

· 学术探讨 ·

前列腺癌分期论治策略与实践

陈志强 王树声 白遵光 王昭辉 吕立国 古炽明 向松涛 代睿欣 朱首伦

摘要 通过 10 多年的临床实践与研究,笔者提出采取病证结合、因人因时制宜的中西医结合分期论治策略治疗前列腺癌。对早期前列腺癌采取根治性手术“祛邪”为主、围手术期中医“扶正”为辅,促进快速康复的最佳论治策略。对晚期前列腺癌则采取“扶正祛邪”相结合的论治策略。包括对激素依赖型前列腺癌采取内分泌治疗与中医药协同增效相结合的综合治疗方案,改善生活质量,延缓转化为去势抵抗型前列腺癌的时间,甚至达到临床治愈的目的。而对于目前缺乏有效西药和方法治疗的去势抵抗型前列腺癌,则主要以中医药大补元气为法,以改善临床症状、延长生存期为目的。实践证明针对前列腺癌的中西医结合分期论治策略具有很好的疗效优势,尤其是在延长晚期前列腺癌患者生存期、延缓病情进展等方面显示出中西医结合的良好前景,并可为如何实践“病证结合”提供有益的思考和启迪。

关键词 前列腺癌;分期;辨证论治;策略

Staging Based Strategies and Practice for Prostate Cancer CHEN Zhi-qiang, WANG Shu-sheng, BAI Zun-guang, WANG Zhao-hui, LV Li-guo, GU Chi-ming, XIANG Song-tao, DAI Rui-xin, and ZHU Shou-lun Department of Urinary Surgery, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120)

ABSTRACT Authors raised that staging based strategies and practice of integrative medicine (IM) by combining syndrome typing and disease identification, and choosing suitable measures in accordance with different persons and seasonal conditions after more than ten years' clinical practice and researches. Radical operation as prior (as evil eliminating) and strengthening vital qi in periooperative period are best strategy for promoting rapid rehabilitation of early stage prostate cancer patients. Strengthening body resistance to eliminate evil was used in treating advanced prostate cancer patients. For example, a comprehensive treatment program for hormone-dependent patients was combined with endocrinotherapy and Chinese herbs for synergistic efficacy-enhancing actions. In this way, these patients' quality of life (QOL) were improved and time to castration resistant prostate cancer (CRPC) was delayed, even some patients were clinically cured. There are lack of effective medicines and methods for CRPC patients. Greatly tonifying original qi is mainly used for improving their clinical symptoms and prolonging survivals. Practice has proved staging based strategies and practice of IM has favorable advantages in treating prostate cancer, especially showing prospect in prolonging survival and postponing progression of advanced prostate cancer patients. Besides, it also could provide beneficial considerations and inspiration for combination of syndrome typing and disease identification.

KEYWORDS prostate cancer; staging; treatment based on syndrome differentiation; strategy

前列腺癌是常见的老年男性恶性肿瘤之一,随着我国从 1999 年起进入老年社会,其发病率不断上升^[1],研究显示我国前列腺癌发病率已上升为泌尿系

肿瘤的第一位。前列腺癌也被列为我国“十二五”攻关重大疾病。但是由于前列腺癌的临床早期症状少,导致大约 50%~80% 前列腺癌患者确诊时已属晚期,容易早期发生骨转移^[2]。

前列腺癌的诊断可分为早期和晚期两大类。早期前列腺癌主要指癌肿仍然局限于前列腺内,而晚期前列腺癌是指癌肿已经发生转移扩散。根治性前列腺切除术(简称根治术)是治愈早期前列腺癌(T1-2N0M0)

作者单位:广东省中医院泌尿外科(广州 510120)

通讯作者:陈志强, Tel: 020-81887233 转 31226, E-mail: zhi57

@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.06.0749

最有效的方法之一。根治性外放射治疗具有疗效好、适应证广、并发症少等优点,也适用于局限性前列腺癌患者。以雄激素剥夺治疗(andro- gen deprivation therapy, ADT)为代表的内分泌治疗是目前公认针对已经发生转移的晚期前列腺癌患者的主要治疗方法,其优点在于可以延缓肿瘤进展,但有效期不长,后期几乎都发展为去势抵抗性前列腺癌,而其中位转化时间约为 14 ~ 30 个月^[3]。同时内分泌治疗通常发生不良反应(包括潮热、并发脊髓压迫、乳房疼痛、肥胖及发生心血管疾病、骨质疏松、性欲缺失、勃起功能障碍、免疫能力下降等)。所以,目前治疗的难点是一旦发展为去势抵抗型前列腺癌(包括雄激素非依赖性前列腺癌和激素难治性前列腺癌)时难以再有更为有效的治疗方法,包括化疗、放疗、靶向治疗等,均难以有效减缓病情进展。而一旦发展为去势抵抗型前列腺癌,中位生存期仅有 12 ~ 20 个月^[3]。近 10 多年来,广东省中医院泌尿外科针对前列腺癌的临床分期和病理特点,采用分期辨证的中西医结合论治策略,取得较好成效。现总结如下。

1 前列腺癌中西医结合论治策略研究

1.1 病因病机研究

前列腺癌的主要病因病机特点包括:前列腺癌属于恶性肿瘤,总病因涉及外邪、饮食、精神等因素,并与脏腑亏虚及年龄相关,主要病机要素为癌毒、痰瘀、失调与虚损。结合本病多发生于老年男性,年老体虚是根本原因之一,其临床特点是早期发病隐蔽,多数患者发现时已属晚期转移,分析应属于正气大虚导致病邪“长驱直进”。正如《内经》所云:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”。在此理论研究的基础上,广东省中医院泌尿外科于 2003 年开展证候调查研究,对 1 600 人次大样本证候调查聚类分析,提出前列腺癌总的病因病机特点为本虚标实、以虚为主,分期辨证规律特点为:早期前列腺癌以邪实为主,主要以湿、痰、瘀、毒为多见;晚期本虚标实,虚实夹杂,以虚为主,虚证以气阴两虚或脾肾两虚为多见。前列腺癌病位在下焦,与肺、脾、肾密切相关^[4]。晚期前列腺癌内分泌治疗敏感期以气阴两虚多见(潮热、并发脊髓压迫、乳房疼痛、肥胖及发生心血管疾病、骨质疏松、性欲缺失、勃起功能障碍等);去势抵抗型前列腺癌(雄激素非依赖性前列腺癌)以脾肾两虚多见;激素难治性前列腺癌的病机主要为肾阳亏虚,阴精耗竭^[5]。

以上研究结论与现代医学研究不谋而合,《坎贝尔-沃尔什泌尿外科学》也提出内分泌治疗晚期前列腺癌在去除体内雄激素、抑制肿瘤的同时,亦往往大伤正气:“ADT 绝非是无害的治疗方法,除了前面讨论过的影响生活质量方面的不良反应(骨质疏松症、潮热、

性功能障碍、认知功能减退、体质改变、男性乳房发育和贫血等)外,ADT 会加快患者老化速度,而老化速度加快的自然延伸就是患者自然死亡”^[6]。

1.2 优势互补的辨证论治研究

现代医学诊疗前列腺癌的主要优势包括:(1)针对疾病的现代诊断优势,其以微观辨证为主导,诊断标准明确,分级分期清晰,具有明显的可操作性和公认度;(2)针对早期前列腺癌治疗的手术与放射治疗手段优势,能够在短期内有效地消除病灶;(3)针对晚期前列腺癌采用以 ADT 为代表的内分泌治疗能够明显延缓肿瘤进展,疗效确切。其不足之处主要为:(1)尽管现代医学对早期前列腺癌的治疗具有手术与放疗的治疗手段优势,但是毕竟半数以上的患者一旦发现已经属于晚期前列腺癌,仅有部分早期患者能够接受根治手术。能够接受手术与放疗的前列腺癌患者有限。(2)西医针对手术打击后的康复手段缺乏。(3)晚期前列腺癌经内分泌治疗后大约 14 ~ 30 个月几乎都会发展为激素非依赖型前列腺癌^[3],而且多数内分泌治疗患者不良反应明显,不但降低机体免疫能力,而且难以延长寿命。(4)一旦发展成为激素难治性前列腺癌以后,化疗、放疗和生物治疗效果均不好,不良反应严重而且费用高,中位生存期仅约为 12 ~ 20 个月^[3]。尽管最近研究出现新的药物包括阿比特龙等,但延长生存期也只有区区数月,效果有限。

传统中医学并无前列腺癌的明确诊断,根据该病的临床症状与表现,推论属于“癃闭”、“血尿”、“癥瘕”等病症的辨证论治范畴。显而易见,由于传统中医学缺乏检验检查等微观分析手段,继续沿着传统中医学以“证”或“症”作为疾病诊断分类的方法已经难以适应社会发展的需要;在治疗方面,也缺乏有效的手术祛邪手段和类似雄激素剥夺治疗等具有明确疗效的药物以抑制病情发展。因此,要形成“以患者为中心”的最佳诊疗方案,就必须发展现代中医,取长补短,引进与吸取现代医学的诊疗优势和手段,包括应用手术和放疗手段治疗早期患者以及应用内分泌治疗激素敏感的晚期患者。而针对目前晚期前列腺癌的治疗难点以及术后康复手段不足,则应创新辨证思维,发挥好传统中医辨证论治的诊疗优势,采取病证结合的中西医结合的分期论治策略,以期争取最佳疗效。

1.3 病证结合的分期论治策略研究

主要是在客观分析中西医学诊疗前列腺癌的各自优劣所在的基础上,发挥中医整体辨证论治的理念优势,包括坚持“治病求本,扶正祛邪,调整阴阳”的总体诊疗原则,采取病证结合、因人因时因地制宜的中西医结合分期论治策略。包括对早期前列腺癌采取“祛邪扶正”的论治策略,

针对病邪局限,采取根治性手术或放疗“祛邪”;针对手术打击,损伤身体正气,采取围手术期或围放疗期中医治疗“扶正”,促进术后快速康复。补益气血或健脾补肾为主要治法。对晚期前列腺癌采取“扶正祛邪”的论治策略,雄激素依赖型主要采取内分泌治疗与中医药增效减毒的综合治疗,提高生活质量,延缓转化为去势抵抗型前列腺癌的时间,部分患者达到临床治愈。本期患者早期以气阴两虚多见,治疗以益气养阴为主。前列腺癌以脾肾两虚、阴阳两亏多见,治疗以补肾益精、健脾益气为主。激素难治性前列腺癌,则以肾阳大亏、阴精耗竭为主要病机,治疗以温壮元阳、大补元气为法。治疗过程时时注意顾护胃气,鼓励饮食调理;同时针对骨痛等并发症及时对症处理。

2 分期论治策略治疗晚期前列腺癌的临床实践 2008年我院吕立国等^[7]等报道:对 142 例患者在西医治疗的基础上加用中药(基本方:生黄芪、西洋参、龟版、全蝎、白花蛇舌草、王不留行、白术、茯苓、甘草)治疗,统计分析总生存率、总体中位生存期、总体无进展生存期、骨转移灶数目、前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)、血细胞分析、生活质量调查量表(QLQ-C30 量表)、并发症发生率等,观察扶正抑瘤法对前列腺癌的实际临床疗效。结果提示 142 例患者随访时间 1~50 个月,观察期间死亡 16 例,总生存率 88.73%;总体中位生存期 27.7 月;总体无进展中位时间 25.2 月。其中 T3-4NxM1c 期患者 21 例总体无进展生存期 24.3 个月;去势后 PSA 最低值 0, PSA 复发时间(23.9±19.2)个月, PSA 倍增时间(24.1±20.4)个月。T3-4NxM1b 期 110 例患者总体无进展生存期 24.3 个月;去势后 PSA 最低值 0, PSA 复发时间(20.1±15.2)个月, PSA 倍增时间(22.3±17.4)个月。142 例患者 ECT 转移灶数目治疗前为(7.6±4.7)个,治疗 12 个月后为(3.4±1.7)个,24 个月后为(2.6±1.4)个,36 个月后为(4.8±2.1)个。其中 T3-4NxM1b 期 110 例,骨转移灶消失 4 例,缩小、变淡 79 例,无扩散、无增多 18 例,出现新的转移灶 9 例。治疗第 24、36 个月,WBC 明显升高,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗后第 12、24、36 个月 HBG、PLT 均明显升高,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。按 QLQ-C30 量表标准分统计,治疗 12 个月,症状改善有效率 81.0%,潮热症状发生率 22.4%,骨质疏松发生率 13.8%,乳房肿痛发生率 11.7%^[7]。2010 年我院古炽明等^[8]报道:在前期病因病机研究以及经验总结的基础上,予以激素非依赖性前列腺癌扶正抑瘤法治疗(治疗组),通过观察

患者临床症状缓解程度、PSA 水平变化、生活质量评分、局部病灶变化,了解扶正抑瘤法治疗激素非依赖性前列腺癌的疗效。结果显示扶正抑瘤法改善激素非依赖性前列腺癌临床症状的有效率为 78.94%,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组 PSA 值下降>50%者有效率为 73.68%,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$);在生活质量方面,治疗组 Karnofsky 评分在治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.01$),而对照组前后对比差异无统计学意义;但治疗组及对对照组的局部病灶体积在治疗前后的差异均无统计学意义($P>0.05$)^[8]。

根据前列腺癌研究资料库统计,广东省中医院从 2005 年 1 月—2011 年 3 月在泌尿外科住院的 209 例晚期前列腺癌患者随访报告显示,发现其中有 129 例患者间断应用中医药抑扶正抑瘤法治疗后,向雄激素非依赖性前列腺癌转化的平均时间 31.86 个月;其中 26 例坚持中医药治疗者转化平均时间 39.62 个月。明确因前列腺癌死亡的患者 42 例,平均生存时间 43.67 个月;其中坚持用中药治疗 15 例,平均生存时间为 47.15 个月。相当多的患者生活质量改善,转化为激素非依赖性前列腺癌及激素难治性前列腺癌患者的时间明显延长,患者 PSA 水平等客观检查指标同步好转,甚至部分患者临床病灶消失,检验指标正常,达到临床痊愈^[9]。

3 中西医结合扶正抑瘤基础研究

3.1 扶正抑瘤方含药血清对 PC-3 细胞作用的实验研究 扶正抑瘤方含药血清处理后,PC-3 细胞可发现不同程度的细胞皱缩,染色质凝集,或细胞核固缩碎裂,MTT 实验表明含药血清能明显抑制 PC-3 细胞增殖,且剂量越高细胞增殖抑制率越高,20%高剂量含药血清组抑制率约 50%。流式细胞仪检测发现,含药血清组处理后 48 h,各组在非凋亡细胞二倍体峰(G1)之前均出现大小不等的凋亡细胞峰,凋亡率均显著高于空白血清组,而且 G0/G1 期细胞比例增加,S 期及 G2/M 期细胞比例下降^[10]。

3.2 前列腺癌与免疫水平的相关研究 (1)前列腺癌与细胞免疫功能的研究^[11]。流式细胞仪检测患者外周血 T 淋巴细胞亚群[CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺]及 NK 细胞[CD(16+56)⁺]水平。与对照组比较,前列腺癌 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平显著下降($P<0.01$),CD(16+56)⁺水平明显下降($P<0.05$)。并发多个骨转移灶患者 CD3⁺水平较无骨转移灶患者组显著下降($P<0.01$),CD(16+56)⁺水平亦明显下降($P<0.05$),而 CD4⁺、CD8⁺无明显变化。前列腺癌患者存在细胞免疫功能紊乱和抑制。

(2) 前列腺癌与浸润性树突状细胞 CD1a、CD83 的研究^[12]。免疫组化 Envision 两步法染色技术标记前列腺癌组织树突状细胞(DC)的 CD1a 及 CD83 分子。前列腺癌组织 DC CD1a 多分布在癌周,染色浅,数量比前列腺增生组织 CD1a 的数量少,差异有统计学意义($P < 0.05$);前列腺癌组织 DC CD83 亦分布于癌周,染色较浅,数量比前列腺增生组织 CD83 的数量略多,差异无统计学意义($P > 0.05$);28 例前列腺癌患者的 CD1a、CD83、年龄、PSA 的相关性不显著($P > 0.05$)。前列腺癌患者原发灶树突状细胞的数量较前列腺增生组织减少、活化受抑制。(3) 激素非依赖性前列腺癌与 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的研究^[13]。流式细胞术检测患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞,与对照组比较,激素非依赖性前列腺癌患者 CD3⁺T、CD4⁺T 及 CD8⁺T 水平均明显下降($P < 0.05$), CD(16+56)⁺N 水平亦下降明显($P < 0.05$),而 CD4⁺/CD8⁺T 比值上升,但差异无统计学意义;多脏器转移患者 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 及 CD(16+56)⁺N 水平下降更明显,与其他组分别比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。激素非依赖性前列腺癌患者 T 淋巴细胞亚群水平及 NK 细胞活性明显下降。

上述研究表明,中医扶正抑瘤法干预措施在晚期前列腺癌的治疗过程中与现代医学的内分泌治疗可能具有协同作用,共同达到“祛邪扶正”的目的^[14]。在此基础上,笔者进一步探索了“扶正抑瘤法”对前列腺癌患者原发灶树突状细胞的数量与活化能力的影响,研究结果示:前列腺癌患者原发灶树突状细胞的数量较前列腺增生组织减少、活化受抑制,扶正抑瘤中西医结合治疗方案的应用能在一定治疗时段提高前列腺癌患者原发灶的树突状细胞的总体数量及活化能力^[13]。因而提出中医药治疗Ⅳ期前列腺癌的有效作用机制可能为:一是通过扶正达到祛邪的目的。扶正抑瘤法所选中药多具有免疫调节作用,能调节机体免疫功能,增强机体抵抗力。临床观察经扶正抑瘤法治疗后 WBC、HBG、PLT 都有显著提高,初步推断扶正抑瘤法可能对人体免疫系统有正性作用。二是通过中药利湿、化痰、祛瘀、清热解毒等作用,直接抑制或杀灭前列腺癌细胞,达到直接祛邪目的。在生活质量研究方面,中医扶正抑瘤法能明显提高 QLQ-C30 量表标准分,表明该法能改善患者生活质量^[15]。

前列腺癌的分期论治策略与实践研究表明,中西医结合具有很好的临床疗效优势,尤其是在延长晚期前列腺癌患者生存期、延缓病情进展等方面疗效较优,

而且实验研究表明中医药扶正抑瘤法的科学性,显示出中西医结合治疗前列腺癌的良好前景。同时,前列腺癌的分期论治策略与实践可为如何实现“病证结合”提供有益的思考和启迪。

参 考 文 献

- [1] 叶定伟,李长岭. 前列腺癌发病趋势的回顾和展望[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(3): 177-179.
- [2] Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 4: CD006250.
- [3] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2014 版[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:61-89.
- [4] 吕立国,古炽明,王昭辉,等. 陈志强教授对晚期前列腺癌中医病因病机的探讨[J]. 新中医, 2007, 39(2): 81-82.
- [5] 王树声,古炽明. 中医药治疗前列腺癌的探索与优势[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(3): 263-265.
- [6] Wein. Kavoussi. Novick. Pattin. Peters 著. 郭应禄,周利群主译. 坎贝尔-沃尔什泌尿外科学[M]. 第 9 版.北京:北京大学医学出版社, 2009:3258.
- [7] 吕立国,陈志强,王树声,等. 中西医结合扶正抑瘤法治前列腺癌 142 例临床观察[J]. 新中医, 2008, 40(1): 26-27.
- [8] 古炽明,潘明沃,陈志强,等. 扶正抑瘤法治激素非依赖性前列腺癌临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3239-3240.
- [9] 傅伟,陈志强,王树声. 扶正抑瘤法治Ⅳ期前列腺癌优势探讨[J]. 山西中医, 2012, 28(12): 1-4.
- [10] 古炽明,陈艳芬,陈志强,等. 扶正抑瘤方含药血清对 PC-3 细胞作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(9): 1027-1031.
- [11] 古炽明,潘明沃,陈志强,等. 前列腺癌患者 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的变化[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(10): 2140-2141.
- [12] 潘明沃,陈志强,古炽明,等. 前列腺癌浸润性树突状细胞 CD1a、CD83 的表达及与临床指标的相关性分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2009, 1(4): 230-233.
- [13] 古炽明,陈志强,向松涛,等. 激素非依赖性前列腺癌 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞水平分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2010, 2(5): 231-233.
- [14] 潘明沃,陈志强. 扶正抑瘤法对前列腺癌患者原发灶树突状细胞数量及活化的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2009.
- [15] 朱晓光,朱玲玲,李煜罡. 中医药疗法在晚期前列腺癌中的运用[J]. 新中医, 2010, 42(11): 120-121.

(收稿:2015-06-12 修回:2016-02-15)