

· 专题笔谈 ·

晚期结直肠癌中西医并重中国治疗方案的思考与探索

杨宇飞



杨宇飞教授

近二十年来我国结直肠癌的发病率和病死率一直在攀升,已跃居肿瘤总发病率第 4 位,总死亡率第 5 位^[1]。2018 年世界卫生组织(WHO)癌症研究机构最新发布的《全球癌症报告》,结直肠癌新发 180 万例,位列第 3,死亡约 88 万例,位列第 2^[2]。纵观世界恶性肿瘤流行病趋势和

我国城市癌症发病谱变化,预计结直肠癌在今后十年将会成为威胁我国人民健康的主要瘤种。

结直肠癌晚期又称进展期或Ⅳ期,极少部分通过转化治疗可以治愈,绝大部分不能治愈,5 年生存率 8.1%。约有 25% 的患者初发即为晚期,另有 25% 在确诊后发生转移进入晚期,占全部结直肠癌总数的 50% 以上^[3]。近十年来结直肠癌进入靶向时代,使晚期结直肠癌的总生存期不断延长,虽然临床试验结果显示应用当今最好的西医治疗方法中位生存期可达 33 个月^[4],预后较好人群特征为左半结肠^[5],RAS 基因野生型^[6],但现实的情况令人失望,美国 SEER 数据库得到的真实世界注册研究表明,77 490 例晚期结直肠癌患者的平均中位生存期仅 14 个月^[7]。

在中国,能够接受西医从一线到三线最好治疗的晚期结直肠患者人群很有限,首先因为治疗费用高昂,其次因为治疗过程的痛苦与艰辛。一项 13 个省份 37 家三级医院多中心横断面调查研究显示,2012—2014 年,每例中国结直肠癌患者用于诊断和治疗的直接支出为 67 408 元;Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期的支出分别为 56 099 元、59 952 元、67 292 元、82 729 元,非医疗开支占总开支的 8.3%。新确诊患者 1 年自费支出为 32 649 元,占前一年家庭收入 59.9%。75.0% 家庭难以承担此经济负担^[8]。

笔者从事结直肠癌临床研究已经 21 年,深感对于

晚期结直肠癌患者及家庭来说,治疗过程漫长而绝望,从全家竭尽全力到最后人财两空,往往生命不息化疗不止的长期住院治疗,使患者和家属都身心疲惫,心力交瘁。不少来中医医院求治的患者,往往因为体质差,或因为经济力量不足,或因不能耐受西医标准治疗,或不愿以每年至少 10 次以上住院化疗来换取生存期,只接受长期在中医门诊治疗,反而获得较好生活质量和较长生存期,医疗费用远远低于标准治疗。现将笔者团队近年来围绕结直肠癌开展的工作总结和分享,以期探索出适合中国人的晚期结直肠癌中西医结合治疗之路。

1 晚期结直肠癌治疗中发挥中西医并重策略可大幅降低医疗费用

笔者早年研究发现,中医药在结直肠治疗中费用比很低,回顾性分析 2008 年北京市基本医保结直肠癌住院病例共 3 046 例数据,调查其住院期间医疗质量与费用的有关因素,研讨各种因素与住院费用之间的关系。该研究在分析医院类型与费用开支关系时显示:中医三甲医院的费用最低,西医三甲医院的费用最高,平均住院费用为 34 464.43 元,在总费用构成中,西药费、治疗费、手术费、化验费、检查费、床位费及其他费用占到总费用的 91% 以上,中药费及中草药费用只占到总费用的 2.6%^[9]。

2 晚期结直肠癌中医治疗疗效

笔者团队先从做系统评价荟萃分析 DWU055 (herbal medicine for advanced colorectal cancer) 入手,可惜没能得到阳性结果,因已发表的中医治疗晚期结直肠随机对照临床研究质量较差,合格文献太少,纳入病例不足以得出结论。这个结论使笔者开始致力于随机对照研究。从古籍中挖掘出的“阴阳攻积丸”加以改造制成“祛邪胶囊”并应用于结直肠癌的术后辅助和晚期治疗,2008 年开展的小样本随机对照研究(40 例)发现,祛邪胶囊能降低晚期结直肠癌病死率,延长中位生存期(overall survival, OS)4 个月,延长肿瘤进展时间(time to progress, TTP),提高生活质量^[10]。2014 年采用区组随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验的方法,由第三方公司进行监察、拆盲、统计分析,在 60 例晚期结直肠癌受试者中(多数为二线、三线治疗后患者),祛邪胶囊组中位生存期较对照

组延长了 9 ~ 23 个月^[11]。这个结论使笔者信心大增。但近年来国内期刊发表的关于晚期结直肠癌中医治疗临床研究,达到系统评价要求的仍很少,还是不能得出让西医信服的结论。

3 晚期结直肠癌用中医疗效评价标准更能体现中医疗效

笔者团队采用回顾性连续病例研究方法,将影响晚期结直肠癌预后的多个因素进行 Cox 回归分析,建立晚期结直肠癌中医综合疗效标准模型,用 Kaplan-Meier 法判断两种疗效标准对晚期结直肠癌的预后作用,结果显示 89 例晚期结直肠癌中医综合疗效标准的评价指标为瘤体大小、Karnofsky 评分、体质量及主症变化 4 项,发现中医综合疗效标准用于评价中医及中西医结合治疗晚期结直肠癌有较好的预后作用,更能体现生活质量^[12]。回顾近 20 年中医治疗结直肠癌的文献,纳入文献 58 篇,患者 4 291 例,通过统计分析发现晚期结直肠癌中医证型具有本虚标实、虚实夹杂、易出现多脏亏虚的证候特点,扶正祛邪中药治疗在延长中位生存期、提高客观缓解率和疾病控制率等方面可能存在一定优势^[13]。以上研究让笔者意识到,另辟蹊径,寻找中医优势人群,充分发挥中医治疗优势,才有可能找到适合中国人自己的晚期方案。

4 晚期结直肠癌中医优势人群(中医受益人群)探讨

笔者转换思路,从中医治疗有效和无效病例中寻找中医治疗受益人群。先从最佳最差病例研究入手,再到优势人群,继而受益人群做了一系列努力与尝试。2012 年,在开展“十一五”国际科技合作项目期间,开展中医“最佳—最差”病例研究。2015 年,在第九届中国老年学和老年医学学会年会上,提出晚期结直肠癌中医优势人群概念:“接受或没有接受过现代医学规范化治疗的晚期结直肠癌患者,经过同步中医药治疗后,生存期超过基于循证医学指导的现代规范化治疗下的平均生存期者”。这个标准给中医治疗疗效提出很高要求和具体目标,在分类人群中评价中医疗效,使生存期超过西医治疗最好水平,才能使人信服。2017 年在一项研究中根据生存期结局将 95 例晚期结直肠癌患者分为中医优势人群组(76 例)与中医劣势人群组(17 例),发现两者在证型方面存在统计学差异,且血瘀型在中医优势人群中占有较高比例,肝脾不和型在中医劣势人群中占有较高比例^[14];在祛邪胶囊治疗晚期结直肠癌随机对照双盲临床研究中,对优势病例进一步探讨,发现中医治疗优势人群特征为:KRAS 基因突变型、脾肾亏虚型,40 ~ 59 岁^[15]。另一项观察

中西医疗效的队列研究中显示:女性、右半结肠和接受过一线治疗的患者中,中西医结合组(110 例)OS 和 PFS 明显长于西医治疗组,中西医结合组老年患者的 OS 明显高于西医治疗组($P < 0.05$)^[16]。近期正在结题的首都卫生发展基金专项“真实世界注册研究基础上的晚期消化道恶性肿瘤幸存者中医优势人群特征分析”,笔者作为课题组长联合北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科、中国医学科学院肿瘤医院中医科,通过真实世界注册登记研究,观察注册病例中接受系统中医治疗的晚期结直肠癌(120 例)、胃癌(80 例)、食道癌(80 例)生存期,筛选具有显著疗效的中医受益人群进行多因素回归分析,探寻其特征并建立模型。该课题目前正在最后的数据清理与统计工作。而在课题中期进行的 68 例晚期结直肠癌中医受益人群特征探索,初步得出人群的基本特征,120 例 IV 期结直肠癌患者中位生存期 21.1 个月,平均生存期 24.4 个月;中医干预时间超过半年的患者 70 例,中位生存期 24.4 个月,平均生存期 29.2 个月,其中基因全野生型患者中位生存期 27.5 个月,平均生存期 32.2 个月,RAS 突变型患者中位生存期 26.3 个月,平均生存期 28 个月。

5 晚期结直肠癌中西医并重治疗策略方案与思考

在晚期结直肠癌尚不能被治愈的今天,14 ~ 30 个月的生存期对晚期结直肠癌患者来说有两种选择。

5.1 西医治疗受益人群 有经济能力且希望无限延长生存期,对于这类患者,会生命不息,化疗不止地走到最后,愿意参加各种临床试验,试用各种新的西医疗法。西医治疗的目标是转化治疗,中医治疗目标就是配合西医标准一、二、三甚至四线化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗来减毒增效,提高生活质量,扶正固本为治疗原则,只应用扶正类中药,不用祛邪(有毒)药以免增毒减效。笔者的化疗期“中医治疗三步曲”适合此类患者应用,这个思路也正在做随机对照试验验证^[17]。

5.2 中医治疗受益人群 对于高龄患者,或体能状况较差,或经济条件较差,或不愿以住院的化疗痛苦换取延长生命的晚期结直肠癌患者,以带瘤生存和提高生活质量作为治疗目标,以门诊治疗为主,将中医综合治疗贯穿始终。

1 号治疗方案:以辨证论治的中医汤药作为治疗主体,扶正祛邪并举,扶脾、肾、肝三脏,祛瘀、痰、湿三邪,同时根据不同转移脏器和中医分型可随证加减 1 ~ 2 种具有祛邪抗肿瘤作用的中成药。

2 号治疗方案:在肿瘤快速增长或出现临床症状

时,改用 2 号治疗,可加标准口服化疗药,此时中医治疗可减少祛邪之品。

3 号治疗方案:如果还控制不住病情,改 3 号治疗,可在 2 号中医治疗基础上加用口服小剂量靶向药[艾坦(阿帕替尼)]再加小剂量口服化疗药(卡培他滨或替吉奥)。此期中西医并重,各占 50% 治疗作用。

笔者具体做法是:根据患者年龄、体能状况、经济状况和治疗意愿,充分告知患者及或家属当今西医和中医最好的治疗方案及可能的生存期,共同制定 1~3 年治疗计划,每 2 个月评价临床疗效,无效就换方案。这种因时因人因地制宜的原则,艺术地、人性化地、有节奏地从患者实际状况出发的理念,遵循中西医并重原则,制定中国特色晚期结直肠癌的中西医结合治疗方案,是最好的姑息治疗模式。

6 展望

面对结直肠癌发病率和病死率快速增长,中国的肿瘤医务工作者必须有积极应对措施,才能实现健康中国、两个百年计划的宏伟目标。中医药是我国医疗保健事业的特色和优势所在,2016 年国家《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》明确提出:中西医并重,发挥中医药在重大疾病的协同作用是国家的战略目标和定位。如果能结合大数据分析,用数学模型找出晚期结直肠癌中医优势人群,在这群人中大力推广中西医并重方案,不仅能走出适合中国人的路,还可降低医疗费用,为患者争取的一段较长的生活质量高的时光。如果再注意发挥中医在肿瘤姑息治疗中的作用并拿出循证医学证据,则会让全世界肿瘤患者受益^[18]。

参 考 文 献

- [1] 万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 25(1): 1-10.
- [2] Freddie B, Jacques F, Isabelle S, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [3] Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [J]. J Clin Oncology, 2016, 24(15): 3504.
- [4] Qiu T, Chen W, Li P, et al. Subsequent anti-VEGF therapy after first-line anti-EGFR therapy improved overall survival of patients with metastatic colorectal cancer [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 465-471.
- [5] Price TJ, Beeke C, Ullah S, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? [J]. Cancer, 2015, 121(6): 830-835.
- [6] Suzuki S, Li XK, Enosawa S, et al. A new immunosuppressant, FTY720, induces bcl-2-associated apoptotic cell death in human lymphocytes [J]. Immunology, 1996, 89(4): 518-523.
- [7] Castleberry AW, Güller U, Tarantino I, et al. Discrete improvement in racial disparity in survival among patients with stage IV colorectal cancer: a 21-year population-based analysis [J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(6): 1194-1120.
- [8] Huang HY, Shi JF, Guo LW, et al. Expenditure and financial burden for the diagnosis and treatment of colorectal cancer in China: a hospital-based, multicenter, cross-sectional survey [J]. Chin J Cancer, 2017, 36: 41.
- [9] 贾小强,徐仁忠,郑杰,等. 北京市基本医保结直肠癌 3 046 例住院费用影响因素分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(6): 948-951.
- [10] 杨宇飞,陈崭新,许云,等. 祛邪胶囊对晚期结直肠癌患者生存期和生活质量的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(2): 111-114.
- [11] Zhang T, Yang YF, HE B, et al. Efficacy and safety of Quxie Capsule in metastatic colorectal cancer: a double-blind randomized placebo controlled trial [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(3): 171-177.
- [12] 朱尧武,何小宁,杨宇飞. 晚期结直肠癌中医疗效评价方法的建立[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2353-2356.
- [13] 张彤,何文婷,杨宇飞. 中医药治疗 IV 期结直肠癌中医证候及用药规律文献研究[J]. 中医杂志, 2017, 58(11): 966-970.
- [14] 孙凌云,张达,郝洁,等. 晚期结直肠癌患者中医证型、中医体质与生存结局相关性分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1059-1062.
- [15] 郝洁. 祛邪胶囊治疗晚期结直肠癌的随机对照研究及优劣势病例特点初探[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [16] Zhang T, He WT, Zi MJ, et al. Cohort study on prognosis of patients with metastatic colorectal cancer treated with integrated Chinese and western medicine [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(8): 573-578.
- [17] 何斌,郑丽,杨宇飞. 杨宇飞教授治疗结直肠癌经验 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(8): 770-773.
- [18] Jennifer ST, Joseph AG, Alona M, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer [J]. New England J Med, 2010, 363(8): 733-742.

(收稿: 2018-11-15 在线: 2018-12-17)

责任编辑: 赵芳芳