维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)03-0359-02

肺癌临床治疗的循证医学观点

葛明建
（重庆医科大学临床学院胸外科 重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R734.205 【文献标识码】B 【收稿日期】2001-09-18

1 临床医学模式的转变与循证医学

以往临床医师在疾病治疗策略的选择上，主要依靠个人的临床经验。而今除个人经验以外，更有赖于疾病治疗研究的进展。经验医学使人过多迷信个别专家的所谓“经验”，而忽略了知识更新，其直接后果是，一些真正有效的疗法因不为公众所了解而长期未被临床采用，而另一些实际无效甚至有害的疗法，因从理论上推断可能有效而被长期、广泛地推广使用。因而有必要对现存的医学理论或规范中看似合理、科学，而实际上并不科学的东西进行科学合理的论证，对存在的疑问进行循证。经验医学向循证医学（Evidence-Based Medicine，EBM）转变是临床医学发展的必然趋势。

循证医学是寻求证据和应用证据的医学，它要求将现有的最佳证据应用于诊治病人的决策中。其核心思想为，在临床医疗实践中，对患者的诊治决策都应尽量以客观的科学研究结果为证据。循证医学临床实施步骤是先提出临床上的分歧和问题，然后查阅文献（寻找证据），以当前的最佳证据为依据，评估其结论的可靠性和应用价值并作出综合分析，将正确的科学研究结论应用于临床（应用证据）[1,2]。

2 循证医学对肺癌临床治疗的指导作用

EBM对医学领域某一问题进行系统评估主要是通过随机对照试验（randomized Controlled trial，RCT）和Meta分析（meta-analysis，又称汇总分析或荟萃分析）等途径来进行，对已发表的相关研究的结果进行统计学分析，从统计学角度对这些医学新知识的可靠性和有效性进行客观的评价。作者通过检索近10年Medline和Cancerlit数据库中有关肺癌临床治疗的Meta分析，对其中临床工作者十分关心的有关肺癌临床治疗的热点问题进行循证，以展示循证医学对肺癌临床治疗研究的指导作用。

2.1 非小细胞肺癌完全切除术后放射治疗的价值

非小细胞肺癌（NSCLC）经根治性切除术后行放射治疗的作用尚不清楚，各个已发表的小样本随机对照研究结果间存在分歧。因此在20世纪90年代有多个Meta分析对此问题进行研究，其中以Stewart等[3]的Meta分析结果影响最大。Stewart的研究总共收集了9个RCT，总病例数达2128例，其中术后放疗组1056例（707例死亡），单纯手术组1072例（661例死亡），中位随访时间为3.9年。结果：术后放疗对生存率有负面影响，相对于单纯手术组的危险比（hazard ratio，HR）为1.21（95%可信区间为1.08～1.34），死亡危险性增加21%，相当于2年生存率平均下降7%（3%～11%），即从55%降为48%。进一步分析显示术后放疗影响最大的为Ⅰ/Ⅱ期N_0～N_1病人，然而对Ⅲ期N_2病人术后放疗是否有负面作用尚不明确。结论为术后放疗不适用于完全切除的早期NSCLC病人，不应将其列为常规使用。对于N_2病例，术后放疗的作用仍难确定，需进一步研究。

2.2 非小细胞肺癌的化疗

2.2.1 化疗作为综合治疗手段的地位 1995年非小细胞肺癌协作组发表了有关NSCLC化疗的Meta分析报告[4]，该报告收集了52个RCT，共9387例（其中7151例已死亡），包括了部分未发表的研究结果。结果显示:在8个有关含铂化疗方案的RCT分析中，显示以铂类为主的化疗可轻度提高各期NSCLC病人的生存期。术后加化疗与单纯手术相比，减少了死亡危险性13%，5年生存率提高了5%，但无统计学意义。放疗联合化疗比起单纯放疗，死亡危险性减少了13%，2年生存率提高了4%；支持疗法联合化疗，比起单用支持疗法的死亡危险性减少了27%，1年生存率提高了10%。有人指出，在这些研究完成时抗5-羟色胺类止吐药尚未广泛应用，因此接受铂类治疗的病人胃肠道反应相当强烈，多数病人未能完成全程化疗。这提示，化疗疗程和剂量的不足，可能是辅助性化疗生存率提高没有统计学差异的原因之一。

2.2.2 联合化疗与单药化疗 为了减少化疗毒性，提高生存质量（Quality of life，QOL）和与质量生存费用（quality-of-life costs）之间达到平衡，有不少研究对NSCLC的单药化疗与联合化疗进行了比较。Lilenbaum等[5]分析了1989～1996年间的25个研究（其中10个以铂类为主）共5156例，研究显示联合化疗的有效率几乎是单药化疗的两倍，轻度提高了1年生存率，但同时也提高了治疗毒性相关死亡3.6倍。当用铂类或Vinorelbine为单药时，生存率提高不显著。结论为联合化疗提高了有效率，轻度提高生存率，但同时毒性也增加。由于目前粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和化疗止呕药等在很大程度上提高了化疗依从性，且单药化疗的有效率较联合化

作者介绍：葛明建（1970- ），男，主治医师，硕士。
主要研究方向：胸部肿瘤的生物学行为和综合治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

疗低，因此可以推测联合化疗仍为以后化疗发展的主要方向。

2.2.3 无法切除的NSCLC的化疗与支持治疗 对无法切除的晚期NSCLC患者是采取联合化疗还是行最佳支持治疗（best supportive care, BSC）为宜？Souquet等[6]对7个临床试验共700例病人的治疗结果进行了Meta分析，结果显示化疗组6个月内的死亡率较支持治疗组低，而且化疗可缓解症状，提高生活质量，因此建议对这类病人施行联合化疗。

临床医师在决定对晚期NSCLC病人是否实施化疗时还应从病人的依从性方面考虑。Silvestri等[7]的基于看病记录的描述性研究表明：Ⅳ期NSCLC病人的中位生存期在加化疗后提高了约3个月。看病时，一些病人会选择仅有助于提高1周生存期的化疗，而有的病人则即使是能提高24个月的化疗也不愿意接受。大多数病人不愿接受可能提高3个月生存期的化疗，但如化疗可改善生活质量，则愿接受。因此在以后的肺癌临床实践中，除提高生存率以外，提高患者的生存质量也应作为肺癌疗效评价的重要标准之一。

2.3 *局部晚期非小细胞肺癌的治疗*

约70%以上的NSCLC病人在诊断时不能手术，因此中晚期肺癌的治疗成为近年来受关注的热点。胸部放疗被认为是治疗Ⅲ期NSCLC的标准方案，但患者往往死于远处转移。理论上而言，化疗可消灭肺癌在宿主机体的微小转移灶，从而避免或延迟远处转移的发生。然而不少比较联合化疗与单用放疗治疗Ⅲ期NSCLC的RCT的结果显示，两种治疗方式的效果差异并不显著，因此对于局部晚期NSCLC在行胸部放疗的同时是否加用化疗仍存在争议。

Marino等[8]收集了14个比较联合化疗与单纯放疗治疗$Ⅲ_A$/$Ⅲ_B$期NSCLC疗效的RCT，共1887例。分析结果显示：与单纯放疗组相比，含铂联合放化疗组1、2年的死亡OR值分别为0.76（0.6～0.9 CI）和0.70（0.5～0.9 CI），即1、2年死亡率分别下降了24%和30%。对不含铂联合治疗组，1、2年死亡OR值分别为1.05（0.7～1.5 CI）和0.82（0.5～1.3 CI），即死亡率分别下降5%和18%，但无统计学差异。两组比较治疗后3、5年死亡率无明显差异。提示联合治疗组1、2年生存率高，但3、5年生存率无改善。联合化放疗虽可轻度提高Ⅲ期局部晚期不可手术NSCLC患者的生存率，但绝对生存期延长有限。而且联合治疗增加了病人的不良反应以及毒性相关死亡，病人的QOL也因此受影响。因此，在考虑对这类病人是否加用化疗时临床医师需反复权衡有限延长的生存期与病人的QOL、毒性反应及治疗费用之间的利与弊。

2.4 *小细胞肺癌（SCLC）的治疗*

2.4.1 局限期SCLC的治疗 目前全身化疗被认为是治疗SCLC的主要方法，对局限期SCLC是否应加用胸部放疗存在争议。不少RCT对此进行了研究，但均未得出明确的结论。Arriagada等[9]分析了13个RCT共2140例病人，平均随访时间43个月。结果显示：与单纯化疗组相比，联合化放疗组的死亡相对危险值（relative risk, RR）为0.86（0.78～0.94 CI, P=0.001），相当于死亡率下降14%，3年总死亡率下降5.4%±1.4%，比较早期与晚期放疗、序贯与非序贯放疗死亡率无差异。结果还显示对年轻患者（＜55岁，联合治疗的效果尤为突出，而对年龄＞70岁者无统计学意义。

手术完全切除的SCLC患者是否该接受胸部放疗？广泛期SCLC有否实施放疗的必要？Palazzi等[10]对放射治疗在SCLC治疗中的适应证、效果及技术细节等方面进行了综合评估，结果显示放疗对提高局限期SCLC的局控率和3年生存率均有重要作用。放疗宜在化疗的早期阶段实施，而且总剂量不应超过40～50Gy。对手术完全切除后的正在进行化疗的SCLC病人行放疗无效，广泛期SCLC患者不宜接受放疗。

2.4.2 完全缓解后的SCLC的预防性脑照射 预防性脑照射（prophylactic cranial irradiation, PCI）可降低SCLC患者的脑转移率，但对于完全缓解的SCLC行PCI能否提高病人生存率尚有争论。Auperin等所在的PCI评价协作组[11]为此对7个比较化疗加PCI与单用化疗治疗完全缓解SCLC的RCT（共987例）进行汇总分析。结果PCI组与对照组比较，死亡RR值为0.84（0.73～0.97 CI, P=0.01），即3年生存率提高了5.4%（15.3%比20.7%）。PCI也提高了无瘤生存率（复发或死亡RR值为0.75, 0.65～0.86 CI, P＜0.001），降低了脑转移总发生率（RR值为0.46, 0.38～0.57 CI, P＜0.001）。结果还表明照射剂量与治疗效应关系不明显，在诱导化疗后早期即施行PCI可显著降低脑转移的发生。可见PCI可提高完全缓解的SCLC患者的总生存期和无瘤生存期。应引起重视的是PCI患者生存期的延长是以神经系统放射性损伤为代价的，患者在生存期延长的同时可能出现神经或精神症状，从而使得QOL降低。

2.4.3 含铂方案化疗与非含铂方案化疗 化疗被普遍认为是SCLC的主要治疗方法，然而目前还没有一种被全世界公认的“标准”联合化疗方案。铂类化疗药物作为一种烷化剂，受到高度关注并被广泛用于SCLC的治疗。这类药物的毒性较大，其抗癌效应是否也较其它烷化剂更强？Pujol等[12]为此收集了19个RCT共4054例病人的资料，结果显示：两种方案的毒性相关死亡率相仿，分别为3.1%和2.7%。含铂方案治疗有效率更高，OR值为1.35（95% CI, 1.18～1.55），半年（OR值0.87, 95% CI 0.79～0.98, P=0.03）和1年（OR值0.80, 95% CI 0.69～0.93, P=0.002）死亡率显著降低，相当于半年和1年生存率分别提高了2.6%和4.4%。可见，与含其它烷化剂的方案相比，含铂方案在不增加患者毒性相关死亡的前提下治疗有效率更高、生存期更长，所以仍是SCLC化疗的主要药物之一。

参 考 文 献

[1] 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.

（下转第283页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

水平增高是胰岛素抵抗的脂代谢异常的表现之一。大量的证据表明胰岛素抵抗与FFA增高有关，FFA参与介导了肝外周组织的IR[8]。本研究检测了PCOS患者与非PCOS患者血中FFA和TNF-α（见表1），显示PCOS患者的FFA和TNF-α值高于正常人，两组间差异有显著性（P值均<0.01）。PCOS患者中有胰岛素抵抗的两组（抵抗Ⅰ、Ⅱ组，见表2）血清FFA和TNF-α水平均高于无抵抗组（$P<0.05$），而PCOS组中无胰岛素抵抗患者的FFA和TNF-α水平也高于非PCOS组。我们认为由于PCOS的患者中FFA和TNF-α值均高，FFA和TNF-α作为PCOS胰岛素抵抗的诊断指标没有特异性。而胰岛素抵抗患者经文迪雅治疗后的FFA和TNF-α下降（见表4，$P<0.05$），提示将FFA、TNF-α作为评价IR疗效的指标具有临床意义。此外，我们还对胰岛素抵抗组患者血清的TNF-α和FFA与BMI作了相关性分析（见表3），显示它们之间分别呈正相关，这与以往的研究结果相同[9]，表明胰岛素抵抗与肥胖的关系密切。

参 考 文 献

[1] Ehrman DA, Sturis J, Byrne MM, et al.Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome.Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insunlin-depentdent diabetes mellitus [J]. Chin Invest,1995;96:520-527.

[2] 乐 杰. 妇产科学[M]. 第5版，北京：人民卫生出版社，2000;376-378.

[3] 陈敏章. 中华内科学[M]. 第1版，北京：人民卫生出版社，1999;3209.

[4] 李儒芝. 二甲双胍治疗高胰岛素血症所致无排卵的临床观察[J]. 中华妇产科杂志，2001;36(5):296-298.

[5] Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al.Characterization of groups of hyperan drogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia[J]. clin Endocrinol Metab, 1987;65:499-507.

[6] 李光伟. 胰岛素抵抗评估及胰岛素缺乏对其影响[J]. 糖尿病学新动态，2001;11(6):1-6.

[7] 李秀钧. 胰岛素抵抗综合征[M]. 第1版，北京：人民卫生出版社，2002;24-25.

[8] 李秀钧. 胰岛素抵抗综合征[M]. 第1版，北京：人民卫生出版社，2002;36-41.

[9] Dunaif A, Finegood DT. β -cell dysfunction indepentdent of obesity and glucose intolerance in polycystic ovary syndrome [J]. Clin Endocrinol Metab,1996;81:942-947.

（上接第336页）

[2] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence-based medicine:what it is and what it isn't [J]. Br Med J, 1996;312 (7023):71-72.

[3] PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data room nine randomized controlled trials[J]. Lancet, 1998;352(9124):257-263.

[4] Non-small Cell Lung Cancer Collaborate Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer:a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials[J]. Br Med J, 1995;311(7010):899-909.

[5] Lilenbaum RC, List M, Desch C. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a meta-analysis and the Cancer and Leukemia Group B randomized trial[J]. Semin Oncol, 1999;26(s):52-54.

[6] Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Meta-analysis of randomized trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1995,12(s):147-154.

[7] Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer : descriptive study based on scripted interviews[J]. Br Med J, 1998;317(7161):771-775.

[8] Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages III_a and III_b non small cell lung cancer. A meta-analysis[J]. Cancer, 1995;76(4):593-601.

[9] Arriagada R, Pignon JP, Ihde DC, et al. Effect of thoracic radiotherapy on mortality in limited small cell lung cancer. A meta-analysis of 13 randomized trials among 2, 140 patients[J]. Anticancer Res, 1994;14(1B):333-335.

[10] Palazzi M, Villa S, Leonardi MC, et al. Indications results and techniques of radiotherapy in the treatment of small-cell lung cancer[J]. Tumori, 1996;82(4):345-352.

[11] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group[J]. N Engl J Med, 1999;341(7):524-526.

[12] Pujol JL, Carestia L, Daures JP, et al. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent[J]. Br J Cancer , 2000; 83(1): 8-15.