

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.014

· 病例报道 ·

肝动脉介入术联合香贝散治疗难治性乳腺癌肝转移1例报告及文献复习

Hepatic arterial intervention combined with Xiangbei San in the treatment of refractory breast cancer with liver metastasis: a case report and literature review

贾智^a, 刘传波^a, 周琴^a, 李依聪^a, 陈涛^b, 安超^a(北京中医药大学东方医院 a. 肿瘤科; b. 放射科, 北京 100078)

[摘要] 乳腺癌肝转移发生率较高,一旦发生将严重影响患者预后,肝转移患者可无明显阳性体征,其化疗效果差,缺乏有效的治疗手段。患者女性,70岁,经左乳腺癌改良根治术辅助化疗结合内分泌治疗后3年发现肝转移,继采用多种化疗及内分泌治疗方案,期间出现Ⅱ度神经毒性和Ⅲ度骨髓抑制,患者无法耐受,且肝转移灶不断增大。2023年3月入本院行肝动脉介入化疗术联合内分泌治疗,同时予以中药汤剂香贝散加减口服治疗,治疗4周期后,复查CT提示肝转移灶缩小近75%,疗效评价为部分缓解,患者的生活质量明显提高。该例中西医结合的治疗模式为难治性乳腺癌肝转移及其他难治性恶性肿瘤患者的治疗提供了新思路和新方法。

[关键词] 乳腺癌;肝转移;中医药;绿色治疗;肝动脉介入;影像学

[中图分类号] R737.9; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)01-0101-04

据2020年世界卫生组织国际癌症研究机构发布的数据^[1],全球新发乳腺癌高达226万例,为全球第一大恶性肿瘤。乳腺癌常见的转移部位是骨、肺、肝和脑^[2],远处转移尤其是肝转移所导致的消化系统病变会使患者的生存期缩短。目前,乳腺癌肝转移的治疗方式主要包括全身化疗、放疗及手术治疗等,但总体疗效不佳^[3]。北京中医药大学东方医院肿瘤科收治了1例乳腺癌肝转移患者,该患者经过多种治疗方案,但因效果不理想或患者无法耐受不良反应寻求中西医结合治疗方法,考虑到转移灶仅局限于肝,故选择使用内分泌治疗、肝动脉介入灌注化疗结合中药香贝散口服的方法,取得了较好的疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者女性,70岁,以“乳腺癌根治术后10年,发现肝转移7年5个月”入院。患者2013年1月因发现左乳腺肿物就诊于中国医学科学院肿瘤医院,诊断为乳腺癌,2013年1月13日行左乳腺癌改良根治术。术后病理示:浸润性癌,部分导管癌Ⅰ~Ⅱ级,部分为黏液癌,肿瘤大小2.2 cm×2.1 cm×1.3 cm,未累及乳头、皮肤及胸肌筋膜,周围乳腺呈腺病改变。腋淋巴结转移3/49, pT2N1aMx。免疫组化:ER(+90%),PR(+80%),HER2(2+),Ki-67(15%)。FISH检测:HER2基因未扩增。术后2013年2月开始行表柔比星与环磷酰胺化疗6周期。2013年6月行胸壁放疗25f,2013年8月开始行内分泌治疗口服依西美坦29个月。2016年1月常规复查腹部CT发现2.2 cm×1.9 cm

肝转移灶,停用依西美坦改为口服希罗达1.5 g bid d1~14 q21d持续15个月。2017年4月CT发现肝肿物较前增大(2.8 cm×2.3 cm),开始予吉西他滨+顺铂4周期,评价稳定,因骨髓抑制严重,调整为内分泌治疗,口服法乐通60 mg qd 21个月。2019年5月复查肝肿物较前增多、增大(3.7 cm×2.7 cm),调整为爱博新100 mg qd d1~21 q4w联合氟维司群500 mg d1 q4w im,继续治疗2年。2021年5月复查CT肝肿物增大(4.6 cm×3.0 cm)。2021年6月开始白蛋白紫杉醇+卡铂化疗方案化疗6周期,化疗中出现Ⅱ度神经毒性、Ⅲ度骨髓抑制、血小板减少,化疗后评价稳定。由于耐受性差,2021年10月调整为来曲唑2.5 mg qd与依维莫司10 mg qd治疗2个月,复查MRI提示肝肿物较前增大、增多,部分相互融合,大者可达7.0 cm×5.0 cm。2022年3月开始于北京三环肿瘤医院行艾立布林2 mg d1, 8 q 21d共5周期化疗,化疗后复查肝转移灶较前缩小(4.6 cm×2.4 cm),化疗中出现Ⅱ度胃肠道反应,Ⅲ度骨髓抑制,因无法耐受,遂停止化疗,末次化疗时间2022年7月20日,至此期间口服中药治疗,组成不详。2023年2月22日复查CT发现,肝肿物较前增大、增多、部分融合(7.9 cm×7.2 cm)。

为行中西医结合治疗,2023年3月患者就诊于本院。2023年3月14日腹部增强CT提示:肝实质多发

[基金项目] 教育部双一流引导专项经费-国际合作平台项目(No. 90020361020006)

[作者简介] 贾智(1997—),男,硕士生,主要从事中西医结合肿瘤防治研究。E-mail: bucm13522340911@163.com

[通信作者] 安超, E-mail: annie_bucm@126.com

大小不等斑片状低密度团块影,弥漫成片,边界不清,CT值28~39 Hu,最大者可达11.5 cm×10.8 cm,增强扫描病灶明显不均匀强化或者环状强化,部分病灶呈牛眼征改变,动脉期CT值为45 Hu,静脉期约59~75 Hu(图1A)。行肝穿刺转移灶病理示:腺癌,部分呈黏液腺癌形态,结合免疫组化及病史,考虑乳腺癌肝转移。免疫组化提示:ER(+90%),PR(+30%),HER2(2+),Ki-67(+30%)。FISH检测:HER2基因未扩增。西医诊断:左乳腺恶性肿瘤(pT2N1aMx 浸润性癌)根治术后,腋淋巴结继发恶性肿瘤,多程化疗、放疗和内分泌治疗后,肝继发恶性肿瘤、肝囊肿。刻下症见:神志清,精神可,诉偶有乏力,无恶心呕吐,无头晕头痛,无反酸烧心,无心慌胸闷,喜热饮,食欲可,食后偶有腹胀,大便日1行,成形,夜尿1~2次,尿量可,眠欠佳,易醒。近1年无体质量减轻。舌红,苔薄黄,脉滑。中医诊断:乳岩(肝郁脾虚、痰瘀互阻证)。

1.2 诊疗经过

患者临床确诊为乳腺癌肝转移,根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)》^[4],外科手术切除肝内病灶的适应证还不明确,目前肝转移灶外科手术表现出部分获益,且肝转移灶的最佳切除时机以及适合手术切除的肝转移灶数目、直径等尚无统一定论,需要更多前瞻性随机对照研究的进一步探索。入院后予肿瘤科护理常规,一级护理,留置输液港,治疗以中西医结合治疗为主。西医方面,完善各项入院检查包括血、尿、便常规,生化全项,凝血

六项,传染病输血筛查,心电图,心脏超声,肝胆脾胰彩超及上下腹+盆腔CT、肿瘤标志物等检查,治疗以异甘草酸镁、谷胱甘肽保肝为主。中医方面,以疏肝健脾、化痰散结为主,予以通关藤注射液、苦参注射液,中医外治予中药膏摩(肾俞)温阳扶正,患者入院后一般情况可,检查结果未见明确手术禁忌证,遂分别于2023年3月15日、2023年4月12日、2023年5月17日、2023年6月11日在CT引导下肝动脉介入灌注化疗,化疗药物选择长春瑞滨50 mg,未行栓塞,术程顺利,术后体温正常,复查血象不高,血小板明显降低,予利可君40 mg tid改善骨髓造血功能,出院后周期复查血常规与肝肾功能等,定期行下一周期介入化疗。2023年6月12日复查腹部CT平扫显示,肝转移灶面积较前明显缩小,CT值27~37 Hu,最大者为5.8 cm×5.5 cm(图1B)。相较入院时肿物面积11.5 cm×10.8 cm,根据RECIST评估标准^[5],评价为部分缓解,肿瘤靶病灶最大径之和减少≥30%,且至少维持4周。

患者于2023年3月15日起于肿瘤科门诊口服汤剂香贝散(香附、土贝母、浙贝母、白芍、黄芪、女贞子、淫羊藿、乳香、没药、木鳖子等加减),每月28剂,早晚两次温服,住院期间暂停服用,持续3个月。同时配合服用芳香化酶抑制剂依西美坦25 mg qd,每月中旬复查腹部CT,转移灶未见增大且逐渐缩小,血常规、肝肾功能、肿瘤标志物等均未见明显异常,至2023年10月患者未诉特殊不适,疗效评价为病情稳定。

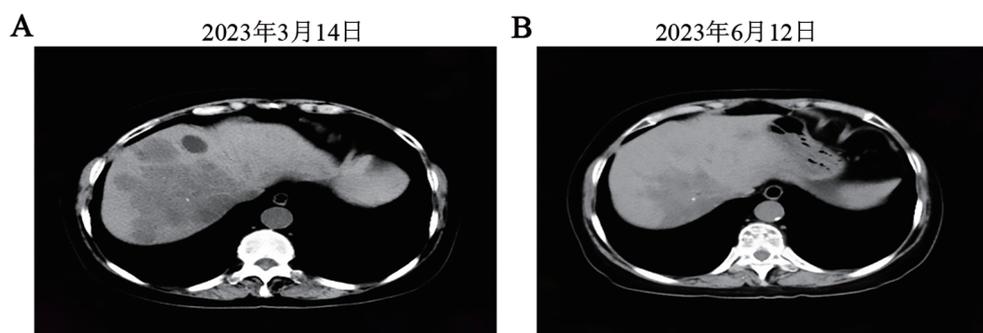


图1 行中西医结合治疗前(A)、后(B)乳腺癌肝转移患者的腹部CT影像表现

2 讨论

临床诊断乳腺癌肝转移主要通过患者乳腺癌病史、临床表现及经皮肝活检和/或放射学检查,必要时配合血清肿瘤标志物如CA-125、CA-153、CEA和AFP等,其中病理学穿刺为诊断的金标准^[6-7]。CT表现为肝实质单发或多发低密度团块影,增强扫描病灶明显不均匀强化或者环状强化^[8]。

乳腺癌肝转移患者早期起病隐匿,随着病情进展,可出现腹部不适、厌食、腹胀、恶心等表现,若肿瘤病灶较小,也可无症状。对于乳腺癌肝转移患者,目前治疗指南尚无权威定论,现有常用的治疗方案主要有全身治疗、外科手术切除治疗及局部治疗等^[9]。全身治疗主要包括化疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗,乳腺癌肝转移的全身治疗主要还是根据患者的具体情况选择方案,化疗仍是其公认的

最主要的治疗手段,且供选择的化疗药物种类较多,但缺乏对于乳腺癌肝转移敏感的化疗药。乳腺癌肝转移的患者大多伴随肝功能异常,化疗药物也会加重肝损伤,故在临床应用全身化疗药物时要注意患者肝功能情况。绝大多数的乳腺癌患者都为激素受体阳性^[9],内分泌治疗可以有效地治疗乳腺癌远处转移的病灶。但是需要注意的是,乳腺癌具有较强的异质性^[10-11],临床应用内分泌治疗转移性乳腺癌时,也应该对转移灶的ER、PR情况进行检测,从而判断是否需要选择内分泌治疗。靶向治疗可以通过多种机制选择性抑制或杀灭某些恶性肿瘤细胞,具有疗效较好、不良反应小的特点,是一种比较理想的恶性肿瘤治疗方法,但对于患者本身靶点情况有严格要求。免疫治疗亦是肿瘤治疗的主要手段之一,具有疗效佳、耐受性好、副作用小等特点,然而日益出现的高耐药率成为阻碍免疫疗法临床疗效提高的最大障碍^[12]。外科手术治疗即行肝转移瘤切除术,但仍存在一定争议。有研究者^[13]认为,在患者全身状态相对良好的情况下,可以选用局部根治性手术切除治疗。根据FENG等^[14]的研究发现,相较于非肝切除组,肝切除组患者的总生存期延长、生存获益明显。虽然目前肝转移灶外科手术切除表现出部分获益,却在适应证、手术切除时机及术式等均无权威性指南,故仍需要更大样本容量的进一步研究。局部治疗主要有放疗、消融治疗及介入栓塞治疗。欧洲肿瘤内科学会指南^[15]指出,乳腺癌肝转移患者只有符合生存质量评分高、无肝外转移灶及全身治疗后疾病控制等条件时才考虑行局部治疗,目前对于最佳局部治疗具体方案及时机仍不明确。

本例患者经过包括化疗、放疗、内分泌治疗等多种方案的治疗,患者老年女性,化疗无法耐受,且疾病处于进展期,肿瘤负荷逐渐增加,属于难治性乳腺癌。经病例讨论后,决定采取微创即肝动脉介入术结合内分泌治疗与中医药治疗。肝动脉介入术是指在影像技术的引导下,经皮由股动脉穿刺置管,导管选择进入肝转移灶的供血动脉,将化疗药直接注入病灶的一种微创治疗方式,主要包括经动脉灌注化疗、经动脉栓塞、经动脉化疗栓塞等术式。与传统外科手术与全身化疗相比,肝动脉介入术具有使用化疗药剂量相对较低、创伤小、并发症少及住院时间短等优点,特别适用于高龄、无法耐受手术、全身多发转移失去手术机会和晚期肿瘤局部病灶进展而内科治疗无效的患者。

临床上面对原发肿瘤或者是其转移灶,绿色治疗^[16]按照其行为特征及引发效应的变化分为三期:急性期、慢性期、隐匿期。在急性期,针对快速进展的

局部病灶,治疗方法可以选择冷热消融、血管介入栓塞或其他微创手段等,使肿瘤由急性进展状态转为慢性稳定状态,逆转病势,此期不求根治,目的在于打破正邪交争中对于正气不利的局面,且不会过多的伤害正气,恰如《黄帝内经》中所提:“大毒治病,十去其六;大积大聚,衰其大半而止”。同时,《理瀹骈文》中指出:“中医外治,一是拔,一是截,凡病有所结聚之处,拔之则病自出无深入内陷之患,病所经由之处,截之则邪自断无妄行传变之虞”。恶性肿瘤体阴而用阳^[17],所谓独阳不生,孤阴不长,借助“截法”把病灶孤立起来,创造独阳无阴的环境,肿瘤自然难以生长,本病例的肝动脉介入疗法与此法机理相通。在肿瘤进展期采用截法,也符合绿色治疗的治疗理念。在慢性期,针对各种残留不适,治疗策略可选择和缓仁厚的中医中药、低剂量放化疗等,以唤起机体自身的生生之力。本例患者在肝动脉介入术后,遏制肿瘤生长势头,使整体转为慢性期,予香贝散加减,本方是北京中医药大学东方医院肿瘤科医生临床上用于治疗乳腺癌的经验方,其组成以香附与土贝母、浙贝母为君药,香附具有疏肝解郁、调经止痛的功效,被誉为“气中之血药”。土贝母性微寒味苦,功用散结消肿解毒,相关实验表明鲜土贝母二氯甲烷提取物对人三阴性乳腺癌MDA-MB-231-GFP裸鼠模型中肿瘤生长及肺转移的发生有一定的抑制作用^[18];浙贝母性寒味苦,清热化痰,散结解毒,与土贝母合用则相当益彰。白芍主入肝经,在本方中起柔肝缓急滋阴之效,芍药苷作为白芍的主要提取物之一,已被证实具有多种药理活性,不仅仅可以抑制肿瘤细胞生长增殖,更可以诱导细胞凋亡从而起到抗肿瘤的作用^[19]。黄芪与女贞子,为肿瘤科常见药对,黄芪甘、微温,补气升阳、生津养血及益卫固表;女贞子甘、苦、凉,滋补肝肾,两药共用可起提升人体正气之功,该药对也是贞芪扶正颗粒的关键,现代研究提示该药对不仅仅有抗肿瘤的作用,更可提高人体免疫功能^[20]。淫羊藿入肾经,具有补肾阳的作用,药理学基础研究提示其有着杀灭肿瘤细胞、抑制肿瘤转移、促进肿瘤细胞凋亡等作用^[21]。乳香与没药,一偏于调气,一偏于活血,两药合用,共奏活血祛瘀之效。同时木鳖子味苦、微甘、性凉,具有散结消肿、攻毒疗疮之功效,常用于疮疡肿毒、乳痈、瘰疬。诸药相配,共起活血化瘀、扶正祛邪之功,且无大寒大热大毒之药,较适宜长期服用。待患者至无明显不适的隐匿期,治疗目的则以改善患者癌体质、癌环境为主,可选用艾灸、中药膏摩等外治法,调节阴阳,以达到阴平阳秘、内外平和之效果,从而得到“有效生命”的延长。绿色治疗强调对肿瘤患者进行全程的健康管

理^[22],对于肝介入术后的患者根据患者中医证型的不同给予不同的中医治疗方案,可明显提高患者术后生存率与生活质量。

综上所述,乳腺癌肝转移在临床上较为常见,且恶性程度高、预后差,是当前面临的一大难题。治疗方面随着对乳腺癌肝转移生物学行为的深入研究,在全身治疗的基础上辅以局部治疗可改善部分乳腺癌肝转移患者的预后,但具体治疗方案目前尚无定论,有待进一步探索。晚期无法手术、高龄的患者,存在难以耐受化疗或化疗效果不佳等情况,采用肝动脉介入联合内分泌治疗与中医药辨证口服治疗,或可探索出一条新的治疗路径,更好地改善患者生存质量并延长生存期。

[参考文献]

- [1] 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[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] GERRATANA L, FANOTTO V, BONOTTO M, *et al.* Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(2): 125-133. DOI: 10.1007/s10585-015-9697-2.
- [3] 王淋,刘莉花,王海瑞,等. 乳腺癌肝转移综合治疗的进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(13): 2570-2576, 2582. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.13.013.
- [4] 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(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 609-680. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013.
- [5] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. *循证医学*, 2004, 4(2): 85-90, 111. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2004.02.012.
- [6] WANG W G, XU X Q, TIAN B G, *et al.* The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 470: 51-55. DOI: 10.1016/j.cca.2017.04.023.
- [7] 杨文倩,林婉宜,龚畅. 乳腺癌肝转移特征及诊疗[J]. *岭南现代临床外科*, 2021, 21(3): 272-277. DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2021.03.004.
- [8] 王竞翊,马舜,夏添松,等. 乳腺癌肝转移的机制及治疗[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2020, 12(4): 375-379. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2020.04.018.
- [9] DESANTIS C E, MA J M, GAUDET M M, *et al.* Breast cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(6): 438-451. DOI: 10.3322/caac.21583.
- [10] THILL M, LIEDTKE C, MÜLLER V, *et al.* AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with advanced and metastatic breast cancer: update 2018[J/OL]. *Breast Care (Basel)*, 2018, 13(3): 209-215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062660/>. DOI: 10.1159/000489331.
- [11] 金奕滋,林明曦,张剑. 乳腺癌原发灶与肝转移灶受体表达差异研究[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(9): 834-843. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.09.004.
- [12] 朱波. 肿瘤免疫治疗耐药机制与克服策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(3): 187-195. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.001.
- [13] IGCI A, ÖZKURT E. Management of isolated liver metastasis[M]// *Breast Disease*. Cham: Springer International Publishing, 2019: 597-606. DOI: 10.1007/978-3-030-16792-9_41.
- [14] FENG Y, HE X G, ZHOU C M, *et al.* Comparison of hepatic resection and systemic treatment of breast cancer liver metastases: a propensity score matching study[J]. *Am J Surg*, 2020, 220(4): 945-951. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.02.047.
- [15] CARDOSO F, SENKUS E, COSTA A, *et al.* 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)[J/OL]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1634-1657[2023-10-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360146/>. DOI: 10.1093/annonc/mdy192.
- [16] 江洋,刘传波,王芬,等. 浅谈恶性肿瘤患者的绿色治疗模式[J]. *中医杂志*, 2019, 60(15): 1342-1344. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.15.018.
- [17] 刘传波,周天,胡凯文. 阴阳理论指导下恶性肿瘤治疗思路的探索[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(9): 3985-3987. DOI: 10.3321/j.issn:1001-1668.2006.11.010.
- [18] 鲍伟倩,王婧筱,安超,等. 鲜土贝母二氯甲烷提取物对人乳腺癌MDA-MB-231-GFP裸鼠肿瘤生长及肺转移的抑制作用[J]. *中医药导报*, 2017, 23(23): 18-21, 34. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20150571.
- [19] 刘平,赵俊超,李日光. 芍药苷药理作用及其机制研究进展[J]. *中医药导报*, 2023, 29(8): 84-88. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.08.018.
- [20] 贾江松,付中华,李坤,等. 基于网络药理学与回顾性研究探索贞芪扶正颗粒提高机体免疫力的作用机制[J]. *中国合理用药探索*, 2023, 20(7): 124-130. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2023.07.021.
- [21] 李莉,王嘉瑞,王晶,等. 淫羊藿的主要化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(11): 143-151. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.11.030.
- [22] 杜若芳,曹阳,梁秋然,等. 从寒者热之探讨深部热疗在肿瘤绿色治疗中的应用[J]. *现代中医临床*, 2023: 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2023.06.006.

[收稿日期] 2023-10-27

[修回日期] 2023-12-07

[本文编辑] 党瑞山