

PD-1 抗体治疗肝门部胆管癌复发一例

谭元灿, 张治清*, 杨洪, 郭鹏, 别平

重庆医科大学附属第三医院肝胆胰外科 重庆

【摘要】患者男性, 因肝门部胆管癌于 2019 年 3 月 22 日在我院行右半肝切除+胆肠吻合术。术后患者规律化疗 9 次因不能耐受停止化疗, 术后 6 个月复查显示肝内多发转移灶。因患者不能耐受化疗, 遂予以 PD-1 抗体(信迪利单抗注射液)治疗, 4 周期后复查显示肝内病灶明显减少, 胆肠吻合口占位消失、胆红素及肝功能几乎恢复正常。

【关键词】胆管恶性肿瘤; 黄疸; PD-1 抗体

A case of recurrence of hilar cholangiocarcinoma treated with PD-1 antibody

Yuancan Tan, Zhiqing Zhang*, Hong Yang, Peng Guo, Ping Bie

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

【Abstract】The male patient underwent right hepatectomy + cholangioenterostomy in our hospital on March 22, 2019 due to hilar cholangiocarcinoma. The patient stopped chemotherapy for 9 times of regular chemotherapy after surgery because of intolerance, and the follow-up 6 months after surgery showed multiple intrahepatic metastases. Because the patient could not tolerate chemotherapy, he was treated with PD-1 antibody (sintilimab injection). After 4 cycles, the re-examination showed that the intrahepatic lesions were significantly reduced, the biliary-enteric anastomotic stoma disappeared, and the bilirubin and liver function were almost the same. Back to normal.

【Keywords】Malignant Tumor of Bile Duct; Jaundice; PD-1 Antibody

1 病史特点

患者为男, 38 岁, 因“尿黄、肤黄半月余”入院, 入院前半月, 患者无明显诱因发现皮肤巩膜黄染、尿色加深, 伴有厌油、纳差乏力, 无腹胀、腹痛、腹泻。

查体: 皮肤及巩膜黄染明显, 浅表淋巴结未扪及肿大, 腹部平坦, 腹壁未见静脉曲张, 腹软, 无压痛、反跳痛及肌紧张, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。

实验室检查: AFP: 18.93 ug/L, CEA: 6.69ng/ml, CA19-9: 213.50u/ml, TBil: 204.3umol/L 血常规、转氨酶、肾功能、凝血功能正常。心电图、肺功能、心脏彩超未见明显异常。

2019 年 3 月 7 日完善腹部增强 CT 提示: 肝右

叶及肝门部占位, 并肝门部胆管增厚, 考虑胆管细胞癌可能, 伴肝内胆管扩张及门静脉右支癌栓形成; 胆囊壁增厚水肿并稍毛糙; 脾大。(图 1A, B, C)

入院诊断为: 肝门部胆管癌(Bismuth IIIa 型)合并门静脉右支癌栓。

诊断明确, 肿瘤侵犯血管局限于右肝, 有明确手术指征; 患者胆红素较高, 大范围肝切除仍有较大风险, 但患者年轻、身体情况良好, 黄疸急性升高、时间短, 患者及家属有强烈手术意愿。遂于 2019 年 3 月 14 日在全麻下行右半肝切除术+胆囊切除术+胆肠吻合+肝门部淋巴结清扫。

术后病检结果提示: (肝脏)符合低分化胆管细胞癌。(门静脉栓子)见癌组织。(门静脉旁, 腹主动脉旁, 腹腔干旁)淋巴结未见癌转移(分别为 0/3、

*通讯作者: 张治清

0/1、0/5)。(胰头上方)淋巴结见癌转移(1/1)。

患者术后恢复顺利,右侧胸腔及腹腔少量包裹性积液。(图 2A, B, C)

术后 2 月,结合患者肿瘤大,分期晚,并有局部淋巴结转移。根据美国国立综合癌症网(NCCN)指南^[1],胆管细胞癌患者,可采用吉西他滨联合顺铂方案全身化疗,或接受以氟尿嘧啶或吉西他滨为基础的化疗。我们予以患者吉西他滨(健泽)+紫杉醇(白蛋白结合型)1,8 方案,吉西他滨 1000mg/m²,紫杉醇(白蛋白结合型)125mg/m² 化疗。化疗期间患者白细胞持续小于 1.0*10⁹/l,恶心、呕吐明显,体力下降明显,化疗 9 次后停止。

术后 6 月,患者因“持续高热 2 日”再次入院,最高体温 39.2℃,偶有寒战,伴右上腹轻微疼痛,无明显恶心、呕吐。查体:皮肤及巩膜黄染明显,腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脾肋下未触及,肝区叩击痛阳性,移动性浊音阴性,肠鸣音正常。实验室检查:TBLi: 246.0umol/l。腹部 CT 提示:胆管 Ca 术后表现,肝内胆管明显扩张,肝门区软组织影,考虑肿瘤复发可能;腹腔淋巴结增大,考虑转移可能。(图 3A, B, C)

诊断为:胆管癌复发。立即行经皮经肝胆管穿刺引流,每日引流出胆汁 200-300ml,胆管穿刺后嘱患者带管回家,拟穿刺后 1 月逐步扩张窦道,待窦道成熟后行与胆肠吻合口安置支架。

术后 8 月,患者再次返院复查,黄疸减退明显,胆红素波动在 70-100mmol/l,复查 CT 见肿瘤较前明显增大,合并肝内转移,胆肠吻合口支架安置困难。(图 4A, B, C)

患者化疗副反应较重,未再次行化疗。患者转氨酶基本正常,胆红素仍较高考虑部分胆管引流不畅所致,可尝试免疫治疗^[2,3]。予以 PD-1 抗体(信迪利单抗注射液)200mg 每 3 周 1 次。

术后 11 月,使用 PD-1 抗体治疗 3 次后复查,患者一般情况明显好转,食欲较前明显好转,全身皮肤及巩膜已未见明显黄染,TBil: 34mmol/l。复查增强 CT 提示:胆管 Ca 术后表现,肝内多发结节较(2019-09-13)减少减小,门静脉左支主干内癌栓较前未见显示,腹腔腹膜淋巴结较前减少减小;肝内胆管轻度扩张(图 5A, B, C)。患者免疫治疗效果良好,胆红素已接近正常,拔出 PTCD 引流管。肝内部分转移灶行超声引导下射频消融术。

术后 14 月,使用 PD-1 抗体治疗 6 次后复查,患者一般情况良好,胆红素无明显波动,TBLi:31mmol/l,ALT: 70u/l。肿瘤标志物:AFP,CA19-9,CEA 均已正常。腹部增强 CT 提示:胆管 Ca 术后表现,与(2020-2-27)比较,肝内多发结节无明显强化,大小较前无明显变化,射频消融术后改变,腹腔腹膜后淋巴结较前变化不大;肝左外叶新见片状强化灶,考虑异常灌注可能;肝内胆管轻度扩张。(图 6A, B)

患者因经济条件自行停用 PD-1 抗体,其后患者未再次入院复查及治疗,电话随访,患者营养状况逐渐恶化,术后 18 月患者死亡,死亡前患者无明显黄疸,营养不良严重,具体死亡原因不详。

2 讨论

吉西他滨联合顺铂或吉西他滨为基础的化疗是治疗胆管恶性肿瘤的标准治疗方案,但其化疗效果难以让人满意。PD-1 或 PD-L1 抗体治疗联合标准化疗开启了胆管恶性肿瘤术后治疗或不可能切除胆管恶性肿瘤治疗的“2.0 时代”^[1]。本例患者因经济条件较差未行标准化疗联合免疫治疗,并最终停用。

PD-1 抗体在各个类型肿瘤中有效率差异较低,肝胆系统有效率据报道<25%。染色体拷贝数改变(CNV)、卫星不稳定性(MSI)、肿瘤突变负荷(TMB)目前作为 PD-1 或 PD-L1 抗体治疗与患者预后的预测指标仍不够精确及全面^[4, 5]。有研究认为 PD-L1 的表达是免疫治疗疗效的预测指标,但仍有部分 PD-L1 表达阴性患者在免疫治疗中取得了较好的疗效,且 PD-L1 表达量检测尚缺乏统一标准,PD-L1 表达量对疗效的预测仍有争议^[6]。本例患者最大的遗憾是在治疗过程中未能定期复查及持续使用 PD-1 抗体,若患者持续使用,仍可能从中获益。目前 PD-1 或 PD-L1 抗体治疗实体肿瘤时,到底采用何种指标作为治疗的生物标记物仍不明确,若本例患者能完成血液学或组织学的基因检测,可能对治疗提供更多的指导。

PD-1 抗体使用中偶有肝毒性相关报道,但多为原发性肝癌患者,其他类型肿瘤出现肝毒性较少^[7]。目前胆管癌使用 PD-1 抗体治疗后缓解病例仍报道较少,特别是在胆红素处于较高水平时使用 PD-1 抗体病例报道鲜有。本例病例也说明在转氨酶正常,明确黄疸原因时,在保持通畅引流的情况下,使用 PD-1 抗体是安全可靠的。

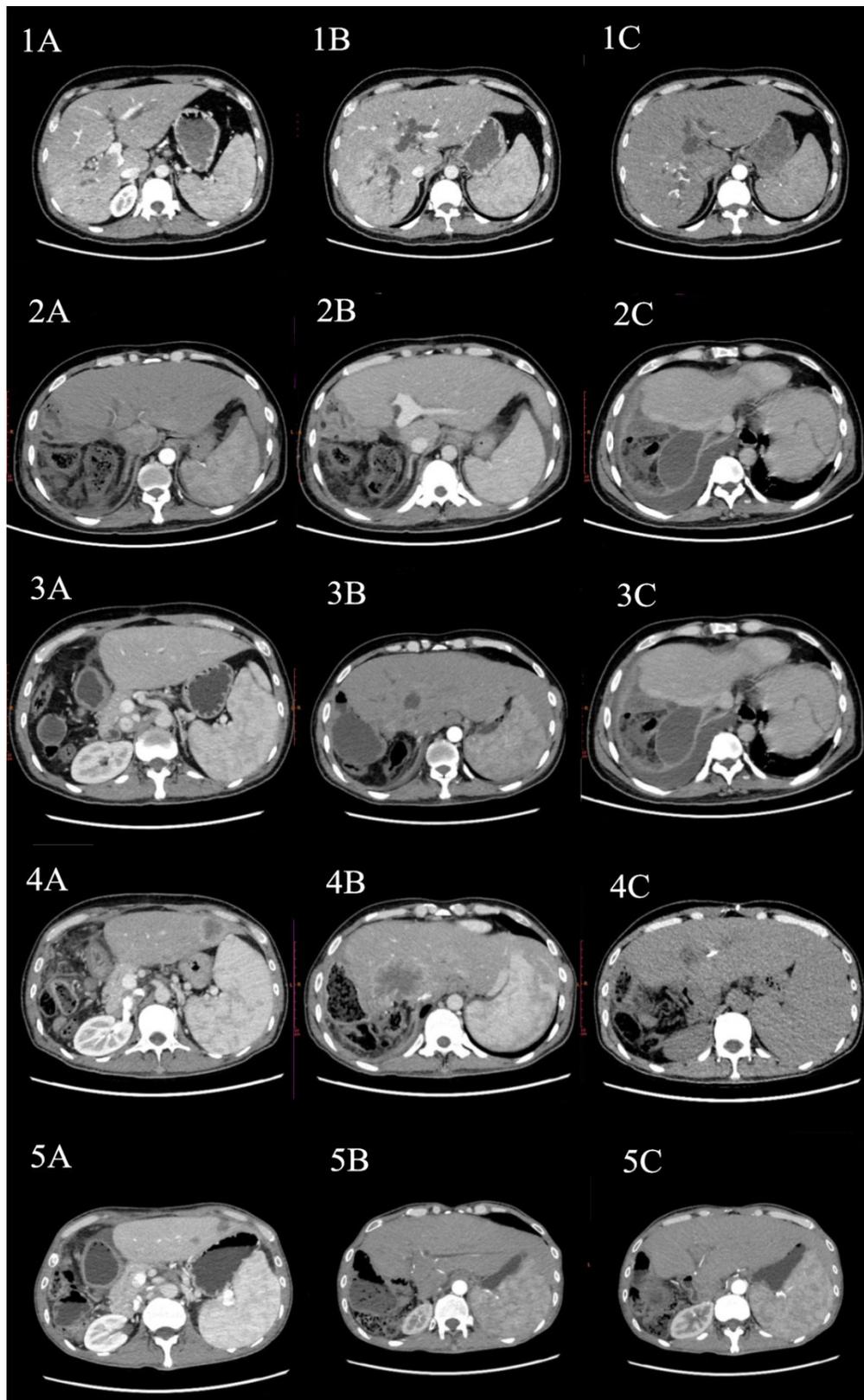


图 1 A,B,C, 患者腹部增强 CT 提示: 肝右叶及肝门部占位, 并肝门部胆管增厚, 考虑胆管细胞癌可能, 伴肝内胆管扩张及门静脉右支癌栓形成。图 2A,B,C, 术后腹部 CT 提示: 右侧胸腔及腹腔少量包裹性积液。图 3A,B,C, 术后 6 月复查腹部 CT 提示: 胆管 Ca 术后表现, 肝内胆管明显扩张, 肝门区软组织影, 考虑肿瘤复发可能; 腹腔淋巴结增大, 考虑转移可能。图 4A,B,C, 术后 8 月腹部 CT 见肝门区肿瘤较前明显增大, 合并肝内转移。图 5A,B,C, 术后 11 月腹部 CT 提示胆管 Ca 术后表现, 肝内多发结节较前减少减小, 门静脉左支主干内癌栓较前未见显示, 腹腔腹膜淋巴结较前减少减小。

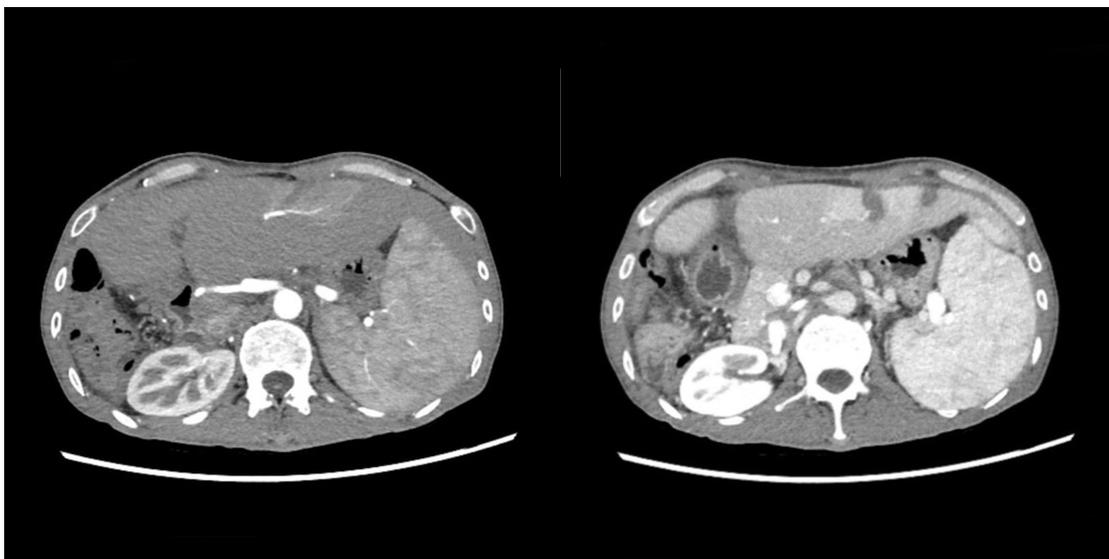


图 6 A,B,腹部增强 CT 提示: 胆管 Ca 术后表现, 较前肝内多发结节无明显强化, 大小较前无明显变化。

参考文献

- [1] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*[J]. 2019;17(4):302-310. doi:10.6004/jnccn.2019.0019
- [2] 隋明昊, 卢实春.PD-1 抗体治疗肝内胆管细胞癌术后复发一例[J].*中华肝胆外科杂志*, 2019,25 (2) : 144-146.
- [3] Chen WX, Li GX, Hu ZN, et al. Significant response to anti-PD-1 based immunotherapy plus lenvatinib for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma with bone metastasis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* [J]. 2019;98(45):e17832. doi:10.1097/MD.00000000000017832
- [4] 何珊, 黄银久, 闵静婷等.肝内胆管细胞癌组织中 PD-L1 表达及与临床病理特征的关系. *现代肿瘤医学*,2020.28(15):2663-2666.
- [5] Ma K, Wei X, Dong D, Wu, et al. PD-L1 and PD-1 expression correlate with prognosis in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Lett*. 2017;14(1):250-256. doi:10.3892/ol.2017.6105.
- [6] Mody K, Starr J, Saul M, et al. Patterns and genomic correlates of PD-L1 expression in patients with biliary tract cancers. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(6):1099-1109. doi:10.21037/jgo.2019.08.08
- [7] 王毅欣, 胡宗涛, 张永康等.PD-1 治疗晚期原发性肝癌患者的安全性及临床疗效观察[J].*肿瘤防治研究*, 2020.47 (4) : 298-302.

收稿日期: 2022 年 2 月 7 日

出刊日期: 2022 年 3 月 9 日

引用本文: 谭元灿, 张治清, 杨洪, 郭鹏, 别平, PD-1 抗体治疗肝门部胆管癌复发一例[J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(1) : 163-166. DOI: 10.12208/j.ijcr.20220028

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS