

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.06.012

卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼或贝伐珠单抗治疗肝癌的疗效分析

欢迎扫码观看
文章视频简介

赖奉庭 刘华强 蔡永广

【摘要】 **目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼或贝伐珠单抗治疗肝细胞癌（肝癌）的疗效差异。**方法** 回顾性分析 60 例肝癌患者的资料，患者以不同治疗方法为 A 组（卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼）和 B 组（卡瑞利珠单抗联合贝伐珠单抗）。比较 2 组近期治疗效果及血清肿瘤标志物（甲胎蛋白、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白 19 片段）、基质金属蛋白酶-9（MMP-9）及血管内皮生长因子（VEGF）水平，采用癌因性疲乏（CRF）评估量表评价 2 组治疗前的 CRF 程度，并比较 2 组治疗期间不良反应发生率、无进展生存情况和总生存情况。**结果** 2 组的近期治疗效果、不良反应发生率、无病生存情况和总生存情况比较差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。2 组治疗后的血清肿瘤标志物、MMP-9、VEGF 水平和 CRF 评分均比治疗前低，且 B 组均比 A 组低（ P 均 < 0.05 ）。**结论** 卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼或贝伐珠单抗治疗肝癌患者的疗效未发现明显差异，但卡瑞利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗可以使患者的血清肿瘤标志物及 MMP-9 及 VEGF 水平下降更明显，且可改善 CRF。

【关键词】 肝癌；卡瑞利珠；贝伐珠单抗；仑伐替尼；肿瘤标志物

Clinical efficacy of camrelizumab combined with lunvatinib or bevacizumab in the treatment of hepatocellular carcinoma Lai Fengting, Liu Huaqiang, Cai Yongguang. Department of Medical Oncology, Guangdong Medical University, Guangdong Provincial Agricultural Reclamation Center Hospital, Zhanjiang 524000, China

Corresponding author, Cai Yongguang, E-mail: caiyongguang@126.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical efficacy of camrelizumab combined with lunvatinib or bevacizumab in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Clinical data of 60 patients with HCC were retrospectively analyzed. All patients were divided into group A (camrelizumab combined with lunvatinib) and group B (camrelizumab combined with bevacizumab). Short-term clinical efficacy and the expression levels of serum tumor markers (alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, cytokeratin 19 fragment), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were compared between two groups. The degree of cancer-related fatigue (CRF) before treatment was compared between two groups by using CRF scale. The incidence of adverse reactions, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) during the treatment were analyzed between two groups. **Results** No significant differences were observed in the short-term clinical efficacy, incidence of adverse reactions, PFS and OS between two groups (all $P > 0.05$). After treatment, the expression levels of serum tumor markers, MMP-9, VEGF and CRF scores in two group were significantly lower than those before treatment, and the values in group B were lower than those in group A (all $P < 0.05$). **Conclusions** No significant difference is observed in the clinical efficacy between camrelizumab combined with lunvatinib or bevacizumab in the treatment of HCC patients. However, combined use of camrelizumab and bevacizumab can significantly lower the expression levels of serum tumor markers, MMP-9 and VEGF and mitigate CRF in HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Camrelizumab; Bevacizumab; Lunvatinib; Tumor marker

肝细胞癌（简称肝癌）是最常见的肝脏恶性肿瘤^[1]。在 2018 年全球范围恶性病变癌症的发生率中位列第 6 位，而癌症死亡因素位列第 4 位^[24]。早期肝癌，适用于局部消融及手术切除等根治性

疗法^[5]。最新 BRIDGE 研究的结果表明，大部分中晚期患者应采用以非手术治疗，因为其已不适合首手术切除治疗^[6]。针对中晚期原发性肝癌的局部治疗包括射频消融、肝动脉化疗栓塞、放射

治疗、肝动脉灌注化疗等^[7]。根据当前的中晚期肝癌一线系统治疗的临床分析,仑伐替尼较索拉非尼拥有更好的无进展生存期;以贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗、阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗、贝伐珠单抗类似物联合信迪利单抗等为典型的靶向联合免疫治疗在治疗不可切除肝癌时,客观缓解率大于20%,联合治疗疗效优于单药疗法^[8]。靶向治疗则是对中晚期原发性肝癌首选的系统性治疗方法,其可减少肿瘤组织内新生血管的生成,从而抑制肿瘤的增殖及转移^[9]。目前,阻断免疫检查点抑制剂程序性死亡因子1(PD-1)及其配体已在众多癌症的治疗中被证实相对安全有效,其中PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗能够结合T淋巴细胞上的PD-1,从而抑制肝脏肿瘤细胞免疫逃逸^[10]。鉴于此,本研究对比分析卡瑞利珠单抗联合靶向药物仑伐替尼或贝伐珠单抗治疗肝癌的疗效。

对象与方法

一、一般资料

回顾性分析2020年5月至2022年5月在本院接受治疗的肝癌患者,共有60例患者符合纳入标准,其中接受卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼治疗(A组)45例,接受卡瑞利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗(B组)15例。入选标准:①符合文献^[11]《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》的诊断;②治疗依从性良好,能配合随访工作的患者;③医学资料完整。排除标准:①心肺、脑、肝肾等脏器功能不全者;②其他恶性肿瘤疾病患者;③对本次研究药物过敏和(或)无法耐受者;④精神功能异常者。本研究经过医院伦理委员会审批(批号:23055-23-03ER1),所有患者均知情同意。

A组45例,男33例、女12例;年龄(65.71 ± 6.48)岁;Child-Pugh分级B级18例,C级27例;CNLC分期Ⅲa期26例,Ⅲb期19例;饮酒11例;体力状况评分0~1级14例,2级31例。B组15例,男11例、女4例;年龄(66.84 ± 6.37)岁;Child-Pugh分级B级6例,C级9例;CNLC分期Ⅲa期8例,Ⅲb期7例;饮酒3例;体力状况评分0~1级4例,2级11例。2组一般资料比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

二、治疗方式

A组治疗剂量采用卡瑞利珠单抗注射液

(200 mg,每3周1次)联合甲磺酸仑伐替尼胶囊(体重 >60 kg者口服12 mg,每日1次,体重 ≤ 60 kg者口服8 mg,每日1次);B组治疗剂量采用卡瑞利珠单抗注射液(200 mg,每3周1次)+贝伐珠单抗(7.5 mg/kg,每3周1次)。

三、观察指标

1. 疗效评价指标

每3周1次即为1疗程,治疗2个疗程后,以RECIST1.1评价指标评估治疗效果,分为完全缓解、局部减轻、疾病进展和病情稳定^[12]。

2. 观察指标

收集患者血清肿瘤标志物[细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)的浓度;检测人体血清指标及肿瘤标志物甲胎蛋白、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶(NSE)]、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及血管内皮生长因子(VEGF)的浓度,检测方法均严格遵照试剂盒说明书进行^[13]。统计2组中胃肠道反应(包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻)、骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少、贫血)和肝肾损伤等不良反应的发生率。

3. 癌因性疲乏(CRF)的评估

采用CRF评估量表评估,该量表分为3个维度,共23个项目,主要包括躯体疲乏(8条)、精力疲乏(5条)、情感状况(7条),并采取1~5级的评定办法,分数为23~115分,得分越高表示倦怠程度越强烈^[14]。

4. 随访

随访截止于2022年10月,并记录了患者的无进展存活时间(PFS)及总生存时间(OS),PFS表示从第一次服药至病情发展或其他因素所造成的病死时间间隔;而OS则为患者从第一次服药至最后病逝的时间间隔,本次研究以病死或生存至随访截止时间记录为准。

四、统计学处理

利用SPSS 23.0软件进行统计分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料的统计描述采用频率(%)表示,2组无序计数资料比较采用 χ^2 检验,有序等级资料比较采用非参数秩和检验。采用Kaplan-Meier方法绘制2组无病生存曲线和总生存曲线并记录中位生存时间和95%CI,无病生存率和总生存率的比较采用对

数秩检验。 $\alpha = 0.05$ (双尾) 设置为检验水准。

结 果

一、卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼或贝伐珠单抗治疗肝癌的近期疗效比较

治疗2个疗程后, A组完全缓解0例, 局部减轻15例, 疾病进展21例, 病情稳定9例, B组完全缓解0例, 局部减轻8例, 疾病进展5例, 病情稳定2例, 2组近期疗效比较差异无统计学意义 ($Z = 1.264, P = 0.206$)。

二、2组治疗前后的肿瘤标志物水平比较

治疗前, 2组的血清肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、NSE和CYFRA21-1)水平的比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后上述指标水平均比治疗前低, 且B组患者的上述指标水平均比A组患者低, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表1。

三、2组肝癌患者血清MMP-9、VEGF水平比较

在治疗前, 2组肝癌患者的MMP-9、VEGF水

平比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后2组MMP-9及VEGF水平均比治疗前低, 且B组上述指标水平均低于A组 (P 均 < 0.05)。见表2。

四、2组肝癌患者CRF评分与对比

2组肝癌患者治疗前的CRF评分 (91.28 ± 6.75 vs. 90.76 ± 6.83) 比较差异无统计学意义 ($t = 0.258, P = 0.798$); 治疗2个疗程后, B组CRF评分明显低于A组 (51.84 ± 6.70 vs. 62.48 ± 5.36), 差异有统计学意义 ($t = 6.248, P < 0.001$)。

五、2组肝癌患者不良反应比较

A组发生胃肠道反应4例, 骨髓抑制1例, 肝肾损伤5例, 不良反应发生率为22.2%; B组发生胃肠道反应1例, 骨髓抑制0例, 肝肾损伤1例, 不良反应发生率为13.3%; 未发现同一患者发生2种及以上并发症, 2组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.139, P = 0.709$)。

六、2组肝癌患者生存情况比较

A组患者PFS为12.00 (11.28~12.72)个月, B组患者PFS为12.00 (10.11~13.89)个月, 2组患者无病生存情况比较差异无统计学意义 (log-

表1 2组治疗前后肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时 间	组 别	甲胎蛋白 / (mg/mL)	癌胚抗原 / (ng/mL)	NSE / (ng/mL)	CYFRA21-1 / (ng/mL)
治疗前	A组 (45例)	585.26 ± 84.26	9.14 ± 1.68	15.16 ± 2.96	6.37 ± 1.89
	B组 (15例)	583.12 ± 82.19	9.08 ± 1.72	15.73 ± 2.67	6.46 ± 1.87
	<i>t</i> 值	0.086	0.119	0.661	0.160
	<i>P</i> 值	0.932	0.906	0.511	0.873
治疗后	A组 (45例)	395.52 ± 40.28 ^a	6.74 ± 1.28 ^a	8.24 ± 1.13 ^a	3.04 ± 1.08 ^a
	B组 (15例)	271.36 ± 32.15 ^a	5.27 ± 0.66 ^a	5.81 ± 0.82 ^a	2.21 ± 0.82 ^a
	<i>t</i> 值	10.824	4.247	7.664	2.721
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.009

注: 与同组治疗前对比, ^a $P < 0.05$ 。

表2 2组肝癌患者治疗前后MMP-9、VEGF的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时 间	组 别	MMP-9 / (ng/mL)	VEGF / (ng/L)
治疗前	A组 (45例)	1 874.36 ± 158.21	761.43 ± 82.64
	B组 (15例)	1 869.73 ± 152.68	766.85 ± 81.29
	<i>t</i> 值	0.148	0.329
	<i>P</i> 值	0.882	0.743
治疗后	A组 (45例)	1 628.74 ± 104.37 ^a	443.58 ± 44.76 ^a
	B组 (15例)	1 215.38 ± 97.21 ^a	285.72 ± 42.15 ^a
	<i>t</i> 值	20.465	18.120
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注: 与同组治疗前对比, ^a $P < 0.05$ 。

rank $\chi^2 = 0.074$, $P = 0.786$)。A组患者OS为23.00(22.57~23.43)个月, B组OS为23.00(22.07~23.93)个月, 2组患者总生存情况比较差异无统计学意义($\log\text{-rank } \chi^2 = 0.223$, $P = 0.637$)。见图1。

讨 论

肝癌的病因和发生机制仍需进一步探索, 多认为是与过量的酒精摄入、病毒性肝炎背景、年龄等因素密切相关。因为肝癌发病隐匿, 70%以上的患者在确诊时肿瘤已发展至中晚期, 失去根治性手术机会, 非手术治疗手段成为了此类患者的治疗选择, 如全身化学治疗、经导管动脉化疗栓塞、分子靶向治疗及免疫治疗等^[15]。

分子靶向治疗是指通过药物作用于肿瘤细胞表面, 并与特异性分子标志物相结合, 从而干扰或阻断肿瘤细胞的增殖及代谢传导通路, 如酪氨酸激酶抑制剂, 它最明显的作用是抗血管生成, 但单纯用药效果欠佳^[16]。免疫治疗如免疫检查点抑制剂, 卡瑞利珠单抗属免疫抑制分子, 主要通过控制T淋巴细胞的功能而产生自我免疫抑制的功能, 以达到预防由自身免疫病变而产生的效果目的^[17]。此项研究结果表明, 2组治疗的近期有效率对比无明显差异, 提示卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼与卡瑞利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗中晚期肝癌的近期疗效无明显差异。分析机制可能在于PD-1抑制剂能通过免疫效应, 使人体细胞产生的反应提升, 对T淋巴细胞的活性产生促进作用, 从而提高对自身的敏感性。而贝伐珠单抗及仑伐替尼均是抗血管生成的靶向药, 能够与VEGF融合并抑制生物活性, 进而有效控制肿瘤中新生血管的生长, 与PD-1抑制剂发挥协同作用从而提高治疗效果^[17]。

血清肿瘤标志物也与恶性肿瘤的发生和治疗发展有关, 水平越高提示疾病的发展及预后越差。其中甲胎蛋白、癌胚抗原是公认的广谱肿瘤标志物, 其在胃肠道、胰腺、乳腺、肝脏等恶性肿瘤中呈明显升高趋势; NSE及CYFRA21-1均是肺癌的首选肿瘤标志物, 在小细胞肺癌中有过量表达, 对观察病情、评估疗效及预测复发具有重要意义^[18]。VEGF已被证实与癌细胞的发育、侵袭和转化有关, 参与肿瘤的发生发展^[18]。MMP-9可以降解细胞外基质并参与肿瘤进展, MMP-9与免疫细胞的关系在多个恶性肿瘤中均有报道。MMP-9的表达主要与T淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞、M2巨噬细胞、Th1细胞和T淋巴细胞衰竭的表达水平呈正相关^[19]。本研究结果表明, B组治疗后的癌胚抗原、NSE、CYFRA21-1和VEGF的水平均比A组降低, 并显示用卡瑞利珠单抗结合贝伐珠单抗治疗后能明显降低血清肿瘤标志物和MMP-9、VEGF水平。这可能是由于贝伐珠单抗能够控制PD-1/PD-L1通道, 从而提高了人体的抗肿瘤免疫应答并明显减少了肿瘤标志物含量^[20]。此外, 免疫检查点抑制剂能够特异性地阻断分子或蛋白的通路, 激活宿主自身的免疫应答, 产生抗肿瘤的免疫效应; 还能够通过诱导肿瘤血管正常化, 减轻因肿瘤所致的血管畸形及肿瘤细胞浸润。CRF属于癌症患者最为常见的并发症, 且随着病情的发展及预后差, CRF症状越为严重。其主要是因为病情直接作用导致身体与心理双重作用而表现的主观、持续性的劳累。本研究结果显示, B组治疗后的CRF评分低于A组, 提示卡瑞利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗中晚期肝癌患者改善CRF更佳。本次结果还显示, 2组远期疗效无病生存情况和总生存情况无明显差异, 这可能与样本量不足有关。因此, 后续需要有大样本量、前瞻性随机对照、

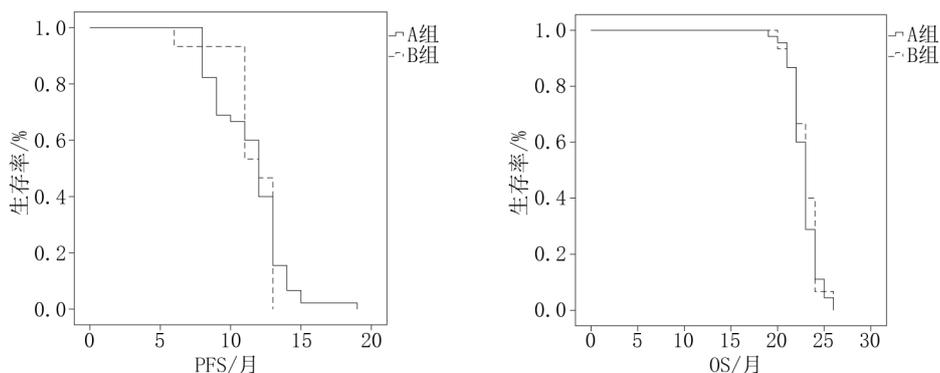


图1 2组肝癌患者无病生存曲线、总生存曲线比较

多中心的深入研究,来验证本研究结果。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼与卡瑞利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗中晚期肝癌患者的疗效近似,但卡瑞利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗后血清肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、NSE、CYFRA21-1)、MMP-9及VEGF水平下降明显,且可改善CRF。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394-424.
- [2] 朱广志, 严律南, 彭涛. 中国《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》与《BCLC预后预测和治疗推荐策略(2022年版)》的解读. *中国普外基础与临床杂志*, 2022, 29 (4): 434-439.
- [3] Forner A, Llovet J M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2012, 379 (9822): 1245-1255.
- [4] Yang J D, Hainaut P, Gores G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (10): 589-604.
- [5] Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition). *Liver Cancer*, 2020, 9 (6): 682-720.
- [6] Park J W, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*, 2015, 35 (9): 2155-2166.
- [7] Kloeckner R, Galle P R, Bruix J. Local and regional therapies for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2021, 73 (S1): 137-149.
- [8] Kudo M, Finn R S, Qin S K, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 2018, 391 (10126): 1163-1173.
- [9] Finn R S, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2020, 382 (20): 1894-1905.
- [10] Ren Z, Fan J, Xu J, et al. LBA2 Sintilimab plus bevacizumab biosimilar vs sorafenib as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (ORIENT-32) 2. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1287.
- [11] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版). *中华消化外科杂志*, 2020, 28 (2): 112-128.
- [12] 白日兰, 郭寒菲, 崔久嵬. 免疫治疗时代下肿瘤疗效的评价标准. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45 (6): 358-361.
- [13] 王文逸, 李道明, 曾斌, 等. PD-1抑制剂 Pembrolizumab 联合培美曲塞和卡铂对 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群及血清肿瘤标志物的影响. *现代生物医学进展*, 2021, 21 (23): 4509-4513.
- [14] 冯秀娟. 基于不悦症状理论的结直肠癌患者癌因性疲乏状况及相关因素. 济南: 山东大学, 2019.
- [15] Yang J D, Hainaut P, Gores G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (10): 589-604.
- [16] 侯莉娜, 迪娜·索力提肯, 郭智, 等. PD-1 抑制剂单药治疗与联合化疗/靶向治疗晚期恶性肿瘤的疗效及安全性比较. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47 (4): 193-198.
- [17] Zhang X, Wang J, Shi J, et al. Cost-effectiveness of atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib for patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *JAMA Netw Open*, 2021, 4 (4): e214846.
- [18] 张婷, 向波, 林勇平. 肿瘤标志物联合检测在肺癌辅助诊断中的预测价值. *中华预防医学杂志*, 2021, 55 (6): 786-791.
- [19] 宋春青, 卢桂龙, 郝玮, 等. EGFR-TKI 靶向治疗肺癌的临床效果及对患者肿瘤标志物水平、肺功能指标的影响. *癌症进展*, 2019, 17 (10): 1184-1186, 1190.
- [20] Liu W, Zhang J, Yao X, et al. Bevacizumab-enhanced antitumor effect of 5-fluorouracil via upregulation of thymidine phosphorylase through vascular endothelial growth factor A/vascular endothelial growth factor receptor 2-specificity protein 1 pathway. *Cancer Sci*, 2018, 109 (10): 3294-3304.

(收稿日期: 2022-12-25)

(本文编辑: 杨江瑜)