

## ·肝胆肿瘤免疫精准治疗·

## 经肝动脉化疗栓塞联合免疫靶向治疗晚期不可切除肝内胆管细胞癌的临床疗效

张辉<sup>1</sup> 陈志宇<sup>1</sup> 弓毅<sup>1</sup> 戴海粟<sup>1</sup> 谭斌彬<sup>1</sup> 牟玮<sup>2</sup> 张雷达<sup>1</sup><sup>1</sup>陆军军医大学第一附属医院肝胆外科,重庆 400038;<sup>2</sup>陆军军医大学第一附属医院血管外科,重庆 400038

通信作者:张雷达,Email:zhangleida15@163.com;牟玮,Email:wei.mu2009@hotmail.com

【摘要】 晚期肝内胆管细胞癌是仅次于肝细胞肝癌的常见肝脏恶性肿瘤,其发病隐匿,治疗手段有限,预后较差。晚期不可切除肝内胆管细胞癌的推荐治疗方案为系统性治疗。笔者报道 1 例肝内胆管细胞癌病人行肝动脉化疗栓塞联合免疫靶向治疗的临床经验,其研究结果显示:病人疾病无进展生存时间可达 15 个月,效果良好。

【关键词】 胆道肿瘤; 免疫靶向治疗; 经肝动脉化疗栓塞; 联合治疗; 临床疗效

**Clinical efficacy of transarterial chemoembolization combined with immunotherapy plus target therapy for advanced unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma**

Zhang Hui<sup>1</sup>, Chen Zhiyu<sup>1</sup>, Gong Yi<sup>1</sup>, Dai Haisu<sup>1</sup>, Tan Binbin<sup>1</sup>, Mu Wei<sup>2</sup>, Zhang Leida<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; <sup>2</sup>Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding authors: Zhang Leida, Email: zhangleida15@163.com; Mou Wei, Email: wei.mu2009@hotmail.com

【Abstract】 Advanced intrahepatic cholangiocarcinoma(ICC) is one of the most common hepatic malignant tumors besides hepatocellular carcinoma, with occult onset, limited treatment and poor prognosis. Systemic treatment is a recommendable solution for advanced unresectable ICC. The authors reported the clinical experience of an ICC patient who underwent transarterial chemoembolization combined with immunotherapy plus target therapy.

【Key words】 Biliary tract neoplasms; Immunotherapy plus target therapy; Transarterial chemoembolization; Combination therapy; Clinical efficacy

## 一、临床资料

病人女,64岁。2020年1月13日因腹胀于我院就诊,CT和MRI检查:(1)肝内多发占位性病变,肝右后叶胆管受侵犯、肝右静脉远端受侵犯、门静脉右后支可疑受侵犯(图1A、1B)。(2)右肺下叶结节影似肿瘤转移(图1C)。生化检测:(1)肿瘤标志物细胞角蛋白19为8.55 μg/L,AFP、异常凝血酶原表达阴性,HBsAb阳性,肝功能Child-Pugh分级A级,

美国东部肿瘤协作组体力状况评分为1分。病人在CT检查引导下行肝脏穿刺活组织病理学检查:右半肝-中分化肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC),左半肝低分化癌浸润。临床诊断:ICC合并门静脉癌栓,右下肺转移癌。

## 二、治疗讨论

张辉副主任医师:病人无肝炎病史,目前ICC合并门静脉癌栓诊断明确,结合术前检查,有TACE

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211108-00551

收稿日期 2021-11-08

引用本文:张辉,陈志宇,弓毅,等. 经肝动脉化疗栓塞联合免疫靶向治疗晚期不可切除肝内胆管细胞癌的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(S2): 37-40. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211108-00551.



治疗指征,无绝对禁忌证,可考虑先行TACE治疗。

张雷达主任医师:病人经肝脏穿刺活组织病理学检查明确诊断,伴远处转移,巴塞罗那临床肝癌分期C期,中国肝癌分期Ⅲb期,无手术指征,针对肝内病灶可考虑采用介入治疗,肺转移灶可行系统治疗。

牟玮主任医师:病人诊断明确,入院前检查提示肝内病灶较大,滋养血管多,术中操作难度较大,属于ICC晚期,无手术切除指征,可考虑的治疗方案包括(1)介入治疗。(2)介入联合系统治疗。(3)介入术后放疗。(4)介入栓塞+其他治疗方式。病人行介入治疗意愿强烈,无绝对禁忌证,可行肝动脉灌注化疗栓塞术,控制肝内病灶发展。术后按需行TACE治疗。针对远处转移病灶,可考虑介入或系统治疗方案。

### 三、治疗过程

病人及家属均签署知情同意书。病人于2020年2月18日行第1次载药微球经肝动脉化疗栓塞术(drug-elutingbeads T transarterial chemoembolization, DEB-TACE)治疗,术后予口服索拉非尼,400 mg,2次/d。病人服药后出现手足综合征,予以对症治疗后继续用药。病人于2020年4月7日行第2次TACE治疗后行MRI检查(图2),此后予以索拉非尼联合抗程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)单克隆抗体,每3周1次治疗。病人无特殊不适,于2020年7月复查肝脏肿瘤增强MRI结果显示:肝内肿瘤坏死灶增大,强化减少,疗效评估为肿瘤部分缓解(图3)。继续予以索拉非尼联合抗PD-1单克隆抗体维持治疗,定期复查,肝内病灶稳定(图4),与治疗初期(图5)对比,肺部转移灶缩小(图6)。2021年1月11日病人行第3次TACE治疗,术后继续予以索拉非尼联合抗PD-1单克隆抗体治疗。2021年6月病人复查胸部CT结果显示:双肺转移灶增多,虽然肝内病灶稳定,但因出现新发转移灶(图7),考虑疾病进展,停用索拉非尼和抗PD-1单克隆抗体,选择瑞戈非尼继续治疗,目前仍在随访中。

### 四、小结

ICC是仅次于肝细胞肝癌常见的肝脏恶性肿瘤之一,我国发病率显著高于西方国家,发病隐匿,大部分病人确诊时已处于晚期<sup>[1-2]</sup>。

目前针对ICC的治疗手段有限,根治性肝切除术是首选推荐方案,但是切除率<10%,且术后极易复发。ICC病人术后5年复发率达50%~79%,术后

5年生存率仅25%~40%<sup>[3]</sup>。TACE用于ICC的治疗已有10余年历史,对于初始没有手术指征的ICC病人,TACE可有效延长病人生存时间,改善预后,并可能将肿瘤转化降期后行手术切除<sup>[4-5]</sup>。已有的研究结果显示:对于晚期ICC病人,TACE联合系统化疗与单纯化疗比较,前者可为病人带来更长的生存获益(28个月比16个月)<sup>[6]</sup>。既往两项前瞻性研究结果显示:与传统TACE比较,DEB-TACE可以使晚期不可切除ICC病人获得更长的无病和总体生存时间<sup>[7]</sup>。

系统治疗是美国国立癌症综合网络指南推荐治疗进展期ICC的方式<sup>[8]</sup>。顺铂联合吉西他滨(GEMOX)是目前进展期ICC公认的一线治疗方案。随着免疫靶向治疗逐步进入肝癌领域,对于不可切除或选择行消融治疗的中晚期ICC,免疫检查点抑制剂或靶向治疗为基础的系统治疗方案已经成为目前研究热点<sup>[8]</sup>。

近年来,随着分子检测技术的完善,各研究逐步揭示ICC存在大量基因突变,其中包含成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)突变、异柠檬酸脱氢酶1/2突变、表皮生长因子受体家族突变等<sup>[9]</sup>。2020年4月美国食品药品监督管理局加速审批通过了FGFR抑制剂Pemigatinib上市申请,用于携带FGFR2融合/重排的胆管癌二线治疗,这是胆管癌领域获批的第1个靶向药物<sup>[10]</sup>。其他多靶点的靶向药物处于临床试验阶段,并取得较好效果。以VEGF及其受体VEGFR为代表的多种促血管生成因子,均可调节肿瘤细胞血管生成,增加血管通透性,促进血管内皮细胞迁移,促进肿瘤发生、发展。因此,以VEGF或VEGFR为靶点的抗血管生成药物,包括单克隆抗体、小分子抑制剂等,逐渐成为ICC治疗的研究热点<sup>[11]</sup>。索拉非尼、瑞戈非尼等属于多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制酪氨酸激酶活性、阻断信号传导通路,可以抑制肿瘤细胞增殖和新生血管形成,达到抗肿瘤作用<sup>[12-13]</sup>。

免疫检查点是免疫系统的重要调控途径,肿瘤可利用不同途径限制T细胞对肿瘤相关性抗原产生应答,尤其是PD-1/程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)通路介导的免疫抑制,导致免疫逃逸。免疫检查点抑制剂如抗PD-1和抗PD-L1单克隆抗体已经在肝细胞癌中相继获得成功<sup>[14]</sup>。在晚期胆管癌领域,抗PD-1单克隆抗体显示出抗肿瘤活性。在一项Nivolumab单药治疗晚期



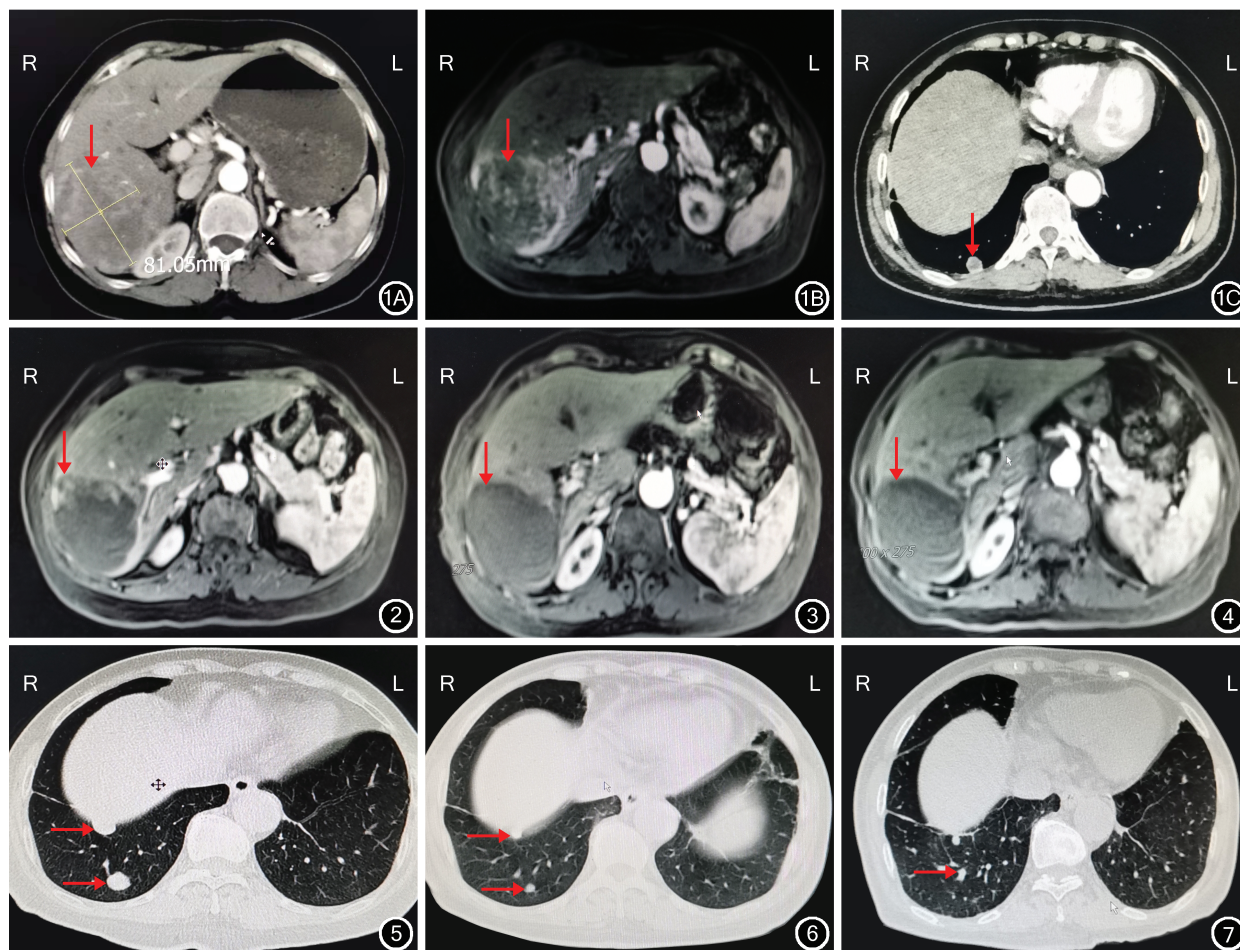


图1 病人治疗前肝脏和胸部CT及磁共振成像检查结果 1A:病人治疗前肝脏横断面CT检查结果示肝内病灶最大约为81.06 mm×56.38 mm(↓); 1B:病人治疗前肝脏横断面磁共振成像检查结果示肝脏占位性病变(↓); 1C:病人治疗前胸部横断面CT检查结果示纵隔窗肺转移灶(↓) 图2 病人2020年4月行第2次肝动脉化疗栓塞治疗后磁共振成像检查结果示肿瘤坏死灶(↓) 图3 病人2020年7月复查核磁共振成像结果示肝内肿瘤坏死灶增大,强化减少,评估为肿瘤部分缓解(↓) 图4 病人2021年3月复查核磁共振成像结果示肝内病灶仍以坏死为主(↓),病情稳定 图5 病人2020年3月复查胸部横断面CT结果示肺部转移灶(→) 图6 病人2020年11月复查胸部横断面CT结果示肺部转移灶缩小(→) 图7 病人2021年6月复查胸部横断面CT结果示肺部转移灶较前增多,并出现新发转移灶(→)

胆道肿瘤的Ⅱ期临床试验中,54例胆道肿瘤病人中,10例(22%)获得肿瘤缓解,中位疾病无进展生存时间为3.7个月,中位总体生存时间为14.2个月,其中PD-L1阳性病人生存获益更大<sup>[15]</sup>。仑伐替尼联合抗PD-1单克隆抗体治疗60例ICC的观察性临床研究结果显示:二线及后线使用联合治疗方案,30%病人获得肿瘤缓解<sup>[16]</sup>。36例晚期胆管癌病人予以抗PD-1单药联合化疗方案,客观缓解率达52.8%,但73%病人发生>3级的不良事件<sup>[17]</sup>。笔者认为:以TACE为基础的免疫联合靶向系统治疗方案可能是晚期ICC病人治疗新选择。

综上,ICC起病隐匿,治疗手段有限,对于晚期不可切除ICC病人,TACE和系统治疗可以为病人带来生存获益,免疫联合靶向治疗是ICC治疗新思

路。本研究中病人为ICC伴肺转移,无手术指征,经充分沟通后选择在TACE基础上联合免疫靶向治疗(索拉非尼+抗PD-1单克隆抗体)方案,疾病无进展生存时间达15个月,效果良好。笔者期待未来在此方案基础上开展大规模临床试验进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 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. DOI:10.1038/nrgastro.2016.51.

- [2] Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M, et al. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2007, 16(2):343-368. DOI: 10.1016/j.soc.2007.04.001.
- [3] 科技部传染病防治重大专项课题“病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究”专家组. 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1):1-15. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00777.
- [4] Park SY, Kim JH, Yoon HJ, et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Clin Radiol, 2011, 66(4):322-328. DOI:10.1016/j.crad.2010.11.002.
- [5] Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: results and prognostic factors governing treatment success[J]. Int J Cancer, 2012, 131(3):733-740. DOI:10.1002/ijc.26407.
- [6] Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study[J]. Cancer, 2011, 117(7):1498-1505. DOI:10.1002/cncr.25625.
- [7] Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24(4):437-443. DOI:10.1097/MEG.0b013e3283502241.
- [8] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(5):541-565. DOI:10.6004/jnccn.2021.0022.
- [9] Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers[J]. Cancer Discov, 2017, 7(9):943-962. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-0245.
- [10] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecq A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(5):671-684. DOI:10.1016/S1473-0245(20)30109-1.
- [11] 博伦, 张琼, 王祥旭, 等. 血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体通路在胆管细胞癌发生发展及治疗中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(8):1866-1869. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.08.041.
- [12] Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ. Lenvatinib: a review in hepatocellular carcinoma[J]. Drugs, 2019, 79(6):665-674. DOI:10.1007/s40265-019-01116-x.
- [13] Tang W, Chen Z, Zhang W, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):87. DOI:10.1038/s41392-020-0187-x.
- [14] Strohl WR. Current progress in innovative engineered antibodies[J]. Protein Cell, 2018, 9(1):86-120. DOI:10.1007/s13238-017-0457-8.
- [15] Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A Phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(6):888-894. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.0930.
- [16] 王明达, 吴寒, 杨田. 2017 年中国临床肿瘤学会年会原发性肝癌研究进展解析[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(11):1109-1112. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.11.007.
- [17] Chen X, Wu X, Wu H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e001240. DOI:10.1136/jitc-2020-001240.

## 读者·作者·编者

### 中华医学会系列杂志关于伦理委员会的审批 以及知情同意的规范

在临床试验研究中涉及人体数据的研究时,应该在文中说明所采用的试验程序是否已经通过伦理审查委员会(单位或国家)的评估,并著录其审批文号;如果没有正式的伦理委员会,则应在文中描述该研究是否符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》(www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html)的要求。通常情况下,涉及人的研究包括以下几种:

- (1) 针对个体采取干预措施,获得相关安全性和(或)有效性的信息:如药物、医疗器械、手术疗法、健康宣教等。
- (2) 与个体直接接触,通过采血或组织标本、访谈或调查问卷等形式收集个人信息。
- (3) 收集既往保存的个人信息,涉及隐私且可辨别个人身份。

中华医学会杂志社  
2018 年 5 月