

靶向药安维汀联合化疗治疗男性原发性腹膜癌一例报告及文献复习

One case analysis of avastin combined with chemotherapy in the treatment of male primary peritoneal carcinoma and literature review

赵成帅, 王梅(海军军医大学长海医院肿瘤科, 上海 200433)

1 病例资料

患者男性, 44岁, 2014年10月体检时发现腹水, 当时无乏力、腹胀、食欲减退、低热, 无恶心、呕吐、厌油腻等。于2014年10月23日至当地医院就诊, 全腹部CT提示: 腹盆腔大量积液, 大网膜呈饼状增厚, 网膜转移可能; 胃窦部胃壁肿胀增厚, 黏膜强化明显; 阑尾扩张积液, 根部结石嵌顿, 考虑阑尾炎。胃镜提示“慢性浅表性胃炎”, 病理诊断: “黏膜慢性轻度浅表性炎”。PET-CT提示: 大量腹水, 大网膜密度增高, 但全腹部未见明显异常氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)代谢增高灶, 建议腹水查脱落细胞; 全胃未见明显异常肿块及异常FDG代谢增高灶; 慢性阑尾炎, 阑尾结石伴阑尾脓肿。结核菌素试验强阳性, 腹水李凡他试验阳性, CEA为1 194.18 ng/ml、CA19-9>1 200 U/L。肠镜: 未见器质性病变。

2014年11月13日于海军军医大学长海医院普外科予腹腔镜下腹腔探查术, 术中见腹腔中等量积液, 腹壁及网膜上多发胶冻样及囊状新生物, 以右侧腹腔为主。网膜活检病理: (腹腔网膜) 转移性高分化黏液腺癌, 可能来源于阑尾或胃肠消化道。免疫组化: CAM5.2(+), MCA(间皮+), Muc-2(腺体+), Muc-5(+), D240(间皮+), CR(间皮+), CA19-9(+), CDX(+), LCA(-), P53(-), Syn(-)。诊断: (网膜) 转移性高分化黏液腺癌, 建议查阑尾及胃。术后恢复可。2014年11月24日转海军军医大学长海医院肿瘤科就诊, 分别于2014年11月26日(图1A)、2014年12月18日、2015年1月11日、2015年2月3日、2015年2月26日、2015年3月20日行XELOX方案一线化疗6个周期, 具体用药: 奥沙利铂200 mg静滴, 1次/d; 希罗达1.5 g口服, 2次/d; 连用14 d, 每3周重复。2015年4月14日复查上腹部及盆腔CT提示病情进展(PD), 血清CA125为107.5 U/ml, 遂于2015年4月16日、2015年5月9日、2015年6月1日、2015年6月25日、2015年7月20日和2015年8月13日改行TP方案联合安维汀

靶向治疗6个周期, 具体用药: 多西他赛120 mg静滴, 1次/d; 顺铂60 mg静滴, 1~2次/d; 安维汀400 mg静滴, 1次/d; 每3周重复, 耐受可。2015年9月8日复查上腹部及盆腔CT疗效评估为稳定(SD), 遂于2015年9月9日起行22个周期单药T联合安维汀维持治疗, 具体为: 多西他赛120 mg静滴, 1次/d; 安维汀400 mg静滴, 1次/d; 每3个周期重复。2017年4月20日复查上腹部及盆腔CT疗效评估为SD(图1B), 血清CA125为60.7 U/ml。

2 讨论

原发性腹膜癌(primary peritoneal carcinoma, PPC)是指原发于腹膜间皮的恶性肿瘤, 呈多灶性生长, 腹膜多弥漫受累, 而卵巢本身正常或仅浅表受累, 组织学特征与原发于卵巢的同类型肿瘤一致, 且分化程度相同。该癌临床十分少见, 所以误诊率很高。有研究^[1]显示, 误诊率高达70%~100%。国内外相关报道极少, 且几乎都为女性患者。国内仅娄越亮等^[2]报告了3例男性患者, 国外目前也仅报道过2例男性患者^[3-4]。PPC的组织起源有两种学说: 一是胚胎残留学说, 即来源于腹膜上残留胚胎性苗勒细胞; 二是第二苗勒系统学说^[2]。多数学者认为其起源于盆腔被覆细胞, 即所谓“第二苗勒系统”, 但仍有争议^[5]。在胎儿发育过程中, 在男性由于睾丸分泌雄激素及苗勒管抑制因子的作用下, 苗勒管退化并逐渐消失, 或存在很小的组织残留(前列腺囊、睾丸附件), 这或许解释了为什么患原发性腹膜癌的几乎都见于女性以及极高的误诊率^[3]。

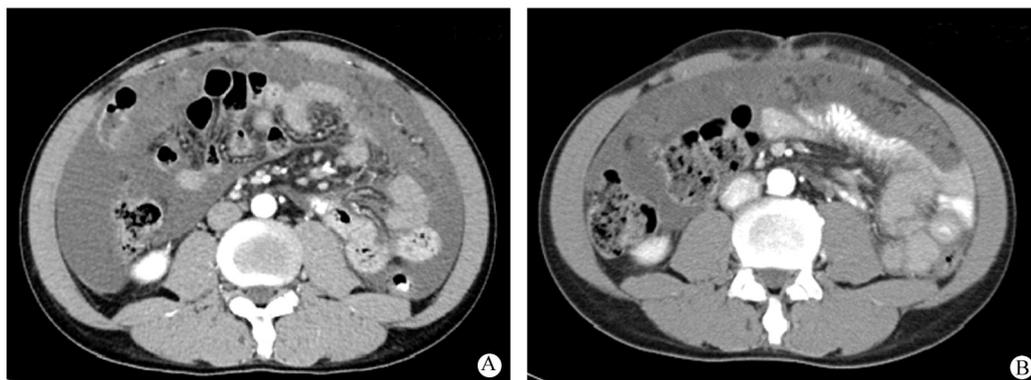
PPC起病隐匿, 早期多无症状, 临床表现缺乏特异性, 主要表现为较早期的三大症状, 腹胀: 常为患者出现最早的症状, 但个体差异较大, 与患者自身的

【作者简介】 赵成帅(1987-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: 275329514@qq.com

【通信作者】 王梅(WANG Mei, corresponding author), 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: 13601810867@163.com

敏感性有很大关系。腹痛:早期感觉腹部隐痛、坠痛,当发生肠道梗阻或排尿困难时即表现为绞痛或剧痛。腹围增大:患者自觉腹围逐渐增大。发展到

晚期患者可出现腹部肿块,少数表现为消瘦、乏力、大便困难等。



A:盆腔CT示大网膜呈饼样增厚,增强后轻度强化,其内见小肠、结肠被包绕,所见肠腔未见明显扩张。两侧结肠旁沟、肠祥间及盆腔见液体密度影积聚;B:盆腔CT示大网膜呈饼样增厚,增强后轻度强化,其内可见小肠、结肠被包绕,积液较前减少

图1 原发性腹膜癌患者腹部CT的变化

由于缺乏特殊的临床表现及诊断方法,病理活检前多误诊为卵巢肿瘤或消化道来源肿瘤。CT检查有一定的帮助,“网膜饼征”是腹膜恶性肿瘤特征之一,多由转移性卵巢癌引起,也见于结肠癌、胃癌等消化道肿瘤。故诊断本病应做各种检查以排除胃、结肠、胰腺、子宫及卵巢恶性肿瘤转移的可能性。值得注意的是原发性腹膜腺癌也可累及卵巢,但一般仅有表浅浸润,病理易于区分。本例患者胃镜、肠镜检查均未见恶性病变,且PET-CT也未提示其他恶性病灶,结合网膜活检病理结果才明确诊断为PPC。血清CA125检测在本病的诊断、随访和病情监测中有一定的意义^[6]。娄越亮等^[2]所在医院病例中术前40例PPC患者有38例CA125明显增高,行手术及化疗后1~2个月回落,随着化疗的进行CA125继续下降,复发时又升高。

由于本例患者为男性,需与弥漫性腹膜恶性间皮瘤作鉴别诊断,该病症状、体征、疾病程度与PPC相似,多发生于男性,常有石棉接触史,间皮瘤细胞具有产生透明质酸的功能,患者血清或腹水中的透明质酸水平有助于鉴别诊断,CA125一般不高,免疫组化标记PPC不表达CK20、Villin和Calritinin,借此亦可与间皮瘤鉴别^[2]。

PPC的临床特征类似于III-IV的卵巢癌表现^[7],其治疗也类似于卵巢癌方案^[8]。手术方式和卵巢癌相似,以达到减瘤为目的,但是绝大多数PPC患者发现已属晚期,理想减瘤非常困难,或患者体质差,不能耐受手术,可先予以化疗,使腹水得到控制,患者情况得到改善,病灶缩小后再行手术治疗,使手术较易进行且彻底切除病灶达到理想的减瘤目的^[9]。化疗

则采用以铂类为基础的联合化疗,有CAP、TP、PC等方案,哪个方案更优越,不同研究者观点不一致。

靶向药物安维汀在原发性腹膜癌的治疗中也起重要重用。安维汀作为一种抗血管生成类药物广泛用于多种肿瘤的治疗,其作用机制主要有:使现有肿瘤血管系统退化^[10-12];抑制新血管的生长^[10-13];降低现存血管系统的通透性^[14-15]。安维汀使现有肿瘤血管系统退化及抑制新血管的生长可直接降低肿瘤细胞的供氧从而抑制其生长,而降低血管通透性,不仅可以减少胸腹水的生成,也可使组织间隙液压下降,从而使有效药物到达肿瘤组织,增强紫杉醇等化疗药物的作用^[16]。GOG-0213是一项多中心、随机、对照III期临床研究^[17],该临床研究共纳入674名原发性卵巢癌、输卵管癌或PPC的患者,研究显示,与化疗相比,安维汀联合化疗使总生存期显著延长了近5个月(中位OS:42.2 vs 37.3个月,HR=0.84,95%CI:0.69-1.01和HR=0.82,95%CI:0.68-0.996,取决于分层因素),同时使PFS期显著延长了3.4个月(中位PFS:13.8 vs 10.4个月,HR=0.61,95%CI:0.51-0.72)。另一项III期临床OCEANS研究^[15]显示,与化疗相比,安维汀联合化疗使PFS显著延长4个月(中位PFS:12.4 vs 8.4个月,HR=0.46,95%CI:0.37-0.58),但未显著延长OS(HR=0.95,95%CI:0.77-1.17)。基于这两项临床研究数据,美国食品和药物管理局(FDA)于2016年批准安维汀与化疗[卡铂(carboplatin)+紫杉醇(paclitaxel),或卡铂+吉西他滨(gemcitabine)]联合治疗后继续采用安维汀单药治疗这一模式,用于铂敏感复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或PPC女性患者的治疗。本患者使用XELOX方案一线化疗6个周期

后,复查上腹部及盆腔CT疗效评估为进展,二线使用TP方案联合安维汀靶向治疗,PFS至今已持续26个月,目前患者仍予以单药T联合安维汀维持治疗,腹盆腔积液较前减少,精神及体质较前有较大改善。其治疗效果在检测血清CA125、CEA的变化中也得以证实,血清CA125一线化疗进展时为107.5 U/ml,使用二线化疗及维持治疗时基本维持在50~70 U/ml。CEA在一线化疗期间起伏不定,二线化疗后CEA逐渐下降并稳定在70 ng/ml左右。

由于PPC的生物学行为与晚期卵巢癌相似,有学者认为两者预后无明显差别,甚至认为PPC预后较好,但也有学者^[18]认为其预后较卵巢癌差。Fromm等^[19]分析了年龄、残余肿瘤的大小、肿瘤中乳头数目、联合化疗/单一化疗、是否接受顺铂化疗等因素与生存期的关系,结果显示,联合化疗组较单药化疗组PFS明显延长,而接受铂类药物组较未接受铂类药物PFS对预后影响不大。因此笔者认为,只有提高对PPC的认识,经过有效的肿瘤减灭术、合理的化疗和安维汀方案进行有规律的治疗,才有可能延长患者的生存时间。

[关键词] 安维汀;原发性腹膜癌;化疗

[中图分类号] R737.3; R730.43 [文献标识码] B

[文章编号] 1007-385X(2018)02-0206-03

[参考文献]

- [1] 吴燕,李蔚范.原发性腹膜恶性肿瘤28例临床分析[J].癌症(英文版),2003,22(11):1228-1231. DOI:10.3321/j.issn:1000-467X.2003.11.023.
- [2] 娄越亮,王雁飞,包乐纹,等.原发性腹膜癌的诊断与治疗进展[J].中国肿瘤临床,2005,32(4):236-240. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2005.04.017.
- [3] JERMANN M, VOGT P, PESTALOZZI B C. Peritoneal carcinoma in a male patient[J]. *Oncology*, 2003, 64(4): 468-472. DOI:10.1159/000070308.
- [4] SHMUELI E, LEIDER-TREJO L, SCHWARTZ I, et al. Primary papillary serous carcinoma of the peritoneum in a man[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(4): 563-567. DOI:10.1023/a:101115930434.
- [5] DUBEAU L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(12): 1191[2017-08-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176875/>. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70308-5.
- [6] HALPERIN R, ZEHAZI S, LANGER R, et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a new epidemiologic trend? a matched-case comparison with ovarian serous papillary cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2001, 11(5): 403-408. DOI:10.1046/j.1525-1438.2001.01027.x.
- [7] PIURA B, MEIROVITZ M, BARTFELD M, et al. Peritoneal papillary serous carcinoma: study of 15 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 1998, 68(3): 173-178. DOI:10.1002/(sici)1096-9098(199807)68:3<173::aid-jso8>3.0.co;2-2.
- [8] KENNEDY A W, MARKMAN M, WEBSTER K D, et al. Experience with platinum-paclitaxel chemotherapy in the initial management of papillary serous carcinoma of the peritoneum[J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 71(2): 288-290. DOI:10.1006/gyno.1998.5159.
- [9] DUBERNARD G, MORICE P, REY A, et al. Prognosis of stage III or IV primary peritoneal serous papillary carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(9): 976-981. DOI:10.1016/j.ejso.2004.08.005.
- [10] BALUK P, HASHIZUME H, MCDONALD D M. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15(1): 102-111. DOI:10.1016/j.gde.2004.12.005.
- [11] WILLETT C G, BOUCHER Y, DI TOMASO E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasular effects in human rectal cancer[J/OL]. *Nat Med*, 2004, 10: 145-147[2017-08-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693485/>. DOI:10.1038/nm988.
- [12] O'CONNOR J P, CARANO R A, CLAMP A R, et al. Quantifying antivasular effects of monoclonal antibodies to vascular endothelial growth factor: insights from imaging[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(21): 6674-6682. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-09-0731.
- [13] MABUCHI S, TERAJI Y, MORISHIGE K, et al. Maintenance treatment with bevacizumab prolongs survival in an in vivo ovarian cancer model[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7781-7789. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-08-0243.
- [14] PRAGER G W, LACKNER E M, KRAUTH M T, et al. Targeting of VEGF-dependent transendothelial migration of cancer cells by bevacizumab[J/OL]. *Mol Oncol*, 2010, 4(2): 150-160.[2017-8-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20106729/>. DOI:10.1016/j.molonc.2010.01.002.
- [15] DICKSON P V, HAMNER J B, SIMS T L, et al. Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13): 3942-3950. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0278.
- [16] YANAGISAWA M, YOROZU K, KURASAWA M, et al. Bevacizumab improves the delivery and efficacy of paclitaxel[J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(7): 687-694. DOI:10.1097/CAD.0b013e32833b7598.
- [17] COLEMAN R L, BRADY M F, HERZOG T J, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG oncology/gynecologic oncology group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 779-791. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30279-6.
- [18] KILLACKEY M A, DAVIS A R. Papillary serous carcinoma of the peritoneal surface: matched-case comparison with papillary serous ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 1993, 51(2): 171-174. DOI:10.1006/gyno.1993.1267.
- [19] FROMM G L, GERSHENSON D M, SILVA E G. Papillary serous carcinoma of the peritoneum[J]. *Obstet Gynecol*, 1990, 75(1): 89-95. DOI:10.1016/0090-8258(89)90978-5.

[收稿日期] 2017-08-11

[修回日期] 2017-11-10

[本文编辑] 王映红