

· 病例报告 ·

中医药联合舒尼替尼治疗晚期肝癌 1 例

余 玲 林丽珠

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第 5 大常见的恶性肿瘤, 占肿瘤死因的第 3 位, 其 5 年自然病死率 >95%。全球每年有超过 50 万人罹患肝癌, 其中一半以上在中国^[1]。近年来随着分子靶向药物的研发和临床运用, 肝癌的分子靶向治疗越来越受重视, 多个分子靶向药物如索拉非尼、舒尼替尼已逐步开展晚期肝癌的临床试验。广州中医药大学第一附属医院肿瘤科林丽珠教授从事中西医结合治疗肿瘤疾病 25 年, 运用中医药联合舒尼替尼治疗原发性肝癌积累了丰富的经验, 现将 1 典型病例总结如下。

病例介绍 患者梁某, 男, 61 岁。主因“腹胀 2 月余, 右肋隐痛 10 余天”于 2011 年 5 月 16 日至广州中医药大学第一附属医院肿瘤科就诊。2011 年 5 月 18 日行门诊腹部 CT 示: 巨块型肝癌 (14 cm × 12 cm) 并肝内多发灶 (1 ~ 2.5 cm), 少量腹水。2011 年 6 月 9 日患者右上腹胀满明显, 右肋隐痛, 疲倦乏力, 纳、眠差, 小便黄, 大便硬结, 日 1 次。腹部 CT 示: 巨块型肝癌 (19.3 cm × 12.5 cm) 并肝内多发灶均较前 (2011 年 5 月 18 日) 增大, 肿块内动静脉瘘; 腹水较前 (2011 年 5 月 18 日) 略增多; 肝内胆管扩张大致同前 (2011 年 5 月 18 日); 胆汁淤积。诊断为巨块型肝癌并肝内多发转移, 临床分期: T3bN0M0 III B 期, 巴塞罗那分期 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) Stage C, 肝脏储备功能分级 B 级 (Child 分级); 美国东部肿瘤协作组活动状态评分 2 ~ 3 分; 卡氏评分 (Karnofsky, KPS): 40 ~ 60 分。2011 年 6 月 14 日行肝动脉化疗栓塞术。2011 年 7 月初开始口服舒尼替尼 (生产厂家: Pfizer 辉瑞公司) 25 mg, 每天 1 次, 每 4 周停 1 周。2011 年 9 月 13 日患者疲倦乏力, 腹胀, 右肋隐痛, 纳、眠差, 小便黄, 大便干结, 近两个月体重下降 4 kg, KPS 70 分。2011 年 9 月

16 日腹部 CT 示: 巨块型肝癌, 肿瘤部分坏死, 腹水较前 (2011 年 6 月 9 日) 减少, 肝内胆管扩张同前 (2011 年 6 月 9 日); 胆汁淤积。患者舌暗红, 苔薄黄, 脉弦, 证属肝郁脾虚证, 治以疏肝健脾, 祛瘀消瘤为法, 予四逆散合四君子汤加减: 柴胡 15 g 白芍 15 g 枳壳 15 g 党参 30 g 白术 10 g 茯苓 25 g 薏苡仁 30 g 预知子 15 g 木香 6 g 鸡内金 15 g 守宫 6 g 桃仁 10 g 鳖甲 20 g 溪黄草 30 g 生地黄 10 g。水煎服, 每天 1 剂, 早、晚各 1 次, 共 7 天。

2011 年 9 月 21 日患者颈部、前胸部见针头样至粟粒大小淡红色丘疹伴瘙痒, 考虑为舒尼替尼所致皮疹, 暂停服用舒尼替尼。中药原方去生地黄、鸡内金, 加紫草 15 g 地肤子 30 g 以凉血止痒, 水煎服, 每天 1 剂, 早、晚各 1 次口服。另予中药外洗方: 荆芥穗 15 g 防风 15 g 生地黄 20 g 牡丹皮 15 g 忍冬藤 30 g 紫草 15 g 蒺藜 15 g 白鲜皮 30 g 蝉蜕 10 g。水煎外洗, 每天 1 剂, 共 7 天。1 周后患者颈部及前胸部片状红疹伴瘙痒明显消退, 继续以原剂量服用舒尼替尼。

2011 年 12 月 9 日患者精神可, 面色红润, 腹胀, 已无明显腹痛, 纳、眠差, 小便黄, 大便调。经舒尼替尼配合中医药治疗 5 个月后体重增加 13 kg, KPS 评分 80 分。2011 年 12 月 22 日 CT 复查示: 巨块型肝癌介入后, 原肿瘤肿块大部分栓塞坏死, 肿块体积缩小, 肝内多发转移灶。胆汁淤积, 胆囊炎。中医治法以疏肝健脾, 祛瘀软坚为主。处方: 柴胡 16 g 白芍 25 g 枳实 15 g 炙甘草 15 g 党参 30 g 黄芪 30 g 神曲 20 g 鸡内金 10 g 麦芽 30 g 海藻 30 g 蜚虫 10 g 醋莪术 20 g 醋鳖甲 30 g 蒲公英 20 g 僵蚕 15 g。水煎服, 每天 1 剂, 早、晚各 1 次, 共 7 天。

2012 年 3 月 5 日患者纳、眠较前改善, 二便调, 近期体重稳定, KPS 评分 90 分。复查腹部 CT 示: 巨块型肝癌介入治疗后, 原肿瘤肿块大部分栓塞坏死, 肿块较前体积缩小 (8 cm × 8.5 cm), 肝内多发转移灶坏死, 腹水增多; 胆汁淤积, 胆囊炎。患者服用舒尼替尼已 8 个月, 现阶段以健脾扶正固本为主, 中药以健脾化痰, 通经活络为法, 处方: 党参 15 g 白术 15 g 茯苓 25 g 白芍 15 g 姜厚朴 10 g 枳壳 15 g 木香

基金项目: 吴阶平医学基金“同创”临床肿瘤学研究基金 (No. 320. 6752.1227)

作者单位: 广州中医药大学第一附属医院肿瘤科 (广州 510405)

通讯作者: 余 玲, Tel: 13760737697, E-mail: 421780019 @

qq.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 06. 0758

10 g 徐长卿 30 g 当归 10 g 泽泻 15 g 杜仲 15 g 甘草 6 g。水煎服,每天 1 剂,早、晚各 1 次,共 10 天。

2012 年 6 月 20 日患者腹胀明显,口干口苦,尿少色黄,KPS 评分 70 分。2012 年 6 月 19 日腹部 CT 示:巨块型肝癌介入治疗后,肿瘤肿块大部分栓塞坏死,体积为 7.5 cm × 6.2 cm;肝硬化,胃底食管下静脉曲张,肝动脉门静脉瘘。患者目前证属肝郁气滞,兼脾肾两虚,治法以疏肝健脾,滋肾养阴为主,予四逆散合四君子汤、二至丸加减:柴胡 15 g 白芍 30 g 枳壳 15 g 甘草 6 g 党参 15 g 白术 15 g 茯苓 25 g 麦冬 15 g 女贞子 20 g 墨旱莲 20 g 生地 20 g 莪术 15 g 当归 10 g 仙鹤草 30 g 大腹皮 15 g 猪苓 15 g。水煎服,每天 1 剂,早、晚各 1 次,共 10 天。经上述治疗后,患者症状好转出院。

讨 论

舒尼替尼(sunitinib,索坦)是一种专门抑制多种受体酪氨酸激酶的小分子化合物。一项Ⅱ期临床试验观察索坦(37.5 mg,1/日)治疗晚期肝癌患者的疗效和安全性^[2],45 例患者中 1 例完全缓解(CR),40% 患者病情稳定(SD),12 周时 15 例患者(33%)依然存活并且病情没有进展,中位疾病进展时间(TTP)为 3.2 个月,中位总生存期(OS)为 9.3 个月。3~4 度不良反应较少见,包括中性粒细胞减少(13%)、血小板减少(13%)、谷草转氨酶升高(19%)、谷丙转氨酶升高(6%),提示索坦(37.5 mg,1/日)剂量安全性较好。

1 晚期肝癌中医治疗 肝癌患者多肝郁不疏,郁久化热,克脾伤阴,归属于传统医学“臌胀”、“黄疸”、“癥瘕”等范畴。本例患者确诊时已属疾病晚期,邪盛正虚,不耐攻伐。中医治疗应重视疏肝理气,以四逆散为主方。四逆散主要功效为行气解郁、调和肝脾。方中柴胡入肝胆经,既疏肝解郁,又透邪升阳为君;肝体阴而用阳,阳郁化热伤阴,故以白芍敛阴泻热,补血养肝为臣;枳实行气散结而畅脾滞,合柴胡肝脾并调,升降互用,以增舒畅气机之力为佐;甘草健脾和中,合白芍则缓急止痛。全方散收互用,升降并施,以达肝脾同治、气血并调之功,切中肝癌病机。治疗过程中还应随症加减:肝肿大者,加桃仁、廔虫、鳖甲、红花、丹皮以祛瘀消肿;肝区疼痛甚者,加莪术、徐长卿等加强活血祛瘀止痛;腹胀甚者,加用厚朴、木香、八月札等以行气消

胀;癌性腹水,选用附子理中汤、五苓散、猪苓汤等方,并予泽泻、虎杖、大腹皮、车前草、半枝莲、龙葵草等;黄疸属阳黄者,选用茵陈蒿汤合甘露消毒丹加减,并予溪黄草、田基黄、车前草等;属阴黄者,方用茵陈术附汤加减;辨病用药则常用具有抗癌解毒作用的半枝莲、山慈菇、守宫、地龙、廔虫、白花蛇舌草等。

2 舒尼替尼痤疮样皮疹副反应中医治疗 舒尼替尼痤疮样皮疹不良反应主要表现为针头样至粟粒大小、淡红色丘疹,分布于患者颈、胸部伴瘙痒。林丽珠教授^[3]在临床中多根据皮疹轻重程度、病邪深浅,参考温病卫气营血理论中斑疹性病变进行辨治,总以肺胃热盛,血热风燥为主,可予荆防四物汤加减,加白鲜皮、紫草、蝉蜕等,可配合药膳食疗,如全身发作红疹红肿热痛甚至溃烂渗液者可选用乌蛇苡米汤以清热解毒,滋阴祛湿;若出现皮肤斑疹、脓疱,伴见口干尿黄者,可熬制银花茅根竹蔗水以清热解毒,宣肺利水。

3 舒尼替尼消化道反应中医治疗 脾胃为后天之本,林丽珠教授认为原发性肝癌病位在肝,但病变往往以脾胃为中心,治肝求效,当先实脾,脾胃健旺,则癌毒易除,若脾胃虚弱,后天正气之屏障缺失,癌毒炽盛则转移更剧,病情扭转无力,多急剧恶化,失去继续治疗机会。为治疗患者服药所出现的纳呆、痞满、大便欠通等消化道反应,林丽珠教授予四君子汤加减,药用党参、白术、茯苓等药味甘平之品以益气健脾;木香行气导滞,和胃化湿;厚朴行气消积;鸡内金、神曲、麦芽消食健胃;麦冬益胃生津,滋阴润肠通便。林丽珠教授^[3]在临床上教导患者制作白术、山楂、云苓膏以健脾利水,开胃消食,适用于服用舒尼替尼出现疲倦乏力,或素体脾胃虚弱患者。

参 考 文 献

- [1] Yang T, Lu JH, Wu MC. Hepatocellular carcinoma in China[J]. BMJ, 2010,18:e1026.
- [2] Koeberle D, Montemurrom, Samaras P, et al. Continuous sunitinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06)[J]. Oncologist, 2010, 15(3): 285-292.
- [3] 周岱翰,林丽珠主编.中医肿瘤食疗学[M]. 贵阳:贵州科技出版社, 2012:309-316.

(收稿:2013-02-20 修回:2014-02-27)