

·疑难病案·

结合靶向药物综合治疗结肠癌肝及肝外转移术后 7 年 1 例报告

黄富全

(广西柳州市人民医院血管外科, 广西 柳州 545006)

关键词: 结肠癌; 靶向药物; RFA; TACE

中图分类号: R735.35

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.01.061

文章编号: 1006-1959(2019)01-0186-03

结肠癌(colon cancer)是最常见癌症之一, 大约 35% 的患者伴肝转移, 结肠癌肝转移(CRLM)患者中位生存期仅 6~12 个月^[1]。对有手术切除机会的结肠癌肝或肝外转移的患者, 手术切除依然是结肠癌转移患者唯一获得长期生存的手段。有文献报道, 对早期结肠癌手术切除术后 5 年生存率可达 50%~80%^[2]。然而, 对结肠癌肝及肝外转移患者单一手术切除病灶, 术后肿瘤复发率极高, 严重影响患者生存期。近年来, 随着分子生物学和介入放射学科的发展, 更多更有效的靶向药物及先进的介入治疗(如 RFA、TACE)应用于结肠癌肝及肝外转移患者, 使得患者生存率得到一定程度提高^[3]。目前, 对结肠癌肝及肝外转移术后行靶向药物联合 RFA、TACE 综合治疗方案的报告不多, 我科对 1 例患者病灶切除术后结合靶向药物等综合治疗长期生存(约 7 年), 疗效满意, 现报告如下。

1 临床资料

罗某, 男, 53 岁。患者因反复腹痛、便秘到医院就诊。入院查血示: WBC $8.2 \times 10^9/L$, PLT $150 \times 10^9/L$, D-二聚体 0.9 mg/L, 总胆红素 27.1 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 13.9 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 13.2 $\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶 61 U/L, 谷草转氨酶 71 U/L, AFP 15.4 ng/ml, CEA 20 ng/ml, CA19-9 40 U/ml, 余电解质、肾功能、凝血功能、输血前检查等未见明显异常。胸片、心电图、心脏彩超未见明显异常。于 2011 年 10 月 29 日行 PET-CT 提示: 结肠癌(横结肠中部?降结肠?)并: ①肝脏右后叶转移; ②肠系膜淋巴结可疑; ③全身(含脑)其余部位未见明确的转移灶。肠镜+病理检查示: (降结肠)管状腺癌 I~II 级。完善术前检查后于 2011 年 10 月 31 日行横结肠切除, 被侵犯空肠切除吻合; 盆底肿物切除; 肝二叶肿物切除。术后病理: (结肠)管状腺癌 II 级; 癌浸润肠壁全层并浸润毗邻小肠的浆膜层、肌层及粘膜下层; 两切缘无癌; (结肠旁)淋巴结 1 枚无癌; (小肠系膜)淋巴结 1/4 枚癌转移; (右叶)肝组织有管状腺癌转移。术后根据 CSCO 原发性结直肠癌诊疗指南选择全身化疗方案及靶向治疗方案。

作者简介: 黄富全(1987.12-), 男, 广西贵港人, 硕士, 住院医师, 主要从事血管外科疾病的诊疗

术后给予患者 Oxaliplatin1 (江苏恒瑞, 50 mg/支粉针) 50 mg+CF (江苏恒瑞, 0.1 g/支粉针) 600 mg +5-FU(重庆普立科, 5 g/支) 5.0 g 方案化疗, 治疗 3 疗程(6 次), 至 2012 年 2 月 13 日再次入院, PET-CT 提示: 肝包膜结节代谢活跃, 考虑转移瘤; 于 2 月 25 日~28 日行 Oxaliplatin 150 mg+CF 600 mg+5-FU 5.0 g(双周)方案化疗半程(1 次)。同年 4 月 15 日, PET-CT 提示: 肝转移瘤较前缩小。于 4 月 21 日~25 日行 FolFox 方案化疗, 5 月 6 日行 CT 引导下肝转移瘤射频消融术(RFA 术), 术后行 FolFox 方案化疗。同年 7 月 8 日, PET-CT 提示: 肝转移瘤代谢活跃, 较前明显增大。肝脏增强 CT 提示: 肝包膜 RFA 术后改变。肝脏超声造影提示: 恶性造影声像。骨 ECT 提示: 左第六后肋骨局部代谢略活跃。

于 8 月 8 日行肝右叶转移瘤切除术+膈肌修补术, 术后病理回报提示: 中分化腺癌。术后 PET-CT 提示: 肝周病灶代谢较为活跃, 较前明显缩小、代谢活跃程度明显减低。于 9 月 3 日~28 日行 rinotecan+ Fudr 方案化疗 2 次。于 10 月 13 日~12 月 24 日 Paintumumab 400 mg +rinotecan 300 mg +fudr 250 mg 肝动脉 120 h 灌注方案治疗, 共 4 次。2013 年 2 月 5 日~3 月 18 日行 Paintumumab 400 mg +rinotecan 300 mg +fudr 250 mg 方案化疗。6 月 19 日查 CEA12.17 ng/ml; 肝脏 MRI、超声造影、PET-CT 均提示: 肝 S5、S6 实质占位病变, 考虑转移。于 6 月 30 日再次行肝转移瘤 RFA 术。8 月 3 日查 CEA25.23 ng/ml; 肝脏 MRI、超声均提示无明显改变(对比 6 月 23 日)。并于 8 月 7 日行肝肿物 RFA 术, 术程顺利。9 月 11 日查 CEA59.26 ng/ml; PET-CT 提示: 肝脏数个小结节代谢较为活跃, 胰腺周围数个结节代谢活跃, 考虑转移瘤; 于 9 月 24 日行 Paintumumab 400 mg+FOLFIRI(rinotecan 300 mg+CF 600 mg+5-FU 5.0 g)(双周)方案化疗, 复查 CEA 60.35 ng/ml。2013 年 10 月 7 日~2014 年 4 月 21 日, CEA 波动在 4.97~31.38 ng/ml, 一直以 Paintumumab 400 mg+FOLFIRI(rinotecan 300 mg+CF 600 mg+5-FU 5.0 g)(双周)方案化疗, 共 7 次。7 月 22 日查 CEA100.20 ng/ml; PET-CT 提示: 肝内多发结节, 为新发病变, 考虑转移瘤复发。于

8 月 2 日行 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗,化疗后 CEA49.83 ng/ml。于 8 月 27 日~12 月 17 日行 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗,CEA 波动在 6.50~21.24 ng/ml,共 8 次。2015 年 1 月 1 日,CEA 20.07 ng/ml;肝脏 MRI 提示:肝内多发转移瘤,较前部分结节稍增大,病灶基本同前。于 1 月 7 日行 TACE 术,同年 1 月 17 日、1 月 24 日分别行肝脏肿瘤微波固化术,并于 1 月 27 日 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗 1 程。2 月 9 日,CEA 34.94 ng/ml;肝脏 MRI 提示:肝转移瘤治疗后较前好转。遂行 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗 1 程。此后患者行 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗。2016 年 2 月 10 日,行 MRI 提示:横结肠癌多发转移治疗后,与 2015 年片对比:肝脏转移瘤较前增大,增多。于 2 月 15 日行 TACE 术,同年 3 月 20 日、3 月 28 日分别行肝脏肿瘤微波固化术,于 4 月 20 日 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗 1 程。同年 6 月 5 日,PET-CT 提示:肝转移瘤病灶代谢活跃程度有所减低,肿瘤较前缩小。于 6 月 10 日~10 月 27 日行 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗,共 8 次,CEA 波动在 15.60~38.29 ng/ml。2017 年 3 月 5 日,行 MRI 提示:横结肠癌多发转移治疗后,与 2016 年片对比:肝脏转移瘤部分结节较前有所减小,治疗后较前好转。于 3 月 10 日~6 月 25 日行 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗,共 6 次,CEA 波动在 10.30~18.54 ng/ml。同年 8 月 10 日行 PET-CT 提示:肝 S2、S3 实质占位病变,考虑转移。于 8 月 15 日行肝转移瘤 RFA 术,9 月 8 日查 CEA15.63 ng/ml,肝脏 MRI 提示:肝内多发转移瘤,肝病灶较前无明显变化。于 9 月 15 日、11 月 20 日分别行 TACE 术,术后 12 月 15 日查 CEA8.13 ng/ml。于 2017 年 12 月 20 日~2018 年 2 月 15 日行 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗,共 4 次。2018 年 3 月 5 日,行 MRI 提示:横结肠癌多发转移治疗后,与 2017 年片对比:肝脏转移瘤较前增大,增多。于 3 月 8 日行 Paintumumab 400 mg+Oxaliplatin 150 mg+CF 0.6 g+5-FU 6.5 g(双周)方案化疗,4 月 20 日复查 CEA8.19 ng/ml。随访至今,患者带瘤生存。

2 讨论

CRC 是最常见的三大恶性肿瘤之一,男女发病

率分别排在第 4、3 位。大约 50% 的患者在疾病进展阶段发展为肝转移,高达 2/3 的患者死亡。手术切除可切除的病灶并留足够的肝组织,仍是目前唯一潜在有效治疗手段。但是,手术切除病灶后,患者 5 年生存率并未得到明显改善,特别是对有肝转移患者。近年来随着肿瘤生物学的快速发展,使 CRLM 的治疗进入了分子靶向治疗时代,使不能手术切除的多发病灶的患者受益。有文献报道,CRLM 如能耐受手术切除病灶并联合靶向化疗药,将获得更高的生存率较单独化疗^[4]。分子靶向治疗主要作用于肿瘤生长因子受体或其下游信号通路,通过结合表皮生长因子受体(EGFR)并阻断表皮生长因子受体胞外配体结合区域的下游信号而发挥抗肿瘤作用。Panitumumab 作为一种全人源化表皮生长因子(EGFR)抗体,已被 FDA 批准用于 CRLM 的治疗中。EGFR 属于酪氨酸激酶受体家族成员,调控肿瘤细胞分化、凋亡、增殖。其激活伴随着肿瘤细胞增生、肿瘤抗凋亡、转移扩散。亦可通过激活腺管上皮细胞突变及增加恶性肿瘤受体或配体超表达导致肿瘤发生。Panitumumab 为临床上常用抗 EGFR 生物靶向药,其能抑制肿瘤血管生成,联合化疗药可最大程度抗肿瘤活性,使患者受益。国内学者刘欢等对 40 例结肠癌患者行 Panitumumab 联合 mFOLFOX6 化疗方案治疗,对肿瘤总有效率为 67.5%,且不良反应少^[5]。Panitumumab、5-FU、oxaliplatin、irinotecan 联合化疗方案作为一线化疗方案治疗 mCRC 指南。

对不可切除肝转移局部病灶,RFA 发挥着重要作用。RFA 是最先也是最早应用于结肠癌肝转移局部治疗中。对于 RFA 的应用仍存在争议,有反对者认为 RFA 只能用于<3 个病灶且癌灶直径<3 cm^[6]。另一争议是解剖位置。当癌细胞侵犯肝大血管时,会导致消融不完全,进而使得热效应减少。尽管这样,RFA 在结肠癌肝转移治疗中的位置仍不能被取代。对于 RFA 散热效应,肝动脉化疗栓塞(TACE)能较好地解决这一难题。TACE 通过局部化疗及血管栓塞导致癌细胞缺血、坏死,这为 TACE 从分子理论水平上为治疗肝癌提供依据。TACE 已被证明可以延缓肿瘤进展及血管侵袭,并可延长肝癌患者存活期。TACE 在治疗肝转移瘤时仍存在本身的不足:肿瘤的栓塞,不可避免地阻断肝血供,一定程度上导致肝功损害;加之如果肿瘤血供较少,TACE 通常不能使病变完全坏死,治疗效果仍不太理想。而 RFA 可抵消这个缺陷,它不受血供限制,对大病灶可反复多次进行消融,同时 RFA 对肝功有保护功能。本例患者,综合应用 TACE、RFA 治疗,一定程度上发挥了两种治疗的优势,使得患者生存期得到提高。

本例患者术前、术后随访均行 PET/CT,有研究

发现 PET/CT 较传统影像学检查优势在于可明确术前诊断并评估可切除的病灶,使用 PET/CT 能使约 1/3 的 CRLM 患者改变治疗方案。PET/CT 对探测胃肠起源的肝转移最为敏感,平均加权敏感度为 90%~92%。PET/CT 能为 CRC 临床疾病分期提供额外的信息,尤其发现肝外疾病并约 34% 的患者为此改变治疗方案。故 PET/CT 应作为术前诊断、分期有效检查。术后如对怀疑复发且常规检查不明确、不明原因 CEA 升高亦可行 PET/CT。

Panitumumab 作为单克隆靶向药,已作为治疗晚期重型转移性结肠癌的核心药,其联合 5-FU、oxaliplatin、irinotecan 方案使许多患者受益。此外,联合 RFA、TACE 等综合治疗能显著延长患者生存期,提高生活质量。对已发生远处转移的病例,如本病例经积极综合治疗,仍可达到较长期存活。

参考文献:

[1]Vandenhende MA,Buret J,Camou F,et al.Successful dapto-

mycin lock therapy for implantable intra-arterial catheter infection in a patient with liver metastases of colon cancer[J].Diagn Microbiol Infect Dis,2014,78(4):497-498.

[2]德吉,秦金玉,王瑾,等.早期结直肠癌淋巴结转移的危险因素分析及内镜切除指征的探讨[J].中华消化内镜杂志,2015,32(6):367-370.

[3]何科,王晶,徐丽南,等.TACE 联合射频消融治疗结肠癌肝转移患者的临床疗效[J].中华肝脏外科手术学电子杂志,2015,4(1):31-34.

[4]胡海峰,年亮,孙晓东,等.帕尼单抗与西妥昔单抗联合伊立替康治疗 KRAS 野生型转移性结直肠癌患者的疗效分析[J].国际肿瘤学杂志,2015,42(12):907-910.

[5]刘欢,郭茜,齐秀恒.帕尼单抗联合 Mfolfox 6 方案对老年结直肠癌患者的临床疗效[J].国际老年医学杂志,2017,38(3):112-115.

[6]安永德,郭亚民,范龙鑫,等.手术切除联合射频消融治疗结肠癌肝转移疗效分析[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):327-330.

收稿日期:2018-10-9;修回日期:2018-11-13

编辑/成森