

· 思路与方法学 ·

乳腺癌分子分型指导下的中医治疗思路与方法

王慧杰¹ 王朝霞¹ 万冬桂² 李佩文²

摘要 乳腺癌按基因分子分型,分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 阳性型、三阴性型,结合其病理特点,生物学特征及临床综合治疗情况,应用中医辨证治疗用药,探讨“同病异治”、“因人制宜”理论在乳腺癌治疗中精细化的思路与方法。

关键词 乳腺癌;分子分型;中医药疗法;个体化治疗

Treatment Ideas and Methods for Treating Breast Cancer Guided by Molecular Classification
WANG Hui-jie¹, WANG Zhao-xia¹, WAN Dong-gui², and LI Pei-wen² 1 Tumor Center, Luoyang Central Hospital, Zhengzhou University, Henan (471000); 2 Department of Tumor, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029)

ABSTRACT The gene types of breast cancer can be classified into three types according to its molecules: Luminal type A, Luminal type B, HER-2-positive type, triple negative type. Authors combined pathological characteristics of breast cancer, biological characteristics, and comprehensive treatment, used syndrome typing based medication, and explored treatment meticulous ideas and methods of "treating the same disease with different methods" as well as "different treatment methods in accordance with patients individually".

KEYWORDS breast cancer; molecular classification; Chinese medicinal therapy; individualized treatment

对于乳腺癌的治疗,现代医学已进入病理分子分型及基因指导时代,依据患者雌、孕激素受体(PR、ER)、原癌基因人类表皮生长因子受体2(HER-2)基因,肿瘤细胞增殖指数(Ki-67)表达情况,区分、决定内分泌治疗、化疗或靶向治疗,较准确预测患者复发转移部位及整体预后情况。目前包括手术、化疗、放疗、内分泌、中医药、分子靶向等为主要内容的综合治疗,已成为乳腺癌治疗的标准模式。如何与时俱进,借鉴分子分型指导临床辨证施治,使“同病异治”、“因人制宜”理论在乳腺癌治疗中精细化,更好的发挥中医药优势,提高治疗效果,笔者就此归纳如下。

1 乳腺癌病理分子分型 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版,简称指南与规范)^[1],主要依据PR、ER、HER-2基因,肿瘤细胞增殖指数(Ki-67)表达情况,将乳腺癌分为以下4个分子亚型:(1)

管腔上皮A型(Luminal A型):ER/PR阳性且PR高表达、HER-2阴性、Ki-67低表达;(2)管腔上皮B型(Luminal B型):ER/PR阳性、HER-2阴性、且Ki-67高表达或PR低表达,或ER/PR阳性、HER-2阳性(蛋白过表达或基因扩增)、任何状态的Ki-67;(3)HER2过表达型(HER-2阳性型):HER-2阳性(蛋白过表达或基因扩增)、ER阴性及PR阴性;(4)基底样型(三阴性型):ER阴性、PR阴性、HER-2阴性。

2 Luminal A型的中医辨治 A型即Luminal A型,具备ER/PR阳性且PR高表达、HER-2阴性、Ki-67低表达。多见于绝经后女性,对化疗不敏感,而激素治疗敏感,适合内分泌治疗。指南与规范推荐治疗:除一些高危患者需加用化疗外,大多数患者仅需内分泌治疗。内分泌治疗至少5年,甚至更长(5~10年)。此型预后最好。目前乳腺癌内分泌治疗的药物,常用的主要有芳香化酶抑制剂,代表药物:来曲唑、依西美坦;雌激素受体调变剂,代表药物:他莫昔芬(TAM)、托瑞米芬;促黄体生成素释放激素(LH-RH)类似物,代表药物:戈舍瑞林等3类。各种内分泌药物通过不同环节降低雌激素的水平或阻止雌激素作用于

作者单位:1.郑州大学附属洛阳中心医院肿瘤中心(河南 471000);

2.中日友好医院中西医结合肿瘤科(北京 100029)

通讯作者:万冬桂, Tel: 010 - 84205733, E-mail: dongguiwan@263.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 04. 0480

靶细胞,干扰人体正常的内分泌功能,在治病的同时,亦导致中枢植物神经调节紊乱,出现一系列类似更年期综合征不良反应表现。由于内分泌治疗的周期长,这些临床常见不良反应如颜面潮红,发热多汗,头晕耳鸣,心烦失眠,厌食乏力、腰膝酸软,外阴瘙痒干涩,阴道不规则流血,白带增多等症状,及芳香化酶抑制剂引起的骨质疏松、TAM 诱发第二妇科肿瘤^[2,3]。子宫内膜癌发生率增加、LH-RH 类似物引起抑郁等,导致患者成年累月处于无休止的折磨之中,非常痛苦,许多患者不得不在医嘱或非医嘱情况下停用或改用其他药物而影响疗效^[4]。西医目前尚无特效治疗方法。以上诸证中医学辨证属“不寐”、“百合病”、“眩晕”、“郁证”、“脏躁”、“经断前后诸证”等范畴。常为妇女更年期,肾气渐衰,天癸将竭,冲任二脉虚损,精血不足,气血失调,脏腑功能紊乱,肾阴阳失和而致。现“药毒”之邪,直中脏腑,复伤天癸、肾气,使冲任二脉虚损更甚,精血不足更重,肾阴阳失和更剧,故以上诸证逾显。乳腺位在肝经之上,病时本亦具肝郁气滞之质,癌瘤虽已切除,但肝郁气滞体质犹存,“乙癸同源”,肝郁肾虚相互影响。同时大多数患者亦兼见五心烦热、盗汗、腰膝酸痛、头晕健忘、牙齿松动等肾阴虚或阴阳两虚的表现。证多属肾虚^[5-7],肾阴亏虚,肝郁气滞,虚火内扰,冲任二脉亏损或不固。治宜以调补肝肾,滋阴降火,疏肝解郁。方用知柏地黄汤合逍遥散加减。药用:熟地、山药、山茱萸、牡丹皮、泽泻、茯苓、甘草、柴胡、当归、白芍、白术、玫瑰花、合欢花。纳差乏力加:党参、砂仁、鸡内金、焦三仙;头痛眩晕加:葛根、天麻、钩藤;腰酸怕冷加杜仲、牛膝、肉苁蓉、仙灵脾;抑郁不舒加:香附、绿萼梅;烦躁失眠加酸枣仁、柏子仁、夜交藤、合欢皮;潮热盗汗加:黄柏、知母、煅龙骨、煅牡蛎。谷丙转氨酶增高,加用垂盆草、五味子。

3 Luminal B 型的中医辨治 B 型即 Luminal B 型(管腔上皮 B 型):指南与规范根据 HER-2、及 Ki-67 表达情况及其分为:(1) Luminal B 样(HER-2 阴性):即 ER/PR 阳性、HER-2 阴性、且 Ki-67 高表达或 PR 低表达;(2) Luminal B-like(HER-2 阳性):即 ER/PR 阳性、HER-2 阳性(蛋白过表达或基因扩增)、任何状态的 Ki-67;两个亚型。Ki-67 基因定位于染色体 10q25-qter,特异性地表达与增殖细胞相关的核抗原。免疫组化检测 Ki-67(细胞增殖指数)≥20%的阈值,为 2013 年 St Gallen 共识认定的高表达^[8]。与临床转归不良有关。此外,还与肿瘤大小、淋巴结受累、组织学分级和血管浸润等不良预后因素相关。即其表达越高,化疗疗效越好。其

不良预后因素亦越多,临床转归亦越差。Luminal B 样型,因 Ki-67 高表达故需行较强化疗,因 ER/PR 阳性,后期又可行内分泌治疗。Luminal B-like 型,此型因 HER-2 阳性,但低表达,因此此亚型和 HER-2 阳性型相似,但其浸润性却远远低于 HER-2 阳性型,肿瘤体积较小且激素受体水平较高,此亚型内分泌治疗及抗 HER-2 治疗均有效,但反应率均较低。所以对 Luminal B 型,指南与规范推荐治疗:全部患者均需内分泌治疗,大多数患者要加用化疗,Luminal B-like 型加抗 HER-2 治疗。本型中医辨治特点为:前期重点治疗化疗的毒副作用,后期重点解决内分泌药物的不良反应。李东垣指出:“治脾胃即可安五脏”,“善治病者,惟在调和脾胃”。前期,患者在接受化疗时,因“药毒之邪”所伤,易造成脾失健运、胃失和降。表现为神疲乏力,动则汗出,食欲不振,呕恶欲吐,舌淡胖,脉细等。属脾失健运、胃失和降,治宜和胃健脾、益气养血,主方香砂六君汤,药用黄芪、人参、白术、茯苓、鸡内金、焦三仙益气健脾,石斛、山茱萸、女贞子益胃滋阴养血,半夏、生姜、莱菔子、竹茹、陈皮、木香、砂仁行气和胃降逆,甘草。后期解决内分泌药物的不良反应参照 A 型辨治。

4 HER-2 阳性型的中医辨治 HER-2 阳性型,即 HER-2 过表达型。HER-2 的基因定位于染色体 17q12 - 21.32 上。约 15% 的乳腺癌患者存在 HER-2 基因扩增或拷贝数增加,该基因的扩增及 HER-2 蛋白过表达参与维持肿瘤恶性化发展的多条通路,包括生长信号的自主性、持续性的血管形成、细胞分裂能力增加和浸润能力增强。恶性肿瘤细胞依赖这些基因学的改变以维持其恶性表型。此型 TP53 的突变率很高,肿瘤分化较差,通常是组织学 III 级。2007 年 St Gallen(乳腺国际共识会)指南^[9]加入 HER-2 作为重要的风险评估指标,认为只要是乳腺癌患者的 HER-2 阳性,即有中 - 高度的复发和转移风险。目前认为,HER-2 是除了淋巴结状态、肿瘤大小、组织学分级和激素受体状况以外的独立预后指标,同时也与对化疗药物(如蒽环类、紫杉类等)及靶向治疗药物的反应性有关。临床上 HER-2 过表达的乳腺癌患者往往生存率低、病情进展迅速、易复发及转移、对化疗耐药、化疗缓解期缩短^[10],同时其能作为独立的乳腺癌预后因素,HER-2 过表达的患者无病生存(DFS)和总生存(OS)较短^[11]。应用人源化的抗 HER-2 抗体(曲妥珠单抗)和小分子酪氨酸激酶抑制剂(拉帕替尼)抑制这些细胞的 HER-2 跨膜信号,可以改善原发性和转移性乳腺癌的预后。本型指南与规

范推荐治疗:化疗加抗 HER-2 治疗。虽然 HER-2 型对靶向治疗敏感,曲妥珠单抗抗 HER-2 治疗的加入,明显减少复发风险,延长生存期。但其预后仍较 Luminal 型差。曲妥珠单抗(商品名:赫赛丁)常见不良反应:输注时可有寒战、发热、肿瘤部位疼痛、呕吐、头痛、背痛和头晕等,对症处理即可。与蒽环类联合应用,使化疗的不良反应加重,最明显的不良反应为心功能不全,证见:心悸怔忡,头晕目眩,气短乏力,口干舌燥,失眠盗汗,舌红苔少,脉细数或结代等症。属气阴两虚,治宜:益气养阴。方药:生脉饮合炙甘草汤加减。药用:人参、麦冬、五味子、炙甘草、桂枝、白芍、生地、阿胶(烔化)、麻仁、大枣、生姜。方中以人参、炙甘草、大枣补心脾肺之气;麦冬、五味子、白芍、生地、阿胶、麻仁甘润滋阴,养心补血,润肺生津;五味子又可酸收敛汗益心气;生姜、桂枝此处通阳,以复心脉运行。

5 三阴性型的中医辨治 三阴性型乳腺癌指南与规范称:基底样型。此型最多见于青年女性及 BRCA1 携带者,大部分有 TP53 突变及 BRCA1 突变。患者的 ER、PR、HER-2 表达均阴性。本型对内分泌治疗和靶向治疗均不敏感,易出现转移复发。远处内脏转移主要表现为肺转移和肝转移,临床预后最差。指南与规范推荐治疗:化疗。因为此型为高风险患者,为使其获得更好和更充分的治疗,一般主张化疗 6~8 个疗程。化疗药物虽可有效地杀灭癌细胞,但其对人体正常细胞损伤而产生的不良反应也比较严重,最常见的并发症包括骨髓造血系统抑制、胃肠道反应等。中医药一方面可减轻化疗的不良反应,提高患者免疫功能,改善生活质量,有助于化疗的顺利进行。另一方面对化疗后 3 年内的高复发期,应积极作为,发挥特色优势,扶正固本,调整内环境,抗癌祛邪,预防复发。

化疗期间,治宜和胃健脾、益气养血为主,主方:益气养阴汤^[12],药用:黄芪、西洋参、桑椹、百合、薏苡仁、白术、茯苓、熟地、生地、当归、白芍、焦三仙、鸡内金、天冬、元参、芦根、甘草。乏力明显重用黄芪、加五味子。恶心、呕吐甚选加姜半夏、旋复花、竹茹、生姜等和胃降逆。生姜有鼓舞胃阳、解毒之功宜重用。热毒伤阴,以及因呕吐导致津液损失太多,见口干欲饮,盗汗,舌红苔少,加南沙参、枸杞子、石斛、鳖甲、龟板养阴增液。

化疗后骨髓抑制,治宜健脾益肾、气阴双补,主方:归脾汤合龟鹿二仙汤,药用:黄芪、党参、白术、茯苓、山药、当归、远志、龙眼肉、龟板胶、鹿角胶、仙灵脾、仙茅、枸杞子、骨碎补、桑寄生、木香、生姜片、红枣等。林毅^[13]、任黎萍等^[14]研究亦表明,其能较好的改善乳腺癌患者化疗后的骨髓抑制,提高其免疫力。

高复发期的巩固治疗:治宜扶正为主、兼祛邪,扶正祛邪并施,补肾脾、调摄冲任,有效改善全身及局部组织的内环境,防止肿瘤的复发转移。以补肾健脾疏肝,化郁和血散结为法,主方:八珍汤合逍遥散加味,药用:当归、白芍、生熟地、山茱萸、炙鳖甲、党参、白术、茯苓、陈皮、柴胡、益母草、仙灵脾、郁金、莪术、白芥子、半夏、山慈菇、蛇莓、蜂房、石见穿等。若健侧乳房胀痛,加鹿角片、仙茅、海藻等调摄冲任、软坚化痰;有骨转移征象加补骨脂、骨碎补、透骨草、蛇六谷。出现局部淋巴结转移,重用露蜂房、加制南星、象贝母,以达到软坚散结之功。

总之,乳腺癌在分子分型及多基因检测预后模型指导下的个体化治疗,是现代乳腺癌治疗的发展方向 and 趋势。恶性肿瘤病理分子分型,是帮助不同患者合理选择个体化治疗方案的有效方法。借鉴和运用分子分型及多基因检测预后模型等方法,结合中医理论指导乳腺癌的中医辨证论治,这本身和中医学“同病异治”、“因时、因地、因人制宜”等理论殊途同归。也是“因人制宜”理论在乳腺癌治疗中更加精细化的具体体现,更是积极推动乳腺癌中西医结合治疗的一种有益尝试,希望对恶性肿瘤的中西医结合治疗起到有益的启示作用。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 659~660.
- [2] Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14[J]. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(7): 527-537.
- [3] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study[J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(18): 1371-1388.
- [4] 张培宇. 乳腺癌患者非医嘱停用三苯氧胺原因及中药疗效[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2005, 12(6): 493-494.
- [5] 叶燕萍. 106 例妇女更年期综合症中医病机及辨证分型的研究[J]. 福建中医药, 2000, 31(5): 18-19.
- [6] 张晓丽, 伯洁, 王爱蓉. 早莲草汤缓解乳腺癌内分泌治疗不良反应 52 例[J]. 吉林中医药, 2004, 24(4): 22.
- [7] 王祥. 六味地黄合甘麦大枣汤加味治疗乳腺癌内分泌治疗

- 不良反应[J]. 黑龙江中医药, 2008, 37(1): 29-30.
- [8] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary therapy of Early Breast Cancer 2013 [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [9] Goldhirsh A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlight of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007 [J]. Am Oncol, 2007, 18(7): 225.
- [10] Kunitomo K, Inoue S, Ichihara F, et al. A case of metastatic breast cancer with outgrowth of HER-2 negative cells after eradication of HER-2 positive cells by humanized anti-HER-2 monoclonal antibody combined with docetaxel [J]. Hum Pathol, 2004, 35(3): 379-381.
- [11] Ardavanis A, Hung M. Dysregulation of cellular signaling by HER-2/neu in breast cancer [J]. Semin Oncol, 2003, 30(1): 38-48.
- [12] 李佩文主编. 肺癌综合诊疗学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001:606.
- [13] 林毅, 司徒红林, 张蓉. 应用健脾补肾法结合子午流注理论治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制症 [J]. 新中医, 2007, 39(9): 94-95.
- [14] 任黎萍, 张晓清. 归脾汤和龟鹿二仙汤加减治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制 50 例 [J]. 陕西中医, 2009, 30(7): 794-795.

(收稿:2014-12-08 修回:2015-11-26)

中国中西医结合学会 2015 年度工作会议 暨七届二次理事扩大会议在北京召开

中国中西医结合学会 2015 年度工作会议暨七届二次理事扩大会议于 2016 年 1 月 14—16 日在北京隆重召开。本次大会的主要议题有:总结学会 2015 年度工作并制定 2016 年度工作计划;颁发 2015 年度中国中西医结合学会科学技术奖和优秀专业委员会奖;举办中国中西医结合学会院士论坛;组织各省市中西医结合学会和学会各专业委员会进行工作总结和经验介绍等。

本着“公开、公平、公正”、突出中西医结合特色等原则,经过形式审查、初审、终审、公示等环节,学会科技奖励办公室组织专家从 91 项参选项目中评出 43 项科技成果,其中“蜂毒素的提取、纯化和抗肿瘤作用机制研究”等 4 个项目获得一等奖,“天津市建设中西医结合科研平台问题研究”获得特别贡献奖,“中西药联合治疗良性前列腺增生症优化方案研究”等 13 个项目获得二等奖,“补肾活血法治疗骨关节炎的系统性研究”等 21 个项目获得三等奖,“实用中风手册”等 4 个项目获得科普奖。

对于 2016 年度工作计划,陈香美会长提出,要紧密结合国家“十三五”规划和中医药发展战略,统筹考虑发展需要和现实能力,长远目标和近期工作,针对中西医结合发展中亟需解决、关系全局的重大学术问题,做好发展战略研究,制订好发展规划。学会将按照章程和 2016 年度学术活动计划和继续教育项目计划,围绕学会的核心宗旨,努力为广大中西医结合科技工作者提供优质的服务。坚持以服务中西医结合学术发展为第一要务,着力提升学术活动质量;发挥人才高地优势;加快分支机构建设,健全组织机构,扩展覆盖面。

在院士论坛上,陈可冀院士作了题为《中西医结合 60 年》的精彩报告。他简要回顾了我国中西医结合传承和发展的 60 年历程,结合自己的经历和屠呦呦教授荣获 2015 年度诺贝尔生理学或医学奖,指出中西医结合事业发展大有可为,同时中医药发展面临严峻挑战,提出了创新发展的新思路,为年轻一代的中西医结合工作者指明了方向。中国中西医结合学会名誉会长陈凯先院士作了题为《屠呦呦教授获得诺贝尔奖的启示和中西医结合的发展》的报告,他从青蒿素类抗疟新药的研究过程、屠呦呦教授的科研贡献及获诺贝尔奖的启示方面阐述了中西医结合医学经历半个世纪的自主创新研究,取得了丰硕成果。他倡导加强中西医结合研究,发扬我国原创科技优势,鼓励多学科交叉,加强中药和天然药物创新研究。张伯礼院士作了题为《中医药发展的机遇与任务》的报告,总结了中医药的发展经验,提出了中医药振兴发展的新思路,强调中医药在继承中创新发展,在服务中发展,切实发挥临床优势,把握住当下天时、地利、人和的大好时机,把中医药财富利用好,继承好,发展好。吴以岭院士作了题为《络病学说构建及其指导血管病变防治研究》的报告。他从转化医学角度提出创新中医络病研究转化新模式,即络病理论的创新由临床组方原创加以实现,基础研究结果由临床循证研究加以证实,临床研究结果由基础研究数据加以诠释,理论科学价值由临床试验数据加以佐证,促进国际合作与创新中药国际化,促进中医络病学科发展。

(中国中西医结合学会 供稿)