上皮样癌 0 例, 其他 0 例。各组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究方案经广东省中医院伦理委员会审议批准, 批件号: 广东省中医院伦理委员会 B2015-146-01。

2 方法

2.1 治疗方法

西医组给予替吉奥胶囊 (山东新时代药业有限公司, 国药准字 H20100150, 每粒 20 mg, 每粒含替加氟 20 mg、吉美嘧啶 5.8 mg 与奥替拉西钾 19.6 mg) 口服, 体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$ 者每次 40 mg, $1.25 \text{ m}^2 \leq \text{体表面积} < 1.5 \text{ m}^2$ 者每次 50 mg, 体表面积 $\geq 1.5 \text{ m}^2$ 者每次 60 mg, 每日 2 次, 于早、晚饭后口服, 连续 14 天, 后停药 7 天, 此为 1 个疗程。

重复用药直至肿瘤进展或副反应无法耐受或死亡。

中医组给予消积饮口服, 处方: 全蝎 10 g, 白花蛇舌草 30 g, 半枝莲 30 g, 蜈蚣 3 条, 黄芪 30 g, 灵芝 15 g, 补骨脂 15 g, 莪术 20 g, 大黄 10 g。药物由广东省中医院制剂室提供, 每剂 100 ml, 粤药制字 Z20080035。每次 50 ml, 每日 2 次, 于早、晚饭后各服 1 次, 连服 21 天为 1 个疗程。重复用药直至肿瘤进展或副反应无法耐受或死亡。

联合组给予替吉奥联合消积饮治疗, 用法用量同前。重复用药直至肿瘤进展或副反应无法耐受或死亡。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 PFS 定义为随机分组至肿瘤进展时间或患者因任何原因死亡时间。比较各组患者中位 PFS, 并记录患者治疗 3、6 个月时达到 PFS 终点的患者占比, 即 PFS 发生率。

2.2.2 生存质量评价 治疗前及治疗第 (42 ± 3) 天 (设为治疗后) 采用肺癌症状量表 (LCSS)^[1] 评价生存质量, 该量表包括 6 个症状的描述及对肺癌严重程度和对日常生活影响的主观判断, 分值越低生存质量越好。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 定量数据满足正态分布和方差齐性采用方差分析, 否则采用秩和检验 (K-W 检验); 计数资料采用构成比及率表示, 比较采用卡方检验 (确切概率法); 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 选择 Log-rank 检验, 结果用中位 PFS ($P_{25} \sim P_{75}$) 表示。检验水平 $\alpha = 0.05$, 两两比较检验水平校正为 0.017。

3 结果

3.1 各组患者中位 PFS 比较

治疗后西医组中位 PFS 为 2.43 (3.87 ~ 1.60) 个月, 中医组中位 PFS 为 2.77 (7.00 ~ 2.03) 个月, 联合组中位 PFS 为 2.17 (6.67 ~ 1.57) 个月, 各组患者中位 PFS 比较差异无统计学意义 ($P = 0.34$)。3 组患者生存曲线见图 1。

3.2 各组患者治疗 3、6 个月时 PFS 发生率比较

西医组治疗 3 个月时 PFS 发生率为 29.17% (7/24), 治疗 6 个月时为 8.33% (2/24); 中医组治疗 3 个月时 PFS 发生率为 21.74% (5/23), 治疗 6 个月时为 17.39% (4/23); 联合组治疗 3 个月时 PFS 发生率为 29.63% (8/27), 治疗 6 个月时为 25.93% (7/27)。3 组患者治疗 3 个月时 PFS

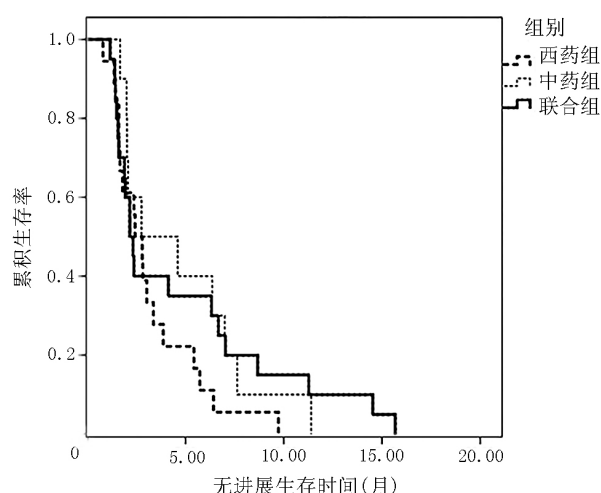


图1 各组ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌表皮生长因子受体野生型患者生存曲线图

发生率和治疗6个月时PFS发生率比较差异均无统计学意义 ($P=0.789$, $P=0.257$)。

3.3 各组骨转移患者中位PFS比较

入组时有骨转移患者22例,其中西医组13例,中医组2例,联合组7例。西医组、联合组患者中位PFS分别为2.57(3.38~1.55)个月和4.00(7.10~2.40)个月,两组比较差异有统计学意义($P=0.021$),表明联合组骨转移患者中位PFS高于西医组。由于中医组骨转移患者例数较少,故不纳入分析。

3.4 各组患者生存质量比较

表1示,西医组患者治疗后LCSS评分较治疗前明显升高($P=0.038$),中医组治疗后LCSS评分与治疗前比较差异无统计学意义($P=0.195$),联合组治疗后LCSS评分较治疗前升高($P=0.046$)。治疗后组间比较,中医组LCSS评分低于西医组($P=0.005$),中医组与联合组、西医组与联合组比较,差异均无统计学意义($P=0.094$, $P=0.130$)。

表1 各组ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌EGFR野生型患者治疗前后LCSS评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
西医组	24	20.5 ± 13.4	29.3 ± 13.8 ^{a)} b)
中医组	23	18.1 ± 9.1	15.9 ± 8.7
联合组	27	22.9 ± 14.2	27.2 ± 16.3 ^{a)}

注: EGFR, 表皮生长因子受体; LCSS, 肺癌症状量表。

a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与中医组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

4 讨论

维持治疗是改善肺癌患者生存的重要治疗方

式,替吉奥是口服的氟尿嘧啶衍生物,由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾组成,其单药一线治疗晚期肺癌的中位PFS可达10.2个月^[12],二线治疗晚期肺癌的中位PFS可达8.2个月^[13]。然而,口服替吉奥还是静脉给药都具有不同程度的皮肤毒性、血液学毒性和消化道反应^[14],可能导致患者体力状态和生存质量下降,失去后续治疗机会或影响后续治疗的依从性。另外,随着精准医学的到来,维持治疗也应该选择更为精准的模式。因此,本研究选择EGFR野生型、ⅢB/Ⅳ期患者进行观察研究。

中医药是现代医学治疗肺癌的重要替代和补充,已有研究证实中医药可用于肺癌治疗的各个时期^[15-16]。作为维持治疗,中医药能稳定瘤体,延长无进展时间,尤其在改善生活质量,保障后续治疗方面具有突出优势^[17]。消积饮以黄芪、补骨脂、灵芝为君药,扶助正气;白花蛇舌草、蜈蚣、全蝎、莪术为臣药,清热解毒、活血破瘀散结,共同攻伐邪毒;大黄为佐药,泻热通肠、逐瘀通经、凉血解毒,使热毒痰瘀有出路。诸药合方,兼顾扶正与祛邪。前期研究结果提示,消积饮对晚期非小细胞肺癌的生长有一定抑制作用,与化疗联合应用能提高疾病控制率^[18],可使患者生存时间及生活质量获益^[19]。另有多项基础研究^[20-22]证实,消积饮能抗血管生成,抑制肺癌细胞生长,并可发挥协同效应增强吉非替尼和顺铂的抗肿瘤活性。

本研究针对ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌EGFR野生型患者一线化疗后分别给予消积饮、替吉奥胶囊以及两者联合用药作为维持治疗,结果显示,消积饮取得了和替吉奥胶囊相似的疗效。同时与替吉奥胶囊比较可改善患者的生存质量,消积饮治疗前后生存质量无差异。在骨转移患者接受消积饮联合化疗的中位PFS可达4.00个月,高于西医组,提示消积饮可能延缓疾病进展。本研究中,中医组治疗前后生存质量差异无统计学意义,可能因为样本量小的原因。另外,因为替吉奥胶囊不是晚期肺癌维持治疗的标准治疗方案,故下一步可扩大样本量,以标准维持治疗为阳性对照设计随机对照研究,进一步验证消积饮作为晚期肺癌维持治疗的疗效。

参考文献

- BRAY F, JACQUES F, ISABELLE S, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- 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 randomised, double-blind, phase 3 study [J]. Lancet, 2009, 374(9699): 1432-1440.
- [5] FEDERICO C, TUDOR C, LILIA S, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2009, 11(6): 521-529.
- [6] 遼敏, 陈志坚, 何春霞. 消积饮对晚期非小细胞肺癌患者生存质量影响的研究 [J]. 新中医, 2012, 44(7): 61-63.
- [7] 刘宇龙. 消积饮联用化疗药抗肺癌根治术后复发转移作用的临床研究 [J]. 新中医, 2004, 36(11): 26-28.
- [8] ZHAO S, WU J, TANG Q, et al. Chinese herbal medicine Xiaoji decoction inhibited growth of lung cancer cells through AMPK α -mediated inhibition of Sp1 and DNA methyltransferase 1 [J]. J Ethnopharmacology, 2016, 181: 172-181. doi: 10.1016/j.jep.2016.01.041.
- [9] DETTERBECK FC, BOFFA DJ, TANOUE LT. The new lung cancer staging system [J]. Chest, 2009, 136(1): 260-271.
- [10] MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [11] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [12] SORENSEN JB, KLEE M, PALSHOF T, et al. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study [J]. Br J Cancer, 1993, 67(4): 773-775.
- [13] HOLLEN PJ, GRALLA RJ, KRIS MG, et al. Normative data and trends in quality of life from the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) [J]. Support Care Cancer, 1999, 7(3): 140-148.
- [14] YUMINE K, KAWALLARA M, SEGAWA Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil. In advanced non-small-cell lung cancer [J]. Bri J Cancer, 2001, 85(7): 939-943.
- [15] TOTANI Y, SAITO Y, HAYASHI M, et al. A phase II study of S-1 monotherapy as second-line treatment for advanced non small cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(6): 1181-1185.
- [16] OKAMOTO I, NISHIMURA T, MIYAZAKI M, et al. Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan for advanced non-small cell lung cancer: west Japan thoracic oncology group 3505 [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(16): 5250-5254.
- [17] 林丽珠, 周岱翰, 孙玲玲, 等. 中晚期肺癌中医综合治疗体系构建及推广应用 [J]. 中国科技成果, 2019(12): 65-66.
- [18] 吴万垠. 辨病辨证对症相结合补充与替代治疗恶性肿瘤 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1029-1031.
- [19] 侯炜, 王兵, 颜琳琳. 肺癌的中医药维持治疗思路 [J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 295-298.
- [20] 李柳宁, 李倩, 何春霞, 等. 消积饮对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF 和肿瘤生长转移的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 212-216.
- [21] 柴小姝. 消积饮维持治疗晚期肺癌及其对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路影响的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [22] 何春霞, 李柳宁, 柴小姝, 等. 消积饮治疗晚期非小细胞肺癌对循环血管内皮细胞影响的临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1659-1662.
- [23] WU J, TANG Q, REN X, et al. Reciprocal interaction of HOTAIR and SP1 together enhance the ability of Xiaoji decoction and gefitinib to inhibit EP4 expression [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 237: 128-140. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.27.
- [24] WU J, MA C, TANG X, et al. The regulation and interaction of PVT1 and miR181a-5p contributes to the repression of SP1 expression by the combination of XJD decoction and cisplatin in human lung cancer cells [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109632. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109632.

The Effects of Xiaoji Beverage (消积饮) on Progression Free Survival Time and Quality of Life in Stage III B/IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Wild-Type

QU Yanchun^{1,2}, LI Wenzhu¹, LIN Zuan³, LI Haipeng⁴, XIAO Zhenzhen¹, LIU Lirong¹, LI Yong¹, ZHU Yanjuan^{1,3}, LIU Yihong¹, HOU Fangfang¹, CHEN Xian¹, CHANG Xuesong¹, ZHANG Haibo¹

1. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510120; 2. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine; 3. Sun Yat-sen University Cancer Center; 4. Guangdong Agricultural Reclamation Center Hospital

ABSTRACT Objective To evaluate the effect of Xiaoji Beverage (消积饮) as a maintenance treatment on quality

of life in stage III B/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) wild-type. **Methods** Seventy-four NSCLC patients with EGFR wild-type were randomly divided into three groups, with 23 patients in the traditional Chinese medicine (TCM) group, 24 patients in the western medicine (WM) group, and 27 patients in the combination group. *Xiaoji Beverage* was orally administered in TCM group, one dose daily, for 21 days as a course. Tiggio capsules were orally taken in WM group, with dosage calculated based on body surface area, twice daily for 14 days, and a medication stop for 7 days, totally 21 days as a course. The combination group provided *Xiaoji Beverage* plus tiggio capsules, and the administration ways were the same as the other two groups. Patients received treatment until the cancer had progressed, or side effects became intolerable, or patients had died. The first quartile (25%), median (50%), and third quartile (75%) progression free survival (PFS) time were calculated, as well as the 3-month and 6-month PFS rates. Lung cancer symptom scale (LCSS) was used to evaluate the quality of life before and after treatment [42 ± 3) days]. **Results** There were no statistically significant differences among three groups in PFS time ($P=0.34$). The 3-month PFS rate of WM group, TCM group and combination group were 29.17% , 21.74% and 29.63% respectively ($P=0.789$), and the 6-month PFS rate of three groups were 8.33% , 17.39% , and 25.93% respectively ($P=0.257$); the comparison among three groups in 3-month PFS rate and 6-month PFS rate were not statistically significant. The LCSS scores significantly increased after treatment compared to before treatment in WM group ($P=0.038$) and in combination group ($P=0.046$), while there was no difference in TCM group ($P=0.195$). After treatment, the LCSS score of TCM group was significantly lower than that of WM group ($P=0.005$). **Conclusion** *Xiaoji Beverage*, as a maintenance treatment for stage III B/IV NSCLC patients with EGFR wild-type, can prolong the progression free survival time, and is better than tiggio capsules in improving the quality of life.

Keywords non-small cell lung cancer; *Xiaoji Beverage* (消积饮); tiggio capsules; epidermal growth factor receptor wild-type; progression free survival time; quality of life

(收稿日期: 2020 - 04 - 09; 修回日期: 2020 - 10 - 13)

编辑: 叶 晨