

- [6] Zhou H, Shen JS, Li B, et al. Analysis of precision in tumor tracking based on optical positioning system during radiotherapy [J]. J Xray Sci Technol, 2016, 24: 443-455.
- [7] Gruber-Rouh T, Schulz B, Eichler K, et al. Radiation dose and quickness of needle CT-interventions using a laser navigation system(LNS) compared with conventional method[J]. Eur J Radiol, 2015, 84: 1976-1980.
- [8] 袁宏军,刘凤永,李鑫,等. 3D iGuide 穿刺技术在 DynaCT 引导射频消融治疗大肝癌中的应用[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6:113-117.
- [9] 张啸波. CT 透视实时穿刺机器人导航系统研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院, 2017.
- [10] Putzer D, Arco D, Schamberger B, et al. Comparison of two electromagnetic navigation systems for CT-Guided punctures: a phantom study[J]. Rofo, 2016, 188: 470-478.
- [11] 李鑫,刘凤永,袁宏军,等. 纳米刀治疗肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:939-943.
- [12] Cornelis F, Takaki H, Laskhmanan M, et al. Comparison of CT fluoroscopy-guided manual and CT-guided robotic positioning system for in vivo needle placements in swine liver[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015, 38: 1252-1260.
- [13] 张孝军,曹传武,韩世龙,等. 智能导航辅助 CT 引导下肺小结节穿刺活检的临床应用[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36: 1494-1498.
- [14] Smakic A, Rathmann N, Kostrzewa M, et al. Performance of a robotic assistance device in computed tomography-guided percutaneous diagnostic and therapeutic procedures [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41: 639-644.
- [15] Rajagopal M, Venkatesan AM. Image fusion and navigation platforms for percutaneous image-guided interventions[J]. Abdom Radiol(NY), 2016, 41: 620-628.
- [16] Hiraki T, Kamegawa T, Matsuno T, et al. Robotically driven CT-guided needle insertion: preliminary results in phantom and animal experiments[J]. Radiology, 2017, 285: 454-461.
- [17] 张肖. CT 微创介入实时机器人导航系统研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院, 2016.

(收稿日期:2020-04-27)

(本文编辑:边 皓)

·病例报告 Case report·

奥拉帕利治疗肝内胆管细胞癌 1 例

潘天帆, 黄祥忠

【关键词】 奥拉帕利; 胆管细胞癌; 基因突变

中图分类号:R735.8 文献标志码:D 文章编号:1008-794X(2021)-06-0588-03

Olaparib monotherapy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma: report of one case PAN Tianfan, HUANG Xiangzhong. Department of Interventional Radiology, Jiangyin Municipal People's Hospital, Jiangyin, Jiangsu Province 214400, China

Corresponding author: HUANG Xiangzhong, E-mail: 1796309881@qq.com (J Intervent Radiol, 2021, 30: 588-590)

【Key words】 olaparib; cholangiocarcinoma; gene mutation

1 临床资料

患者男,59岁。因“进行性黄疸伴皮肤瘙痒1个月”入院。既往体健。患者自2019年3月无明显诱因出现皮肤、巩膜黄染,有尿色加深,伴周身瘙痒,右上腹隐痛不适,无畏寒发热,无恶心呕吐等。2019年4月27日于我院肝胆外科完善上腹部MR检查示:肝左叶肝内胆管、胆总管肝门部截断;肝左叶巨大占位,考虑肝内胆管细胞癌(ICC)可能大;肝右叶肝内胆管轻度扩张;肝门部、肝胃间及后腹膜淋巴结肿大。肝功能:AST 190.7 U/L,ALT 340.6 U/L,TBIL 182.5 μmol/L,DBIL 170.0 μmol/L; AFP 23.2 ng/mL,CA19-9>1 000 U/mL,CA125 116.4 U/mL。

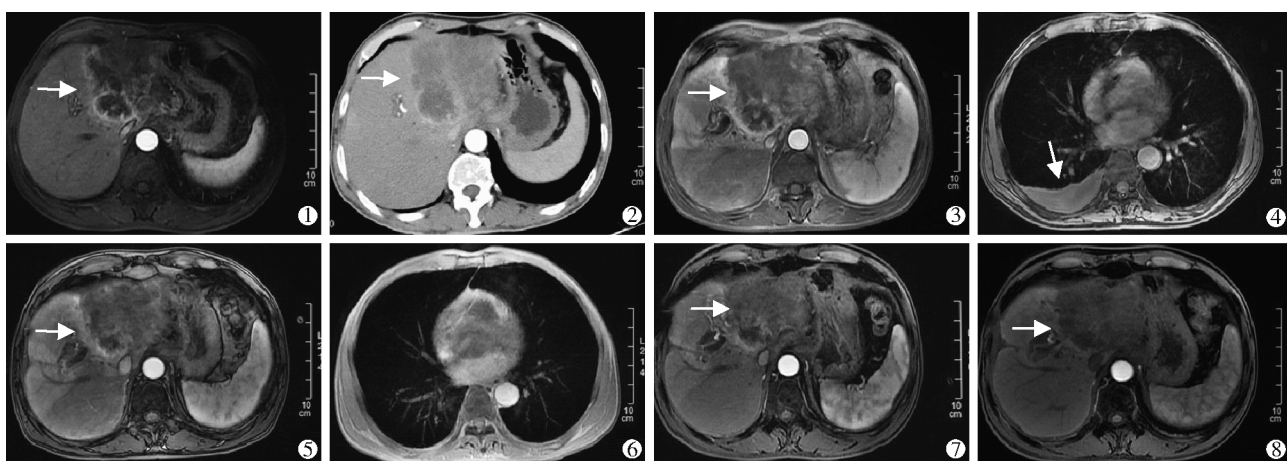
考虑患者恶性胆道梗阻,肝脏肿瘤已侵犯周围组织,伴淋巴结转移,无手术切除指征,先行控制黄疸。于5月5日行“经皮肝穿刺胆道支架植入术+外引流术”,术中可见:肝门部胆管梗阻,侵犯肝脏右前及右后分支,其中右后支2支分支起始

部均明显狭窄,肝左叶胆管未见显影,梗阻范围约 2.5 cm,遂于狭窄处分别植入 2 枚支架,规格分别为 8 mm×60 mm 和 8 mm×40 mm 及胆道外引流管 1 根。术后 10 d 复查 AST 31.9 IU/L, ALT 31.2 IU/L, TBIL 101.9 μ mol/L, DBIL 89.4 μ mol/L, 肝功能及黄疸症状较前明显好转。5 月 16 日行“经皮肝穿刺活检组织检查术”,病理示:HE 常规考虑 ICC,免疫组化标记:CDX2(-), CEA(-), CK7(+), CK18(+), CK19(+), CK20(-), CKAE1/AE3(+), GLYpican-3(+), Hepatocyte(-), Ki-67(-), P53(-)。基因检测结果显示:EGFR, KRAS, NRAS, KIT, PDGFRA, ALK, ROS1, MET, KIT, BRAF, CD274, HER-2, FGFR2-3, NTRK1-3, RET 均为阴性, PALB2 为阳性(c.751C>T p.Q251*, 杂合型, 致病性变异; c.2058G>T p.R686S, 杂合型, 临床意义不明变异), BRCA1 为阳性(c.1763_1764delinsAA p.S588K, 杂合型, 临床意义不明变异)。考虑患者黄疸指标仍高于正常水平,未予全身治疗。

6 月 10 日 CT 增强提示肝左叶病灶较前进展, 肝功能 Child-Pugh 评分 A 级, CA125、CA19-9 较前升高, 排除手术禁忌, 于 6 月 12 日行 TACE, 造影示肝左叶可见巨块状肿瘤染

色影, 病灶边缘血供尚可, 病灶中心乏血供, 主要由肝左动脉分支供血, 具体用药为吉西他滨 1 g, 罂粟乙碘油 5 mL, 粒径 100~300 μ m 的 DC beads 载药微球 0.5 g(载有表柔比星 80 mg)。术后予以保肝、退黄等对症处理。根据患者目前病情, 建议患者联合全身治疗, 患者表示拒绝。

7 月 26 日复查 CT 提示患者肝左叶病灶较前增大, 出现右侧少量胸腔积液, AFP、CA19-9 及 CA125 均较前明显升高, 考虑 TACE 治疗效果不佳。根据基因检测结果, 开始服用奥拉帕利 400 mg 2 次/d。9 月 16 日(用药后 50 d)复查 MR 示肝左叶病灶较前缩小, 右侧胸腔积液吸收, 肝功能及 AFP 正常, CA19-9、CA125 较前下降。11 月 4 日(用药后 100 d)复查 MR 示肝左叶病灶较前继续缩小, CA19-9、CA125 较前下降。12 月 9 日(用药后 130 d)复查 MR 示肝左叶病灶较前继续缩小, CA19-9、CA125 较前下降。服用奥拉帕利 50、100 和 130 d 复查, 可见肝左叶, 病灶最长径由 11.8 cm 缩小到 8.0 cm, (图 1)疗效评价为 PR, 右侧胸腔积液吸收, AFP 降至正常范围, CA125、CA19-9 较前明显下降, 肝功能持续 A 级, 患者体力状况较前好转, 无任何不良反应发生。(见表 1)



①初诊时 MR 增强, 肝脏肿瘤最长径约 10.5 cm(箭头); ②TACE 前 CT 增强, 肝脏肿瘤最长径约 10.8 cm(箭头); ③用药前 MR 增强, 肝脏肿瘤最长径约 11.8 cm(箭头); ④用药前 MR 显示右侧少量胸腔积液(箭头); ⑤用药 50 d MR 增强, 肝脏肿瘤最长径约 9.3 cm(箭头); ⑥用药 50 d 右侧胸腔积液吸收; ⑦用药 100 d MR 增强, 肝脏肿瘤最长径约 8.2 cm(箭头); ⑧用药 130 d MR 增强, 肝脏肿瘤最长径约 8.0 cm(箭头)

图 1 (①~⑧)用药前、后随图像

表 1 本例患者疗效主要指标变化

时间	病灶最长径/cm	AFP/ (ng/mL)	CA199/ (U/mL)	CA125/ (U/mL)
初诊	10.5	23.2	>1 000.0	116.4
TACE 前	10.8	25.2	3 007.5	196.9
用药前	11.8	53.0	4 772.5	388.4
用药 50 d	9.3	14.8	2 550.2	122.5
用药 100 d	8.2	14.3	1 447.0	64.3
用药 130 d	8.0	11.4	1 002.0	49.2

2 讨论

ICC 是指发生在包括二级胆管在内的末梢侧原发性胆管细胞癌, 发病率占原发性肝癌 5%~10%^[1]。NCCN 指南对于不可切除的晚期 ICC 患者推荐以顺铂或吉西他滨为主的

全身化疗作为一线治疗, 而对于一线化疗失败的患者则没有二线的系统治疗。近年来, 随着对 ICC 分子病理机制研究的深入, 目前有多种分子靶向药物正处于临床研究阶段, 部分药物已在晚期 ICC 中取得进展^[2]。

奥拉帕利 Olaparib 是一种口服的聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制药, 通过抑制 PARP 的 DNA 修复功能, 导致细胞动态平衡破坏和细胞死亡^[3]。BRCA(breast cancer susceptibility gene)是一种乳腺癌易感基因, 在 DNA 损伤修复中起关键作用^[4]。PALB2(partner and localizer of BRCA2)是 BRCA2 的定位协同基因, 该基因所编码的蛋白在 DNA 发生损伤时, 协同 BRCA1、BRCA2 共同维持基因组的稳定性^[5]。体外实验发现, PALB2 低表达或缺失的细胞对奥拉帕利敏感^[6]。Cheng 等^[7]报道 1 例 BRCA2 突变的难治性 ICC 患者接受奥拉帕利单药治

疗,随访 11 个月,疗效评价为 PR,肿瘤指标及生存质量均有好转。本例患者 PALB2 基因第 251 位编码子的谷氨酰胺变为终止密码子,预测分析 Q251* 变异可引起无义介导的 mRNA 降解,导致蛋白表达缺失,为致病性变异。本例患者肝脏肿瘤体积较大,且伴淋巴结转移,在拒绝全身化疗和 TACE 治疗效果不佳的情况下,通过口服奥拉帕利靶向治疗,取得了较好的治疗效果。治疗后连续检查示肝脏肿瘤进行性缩小,胸腔积液吸收,肿瘤标志物明显下降,患者体重上升,生活质量改善。奥拉帕利主要的不良反应包括乏力、恶心、呕吐、贫血、食欲减退等,大部分为 1 级或 2 级,可以耐受。奥拉帕利较罕见的不良反应是骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病,发生率为 0.86%~2.20%^[8]。本例患者服用奥拉帕利 130 d 内无任何不良反应发生,且体力状况较前有好转,考虑可能与肝功能好转、肿瘤负荷减轻等因素有关。

TACE 是目前治疗中晚期原发性肝癌的主要方法,对于 ICC 也有相关报道其疗效^[9]。然而,大多数 ICC 瘤体均为乏血供,传统碘油栓塞治疗效果一般,理论上使用载药微球进行栓塞可提高疗效。但在载药微球的粒径选择存在争议,有研究认为微球的粒径越小,微球越可以达到更多的远端微小分支血管进行栓塞,避免缺氧诱导形成侧支循环,进而获得更加疗效^[10]。但粒径过小(<50 μm)时则有微球通过肝窦及毛细血管造成异位栓塞,加重肝脏损伤的风险。故本例患者 TACE 治疗时选择粒径 100~300 μm 的载药微球是兼顾疗效和安全的考虑。曾有报道肝动脉灌注(hepatic arterial infusion, HAI)对于晚期 ICC 有一定疗效^[11]。结合患者体力状况及肝功能情况,本例患者局部灌注了吉西他滨和表柔比星,其效果欠佳考虑与文献报道化疗方案有差异、治疗次数及未联合全身化疗有关。而其他的局部治疗手段,包括热消融、放射性¹²⁵I 粒子等,对于巨块型 ICC 则不适用。

本例患者经奥拉帕利治疗后,近期内肿瘤控制效果良好,生活质量提高,提示针对晚期 ICC,基因检测是有必要的,奥拉帕利可能是有效的分子靶向药物。但是,亦存在不足之处:①患者随访时间短,治疗后仅随访 6 月余,仍需继续随访观察肿瘤变化。②开设课题招募患者进行临床研究,对比奥拉帕利和化疗或联合局部治疗对晚期 ICC 在有效率、无疾病进展生存期、总生存期等方面的差异,为临床治疗方案提

供高质量证据。

[参考文献]

- [1] Ronnekleiv SM, Pawlik TM. Staging of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2017, 6: 35-43.
- [2] Pan TT, Wang W, Jia WD, et al. A single-center experience of sorafenib monotherapy in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2017, 13: 2957-2964.
- [3] Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy[J]. Gynecol Oncol, 2015, 137: 343-350.
- [4] Deeks ED. Olaparib: first global approval[J]. Drugs, 2015, 75: 231-240.
- [5] Park JY, Singh TR, Nassar N, et al. Breast cancer-associated missense mutants of the PALB2 WD40 domain, which directly binds RAD51C, RAD51 and BRCA2, disrupt DNA repair[J]. Oncogene, 2014, 33: 4803-4812.
- [6] Buisson R, Dion-Cote AM, Coulombe Y, et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination[J]. Nat Struct Mol Biol, 2010, 17: 1247-1254.
- [7] Cheng Y, Zhang J, Qin SK, et al. Treatment with olaparib monotherapy for BRCA2-mutated refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 5957-5962.
- [8] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 1382-1392.
- [9] 李婉慈,朱晓黎,王万胜,等. 中晚期肝内胆管细胞癌介入治疗的临床疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 813-817.
- [10] 翟越,赵卫,潘文秋,等. TACE 联合载药微球治疗肝癌的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 1211-1214.
- [11] 李亚星,张晓华,杨春明,等. 肝动脉灌注结合全身化疗治疗进展期肝内胆管细胞癌的效果观察[J]. 江苏大学学报(医学版), 2011, 21: 439-442.

(收稿日期:2020-02-14)

(本文编辑:俞瑞纲)