

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.03.022

放疗合并中药治疗食管鳞癌的远期疗效

陈志峰¹, 林培中², 宋国慧³, 王 岩³, 丁镇伟², 侯 浚¹

Analysis of Long-term Survival for Radiotherapy Plus Traditional Chinese Medicine for Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Chen Zhifeng¹, Lin Peizhong², Song Guohui³, Wang Yan³, Ding Zhenwei², Hou Jun¹

1. Cancer Institute, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China;

2. Chinese Academy of Medical Sciences Cancer Institute; 3. Cixian Cancer Hospital

Abstract: Objective To investigate the long-term survival for radiotherapy plus traditional Chinese medicine zeng sheng ping (ZSP) for ESCC. **Methods** From June 1988 to December 1999, a prospective observation study was made to investigate how ZSP improved long-term survival of esophageal cancer patients undergoing radiotherapy in High-risk area of esophageal cancer. Two hundred and ten cases with esophageal cancer were selected, among which the treatment group was treated with ZSP, while the control group given no adjuvant therapy. Taking continuous medication for more than 12 months was regarded as effective cases, and the mortality rate endpoint indicators. Cox Proportional Hazards model was used to analyze various to impacts on the long-term survival, which includes clinical stage, gender, age, genetic history of cancer, karnofsky functional status score and smoking, alcohol. **Results** Study showed that 1, 2, 3, 4, 5, 6-year survival rate of patients with stage III and IV, was 80.2%, 50.2%, 42.1%, 27.4%, 17.3% and 14.2% in the treatment group respectively, control group was 76.7%, 41.8%, 18.8%, 15.2%, 10.6% and 9.6%, $P = 0.039$; median survival times was 23.5 months, and 18.9 months, $P = 0.027$. However, the long-term survival and median survival were not statistically significant for the clinical stage I and II. Cox Multivariate analysis showed that the clinical group, tumor stage and genetic history of cancer were independent risk factors. The regression coefficients were: 0.44, 0.32 and 0.28, $P < 0.05$. The percentage of follow-up patients was 93.0%. **Conclusion** ZSP can increase the long-term survival for esophageal squamous cell carcinoma with stage III and IV.

Key words: Traditional chinese medicine; Esophageal squamous cell carcinoma; Radiotherapy; Long-term survival; Cox analysis

摘 要: 目的 探讨中药增生平对食管鳞癌放疗的远期疗效。**方法** 1998 年 6 月—1999 年 12 月在食管癌高发区开展了增生平提高食管癌放疗患者远期生存的前瞻性观察。选择 210 例食管癌患者, 治疗组口服中药增生平, 对照组不予辅助治疗。服药 12 月以上的病例为有效病例, 将死亡率作为终点统计指标。选择临床分期、性别、年龄、Karnofsky 评分、肿瘤遗传史、吸烟、饮酒、吸烟加饮酒为危险因素, 用 Cox 风险比例模型分析各因素对患者远期生存的影响。**结果** 治疗组 III 期和 IV 期患者 1、2、3、4、5、6 年生存率分别是 80.2%、50.2%、42.1%、27.4%、17.3% 和 14.2%; 对照组 76.7%、41.8%、18.8%、15.2%、10.6% 和 9.6%, $P = 0.039$; 中位生存期分别是 23.5 月和 18.9 月, $P = 0.027$ 。但临床 I 期和 II 期的远期生存、中位生存期差异均无统计学意义。Cox 多因素分析提示临床分期、分期和肿瘤遗传史是影响预后的独立危险因素; 其回归系数分别是: 0.44、0.32 和 0.28, $P < 0.05$ 。全组病例随访 93.0%。**结论** 中药增生平可以提高食管鳞癌 III 期和 IV 期远期生存。

关键词: 中药; 食管鳞癌; 放疗; 远期生存; Cox 分析

中图分类号: R735.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2012)03-0335-04

0 引言

食管癌在我国恶性肿瘤死亡中占第四位^[1]。癌化学预防是 80 年代新兴的研究领域, 实践证明它是近期能降低癌发生率和死亡率的重要手段。食管癌

放疗后的患者存在复发和转移的危险, 仍为一组癌高危人群, 需要进行化学预防以防止复发和转移, 从而减少死亡率, 提高生存率。增生平为一种纯中药制剂, 食管癌高发区人群的应用证明, 增生平能降低食管癌前病变这组高危人群的癌变率, 有效防止食管癌的发生^[2-3]。为此我们在食管癌的高发区河北省磁县应用中药增生平, 对食管癌放疗患者进行了临床观察, 现总结如下。

收稿日期: 2011-06-16; 修回日期: 2011-12-31

作者单位: 1. 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院肿瘤研究所; 2. 中国医学科学院肿瘤医院; 3. 河北磁县肿瘤医院

作者简介: 陈志峰(1954-), 男, 大专, 副教授, 主要从事食管癌高发区人群流行病学的研究

1 资料与方法

1.1 病例的选择与服药

1998 年 6 月—1999 年 12 月在食管癌高发区河北省磁县肿瘤医院共有 897 例食管鳞癌患者接受放射治疗。根据课题设计要求,开展了增生平提高食管鳞癌放疗后远期生存的前瞻性观察。为提高患者的服药依从性,纳入课题组的病人以当地患者为主。选择 109 例食管癌放疗患者给予口服增生平(简称:治疗组)。选择该院同期 101 例食管癌放疗患者为对照组。治疗组患者在放疗的同时给予口服增生平,每次 8 片,每日 2 次,连续服药 12 月以上的病例为有效病例。

病理诊断占 93.2%。入组病例全部填写知情同意书。医院负责免费提供药物、X 线、B 型超声等常规检查和复诊的当地交通费。治疗组在放疗的同时给予口服增生平,每次 8 片,每日 2 次,连续服药 12 月以上为有效病例,实际列入治疗组 86 例。对照组不采用系统规范的辅助治疗。在观察期间有 29 例,因连续服药时间 < 12 月退出,其中治疗组 9 例连续服药 < 2 月,7 例采用其他治疗方法。对照组有 13 例应用了化疗。

1.2 监测、复查和随访

全部病例每 4 个月来医院集中复查一次,做临床体检,根据患者症状和体征分别进行内镜和病理活检、X 线、B 型超声等复查,以明确肿瘤的复发或

转移。每 6 月向患者所在的乡卫生院信访一次,了解患者的生存和死亡情况。死亡病例根据各村乡肿瘤发病、死亡登记数据库和入户随访结果进行核实统计。治疗组和对照组各有 7 例失访,失访病例纳入截尾病例处理。随访率 93.0%。

1.3 观察终点值

因肿瘤复发和转移的确切时间较难确定,而死亡时间可以确切得知,同时磁县有肿瘤发病死亡登记数据库。因此全部观察病例以死亡日期作为终点值;生存时间以诊断开始至死亡日期计算;全部病例观察时间为 1998 年 6 月—2010 年 6 月。

1.4 统计学方法

病例输入 SPSS11.0 软件数据库。生存期分析采用寿命表法(Life Table),治疗组和对照组生存期比较用 Gehan 法进行分析处理。判断增生平辅助治疗等临床多因素对远期生存的影响,采用 Cox 比例风险模型,协变量的分析采用强行进入法(Enter)。9 个变量的赋值,见表 1。

2 结果

从临床食管癌分期提示 I 期和 II 期患者放疗加增生平辅助治疗,无论从远期生存和中位生存差异均没有统计学意义。相反 III 期和 IV 期患者,无论从远期生存和中位生存分析,差异有统计学意义,见表 2、3。

表 1 食管鳞癌放疗患者远期生存影响因素及赋值

Table 1 Factors affecting long-term survival and assignment for Esophageal cancer radiotherapy in patients

Variable	Factors	Assigned value			
X ₁	Group	control = 1		treatment = 0	
X ₂	Stage	I Stage = 1	II stage = 2	III stage = 3	IV Stage = 4
X ₃	Age	49 age ≤ 0	≥ 50 ~ 59 age = 1	≥ 60 ~ 69 age = 2	≥ 70 age = 3
X ₄	Gender	man = 1		woman = 0	
X ₅	Genetic history	Yes = 1		No = 0	
X ₆	Karnofsky score	≤ 60 = 1		≥ 70 = 0	
X ₇	Smoke	Yes = 1		No = 0	
X ₈	Drink	Yes = 1		No = 0	
X ₉	Smoking and drinking	Yes = 1		No = 0	

表 2 食管癌 I ~ II 期患者远期疗效分析

Table 2 Analysis of the long-term survival for Esophageal cancer patients with stage I ~ II

Groups	Survival rate(%)						Median survival(months)	
	1 Year	2 Years	3 Years	4 Years	5 Years	6 Years	Median	95% (CI)
Treatment	85.4	55.7	37.2	29.2	21.9	20.0	29.1	(21.2 ~ 37.8)
Countrol	76.1	48.0	34.3	26.7	22.7	21.4	26.3	(13.4 ~ 29.2)
Statistical	$\chi^2 = 0.948$		$P = 0.328$		$\chi^2 = 1.056$		$P = 0.786$	

表 3 食管癌 III ~ IV 期患者远期疗效分析

Table 3 Analysis of the long-term survival for esophageal cancer patients with stage III ~ IV

Groups	Survival rate(%)						Median survival(months)	
	1 Year	2 Years	3 Years	4 Years	5 Years	6 Years	Median	95% (CI)
Treatment	80.2	50.2	42.1	27.4	17.3	14.2	23.5	(18.6 ~ 26.1)
Countrol	76.7	41.8	18.8	15.2	10.6	9.6	18.9	(16.0 ~ 23.4)
Statistical	$\chi^2 = 4.594$		$P = 0.039$		$\chi^2 = 5.218$		$P = 0.027$	

为更深入的分析影响食管癌放疗患者远期生存的因素,选择了 9 个可能的危险因素,采用 Cox 风险比例模型,从单因素和多因素分析与远期生存的关系,见表 4。

表 4 影响食管癌放疗患者远期生存单因素分析
Table 4 Univariate analysis of long-term survival for Esophageal cancer radiotherapy in patients

Factors	B regression coefficient	Wald value	RR	P
X ₁	0.351	4.785	1.420	0.029
X ₂	0.331	7.075	1.392	0.008
X ₃	-0.068	0.776	0.935	0.378
X ₄	0.472	7.935	1.603	0.005
X ₅	0.559	4.225	1.748	0.040
X ₆	0.038	0.032	1.039	0.857
X ₇	0.131	0.610	1.140	0.435
X ₈	0.164	0.967	1.178	0.325
X ₉	0.153	0.761	1.165	0.383

根据 Cox 的 9 个单因素分析,分组中的未增加辅助治疗(对照组)、临床分期越晚、肿瘤遗传史阳性和男性分别是影响远期生存的危险因素。将这三个有统计学差异的危险因素代入 Cox 多因素分析,其中分组(X₁)分期(X₂)和遗传史(X₅)是独立的危险因素,见表 5。

表 5 影响食管癌放疗患者远期生存多因素分析
Table 5 Multivariate analysis of long-term survival for Esophageal cancer radiotherapy in patients

Factor	B regression coefficient	Wald value	RR	P
X ₁	0.438	6.807	1.55	0.009
X ₄	0.398	2.083	1.49	0.149
X ₂	0.315	3.835	1.37	0.05
X ₅	0.283	4.651	1.33	0.031

3 讨论

目前公认中医药对降低肿瘤的复发转移,提高远期生存有重要的作用。临床研究还证实中药增强放疗敏感度,提高病变局部的完全缓解率,并认为提高局部完全缓解率是延长患者生存期的基础^[4-5]。最近国内有报道采用清热解毒、活血化瘀类中药配合放射治疗中晚期食管癌的临床 1、2、3 年远期生存率分别是 52.5%、38.5%、14.6%、而对照组 75.9%、58.1%、35.2%,统计学检验有显著性意义^[6]。但是对临床分期与疗效的关系报道不多,特别是对早期食管癌患者中药结合放疗的远期效应评价。我们利用高发区完善的肿瘤发病死亡登记数据库、人群稳定、依从性高的特点,开展了增生平提高食管癌放疗后患者生存率的研究。观察结果提示食管癌Ⅲ期和Ⅳ期患者放疗后服用增生平的中位生存期为 22.5

月,对照组分别是 19.3 月,统计学处理 $P = 0.043$;远期总的生存率与对照组比较,也显示了增生平可以提高患者的远期生存。但是对Ⅰ期和Ⅱ期服用增生平患者的中位生存和远期生存则没有统计学意义。究竟是本组Ⅰ期和Ⅱ期病例数相对较少?还是其他原因,这是值得探讨的一个问题。Cox 回归分析 9 个单因素提示:对照组未加辅助治疗、肿瘤遗传史阳性、临床分期越晚、男性是影响病人生存的独立危险因素。根据 Cox 的单因素分析结果,将上述 4 个有统计学差异的因素代入多因素分析,结果是临床分组、分期和肿瘤家族史这 3 个是影响生存的独立危险因素,其相关系数分别是 0.44、0.32 和 0.28,并有统计学意义。

90 年代初期国际上提出了一个肿瘤新概念^[7],认为经典的肿瘤模式概念是从微生物学衍生出来,主张对外来的疾病传染者应彻底消灭,并认为癌瘤的形成是起源于单个细胞内的恶变,这种细胞不服从正常调控,在行为上有其自主性,而且是不可逆的。新的模式原则是:癌是一个发展过程而不是形态学实体,癌瘤形成于机体内的单个细胞,其细胞结构大部正常,恶变特征是由于少数基因和环境变化的结果。癌变的过程是调控失常,而不是充分的自主性,并且这种癌变过程有潜在逆转的可能性,杀伤癌细胞可损害机体的正常反应性,破坏机体的内环境,致使本已失衡的机体调控愈行恶化,在这种新模式原则思想的指导下,提出了三项推论:(1)机体的反应性对癌症的治疗最为重要,由它来决定宿主的最后命运。(2)癌的自然生长速度是可变的。(3)有效的治疗并不需要肿瘤完全消退。目前中药的辅助治疗研究表明:中医药治疗恶性肿瘤是全面调节身体内环境的平衡,其疗效特点是近期实体瘤有效率低,而远期稳定率高^[8]。药理学和动物实验证明^[9],增生平不仅是有效的抗致突和抗促癌药物,而且可明显提高机体的细胞和体液免疫功能,具有明显的生物反应调节剂的作用。显然增生平提高食管癌放疗后患者的远期疗效机制,与肿瘤新概念是一致的。本次观察肿瘤家族遗传史阳性是一个独立的危险因素,目前国内关于食管癌高发地区食管癌家族遗传史阳性、阴性与预后的研究报道不一致^[10-11]。值得重视的是最近有报道^[12]:在肺鳞癌野生型鼠及抑癌基因 Ink4a/Arf 缺失的小鼠,增生平治疗后肿瘤多样性及肿瘤负荷分别下降了 40% 和 70%,还看到 p53 显性失活及 p53 突变小鼠与 Ink4a/Arf 缺失小鼠,其肿瘤多样性及肿瘤负荷分别下降 50% 和 90%。说明增生平对苯丙苊诱导的携带有 p53 显性失活和(或)剔除 Ink4a/Arf 杂合基因鼠肺癌的形成有预防作用。这为开拓新的肿瘤类型研究提供了重要科学依据。

参考文献:

- [1] Office of the National Cancer prevention and treatment research Editor Chinese cancer death report——Retrospective survey sampling of Third National Death. [M]. Beijing: People's Health Publishing press, 2010: 17. [全国肿瘤防治研究办公室主编. 中国肿瘤死亡报告—全国第三次死亡抽样回顾调查[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 17.]
- [2] Ding ZW, Gao F, Lin PZ, et al. Esophageal precancerous lesions the long-term effect of treatment[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 1999, 21 (4): 275-277. [丁镇伟, 高峰, 林培中, 等. 食管癌前病变阻断性治疗的远期效果[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21 (4): 275-277.]
- [3] Lin PZ, Wang JX, Ding ZW, et al. Chemoprevention of esophageal cancer[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 1998, 20 (6): 413-418. [林培中, 王继信, 丁镇伟, 等. 食管癌的化学预防[J]. 中国医学科学院学报, 1998, 20(6): 413—418.]
- [4] Chen ZS, Deng WZ, Li CL. Chinese medicine in gastrointestinal cancer of the application and research[J]. Beijing Zhong Yi Yao, 2009, 28 (6): 475-478. [陈治水, 邓伟哲, 李春雷. 中医药在消化道恶性肿瘤中的应用与研究进展[J]. 北京中医药, 2009, 28(6): 475-478.]
- [5] Zhou DH, Lin LZ, Zhou YQ, et al. Qi expectorant method for the median survival of the non-small cell lung cancer[J]. Zhong Yi Za Zhi, 2005, 16 (8): 600-603. [周岱翰, 林丽珠, 周宜强, 等. 益气除痰法延长非小细胞肺癌中位生存期的作用[J]. 中医杂志, 2005, 16(8): 600-603.]
- [6] Ma DY, Zhou HB, Yang F, et al. Chinese medicine with radiotherapy for 30 patients with advanced esophageal cancer[J]. Shan Xi Zhong Yi, 2008, 29 (1): 12-13. [马东阳, 周浩本, 杨峰, 等. 中药配合放射治疗中晚期食管癌 30 例[J]. 陕西中医, 2008, 29(1): 12-13.]
- [7] Chen ZF, Liu SX, Hou J. Rethinking the concept of cancer traditional chinese medicine research and thinking[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 1996, 16 (6): 368-370. [陈志峰, 刘少翔, 侯浚. 癌瘤概念的再认识与中医药治疗研究的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(6): 368-370.]
- [8] Hu L, Wang HQ, Xing HL. Analysis on characteristics of traditional Chinese medicine in treatment of carcinoma[J]. Zhongguo Lin Chuang Kang Fu, 2005, 9(30): 242-243. [胡玲, 王洪琦, 邢海伦. 中医药治疗肿瘤特点分析[J]. 中国临床康复, 2005, 9(30): 242-243.]
- [9] Lin PZ, Gao F, Wang JX, et al. The study on the Zeng Sheng Ping herbal treatment and prevention of cancer See: Sun Yan, Yu Guiqing Editor, Integrated Chinese and Western Medicine prevention and control cancer[M]. Beijing: Beijing Medical University and Peking Union Medical College United Press, 1995: 237-271. [林培中, 高峰, 王继信, 等. 增生平片抗癌防癌作用的研究. 见: 孙燕, 余桂清主编, 中西医结合防治肿瘤[M]. 北京: 北京医科大学协和医科大学联合出版社, 1995: 237-271.]
- [10] Li XM, Zhao ZM, Zhang YZ, et al. Genetic susceptibility to esophageal cancer impact on survival in esophageal cancer in high-risk area[J]. Shi Yong Yi Xue Za Zhi, 2010, 26 (4): 675-678. [李秀敏, 赵志敏, 张渊智, 等. 食管癌高发区食管癌患者遗传易感性对生存期的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(4): 675-678.]
- [11] Wen DG, Zhang LW, Zhao XQ, et al. The studies on relationship among family history of upper gastrointestinal cancer, age of onset and survival of esophageal epithelial squamous cell carcinoma[J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang, 2006, 33 (9): 485-488. [温登瑰, 张立玮, 赵秀清, 等. 上消化道家族史、发病年龄与食管癌鳞状上皮癌预后的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(9): 485-488.]
- [12] Wang Y, Zhang ZQ, Garbow JR, et al. Chemoprevention of lung squamous cell carcinoma in mice by a mixture of chinese herbs[J]. Cancer Prev Res(phila), 2009, 2(7): 634-640.

[编辑: 安 凤; 校对: 黄园玲]