

## · 短篇报道 ·

## 舒尼替尼治疗肝癌引起病灶大面积坏死 1 例

210002 南京 解放军八一医院全军肿瘤中心内科

张 珏, 华海清, 秦叔逵, 邹 静

【关键词】 舒尼替尼; 肝细胞癌; 疗效

中图分类号: R735.7 文献标识码: D 文章编号: 1009-0460(2010)08-0764-02

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 目前手术切除仍是获得长期生存最重要的手段, 但由于其起病隐匿, 发展迅速, 60% 的患者确诊时已处于晚期, 失去手术机会; 即使能够手术切除, 其复发率仍较高, 因此药物治疗占有重要的地位。索拉非尼是唯一被多个国家批准用于治疗晚期不能手术 HCC 的分子靶向药物。继索拉非尼以后, 多个分子靶向药物正在开展晚期肝癌治疗的临床试验, 结果令人关注。我们在临床中试用舒尼替尼治疗 1 例 HCC, 治疗后患者肝脏病灶出现了大面积的坏死及囊性改变, 现报告如下。

## 1 病案摘要

患者男性, 69 岁, 有乙肝病史 40 余年。2009 年 1 月 B 超发现“肝占位, 腹水”。2009 年 2 月 AFP 2971  $\mu\text{g/L}$ , 进一步 CT 检查示: 肝左、右叶大片状低密度病灶; 脾大 (图 1A)。2009 年 2 月 6 日行肝脏穿刺活检术, 经病理组织学确诊为 HCC IIIA 期 ( $T_3 N_0 M_0$ ), ECOG PS 评分为 2, Child 分级为 B 级, 骨髓功能正常。2009 年 2 月 12 日开始服用舒尼替尼 (37.5 mg 1/天), 2 周后出现 3 级腹泻, 3 级高血压, 2~3 级白细胞减少、血红蛋白减少和血小板减少, 经停药及对症处理后恢复正常。2009 年 3 月 11 日恢复服药 (剂量同前), 2009 年 3 月 20 日因出现 3 级血小板减少, 再次停药并予以对症处理。2009 年 3 月 13 日复查 AFP 1169  $\mu\text{g/L}$ , 2009 年 3 月 24 日复查 CT 示: 肝癌治疗后, 肝左、右叶低密度病灶密度较前 (2009 年 2 月 6 日) 减低, 肝左叶病灶较前略大; 脾大 (图 1B)。按 RECIST 1.0 标准评价为稳定。2009 年 4 月 2 日患者血小板恢复正常, 再次恢复服药 (剂量同前), 2009 年 4 月 16 日出现 2 级白细胞减少、3 级血小板减少, 再次停药。2009 年 4 月 28 日复查 AFP 952  $\mu\text{g/L}$  (较服药前下降 68%); CT 示: 肝癌治疗后, 肝左叶低密度病灶较前 (2009 年 3 月 24 日) 缩小并呈囊性改变; 肝右叶低密度病灶较前似略小, 部分点及小类圆形低密度影显示不清; 脾大 (图 1C、1D)。按 RECIST 1.0 标准评价仍为稳定。之后患者因血小板计数始终未能恢复正常, 而未再服用舒尼替尼, 仅给予支持对症治疗。

2009 年 4 月 28 日, 患者转氨酶、胆红素呈进行性升高, 同时合并大量腹水, 临床诊断为病情进展, 肿瘤进展时间 (TTP) 为 10.7 周。患者因肝性脑病及肝肾综合症于 2009 年 6 月 11 日死亡, 总生存期 (OS) 为 17 周。

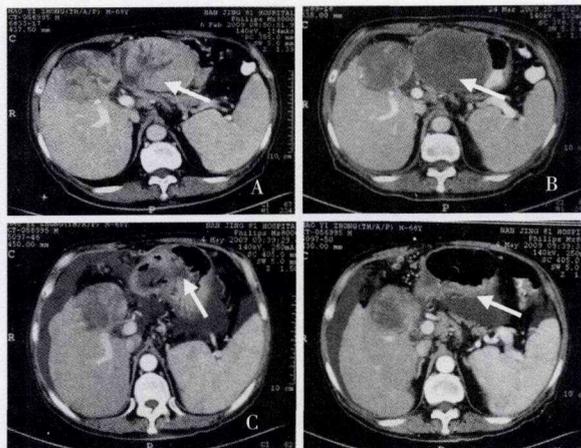


图 1 上腹部 CT 影像学改变

## 2 讨论

多年来, 肿瘤的客观有效率一直是评价肿瘤疗效的“金标准”, 但是自分子靶向药物兴起后, 这一“金标准”受到了挑战。研究表明, 分子靶向药物的客观有效率较低, 其疗效主要体现为对瘤体的“稳定”, 许多患者应用分子靶向药物, 早期瘤体大小虽然无变化, 但其内部代谢可能已发生明显的改变, 如肿瘤坏死或囊改病变等, 实际存活的肿瘤细胞减少, 因此如果再用瘤体大小的变化来评价显然不合适<sup>[1]</sup>。2000 年欧洲肝病研究学会第一次引入了“存活肿瘤”的概念, 2006 年美国肝病研究协会起草了“HCC mRECIST”, 对于肝内病灶, 建议以存活细胞的多少来评价其疗效<sup>[2]</sup>, 但用何种手段来评价“存活细胞”一直是临床面临的一个难题。2007 年, Anderson 肿瘤中心 Chio 等<sup>[3]</sup>在应用甲磺酸伊马替尼治疗胃

肠间质瘤时提出应用螺旋 CT 的密度 (Hu 值) 结合肿瘤形态大小 (长径) 来评价胃肠间质瘤疗效, 当肿瘤缩小超过 10% 或肿瘤密度下降超过 15% 判定为有效, 但这一标准是否适用于肝癌的评价尚缺乏相关研究报道。PET/CT 通过对肿瘤内部<sup>18</sup>F-FDG 摄取值的变化来判断肿瘤的代谢状态, 可以间接地了解肿瘤的存活情况, 但其费用昂贵, 且存在假阳性、假阴性等情况, 因此目前还未成为常规检查手段在临床普及。因此, 用何种手段来评判“存活肿瘤”还有待进一步研究。

HCC 是一种富血管肿瘤, 血管生成和浸润是肝癌发生的一个重要机制。有研究证实血管内皮生长因子 (VEGF) 对于 HCC 的血管形成起重要作用, 并且与预后不良有关; 同时其肿瘤细胞有丝分裂和血管形成过程中也存在血小板衍生生长因子受体的过度表达。舒尼替尼是一种作用类似于索拉非尼的多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗肿瘤和抗血管生成的双重作用, 它可抑制 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- $\alpha$ 、PDGFR- $\beta$ 、KIT、Flt-3 及 RET 等的表达。2006 年一项 II 期、多中心的临床研究评估了舒尼替尼单药一线治疗晚期 HCC 患者的疗效和安全性<sup>[4]</sup>, 21 例可评估患者的初步研究数据显示, 在治疗 4~6 周后 48% 的患者出现  $\geq 30\%$  的肿瘤坏死, 但根据 RECIST 1.0 标准仅有 1 例患者 (2.7%) 达到部分缓解 (PR), 35% 的患者疾病稳定 (SD)。本例患者在使用舒尼替尼前未经任何治疗, 因肿瘤较大, 瘤体内有少量坏死, 但经应用舒尼替尼后肝右叶病灶出现大面积的坏死、液化, 左肝叶病灶因液化坏死被吸收后出现了囊性改变, AFP 大幅度下降, 显然已获得了较好的疗效, 若按 HCC mRECIST 标准则可评价为 PR, 但用瘤体大小评价仅为稳定, 这显然低估了舒尼替尼的疗效。如果因误判而停用一个有效的药物, 这不仅造成患者失去一次良好的治疗机会, 还会打击患者的治疗信心, 影响疗效。有资料表明, 许多分子靶向药物一旦

停药后肿瘤会迅速生长, 尤其是抗血管生成药物, 会加速患者的病情进展, 因此对于像分子靶向这类药物我们不能简单用肿瘤大小来衡量疗效, 而是需要寻找更好的指标来进行评价。

过去认为分子靶向药物的毒副作用相对较轻, 但从目前大量的研究及临床实践来看, 其毒副作用并不少见, 部分还 very 严重。有报道舒尼替尼主要的毒副作用有高血压、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、乏力、蛋白尿、皮肤变黄等。一项舒尼替尼对照索拉非尼治疗肝癌的 III 期临床研究亦因舒尼替尼的严重不良反应高于索拉非尼而被中止。而本例患者因反复出现 3 级血液学毒性而中止服药, 最终因病情快速进展而死亡, 这告诫我们在应用分子靶向药物时, 要密切关注毒副作用, 及时做好相关处理, 从而使分子靶向药物在实践中发挥更好的作用, 为患者造福。

### 参考文献

- [1] 吕毛估, 秦叔逵, 吴建伟, 等. 多层螺旋 CT 评价伊马替尼治疗胃肠间质瘤疗效的价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(6): 524-529.
- [2] Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(10): 698-711.
- [3] Chio H, Charnsangaraj C, Silvana C, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria[J]. JCO, 2007, 25(13): 1753-1759.
- [4] Bang Y, Kang Y, Kang W, et al. Sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer: preliminary results from a phase II study[J]. JCO, 2007: a4603.

收稿日期: 2010-05-10; 修回日期: 2010-06-08