

一例KRAS野生型转移性直肠癌患者的多线系统与局部治疗管理：病例报告

冷传宇，方媛媛，王 昕，田静雯，齐卫卫*

青岛大学附属医院肿瘤科，山东 青岛

收稿日期：2025年12月5日；录用日期：2025年12月28日；发布日期：2026年1月8日

摘 要

目的：本研究分析一例晚期RAS野生型转移性直肠癌患者的全程治疗方案，旨在为类似病例的临床管理提供参考。方法：结合结直肠癌临床实践指南与循证医学证据，根据患者具体临床特征制定个体化治疗策略。结果：依据现行权威标准，该患者接受了包含靶向药物、化学治疗及序贯局部干预的多线系统治疗，最终实现多次疾病控制，总生存期超过五年。结论：对于晚期RAS野生型转移性直肠癌，分子分型对靶向治疗具有重要指导价值。临床管理应遵循循证指南原则，注重系统治疗与局部干预的整合应用。在标准治疗方案有限的后线治疗阶段，需综合患者意愿、体能状态及现有临床证据等关键因素，制定个体化治疗策略以优化临床结局。

关键词

直肠癌，靶向治疗，局部治疗，个案报道

Multiline Systemic and Local Therapy Management in a Patient with KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report

Chuanyu Leng, Yuanyuan Fang, Xin Wang, Jingwen Tian, Weiwei Qi*

Oncology Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: December 5, 2025; accepted: December 28, 2025; published: January 8, 2026

*通讯作者。

文章引用：冷传宇，方媛媛，王昕，田静雯，齐卫卫. 一例KRAS野生型转移性直肠癌患者的多线系统与局部治疗管理：病例报告[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 661-666. DOI: 10.12677/acm.2026.161088

Abstract

Objective: This study analyzes the multiline treatment regimen for a patient with advanced RAS wild-type metastatic rectal cancer and aims to offer insights for the clinical management of similar cases. **Methods:** An individualized therapeutic strategy was developed in accordance with clinical practice guidelines and evidence-based literature on colorectal cancer, taking into account the patient's specific clinical profile. **Results:** Guided by current authoritative standards, the patient received multiline systemic therapy comprising targeted agents, chemotherapy, and sequential local interventions. This approach led to repeated disease control and an overall survival exceeding five years. **Conclusion:** In advanced RAS wild-type metastatic rectal cancer, molecular subtyping is critical for guiding targeted therapy. Management should adhere to evidence-based guidelines and integrate systemic with local treatment modalities. In later-line settings with limited standard options, treatment personalization must incorporate key factors such as patient preferences, performance status, and available clinical evidence to optimize outcomes.

Keywords

Rectal Cancer, Targeted Therapy, Local Therapy, Case Report

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是全球最常见的恶性肿瘤之一。2022 年全球癌症统计数据显示,其发病率位居所有癌种的第三位,死亡率位列第二,已成为重要的公共卫生负担[1]。在结直肠癌的精准诊疗中,RAS 野生型状态是决定是否采用抗 EGFR 靶向治疗的关键标志[2]。目前,临床实践已形成以分子检测为指导,融合靶向治疗、化疗及局部介入手段,并依托多学科协作(MDT)进行决策与执行的综合模式,充分体现了精准医疗在改善患者预后中的核心价值。

2. 病例资料

患者为 64 岁男性,2020 年 6 月因“无诱因出现大便性状改变,伴食欲减退及乏力”于我院门诊就诊。肠镜及病理检查提示(直肠)中分化腺癌。基因检测显示为 KRAS、NRAS 及 BRAF 野生型,错配修复功能完整(pMMR)。全腹增强 CT 发现肝内多发转移灶,伴肠周及骶前淋巴结转移。据此,患者被诊断为 IV 期(转移性)直肠腺癌。患者既往有高血压及 2 型糖尿病病史 20 年,无肝炎、结核、心脏病等系统性疾病史,无药物及食物过敏史,无手术、外伤及输血史。个人史无特殊,其父因“肠癌”去世。

3. 诊疗过程

一线治疗(2020-06 至 2021-04):患者于 2020-06-15 至 2020-09-07 接受了 7 个周期的一线治疗方案:FOLFIRI 方案化疗联合西妥昔单抗(爱必妥)。2020-10-06 因消化道穿孔,于 2020-10-14 行“姑息性直肠癌切除(Hartmann 术)+乙状结肠造口术”。术中见:直肠上端可触及约 4 cm 肿瘤,肠壁水肿明显,考虑直肠癌并穿孔,肝脏可触及多发转移肿瘤。病理:(直肠)中分化腺癌(溃疡型,大小 2.8 * 2 * 0.7 cm),侵达外膜,脉管癌栓(+).为寻求转化治疗,患者于 2020-11-25 至 2021-01-14 行 4 周期(总 8-11 周期)FOLFIRI

方案化疗联合西妥昔单抗(爱必妥)。2021-02 因 PICC 导管感染, 方案调整为伊立替康联合西妥昔单抗(累计至第 12 周期)。2021-03-03 对肝转移灶行姑息性高强度聚焦超声(HIFU)治疗。2021-04-20 复查显示肝转移瘤进展(PD), 一线治疗终止。

二线治疗(2021-04 至 2022-10): 2021-04-29 起, 患者接受二线治疗, 方案: XELOX 方案化疗联合贝伐珠单抗(安维汀), 共 5 周期。期间患者复查疗效评价: SD(缩小)。2021-07 复查疗效评价: PR。2021-08 于外院行肝转移瘤微波消融术, 后予以贝伐珠单抗联合卡培他滨维持治疗至 2022-10。2022-07-27 复查提示新发骨转移, 加用地舒单抗治疗, 并继续原方案维持。

三线治疗(2022-10 至 2023-01): 2022-10-14 PET/CT 提示肝右叶多发高代谢灶, 考虑肝转移瘤。疗效评价: PD。肝穿刺活检考虑源自肠道。于 2022-10-26 至 2022-12-07 行三线治疗, 患者因氟尿嘧啶耐受差, 更换方案: 奥沙利铂 + 雷替曲塞 + 贝伐珠单抗。3 周期后复查腹部 MRI 提示肝转移瘤较前增大, 疗效评价 PD。后因新型冠状病毒感染暂停治疗。

四线治疗(2023-01 至 2023-05): 2023-01-30 至 2023-03-31 行四线 5 周期治疗, 重新启用抗 EGFR 治疗, 具体方案: FOLFIRI 方案化疗联合西妥昔单抗。2023 年 4 月于外院再次行肝转移瘤微波消融术。2023-05-18 复查提示肝转移瘤再次增大, 疗效评价 PD。

五线与六线治疗(2023-05 至 2024-10): 自 2023-05 起, 患者行五线治疗瑞戈非尼联合恩沃利单抗期间多次复查, 提示患者肝内病灶缓慢进展, 自 2023-10 给予患者更换呋奎替尼联合恩沃利单抗, 为控制肝内病灶, 分别于 2023-10-25、2023-11-29、2024-01-03 行三次经导管肝动脉栓塞术(TAE)联合肝动脉灌注化疗(HAIC)。2023-12-21 复查曾一度显示肝转移瘤缩小, 2024-02 复查肝内病灶再次进展, 遂调整方案为贝伐珠单抗 + 恩沃利单抗 + TAS-102。2024-08-07 复查仍提示肝转移瘤增大, 于 2024-08-24 行肝转移瘤冷冻消融术。至 2024-10-16, 评估证实肝、肺转移灶均进展, 建议患者再次行 NGS 基因检测。

七线治疗(2024-10 至 2025-08): 患者再次完善 NGS 基因检测提示患者为 RAS、BRAF 野生型, 基于可能的抗 EGFR 再挑战策略, 患者于 2024-10-26 至 2024-12-27 接受七线治疗: FOLFIRI 联合靶向治疗(前 1 周期为贝伐珠单抗, 第 2 周期起更换为西妥昔单抗)。完成 5 周期后, 第 4 周期疗效评价: SD (缩小)。后因爱必妥 3 级皮肤毒性及化疗副反应, 调整治疗方案为 TAS-102 联合贝伐珠单抗, 后调整为伊立替康联合西妥昔单抗 β(恩立妥), 并持续口服 TAS-102。8 周期后复查评价: SD(稳定)。2025-05-30 行第 9 周期肝动脉灌注化疗。2025-06-04 行第 9 周期靶向治疗(贝伐珠单抗)。

重大不良事件: 2025-06-18, 患者因“反复发热、寒战 5 天”入院, 诊断为大肠埃希菌导致的脓毒血症, 经积极抗感染及支持治疗后控制。2025-08-07 门诊复查显示脓毒血症已好转, 并完成了第 10 周期的地舒单抗治疗。2025-09 全面复查提示患者胸腔积液, 肝内病灶较前大, 疗效评价: PD。后患者因反复感染未再行抗肿瘤治疗, 仅行地舒单抗保骨治疗, 对症支持治疗至今。

4. 讨论

结直肠癌是目前全球第三大常见癌症, 并且是第二大癌症致死原因[3] [4]。本病例报告展示了一例 RAS 野生型转移性结肠癌患者, 通过多线靶向治疗、化疗及局部介入手段的综合应用, 多次实现肿瘤缓解, 生存期超过五年, 充分体现了精准医疗在晚期结直肠癌管理中的价值, 同时也揭示了当前临床实践中所面临的挑战。

抗 EGFR 单克隆抗体(如西妥昔单抗)是 RAS 野生型转移性结直肠癌(mCRC)治疗的基石, 其疗效依赖于肿瘤 RAS 基因的野生型状态。若存在 RAS 突变, EGFR 信号通路下游将持续激活, 此时上游阻断不仅无效, 还可能因反馈机制带来不良影响[5]。因此, 治疗前对所有 mCRC 患者进行 RAS 基因检测已成为国际指南的强制推荐, 是实现精准治疗的首要步骤[6]。在不可切除的 RAS 野生型 mCRC 中, 西妥昔

单抗联合标准化疗(FOLFIRI/FOLFOX)是标准一线方案。关键 III 期研究(如 CRYSTAL)证实,该方案可显著延长无进展生存期(PFS)并提高客观缓解率(ORR) [7]。FIRE-3 研究的长期随访进一步表明,在左半 RAS 野生型患者中,西妥昔单抗联合化疗相较于贝伐珠单抗可带来显著的总生存期(OS)获益[5]。

本病例中,患者在后续治疗中多次尝试西妥昔单抗再挑战,并于七线治疗初期再次观察到疾病响应。这一现象与“RAS 克隆动态演变”理论相符。研究表明,抗 EGFR 治疗的获得性耐药机制具有异质性:在联合化疗时,耐药可能主要由转录组层面的适应性变化主导;而在单药维持或后续再挑战时,获得性 RAS/EGFR 等 MAPK 通路突变则可能成为主要机制[6]。本例患者前期接受西妥昔单抗联合化疗,可能诱导了非突变型耐药克隆;而在后续治疗间歇期,这些克隆可能因生长劣势而衰减,使得对药物敏感的野生型克隆再度占据优势,从而为再挑战提供了时间窗口。然而,这种响应通常短暂,提示其他耐药机制(如旁路激活或肿瘤微环境改变)可能随后发挥作用。这揭示了基于循环肿瘤 DNA (ctDNA)动态监测 RAS 突变等分子残留病灶(MRD)在指导再挑战时机中的潜在价值。

患者在六线治疗中采用恩沃利单抗,是基于以下考量:尽管其为 pMMR/MSS 型肿瘤,但临床前研究提示放疗可能改变肿瘤免疫微环境。当时有探索性临床试验正在研究恩沃利单抗联合放疗在局部晚期直肠癌中的价值(ChiCTR2400079718) [7]。本例患者肝转移灶曾接受多次局部治疗(消融、TACE),类似“原位疫苗接种”效应,理论上可能增强免疫治疗应答。然而,治疗期间未观察到客观缓解,可能反映了 pMMR/MSS 型结直肠癌对单一 PD-L1 抑制剂普遍不敏感的现实,也提示未来需探索更有效的联合策略(如联合抗血管生成药物或双特异性抗体)。

肝脏是结直肠癌最常见的转移部位,约 20%~25%的患者初诊时即合并肝转移,约半数患者在病程中发生肝转移。与其他肿瘤肝转移即视为终末阶段不同,结直肠癌肝转移(CRLM)具有独特的生物学行为:积极的局部治疗联合系统治疗可使部分患者实现长期生存甚至临床治愈。手术切除仍是可切除 CRLM 患者的根治性手段[8] [9]。本例患者在一线治疗期间发生消化道穿孔,因而接受姑息手术;后续若未发生该并发症,且在初始治疗有效的基础上,或可评估行直肠癌根治术联合肝转移灶切除以达到无疾病证据(NED)状态。芬兰一项全国性前瞻性研究表明,初始可切除患者接受根治性手术的中位 OS 达 82.8 个月,显著优于单纯系统治疗(23.5 个月);即使是初始不可切除经转化治疗后手术的患者,中位 OS 亦可达 80.4 个月[10]。

未行手术切除的考量:患者一线治疗期间因消化道穿孔行姑息手术,此后体力状态及肝功能储备均不适于大范围肝切除。此外,其肝转移灶在治疗过程中呈多发性、反复出现,非手术局部治疗更利于在控制病灶的同时保留肝实质,为后续系统治疗创造条件。

对于肝内寡转移灶(如直径 < 3 cm、数目有限),我们优先选择微波消融,因其创伤小、可重复性强,且 COLLISION 试验证实对于小体积结直肠癌肝转移,热消融的局部控制和总生存与手术切除相当,且并发症更低、住院时间更短[11]。当患者出现多发病灶或部分病灶位置临近大血管时,消融风险增高,遂转为伊立替康药物洗脱微球 TACE,旨在同时达到栓塞缺血和局部高浓度化疗的双重作用。该选择基于 CIREL 研究证据,即 TACE 作为全身治疗后的巩固手段,可进一步延长肝内病灶的控制时间[12]。此外,放疗有望提升免疫治疗在结直肠癌中的地位。目前,SPARKLE-L 研究(NCT06794086)正在探索 SBRT 联合 PD-1 单抗(信迪利单抗)在不可切除 CRLM 中的疗效与安全性,为局部治疗与免疫治疗的联合提供了新证据。对于严格筛选、仅限肝转移且系统治疗有效的不可切除患者,肝移植亦可提供长期生存机会。TransMet 研究显示,在系统治疗基础上联合肝移植,可将 5 年生存率从 13%提高至 57% [13]。

七线治疗后疾病再次进展,此时患者已历经多线治疗,体能状态下降,且可能累积了多重耐药机制。后续频繁更换治疗方案(如尝试瑞戈非尼、呋喹替尼等)主要基于以下原因:(1) 缺乏标准后线方案:在后

线治疗中,指南仅推荐一些具有有限证据的药物,疗效不确定性大;(2) 患者个体情况变化:每次进展时患者的病灶分布、症状负担及器官功能均不同,需重新评估治疗目标(如姑息减症 vs. 争取时间);(3) 尝试跨线再挑战:基于前述克隆动态假设,在无治疗间歇后再次引入曾有效的药物(如西妥昔单抗)仍可能短暂控制疾病。这反映了晚期结直肠癌后线治疗的现实困境,也凸显了基于 ctDNA 的实时分子分型在指导精准序贯治疗中的紧迫性。

本病例展示了一例 RAS 野生型转移性直肠癌患者,通过多线靶向治疗、化疗及局部介入手段的综合应用,多次实现肿瘤缓解,生存期超过五年,充分体现了精准医疗在晚期结直肠癌管理中的价值,同时也揭示了当前临床实践中所面临的挑战。未来的方向应侧重于利用液体活检动态监测耐药克隆演变,从而指导再挑战时机,并探索免疫联合治疗在 pMMR/MSS 型患者中的增效策略。唯有通过更精细的分子分型与更个体化的治疗组合,才能为晚期结直肠癌患者赢得更长的生存时间与更好的生活质量。

声 明

该病例报道已获得患者的知情同意,所有诊疗信息的发布均遵循伦理规范。

参考文献

- [1] Zheng, R.S., Chen, R., Han, B.F., Wang, S.M., Li, L., Sun, K.X., *et al.* (2024) [Cancer Incidence and Mortality in China, 2022]. *Chinese Journal of Oncology*, **46**, 221-231.
- [2] Sütçüoğlu, O., Yıldırım, H.Ç., Almuradova, E., Günenç, D. and Yalçın, Ş. (2025) RAS Mutations in Advanced Colorectal Cancer: Mechanisms, Clinical Implications, and Novel Therapeutic Approaches. *Medicina*, **61**, Article 1202. <https://doi.org/10.3390/medicina61071202>
- [3] Yue, B., Lu, Z., Zong, D., Hu, Y. and Yang, Z. (2025) Global, Regional, and National Burden of Early-Onset and Late-Onset Colorectal Cancer Attributable to High Body-Mass Index from 1990 to 2021: A Trend Analysis and Forecasts up to 2040 Based on the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Gastroenterology*, **25**, Article No. 816. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-04432-7>
- [4] Matsui, Y., Hamada, M., Matsumi, Y., Sekimoto, M., Ishida, M., Satake, H., *et al.* (2022) Curative Resection of Ureteral Metastasis of Rectal Cancer: A Case Report and Review of Literature. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **15**, 151-156. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01568-3>
- [5] Pakvisal, N., Goldberg, R.M., Sathitruangsak, C., Silaphong, W., Faengmon, S., Teeyapun, N., *et al.* (2025) Overall Survival with Frontline vs Subsequent Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapies in Unresectable, RAS/BRAF Wild-Type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, **16**, Article ID: 102076. <https://doi.org/10.5306/wjco.v16.i3.102076>
- [6] Parseghian, C.M., Sun, R., Woods, M., Napolitano, S., Lee, H.M., Alshenaifi, J., *et al.* (2023) Resistance Mechanisms to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer Vary by Regimen and Line of Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 460-471. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01423>
- [7] Liu, Y., Wang, J., Fang, Y., Deng, Y., Hu, C., Fan, Q., *et al.* (2025) The Efficacy and Safety of Suvemcitug, Envafoleimab, and FOLFIRI in Microsatellite-Stable or Mismatch Repair-Proficient Colorectal Cancer: Preliminary Results of a Phase 2 Study. *International Journal of Colorectal Disease*, **40**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1007/s00384-025-04806-z>
- [8] 朱德祥, 任黎. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2025 版) [J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(8): 1565-1588.
- [9] Salgado Fernández, M., Reboredo López, M., Covela Rúa, M., Candamio, S., González-Villarreal, P., Sánchez-Cousido, L.F., *et al.* (2024) Rechallenge with Anti-EGFR Treatment in RAS/BRAF Wt Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Real Clinical Practice: Experience of the GITuD Group. *Targeted Oncology*, **19**, 565-573. <https://doi.org/10.1007/s11523-024-01062-z>
- [10] Di Carlo, I. and Toro, A. (2013) Future Challenges for the Treatment of Liver Tumors. *Future Oncology*, **9**, 481-483. <https://doi.org/10.2217/fon.13.20>
- [11] Puijk, R.S., Ruarus, A.H., Vroomen, L.G.P.H., van Tilborg, A.A.J.M., Scheffer, H.J., Nielsen, K., *et al.* (2018) Colorectal Liver Metastases: Surgery versus Thermal Ablation (COLLISION)—A Phase III Single-Blind Prospective Randomized Controlled Trial. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 821. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4716-8>
- [12] Arnold, D., Pereira, P.L., Iezzi, R., Gjoreski, A., Spiliopoulos, S., Helmberger, T., *et al.* (2025) Transarterial

Chemoembolisation with Irinotecan (Irinotecan-Tace) as Salvage or Post-Inductive Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases: Effectiveness Results from the CIREL Study. *ESMO Open*, **10**, Article ID: 104292.
<https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104292>

- [13] Adam, R., Piedvache, C., Chiche, L., Adam, J.P., Salamé, E., Bucur, P., *et al.* (2024) Liver Transplantation plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone in Patients with Permanently Unresectable Colorectal Liver Metastases (Trans-Met): Results from a Multi-Centre, Open-Label, Prospective, Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **404**, 1107-1118.