

阿帕替尼治疗晚期肝内胆管癌 1 例

A Case of Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Apatinibin

ZHOU Lei, XI Qing-song, ZHANG Li, CHEN Yuan, SHEN Qian

周磊, 席青松, 张莉, 陈元, 沈倩

(华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030)

主题词: 肝内胆管癌; 阿帕替尼; 化学疗法

中图分类号: R735.8 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2019)07-0675-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B019

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, IHCC) 起源于胆管二级分支肝内胆管上皮细胞, 是原发性肝癌少见的病理类型, 在原发性肝癌中所占比例 $\leq 5\%$, 在胆管癌中约占 $8\% \sim 10\%$ 。近年来其发病率呈上升趋势^[1]。该病无明显临床症状、发病隐匿、恶性程度高、发展迅速, 往往患者就诊时就已处于疾病晚期^[2]。晚期 IHCC 的疗效和预后均不佳^[3]。现报道我院收治的 1 例晚期 IHCC 诊治过程。

1 临床资料

患者, 男性, 54 岁, 2015 年 12 月因“体检发现肝占位 1 周”入住我院肝脏外科, 无明显腹痛、消瘦、乏力、无发热等症状, 行 PET-CT 提示: 肝右叶多发低密度灶, 代谢增高; 左侧锁骨上下、纵隔、右膈肌脚、肝门区、腹膜后多发淋巴结肿大, 代谢增高; 全身多发骨质(颈椎 C7 附件、左侧第 2、4 肋腋段、右侧第 6 前肋、右侧第 12 后肋、胸椎 Th1、4、7、8 椎体、胸椎 Th3 附件、腰椎 L5 椎体及附件、骶骨、双侧髌骨、双侧股骨头、双侧坐骨)破坏, 代谢增高, 考虑恶性肿瘤性病变(肝原发?) 多发转移可能性大。于 2016 年 1 月 7 日至 2016 年 6 月 17 日期间行 GEMOX 方案(吉西他滨 1800mg, 静脉滴注, d_1 , 奥沙利铂 180mg, 静脉滴注, d_2 , 每 14 天一周期)化疗共计 6 个周期, 并予以唑来膦酸治疗。第 2 周期后疗效评价 PR, 第

4 周期后疗效评价 SD(Figure 1)。期间反复出现 III~IV 度骨髓抑制, 中性粒细胞最低 $0.25 \times 10^9/L$, 血小板最低 $12 \times 10^9/L$, 予以升白细胞、升血小板、输注血小板等对症治疗后好转。

入住肿瘤科, 于 2016 年 7 月 18 日行肝脏病灶穿刺活检, 病理诊断: (肝穿) 中分化腺癌, 结合免疫组化, 符合胆管细胞癌, 免疫组化: CK19(+), EMA(+), CK7(+), TTF-1(-), Napsin A(-), Hepatocyte(-), Glypican-3(-), Arginase(-), AFP(-), CD34(-), CK20(-), Villin(-), CDX-2(-), Ki-67 约(LI10%)(Figure 2)。

患者出现背部及骶尾部疼痛, 于 2016 年 7 月 27 日至 2016 年 8 月 9 日行 T1、T2 及骶尾部放疗, 总剂量 3000cGy/10F, 并同步口服替吉奥(100mg, 分 2 次口服, 连续 14d)。2016 年 8 月 26 日至 2016 年 10 月 23 日行替吉奥+顺铂(100mg, 分 2 次口服, 连续 14 天, 顺铂 40mg, 静脉滴注 d_{1-3} , 每 21 天一周期)化疗共 3 个周期。

因患者反复出现 III~IV 度骨髓抑制, 中性粒细胞最低 $0.82 \times 10^9/L$, 血小板最低 $44 \times 10^9/L$, 无法耐受化疗, 于 2016 年 10 月 30 日开始口服阿帕替尼, 每天 1 次, 每次 0.5g。后患者血象恢复, 2016 年 11 月 26 日至 2016 年 12 月 9 日行替吉奥+顺铂(100mg, 分两次口服, 连续 14d, 顺铂 40mg, 静脉滴注 d_{1-3} , 每 21 天一周期)化疗 1 个周期。患者持续 III~IV 度骨髓抑制, 中性粒细胞最低 $0.43 \times 10^9/L$, 血小板最低 $54 \times 10^9/L$, 无法继续化疗, 继续予以单药口服阿帕替尼(每天 1 次, 每次 0.5g)。患者肿瘤标志物进行性上升, 腰背部疼痛较前加重, 复查胸腹部 CT 疗效评价为 SD, 于 2017 年 5 月 12 日及 2017 年 6 月 6 日行雷替曲塞(4mg, 静脉滴注 d_1 , 每 21 天一周期)化疗共 2 个周期, 联合用阿帕替尼(每天 1 次, 每次 0.5g), 予以唑来膦酸治疗和对症支持治疗。患者及家属拒绝继续化

通信作者: 沈倩, 主治医师, 博士; 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科, 湖北武汉解放大道 1095 号(430030); E-mail: shenqianoncology@163.com

收稿日期: 2018-11-29; 修回日期: 2019-02-13

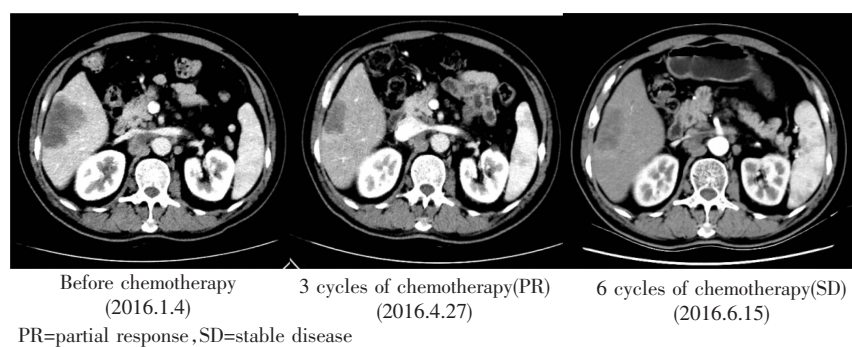


Figure 1 Abdomen CT features before and after GEMOX regimen chemotherapy

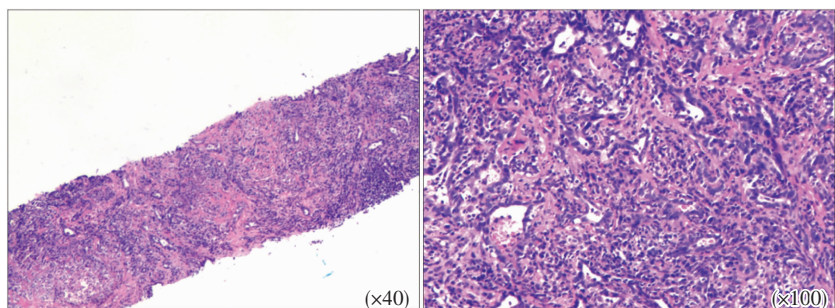


Figure 2 Pathological results of liver biopsy

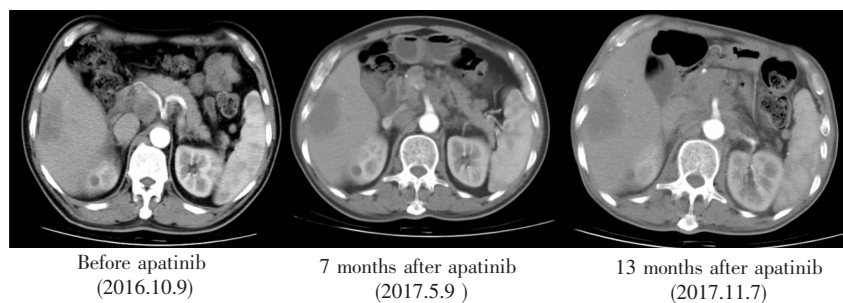


Figure 3 Abdomen CT features before and after apatinib

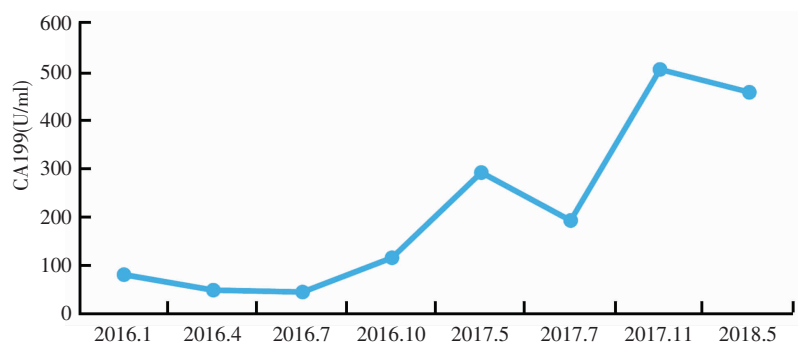


Figure 4 The level of CA199 during treatment

疗, 于 2017 年 6 月 6 日以后继续单药阿帕替尼治疗, 奥施康定和乐瑞卡止疼治疗。2017 年 11 月复查胸腹部 CT 疗效评价为 SD (Figure 3), 肿瘤标志物稳定 (Figure 4)。药物治疗期间, 患者生活质量较好, 无肿瘤明显进展, 无明显骨髓抑制, 有轻度手足综合征, 予以尿素软膏外用好转。患者回当地医院后续治疗, 电话随访, 患者疼痛控制较好, 肝功能进行性变差, 于 2018 年 9 月 14 日死亡。本例患者总生存期 34 个月, 使用阿帕替尼共计 23 个月, 单药阿帕替尼共计 15 个月。

2 讨论

胆管癌包括来源于胆管上皮的肿瘤, 其中 90% 以上的胆管癌为腺癌。按照其生长模式大致分为 3 种类型: 肿块型、周围浸润型和胆管内生长型。按照其生长部位分为位于肝实质内的肝内胆管癌, 位于肝门部或者远端胆管的肝外胆管癌。胆管癌无明显临床症状及表现, 早期胆管癌可能仅表现为血液肝功能的轻度变化。早期肝内胆管癌无特异性症状, 可能有发热、乏力、体重减轻、黄疸、腹痛等表现, 也可能体检发现肝内肿块^[4]。

2018 年胆道肿瘤 NCCN 指南推荐: (1) 对于可手术的 IHCC, 手术切除是首选方案; (2) 对于不可切除的 IHCC, 可使用吉西他滨联合顺铂的方案化疗, 或临床试验, 或基于氟尿嘧啶或其他吉西他滨为基础的化疗方案; 放疗, 动脉定向治疗, 局部治疗等; 也可考虑分子检测, 包括 MSI 检

测,高度微卫星不稳定的肿瘤患者可使用派姆单抗;(3)存在转移的晚期患者,治疗方式同不可切除者^[5]。目前临床上根治性切除可延长生存期,但术后复发率也很高,Weber等^[6]报道可达80%。

肿瘤血管生成是肿瘤细胞生长、浸润转移的基础^[7],所以抗血管生成可以成为治疗实体肿瘤的手段。阿帕替尼(Apatinib)是我国自主研发的新一代抗血管生成抗肿瘤口服药,其主要靶点为血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2),是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,它可以与 VEGFR-2 的 ATP 结合,导致 VEGFR-2 激活失败,阻断下游信号通路传导,抑制酪氨酸激酶的生成,从而阻断肿瘤血管内皮细胞增殖,达到抑制肿瘤生长作用^[8-9]。化学药物与抗血管生成药物机制不同,化学药物治疗后肿瘤体积变化与治疗疗效相关,抗血管生成药物治疗后肿瘤体积变化不一定与真实治疗疗效相关。评价抗血管生成药物治疗疗效,应以 CT 形态学改变为评判标准^[10]。本例患者使用阿帕替尼后增强 CT 显示肿瘤血管强化减低。

阿帕替尼的最早适应证为至少接受过两种化疗后复发或进展的晚期胃癌。有文献报道,阿帕替尼能明显延长经标准化疗失败的晚期胃癌患者生存期^[11],无进展生存期延长可使总生存率获益^[12]。在非小细胞肺癌、乳腺癌、妇科肿瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、肉瘤等多种晚期实体肿瘤中,在非一线治疗中均取得较好疗效。阿帕替尼不良反应包括高血压、手足综合征、蛋白尿、乏力、厌食、转氨酶升高等,多数为1~2级,均可通过停药或减量缓解症状^[13]。

通过本例患者的治疗过程,结合相关文献报道,总结如下:(1)晚期肝内胆管癌,单一治疗效果差,行化疗、放疗、靶向药物治疗等多种治疗方案,可提高生活质量,延长生存期。(2)本例患者使用阿帕替尼共计23个月,单药阿帕替尼共计15个月,明显延长生存期,说明应用阿帕替尼可抑制肿瘤血管生成,抑制肿瘤生长及转移。(3)本例患者使用阿帕替尼无明显不良反应,药物耐受性好,有良好的安全性。可见,阿帕替尼可尝试在晚期肝内胆管癌患者中使用。

参考文献:

- [1] Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, et al. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma [J]. *J Am Coll Surg*, 1997, 185(5): 429-436.
- [2] Dong NN, Duan XF, Zhang T, et al. Clinicopathologic features, diagnosis, and surgical treatment of 103 intrahepatic cholangiocarcinoma patients [J]. *China Clinical Oncology*, 2012, 39(6): 340-342, 347. [董娜娜, 段晓峰, 张倜, 等. 103例肝内胆管癌临床病理及诊治分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(6): 340-342, 347.]
- [3] Schlinkert RT, Nagorney DM, Van Heerden, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical aspects, pathology and treatment [J]. *HPB Surg*, 1992, 5(2): 95-102.
- [4] Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 261-280.
- [5] Li JD, Xu XF, Yu JJ, et al. Updated key points and clinical pathway for NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers (Version 1, 2018) [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5): 966-977. [李居东, 徐新飞, 余炯杰, 等. 《2018年美国国立综合癌症网络肝胆肿瘤临床实践指南(V1版)》更新要点及临床路径[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 966-977.]
- [6] Weber SM, Jamagin WR, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes [J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 193(4): 384-391.
- [7] Ding J, Chen X, Dai X, et al. Simultaneous determination of apatinib and its four major metabolites in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B*, 2012, (895-896): 108-115.
- [8] Takahashi T, Yamaguchi S, Chida K, et al. A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGFR-A-dependent activation of PLC-gamma and DNA synthesis in vascular endothelial cells [J]. *EMBO J*, 2001, 20(11): 2768-2778.
- [9] Kim KL, Suh W. Apatinib an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor 2, suppresses pathologic ocular neovascularization in mice [J]. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 2017, 58(9): 3592-3599.
- [10] Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases [J]. *JAMA*, 2009, 302(21): 2338-2344.
- [11] Tian S, Quan H, Xie C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(7): 1374-1380.
- [12] Huang LH, We YY, She SP, et al. Therapeutic effect of apatinib on overall survival is mediated by prolonged progression-free survival in advanced gastric cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 29346-29354.
- [13] Yu WC, Zhang KZ, Chen SG, et al. Efficacy and safety of apatinib in patients with intermediate/advanced hepatocellular carcinoma: a prospective observation study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3): e9704.