

· 病例报告 ·

乳腺癌合并肝炎后肝硬化患者化疗后肝功能衰竭一例

梁全琨 张永松 明佳 杨汐 范林军

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,近年来的发病率逐渐上升。乳腺癌发病率和病死率在部分地区已成为女性恶性肿瘤第一位,严重影响了女性的健康和生命^[1]。同时每年全球超过 10 万的恶性肿瘤患者同时伴有肝硬化,因此,合并肝炎后肝硬化的乳腺癌患者并不少见^[2-3],但有关乳腺癌合并肝炎后肝硬化患者化疗后不良反应的临床报道尚少。笔者报道 1 例乳腺癌合并肝炎后肝硬化化疗后出现肝功能衰竭并导致死亡的病例,现报告如下。

1 病例资料

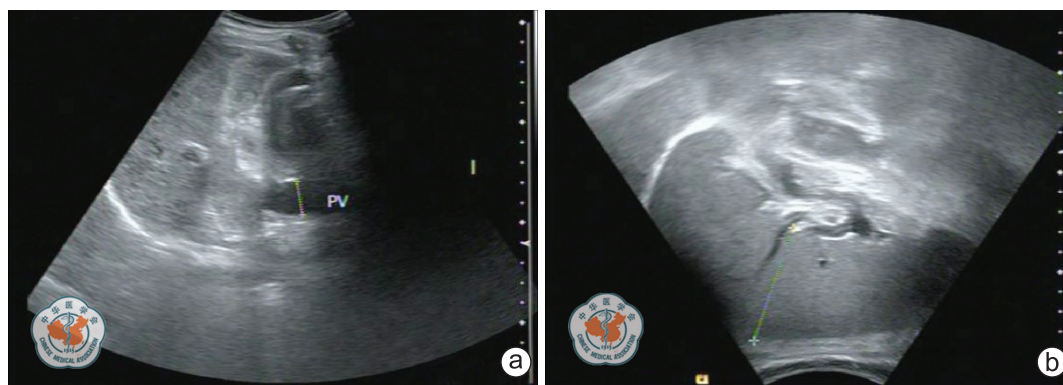
患者,女,50 岁,因“发现左侧乳腺包块 4 月”于 2012 年 11 月收入本院乳腺外科。患者自幼患有“乙型病毒性肝炎”,8 年前于当地医院诊断为“肝硬化”,但未接受正规的抗病毒治疗。查体:身高为 1.56 m,体质量为 57 kg;左侧乳腺 6 点钟方向距乳头 15 mm 处可触及一大大小为 30 mm×20 mm×20 mm 的肿物,边界欠清楚,活动度欠佳,同侧腋窝未触及淋巴结肿大;腹软,移动性浊音阴性,未见腹壁浅静脉曲张。乳腺超声显示:左侧乳腺 6 点钟方向距乳头约 15 mm 处腺体层内约 27 mm×19 mm×20 mm 低回声包块,考虑为乳腺癌。包块穿刺活组织检查术后,病理检查结果为左侧乳腺浸润性导管癌;免疫组织化学染色:ER(-),PR(-),HER-2(++),P53(+),Ki67 阳性细胞数为 10%。腹部超声显示:肝回声增粗,门静脉内径增宽至 17 mm(图 1a),脾脏肿大(图 1b)。血常规:白细胞计数(WBC)为 $7.58 \times 10^9/L$,红细胞计数(RBC)为 $3.58 \times 10^{12}/L$,血小板计数(PLT)为 $75 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb)为 111 g/L。肝功能检查:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)为 38 U/L,谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)为 65 U/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)为 169 U/L(正常值:34~114 U/L),总蛋白(total protein,TP)为 62.9 g/L(正常值:66~83 g/L),白蛋白(albumin,ALB)为 24.7 g/L(正常值:38~51 g/L),白球比值(albumin/globulin,A/G)为 0.85(正常值:1.2~2.5),总胆红素为 22.8 $\mu\text{mol/L}$ (正常值:6~21 $\mu\text{mol/L}$),直接胆红素为 5.5 $\mu\text{mol/L}$ (正常值:0~6 $\mu\text{mol/L}$),间接胆红素为 17.3 $\mu\text{mol/L}$ (正常值:3~16 $\mu\text{mol/L}$),凝血酶原时间(prothrombin time,PT)为 17 s。乙肝三对检查提示患者为乙肝病毒携带者,病毒复

制处于潜伏期;HBV-DNA 低于检测下限(下限:500 U/mL),患者肝功能分级为 Child-Pugh B 级且不伴腹水,综合分析后认为可以给予化疗。患者入院后第 2 天,即给予保肝、输注蛋白等相关辅助治疗,3 d 后给予紫杉醇 200 mg 单药低剂量化疗(患者体表面积为 1.57 m^2),同时给予保肝、止吐等辅助治疗。化疗后第 2 天复查血常规:WBC 为 $4.87 \times 10^9/L$,RBC 为 $3.26 \times 10^{12}/L$,PLT 为 $67 \times 10^9/L$,Hb 为 99 g/L;复查肝功能:ALT 为 27 U/L,AST 为 33 U/L,ALP 为 165 U/L,TP 为 59.9 g/L,ALB 为 28.4 g/L,A/G 为 0.9,总胆红素为 24.3 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素为 6.2 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素为 18.1 $\mu\text{mol/L}$,遂出院。化疗后第 7 天,患者因呼吸急促伴乏力进行性加重急诊收入本院。患者伴轻度黄疸,入院后给予积极治疗,并辅以补液、护肝等对症治疗,复查肝功能:ALT 为 34 U/L,AST 为 41 U/L,ALP 为 63 U/L,TP 为 47.6 g/L,ALB 为 28.40 g/L,A/G 为 0.87,总胆红素为 50.3 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素为 20.4 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素为 29.9 $\mu\text{mol/L}$;PT 为 22.70 s,血氨:144 $\mu\text{mol/L}$ (正常值:10~47 $\mu\text{mol/L}$)。血气分析:pH 7.54,PCO₂ 10 mmHg,PO₂ 136 mmHg,二氧化碳总含量为 10 mmol/L,HCO₃⁻ 8.6 mmol/L,全血剩余碱为 -10 mmol/L,细胞外液剩余碱为 -13.9 mmol/L。经积极对症治疗,患者病情仍持续恶化,最后死亡。最终诊断:(1)肝性脑病;(2)肝功能衰竭;(3)呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒;(4)肝炎后肝硬化,脾功能亢进;(4)乳腺癌。

2 讨论

肝炎后肝硬化是一种慢性进行性肝病,是由乙型肝炎病毒长期作用后引起的肝细胞弥漫性坏死和再生,诱发纤维结缔组织增生、小叶结构破坏、重建假小叶形成与结节增生而成,对患者的健康造成严重的影响。临床上使用的化疗药绝大部分都是通过肝脏代谢,具有一定的肝毒性,因此,肝炎后肝硬化的患者对化疗的耐受较一般人差,肝脏易受到进一步的损害。

乳腺癌患者行新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)目前在临床已得到广泛的应用,NCT 可以使原发肿瘤缩小,降低肿瘤分期,有利于手术治疗及增加保留乳房的机会^[4-6]。而且,NCT 可以使一些晚期不可切除的病灶变得可以切除,并且可以控制患者全身的亚临床转移灶,提高患者的生存率^[7]。



a: 肝回声增粗,门静脉内径(PV)增宽至 17 mm;b: 脾脏肿大

图 1 患者腹部超声检查结果

紫杉醇是从短叶紫杉中提取或半合成的一种抗癌药物,可促进微管蛋白组配成微管,但同时抑制微管的解聚,形成星状体,使纺锤体失去正常功能,从而导致细胞死亡。紫杉醇是治疗乳腺癌最有效的药物之一,其单药化疗时毒性最小^[8],已广泛应用于乳腺癌的化疗^[9-10]。该患者包块的免疫组织化学检测结果提示为 Basal-like 型^[11-12]乳腺癌,而临床试验发现此类型的肿瘤对含紫杉醇的化疗药物有较高的敏感性,pCR 率大致在 34%~45%^[13-15],对于年龄<40 岁的患者 pCR 率甚至高达 60%^[15]。紫杉醇最主要的不良反应为骨髓抑制,常见是中性粒细胞减少,但单药单次紫杉醇化疗后即出现严重肝功能损害的病例较少。

对合并肝炎后肝硬化的乳腺癌患者,如何给予化疗、是否化疗,目前尚存在争议。国际上对于肝癌合并肝硬化患者的化疗有相应的经验^[16-17],其中肝功能 Child-Pugh 分级^[18]是一个重要的参考标准,但对于其他非肝脏恶性肿瘤合并肝硬化的化疗则未有相关的准则^[19-21]。

有学者认为,对于 Child-Pugh A 级或 B 级且不伴腹水的患者可以考虑化疗,但要严密监控^[19]。在化疗前要对患者的肝脏疾病进行评价,明确是否存在门静脉高压,预防潜在的 HBV 再激活等,同时在化疗过程中要评价治疗效果。若出现早期的肝功能失代偿,应积极对症处理;化疗后若出现不良反应,应该及时调整下一周期化疗药物的用量;严密监测患者的情况,留意其临床指标及实验室指标,早期处理并发症^[18]。本例患者化疗前肝功能分级为 Child-Pugh B 级且不伴腹水,无明显化疗禁忌证,因此,笔者给予该患者低剂量的紫杉醇 200 mg 单药治疗(130 mg/m²)。但在化疗一次结束后就表现出严重的肝功能受损,提示临床医师对于乳腺癌合并肝炎后肝硬化的患者化疗后应延长住院观察时间,严密监测肝功能变化,以利于早期发现、早期处理。

同时,在诊治该患者的过程中笔者吸取的教训是:对伴有肝炎后肝硬化的乳腺癌患者采用单药低剂量的化疗方案也可能导致严重的化疗反应,提示临床工作中对此类患者选择化疗时应非常慎重。

【关键词】 乳腺肿瘤; 肝硬化; 肝功能衰竭; 化学疗法

【中图法分类号】 R737.9,R575.3 【文献标志码】 B

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, et al. The global burden of cancer: priorities for prevention [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(1): 100-110.
- [3] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 1997, 349(9061): 1269-1276.
- [4] Deo SV, Bhutani M, Shukla NK, et al. Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0) [J]. J Surg Oncol, 2003, 84(4): 192-197.
- [5] Ganem G, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, et al. Phase II trial combining docetaxel and doxorubicin as neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer [J]. Ann Oncol, 2003, 14(11): 1623-1628.
- [6] Garces CA, Cance WG. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer [J]. Am Surg, 2004, 70(7): 565-569.
- [7] 刘晶晶, 张瑾. 乳腺癌新辅助化疗研究进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(1): 40-43.
- [8] 凌霄, 王冰, 骆小敏. 紫杉醇注射液化疗的不良反应分析 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(5): 190-191.
- [9] 刘芳, 江泽飞, 宋三泰, 等. 单药紫杉醇治疗晚期乳腺癌剂量强度与疗效和毒性的关系 [J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(1): 56-58.
- [10] 任淑霞, 郭臻. 单药紫杉醇治疗晚期乳腺癌 36 例疗效分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(21): 5230-5231.
- [11] Perou CM, Sørle T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
- [12] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(14): 8418-8423.

- [13] Esserman LJ, Perou C, Cheang M, et al. Breast cancer molecular profiles and tumor response of neoadjuvant doxorubicin and paclitaxel: The I-SPY TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657) [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(18S):515.
- [14] Jacquemier J, Penault-Llorca F, Mnif H, et al. Identification of a basal-like subtype and comparative effect of epirubicin-based chemotherapy and sequential epirubicin followed by docetaxel chemotherapy in the PACS 01 breast cancer trial: 33 markers studied on tissue-microarrays (TMA) [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18S):509.
- [15] Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) or TAC followed by vinorelbine and capecitabine (NX): final results and analysis of markers predicting response to treatment [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15S):524.
- [16] Nagai H, Matsui T, Kanayama M, et al. Multimodal therapy for liver cirrhosis patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(1): 139-145.
- [17] Wen J, Shen WL, Yang SH. Adjuvant hepatic chemotherapy after resection of solitary hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus cirrhosis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(2): 224-227.
- [18] 陈孝平, 石应康, 邱贵兴, 等. 外科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [19] Cabibbo G, Palmeri L, Palmeri S, et al. Should cirrhosis change our attitude towards treating non-hepatic cancer? [J]. Liver Int, 2012, 32(1): 21-27.
- [20] Trivin F, Boucher E, Vauléon E, et al. Management of esophageal carcinoma associated with cirrhosis: a retrospective case-control analysis [J]. J Oncol, 2009, 2009:173421.
- [21] Hsieh PY, Huang SI, Li DK, et al. Primary effusion lymphoma involving both pleural and abdominal cavities in a patient with hepatitis B virus-related liver cirrhosis [J]. J Formos Med Assoc, 2007, 106(6): 504-508.
- (收稿日期: 2013-06-05)
(本文编辑: 罗承丽)

梁全琨, 张永松, 明佳, 等. 乳腺癌合并肝炎后肝硬化患者化疗后肝功能衰竭一例 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(6): 454-456.