

· 个案报道 ·

靶向治疗及免疫治疗联合化疗为产AFP阳性结肠癌患者带来显著获益1例病例报告并文献复习

刘 苗¹, 李金泽², 吴忱思¹, 张风宾¹, 高洪生¹, 张瑞星¹1. 河北医科大学第四医院消化内科, 河北 石家庄 050000;
2. 河北医科大学第四医院病理科, 河北 石家庄 050000

[关键词] 甲胎蛋白; 结肠癌; 免疫治疗; 靶向治疗; 病例报告

中图分类号: R735.3+5 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.12.008

Targeted therapy and immunotherapy combined with chemotherapy bring effective response to AFP positive colon cancer patients: a case report and literature review LIU Miao¹, LI Jinze², WU Chensi¹, ZHANG Fengbin¹, GAO Hongsheng¹, ZHANG Ruixing¹ (1. Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China; 2. Department of Pathology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China)

Correspondence to: WU Chensi E-mail: wuchensi@163.com

[Key words] Alpha fetoprotein; Colorectal cancer; Immunotherapy; Targeted therapy; Case report

1 病例资料

患者男性, 71岁。间断大便带血伴下腹痛半年就诊于河北省饶阳县人民医院, 并于2024年3月28日接受肠镜检查, 结果显示, 距肛门约16 cm直肠与乙状结肠交界可见不规则菜花样肿物环腔生长, 致肠腔狭窄镜身无法通过, 病理学检查证实为腺癌。于2024年4月7日来河北医科大学第四医院就诊, 行病理学会诊并进行免疫组织化学检测, 结果显示, 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) (+), Syn(-), HepPar-1(-), Glypican-3(-), Ki-67增殖指数为70%, HER2 (0), MLH1(+), PMS2(+), MSH2(+), MSH6(+), 诊断为低分化腺癌 (图1)。2024年4月8日检测甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 结果为3 562 ng/mL。二代测序: KRAS基因2号外显子c.38G>A p. (G130) 错义突变, 丰度为15.69%。TP53基因7号外显子c.713G>A p. (C238Y) 错义突变, 丰度28.21%。NRAS及BRAF野生型。微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS)。2024年4月8日行胸部及腹部增强CT扫描, 结果显示,

乙状结肠壁增厚, 伴肠周多发淋巴结肿大, 符合肠癌表现; 腹主动脉旁淋巴结肿大; 肝脏多发性占位性病变, 考虑为转移病灶。乙肝病毒表面抗原、乙肝病毒表面抗体、乙肝病毒e抗原、乙肝病毒e抗体和乙肝病毒核心抗体检查结果均为阴性。既往史、个人史均无特殊。初步诊断: 产AFP乙状结肠腺癌IV A期 (cT4aN2M1a) KRAS突变。根据2024年《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南2024》^[1] 推荐予XELOX联合贝伐珠单抗治疗1个周期后, AFP由3 562 ng/mL迅速升高至5 690 ng/mL, 腹痛加重, 近1个月来体重下降4 kg。患者疾病进展, 因AFP阳性考虑生物学行为类似肝癌, 第2个周期起予以XELOX+贝伐珠单抗+信迪利单抗。AFP增长速度减慢, 后AFP水平迅速下降并于2024年8月9日降低至正常水平。腹痛症状也逐渐减轻并消失。影像学检查结果显示, 肠周多发肿大淋巴结缩小后稳定; 肝脏多发转移瘤, 持续缩小。评效为维持部分缓解 (partial response, PR)。完成8个周期治疗后自2024年12月4日起使用卡培他滨+贝伐珠单抗+信迪利单抗q3w维持治疗

基金项目: 河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目 (20250700)。

利益冲突: 无。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 有。

引用本文: 刘 苗, 李金泽, 吴忱思, 等. 靶向治疗及免疫治疗联合化疗为产AFP阳性结肠癌患者带来显著获益1例病例报告并文献复习 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12): 1154-1156.

Funding: Medical Science Research Project of Hebei Provincial Health Commission (20250700).

Conflicts of interest: authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: available.

Cite this article: LIU M, LI J Z, WU C S, et al. Targeted therapy and immunotherapy combined with chemotherapy bring effective response to AFP positive colon cancer patients: a case report and literature review [J]. Chin Oncol, 2025, 35(12): 1154-1156.

至今（末次影像学检查时间为2025年4月1日）。其影像学评估为维持PR（图2）。无进展生存期（progression-free survival, PFS）已超过1年，治疗期间患者未发生骨髓抑制及免疫治疗相关不良反应。

2 讨论

产AFP结肠癌是一种罕见的结肠癌亚型，其特点是肿瘤细胞异常分泌AFP，其病理学类型可为普通腺癌，也可为特殊类型腺癌，如肝样腺癌或伴肝样分化的腺癌（即肿瘤内可见腺癌与肝细胞样分化区域共存）。其中肝样腺癌免疫组织化学检测结果显示AFP阳性，可能会同时表达HepPar-1（肝细胞标志物）或glypican-3。产AFP的腺肿瘤组织中的AFP表达水平与血清AFP或肝样分化不严格相关，其组织学特征与肝细胞相似。基因检测可能伴随KRAS、TP53突变，但缺乏特异性驱动基

因。微卫星状态多为MSS，与典型结肠癌相似。其症状与普通结肠癌相似，但AFP升高可能提示侵袭性更高，患者预后较常见的胃肠道腺癌和肝转移差，发生肝转移的晚期患者中位生存期为5~12个月，多发肝转移患者甚至可能短期内因肝功能衰竭而死亡^[2-3]。血清AFP水平可作为监测治疗反应和复发的重要参考指标^[4]，其发生机制可能由HGF/c-Met信号转导通路介导^[5-6]。本例患者即为血清学AFP阳性，但病理学表现为普通腺癌的产AFP伴随KRAS及TP53基因突变的MSS型结肠癌患者。初诊时AFP水平极高（3 562 ng/mL），提示该患者预后极差。治疗方面因产AFP结肠癌生物学行为类似于肝癌，其治疗也可效仿于肝癌。

国内目前尚无靶向治疗联合免疫治疗及化疗对晚期产AFP结肠癌治疗有效的报道，但国外有相关个案报

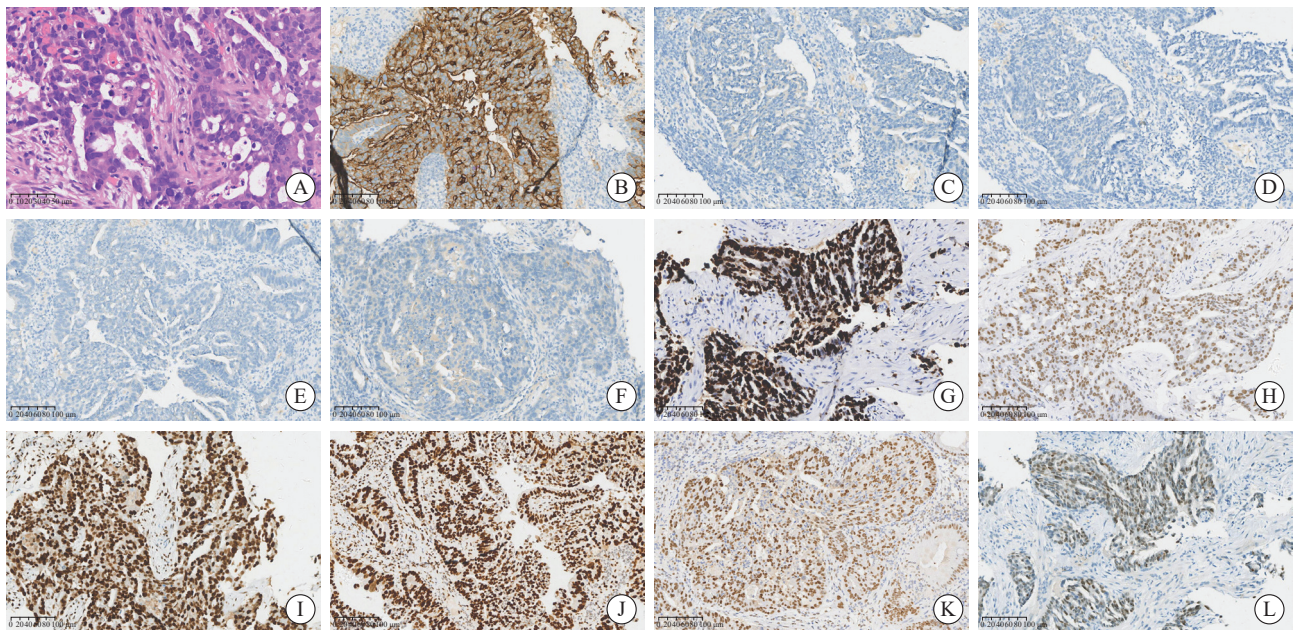


图1 H-E染色及免疫组织化学染色结果

Fig. 1 H-E staining and immunohistochemical expression of pathological tissue

A:H-E (×40); B: CEA (+); C: Glypican-3 (-); D: HepPar-1(-); E: HER2 (0); F:Syn(-); G: Ki-67 (70%+); H: MLH1 (+); I: MSH2 (+); J:MSH6(+); K: PMS2 (+); L: CDX2 (+). B-L: ×20.

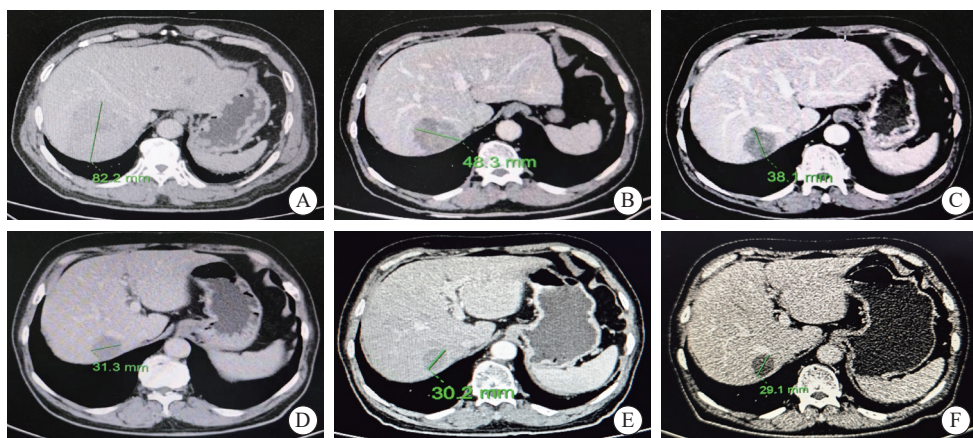


图2 影像学检查

Fig. 2 Imaging examination

A: Apr. 8, 2024; B: Jul. 4, 2024; C: Aug. 29, 2024; D: Nov. 4, 2024; E: Jan. 26, 2025; F: Apr.1 2025.

道。其中Peng等^[7]报道1例69岁男性,既往因降结肠癌行腹腔镜左半结肠切除术,并因肝细胞癌接受多次介入治疗和外科治疗。该患者因肝占位性病变就诊,行影像学 and 血清学检查,初诊时考虑原发性肝癌。予肝动脉灌注化疗联合信迪利单抗注射液和仑伐替尼治疗。经过3个治疗周期后,影像学检查显示无明显肿瘤活动,AFP水平降至正常,对肝脏病变进行手术切除。左叶肿瘤病理学反应为部分缓解。肿瘤坏死率大于95%,少量活肿瘤组织残留(<5%)。经免疫组织化学染色,确认该肿瘤病理学分类为中分化腺癌(结肠来源)。诊断为产AFP结肠癌肝转移,从化疗联合靶向治疗及免疫治疗中获益,与本例患者相似。此外,来源于胃肠的产AFP阳性肿瘤更多见于胃癌,《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南2024》^[8]已将化疗联合靶向治疗及免疫治疗作为产AFP胃癌的一线治疗方案。一项前瞻性II期队列研究^[9]显示,患者一线接受化疗联合靶向和免疫治疗,客观缓解率(objective response rate, ORR)为55.6%(20/36),1年PFS率为42.1%,且进一步证实了完成足疗程化疗后继续靶向治疗联合免疫治疗维持治疗是安全有效的。因此,本例患者也采用了8个周期化疗后靶向治疗联合免疫治疗的维持方案,同样安全有效。关于靶向治疗及免疫治疗联合化疗有效的分子机制,该研究也有部分提及,因与普通胃癌患者相比,产AFP胃癌患者中血管生成增多^[10]。抗血管生成治疗在此类患者中显示出更好的抗肿瘤活性^[11-12]。此外,产AFP胃癌患者的肿瘤微环境呈免疫抑制性,CD8⁺T淋巴细胞浸润显著减少^[13],因此抗血管生成药物可协助调整肿瘤微环境,增加淋巴细胞浸润,与PD-1抑制剂的组合显示出良好的前景。本例产AFP阳性结肠癌患者获益可能也与此相关。但其发生机制以及该治疗方案对产AFP阳性MSS型结肠癌患者的疗效仍需要进一步研究证实。

第一作者:

刘苗(ORCID: 0009-0005-6015-2588), 硕士, 主治医师。

通信作者:

吴忱思(ORCID: 0000-0002-9048-7558), 博士, 副主任医师, E-mail: wuchensi@163.com。

作者贡献声明:

刘苗负责治疗方案制定,观察病例,收集数据,论文撰写与修改。李金泽负责病理学诊断及收集数据。吴忱思负责指导治疗方案制定,观察病例,收集数据,论文整体框架的设计及修改。张风宾、高洪生、张瑞星负责治疗方案制定及论文润色工作。

[参 考 文 献]

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
Guidelines Working Committee of the Chinese Society of

- Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer 2024 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024.
- [2] FENG Y, LI Y Q, DAI W X, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing colorectal cancer: analysis of 78 cases [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2052-2064.
- [3] LI M, MEI Y X, WEN J H, et al. Hepatoid adenocarcinoma—Clinicopathological features and molecular characteristics [J]. *Cancer Lett*, 2023, 559: 216104.
- [4] LV M Y, HE D, LIN Y, et al. Prognostic factors of patients with AFP-positive colorectal cancer: a case-control study [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S579.
- [5] LI J, LIU Y, XU J H, et al. Expression of hepatocyte growth factor and c-Met is characteristic of α -fetoprotein-producing colorectal adenocarcinoma: a report of three cases [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 731-734.
- [6] FENG Y, LI Y Q, DAI W X, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing colorectal cancer: analysis of 78 cases [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2052-2064.
- [7] PENG K, LI Y H, SU H, et al. Case report: hepatic arterial infusion chemotherapy combined with sintilimab and lenvatinib for conversion therapy of colorectal cancer liver metastases [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1325445.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer 2024 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024.
- [9] WANG Y K, LU J L, CHONG X Y, et al. PD-1 antibody camrelizumab plus apatinib and SOX as first-line treatment in patients with AFP-producing gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (CAP 06): a multi-center, single-arm, phase 2 trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 100.
- [10] KOIDE N, NISHIO A, IGARASHI J, et al. Alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: histochemical analysis of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(6): 1658-1663.
- [11] KAMIIMABEPPU D, WAKATSUKI T, TAKAHARI D, et al. Treatment efficacy of ramucirumab-containing chemotherapy in patients with alpha-fetoprotein producing gastric cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2023, 28(1): 121-129.
- [12] LI N N, BAI C M, ZHANG R X, et al. Efficacy and safety of apatinib for the treatment of AFP-producing gastric cancer [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(2): 101004.
- [13] LI Y S, LIN Y L, ZHAO L, et al. Characteristics of alpha-fetoprotein-positive gastric cancer revealed by analysis of cancer databases and transcriptome sequencing data [J]. *Transl Oncol*, 2023, 36: 101737.

(收稿日期: 2025-05-11 修回日期: 2025-09-20)

(责任编辑: 王琳辉)