

循证医学与肺癌治疗

徐振晔

(上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海 200032)

[摘要] 中医在肺癌治疗中十分重视证候。证是证据,候是外观,是病人的临床表现。从四诊获取信息、证据后,进行辨证治疗。中医学还十分重视肿瘤医学文献的收集和整理,也注重名著、医案在临床中的指导作用。中医学在这些方面和循证医学强调从文献所获取的系统信息指导临床有异曲同工之妙。中医肿瘤学与循证医学关系源远流长。中医中药治疗肺癌已有许多取得较好疗效的临床报道,其成绩是可喜的,但或多或少存在方法学方面的问题。例如随机方法过于随便,两组基线缺少可比性;缺乏大样本、多中心、双盲随机化对照的临床试验;在对照物的选择上也存在一些问题,如有些阳性对照物本身的临床疗效就是个问题;还存在着对病例近期疗效判定不太严格的问题,所统计的近期疗效(CR + PR)存在样本误差。当然中医中药治疗肺癌有它的优势和特色,其主要特点是能控制病灶生长或使病灶生长缓慢,与此同时,患者的体征、症状有明显的改善,生活质量有明显的提高,生存期有明显的延长。“生存率作为金标准”,这对中医中药来说有其特定的价值。只有按照循证医学的规律,选择多个中心(中医医院、西医医院共同参与),采用公认的西医治疗方案以及按照盲法、严格随机化对照原则,探索出一套适合中国国情,中西合璧,治疗控制晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的生长和转移,防止早中期 NSCLC 术后复发和转移的新的治疗策略,这样的科研结论才具有更高的科学性,中医中药才能进一步走向世界。

[关键词] 循证医学;肺癌;中医药疗法

[中图分类号] R242;R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2003)02-0151-04

Evidence-based medicine and treatment of lung cancer

XU Zhen-Ye

(Department of Tumor, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 20032, China)

[ABSTRACT] Traditional Chinese medicine (TCM) thinks highly of Zheng Hou in the treatment of lung cancer. Zheng is evidence. Hou is clinical manifestations. After obtaining information and evidence of patients by means of the four diagnostic methods, doctors treat patients by syndrome differentiation. In TCM, the collection and study of medical literature of tumor are emphasized. Medical classics and successful treatment of certain cases are used to guide clinical treatment. Such practice of TCM is similar to that of evidence-based medicine (EBM). Oncology of TCM and EBM are all of ancient origin. There are many clinical reports of satisfactory curative effects in treating lung cancer by TCM. But there are still many problems in methodology, such as careless random method, incomparability in base line, and deficiency of large exponent, multicenter, blind method or randomization. Sometimes the effects of control drugs are incredible. The determination of near effect is not strict. There are exponent errors in statistics of near effect (CR + PR). Certainly, treatment of lung cancer by TCM has its uniqueness. The main characteristic of treatment by TCM is that it can restrain or slow the growth of tumor. At the same time, physical signs, symptoms and quality of life can be improved, and survival period is prolonged. "Survival rate is the golden standard". If we can explore a new treatment strategy to control the growth and metastasis of advanced NSCLC and prevent relapse and metastasis of earlier period or metaphase NSCLC by the method of binding TCM and west medicine under the rules of EBM, such as multicenter (TCM hospital and western medicine hospital), blind method, strict randomization and control, the conclusion of the study will be more scientific.

[KEY WORDS] evidence-based medicine; lung cancer; therapeutics, traditional Chinese medicine

[J Chin Integr Med, 2003, 1(2): 151-154]

循证医学(evidence-based medicine, EBM)是国外近年来迅速兴起的一门新学科,它的出现将使临床医学的实践和研究发生巨大的转变。在肺癌的治疗上,医师的行医模式将逐渐由以经验、判断、推论为基础的经验医学(experience-based medicine)向

EBM 过渡转化,将为病人提供最佳的医疗服务。

1 肺癌临床研究面临的困惑

已有报道表明, I、II 期肺癌行外科手术治疗的生存率最高,但尚无在具有可比性的患者中将手术与放疗进行比较的现代随机研究^[1]。有些作者认为所观察到的手术和放疗疗效的差别,部分原因是病例选择性偏倚所致,因为在很多情况下,选择放疗的患者一般情况较差,较少有严格的分期,而且肺功能较差,并合并其他伴随疾病^[2]。在早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的首选治疗上,近年来仍有不同疗法,如认为过去放疗设备落后照射剂量不足等。现代的系列研究观察了 I、II 期肺癌患者所给剂量和剂量增加与肿瘤大小、局部控制以及生存率之间的联系。有些作者报道:对 < 3 cm(T1)的肿瘤,当给予 65 Gy 或更高的剂量时,根治性放疗是一种有效的方法,其完全缓解率、局部控制率和无瘤生存率均较高,几乎可与某些外科研究结果相比^[3]。

NSCLC 术后辅助放疗也有不同的研究结果。美国著名的 Mayo 医院^[4]的一项回顾性研究,把 224 名接受术后放疗治疗的病人,按术后复发危险性的高低和生存情况分成高危险、中危险、低危险 3 个组进行分析,结论是高、中危险组的病人能从术后放疗中受益,而低危险组的病人则疗效不确切。1998 年 Mayer 等^[5]报道 3 155 名 NSCLC 病人的随机研究,结论为尽管目前的结果还没有统计学意义($P = 0.07$),但术后放疗治疗有趋于可能延长总生存率和无复发率的作用。1986 年肺癌研究所^[6]报道 230 例非小细胞肺癌病人术后放疗治疗的随机研究,结论是术后放疗能减少 N2 病人的复发,但不能提高生存率。相隔 10 年后,1996 年 Stephens 等^[7]报道了 16 个中心 308 名病人的随机研究,结论是术后放疗治疗能减少和推迟局部复发和骨转移,但不能提高生存率。钱浩等^[8]、王瑞芝等^[9]报道:如果手术切除彻底,无残留淋巴结,非小细胞肺癌术后做不做放疗对生存率无影响。可以看出,来自不同国家、不同研究时间的结论和看法不尽相同,或得出完全不同的结果。这些资料证明 NSCLC 术后是否辅助放疗仍有争论。

尽管已证实某些生物免疫治疗方法可调节患者的免疫功能,但是尚未证实哪一种免疫制剂或方法能诱导肿瘤消退或者改善上皮性肺癌患者的生存。已有的资料显示,新试验的非特异性免疫刺激剂均不能改善非小细胞肺癌的症状、有效率和生存期。可我们一直沿用这些或其他有争议的方案来治疗肺癌病人,这对病人、对医学资源、对肺癌的深入研究

和发展都不利。可能也是导致肺癌生存率未有较大变化的重要原因。

通过对上述有关完全性切除的非小细胞肺癌术后放射治疗文献的剖析,对同一问题可得出不同的结论,其中一个值得考虑的因素是研究对象的数量是否足够。如期望通过术后放射治疗,把非小细胞肺癌的 5 年生存率从 50% 提高到 60%,即提高 10% 的绝对生存率,那么需要 900 例的研究才能从统计学角度回答辅助性放射治疗是否有价值。如果要把生存率从 5% 提高到 55%,则需要 3 500 例的研究对象^[10]。这不仅需要联合世界范围内多中心研究,更需要按照循证医学的基本要求对研究方案进行设计与实施。从而使获得的结果为肺癌临床决策或者为未来的研究决策提供强有力的依据。

2 循证医学的基本概念

循证医学是近年来在临床医学实践中发展起来的一门新兴临床学科。1992 年美国医学会杂志 JAMA 第 17 期首先提出了循证医学的基本概念,即“应用最佳证据,通过谨慎、准确而明确的确认与评估,做出医学决策的实践活动”。它是一种以“证据为基础”的概念和模式,遵循客观证据是循证医学的本质所在,其基本过程包括确定问题、寻求证据、评估证据、确定最佳证据、应用证据,而对证据进行系统评价(systematic review)则是关键所在。系统评价是循证医学研究工作的基础,系统评价的结果就是循证医学的证据。系统评价应遵循多中心、大样本、随机化、盲法和对照设计的原则。

目前为止,随机对照临床试验仍然是医学界所公认的能对干预措施有效性评价提供最有力支持的研究方法。随机对照中一个重要的问题是对病例的选择、排除、中途退出都必须有严格的标准,观察指标必须明朗和具有可测定性,生存率应作金标准,随访观察的合理安排和统计学方法的设计应用均需包括在研究方案中。研究方案一旦确定,在整个研究过程中应维持基本不变,非改变不可的要提出充分的理由并经过详细的论证^[11]。

采用循证医学方法必须“自觉地、准确地、公正地根据现有最好的证据来决定对每一个病人的选择”。而在临床治疗上,往往基于专家意见的临床指引,然后根据专家的建议制定出相应的指引用于规范临床。专家的意见之所以能作为临床指引,在于专家丰富的临床经验,对医学进展的了解,甚至对未发表研究结果的预见,对科学依据的合理解释。在决策过程中能够运用他们的经验和知识来综合各个方面的意见以指导治疗。但从系统方法的角度看,

基于专家意见的临床指引,仍是种非结构化、非正式化的指引。其缺陷主要表现在专家的意见往往是经验性的,主观色彩比较浓^[11]。且在实际工作中几个专家的意见也不尽相同,甚至完全相反。一个专家的一些意见随着研究的深入,时间的推移出现前后相悖。实施循证医学模式,使我们将临床试验的证据融合到日常肺癌治疗实践中,改变医师的个人习惯和行为,对提高临床肺癌医疗水平将产生重大影响。但医生在临床实践中,如何做到科学证据与具体病例的融合,亦即普遍与个体的统一,尚有许多问题需要探讨和不断完善。

3 循证医学在中医中药治疗 NSCLC 研究中的应用

中医学的精髓是辨证施治,它集中体现了中医学对人体生理、病理规律的认识和临床治疗水平,是有别于现代医学诊疗体系的一大特色和优势。辨证是论治的前提,证候是疾病过程中某一阶段机体对内外致病因素作出的综合反应,在客观上表现为特定的症状、体征的有机组合,是从整体观出发对疾病内在变化的概括。抓住证候这一关键环节开展临床研究,有可能带动临床其他领域的进展,并推动中医药学术的发展。中医学在其发展的过程中也十分重视运用中医药理论,获取临床证据。中医在肺癌治疗中十分重视证候。证是证据,候是外观,是病人的临床表现。从四诊获取信息、证据后,进行辨证施治。中医学还十分重视肿瘤医学文献收集和整理,并强调历代名著、医案在实践上的指导作用。中医学在这些方面和循证医学强调从文献所获取的系统信息指导临床具有异曲同工之妙^[12]。中医学与循证医学关系源远流长。确实,中医药学的传统研究方法对中医药理论体系和诊疗体系的形成和发展发挥了十分重要的作用。中医学的形成和发展正是中医学独具特色的思维模式和研究方法结合的过程。中医药传统科研方法着重于宏观性、整体性和直观性。近几十年来中西医结合的临床研究已取得了可喜的进步。陈可翼等^[13]总结《中国中西医结合杂志》自创刊起至 1996 年第 12 期止,其发表全文型有关临床疗效的文章 1687 篇,符合随机对照实验(randomized controlled trial, RCT)的 414 篇(占 25%);随着年代的增长,RCT 占临床疗效文章的比重越来越大。迄今为止,系统地对中医药进行研究只有 20 余年历史,但从上述材料中已不难从数量及质量上看出中医药临床的进展。

对中医中药治疗肺癌作出重要贡献的康莱特注射液,先后经过全国多中心随机对照 600 多例原发

性支气管肺癌较大样本的、期临床研究,并由全国数十家单位报告了该药治疗肺癌等恶性肿瘤的疗效,有效率在 12.15% 左右。而且康莱特组能够明显改善患者临床主要症状,症状改善总有效率为 78.97%,对胸痛、神疲乏力、咳嗽、气急等症状改善较明显。治疗后能够提高患者生存质量,改善机体免疫功能。

治疗肺癌三类新药金复康口服液随机对照,3 个医疗单位治疗 290 例原发性非小细胞肺癌,显示具有良好的稳定病灶,改善生存质量的作用。

还有许多有关中医中药治疗肺癌的报道,但或多或少存在着方法学方面的问题,如随机方法过于随便,两组基线缺少可比性;缺乏大样本、多中心、双盲、严格随机对照的临床试验;在对照药物的选择上也存在一些问题,如有些阳性对照药物本身的临床疗效就是个问题。建议对某些药物再评估,必要时应当在临床疗效的评估上采用安慰剂对照^[13]。一些作者对病例的近期疗效判定不太严格,所统计的近期疗效(CR + PR)存在着样本误差。当然,中医中药治疗肺癌有它的优势和特色。其主要特点是能控制病灶生长,或使病灶生长缓慢。与此同时,患者的症状有明显的改善,生活质量有明显的提高,生存期有明显的延长。“生存率作为金标准”,这对中医中药来说有其特定的价值。早、中期肺癌治疗失败的原因是术后复发和转移,中医中药在临床与实验上发现具有良好的抗转移作用。可以预见中医中药在抗 NSCLC 术后复发的研究中将扮演着十分重要的作用。

同样,中医中药配合手术、放疗、化疗治疗肺癌,无论在临床上,或者在实验方面,显示其有抗肿瘤复发和转移的作用。中医中药对放疗、化疗有增敏解毒作用。通过实验,欣喜地发现一些中药有抗化疗耐药的作用^[14]。可以预见,中医中药在多学科综合治疗肺癌中将发挥更重要的作用。

但目前许多作者所报道的样本数量少,缺少随机对照,更鲜见双盲法的临床研究及可重复的研究报告。这使中医中药在多学科综合治疗肺癌中的作用未有信服的依据,也是阻碍它进一步发展,乃至推向世界的一个十分重要的原因。因此,中医中药治疗肺癌必须符合循证医学的要求,其科研结论才具有更高的科学性。

但是我们应该认识到中医中药研究的基础比较薄弱,接受现代科学的研究方法时间相对较晚,对严格的科研设计方法还没有完全适应,或者说还不太重视使用完全随机、对照、盲法的科学方法从事临床研究,对于医学文献的研究还处于描述性综述,缺乏

系统性分析。中医肿瘤临床工作者更应认识学习,克服一些心理上的障碍。我们可以断言,循证医学在中医药研究中广泛应用的时候也是中医药真正走向世界的时候^[13]。

[参考文献]

- 1 Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, *et al* .A randomized phase I II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60 .0 Gy to 79 .2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69 .6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11 [J] . J Clin Oncol, 1990 ,8(9) :1543-1555 .
- 2 Sandler HM, Curran WJ Jr, Turrisi AT 3rd . The influence of tumor size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer[J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990 ,19(1) :9-13 .
- 3 Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, *et al* .Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication[J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993 ,27(3) :507-516 .
- 4 Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, *et al* .Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks[J] . Ann Thorac Surg, 1997 ,64(5) :1402-1407 ; discussion, 1407-1408 .
- 5 Mayer R, Smolle-Juettner FM, Szolar D, *et al* . Post-

- operative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer[J] .Chest, 1997 ,112(4) :954-959 .
- 6 The Lung Cancer Study Group . Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage and stage epidermoid cancer of the lung [J] .N Engl J Med, 1986 ,315(22) :1377-1381 .
- 7 Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, *et al* . The role of postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a multicenter randomized trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease [J] .Br J Cancer , 1996 ,74(4) :632-639 .
- 8 钱 浩,蒋国梁,王丽娟,等 .非小细胞肺癌术后放疗 511 例分析[J] .中华放射肿瘤学杂志, 1993 ,2(4) :235-237 .
- 9 王瑞芝,李明淑,邓晓芹,等 .非小细胞肺癌不同治疗方法分析[J] .中华放射肿瘤学杂志, 1995 ,4(1) :34-36 .
- 10 Liberati A . The potential and limitations of evidence-based medicine [A] .In: Asco Educational Book [M] . 1998 446-450 .
- 11 吴一龙 肺癌临床研究的方式、方法、方向[J] 医学与哲学, 2000 ,21(3) :1-5 .
- 12 赖世隆,胡镜清,郭新峰 .循证医学与中医药临床研究 [J] .广州中医药大学学报, 2000 ,17(1) :1-8 .
- 13 陈可翼,宋 军 .循证医学的提出对中西医结合的启发 [J] .中国中西医结合杂志, 1999 ,19(11) :643-644 .
- 14 沙慧芳,苏建中,包国良,等 .小鼠 Lewis 肺癌耐药细胞株的逆转研究 [A] .见:中国肿瘤耐药与肿瘤化疗研究进展(全国肿瘤耐药与肿瘤化疗药物应用学术会议论文汇编)[C] 2001 .149 .

[收稿日期] 2003-01-09 [本文编辑] 凌昌全

(上接第 131 页)

湖北省中西医结合学会 通讯地址:430064 武汉市武昌区丁家桥 100 号
 联系人:刘景康 电话:(027)87893467
 湖南省中西医结合学会 通讯地址:410008 长沙市湘雅路 38 号
 联系人:刘祖贞 电话:(0731)4822167
 广东省中西医结合学会 通讯地址:510095 广州市淘金北路 77 号(麓湖阁南塔)4 楼 404 室
 联系人:金世明 电话:(020)83600105
 海南省中西医结合学会 通讯地址:570102 海口市龙华路海南医学院附院中医科
 联系人:韩 平 电话:(0898)66211844
 广西壮族自治区中西医结合学会 通讯地址:530021 南宁市桃源路 35 号
 联系人:李 方 电话:(0771)2803986
 四川省中西医结合学会 通讯地址:610041 成都市文庙西街 80 号
 联系人:李成林 电话:(028)86136576
 重庆市中西医结合学会 通讯地址:400011 重庆市渝中区道门口 40 号
 联系人:马 力 电话:(023)63800302

贵州省中西医结合学会 通讯地址:550002 贵阳市市东路 50 号省中医研究所内
 联系人:李志伟 电话:(0851)5928416
 云南省中西医结合学会 通讯地址:650011 昆明市光华街 120 号
 联系人:葛元靖 电话:(0871)3613387
 陕西省中西医结合学会 通讯地址:710003 西安市西华门 20 号
 联系人:张德兴 电话:(029)7250672
 宁夏回族自治区中西医结合学会 通讯地址:750001 银川市解放西街 101 号
 联系人:王忠和 电话:(0951)5024754
 甘肃省中西医结合学会 通讯地址:730030 兰州市嘉峪关路 438 号
 联系人:戴恩来 电话:(0931)8942372
 青海省中西医结合学会 通讯地址:810012 西宁市南川西路 69 号
 联系人:刘 佳 电话:(0971)6253443
 新疆维吾尔自治区中西医结合学会 通讯地址:830000 乌鲁木齐市黄河路 53 号新疆自治区中医院
 联系人:徐建民 电话:(0991)5813156