

· 生物治疗 ·

## 西妥昔单抗治疗术后复发胆管癌 1 例

郑 婷,寇晓霞,黄 耀,袁振刚,钱其军(东方肝胆外科医院生物治疗科,上海 200038)

[关键词] 西妥昔单抗;术后复发的胆管癌;无进展生存期

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2015)03-0261-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.03.019

胆管癌临床上较为少见,近年来发病率呈逐步上升趋势。因其起病隐匿,多数患者确诊时已处于癌症晚期,手术切除率低,术后易复发转移,预后极差,5年生存率<5%,即使在系统的化疗下,胆管癌的总生存期很少能超过12个月<sup>[1,2]</sup>。常用的化疗药物对胆管癌几乎都不太敏感,缺乏疗效确切的标准方案,但化疗可改善部分患者生活质量和延长生存时间,被认为是无法切除的或复发性胆管癌的首选治疗方案。目前主要推荐吉西他滨(gemcitabine)联合铂类抗肿瘤药(顺铂、奥沙利铂等)和/或替吉奥的化疗方案。近年来,随着靶向药物的出现,给胆管癌的治疗带来了福音,但有关报道甚少。我科应用西妥昔单抗(cetuximab)治疗1例术后复发的胆管癌,延长了患者的无进展生存期(PFS),现报告如下。

### 1 病例报告

患者,男性,66岁,血吸虫病史40余年。2012-04-16因“右上腹痛1周”,查腹部CT提示肝脏恶性肿瘤性病。2012-04-19行肿瘤切除术,术后病理示:胆管细胞癌。2012-06-27、2012-07-27行2程三氧化二砷(10 mg, d1~14)+氟尿嘧啶(10 mg, d1~5)方案化疗。2012-08-14查PET-CT:肝左叶部分切除术后,局部未见明确复发现象。肝门部及腹膜后淋巴结转移;L3右侧椎小关节密度增高,FDG摄取增高,考虑为骨转移。右肺中叶血性转移可能性大。2012-08-23、2012-09-25、2012-10-15、2012-11-28在我院行4程GEMOX方案化疗(吉西他滨1.8 g静滴d1、d8+奥沙利铂200 mg静滴d1),2012-12-03复查PET-CT:肝内胆管细胞癌术后,肝右前叶结节

灶高代谢灶,考虑肿瘤仍有活性;肝门部淋巴结转移。CA19-9从129.3 U/ml(2012-08-22)降至18.2 U/ml(2012-11-28),CA242从60 IU/ml(2012-08-22)降至10.6 IU/ml(2012-11-28)。建议行6疗程GEMOX方案化疗巩固疗效,患者化疗后,恶心、呕吐反应较大,行至第4疗程即中止。从患者2013-03-14的CT片看,肝右前叶病灶尚稳定,增强后无明显强化,肝门部2处肿大淋巴结,较前无明显变化。鉴于2013-03-18复查的CA19-9(186.9 U/ml)及CA242(101.5 IU/ml)较前有所升高,故开始口服替吉奥(40 mg bid, d1~14, q3w)。2013-04-25查PET-CT提示胰周、腹膜后多发淋巴结转移,两肺多发转移。查CA19-9 680.3 U/ml,较前明显升高。评估患者病情为进展期(PD)。于2013-05-08、2013-05-29、2013-06-26行3程SP方案化疗(替吉奥60 mg po bid, d1~14+顺铂60 mg iv gtt, d1, q3w),同时分别于2013-05-08、2013-05-15、2013-05-24、2013-05-29、2013-06-06、2013-06-26联合6次西妥昔单抗(首次600 mg iv gtt,以后400 mg iv gtt)靶向治疗。2013-06-22复查CT提示右肝小结节较2013-03-14缩小,肝门部及后腹膜淋巴结较前略有缩小。肿瘤指标进行性下降。

2013-07-30复查PET-CT提示腹腔淋巴结部分较前有所增大,肺部肿瘤无明显变化,患者一般情况较好,PS评分0分,既往用西妥昔(爱必妥)后肿瘤指标进行性下降,考虑有一定疗效,后继续3次爱必妥靶向治疗,换为替吉奥(60 mg po bid, d1~28, q6w)+西妥昔(600 mg iv gtt, d1, q2w)。2013-10-10复查CA19-9及B超均提示肿瘤较前进展,后患者及家属考虑费用等相关因素,未再继续治疗及复诊,随访至2014-05-07死亡。

### 2 讨论

分子生物学研究发现,表皮生长因子受体(EGFR)的过度表达<sup>[3]</sup>和ras基因的突变贯穿于胆管上

[基金项目] 国家科技重大专项资助项目(2013ZX10002-010-007)

[作者简介] 郑 婷,硕士研究生,研究方向:肿瘤免疫治疗及化疗相关的研究.Tel:13166000393;E-mail:657739045@qq.com

[通讯作者] 钱其军,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤基因-病毒治疗和免疫治疗、循环肿瘤细胞研究.E-mail:qianqj@sino-gene.cn

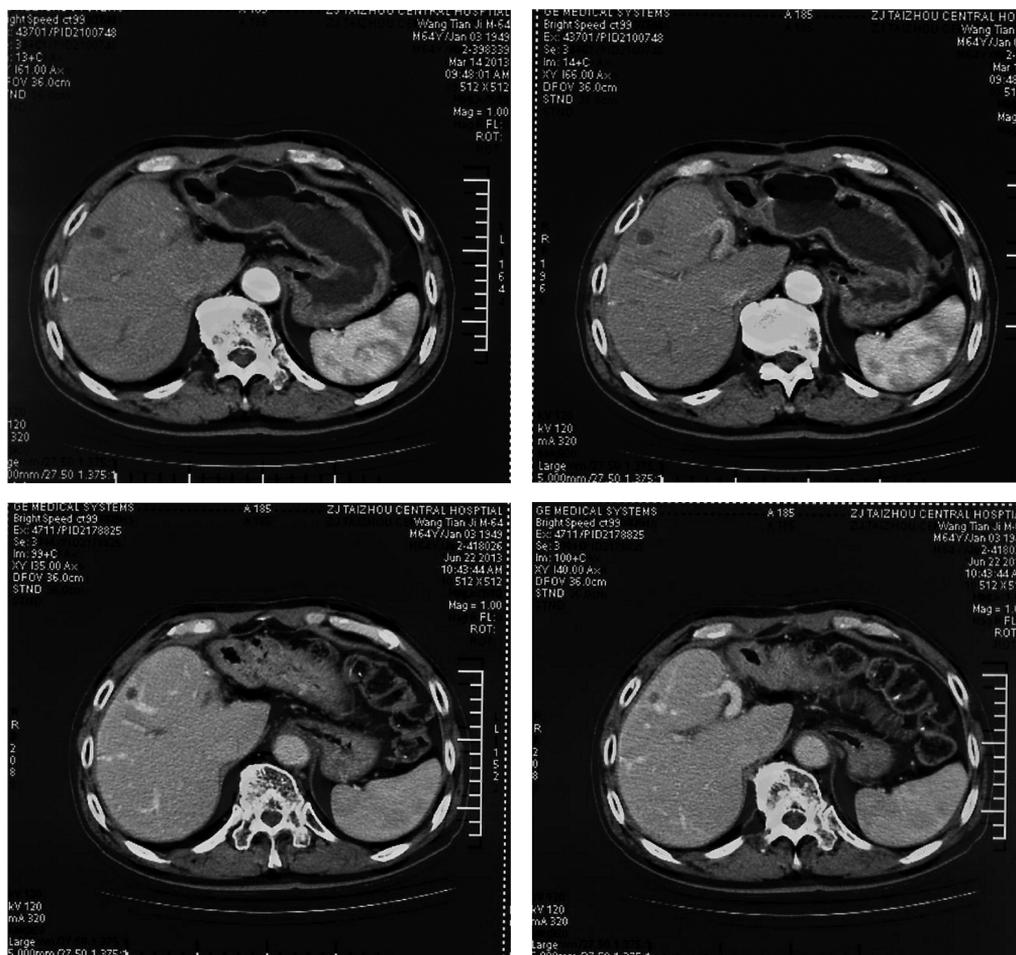


图 1 患者化疗+西妥昔单抗治疗前(A,B)、后(C,D)影像学对比

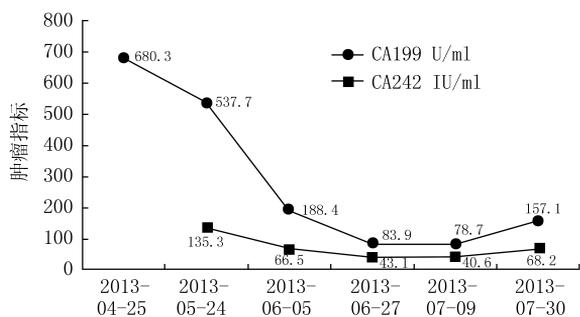


图 2 患者化疗+西妥昔单抗治疗后肿瘤指标的变化

皮内瘤变和原位癌形成的整个过程。目前,数种靶向阻断胆管癌发病机制主要信号通路的药物已被批准用于临床试验,包括 EGFR 抑制剂(西妥昔单抗、厄洛替尼和吉非替尼)、Raf 激酶抑制剂(索拉非尼)、Her-2 抑制剂(曲妥单抗和拉帕替尼),以及血管内皮生长因子抑制剂(索拉非尼和贝伐单抗)。有学者建议,分子靶向药物联合 GEM、奥沙利铂等治疗胆道恶性肿瘤可取得较好的反应率,从而改善患者的生活质量;尤其对于体力状况评分较好的患者,化疗联合靶向治疗被认为是值得推荐的。

西妥昔单抗是一重组人鼠嵌合体的单克隆抗体,能与人体细胞外表皮生长因子受体特异性结合,竞争性抑制受体与其他配体如 EGF 或肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的结合,从而阻断受体胞内区域的酪氨酸激酶磷酸化,抑制细胞生长,诱导细胞凋亡。作为一种分子靶向药物,安全性好,不良反应少且大部分患者可以耐受,如果化疗前预防性地给予抗组胺药和激素,患者出现不良反应的概率会更低。西妥昔单抗联合化疗是目前 K-ras 基因野生型转移性结肠癌的一线治疗方案<sup>[4]</sup>,其在结肠癌中的作用已得到国内外广泛的认可。而在胆管癌中的应用仍处于摸索探究阶段,近年来国外已有部分文章<sup>[5-7]</sup>报道了其在晚期胆管癌中的积极疗效,而国内的研究甚少。

2010 年,Birgit 等<sup>[5]</sup>在 Lancet Oncol 上报道了西妥昔单抗联合 GEMOX 治疗无法切除的进展或转移的胆管癌的 II 期研究,63% (19/30)有明显的客观疗效,完全缓解的有 10% (3/30),部分缓解的有 53% (16/30)。约 1/3 患者经过此方案治疗后获得

(下转第 288 页)

注射用鹿瓜多肽的说明书中提示不良反应较少发生,可能出现发热或皮疹,如发生请酌情减少用量或停药。笔者检索文献,近年来,陆续有报道鹿瓜多肽致过敏性休克<sup>[3,4]</sup>、过敏样反应<sup>[5]</sup>、变态反应<sup>[6]</sup>、循环系统反应<sup>[7]</sup>等。其引起过敏反应的原因可能与其成分复杂有关<sup>[3,4]</sup>,其中有些成分属于抗原或半抗原物质,容易致敏;也可能与其中的辅料右旋糖酐40有关<sup>[3,8]</sup>。其具体机制还有待进一步研究。目前,鹿瓜多肽已被 SFDA 列为高风险注射剂。因此为最大程度地发挥鹿瓜多肽的疗效,保证患者用药安全有效,临床上应用此药物时,应注意用药前详询患者过敏史,有过敏史者慎用,给药时宜单独使用,首次用药者应放慢输液速度,并做好用药观察,一旦发现异常,应立即停药并采取对症处理。

### 【参考文献】

[1] 张继荣.鹿瓜多肽注射液治疗创伤骨折 58 例[J].中国实验方

剂学杂志,2011,17(15):250-251.

- [2] 王 棚,江黎珠,黄珍谷.鹿瓜多肽注射液对 2 型糖尿病人胫骨中下段粉碎性骨折愈合的作用[J].安徽医药,2013,17(4):657-659.
- [3] 李文杰,李小云,范雪亮.鹿瓜多肽注射剂致过敏性休克 15 例文献分析[J].中国药业,2012,21(8):64-66.
- [4] 孔飞飞,谭兴起,郭良君,等.注射用鹿瓜多肽致不良反应 7 例分析[J].中国药师,2010,13(2):261-262.
- [5] 李 艳,叶 华.静脉滴注鹿瓜多肽致过敏反应 1 例[J].西南国防医药,2011,21(10):1071.
- [6] 张春玲,阮振寰.鹿瓜多肽致变态反应 1 例[J].西北药学杂志,2010,25(4):280.
- [7] 李军胜,刘岐涛,刘井华.关于 1 例使用中药注射剂鹿瓜多肽发生循环系统不良反应的分析[J].中国实用医药,2011,6(36):185-186.
- [8] 邢玉柱,毕 娟,李 炜,等.注射用鹿瓜多肽致过敏性休克 2 例[J].中国药物警戒,2011,8(8):509-510.

[收稿日期] 2014-06-15 [修回日期] 2014-11-03

[本文编辑] 顾文华

(上接第 262 页)

了 II 期手术的机会。同时引起的不良反应少且大部分可以耐受。2013 年,Rubovszky 等<sup>[6]</sup>和 Borbath 等<sup>[7]</sup>报道了西妥昔单抗联合化疗在晚期胆管癌患者中的治疗作用,均取得了显著的效果。Paule 等<sup>[8]</sup>的研究发现对 GEMOX 化疗方案耐药的进展期 ICC 患者加用西妥昔单抗后取得了良好的疗效。

本案例是 1 例术后复发转移的晚期胆管癌患者,在应用 4 程 GEMOX 方案化疗病情稳定后,再复发时口服替吉奥,在病情仍不断发展的情况下,西妥昔单抗靶向联合 SP(替吉奥+顺铂)方案化疗,2 个周期后,右肝小结节较前缩小,肿瘤标志物较前明显下降,总的来说,疗效评价为稳定(SD),延长了患者无进展生存期(PFS)和总的生存期(OS)。

西妥昔单抗给胆管癌的治疗带来了新的希望,但西妥昔单抗与哪些化疗药物联用能使患者生存获益尚有待大样本的前瞻性研究。分子靶向药物的临床应用时间较短,合适的药物和方案还需多中心大型随机对照试验的进一步研究来证实。

### 【参考文献】

[1] Koeberle D, Saletti P, Borner M, *et al*. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research [J]. J

Clin Oncol, 2008,26(22):3702-3708.

- [2] Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, *et al*. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study [J]. J Clin Oncol, 2010,28:4581-4586.
- [3] Hezel AF, Deshpande V, Zhu AX. Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies [J]. J Clin Oncol, 2010,28:3531-3540.
- [4] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, *et al*. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2009,360(14):1408-1417.
- [5] Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, *et al*. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2010,11(12):1142-1148.
- [6] Rubovszky G, Lang I, Ganofszky E, *et al*. Cetuximab, gemcitabine and capecitabine in patients with inoperable biliary tract cancer: a phase 2 study [J]. Eur J Cancer, 2013,49(18):3806-3812.
- [7] Borbath I, Ceratti A, Verslype C, *et al*. Combination of gemcitabine and cetuximab in patients with advanced cholangiocarcinoma: a phase II study of the Belgian Group of Digestive Oncology [J]. Ann Oncol, 2013,24(11):2824-2829.
- [8] Paule B, Bralet M, Herelle M, *et al*. Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) for patients with unresectable/recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma refractory to GEMOX [J]. Oncology, 2007,72(1-2):105-110.

[收稿日期] 2015-01-11 [修回日期] 2015-04-21

[本文编辑] 顾文华