

· 专题笔谈 ·

中西医融合提高肿瘤综合治疗疗效的思考

田建辉

现代医学治疗肿瘤以“瘤”为本的模式发展迅速。从上世纪 70 年代以后,随着肿瘤细胞学研究的快速发展,逐渐形成了以肿瘤细胞自身增殖代谢干预为核心,以手术、放射疗法、化学治疗等为支柱的治疗体系,治疗时主张尽可能地杀灭肿瘤细胞,但已经遇到疗效提高的瓶颈。

目前,随着社会—心理—医学模式的发展,现代临床肿瘤学的发展呈现一种趋势,在减轻肿瘤负荷的同时,越来越注重患者机体功能的保护,维护患者的生活质量。如肿瘤外科医生对业已存在的根治性手术进行更广泛地改善以避免过度治疗引起的不良反应,因而出现了各种术式并存、根治与生活质量兼顾的个体化治疗模式。例如肺癌的胸腔镜下微创治疗、乳癌改良根治术等。

肿瘤放疗的指导思想是采用射线照射引起肿瘤的死亡。目前肿瘤放疗也从物理适形和生物适形紧密结合的多维适形调强放疗方向发展,其优势是最大程度保证肿瘤局部的治疗剂量、减少对周围正常组织的影响。

肿瘤化疗目的是采用细胞毒性药物杀伤肿瘤细胞。存在选择性低和不良反应大的缺点,其在综合治疗中的作用始终进展较慢。随着肿瘤分子生物学的迅速发展,分子靶向治疗因为其靶点清楚、不良反应小而迅速成为临床肿瘤领域的研究热点。目前国际上市的新药,多数为分子靶向药物,越来越多的分子靶向药物进入肿瘤治疗方案,在临床治疗中扮演愈加重要的角色。

生物免疫治疗是近年迅速发展的一种疗法,其基本机理是调节机体的免疫功能状态以清除肿瘤细胞的目的,尤其是近两年的免疫检查点 PD-1/PD-L 通路抑制剂在黑色素瘤、肺癌、肾癌领域取得迅速进展。但由于治疗理念和伦理的限制,多数研究集中在肿瘤晚期阶段,尚不能发挥免疫疗法的最大效果,同时也出现较

高的耐药和不良反应发生率^[1]。

自 20 世纪 90 年代开始,循证医学积极推动了恶性肿瘤治疗的规范化进程。主张采用严格的临床流行病学方法对包括手术、放射治疗、化学治疗等在内的多学科干预方法进行评估、获取高质量的临床研究数据指导临床的应用。将上述主流疗法进行有机组合形成的肿瘤综合疗法以及各种指南成为指导肿瘤临床的主要依据,常见如美国国家癌症综合治疗联盟和欧洲肿瘤学会的各种临床指南的发布,这些规范化的指南在一定程度上提高了疗效。但由于其核心理念仍然以肿瘤细胞自身的增殖代谢干预为主,因此遇到了疗效提高的瓶颈。

中西医结合治疗肿瘤的理念趋同,为中西医融合干预肿瘤提供了条件。对现代肿瘤学进展的简要回顾发现,手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等治疗手段呈现一种共同的特征:在尽可能清除肿瘤细胞的同时,尽量保护机体的正常结构和功能,注重患者生活质量的维护。尤其需要强调的是从分子靶向治疗开始,现代肿瘤学的治疗策略开始从“以杀为主”向“以调为主”转变。从对恶性肿瘤的局部治疗为主向肿瘤生长的微环境和内环境整体调控为主转变。临床肿瘤学的主导思想和理念开始从“以瘤为本”向“以瘤为主,人瘤共重”转变。2017 年 5 月 23 日,美国 FDA 加速批准了默克公司的 PD-1 抑制剂 Keytruda (pembrolizumab) 用于治疗携带高微卫星不稳定性 (microsatellite instability-high, MSI-H) 或错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) 分子特征的不可切除或转移性实体瘤的成人和儿童癌症患者^[1]。开创了不依照肿瘤组织来源而是依照分子标志物进行区分药物适应症的先例,更是对中医学“异病同治”理念的诠释。这些进展趋势与中医学的辨证论治和整体观念越来越趋同,充分体现了中医药对恶性肿瘤发病本质的深刻认识。两种治疗体系的理念逐渐趋同促使我辈得以站在中西医融合的角度上思考恶性肿瘤的治疗,如何将中医药对恶性肿瘤的宏观认知优势和现代医学的微观认识和技术干预优势充分融合,形成更高水平综合干预策略,是下一步提高疗效的关键。

发挥中西医各自优势,聚焦肿瘤发生和转移干预,

作者单位:上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所(上海 200032)

Tel:021-64385700, E-mail: tjhhawk@163.com

DOI:10.7661/j.cjim.20170808.312

建立中西医融合的防治策略。现代肿瘤学在控制局部肿瘤病灶方面具有显著优势。而中医药的优势体现在:(1)显著延长患者的生存期,追求患者的长期存活,追求生命之“量”(存活时间);(2)中医药治疗可显著改善恶性肿瘤患者的症状,增加体重,提高 KPS 评分和生活质量评分,从而改善患者的机能,追求患者生命之“质”的提高。(3)稳定肿瘤病灶。中医药可通过调整机体的内在抗病能力,控制疾病发展,稳定病灶,达到“带瘤生存”的目的。

目前中医药治疗恶性肿瘤的临床指南和路径的建立对规范临床实践、提升整体学科水平有重要意义。但由于在建立的中医肿瘤指南或者路径往往基于现代肿瘤学的标准治疗上,而中医药思维指导作用体现不足,因此,综合治疗的效果提升有较大空间。

笔者倡导的中西医融合干预肿瘤,有以下要点供参考。

(1)中西医理论融合促进对肿瘤发病机理的认识。中医学注重从机体整体水平失衡角度认识肿瘤发病,尤其重视从免疫学角度揭示,而现代肿瘤学侧重于对肿瘤细胞遗传和分子水平的认知,应该将两者充分融合,促进肿瘤发病理论的突破。例如,目前已知很多实体瘤在早期已经在血液中查到肿瘤细胞,是导致日后转移发生的基础,这些患者是否仍然被判定为早期患者仅仅观察,还是积极干预?目前在一些指南中并未明确体现。

(2)应该积极发挥中医药“治未病”的优势,积极将干预的节点前移到预防发病和转移阶段。

由于社会老龄化进程和环境压力,目前我国恶性肿瘤发病率和病死率都处于上升期,而积极预防肿瘤的发生和转移是改善整体患者预后的关键。为此,国家卫计委联合十六部委于 2015 年 9 月发布中国癌症防治三年行动计划[国卫疾控发 2015]。针对高危患者和早期术后患者,已经没有影像学可以检测到的病灶,该阶段现代肿瘤学干预的疗效不佳,应充分发挥中医药物整体调控的优势,但缺乏针对性强的中医理论指导。

为此,笔者基于研究组在中医药干预肺癌免疫研究中的发现,将免疫衰老、免疫逃逸、慢性炎症、循环肿瘤细胞、肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)以及休眠的肿瘤细胞与预防肺癌发病联系起来,并根据肺癌发病隐匿、病势缠绵、病情复杂、病程迁延等特点,提出“正虚伏毒”致癌的学术观点,认为“正虚伏毒”是肺

癌的核心病机,在肿瘤的发生发展及转移复发中处于关键环节。其中,“正虚”主要指人体增龄性免疫衰老及其诱导的免疫监视功能下降和免疫逃逸的发生,导致全身抗癌能力下降,从而不能制约各种毒邪;而“伏毒(邪)”指高危或术后患者体内已经存在发生转化的细胞、循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、肿瘤干细胞和休眠肿瘤细胞等。研究组前期临床研究发现,CTCs 表达与肺癌临床分期密切相关,肺癌患者外周血中 CTCs 检测发现,I-IIIa 与 IIIb-IV 期患者 CTCs 水平与临床分期呈负相关,早期肺癌患者高表达 CTCs,从而提示在早期就要进行积极干预^[2]。

(3)有机整合各种中西医疗法,根据不同疾病阶段进行综合干预。针对高危人群,可以采用中医药物、针灸疗法和导引等内、外治疗法,结合免疫预防和化学预防,维护机体正气,以促进免疫监视和免疫清除,预防肿瘤的发生。

针对早期术后患者,首先进行系统评估,包括对肿瘤负荷和机体免疫功能状态及重要脏器功能的评估,评价患者肿瘤复发转移的风险和对化疗等治疗手段的耐受能力,进而确定是否进行后续化疗或者生物免疫治疗以精确预防复发转移。

对于中晚期肿瘤患者,该阶段的治疗难度加大,根治难度大,主要治疗目的是延缓疾病的进展,改善生活质量,往往要综合采用多种治疗措施。医者要对各种中西医治疗方法的优劣了然于胸,然后动态综合评估患者的肿瘤负荷变化、免疫功能状态、主要脏器功能,合理安排应用手术、化疗、放疗、生物免疫治疗和中药、针灸等外治疗法等。

总之,目前中医西医治疗肿瘤的理念和评价方法逐渐趋同,为开展中西医融合干预肿瘤提供了良机。我们应当抓住宝贵时机,积极促进相应的理论、临床和基础研究,从而更深层次认识肿瘤发病的机制,进而制定更为有效的防治方案,最终提高肿瘤患者的疗效。

参 考 文 献

- [1] Jiang Z, Pan Z, Ren X. Progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Lung Cancer, 2017, 20(2):138-142.
- [2] 田建辉.“正虚伏毒”为肺癌发病的核心病机[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(12): 10-14.

(收稿: 2017-08-08)

责任编辑: 赵芳芳