

中医药维持治疗晚期非小细胞肺癌的可行性探讨

Feasibility of Traditional Chinese Medicine as Maintenance Therapy for
Advanced Non-small Cell Lung Cancer
LI Hui-jie, QI Yuan-fu, LI Xiu-rong

李慧杰¹, 齐元富², 李秀荣²

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011)

摘要: 晚期非小细胞肺癌维持治疗越来越受肯定, 现以化疗或靶向治疗模式为主, 但化疗药物的毒性蓄积, 甚至过度治疗等问题却成为维持化疗的瓶颈, 靶向药物的价格昂贵也给患者维持带来不便, 中医药治疗晚期肺癌在改善临床症状、提高生活质量及延长生存期方面彰显优势。全文就中医药维持治疗晚期肺癌的可行性作一分析。

关键词: 非小细胞肺癌; 中医药治疗; 维持治疗; 可行性

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)11-0845-03

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的 80%, 由于肿瘤具有隐匿性特点, 不少患者失去了手术机会。NCCN 指南推荐晚期 NSCLC 治疗以放化疗联合为主的模式, 一线标准治疗多予 4~6 个周期含铂双联方案化疗, 而一线治疗取得客观缓解或疾病稳定后能否乘胜追击实施维持治疗并从中获益, 是近年来肺癌学术界讨论的焦点^[1]。中医药治疗晚期肺癌的优势在于能较好地改善患者症状、提高生存质量, 然而, 其在晚期肺癌维持治疗中的可行性则有待进一步探讨。

1 维持治疗概述及现状

维持治疗是指恶性肿瘤患者在完成标准周期治疗, 且疾病得到控制后再接受的延续治疗, 也可以理解为一线治疗的延伸或是提前进行的二线治疗。维持治疗主要目的是控制肿瘤进展、提高治疗有效率及延长患者生存期; 其理论基础是基于 Goldie 假说, 即尽早使用非交叉抑制药物, 在耐药产生前提高杀伤肿瘤细胞的效能, 最大可能优化治疗效果^[2]。现阶段维持治疗在肺癌治疗中的价值、药物选择及维

持治疗时间点等问题尚存争议, 不能手术切除的晚期非小细胞肺癌患者在完成一线化疗 4~6 个周期达到疾病控制后的人群是其主要应用者, 且维持治疗所选药物以有效、低毒为主, 治疗形式包括继续维持治疗与换药维持治疗两种^[3,4]。

NSCLC 维持治疗以化疗及靶向治疗为主, 较热门的药物有培美曲塞、健择、多西他赛、厄洛替尼、吉非替尼等。Ciuleanu 等^[5]进行的 JMEN 研究结果显示培美曲塞单药维持治疗可显著性改善 NSCLC 无进展生存期, 安全性好, III/IV 度毒副反应发生率低。我国的肺癌患者应用状况与该研究结果类似, 且培美曲塞被推荐用于一线含铂类化疗结束后无进展的晚期 NSCLC 非鳞癌患者的维持治疗也明确发布于 2009 版《NCCN 指南》中^[3]。中欧肿瘤协作组研究的一项 III 期临床试验结果表明, 相比于单纯支持治疗而言, 单药健择维持化疗在改善疾病进展时间, 减轻毒性反应, 延长中位生存期方面更具优势^[6]。国内刘振千等^[7]对 166 例 III B/IV 期 NSCLC 患者予以 PC 方案化疗 4 个周期后, 对 CR、PR 患者进行支持治疗或紫杉醇单药维持化疗, 结果显示与支持治疗组相比, 紫杉醇维持组中位疾病进展时间显著延长 ($P < 0.05$), 其 1、2 年生存率分别为 65% 和 24%, 而支持组则为 59% 和 20%, 值得注意的是维持化疗期的毒

收稿日期: 2012-06-23; 修回日期: 2012-08-23
E-mail: 2008lihuijie@163.com

副反应虽然与诱导化疗相似,但发生率增高,血液学毒性是主要的毒副反应。SATURN 研究设计是在晚期 NSCLC 一线标准含铂 4 个周期化疗后,对疾病无进展者予以厄洛替尼维持治疗,并设安慰剂对照组,结果显示厄洛替尼组的 PFS 明显延长,亚组分析显示不同人种、性别、吸烟情况、病理类型、EGFR 野生型或突变型者均可获益^[8]。WJTOG 进行了吉非替尼维持治疗肺癌的Ⅲ期随机对照临床试验,结果显示吉非替尼维持治疗提高了无进展生存期 ($P<0.001$),总体生存期虽无显著性延长,但腺癌患者较其他病理类型者有生存获益,提示晚期 NSCLC 尤其是腺癌者,应用其维持治疗有一定优势^[9]。

但不管是化疗维持还是靶向维持在晚期肺癌维持治疗中尚存争议,问题在于化疗药物的毒性蓄积及过度治疗等使化疗维持遇到了瓶颈,而靶向药物的价格昂贵也使部分患者备受压力。不少研究表明,中医药在延长肿瘤患者生存期方面独具优势,开展中医药在晚期恶性肿瘤维持治疗领域的研究可能成为其综合治疗的有益补充。

2 中医药维持治疗的理论基础

中医“治未病”思想源于《内经》,经过长期的实践,逐步构成了“未病先防、已病防变、瘥后防复”的丰富理论体系,并形成了独具特色的防治方法。中医药治疗恶性肿瘤有着悠久的历史,“治未病”思想贯穿于中医药防治肿瘤的始终。具体而言,影响肿瘤患者复发转移的残存癌细胞符合中医“余毒”、“伏邪”致病学说,肿瘤经手术、放化疗后,邪气虽渐消,但仍有癌毒蛰伏体内,成为“余毒”、“伏邪”。癌毒之邪其性走串,易乘虚鸱张而余薪复燃,四行旁窜,残余癌毒与人体正气相争,正胜邪退,疾病趋于稳定好转;正不抑邪,肿瘤则复发转移^[10]。加之外感六淫、七情内伤、过劳以及治疗时攻伐太过等多种因素影响,可进一步加重正气亏虚,蛰伏之余毒、伏邪乘虚而进,导致肿瘤复发转移。

在“治未病”思想指导下,基于中医“余毒伏邪”理论,肿瘤患者术后、放化疗后予以中医药巩固治疗体现了中医重视疾病转变规律,这种“务必先安未受邪之地”的防病思想用于预防肿瘤复发转移具有重要的临床意义。

3 中医药维持治疗的可行性

中药汤剂与中成药早已广泛应用于化疗缓解后的晚期 NSCLC 患者,并取得了一定的疗效,实际上这就是一种维持治疗,但缺乏作为维持治疗方面的大型临床研究支持论证。近年来,随着中医药事业的发展及对维持治疗认识的不断深入,引起了国内专家的重视,并进行了一定规模的中医药维持治疗晚期肺癌的临床观察研究。

南方医院肿瘤中心的一项以中药作为 NSCLC 的巩固性维持治疗的非随机对照研究发现,162 例中医药维持治疗晚期 NSCLC 患者的 2、3 年生存率明显高于对照组,中位生存期也延长了 6 个月 ($P<0.05$)^[11]。邹增城等^[12]对于经含铂两药一线化疗后获得 CR、PR 或 NC 的晚期 NSCLC 患者予以扶正抗癌方维持治疗,在无疾病进展时间及中位生存时间上获得良好的获益,无疾病进展时间为 6.2 个月,中位生存时间为 15.1 个月,大大缓解了患者临床症状,提高了生活质量。凌士亮^[13]应用并评价了中药健脾化痰汤维持治疗晚期 NSCLC 的有效性 & 安全性,结果表明其有效率为 7.7%,疾病控制率为 53.8%,中位生存时间为 17 个月,中位 PFS 时间为 11.5 个月,安全有效。柴小姝等^[14]观察研究了中药消积饮维持治疗晚期 NSCLC,治疗组和对对照组中位生存期分别为 193d、98d ($P<0.01$),PFS 分别为 152d、76d ($P<0.01$),提示消积饮维持治疗可延长中晚期 NSCLC 患者中位生存期及无进展生存期。刘志臻等^[15]采用随机对照试验方法观察肺泰胶囊维持治疗中晚期 NSCLC 患者的疗效,结果显示肺泰胶囊组患者的无疾病进展生存期较对照组延长了 1.5 个月(6.23 个月 vs 4.67 个月, $P<0.05$),未发生不安全事件。席彩霞等^[16]通过观察鹤蟾片维持治疗中晚期 NSCLC 的临床疗效,探讨了鹤蟾片对患者 PFS 的影响,结果证实中药鹤蟾片维持治疗中晚期 NSCLC 安全有效,可明显改善患者症状,最终生存获益。姜怡等^[17]设计中医综合方案维持治疗晚期 NSCLC,结果显示与对照组相比,治疗组延长疾病进展时间 23d($P<0.05$),生活质量改善明显,说明中医综合方案维持治疗晚期 NSCLC 在延长疾病进展时间方面具有与单药维持化疗相当的疗效,在提高生活质量方面更具优势。

以上各项临床研究虽方药不一,但均初步证实

了中医药在晚期 NSCLC 维持治疗中的可行性,同时彰显了中医辨证论治的博大精深,但需要扩大样本量进一步肯定其疗效。

4 小 结

晚期非小细胞肺癌的维持治疗不断深入,化疗药物培美曲塞、吉西他滨、多西他赛维持治疗都取得了一定疗效,靶向药物的维持治疗也显示了令人鼓舞的结果,中医药在维持治疗方面也受到了重视,但需要大型临床研究寻求更多的循证医学的证据,其可行性、规范性,甚至推广性的结果值得我们期待。

参考文献:

- [1] Grossi F, Aita M, Follador A, et al. Sequential, alternating, and maintenance consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of the literature [J]. *Oncologist*, 2007, 12(4): 451-464.
- [2] 朱英霞, 欧阳学农. 中晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(10): 760-763.
- [3] 屠小龙, 舒琦瑾. 晚期非小细胞肺癌的维持治疗进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(8): 595-599.
- [4] 程婷婷, 杨谨. 晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 20(18): 1651-1655.
- [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 randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2009, 374(9699): 1432-1440.
- [6] 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.
- [7] 刘振千, 陈韦, 冯华松. 43 例晚期非小细胞肺癌患者维持化疗的疗效分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(3): 431-434.
- [8] Muir VJ, Dhillon S. Erlotinib: as maintenance monotherapy in non-small-cell lung cancer[J]. *Bio Drugs*, 2011, 25(3): 139-146.
- [9] Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203)[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 753-760.
- [10] 李秀荣. 平移合剂抗肿瘤术后转移的临床与实验研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2004. 91-92.
- [11] 薛娜, 林洪生. 晚期非小细胞肺癌的中医维持治疗[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(1): 1-5.
- [12] 邹增城. 扶正抗癌方维持治疗晚期非小细胞肺癌的疗效研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011. 35-37.
- [13] 凌士亮. 中药维持治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *中医药临床杂志*, 2010, 22(5): 390-391.
- [14] 柴小妹, 何春霞, 吴万垠, 等. 消积饮维持治疗晚期非小细胞肺癌对生存期的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(10): 2547-2548.
- [15] 刘志臻, 余宗阳, 欧阳学农, 等. 肺泰胶囊维持治疗对中晚期非小细胞肺癌无进展生存期的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(4): 344-346.
- [16] 席彩霞, 杨国泉, 李正国, 等. 鹤蟾片维持治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 38(10): 1170-1172.
- [17] 姜怡, 刘苓霜, 李春杰, 等. 中医综合方案维持治疗晚期非小细胞肺癌对疾病进展时间和生活质量的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 30(10): 1311-1316.