

· 病例报告 ·

舒尼替尼联合中药治疗肝细胞癌术后
复发并多发转移 1 例林宝琪¹ 林丽珠²

晚期肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 目前仍缺乏有效的治疗方法, 自然生存期短。索拉非尼 (Sorafenib) 被批准为晚期肝癌一线的标准治疗。舒尼替尼 (sunitinib) 是一种高选择性多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂, 它既能抑制肿瘤细胞增殖, 也能抑制血管内皮细胞生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1)、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) - α/β 等多种信号通路, 具有广谱的抗肿瘤活性^[1]。现报道 1 例经中药配合舒尼替尼治疗肝细胞癌术后 2 年复发伴右肺下叶、双肾上腺、胰腺多发转移患者, 疗效评估为部分缓解 (partial response, PR), 随访至今患者一般情况良好, 已带瘤生存 20 个月。

病例简介 患者男, 58 岁, 因原发性肝癌术后 3 年余, 复发伴全身多发转移 2 个月于 2012 年 6 月 27 日入院。患者于 2009 年 10 月因常规体检行 B 超检查提示肝脏占位, CT 提示: 肝 S7 肿瘤性病变 (47 mm × 41 mm), 考虑 HCC 可能性大。2009 年 12 月 3 日于广东省人民医院行肝癌切除术, 术后病理示: (肝肿物) 肝细胞癌, II ~ III 级。可见包膜侵犯。Ki-67 (1% +), CD10 显示肿瘤细胞周围有丰富的小胆管; CD34 显示肿瘤血管明显增加, CEA(p) (+ + +)。诊断: 原发性肝细胞肝癌 (III a 期), 术后未行放化疗, 于广州中医药大学第一附属医院门诊持续中医药治疗。2012 年 6 月 CT 示: 肝癌术后复发 (肝右叶膈顶部, 3.8 cm × 2.7 cm; 肝 S7 段, 1.5 cm × 1.3 cm); 胸部 CT 示: 右下肺转移 (3.7 cm × 2.6 cm); 腹膜后淋巴结转移并侵犯胰头; 双侧肾上腺转移可能性大 (右侧 2.1 cm × 1.9 cm; 左侧 1.2 cm × 0.9 cm)。PET 示: 肝

S7 呈术后改变, 肝 S8 有两处结节, 考虑 HCC; 腹膜后肿大淋巴结、右肺下叶肿块, 右肾上腺结节, 考虑为转移性肝细胞癌病变; 考虑胰头区转移性淋巴结可能性大, 不除外胰头受累; 左肾上腺结节考虑转移瘤病变可能大; 其他部位未见实体恶性肿瘤代谢影像。为进一步治疗收住入院。诉偶有右上腹牵拉不适感, 颜面部浮肿, 双下肢乏力, 腰膝酸软。疲倦、纳呆, 面色萎黄, 睡眠可, 二便调。舌淡暗, 脉沉细。否认家族史。既往高血压病史 10 年, 予苯磺酸氨氯地平片 (商品名: 络活喜) 5 mg 口服, 每日 1 次, 血压控制良好。近期体重无变化。

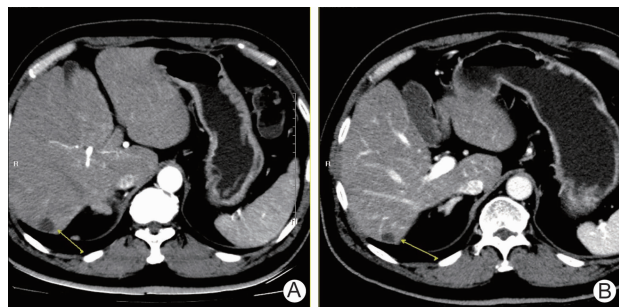
入院体格检查无异常。实验室检查: CA125 57.86 U/mL; 乙肝病毒定量、血常规、凝血四项、生化指标等未见明显异常。2012 年 7 月 9 日行经皮肺穿刺活检术、肺肿瘤及肝肿瘤氩氦冷冻消融术。病理示: (1) (肝肿物) 病变符合高分化肝细胞癌。CD34 肝窦广泛阳性, Ki-67 约 5% 阳性。(2) (肺穿刺组织) 符合来自肝细胞癌转移, 临床进一步排除来自肾细胞癌转移。Hepatocyte 阳性, Vimentin 阳性。诊断: 原发性肝癌术后复发伴转移 (IV b 期)。于 2012 年 7 月 5 日开始口服苹果酸舒尼替尼片 (商品名: 索坦) 50 mg, 每日 1 次。患者服药后出现血压升高 (150 ~ 170 / 90 ~ 105 mmHg) 伴腹泻, 多次调整剂量至 37.5 mg 口服, 每日 1 次。中医辨证为肝胃失和, 脾肾亏虚。治疗以疏肝和胃, 健脾益肾为法。处方: 槐花 30 g 党参 25 g 牛膝 15 g 白术 15 g 泽泻 15 g 防己 15 g 杜仲 15 g 法半夏 10 g 当归 10 g。服用 1 周后, 患者血压逐渐稳定至正常水平, 腹泻症状消失。后转门诊以此方辨证加减继续服用中药, 并配合舒尼替尼治疗至今。2013 年 12 月 3 日 CT 复查均提示与治疗前 (2012 年 6 月 29 日) 比较, 肿瘤逐渐缩小, 肝内未见明显肿块 (图 1), 右肺转移瘤较前缩小 (2.1 cm × 1.3 cm, 图 2), 胰腺肿块较前缩小并保持稳定 (3.0 cm × 2.1 cm, 图 3), 右侧肾上腺结节较前缩小并保持稳定 (0.8 cm × 1.6 cm, 图 4), 左侧肾上腺结节保持稳定。疗效评价为 PR。随访至今, 患者

作者单位: 1. 广州中医药大学附属祈福医院肿瘤科 (广州 510000); 2. 广州中医药大学第一附属医院肿瘤科 (广州 510405)

通讯作者: 林丽珠, Tel: 13501505588, E-mail: lizhulin @ 21cn.com

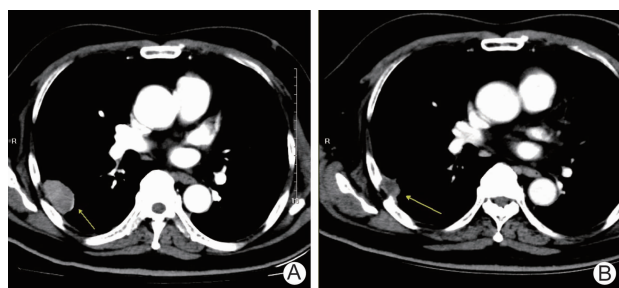
DOI: 10.7661/CJIM.2016.10.1271

一般情况良好,无明显不适,可正常生活,体力状况(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0。



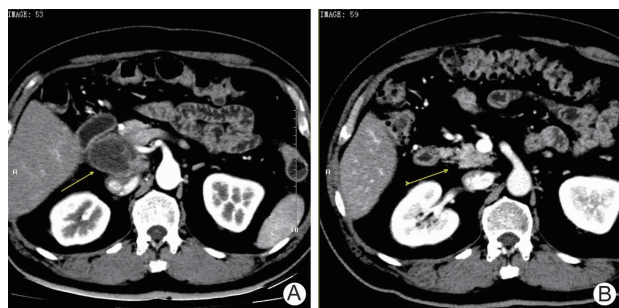
注:A 为治疗前(2012-06-29);B 为治疗后(2013-12-03),肝内未见明显存活肿瘤

图 1 治疗前后患者腹部 CT 影像学比较



注:A 为治疗前(2012-06-29)右肺转移瘤 3.7 cm × 2.6 cm; B 为治疗后(2013-12-03)右肺转移瘤较前缩小(2.1 cm × 1.3 cm)

图 2 治疗前后患者胸部 CT 影像学比较

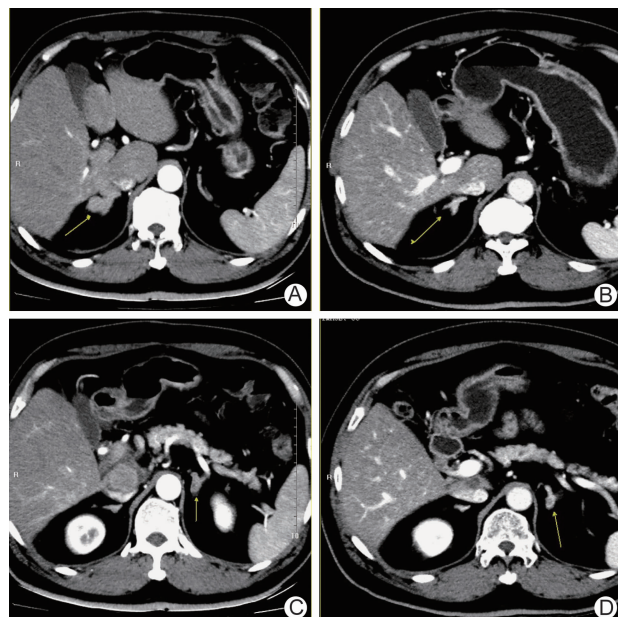


注:A 为治疗前(2012-06-29)胰腺肿物直径 4.0 cm × 3.1 cm;B 为治疗后(2013-12-03)胰腺肿物(3.0 cm × 2.1 cm)胰腺肿物缩小

图 3 治疗前后患者腹部 CT 影像学比较

讨 论

本例患者经 CT、PET 及病理检查,根据 TNM 分期(VICC/AJCC, 2010 年)诊断为原发性肝细胞癌术后复发伴右肺下叶、双肾上腺、胰腺转移(IVb 期)。患者术后两年半出现复发伴全身转移,提示对肝癌术后



注:A 为治疗前(2012-06-29)右侧肾上腺结节为 2.1 cm × 1.9 cm 大小;B 为治疗后(2013-12-03)右侧肾上腺结节(0.8 cm × 1.6 cm)较前缩小,左侧肾上腺结节(C,D)保持稳定

图 4 治疗前后患者肾上腺结节影像学变化情况

防止复发转移的治疗不能轻视。根据文献报道,与复发相关的因素主要包括:手术为非解剖型肝切除,与解剖型相比,5 年生存率和无瘤生存率,差异有统计学意义($P < 0.01$)^[2];手术切缘阳性,1 年内复发率达 87.2%^[3];血管侵犯,合并脉管或胆管癌栓 4 个月复发率达 78.3%^[4];淋巴结转移,2 年复发率达 100%^[5];AFP 水平,术后 2 个月未降至正常水平,4 个月内复发率达 80%^[6];术后血管造影残存阳性病灶,1 年内复发率达 87.2%^[7]等。目前考虑复发的可能机制有两种:一为术后肝内残留癌细胞来源的复发型(intrahepatic metastasis, IM);另一种为多中心起源的新生肿瘤型(multicentric occurrence, MO)。但无论哪种机制,其中涉及关键信号转导通路包括异常的生长因子激活,细胞分裂信号途径持续活化,新生血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 PDGF 通路活化增强等。而其复杂的分子发病机制正是多靶点药物治疗的理论基础。基于多靶点作用的理论基础,考虑采用靶向药物进行治疗。

索拉非尼作为一种口服的多激酶抑制剂,一方面可抑制 KIT 和 FLT-3 及 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制肿瘤细胞增生;另一方面通过上游抑制 VEGFR 和 PDGFR,下游抑制 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制肿瘤血管生成,

可同时起到双重作用。研究表明,Raf 激酶在大多数 HCC 患者中过度表达,HBV 和 HCV 及有丝分裂生长因子均能激活 Raf/MEK/ERK 途径;同时肝癌为一种富血管性肿瘤,VEGF 可促进 HCC 的发展和转移^[8]。SHARP (Sorafenib HCC Assessment of Radomized Protocol)显示索拉非尼可显著延长晚期 HCC 患者的中位总生存率(overall survival, OS)及疾病进展时间(time to progress, TTP),因不良反应易于控制,耐受性良好等而被确立成为晚期肝癌一线标准治疗^[9]。

虽然索拉非尼对晚期 HCC 的治疗取得了突破性的成果,仍有一部分治疗无效的患者需二线治疗。舒尼替尼与索拉非尼有相似的抑瘤机制,尤其是 VEGF 和 PDGF 通路;但舒尼替尼无法抑制胞内的 Raf 通路^[10,11]。即使机制相似,但 Dudek AZ 等^[12]研究提示两者之间并未观察到交叉耐药,且舒尼替尼能克服索拉非尼耐药,而索拉非尼则不能克服舒尼替尼耐药,可能与舒尼替尼作用于酪氨酸激酶受体的 IC₅₀ (50% inhibited concentration)更低有关。一项开放多中心的 II 期研究发现舒尼替尼在 RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)并不高于或低于索拉非尼,但在 TTP 和 OS 上对于 BLCL C 级,肝外转移生存期短的患者更有益^[13]。最近一项多中心 III 期晚期 HCC 临床试验显示:舒尼替尼 OS 低于索拉非尼(分别为 7.9、10.2 个月, $P < 0.01$),TTP 和无进展生存期(progression-free survival, PFS)未见明显差别;亚洲人合并 HBV 感染,两种药物的 OS 未见明显差异;HCV 感染患者服用索拉非尼 OS 延长;舒尼替尼倾向于更多不良反应^[14]。此患者在服用舒尼替尼后出现了血压升高、腹泻等一系列不良反应,经中医辨证治疗,不良反应好转稳定。

肝癌属中医学“肝积”、“黄疸”等范畴。患者多因情志不畅,肝郁不舒,气机不顺,血行郁滞,横逆犯脾。脾失健运,津液内停,痰湿内阻,痰瘀结于腹中,日久变生积块。虽经手术攻伐癌毒后好转,但手术类似金刃外伤,损伤人体正气,导致脏腑虚损。癌毒内攻,肿瘤复发。该病主要病机为肝胃失和,脾肾亏虚。治法为疏肝和胃,健脾补肾。方中重用槐花清肝凉血,配法半夏降逆和胃,消痞散结。牛膝、杜仲补肾强筋,党参、白术、北芪健脾祛湿,加当归补血活血。本例患者在使用靶向药物治疗的基础上,加用中药顾护正气,调理脏腑,能预防或减轻靶向药物的不良反应,起增效减毒之功。

目前关于中医药联合靶向药物治疗肝癌的文献较

少。关于延长生存期方面,王雄文等^[15]采用单纯中医辨证治疗或联合索拉非尼治疗 39 例晚期原发性肝癌患者。中药以黄芪、生地、山药、白芍等为主,随证加减。证实中药联合索拉非尼较单纯中药能提高 3 个月后临床获益率(分别为 77.8%、57.1%)和 1 年生存率(分别为 54.5%、33.3%),但体力状况(performance status, PS)评分未见差异。在改善不良反应方面,对于索拉非尼引起的腹泻,华海清教授认为病虽在肝,但责之于脾。脾虚湿盛者,如脾虚湿甚者,可选用参苓白术散加减;湿热偏盛者,可用葛根芩连汤加减;肝胆湿热明显者,可用茵陈五苓散加减;脾肾两虚,久泻不止者,可用四神丸加减^[16]。另索拉非尼引起的腹泻与一般肠炎等所致的腹泻不同,其特点为腹泻顽固不止,因此临诊用药常须配伍一些收涩之品,如五味子、石榴皮、诃子等药物以涩肠止泻,往往有助于提高疗效。对于腹泻不甚严重者,应在治疗腹泻的同时,兼顾对原发肿瘤的治疗,多加入三棱、莪术、郁金、延胡索等活血消癥,配合守宫、全蝎等虫类抗癌药以毒攻毒,同时伍以白花蛇舌草、半枝莲、龙葵等解毒抗癌,协同索拉非尼抗癌抑瘤作用。另贾立群等^[17]研究发现中药复方提取物 LC09 外用治疗索拉非尼或舒尼替尼引起的常见手足皮肤反应有明显疗效,能缓解患者疼痛。

本例患者因体检发现肝内占位就诊,病理确诊 HCC。两年半后复发伴右肺下叶、双肾上腺、胰腺转移(IVb 期)。对肝、肺病灶行氩氦冷冻术并口服舒尼替尼,配合持续口服中药汤剂抗癌抑瘤,减轻不良反应等。至目前已带瘤生存 20 个月,定期随访患者耐受性佳,生活质量良好,ECOG 为 0。多次复查 CT 示肝内未见明显存活肿瘤,肺、胰腺、右肾上腺病灶较前缩小并保持稳定。本报告为治疗肝细胞癌术后复发并多发转移提供了一种有效的参考方案,但舒尼替尼的具体疗效和中药对 TKI 药物的增效减毒作用,有待进一步的研究来证实。

参 考 文 献

- [1] Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2003, 2 (5): 471-478.
- [2] Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg, 2005, 242 (2): 252-259.
- [3] Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al. Significance of re-

- section margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal[J]. *Ann Surg*, 2000, 231(4): 544–551.
- [4] Choi KK, Kim SH, Choi SB, et al. Portal venous invasion: the single most independent risk factor for immediate post-operative recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26: 1646–1651.
- [5] Lee CW, Chan KM, Lee CF, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis: clinico-pathological analysis and survival outcome[J]. *Asian J Surg*, 2011, 34(2): 53–62.
- [6] Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, et al. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(2): 521–528.
- [7] 卢欣, 赵海涛, 毛一雷, 等. 肝细胞肝癌患者术后早期复发情况[J]. *中国医学科学院学报*, 2008, 4(30): 415–420.
- [8] 龚新雷, 秦叔逵. 原发性肝癌的分子靶向治疗研究新进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 1(13): 1–10.
- [9] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378–390.
- [10] Rini BI. Sunitinib[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(14): 2359–2369.
- [11] Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al. Molecular basis for Sunitinib efficacy and future clinical development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(9): 734–745.
- [12] Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, et al. Sequential therapy with Sorafenib and Sunitinib in renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2009, 115(1): 61–67.
- [13] Faivre S, Raymond E, Boucher E, et al. Safety and efficacy of Sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multi-centre, phase II study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(8): 794–800.
- [14] Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus Sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): 4067–4075.
- [15] 王雄文, 陈日辉. 索拉非尼配合辨证中药汤剂治疗晚期原发性肝癌 18 例临床观察[J]. *药理临床*, 2008, 12, 5(35): 48–49.
- [16] 钱丽, 华海清. 华海清教授运用中药治疗索拉非尼所致腹泻的经验[J]. *西部中医药*, 2013, 26(7): 40–41.
- [17] 贾立群, 姜彦妮. 中医药在防治抗肿瘤新药不良反应中的干预作用[R], 第十二届中国科协 22 分会场—中医药在重大公共卫生事件中的地位 and 作用论坛: 113–116.
- (收稿: 2014–05–11 修回: 2016–06–18)

《中国中西医结合杂志》荣获中国科协精品科技期刊项目

按照《中国科协精品科技期刊工程项目实施方案(2015—2017)》，通过项目申报，资格审查及专家评审，分别评选出精品科技期刊 TOP50 项目 50 项，学术质量提升项目 120 项，数字出版建设项目 11 项，集群(联盟)建设项目 11 项，出版人才培养项目 2 项，精品科普期刊项目 5 项，共 199 项。《中国中西医结合杂志》进入 TOP50 项目。