

# 乙状结肠癌肝转移并发肝内胆管癌一例

朱冲\*, 黄晓娴, 蒋泉#, 李强#

暨南大学附属第一医院肝胆外科, 广东 广州

收稿日期: 2026年2月18日; 录用日期: 2026年3月11日; 发布日期: 2026年3月19日

## 摘要

大约一半的结直肠癌患者发生肝转移, 而结直肠癌肝转移并发肝内胆管癌极为罕见。我们在此报道一例49岁男性, 3年前外院检查发现肝脏肿物。术前根据患者辅助检查, 诊断为结肠中分化腺癌, 而肝内病变考虑为结肠癌肝转移。我们为其进行了手术治疗, 结直肠癌肝转移并发肝内胆管癌诊断通过术后病理学证实。针对该例患者, 我们采用mFOLFOX6联合贝伐珠单抗的治疗策略, 近期取得良好效果, 肿瘤标志物和影像学未见复发迹象, 目前无病生存期 > 11个月, 这种治疗方式可为类似患者提供一定的参考意义。同时当我们在结直肠癌患者的肝脏中检测到实性病变时应怀疑肝内胆管癌的可能性。我们在诊断转移性肿瘤时, 也应该将多原发性肿瘤的可能性作为鉴别诊断, 并进行系统综合治疗。

## 关键词

结直肠癌肝转移, 肝内胆管细胞癌, 多原发癌

# A Case Report of Sigmoid Colon Cancer with Liver Metastasis Complicated by Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Chong Zhu\*, Xiaoxian Huang, Quan Jiang#, Qiang Li#

Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: February 18, 2026; accepted: March 11, 2026; published: March 19, 2026

## Abstract

Approximately half of patients with colorectal cancer develop liver metastases. However, the

\*第一作者。

#共同通讯作者。

文章引用: 朱冲, 黄晓娴, 蒋泉, 李强. 乙状结肠癌肝转移并发肝内胆管癌一例[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2026, 14(2): 129-137. DOI: 10.12677/acrem.2026.142017

coexistence of colorectal cancer liver metastasis and intrahepatic cholangiocarcinoma is extremely rare. We report a case of a 49-year-old male patient with a liver mass detected at an outside hospital three years ago. Preoperative evaluation led to a diagnosis of moderately differentiated adenocarcinoma of the colon, and the hepatic lesion was initially considered liver metastasis from colorectal cancer. The patient underwent surgical treatment, and the diagnosis of colorectal cancer liver metastasis complicated by intrahepatic cholangiocarcinoma was confirmed by postoperative pathology. The patient was treated with mFOLFOX6 combined with bevacizumab, achieving a favorable short-term response. No tumor recurrence was observed on tumor marker testing or imaging. The disease-free survival exceeds 11 months. This therapeutic strategy may provide a reference for similar cases. When a solid hepatic lesion is detected in patients with colorectal cancer, the possibility of intrahepatic cholangiocarcinoma should be considered. In the diagnosis of metastatic tumors, multiple primary malignancies should also be included in the differential diagnosis, and comprehensive systemic treatment should be administered.

## Keywords

Colorectal Cancer Liver Metastasis, Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Multiple Primary Cancers

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. 引言

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是全球最常见的消化道恶性肿瘤,肝脏是结直肠癌转移最常见的部位,大约有 50%的肠癌患者伴有肝转移[1]。临床上结直肠癌肝转移并发肝内胆管癌极为少见,我们在此报道一例乙状结肠癌肝转移并发肝内胆管癌患者的诊治经过,以期对该类患者的临床诊断、治疗及预后判断提供参考。

## 2. 案例介绍

患者男性,49岁,于2023年6月14日至我院就诊,3年前于外院检查发现肝脏肿物,肝脏彩超提示:肝右前叶实性局灶性病变,因无明显症状,患者未予重视,未进一步治疗。1月前外院行上腹部MR提示肝S4段结节性病变,性质待定。既往高血压病史7年,糖尿病2年,口服药物治疗,血压及血糖控制可,家族无类似病史,体格检查无异常。

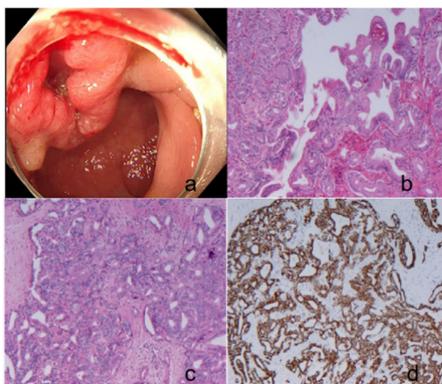
2023年6月15日入院检查:①实验室检查:乙肝小三阳(HBsAg、抗-HBe、抗-HBc阳性),完善乙肝病毒定量(HBV-DNA)检测显示载量低于检测下限,其他血清生化检查正常,包括甲胎蛋白(AFP),3.11 ng/ml;癌胚抗原(CEA),3.46 ng/ml;糖链抗原 19-9(CA19-9),13.0 ng/ml;总胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶和 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶等。②肝胆胰脾彩超:脂肪肝;肝右前叶(S5)低回声结节,性质待定。③肠镜检查显示乙状结肠距肛门边缘20 cm处见隆起性病变(见图1(a)),病理活检可诊断为(乙状结肠)中分化腺癌。④肝磁共振成像(MRI)显示肝段2(S2, 1\*0.4 cm)、肝段4(S2, 2\*2.5\*2 cm)和肝段5(S5, 1.2\*0.6 cm)。⑤正电子发射断层扫描和计算机断层扫描(PET/CT)检查提示:乙状结肠局部肠管增厚并软组织肿块形成,糖代谢增高,符合结肠癌改变;肝S4/S6多发结节,糖代谢增高,考虑肝转移。

术前根据患者辅助检查,考虑肝内病变为结肠癌肝转移,肝脏无明显肝硬化、纤维化等影像学表现,评估为慢性乙肝病毒携带状态,无手术禁忌。术前即给予核苷类抗病毒药物恩替卡韦(0.5 mg, qd)预防性抗病毒治疗。于2023年6月19日行腹腔镜乙状结肠腺癌根治术+腹腔镜下肝多发转移癌切除术+化

学药物腹腔灌注术。术中我们切除了一段病变的乙状结肠，发现肿瘤位于乙状结肠下段，大小约为 3.0\*2.0\*2.0 cm，已侵至浆膜层。然后，通过腹腔注射生理盐水和洛铂(Lobaplatin)进行局部化疗 20 分钟。在腹腔灌注洛铂化疗时，严格控制给药剂量与灌注时间，避免药物经门静脉吸收加重肝脏负担。术中精准切除肿瘤，最大程度地保留正常肝组织，减少肝脏缺血再灌注损伤。同时控制麻醉药物肝损伤风险，维持血压、血糖稳定，减少肝细胞应激损伤。肝脏表面可见多个肿块，较大位于 S4 段，大小约为 4.0\*3.0 cm，我们切除了 S6、S5、S4 和 S2(2 个)段的肝脏肿块，盆腔、腹壁和肠系膜均未发现转移病灶。术后继续予恩替卡韦抗病毒治疗，持续监测肝功能、HBV-DNA 载量，患者术后肝功能呈一过性升高，经保肝对症治疗后于术后第 7 天恢复正常，HBV-DNA 始终维持在检测下限以下，无乙肝病毒再激活迹象，患者术后恢复良好，并于术后第 11 天出院。

令我们惊讶的是，术后病理显示肝 S4 段肿物为中分化肝内胆管癌，其免疫组化 CK7(+)。胆管癌样本基因检测显示存在 FGFR2 基因重排和 PTEN 基因突变，乙状结肠癌样本基因检测显示无 KRAS、NRAS 或 BRAF 基因突变。因此，最终该患者最终的诊断为乙状结肠中分化腺癌(pT3N2aM1a, IV期)；肝内中分化胆管细胞癌(pT1aN0M0, Ia 期)；肝转移性腺癌。术后 1 个月开始后续治疗，在化疗前再次评估乙肝病毒状态，HBV-DNA 仍为阴性，肝功能正常，继续予恩替卡韦全程抗病毒治疗，覆盖整个化疗周期。分别于 2023 年 7 月 27 日、2023 年 8 月 30 日行经肝动脉化疗栓塞术(TACE, Transcatheter Arterial Chemoembolization)+ 经肝动脉灌注化疗(Hepatic Artery Infusion Chemotherapy, HAIC)，采用 mFOLFOX6 方案，同期行靶向治疗(西妥昔单抗)，每次间隔约 3 周。在用药过程中患者出现典型的皮疹过敏反应，伴局部瘙痒，且皮疹发作与西妥昔单抗给药存在明确时间关联性，排除化疗药物、其他致敏原诱发的过敏反应，判定为西妥昔单抗相关剂量限制性不良反应。经抗过敏对症处理后症状稍有缓解，考虑继续使用可能引发更严重的皮肤毒性或全身过敏反应，影响化疗周期的顺利推进，因此终止西妥昔单抗治疗，更换为贝伐珠单抗。两次灌注后行 6 程 mFOLFOX6 静脉化疗联合靶向治疗(贝伐珠单抗)。

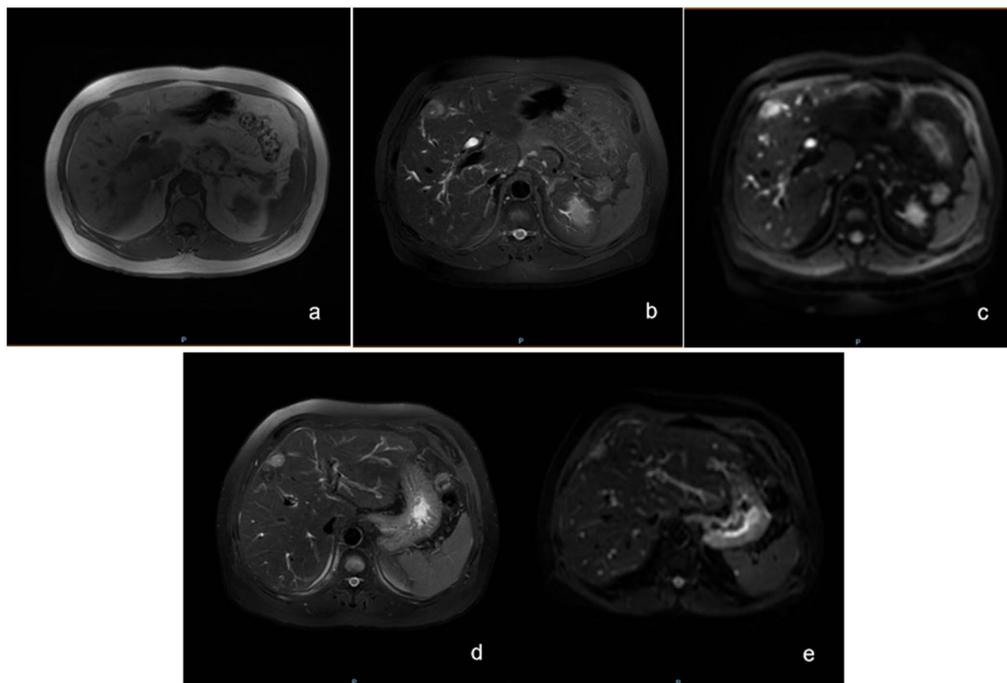
在化疗期间将肝功能、HBV-DNA 定量纳入常规监测指标，同时在 TACE+HAIC 局部化疗后 72 h 内加做 1 次肝功能检测，及时发现化疗药物、栓塞治疗导致的肝损伤与病毒再激活迹象。针对奥沙利铂可能的肝毒性，化疗期间同步予保肝药物(多烯磷脂酰胆碱)对症支持，减轻化疗药物肝细胞毒性。患者全程 2 次局部灌注化疗 + 6 程静脉化疗期间，肝功能始终维持在正常范围，HBV-DNA 持续低于检测下限，未出现乙肝病毒再激活、肝功能衰竭等不良事件。术后定期随访，肿瘤标志物和影像学未见复发迹象(图 2)，无病生存期 > 11 个月。



注：(a) 肠镜显示乙状结肠距肛缘 20 cm 处有凸起的病变；(b) S5 至 S6 肿瘤提示中度分化腺癌(H&E 染色 × 100)；(c) S4 肿瘤提示中分化肝内胆管癌(H&E 染色×100)；(d) 肿瘤 CK7(+) (免疫组化 × 100)。

**Figure 1.** Preoperative colonoscopy and postoperative pathology

**图 1.** 术前肠镜及术后病理



注: (a)~(c) 术前肝脏 S4 段异常信号影, T1WI 低信号, T2WI 稍高信号, DWI 弥散受限; (d)~(e) 术后 10 个月显示肝脏 S4 段异常信号影, T1WI 低信号, T2WI 等高信号, DWI 未见弥散受限。

**Figure 2.** Preoperative and 10-month postoperative contrast-enhanced abdominal MRI with gadoxetate disodium (Primovist)

**图 2.** 腹部普美显增强 MRI 术前及术后 10 个月对比

### 3. 讨论

#### 3.1. ICC 与 CRC 肝转移的临床诊疗现状

肝内胆管细胞癌(Intrahepatic Cholangiocarcinoma, ICC)是一种相对罕见的原发性肝癌,仅占肝脏恶性肿瘤的5%~10%,由于其具有高度侵袭性、异质性,患者的整体生存状况较其他肝内肿瘤差[2][3]。近年来,多原发癌的发病率有所增加[4],ICC有时合并其他肿瘤,如肝癌、淋巴瘤、肾细胞癌等[5]-[7]。临床上结肠癌肝转移合并肝内胆管癌极为少见,我们检索了国内外常用数据库,仅有3例相关文献报道[8]-[10]。多数ICC由于起病隐匿并且无特征性临床症状,导致早期难以诊断,因此多在疾病的晚期才被确诊,进而导致患者预后不良[11]。

导致ICC的病因尚不清楚,明确的危险因素包括原发性硬化性胆管炎、肝内胆管结石、肝硬化和肝炎病毒感染,其他可能的危险因素包括吸烟、糖尿病、胆结石等。尽管这些危险因素与一部分患者有关,但大多数病例是散发的[12][13]。韩国的一项研究表明,HBV感染与ICC之间有很强的相关性([OR] 2.3, [95% CI] 1.6~3.3)[14],我们回顾性分析该患者ICC的病因,最有可能是感染乙型肝炎病毒。血清标志物CA19-9是ICC使用最广泛的血清标志物,该患者ICC诊断较为困难,其CA19-9及CEA正常,腹部彩超及PET-CT等影像学检查均未提示胆管癌,所以该病例术前仅诊断为结肠癌肝转移,而肝内胆管癌的诊断主要依靠术后病理。ICC患者的预后相对较差,手术切除是治疗ICC唯一根治性的方法,但其术后复发率较高[15][16],术后辅助治疗来优化全身复发的策略可能会为这种疾病提供益处并影响长期生存结局。然而ICC辅助治疗的应用存在重大争议,目前仍缺乏随机III期试验来帮助提供明确的建议[16][17]。吉西他滨联合顺铂化疗双联疗法被认为是ICC晚期患者的一线标准治疗[18],有研究报道FOLFOX可被

视为顺铂和吉西他滨治疗进展后的二线化疗方案，对胆管癌患者总生存率有所提高[19]。

CRC 是第三大常见的癌症类型，也是癌症死亡的第二大常见原因[20]。肝脏因独特的门静脉循环解剖结构和丰富的营养微环境，成为 CRC 血行转移最主要的靶器官，大约有 15%~20%的 CRC 患者在确诊时合并了肝转移，肝转移也是 CRC 患者最主要的死亡原因[1][21]，手术是唯一的根治性治疗方法。对于可切除的 CRC 肝转移患者，一线治疗方案通常为术后辅助化疗方案，包括氟尿嘧啶(5-FU)和亚叶酸联合伊立替康(FOLFIRI)或奥沙利铂(FOLFOX)。贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子单克隆抗体，在对抗转移性结直肠癌方面显示出良好的临床活性。Yamazaki K 等的研究表明，辅助改良输注氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂(mFOLFOX6)联合贝伐珠单抗被认为是转移性结直肠癌的一线全身治疗，与单独手术相比，该方案可改善因 CRC 肝转移而接受肝切除术治疗的患者的无病生存期(DFS)和总生存期(OS) [22]。

### 3.2. 术前 MRI 和 PET/CT 回顾性分析：ICC 病灶与转移灶的影像学异同点及术前鉴别可能性

#### 3.2.1. ICC 病灶与 CRC 肝转移灶的影像学特征异同点

相同点：肝内胆管癌(ICC)病灶(肝 S4 段)与结直肠癌肝转移灶(肝 S2、S5、S6 段)在术前 MRI 和 PET/CT 上具有共性表现：① MRI 上两者均表现为实性结节，T1WI 呈低信号、T2WI 呈稍高信号，DWI 均见弥散受限，提示病灶均为实性恶性肿瘤，细胞密度高、水分子扩散受抑，符合恶性肿瘤弥散特征；② PET/CT 上均表现为 18F-FDG 摄取异常增高，SUV 值均高于正常肝组织，符合恶性肿瘤高糖代谢特点，但无法通过糖代谢是否增高进行初步区分。③ 病灶均为肝内多发散在分布，无明确沿胆管走行分布特点，这是术前难以鉴别的核心原因之一。

不同点：① 病灶形态：ICC 病灶(肝 S4 段，2\*2.5\*2 cm)为类圆形结节，边界相对模糊，MRI 增强扫描呈渐进性强化(动脉期轻度强化，门脉期、延迟期持续强化)，符合肝内胆管癌的典型强化特点；而结直肠癌肝转移灶(S2 段 1\*0.4 cm、S5 段 1.2\*0.6 cm)为小结节状，边界相对清晰，MRI 增强扫描呈环形强化(动脉期边缘强化，门脉期强化向中心填充不明显)，为结直肠癌肝转移的典型强化特征。② 病灶周围改变：ICC 病灶周围可见肝内胆管轻度扩张，而转移灶周围无胆管扩张表现，为两者重要的影像学差异；③ PET/CT 糖代谢分布：ICC 病灶的糖代谢呈均匀性增高，而转移灶的糖代谢呈边缘性增高，中心可见轻度代谢减低区。

#### 3.2.2. 术前鉴别诊断的可行性与漏诊原因分析

术前影像学对 ICC 病灶与结直肠癌肝转移灶的鉴别具有潜在可行性，但受限于病灶大小、影像学检查的解读侧重点，本次病例术前未实现鉴别。从可行性来看，本次回顾性分析证实，通过 MRI 增强扫描的强化方式(ICC 渐进性强化 vs 转移灶环形强化)、病灶周围胆管改变(ICC 伴胆管扩张 vs 转移灶无胆管扩张)可作为核心鉴别要点，结合 PET/CT 的糖代谢分布特点，能对两者进行初步区分，具备明确的临床可行性。但本次病例中，临床术前影像学解读的侧重点为结直肠癌肝转移的排查，未对肝 S4 段病灶的强化方式、胆管扩张等细节进行针对性分析，且部分转移灶较小，影像学特征不典型，导致术前未考虑 ICC 的可能性。此外，若术前结合多模态影像重建、影像科与肝胆外科的多学科会诊(MDT)，对肝内实性病灶进行逐一分析，可显著提高 ICC 与转移灶的术前鉴别率，减少漏诊。

术前漏诊原因分析：① 临床思维局限：术前患者已确诊乙状结肠腺癌，临床优先考虑肝内多发病灶为 CRC 肝转移，未纳入多原发癌、双原发恶性肿瘤的鉴别诊断，忽略了 ICC 的可能性；② 病灶与临床指标非典型性：患者 ICC 病灶较小，无腹痛、黄疸、CA19-9 升高等典型临床表现与实验室检查异常，病灶周围胆管扩张征象轻微，容易被忽略；③ 影像解读侧重点偏差：术前影像解读重点关注病灶的数量、分布与可切除性，以手术方案制定为核心目标，未对每一枚病灶的细微影像特征进行针对性分析，导致 ICC 病灶的特异性征象被遗漏。

### 3.3. 基因检测结果的临床指导意义

#### 3.3.1. 整体基因检测结果的临床指导意义

本次对患者乙状结肠癌病灶、肝内胆管癌病灶分别行独立基因检测，两个病灶的基因谱完全不同，从分子层面进一步证实患者为双原发恶性肿瘤。① 乙状结肠癌样本无 KRAS、NRAS、BRAF 基因突变，明确了患者对抗 EGFR 单抗(西妥昔单抗)的敏感性，为术后初始靶向治疗选择西妥昔单抗提供了核心基因依据，仅因用药后过敏反应更换为贝伐珠单抗。其次，无上述基因突变提示患者结直肠癌恶性程度相对较低，对氟尿嘧啶类为基础的 mFOLFOX6 方案化疗敏感性高，预后相对良好，为术后辅助化疗方案选择提供了循证支持。② 肝内胆管癌样本存在 FGFR2 基因重排和 PTEN 基因突变，FGFR2 重排为肝内胆管癌的特异性驱动基因突变，为患者后续的靶向治疗提供了精准方向。PTEN 基因突变参与肿瘤细胞的增殖、凋亡与侵袭调控，该突变提示肝内胆管癌具有一定的侵袭性，术后复发风险更高，需加强术后随访监测，且在治疗中需兼顾抗血管生成、抑制肿瘤侵袭的治疗策略，与贝伐珠单抗的应用形成协同。

#### 3.3.2. FGFR2 基因重排对未来潜在治疗选择的影响

FGFR2 基因重排是肝内胆管癌的特异性靶点之一，检出率约 10%~15%，该突变的检出为患者未来疾病进展后的二线及后线精准靶向治疗提供了重要选择，具有明确的临床指导价值。目前，高选择性 FGFR 抑制剂佩米替尼已在国内获批用于既往接受过至少一种系统性治疗、携带 FGFR2 融合或重排的晚期胆管癌患者，是国内首个获批的胆管癌靶向药物；英菲格拉替尼、福巴替尼等多款 FGFR 抑制剂也已在国际获批该适应症。多项 II/III 期临床研究证实，FGFR 抑制剂对 FGFR2 重排的晚期胆管癌患者，客观缓解率 (ORR) 可达 35%~45%，中位无进展生存期 (PFS) 可达 6~9 个月，显著优于传统二线化疗，为患者术后若出现胆管癌复发/转移提供了高效、低毒的标准治疗方案。

为联合治疗策略提供明确的靶点方向，若患者未来出现双肿瘤复发进展，可基于 FGFR2 重排制定多维度联合治疗方案：① 靶向 + 化疗联合：FGFR 抑制剂联合 mFOLFOX6 方案化疗，可同时抑制胆管癌 FGFR2 驱动通路及结直肠癌增殖通路，实现双肿瘤协同控制；② 靶向 + 抗血管生成联合：FGFR 抑制剂联合贝伐珠单抗，同时作用于肝内胆管癌的 FGFR2 通路及结直肠癌的增殖、血管新生通路，发挥协同抗肿瘤效应，已有临床研究证实该联合方案可显著提高晚期胆管癌患者的治疗效率；③ 双靶点联合：针对患者同时存在的 PTEN 突变，可采用 FGFR 抑制剂联合 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂，实现双靶点协同抑制，克服 FGFR 抑制剂的原发或继发性耐药。

为后续治疗提供临床研究入组：FGFR2 重排是胆管癌领域新药研发最热门的靶点之一，目前国内有针对 FGFR2 重排胆管癌的新药临床研究正在开展，包括新一代 FGFR 抑制剂、FGFR 抗体药物偶联物 (ADC)、双特异性抗体等，若患者未来出现现有获批药物耐药，患者可凭借 FGFR2 重排的基因特征，入组针对 FGFR 靶点的新型药物临床研究，为疾病进展后的治疗提供更多可能性。

随访与监测重点：FGFR2 重排的肝内胆管癌术后复发风险相对较高，临床需将肝脏 MRI、FGFR2 基因的循环肿瘤 DNA (ctDNA) 检测纳入患者长期随访方案，及时发现肿瘤复发与靶点突变状态改变，为临床干预争取窗口期。同时可通过动态监测 FGFR2 融合丰度变化，评估治疗效果，为后续治疗调整提供依据。

### 3.4. 多原发癌的流行病学与发病机制

多原发癌 (Multiple Primary Cancers, MPC) 是指在同一患者的同一器官或多个单独的器官和组织中存在两个或多个不同的原发性恶性肿瘤。由于多原发癌较为罕见，且缺乏敏感和特异的诊断标志物，很容易被误认为转移或肿瘤复发，常常导致误诊或漏诊，可能使患者错过最佳治疗时机。MPC 的发生率通常

在 2%到 17%之间,虽然比肿瘤转移或复发少见,但随着诊断水平的提高其发病率正在逐渐上升,尤其是在胃肠道恶性肿瘤中[23]。

多原发癌的发病机制复杂,通常涉及多种因素的相互作用。最近的研究发现导致 MPC 病因的几个因素包括:(1) 遗传因素;多原发癌的发生与遗传突变密切相关,与一般人群相比,有癌症家族史的患者发生其他癌症的风险显著增加。具体而言,某些基因的突变,特别是那些与细胞周期调控、DNA 修复以及与致癌物代谢相关的基因。其次 DNA 甲基化、微卫星不稳定性以及基因的单核苷酸多态性在多原发癌进展中也发挥一定的作用[24]。(2) 生活方式和环境因素。不良的生活方式如吸烟、酗酒和肥胖等,也显著导致 MPC 的发生。此外,长期暴露于化学致癌物、紫外线辐射及某些病毒(如 HPV、HBV)感染也与多原发癌的发生密切相关。这些环境因素可协同遗传易感性,加剧 DNA 损伤累积,促进肿瘤的发生[25]-[27]。值得注意的是,慢性炎症在多原发癌的发生发展中亦扮演重要角色,如萎缩性胃炎、溃疡性结肠炎等癌前病变可显著增加多重肿瘤风险。因此,改善生活方式,避免高危环境暴露,对高危人群尤为重要。我们在初步诊断和随访期间,必须结合体格检查、影像学和病理学等多学科来全面评估患者的病情,提高临床医生的警惕性和对该病的准确诊断至关重要。对于高危人群,如老年人、男性、酗酒或吸烟者、有肿瘤家族史者以及接受过放射治疗的患者,应特别重视监测和随访。

### 3.5. 双原发癌背景下的治疗策略选择与临床考量

本例告诉我们,我们在诊断转移性肿瘤时需要注意多原发肿瘤的可能性。因此,该例针对乙状结肠癌肝转移,mFOLFOX6 方案是转移性结直肠癌一线标准化疗方案,可通过细胞毒性作用抑制结肠腺癌细胞的 DNA 合成与增殖,且该方案经临床证实能显著改善结直肠癌肝转移患者的无病生存期和总生存期,适配患者乙状结肠癌IV期伴肝转移的疾病分期需求。针对肝内胆管癌,吉西他滨联合顺铂的标准方案与结直肠癌的一线治疗方案无协同性,而临床研究证实 FOLFOX 方案可作为胆管癌患者经一线方案治疗进展后的二线方案,能提高胆管癌患者的总生存率,且 mFOLFOX6 方案的化疗毒性相对温和,避免双方案叠加导致的化疗毒性倍增,可在耐受范围内实现对肝内胆管癌的控制,兼顾双肿瘤治疗的有效性与安全性。

贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体,它与西妥昔单抗(抗 EGFR 单抗)作用靶点不同,无皮疹过敏的交叉反应,可快速衔接靶向治疗,保证全身治疗的连续性。同时该患者乙状结肠癌样本基因检测显示无 KRAS、NRAS、BRAF 基因突变,虽为西妥昔单抗的适用靶点特征,但因过敏反应无法耐受,而贝伐珠单抗的临床应用无需依赖上述 RAS/BRAF 基因状态,对该患者具有明确适用性。此外,针对结直肠癌肝转移合并肝内胆管癌的双原发癌背景,贝伐珠单抗的抗血管生成作用可同时作用于两种肿瘤的微环境,抑制肿瘤血管新生,相较于西妥昔单抗单一针对结直肠癌的 EGFR 通路,更适配该患者的双肿瘤治疗需求。

在双原发癌背景下,患者肝脏存在胆管癌原发病灶与结直肠癌转移灶,患者术后先后接受了两次 TACE + HAIC 局部治疗,需选择能同时作用于两种肿瘤的全身化疗方案。mFOLFOX6 为改良的氟尿嘧啶持续输注方案,相较于传统 FOLFOX 方案,胃肠道毒性、骨髓抑制发生率更低,患者耐受性更好。本例患者合并高血压、糖尿病、乙肝小三阳等基础疾病,该方案温和的毒性谱可最大程度减少对基础疾病的影响,可长期联合靶向药物治疗,保障术后辅助治疗全程顺利完成。mFOLFOX6 方案的作用机制覆盖两种肿瘤的细胞增殖通路,同时静脉全身化疗的给药方式可覆盖肝外全身潜在微转移灶的有效覆盖,避免单一部位治疗的局限性。因此我们采用 mFOLFOX6 联合贝伐珠单抗的治疗策略,发挥化疗联合靶向的协同抗肿瘤作用,近期取得良好效果。这种治疗方式可为类似患者提供一定的参考意义。但此类患者的远期肿瘤复发仍然是一个值得深入探讨的问题。

## 声 明

本文作者均声明不存在利益冲突。我们已获得患者为其病例资料用于本研究发表的书面知情同意书，同意将其匿名化处理的病例信息用于本研究发表。

## 参考文献

- [1] Tsilimigras, D.I., Brodt, P., Clavien, P., Muschel, R.J., D'Angelica, M.I., Endo, I., *et al.* (2021) Liver metastases. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00261-6>
- [2] Razumilava, N. and Gores, G.J. (2014) Cholangiocarcinoma. *The Lancet*, **383**, 2168-2179. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61903-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61903-0)
- [3] Patel, T. (2001) Increasing Incidence and Mortality of Primary Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*, **33**, 1353-1357. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.25087>
- [4] Lv, M., Zhang, X., Shen, Y., Wang, F., Yang, J., Wang, B., *et al.* (2017) Clinical Analysis and Prognosis of Synchronous and Metachronous Multiple Primary Malignant Tumors. *Medicine*, **96**, e6799. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006799>
- [5] Wu, C., Bai, D., Jiang, G. and Jin, S. (2014) Synchronous Double Cancers of Primary Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *World Journal of Surgical Oncology*, **12**, Article No. 337. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-337>
- [6] Fwu, C., Chien, Y., You, S., Nelson, K.E., Kirk, G.D., Kuo, H., *et al.* (2011) Hepatitis B Virus Infection and Risk of Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Non-Hodgkin Lymphoma. *Hepatology*, **53**, 1217-1225. <https://doi.org/10.1002/hep.24150>
- [7] Levy, B.F., Nisar, A. and Karanjia, N.D. (2006) Cholangiocarcinoma, Renal Cell Carcinoma and Parathyroid Adenoma Found Synchronously in a Patient on Long-Term Methotrexate. *HPB*, **8**, 151-153. <https://doi.org/10.1080/13651820410016705>
- [8] Cheng, X., Zhao, F., Chen, D., Yang, P., Zhong, W., Xu, X., *et al.* (2018) Successful Treatment of Colorectal Liver Metastasis Harboring Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Medicine*, **97**, e13751. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000013751>
- [9] Akabane, S., Ohira, M., Kobayashi, T., Kuroda, S., Tanimine, N., Shimizu, S., *et al.* (2016) Intrahepatic Cholangiocarcinoma Coinciding with a Liver Metastasis from a Rectal Carcinoma: A Case Report. *Surgical Case Reports*, **2**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/s40792-016-0222-x>
- [10] Pintea, B., Di Tommaso, L., Destro, A. and Roncalli, M. (2013) Combined Hepatocellular Carcinoma—Cholangiocarcinoma Harboring a Metastasis of Colon Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **22**, 341-343.
- [11] Banales, J.M., Cardinale, V., Carpino, G., Marzioni, M., Andersen, J.B., Invernizzi, P., *et al.* (2016) Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives Consensus Statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 261-280. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51>
- [12] Khan, S.A., Davidson, B.R., Goldin, R.D., Heaton, N., Karani, J., Pereira, S.P., *et al.* (2012) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma: An Update. *Gut*, **61**, 1657-1669. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301748>
- [13] Ilyas, S.I. and Gores, G.J. (2013) Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, **145**, 1215-1229. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.013>
- [14] Lee, T.Y., Lee, S.S., Jung, S.W., Jeon, S.H., Yun, S., Oh, H., *et al.* (2008) Hepatitis B Virus Infection and Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Korea: A Case-Control Study. *The American Journal of Gastroenterology*, **103**, 1716-1720. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01796.x>
- [15] Spolverato, G., Kim, Y., Alexandrescu, S., Marques, H.P., Lamelas, J., Aldrighetti, L., *et al.* (2015) Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 235-243. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4642-9>
- [16] Mavros, M.N., Economopoulos, K.P., Alexiou, V.G. and Pawlik, T.M. (2014) Treatment and Prognosis for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Surgery*, **149**, 565-574. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.5137>
- [17] Horgan, A.M., Amir, E., Walter, T. and Knox, J.J. (2012) Adjuvant Therapy in the Treatment of Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 1934-1940. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.5381>
- [18] Valle, J., Wasan, H., Palmer, D.H., Cunningham, D., Anthoney, A., Maraveyas, A., *et al.* (2010) Cisplatin Plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*, **362**, 1273-1281.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa0908721>

- [19] Lamarca, A., Palmer, D.H., Wasan, H.S., Ross, P.J., Ma, Y.T., Arora, A., *et al.* (2021) Second-Line FOLFOX Chemotherapy versus Active Symptom Control for Advanced Biliary Tract Cancer (ABC-06): A Phase 3, Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 690-701. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00027-9)
- [20] Siegel, R.L., Wagle, N.S., Cercek, A., Smith, R.A. and Jemal, A. (2023) Colorectal Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 233-254. <https://doi.org/10.3322/caac.21772>
- [21] Norén, A., Sandström, P., Gunnarsdottir, K., Ardnor, B., Isaksson, B., Lindell, G., *et al.* (2018) Identification of Inequalities in the Selection of Liver Surgery for Colorectal Liver Metastases in Sweden. *Scandinavian Journal of Surgery*, **107**, 294-301. <https://doi.org/10.1177/1457496918766706>
- [22] Yamazaki, K., Nagase, M., Tamagawa, H., Ueda, S., Tamura, T., Murata, K., *et al.* (2016) Randomized Phase III Study of Bevacizumab Plus FOLFIRI and Bevacizumab Plus mFOLFOX6 as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Colorectal Cancer (WJOG4407G). *Annals of Oncology*, **27**, 1539-1546.
- [23] Bi, X., Zhao, S., Ma, Y., Duan, X., Hu, T., Bi, L., *et al.* (2025) Multiple Primary Cancers with Gastrointestinal Malignant Tumors as the First Manifestation: Three Case Reports and Review of Literature. *World Journal of Gastroenterology*, **31**, Article ID: 100146. <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i8.100146>
- [24] Zhang, W., Zhu, Z., Huang, M., Tang, Y., Tang, Y. and Liang, X. (2019) Susceptibility of Multiple Primary Cancers in Patients with Head and Neck Cancer: Nature or Nurture? *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 1275. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01275>
- [25] Moke, D.J., Hamilton, A.S., Chehab, L., Deapen, D. and Freyer, D.R. (2019) Obesity and Risk for Second Malignant Neoplasms in Childhood Cancer Survivors: A Case-Control Study Utilizing the California Cancer Registry. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **28**, 1612-1620. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0466>
- [26] Turcotte, L.M., Liu, Q., Yasui, Y., Henderson, T.O., Gibson, T.M., Leisenring, W., *et al.* (2019) Chemotherapy and Risk of Subsequent Malignant Neoplasms in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 3310-3319. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00129>
- [27] Jin, M.C., Qian, Z.J. and Megwalu, U.C. (2022) Risk of Second Primary Malignancies after External Beam Radiotherapy for Thyroid Cancer. *Anticancer Research*, **42**, 1359-1365. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15605>