

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.12.019

病例报告

依维莫司联合益气化痰中药治疗晚期肺鳞癌 1 例

黎丽花¹, 余玲², 林丽珠^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510000; 2. 广州中医药大学第一附属医院)

摘要 依维莫司能阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 促进 PTEN 表达, 目前有临床研究将依维莫司应用于 PTEN 基因缺陷的癌症患者。肺癌的病机特点为痰、瘀、毒、虚, 中医治疗应从补虚、化痰、祛瘀、解毒入手, 尤重视补虚与化痰。报道应用中药益气除痰法配合口服依维莫司治疗 PTEN 基因缺陷变异的晚期肺鳞癌患者病案 1 例, 总生存期达 12 个月, 借此为依维莫司应用于非小细胞肺癌的研究提供临床证据。

关键词 肺鳞癌; 益气化痰; 依维莫司; PTEN

2018 年 2 月国家癌症中心全国癌症统计数据^[1]显示, 我国肺癌的发病率和死亡率居恶性肿瘤之首。肺鳞癌为非小细胞肺癌常见的病理类型之一, 晚期肺鳞癌治疗仍以化疗为主, 但其疗效局限, 临床亟需其他有效治疗方案。我们应用益气化痰中药配合依维莫司治疗肺鳞癌术后淋巴结、胸膜、骨转移患者 1 例, 经正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像仪 (PET/CT) 疗效评估为完全缓解 (CR)^[2], 总生存期 12 个月。现报告如下。

1 病历介绍

患者, 男, 64 岁, 2016 年 11 月 4 日初诊。主诉: 反复咳嗽 7 个月余。2016 年 8 月患者因咳嗽、咯痰就诊于当地医院发现肺占位病变。CT 示: 右肺下叶后底段肿物, 大小约 71 mm × 55 mm × 72 mm。考虑肺癌。2016 年 9 月 8 日行“右中下肺叶切除 + 纵膈淋巴结清扫 + 第 7、8 后肋部分切除 + 胸壁缺损修复 + 胸膜粘连烙断术”, 术后病理示: 1) 肺中分化鳞状细胞癌, 伴大片坏死, 癌组织侵犯肺膜外脂肪结缔组织, 未见明确脉管内癌栓及神经束侵犯。2) 镜下 (壁层胸膜): 增生的纤维组织中见鳞状细胞癌浸润; 另见横纹肌组织, 未见癌。3) 镜下 (第 7、8 后肋): 增生的纤维组织、骨组织及横纹肌组织中见鳞状细胞癌浸润。基因检测: 表皮生长因子受体 (EGFR) (-), 间变性淋巴瘤激酶 (ALK) (-)。2016 年 9 月 25 日患

者左侧颞部皮下、左颈部开始出现包块, 逐渐增大, 疼痛伴渗血, 体重 67 kg。2016 年 11 月 3 日 PET/CT 示: 1) 右中下肺、右侧第 6~9 后肋及右背部肌肉呈术后改变, 局部未见恶性肿瘤残余影像改变; 2) 右侧胸膜转移, 双侧胸腔积液; 3) 左侧咽后、咽旁、颈 II、III 区多发淋巴结转移可能性大; 4) 左顶部及左枕部多发转移病灶; 5) 胸骨转移灶。体重 65 kg, 较 2 个月前体重减轻 2 kg。

刻诊症见: 咳嗽, 夜间咳甚, 咯黄白色泡沫痰, 活动后气促, 纳可, 眠欠安, 二便调, 舌暗红、苔黄腻, 脉滑。查体: 卡氏评分^[3] 80 分; 左侧颞部皮下见一包块, 大小约 3 cm × 3 cm, 稍红, 皮肤温度正常, 顶部见少许渗血; 左侧颈部、左锁骨上扪及肿大淋巴结 3 个, 大者直径约 3 cm × 3 cm, 质硬, 活动度欠佳, 无压痛; 双肺呼吸音清, 右下肺呼吸音稍弱, 双肺未闻及干、湿性啰音, 无胸膜摩擦音。西医诊断: 支气管或肺恶性肿瘤 (右下肺中分化鳞癌 pT3N1M1b IVA 期 EGFR 野生型); 中医诊断: 肺岩 (痰热阻肺), 治以清热化痰、祛湿散结为法, 处方: 浙贝母 15 g, 法半夏 15 g, 壁虎 6 g, 炒僵蚕 10 g, 地龙 10 g, 枳壳 15 g, 土鳖虫 6 g, 桃仁 15 g, 甘草 6 g, 葶苈子 15 g, 桑白皮 15 g, 防己 15 g, 白芥子 10 g, 细辛 10 g, 猫爪草 30 g。3 剂, 每日 1 剂, 水煎分早晚两次口服。

2016 年 11 月 7 日二诊: 患者咳嗽、咯痰较前好转, 仍有气促, 处方以初诊方中加预知子 15 g、三七 10 g、仙鹤草 30 g。21 剂, 每日 1 剂, 水煎分

* 通讯作者: 13501505588@139.com

早晚两次口服。

西医治疗上,于2016年11月7日行静脉联合胸腔注药化疗,具体方案:吉西他滨第1天1600 mg 静脉注射、第8天1800 mg 静脉注射,顺铂第1天50 mg 静脉注射、第2天40 mg 胸腔注药、第3天40 g 静脉注射,重组人血管内皮抑制素第1至7天210 mg 持续泵入。于2016年11月28日行静脉滴注化疗,具体方案:吉西他滨第1天1600 mg 静脉注射、第8天1600 mg 静脉注射,顺铂第1至3天每日40 mg 静脉注射,重组人血管内皮抑制素第1至8天每日15 mg 静脉注射、第9至14天90 mg 持续泵入。2个疗程化疗后评价疗效稳定^[4]。

2016年11月28日三诊:患者气促明显好转,化疗期间中药仍以上方合六君子汤加减以益气健脾、化痰和胃,处方:浙贝母15 g,法半夏15 g,陈皮10 g,米炒党参25 g,白术15 g,茯苓25 g,壁虎6 g,炒僵蚕10 g,甘草泡地龙10 g,麸炒枳壳15 g,土鳖虫6 g,桃仁15 g,甘草6 g,葶苈子15 g,桑白皮15 g,防己15 g,白芥子10 g,细辛10 g,蒲公英30 g。28剂,每日1剂,水煎分早晚两次口服。

因化疗后出现消化道反应、骨髓抑制,患者拒绝继续化疗。2016年12月19日行石蜡切片(NGS)基因检测结果显示:10号染色体磷酸酶和张力蛋白同源缺失基因(Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN)变异丰度5.90%。2016年12月20日起予依维莫司片5 mg 口服,每日1次。服用30天后,患者持续腹泻15天,自行将依维莫司改为5 mg 口服,两日1次。期间中药仍以上方为基础方治疗。2017年4月27日PET/CT示:1)右中下肺、右侧第6~9后肋呈术后改变,未见恶性肿瘤残余影像改变;2)右侧胸膜、左顶部、左枕部、左侧咽后、咽旁、颈Ⅱ、Ⅲ区高代谢病灶,此次显像均消失;3)胸骨局部骨密度减低,代谢未见增高,考虑为骨转移经治疗后改变。根据PET/CT的肿瘤疗效评价标准^[5],该患者疗效评估为CR。

2017年6月13日四诊:晨起咯痰,痰中带血丝,舌淡红、苔黄腻,脉细数。中药治以清热化痰、和血解毒,处方:土鳖虫6 g,桃仁15 g,浙贝母15 g,桔梗15 g,胆南星10 g,墨旱莲20 g,白及15 g,大叶紫珠15 g,仙鹤草30 g,红豆杉6 g,苦杏仁10 g,黄芩15 g,鱼腥草30 g,壁虎

10 g,生地黄20 g,猫爪草30 g,石上柏15 g,甘草6 g。28剂,每日1剂,水煎分早晚两次口服。继予依维莫司片5 mg 口服,两日1次。

2017年7月26日五诊:无明显咳嗽、咯痰,少许咯血,腹胀。处方在四诊方基础上去胆南星、墨旱莲、黄芩、生地黄,加莱菔子15 g、香附15 g、清半夏15 g、木香10 g,28剂,每日1剂,水煎分早晚两次口服。继予依维莫司5 mg 口服,每日1次。后随访患者家属,患者于2017年9月6日因大量咯血治疗无效死亡,总生存期12个月。

2 讨论

中医学认为,肺癌的病机特点为痰、瘀、毒、虚^[6],气虚津液输布失司而生痰,痰阻则气滞血瘀,久而化热毒炙,故肺癌的治疗应从补虚、化痰、祛瘀、解毒入手,尤应重视虚和痰^[7]。现代研究亦证实,虚证与肿瘤细胞分化程度、恶性程度相关^[8]。而痰既是致病因素,也是病理产物,影响肺癌的发生发展。《医宗必读》提出“脾为生痰之源,肺乃贮痰之器”,《灵枢·经脉》亦指出“肺手太阴之脉,起于中焦”,故治痰不可忘健脾,健脾须益气,并擅长运用益气除痰法治疗肺癌^[9]。本例患者肺鳞癌术后多发转移,邪毒壅盛,发展迅速,初诊时治疗以驱邪为主,以清热化痰、祛湿散结为法,予浙贝母、猫爪草、法半夏、炒僵蚕化痰散结,壁虎、地龙、土鳖虫通络止痛,枳壳、桃仁行气活血,肺为水之上源,以葶苈子、桑白皮、防己泻肺利水,恢复肺之宣发肃降。肺为娇脏,在一派清热解毒药中辅以白芥子、细辛温肺化痰,寒热并用。二诊时患者咳嗽、咯痰较前好转,仍有气促,患者气促为虚实夹杂的表现,肺主一身之气,久病必瘀,故予初诊方中加预知子、三七行气活血化痰。瘀久化热,久病必虚,肺气虚则宣降失司,故予仙鹤草清热补虚,寓行气除痰与益气除痰于一炉。三诊时患者气促明显好转,因处于化疗期间,中药以二诊方为基础方,合六君子汤加减以益气健脾、化痰和胃。四诊时患者咯痰,痰中带血丝,舌淡红、苔黄腻,脉细数。考虑痰热伤阴,损伤脉络,治疗上予清热化痰、和血解毒为法。方中土鳖虫、桃仁、壁虎化痰散结,鱼腥草、浙贝母、胆南星、苦杏仁、桔梗行气化痰,一宣一降,直达病所,红豆杉、猫爪草、石上柏解毒散结,墨旱莲、生地黄滋阴养血,寓金水相生之意,仙鹤草补虚止血,白及、大叶紫珠凉血止血,黄芩燥湿、清上焦

热毒, 28 剂后, 患者已无咳嗽、咯痰, 咯血较前改善。五诊患者腹胀, 予前方基础上去寒凉易伤脾胃之胆南星、黄芩, 滋腻碍胃之墨旱莲、生地黄, 加莱菔子、香附、木香、清半夏行气通滞, 28 剂后患者腹胀消, 偶有咯血、咳嗽、咯痰。经中医益气化痰法治疗后患者症状明显好转, 一方面对患者的生存质量和总生存期起积极作用, 另一方面提高了患者对依维莫司治疗的依从性。近年来亦有临床研究证实了中医药在肿瘤防治中的积极作用, 特别是在提高患者生存质量、减毒增效、预防肿瘤转移与复发等方面显示了明显优势^[7]。周岱翰等^[8]亦通过研究证实, 益气化痰法是晚期非小细胞肺癌的一种有效治法。本例患者通过益气除痰法治疗, 不仅减轻了肺癌的相关症状, 也减轻包括前期化疗、后续依维莫司等现代医学治疗过程中产生的不良反应。

依维莫司是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 第一代抑制剂, mTOR 是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路下游效应分子, 在细胞生长、增殖、凋亡及血管生成等过程中发挥着重要作用, 与多种肿瘤的发生、发展相关^[9]。目前依维莫司被批准用于晚期肾细胞癌及进展期胰腺神经内分泌瘤, 其应用于其他恶性肿瘤的研究仍在继续。

有研究指出, 10 号染色体磷酸酶和张力蛋白同源缺失基因 PTEN 低表达可能提示对依维莫司的高敏感性^[10]。PTEN 基因是具磷酸酶活性的重要抑癌基因, 可使 PIP3 脱磷酸形成 PIP2 而丧失功能, 进而阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路。通过阻断整合素通道抑制肿瘤细胞黏附, 诱导 p21、p27、p57 的表达, 限制细胞分裂, 减少血管内皮生长因子和其他血管炎症因子起到抑制肿瘤生长作用^[11]。而 PTEN 突变或缺失引起细胞内 PIP3 积聚, AKT 持续活化, PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常激活, 刺激细胞生长、抑制细胞凋亡, 与肿瘤发生相关^[12-13]。既往研究发现, 依维莫司能阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 促进 PTEN 表达, 调节与其相关信号通路的表达, 抑制趋化因子^[14-17]。在依维莫司应用于非小细胞肺癌细胞系的体外实验中, 其 RT-PCR 亦显示依维莫司能增加 PTEN 基因的表达^[11]。

应用 PET 检测是依维莫司疗效评估的良好手段, 有研究指出依维莫司的抗肿瘤作用与糖酵解相关, 并且独立于抗增殖活性。依维莫司治疗 1 周即

能被 18F-FDG PET 检测到疗效^[18]。一项 IB 期临床试验证实了依维莫司的抗肿瘤活性, 并显示依维莫司治疗非小细胞肺癌的剂量依赖性, 10 mg 的治疗效果优于 5 mg, 且毒副作用可耐受^[19]。考虑该患者的耐受力, 以 5 mg/日为起始治疗量。服用 1 个月, 患者持续腹泻 15 天, 因此依维莫司剂量改为 5 mg, 隔天 1 次, 仍取得 CR 疗效。既往研究结果显示, 依维莫司治疗非小细胞肺癌耐受性较好, 最常见的毒副作用是口腔炎、皮疹、贫血、疲劳、厌食症、肺炎。也有研究表明, 基线有间质性肺炎患者有更高的风险出现 3 级以上的肺炎不良事件^[20]。因此, 临床应用一方面要考虑依维莫司的剂量依赖性, 一方面仍应考虑治疗的安全性。

然而, 没有生物标志物能准确指导 mTOR 抑制剂的临床应用, PTEN 基因缺陷或突变导致功能丧失只是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路失调的其中一个改变, 通路的异常激活可能还存在其他原因导致的 PI3K 同型基因扩增、PI3K 亚基因激活及 AKT 基因扩增与过表达等改变^[21]。Owonikoko 等^[19]的研究发现, CR 患者在治疗后 BCL 2L-41 基因表达较治疗前上调 6 倍, 其编码的 BIM 蛋白水平增加, 肿瘤的代谢活动下调。故活化的 BIM 蛋白与细胞凋亡及依维莫司的临床疗效密切相关, 其基线的 BIM 蛋白表达可能是依维莫司疗效的强力预测因子。

虽然过去依维莫司治疗非小细胞肺癌的研究均未能取得满意的结果, 但有学者提出这可能与治疗剂量较低 (5 mg) 有关^[18], 而本报道为依维莫司治疗非小细胞肺癌特别是肺鳞癌提供临床证据。肿瘤治疗应注重整体观念、辨病与辨证结合、全程管理, 以发挥增强免疫、改善生存质量、增效减毒、维持内环境稳定、抑制肿瘤复发转移的作用。但本报道患者在依维莫司开始治疗前未再行 PET/CT 检查, 使其前后 PET/CT 疗效评估缺乏可信度。此外, 患者未定期复查影像学检查, 无法对无进展生存时间进行分析, 也无法排除患者最后死因是肿瘤进展抑或是依维莫司相关的肺炎不良事件引起。

参考文献

- [1] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14.
- [2] JOO HYUN O, MARTIN A, RICHARD L. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0 [J]. Radiology, 2016, 280(2): 576-584.
- [3] OKEN MM, CREECH RH, TORMEY DC, et al. Toxic-

- ity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649-656.
- [4] 赵红, 张健. 从“虚、痰、瘀、毒”论肺癌的病因病机 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(19): 159-161.
- [5] 林丽珠, 肖志伟, 张少聪. 中医治肿瘤理论及验案 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 104-105.
- [6] 申维玺, 孙燕, 刘玉梅. 中医虚证与肺癌生物学行为关系的研究 [J]. 实用肿瘤杂志, 2001, 16(2): 126-128.
- [7] 张英, 侯炜, 林洪生. 中医药治疗恶性肿瘤临床研究成果与思考 [J]. 中医杂志, 2014, 55(6): 523-525.
- [8] 周岱翰, 林丽珠, 周宜强, 等. 益气除痰法延长非小细胞肺癌中位生存期的作用 [J]. 中医杂志, 2005, 46(8): 600-602.
- [9] PÓPULO H, LOPES J M, SOARES P. The mTOR signaling pathway in human cancer [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(2): 1886-1889.
- [10] BACHELOT T, BOURGIER C, CROPET C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study [J]. J clin oncol, 2012, 30(22): 2718-2720.
- [11] XIANG XD, YU J, LI GF, et al. In vitro study on blocking mTOR signaling pathway in EGFR-TKI resistance NSCLC [J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(5): 394-397.
- [12] VELASCO A, BUSSAGLIA E, PALLARES J, et al. PIK3CA gene mutations in endometrial carcinoma: correlation with PTEN and K-RAS alterations. [J]. Hum Pathol, 2006, 37(11): 1465-1472.
- [13] ZHU C, WEI J, TIAN X, et al. Prognostic role of PPAR- and PTEN in the renal cell carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12668-12677.
- [14] JACOBSON BA, DE AKRATZKE MG. Activated 4E-BP1 represses tumorigenesis and IGF-I-mediated activation of the eIF4F complex in mesothelioma [J]. Br J Cancer, 2009, 101(3): 424-427.
- [15] IWANAGA K, YANG Y, RASO MG, et al. Pten inactivation accelerates oncogenic K-ras-initiated tumorigenesis in a mouse model of lung cancer [J]. Cancer Res, 2008, 68(4): 1119-1122.
- [16] SUZUKI A, NAKANO T, MAK TW, et al. Portrait of PTEN: messages from mutant mice [J]. Cancer Sci, 2008, 99(2): 209-13.
- [17] LIM WT, ZHANG WH, MILLER CR, et al. PTEN and phosphorylated AKT expression and prognosis in early- and late-stage non-small cell lung cancer [J]. Oncol Rep, 2007, 17(4): 853-857.
- [18] NOGOVÁ L, BOELLAARD R, KOBE C, et al. Down-regulation of 18F-FDG uptake in PET as an early pharmacodynamic effect in treatment of non-small cell lung cancer with the mTOR inhibitor everolimus [J]. J Nucl Med, 2009, 50(11): 1815-1818.
- [19] OWONIKOKO TK, RAMALINGAM SS, MILLER DL, et al. A translational, pharmacodynamic and pharmacokinetic phase IB clinical study of everolimus in resectable non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(8): 1859-1861.
- [20] WHITE D A, SCHWARTZ L H, DIMITRIJEVIC S, et al. Characterization of pneumonitis in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with everolimus (RAD001) [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(11): 1357-1363.
- [21] MONICA SL, GALETTI M, ALFIERI RR, et al. Everolimus restores gefitinib sensitivity in resistant non-small cell lung cancer cell lines [J]. Biochem pharmacol, 2009, 78(5): 460-462.

(收稿日期: 2018-04-24; 修回日期: 2019-04-05)

编辑: 侯建春

欢迎邮购 《中医杂志》 过刊

1988、1989、2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元(缺 5、7、9 期)。2011—2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本(每年 4 本), 每年 400 元。2018 年合订本, 600 元(共 4 本)。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgz) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。