

中西并重治疗多线化疗后无效 BRAF^{V600E} 突变 晚期直肠癌长生存一例*

翟嘉威¹, 张 彤², 项春雁^{2**}, 杨宇飞^{2**}

(1. 北京中医药大学研究生院 北京 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院 北京 100091)

摘要: BRAF 基因突变是转移性结直肠癌独立的预后不良因素, 其中 BRAF^{V600E} 突变型预后相对更差, 在临床治疗上更为难治, 相对生存期约 1 年半。本文分析门诊治疗的一例 BRAF^{V600E} 突变型五线化疗 21 个月后进展, 因生活质量下降明显, 不愿继续标准化疗, 中医治疗意愿强烈, 改用健脾补肾解毒法联合阿帕替尼及小剂量替吉奥(S-1)使病情快速进展转为稳定, 继而长生存。累计总生存期 54 个月。该治疗方案 46 例单臂临床研究报道已发表, 具有安全性及可靠性, 值得推广。

关键词: 晚期直肠癌 BRAF^{V600E} 突变 多线程化疗后 健脾补肾解毒

doi: 10.11842/wst.20221018012 中图分类号: R657.1 文献标识码: A

本个案报道的是一个 BRAF^{V600E} 突变型多线程化疗的 mCRC 患者, 其因强烈个人意愿及生活质量等原因寻求传统中医药 (Traditional Chinese medicine, TCM) 治疗。2020 年全球癌症数据显示结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 当年新增病例为 1148515 人, 新增死亡人数达 576858 人, 且癌症中其发病率位居世界第三, 死亡率位居世界第二^[1]。同时有研究显示, 患者确诊 CRC 时约 20% 已伴有转移灶, 约 25% 后续会出现转移灶^[2]。对于已有转移灶的 CRC (Metastatic CRC, mCRC) 患者治疗主要以全身化疗为主, 但常因不同的基因包括 KRAS、BRAF、NRAS 和 PIK3CA 的突变而对化疗药物反应存在不同程度的差异^[3-4]。其中 BRAF 基因突变是 mCRC 独立的预后不良因素约占 8.5%^[5-6], 依据第 600 密码子是否突变可分为 BRAF^{V600E} 突变型和非 BRAF^{V600E} 突变型。BRAF^{V600E} 突变约占所有 BRAF 突变的 80%, 且预后相对更差, 中位生存期 (Overall survival, OS) 约为 11 个月^[7-8]。mCRC 在一线到三线化疗中都有明确的指导方案, 但三线及以上化

疗的生存获益并不显著, 因此治疗上更注重提高生活质量^[9-10]。TCM 在改善临床症状, 提高生活质量等方面发挥了良好作用^[11-12]。但是 TCM 重在调节机体整体状态, 而对抑制肿瘤快速生长效果较局限。杨宇飞教授经过长期的临床观察, 提出中药健脾补肾解毒法联合阿帕替尼及小剂量替吉奥(S-1)治疗 mCRC 的治疗方案, 作为补充以应对部分因年龄、体质、经济及生活质量等各种原因拒绝标准西医化疗的人群。低剂量的阿帕替尼为小分子酪氨酸激酶抑制剂, 用于治疗三线及以上 mCRC 并不罕见^[13], 同时也有非劣效性研究表明^[14]替吉奥用于治疗转移性结直肠癌同样有效。杨宇飞教授在此基础上创新性地将替吉奥用量缩减至治疗剂量以下, 并运用中药健脾补肾解毒作为治疗肿瘤的另一部分力量, 突出展现中药在治疗 mCRC 中的作用。于 2019 年 4 月-2021 年 2 月进行了相关的 46 例单臂临床研究并已发表^[15]。该研究结果显示三线以上化疗中位 OS 4.8 月, 中位无进展生存期 (Progression free survival, PFS) 8.3 月与瑞戈非尼、TAS102 及呋喹替尼

收稿日期: 2022-10-18

修回日期: 2022-10-28

* 北京市卫生健康委员会首都卫生发展科研专项项目 (首发 2022-1-4171): 结直肠癌中西医并重方案受益人群特征及诊疗路径研究, 负责人: 杨宇飞。

** 通讯作者: 项春雁, 副主任护师, 主要研究方向: 临床护理及管理; 杨宇飞, 本刊编委, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 岐黄学者, 首都名中医, 主要研究方向: 中西医结合防治肿瘤。

等上市研究数据近似,不良反应事件发生率相对其他研究下降。现仅取其中疗效突出的典型病例一例进行分享。

1 患者信息

门诊病历号为:11435,患者男性51岁于2017年11月28日接受腹腔镜下直肠癌根治术(Dixon术),术后病理显示直肠绒毛状-管状腺瘤癌变-中分化腺癌并粘液腺癌,体积3.5 cm×3 cm×2 cm,侵达深肌层,未见脉管及神经浸润,两端切缘均未查见癌;检出肠周淋巴结(6/25)查见转移癌。免疫组化:MLH1(+),MSH2(+),MSH6(+),PMS2(+).2017年12月7日进行基因检测:KRAS、NRAS、PIK3CA未见突变,BRAF基因发生V600E突变,MSS。术后复查胸部CT:左肺底,左侧膈肌面及左肺下叶胸膜下多发结节状突起。2018年1月开始行XELOX方案辅助化疗2周期后进展,加入贝伐珠单抗,行一线化疗2周期后继续进展。二线FOLFOXIRI+BEV方案化疗3周期后仍未能控制病情,随后改三线化疗VIC方案12周期后进展。更换呋喹替尼等靶向药物治疗后仍进展(具体化疗情况见图1)。患者否认家族有肿瘤相关病史。2019年8月1日前来门诊就诊,患者诉既往化疗药物长期使用经济负

担较重且治疗效果欠佳而产生部分抵触心理,同时化疗期间骨髓抑制症状给生活带来较大困扰,故寻求中医治疗。

2 诊断评估

治疗过程中采用实体瘤缓解评估标准(Recist 1.1标准)来评定肿瘤客观缓解。不良事件按NCI《常见急性及亚急性毒性分级标准》进行记录。此外,每次复诊时让患者填写生活质量评分(MDASI-TCM量表)进行评分。尽管治疗期间建议患者每月复诊以便收集检查信息,但依然收集困难,例如:患者不能按时复诊、检查资料未及时携带、新冠疫情期间社区隔离等。同时检查未能固定在同一所医院进行,使得数据有少许差异。

3 治疗性干预

使用健脾补肾解毒方联合阿帕替尼及替吉奥治疗后,患者口服甲磺酸阿帕替尼片250 mg,每日1次,餐后约30 min温水送服。吉奥胶囊20 mg,每日2次,早晚餐后约1 h温水送服。健脾补肾解毒方:太子参、炒白术、茯苓、炙甘草、女贞子、旱莲草、补骨脂、菟丝子、天麻、钩藤、蛇六谷、蛇莓、白花蛇舌草、土茯苓,水

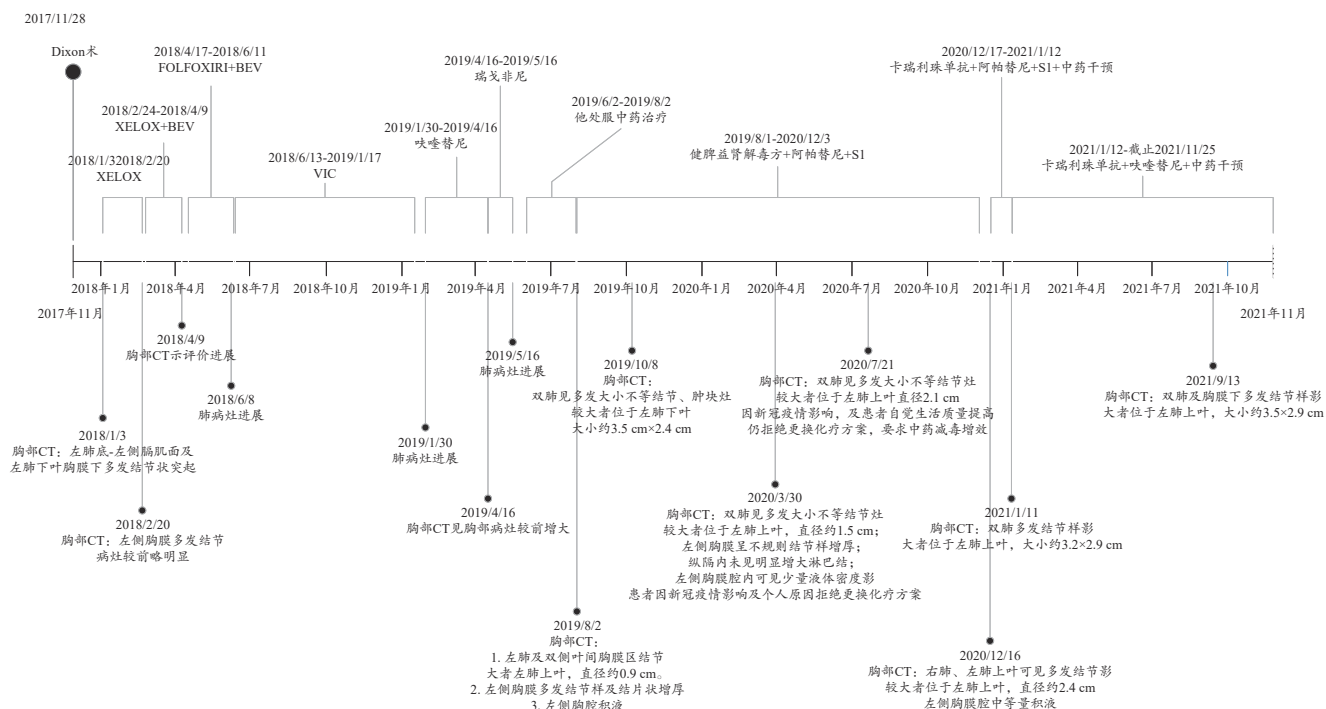


图1 干预措施及结果时间表

煎服,每日1剂,分早晚2次服。

2019年8月1日初诊:多线程化疗进展后,西医暂未进行治疗阶段,左肺上叶转移灶最大径0.9 cm伴有胸腔积液。左侧胸前不适,大便成形日4-5次,夜尿2-3次,纳眠可,舌淡苔白有齿痕,脉弦长。处方:太子参30 g、麸炒白术10 g、炙甘草6 g、茯苓10 g、酒女贞子10 g、墨旱莲10 g、盐补骨脂10 g、生菟丝子10 g、天麻10 g、钩藤10 g、生黄芪15 g、当归10 g。

2019年8月19日二诊:阿帕替尼和替吉奥联合健脾补肾解毒方用药2周。左侧胸前不适减轻,纳眠可,二便调。初诊方加白花蛇舌草15 g、蛇莓15 g、蛇六谷15 g、罗布麻叶10 g。

2019年10月21日三诊:距二诊2月后。新发左肺下叶结节3.5 cm×2.4 cm。左侧胸部不适用药后消失,左侧胸部再次出现隐痛1-2级10天;纳眠可,大便成形日4-5次,夜尿1-2次,舌淡苔白,脉弦。二诊方处方去白花蛇舌草、蛇莓、蛇六谷,加南方红豆杉1.06 g、鬼箭羽15 g、石见穿15 g、川芎10 g、葶苈子10 g、大枣6 g。

2020年6月8日四诊:左肺上叶小结节1.5 cm。便溏1月,半月前手足综合征已消失,脉弦细,舌淡,齿痕中裂苔薄,脉弦细。处方:党参10 g、盐车前子1.010 g、醋莪术10 g、浙贝母10 g、麸炒白术10 g、炙甘草6 g、茯苓10 g、酒女贞子10 g、墨旱莲10 g、盐补骨脂10 g、生菟丝子10 g、天麻10 g、钩藤10 g、生黄芪15 g、罗布麻叶10 g、大枣6 g、黄芩6 g。

2021年8月6日五诊:神清,精神可,轻度乏力,深呼吸时左侧肋缘下偶有针刺样疼痛,手脚麻木2级,纳眠佳,夜尿1-2次,大便稍干,舌淡红苔薄白,脉滑。处方:姜半夏10 g、陈皮10 g、人参10 g、茯苓10 g、白术10 g、炙甘草6 g、黄芩10 g、葶苈子10 g、大枣10 g、延胡索10 g、川牛膝10 g、白屈菜15 g、桑枝15 g、炒神曲10 g、炒谷芽10 g、炒麦芽10 g、鸡内金10 g、浙贝母10 g、莪术10 g。

2022年6月23日六诊因疫情通过视频复诊:恶病质,kps60,舌淡红齿痕苔薄,胸水已无,乏力后背痛,动则气喘,腹腔积液,便秘及腹泻交替。CT:胸膜及双肺多发结节,基本同前,腹腔及腹膜后多发肿大淋巴结,大者约2.2 cm。处方:太子参30 g、西洋参10 g、茯苓10 g、生白术30 g、生黄芪15 g、大枣6 g、天冬10 g、麦冬10 g、南沙参10 g、北沙参10 g、鸡内金10 g、炒神曲10 g、炒麦芽10 g、炒谷芽10 g、炒山楂10 g、炒枣仁15

g、白屈菜15 g、仙鹤草30 g、葶苈子10 g。

4 随访和结果

每月进行一次电话随访,若当月患者来复诊则随访以复诊形式进行,并将检查资料记录在医院的电子病历系统中,并将纸质版资料复印留存(主要复诊资料见表1)。治疗期间患者血常规、血生化等数值均在正常范围内波动,尿常规中蛋白尿偶有1+,生活质量评分最高12分。患者自觉生活质量较前提高,药物使用简便无需住院,依从性良好。肺部转移灶曾有4次变化,第1次为2019年10月CT示:左肺下叶出现结节直径3.5 cm×2.4 cm。考虑患者近2个月无明显不适症状,肿瘤标志物未升高,同时既往左侧胸腔积液影响影像学判断,推测左肺下叶结节非新发病灶,不能判断为肿瘤进展。第2次为2020年3月复查CT示:左肺上叶结节直径1.5 cm,依据Recist 1.1标准考虑进展。建议患者更换化疗方案,但时值新冠疫情期间,社区隔离等出行限制,当地医院接诊受限不能提供住院化疗方案,同时目前化疗方案生活质量较高,担心新冠病毒感染不愿外出,患者个人强烈要求继续当前方案治疗。第3次为2020年7月CT显示:左肺上叶2.1 cm,左侧胸膜不规则结节样增厚,但因新冠疫情抗疫政策仍未放松,综合考虑后患者仍强烈要求继续当前化疗。第4次为2020年12月,肺部病灶较前增大,右肺出现新病灶。考虑疫情较前平缓同时疾病进展加快,更换当前化疗方案。

5 讨论

BRAF基因是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路中的一个节点,可调控细胞的增殖生长,突变后可持续激活下游通路,并对上游通路调控不敏感使得肿瘤持续生长^[16]。目前也有许多关于BRAF突变型mCRC治疗的临床研究,Modest等^[17]收集5项临床一线治疗mCRC试验约1239名受试者数据进行分析,其中BRAF^{V600E}突变患者74名中位总OS为11.7月。CALGB 80405的随机Ⅲ期试验比较一线化疗加西妥昔单抗、贝伐珠单抗或两药联合的疗效,发现BRAF突变患者的中位OS为13.5月^[18]。在一项回顾性匹配病例对照研究中采集503名CRC患者数据进行分析,将其中的43名BRAF突变的mCRC患者匹配88名BRAF野生型mCRC患者比较,发现BRAF突变患者中位OS为

表1 健脾补肾解毒方联合阿帕替尼及替吉奥治疗后疾病进展及治疗情况

时间	CEA	CA199	CA724	CA125	肺病灶	治疗	卡氏评分
2019年7月	5.45	43	102	—	左肺上叶0.9 cm,左侧胸腔积液	阿帕替尼+S1+中药	—
2019年9月	5	38	87	—	—	—	—
2019年10月	4.84	37	82	—	左肺下叶3.5 cm×2.4 cm	阿帕替尼+S1+中药	80
2019年11月	5.14	29	91	—	患者诉肺病灶同前,胸腔无积液	—	80
2019年12月	4.91	33	109	—	—	—	80
2020年3月	—	—	—	—	左肺上叶1.5 cm	阿帕替尼+S1+中药	—
2020年5月	4.5	39	146	—	—	—	—
2020年7月	4.7	45	154	—	左肺上叶2.1 cm,左侧胸膜不规则结节样增厚	阿帕替尼+S1+中药	—
2020年8月	4.8	45	154	28	—	—	80
2020年9月	5.05	48.51	169.3	49	—	—	80
2020年10月	6.21	66.29	225.1	84	同前	—	80
2020年12月	12.4	100.3	>300	173.9	病灶较前增大,左肺上叶3.5 cm,右肺1.4 cm,左肺胸腔积液增多肺不张	阿帕替尼+S1+中药	80
2021年1月	—	—	—	—	—	卡瑞利珠单抗+呋喹替尼+中药	80
2021年4月	7.64	81.83	>300	35.58	—	—	—
2021年9月	11.12	166.7	—	—	左肺上叶结节3.5 cm×2.9 cm	卡瑞利珠单抗+呋喹替尼+中药	80
2022年1月	16.31	248.90	>300	—	同前	因疫情当地化疗+中药	—
2022年5月	26.37	308.8	>300	104.6	较前增大,多发腹膜及腹膜后淋巴结大者2.2cm	达拉非尼+曲美替尼+卡博替尼+中药	60
2022年8月	19.07	474.9	>300	110.9	未见明显增大	中药	40
2022年9月	—	—	—	—	—	去世	0

18.2月,一线PFS为8.1月,二线PFS为5.5月,三线PFS为1.8月^[19]。BEACON研究分析665名BRAF^{V600E}突变mCRC患者,观察在二线及三线全身化疗中比较恩考非尼、比尼美替尼和西妥昔单抗三药联合与恩考非尼和西妥昔单抗双药联合疗效,并用西妥昔单抗单药作为对照,发现三药联合与双药联合中位OS相似为9.3月,对照组为5.9月。BRAF突变型mCRC预后较野生型差,同时一线化疗效果最佳,二线及以上治疗效果逐渐减弱。

患者门诊就诊前已分别进行了XELOX+BEV方案、FOLFOXIRI+BEV方案、VIC方案、呋喹替尼靶向治疗、瑞戈非尼靶向治疗,其中除VIC方案控制约7月外,其余方案均在1-3月内出现不同程度的进展。快速进展的病情使患者对未来的治疗缺乏信心,此外既往标准治疗频繁住院、治疗费用高昂、化疗期间毒副反应影响等原因导致患者对单纯西药治疗较为抵触。初次到杨宇飞教授门诊就诊后,教授认为虽经历五线化疗,但身体情况良好仍有带瘤长生存的希望。让其入

组当时正在进行的健脾补肾解毒方联合阿帕替尼和小剂量替吉奥治疗mCRC的安全性及疗效观察课题。从结果来看,有效地减缓了肿瘤进展速度,且副作用较小,患者本人接受度良好,依从性较高也为肿瘤进展后的下一阶段治疗奠定了良好的医患合作基础。

阿帕替尼联合替吉奥用于治疗mCRC已有研究,杨宇飞教授在此基础上创新性地将替吉奥用量缩减至治疗剂量以下,并运用中药健脾补肾解毒作为治疗肿瘤的另一部力量,突出展现了中药在治疗mCRC中的作用。中医更偏重于用“和”法治疗肿瘤。《素问·五常政大论》:“大毒治病大毒治病,十去其六。”攻伐邪气勿求穷尽,重点在于中药扶正激发患者自身抗邪能力使之能与肿瘤和平共处。本病例初期经五线化疗累积1年半时间,肿瘤仍快速进展。改用中药健脾补肾解毒方后增长速度减缓。其中,中药调节人体激发正气,与邪气相持,甚至压制邪气。因中药在直接抑制肿瘤上有其局限性,在“中医为体,西医为用”下以阿帕替尼和替吉奥作为解毒药物使用进一步抑制肿

瘤生长。同时强调化疗药物以小剂量为主,配合解毒中药和扶正中药,持续给药使肿瘤生长和死亡达到动态平衡。体现了中医中“屡攻屡补,以平为期。”的思想。《医宗必读·积聚》:“治积之要,在知攻补之宜,而攻补之宜,当于孰缓孰急中辨之”mCRC难以治愈,一味地攻伐杀死肿瘤或许并非良策。

mCRC中瘀、痰、湿、毒等阻滞经络,闭塞不通为本病之标^[20],病程日久脾、肾、肝三脏功能失调为本病之本^[21]。患者为直肠癌根治术后状态,原发灶的有形瘤已切除,但经络受损内生淤血,后接受多线化疗,攻伐脾胃,致使脾胃受损内生痰湿,而为痰瘀互结之邪实。同时术后余毒凝滞流窜肺腑,与无形邪气互结,于左肺阳虚阴聚,结毒成癌^[22]。因手术直接损伤脏腑气机,机体虚弱,加之化疗日久脾胃损伤,进而阳气虚弱耗损肾气,故为脾肾两虚之正虚。初诊时,患者大便频,舌淡有齿痕,夜尿频。大便频为术后直肠损伤控制排便功能减弱,且多线化疗后脾胃虚弱而有排便异常症状。舌淡有齿痕,亦为脾胃虚弱之证^[23]。肾气虚弱,蒸腾气化作用减弱且夜间阳气入里阴气主时而有夜尿频。方以太子参、炒白术、茯苓、炙甘草组成四君子汤健脾益气,其中以太子参代替人参以加强养阴功用。女贞子、旱莲草组成二至丸滋补肝肾,同时已有研究表明二至丸可抑制癌细胞的转移^[24]。四君子汤合二至丸为基本方,遵循健脾补肾原则,贯穿治疗全程。补骨脂、菟丝子合用加强补益脾肾且滋养而不黏腻。天麻、钩藤取天麻钩藤饮之意,平肝潜阳预防阿帕替尼高血压的毒副作用。黄芪、当归取当归补血汤之意调节身体以应对后续治疗。用药2周后二诊,患者左胸不适减轻,大便频及夜尿频较前好转。此时加入蛇六谷、蛇莓、白花蛇舌草等清热解毒的抗肿瘤药物同用补充减少替吉奥用量后减弱的抗肿瘤力量。同时在原有天麻和钩藤的基础上加入罗布麻叶,进一步减轻高血压的毒副作用。三诊时,左侧胸腔积液减少,肺部的压迫症状减轻,但伴有左胸的轻微隐痛同时发现新转移灶。考虑患者既往胸腔积液覆盖,不能确定转移灶是否为新发病灶,且患者本人强烈要求继续原方案治疗,故暂不更换方案,嘱咐患者以密切观察疾病动态为主。痰瘀互结而成有形实邪,阻滞肺络不通,不通则痛而有隐痛症状,去蛇六谷、蛇莓、白花蛇舌草加用南方红豆杉清热解毒,石见穿清热解毒,消肿散结,鬼箭羽破血通经,活血镇痛。加用葶苈子和大枣取葶

苈大枣泻肺汤之意进一步泻肺利水。四诊时肿瘤已有进展,但因疫情原因,患者不能及时外出无法更换方案,通过远程视频交流于门诊复诊。疫情的不便利,促使患者要求继续原方案治疗,否则课题组停止寄药后将面临无药可用的困境。考虑本身为BRAF^{V600E}突变无明确的特效方案及自身情况,虽课题出组,但仍可尝试原方案基础上增强中药健脾补肾解毒的作用以期望减缓肿瘤生长速度,为疫情放松后接受下一阶段治疗争取时间。此时,化疗日久祛邪亦伤正气,脾胃运化无力,气机受损升降失调而有便溏。为避免进一步损伤脾胃,去南方红豆杉、鬼箭羽、石见穿,改用醋莪术活血化瘀,浙贝母化痰散结。使用车前子利水渗湿,利小便而实大便之用。2个月后复诊,患者便溏症状仍在加重,水样味臭。脾胃虚弱,运化失职,进而痰湿内蕴,日久化热,湿热下注致使,小肠泌别清浊功能紊乱,大肠传导失施,便溏加重,水样臭味。仍以前方健脾补肾解毒为原则,不可轻易更改。故在前方基础上加入黄芩、黄连、葛根、醋乳香、醋没药、伏龙肝、醋五味子、制吴茱萸、煨肉豆蔻、蜂房等以进一步增强中药的作用。以葛根清热生津,津液上行,以黄芩、黄连清解里热。以乳香、没药行气导滞,《素问病机气宜保命集》:“调气则后重自除”,此外亦有行气止痛,以缓解左侧胸部疼痛的症状。伏龙肝为杨宇飞主任经验用药,取其温脾渗湿止泻之意。醋五味子、制吴茱萸、煨肉豆蔻合前方补骨脂为四神丸温补脾肾进一步增强止泻作用。蜂房消肿散结,增强抗肿瘤作用。

健脾补肾解毒方联合阿帕替尼和小剂量替吉奥方案维持共16个月。后肿瘤再次快速进展时收入我院住院治疗,改用中药联合卡瑞利珠单抗、呋喹替尼的治疗方案。中医坚持健脾补肾解毒法辨证调方,扶正及祛邪药物比例随患者病情变化调整在确保疗效的同时始终重视提高生活质量,截至2021年11月维持共11个月。因疫情不能来复诊,在当地医院接受标准化疗但肿瘤进展仍然迅速,患者本人出现明显乏力胸膜气喘及左胸的疼痛,生活质量明显下降。2022年5月开始接受达拉非尼、曲美替尼、卡博替尼靶向治疗,但因毒副作用明显不能耐受药物剂量频繁下调,身体症状每况愈下,期间虽有线上复诊但不能及时把握病情,辨证调方困难效果欠佳。2022年9月5日随访时恶病质状态明显,说话则气喘,胸腹水均有,

2022年9月16日时已去世。BRAF^{V600E}突变型患者中位OS约为11个月,一般而言总OS难以超过2年,而本病例总OS已达54个月,中西并重治疗在其中发挥了良好的作用。

已发表的46例单臂临床研究^[13]已表明该方案具有较好的疗效和安全性。本病例主要展现了一种临床治疗思路:①作用为和缓,中药减毒增效。适用于

mCRC一般状况较差,无法耐受标准剂量的靶向药联合化疗药的患者。②药物均为口服药,无需频繁住院,简易方便。③与同时期呋喹替尼等尚未进入医保的药物相比,花费明显降低。④中药依据辨证论治灵活调整用药,健脾补肾解毒重点突出,毒副反应发生率较低,提高患者生存质量。这是一个适合中国人的方案,值得探索。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- Biller L H, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review. *JAMA*, 2021, 325(7):669-685.
- 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版). 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(6):521-540.
- De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8):753-762.
- Yaeger R, Chatila W K, Lipsyc M D, et al. Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer. *Cancer Cell*, 2018, 33(1):125-136.e3.
- Yokota T, Ura T, Shibata N, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2011, 104(5):856-862.
- Jones J C, Renfro L A, Al-Shamsi H O, et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23):2624-2630.
- Grothey A, Fakih M, Tabernero J. Management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: A review of treatment options and evidence-based guidelines. *Ann Oncol*, 2021, 32(8):959-967.
- Modest D P, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2019, 109:70-83.
- Schuurhuizen CSEW, Braamse AMJ, Konings IRHM, et al. Does severe toxicity affect global quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during palliative systemic treatment? A systematic review. *Ann Oncol*, 2017, 28(3):478-486.
- Zhang T, Yang Y F, He B, et al. Efficacy and safety of quxie capsule (祛邪胶囊) in metastatic colorectal cancer: A double-blind randomized placebo controlled trial. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(3):171-177.
- 杨宇飞, 陈焱新, 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. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(2):111-114.
- Zhao L Y, Yu Q, Gao C Y, et al. Studies of the efficacy of low-dose apatinib monotherapy as third-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer and apatinib's novel anticancer effect by inhibiting tumor-derived exosome secretion. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(10):2492.
- Muro K, Boku N, Shimada Y, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol*, 2010, 11(9):853-860.
- 陈悦, 江海军, 徐钰莹, 等. 健脾补肾解毒方联合小剂量阿帕替尼和替吉奥治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性观察. 北京中医药大学学报, 2022, 45(5):438-445.
- Pratils C A, Taylor B S, Ye Q, et al. (V600E)BRAF is associated with disabled feedback inhibition of RAF-MEK signaling and elevated transcriptional output of the pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(11):4519-4524.
- Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: Pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*, 2016, 27(9):1746-1753.
- Innocenti F, Ou F S, Qu X P, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14):1217-1227.
- Kayhanian H, Goode E, Sclafani F, et al. Treatment and survival outcome of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: A retrospective matched case-control study. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(1):e69-e76.
- 杨宇飞, 王建彬. 通阳法防治结直肠癌的理论探析. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(5):715-716.
- 何斌, 郑丽, 杨宇飞. 杨宇飞教授治疗结直肠癌经验. 吉林中医药, 2013, 33(8):770-773.
- 许云, 宋卓, 王菲叶, 等. 肿瘤病机法于阴阳的动态辨析. 中医杂志, 2022, 63(5):420-424.
- 段佳荠, 咸楠星, 李相泽, 等. 肝胃不和证和脾胃虚弱证脾胃系患者的舌象特征分析. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(1):425-435.
- 王桦影, 余文燕, 王国娟, 等. 二至丸对人结肠癌细胞的侵袭转移作用. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17):28-33.

Long Survival of Metastatic Rectal Cancer with BRAF^{V600E} Mutation Treated with Integrated Chinese and Western Medicine: A Case Report

Zhai Jaiwei¹, Zhang Tong², Xiang Chunyan², Yang Yufei²

(1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract: The BRAF gene mutation is an independent poor prognostic factor for metastatic colorectal cancer, with the BRAF^{V600E} mutation having a relatively worse prognosis and being more difficult to treat clinically, with a survival period of approximately one and a half years. This article analyzes a case of BRAF^{V600E} mutation treated with five-line chemotherapy in an outpatient setting after 21 months of progression. Due to a significant decrease in quality of life and unwillingness to continue standard chemotherapy, the patient had a strong desire for traditional Chinese medicine treatment. The use of the Spleen-invigorating and Kidney-nourishing Method combined with Apatinib and a low dose of Tegafur(S-1) quickly turned the rapidly progressive condition into stability, leading to a longer survival period. The total survival period was 54 months. This treatment plan has been reported in 46 cases in a single-arm clinical study, and has proven to be safe and reliable, and is worthy of promotion.

Keywords: Metastatic colorectal cancer, BRAF^{V600E}, Multithreaded chemotherapy, Spleen-invigorating and Kidney-nourishing Method

(责任编辑:李青, 审稿人:王瑀、张志华)