

直肠癌多线治疗1例个案报道并文献复习

刘家妮, 赵淑芬, 吕 静, 王 艳, 董 晨, 邱文生*

青岛大学附属医院肿瘤内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月23日

摘 要

目的: 分析1例晚期直肠癌患者的多程治疗方案, 为临床医师对该病的晚期多线治疗的临床实践提供一定的思路。方法: 临床医师通过查阅直肠癌相关临床实践指南和文献, 结合患者实际病情, 制定个体化的诊疗方案。结果: 医师通过最新最权威的指南及诊疗规范, 确保晚期直肠癌患者治疗的安全、有效, 多次延长患者生存。结论: 晚期直肠癌三线后尚无标准治疗, 治疗方案的临床决策应全盘考虑患者的意愿、身体和经济因素等, 结合当下的临床实验, 灵活地进行个体化治疗。

关键词

直肠癌, 化疗方案, 合理用药, 个案报道

A Case Report and Literature Review of a Case of Multilineage Therapy for Rectal Cancer

Jiani Liu, Shufen Zhao, Jing Lv, Yan Wang, Chen Dong, Wensheng Qiu*

Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 23rd, 2024

Abstract

Objective: To analyze the multi-route treatment plan of a case of advanced rectal cancer, and to provide clinicians with some ideas for the clinical practice of advanced multi-route treatment of this disease. **Methods:** Clinicians reviewed the relevant clinical practice guidelines and literature on rectal cancer, combined with the actual condition of the patient, and formulated an individua-

*通讯作者。

lized treatment plan. Results: Clinicians can ensure the safe and effective treatment of advanced rectal cancer patients through the latest and most authoritative guidelines and diagnostic and therapeutic standards, and prolong the survival of patients for many times. Conclusion: There is no standard treatment for advanced rectal cancer after the third line, and the treatment plan should be formulated by comprehensively considering the patients' wishes, physical and economic factors, etc., and combining with the current clinical experiments, and flexibly carrying out individualized treatment.

Keywords

Rectal Cancer, Chemotherapy Regimen, Rational Drug Use, Case Report

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

国家癌症中心发布了 2022 年我国恶性肿瘤疾病负担情况：新发病例中，结直肠癌居第二位[1]，男性癌症死亡原因第四位，其次在年龄分布上，全癌种的发病率在 0~34 岁年龄组相对较低，从 35~39 岁年龄组开始显著增加，在 80~84 岁年龄组达到峰值[2]。本例患者青年男性较为罕见，长线治疗已取得可借鉴的疗效。

2. 病例介绍

患者男性，34 岁，因“直肠癌 4.5 年余，多程治疗后进展”多次住院。患者既往体健，否认家族中有遗传倾向性疾病及传染性疾病。患者 4.5 年余前因“大便带血”于急诊普外科就诊，2019-05-06 完善肠镜，病理：直肠腺癌(中分化)。完善影像学检查提示肺、肝占位，转移可能性大，不符合手术指征。2019-05-10 超声引导下肝穿刺活检病理：转移性腺癌，来自肠道。结合肠镜以及影像学检查，诊断为直肠癌 IV 期，考虑患者无手术指征。2019-05-16 至 2019-09-03 行 8 周期 FOLFIRI 方案一线化疗，基因检测 K-ras 及 B-raf 基因未检测到突变。第 2 周期加用爱必妥 900 mg 靶向治疗。4 周期化疗后 PR，8 周期化疗后继续 PR。后于 2019-09-24 行“直肠癌根治术”。术后病理：(直肠恶性肿瘤综合治疗后，直肠)溃疡型腺癌，分化 II 级，癌组织浸润肠壁肌层外纤维脂肪组织。神经束见癌侵犯。两处切缘及环周切缘均未见癌累及。检出肠系膜根部淋巴结 3 枚，均见癌转移(3/3)，另见癌结节一枚。检出肠旁淋巴结 16 枚，其中 2 枚见癌转移(2/16)。另见癌结节 3 枚。2019-10-24 至 2019-12-05 行术后 4 周期“FOLFOX + 爱必妥”方案化疗。2019-12-24 行“肝叶切除术(特殊肝段切除术(II 段、III 段) + VI 段部分) + 复杂肠粘连松解术+肝肿瘤射频消融术”，术中探查：腹腔粘连广泛，超声造影下，肝内肿瘤多发，4 枚位于肝左外叶，1 枚位于肝左内叶贴近矢状段，1 枚位于肝右前叶 V 段深部，2 枚位于肝右叶 IV 段，直径 0.5~1.5 cm，矢状段旁边及右前叶病灶予以射频消融，余肿瘤予以切除，切除肿瘤均界清，无包膜，肝门淋巴结无肿大，门脉主干及左、右分支无癌栓。术后病理：(肝 IV 段)腺癌(6 灶)，分化 II~III 级，伴坏死，结合病史，符合肠腺癌肝转移，周围肝组织未见结节性肝硬化。2020-01-17、2020-01-30 行 2 周期维持化疗：左亚叶酸钙 400 mg d1 + 氟尿嘧啶 0.75 g iv d1 + 氟尿嘧啶 4.5 g civ46h + 爱必妥 900 mg。2020-02-14 行爱必妥 900 mg 治疗，并给予盆腔局部放疗：95% PTV1 4860cGy/180cGy/27f，末次放疗：2020-03-15。后于 2020-03-28 继续给予

爱必妥 + 氟尿嘧啶维持。2020-04-10 复查 CT 提示肺转移瘤增多、增大；上腹部 MR 提示肝左内叶新发病灶。2020-04-16 行“肝左内叶新发病灶微波消融毁损术”，2020-04-23 至 2022-10-14 行第 5~16 周期“爱必妥 + FOLFOX”方案化疗，复查超声及腹部强化 CT 均未见明显复发活性灶，于 2020-10 建议改用维持治疗。2020-10-21 至 2021-04-08 行二线 12 周期“爱必妥 + 氟尿嘧啶”方案维持治疗，6 周期后复查病情稳定。2021-4-13 再次复查提示肺转移病灶较前进展，肾上腺继发转移可能。2021-04-22 至 2021-08-16 给予二线第 1~8 周期安维汀 + FOLFIRI 方案化疗：安维汀 500 mg d1 + 伊立替康 320 mg d1 + 左亚叶酸钙 350 mg + 氟尿嘧啶 0.75 g + 氟尿嘧啶 4.5 g 静脉泵入 46 h。4 周期治疗后复查胸部 CT 平扫：两肺多发转移，4 周期后疗效 SD；8 周期后于 2021-09-01 复查胸部 CT 平扫：两肺多发转移较前略增大，肝脏新发 1 处病灶，MDT 建议继续原方案治疗并肝转移瘤局部射频消融治疗。2021-09-06 给予第 9 周期 FOLFIRI 方案化疗；2021-09-08 行经皮肝肿瘤微波消融术。后于 2021-09-26、2021-10-11、2021-10-25、2021-11-10 给予患者第 10~13 周期安维汀 + FOLFIRI 方案化疗：安维汀 400 mg d1 + 伊立替康 360 mg d1 + 左亚叶酸钙 250 mg + 氟尿嘧啶 0.75 g + 氟尿嘧啶 4.5 g 静脉泵入 46 h。2021-11-26 复查 CT，提示：肺部病变略大，余变化不大，疗效评价为 SD，2021-11-29 至 2022-1-12 给予患者第 14-18 周期原方案治疗。2022-1-26 复查 CT：肝右叶静脉旁新发小转移灶；左侧肾上腺结节，腺瘤可能性大；两肺多发转移，病灶较前增大。考虑疾病进展，遂于 2022-1-29 至 2022-07-26 行三线第 1~12 周期 FOLFOX 联合爱必妥治疗：奥沙利铂 170 mg d1；左亚叶酸钙 250 mg d1；氟尿嘧啶 0.75 g iv 4.5 g CIV46h；爱必妥 1000 mg d1 q2w。2022-6-20 行肺转移肿瘤消融术。2022-08-16 肝、肾上腺转移灶进展，更换为四线治疗：瑞戈非尼 120 mg qd × 21 天 + 欧狄沃 240 mg q2w 治疗。2022-10-12 复查 CT：肝多发转移综合治疗后，肝右叶静脉旁、肝右叶包膜下转移灶，较前 22-01-26 进展；左侧肾上腺转移瘤；双肺多发结节；直肠 MT、肝 MET 术后改变，盆腔未见明显复发转移征象，前列腺右后小结节。考虑疾病进展，于 2022-10-20 行介入(血管导管)经导管肝动脉栓塞术 + 肝动脉造影 + 动脉化疗栓塞(39.7903 + 88.4701 + 99.2501)术。并建议改用瑞戈非尼 + 欧狄沃 + 伊立替康方案五线治疗。患者 2022-11-10 入院后肝功提示异常，暂不行化疗，给予患者免疫治疗欧狄沃 240 mg q2w + 瑞戈非尼 120 mg po qd d1-21, q4w，辅以天晴甘美、绿汀诺保肝治疗后好转，于 2022-11-15、2022-11-30、2022-12-14、2023-01-09、2023-01-27、2023-02-10 行五线 6 周期治疗，具体：伊立替康 320 mg d1 Q2W + 欧狄沃 240 mg d1 Q2W + 瑞戈非尼 120 mg po qd d1-21, q4w。2023-01-03 复查 CT 评估疗效稳定，建议原方案治疗，2023-01-26 全身骨显像 + 骨断层显像：右侧第 9 后肋骨、左侧第 7 肋骨、第 4 腰椎骨转移瘤可能性大。给予放疗定位，放疗计划设计并局部放疗。于 2023-02-27、2023-03-29 行五线第 7~8 周期方案化疗：伊立替康 320 mg d1 Q2W + 欧狄沃 240 mg d1 Q2W + 瑞戈非尼 120 mg po qd d1-21, q4w。2023-03-09 复查提示肝脏病灶增大，余病灶稳定，MDT 建议肝脏转移瘤介入治疗，全身治疗方案不变，建议原方案治疗。2023-04-27、2023-05-11 给予第 7~8 周期方案化疗：伊立替康 320 mg d1 Q2w。2023-05-24 复查提示肺、肝、肾上腺、左侧胸壁、多发骨转移，较前增大进展，患者于 2023-05-30、2023-06-05、2023-06-15、2023-06-29、2023-07-25 给予 5 周期五线欧狄沃 + 贝伐珠单抗 + TAS-102 治疗：欧狄沃 240 mg + 贝伐珠单抗 300 mg + 苏远 60 mg bid D1-5 q2w。并于 2023-06-05、2023-06-29 给予伊班膦酸钠保骨治疗。患者于 2023-08 行 1 周期 CAR-T 治疗后，前后影像比较提示肿瘤缩小，提示 CAR-T 治疗有效。2023-09-06 至 2023-09-19 行 T6 椎体 10 次放疗，并于 2023-10-19 复查 CT，提示双肺、双肾上腺转移瘤较前进展，右肾转移不排除。随即复查下腹部 CT 动态增强扫描：双侧肾上腺占位，考虑转移瘤可能性大，较前进展；右肾异常强化影，较前进展，不排除转移，腹膜后多发肿大淋巴结，较前进展。考虑肿瘤较前进展，疗效评价：PD。由于骨髓抑制，于 2023-11-15 在局麻下行骨髓穿刺术，骨髓常规检测未见明显异常。排除化疗禁忌，于 2023-11-21 换用七线第 1 周期 FOLFOXIRI 方

案化疗,具体用药:奥沙利铂 80 mg d1 + 伊立替康 140 mg d1 + 左亚叶酸钙 200 mg d1 + 氟尿嘧啶 0.35g iv d1 + 氟尿嘧啶 4.0g civ, q2w。

3. 讨论

结直肠癌(CRC)是全球主要的公共卫生问题,据资料显示,CRC 是男性 9%和女性 8%的第三位常见恶性疾病,死亡率第三位(10.7%),转移性 CRC (mCRC)通常预后不良,5 年相对生存率为 14%~90%,分别对应于诊断为晚期疾病和局限性疾病的患者[3] [4]。直肠癌的发病原因尚未完全阐明,导致的原因可分为:内在因素、环境因素,前者包括基因变异和数种癌前病变,后者包括饮食习惯、化学致癌物[5]。目前,国内学术界比较流行的指南包括美国国立综合癌症网络(National comprehensive cancer network, NCCN)肿瘤学临床实践指南,ESMO (European society for medical oncology)直肠癌指南和 CSCO (Chinese society of clinical oncology)常见恶性肿瘤诊疗指南。ESMO 直肠癌指南发布于 2017 年,对局部进展期直肠癌的分层治疗进行了详尽的描述。2017 年之后,ESMO 直肠癌指南无更新,NCCN 指南大致高效地保持了每年更新五版的速度。CSCO 指南是近些年在国内被主流越来越认可的指南,大致以每年更新一版的速度,更着重于强调实用性。但实际上大多数晚期肠癌患者生存相对可期,大多可接受三线及其以上的治疗方案,因此在实际临床工作中,也会借鉴最前沿的国内外临床实验、多学科协作来辅助诊疗。

本例患者在初治时明确病理诊断:直肠腺癌合并肝、肺转移,尚无根治指正,遂以全身综合治疗为主,至少达到部分缓解(Part release, PR)后评估手术指征,进行了手术治疗,必然地,治疗方式的选择也结合了患者及其家属强烈的意愿。对于转移瘤的手术切除,即便经评估后肿瘤范围和解剖部位后能够完整切除,也要保证切除后必须能够维持足够的功能。当原发灶能根治性切除或已得到完整切除时,转移瘤也考虑多次切除,但达不到 R0 切除的减瘤手术不做推荐。不可切除的病灶经化疗后需重新评价切除可行性。对于已知病灶,除可考虑切除以外,对于化疗后仍不可切的病灶可做消融处理、介入栓塞治疗等。除此以外,放射治疗也拥有不可低估的地位。对于 IV 期(T1-4N0-2M1),可手术切除的晚期直肠癌(局限于肝或肺的转移灶以及盆腔原发灶可手术切除),如果病理分期为 T1-4N1-2M1,建议术后辅助化疗后行盆腔同步放化疗,提高生存质量并延长生存时间。REGONIVO 研究[6]探讨了瑞戈非尼联合免疫治疗应用于进展期胃癌、结直肠癌的使用剂量及有效性,得到了总体客观缓解率(ORR)为 40%、疾病控制率(DCR)为 88%的喜人的结果。其中 MSS 的结直肠癌患者治疗反应率为 33%,结直肠癌患者人群的总体治疗反应率为 36%。尽管以瑞戈非尼为基础的靶免联合方案在 MSI-H 型 mCRC 中的研究较少,但鉴于瑞戈非尼具有阻断 CFS1-R、TIE-2 等靶点来改善肿瘤免疫微环境的作用机制,以及在 MSS 型 CRC、GC 中呈现的良好生存获益价值,结合抗血管 TKI 联合 PD-1 抑制剂在多种实体瘤中展现出的显著疗效。另外有研究发现,TAS-102 (曲氟尿苷替匹嘧啶)联合贝伐珠单抗可增加肿瘤内磷酸化的 FTD 浓度,显著抑制肿瘤细胞增殖,具有协同作用。日本 TAS-102 + 贝伐珠单抗三线治疗 mCRC 的单臂、多中心临床研究(C-TASK-FORCE) [7]发现,mCRC 患者的中位无疾病进展生存期(mPFS)达 5.6 个月,中位总生存期(mOS)达 11.2 个月,安全性与药物的已知安全性相当。近年来,多个国家的研究者开展的数个二线及后线研究均证实,TAS-102 + 贝伐珠单抗治疗 mCRC 具有显著生存获益,带来了 mPFS 和 mOS 的延长。一项 TAS-102 + 贝伐珠单抗用于难治性 mCRC 的随机对照 DANISH 研究[8]结果显示,患者随机接受 TAS-102 + 贝伐珠单抗或 TAS-102 单药治疗,TAS-102 + 贝伐珠单抗联合治疗组患者的 mPFS 和 mOS 均显著优于 TAS-102 单药组,两组 mPFS 分别为 4.6 个月和 2.6 个月(HR = 0.45, P = 0.001); mOS 分别为 9.4 个月和 6.7 个月(HR = 0.55, P = 0.03);且亚组分析显示,大多数患者能从 TAS-102 + 贝伐珠单抗联合方案中获益,与既往是否使用过贝伐珠单抗治疗无关。这两项研究也成为了 TAS-102 + 贝伐珠单抗方案获 NCCN 指南和《CSCO 结直肠癌诊疗指南》mCRC 三线治疗推荐的重要循证医学证据[9] [10],为临床三线应用

该联合方案奠定了坚实基础。作为国产曲氟尿苷替匹嘧啶,苏远已通过严格的一致性评价,并于2021年初获国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,用于mCRC三线治疗,为中国晚期CRC治疗再添有效选择。以上真实世界临床实践病例提示,TAS-102联合贝伐珠单抗三线治疗可为结直肠癌合并多发转移的患者带来明显生存获益,也为易敏、拒绝静脉化疗的多发转移患者提供更多个体化治疗的选择。嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法是癌症免疫细胞疗法的一个进步的新支柱,近几年在消化系统肿瘤中陆续取得了突破性的进展,齐长松[11]等人报告了靶向CLDN18.2 CAR-T细胞(CT041)在CLDN18.2阳性消化系统肿瘤患者中正在进行的、非盲、单臂、I期临床试验(NCT03874897)的中期分析结果:总体缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别达到48.6%和73.0%,所有患者的中位无进展生存期(mPFS)为3.7个月,6个月时的总生存期(OS)率为80.1%。另有靶向Claudin18.2的CAR-T产品CT041的I期临床试验结果显示,CT041在难治性Claudin18.2阳性消化系统肿瘤患者中展现出良好的安全性及抗肿瘤活性。更多的CAR-T实体瘤的研究也在相继展开,期待为消化系统恶性肿瘤患者带来更持续的获益[12]。

参考文献

- [1] Zheng, R.S., Chen, R., Han, B.F., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Chinese Journal of Oncology*, **46**, 221-231.
- [2] Matsui, Y., Hamada, M., Matsumi, Y., *et al.* (2022) Curative Resection of Ureteral Metastasis of Rectal Cancer: A Case Report and Review of Literature. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **15**, 151-156. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01568-3>
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, No. 1. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [4] Siegel, R.L., Miller, K.D., Sauer, A.G., *et al.* (2020) Colorectal Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 145-164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 直肠癌规范化诊疗指南(试行) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013(7): 56-61.
- [6] Fukuoka, S., Hara, H., Takahashi, N., Kojima, T. and Shitara, K. (2020) Regorafenib Plus Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, JCO.19.03296. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03296>
- [7] Kuboki, Y., *et al.* (2017) TAS-102 plus Bevacizumab for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies (C-TASK FORCE): An Investigator-Initiated, Open-Label, Single-Arm, Multicentre, Phase 1/2 Study. *The Lancet Oncology*, **18**, 1172-1181. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30425-4)
- [8] Per, P., Mette, Y., Sören, M., *et al.* (2020) TAS-102 with or without Bevacizumab in Patients with Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer: An Investigator-Initiated, Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 412-420.
- [9] 张泽群, 龙飞, 胡桂, 李小荣. 2021年V2版NCCN结肠癌临床实践指南更新解读[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(1): 16-19.
- [10] 姚宏伟, 刘荫华. NCCN结直肠癌临床实践指南2011年更新解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(4): 5.
- [11] Qi, C., Gong, J., Li, J., *et al.* (2022) Claudin18.2-Specific CAR T Cells in Gastrointestinal Cancers: Phase 1 Trial Interim Results. *Nature Medicine*, **28**, 1189-1198. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01800-8>
- [12] Almqvist, H., Aarvak, T. and Vemuri, M.C. (2016) CAR T Cell Therapy: A Game Changer in Cancer Treatment. *Journal of Immunology Research*, **2016**, Article 5474602. <https://doi.org/10.1155/2016/5474602>