

老年转移性结直肠癌患者购买昂贵新药,却只获得3个月的额外生存获益 昂贵的治疗值得吗?

▲ 本报记者 王坤

“许多因素影响着医生对于晚期结直肠癌患者的治疗决策。医生首先会关注治疗所带来的风险和效益,其次是其他社会相关因素,如患者年龄、合并症、生活方式及经济条件等。”复旦大学附属中山医院肿瘤内科刘天舒教授说,“包括西妥昔单抗、贝伐单抗、帕尼单抗、阿柏西普及瑞格非尼等靶向药物的问世,给晚期结直肠癌患者提供了新的治疗手段和方向,使得治疗效率提高,患者生存期延长。然而,随着这些药物的上市,争议也越来越大,如昂贵的治疗费用与尚不够理想的疗效,迫使医生和患者在经济和疗效之间作出抉择。”

2014年世界胃肠道癌症座谈会(GICS)上,若干研究围绕靶向药物的有效性和治疗“价值”展开评估,试图回答临床的争议问题。



靶向药物获益与缺陷并存

澳大利亚皇家北岸医院 David Chan 表示,生物疗法用于转移性结直肠癌治疗非常昂贵,而其在治疗过程中的理想地位也一直存在争议。个体研究显示,分子靶向药物对于改善患者预后的效力不一。

一项 Meta 分析评估了一线治疗后,血管内皮生长因子(VEGF)受体和表皮生长因子受体(EGFR)靶向药物,包括 EGFR 抑制剂(西妥昔单抗、帕尼单抗)、EGFR 受体酪氨酸激酶抑制剂(瑞格非尼)、抗 VEGF 单克隆抗体(贝伐单抗)、以及 VEGF Trap (ziv-阿柏西普)对于患者的影响和疗效。

研究发现:(1)所有

类型靶向药物均可改善患者无进展生存期(PFS),并增加复发性/难治性转移性结直肠癌治疗的应答率;(2)贝伐单抗和阿柏西普可改善总生存期(OS);(3)EGFR 抑制剂(单药或联合化疗)和瑞格非尼对 OS 效益较小(可能因为试验交叉作用所致);(4)所有类型靶向药物均会增加 3~4 级毒性反应(2 倍以上),但无 5 级毒性反应发生。

军事医学科学院附属医院消化肿瘤科徐建明教授介绍,奥沙利铂、伊立替康、靶向 VEGF 单抗、靶向 EGFR 单抗等药物的出现的确为转移性结直肠癌患者带来获益,但同时临床也必须面对这些药



徐建明 教授



刘天舒 教授

物的合理联合、优化治疗顺序,以获得效益成本比最大化等重要问题。

研究结果随分析方法改变

新型分子靶向药物可改善晚期结直肠癌患者的生存,但临床药物种类纷繁复杂,如何选择药物?如何分阶段使用有效的药物?“这是肿瘤科医生目前面临的一个挑战。”刘教授强调。

FIRE-3 试验比较了西妥昔单抗和贝伐单抗的疗效,结果显示,西妥昔单抗的应用使 OS 有所改

善,但 PFS 无改善。

然而,在多伦多大学医学生 Alexander Kumachev 报告的一项一线治疗随机、对照试验的系统性综述中,对上述药物进行比较后发现,试验结果依赖于研究方法。利用不同分析方法对同一研究进行评估,得出的结果也不同。

从目前的研究来看,如何选择合适的靶向药物,

尚缺少更加精确的数据支持。同时,正在进行中 EGFR 抑制剂的相关研究,使用全 RAS 基因及该通路其他相关因子的检测,其研究所得的最新数据或可改变靶向药物的选择。

诸多研究结论的矛盾,对于医生如何看待不同试验结果、结果的可靠性,以及制定相关治疗方案提出了另一个挑战。

昂贵的新药疗效有限

基于 SEER 医疗数据库的一项研究发现,一线和二线治疗均使用化疗辅助生物制剂的方案可显著延长老年患者生存期和结肠癌特异性生存期,但仅在二线治疗时应用上述方案则无此效果。当时三线治疗药物还未问世。

与此相反,摩马里兰大学研究者开展的一项大型分析发现,化疗或使用生物制剂进行治疗均可延长患者生存期。未经治疗患者的中位生存期为 6.8 个月,而分别进行一线、二线以及三线治疗的生存期分别为 11.9 个月、23.2 个月和 26.4 个月。

但研究者 Daniel Mullins 质疑,老年患者花钱购买昂贵的新药,却只获得不足 3 个月的额外生存获益是否合理?三线治疗价格很高,可是患者并没有得到与价格相当的实际疗效,又或许临床需要新的三线治疗药物是因为以往一、二线治疗没有达到更多生存获益。但是,当医患最终发现新药也没有带来获益时,药物销售人员会将责任推还给患者的自身情况或医生的治疗决策。医生也将反思,为了延长生存,使用三线乃至四线治疗药物值得吗?

一线治疗决定后续治疗获益

Mullins 的另一项研究评估了美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐的治疗选择方案后发现,二线治疗的“实际生存获益”结果受一线治疗方案和成本效益比的影响。

与只接受一线治疗相比,后续接受二线治疗患者的生存期更长,但额外获益随一线治疗方案的不同而变化。接受不同一线治疗药物患者的生存获益如下:氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸为 172 天、奥沙利铂为 126 天、伊立替康为 210 天,其他治疗(生物制剂联合或未联合伊立替康/奥沙利铂)为 220 天。

治疗的成本也不同。接受伊立替康/奥沙利铂或生物制剂(起始未联合奥沙利铂/伊立替康)的患者,相对成本较低,且在进一步治疗中生存获益更多。

刘教授指出,强有效的一线治疗方案,尤其是使用奥沙利铂的患者,二线治疗成本效益比增益最高。这些均显示晚期结直肠癌患者一、二线及多线治疗间并不是一个独立的过程,而是相辅相成的。分子靶向药物在

一线治疗中给患者带来的获益,为后线治疗提供了机会和空间,通过各线治疗使得患者生存期不断的累积延长,使肿瘤治疗真正成为一种慢性病的治疗模式。

徐教授也强调,患者能够接受治疗的线数越多,生存期越长。一线使用疗效更好治疗方案,患者获益更大。但调研结论从另一个角度去理解,即老年患者一线能接受更强烈的治疗,说明这部分患者可能一般状况(KPS 评分)更好,所以二线治疗获益更大。一线接受非强烈方案治疗的患者,可能因为其无法耐受强烈治疗对身体的刺激或是由于经济原因,从而影响二线治疗获益。

因此,合理安排老年患者一线、二线和三线治疗,应取决于治疗目的、患者身体和经济状态。国际指南对身体状态不同患者的治疗选择已有较为明确的推荐,但对于老年患者,如何将不同方案作合理的安排、如何进行序贯治疗以及选择怎样的药物作维持治疗等问题,都值得进一步探讨。



医师报

社址:北京市西城区西直门外大街1号西环广场A座17~18层 邮编:100044 广告经营许可证号:2200004000115

社长
常务副社长兼副总编
总编辑
副社长
副总编

王雁鹏
张艳萍
邢远翔
黄向东
杨进刚
张凌

新闻人文中心主编
学术中心主编
学术中心副主编
市场部总监
市场部副总监

陈惠 转6844
许奉彦 转6866
朱柳媛 转6835
张新福 转6692
李顺华 转6614
张杨杨 转6629

外联与发行副总监 于永 转6674
美术副总监 林丽芬 转6889
新媒体副主管 宋攀 转6884

法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

编委会名誉主任委员:殷大奎
编委会主任委员:张雁灵
名誉总编:杨民
执行总编:庄辉 蔡忠军 梁万年
胡大一 郎景和 王辰
马军 赵玉沛 张澍田
顾问:齐学进



卓信医学传媒集团《医师报》社出品

东北亚出版传媒主管、主办

网址:www.mdweekly.com.cn

微信号:DAYI2006

每周四出版 每期24版 每份3元 各地邮局均可订阅 北京昊天国彩印刷有限公司 发行部电话:(010)58302970 总机:010-58302828