

免疫检查点抑制剂联合肝动脉化疗栓塞、靶向药物治疗中晚期肝癌的临床研究

Clinical study of immune checkpoint inhibitors combined with hepatic arterial chemoembolization and targeted drugs in the treatment of advanced liver cancer

陈婷 刘海琴

Chen Ting Liu Hai Qin

(云南省普洱市人民医院肝胆胰外科 云南普洱 665000)

(Department of Hepatobiliary and pancreatic surgery, Pu'er City People's Hospital, Pu'er City, Yunnan Province, Pu'er 665000, China)

摘要:目的:探究中晚期肝癌采取免疫检查点抑制剂联合肝动脉化疗栓塞、靶向药物治疗的效果。方法:筛选本院确诊并医治的 94 例中晚期肝癌病人进行分组研究,选取时段 2021 年 8 月至 2022 年 8 月。全体患者随机数字表法划分为 2 个组别,分别 47 例。对照组均采取肝动脉化疗栓塞、靶向药物治疗,观察组均采取免疫检查点抑制剂联合肝动脉化疗栓塞、靶向药物治疗。从两组患者临床疗效、生存情况、不良反应来综合评估两组患者。结果:在中位总生存期方面,观察组与对照组相比较存在显著降低 ($P < 0.05$)。在客观缓解率、疾病控制率方面,观察组与对照组相比较存在显著升高 ($P < 0.05$)。在不良反应总发生率方面,两组患者之间并无显著差别 ($P > 0.05$)。结论:中晚期肝癌采取免疫检查点抑制剂联合肝动脉化疗栓塞、靶向药物治疗可有效控制病情进展,增加生存时间,且不会提高不良反应风险。

Abstract: Objective To explore the efficacy of immune checkpoint inhibitors combined with hepatic artery chemoembolization and targeted drugs in the treatment of advanced liver cancer. Methods 94 patients with advanced liver cancer diagnosed and treated in our hospital were selected for grouping study from August 2021 to August 2022. All patients were randomly divided into 2 groups with 47 cases. The control group was treated with hepatic artery chemoembolization and targeted drugs, and the observation group was treated with immune checkpoint inhibitor combined with hepatic artery chemoembolization and targeted drugs. The clinical efficacy, survival and adverse reactions of the two groups were evaluated comprehensively. Results The median overall survival of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). In terms of objective remission rate and disease control rate, the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion Immune checkpoint inhibitor combined with hepatic arterial chemoembolization and targeted drugs can effectively control the progression of liver cancer and increase the survival time without increasing the risk of adverse reactions.

关键词: 中晚期肝癌; 免疫检查点抑制剂; 肝动脉化疗栓塞; 靶向药物

Key words: advanced liver cancer; Immune checkpoint inhibitors; Hepatic artery chemoembolization; Targeted drug

当前肝癌患病率在全世界高居第 6 位,同时其病死率也排在第 3 位,对人类生命健康造成严重损害^[1]。肝细胞肝癌通常由于肝硬化以及肝炎等疾病所演变,属于原发性肝癌的一种常见组织学类型。大部分肝癌患者在早期阶段缺少典型临床症状,以上腹部疼痛、乏力、恶心呕吐、食欲下降等表现为主,因此常常被忽视,大部分患者临床确诊时也处在中晚期阶段,此时已经丧失根治性手术切除机会^[2]。现阶段临床对于中晚期肝癌的治疗,常见方法主要有消融治疗、放射治疗、系统抗肿瘤治疗、经动脉化疗栓塞等。按照肝癌分期的差异,采取相应的一线治疗方法。肝动脉化疗栓塞是临床推荐用于 B 期肝癌的一种一线治疗方法,但长期实践也发现肝动脉化疗栓塞治疗后患者局部肿瘤坏死率仅在 10%~20% 左右^[3]。现阶段,以仑伐替尼、索拉非尼为首的靶向药物以及免疫检查点抑制剂在中晚期肝癌患者治疗中体现出重要的地位。特别是贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗的靶免联合治疗,也成为临床相关指南中推荐用于具备良好肝功能患者的 I 级治疗方案^[4]。基于此,本文主要探究中晚期肝癌采取免疫检查点抑制剂联合肝动脉化疗栓塞、靶向药物治疗的效果,报道如下。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象选取自本院 2021 年 8 月至 2022 年 8 月期间确诊医治的中晚期肝癌病人,总共 94 例。全体患者随机数字表法划分为 2 个组别,分别 47 例。对照组内男性、女性人数分别 27 例、20 例;年龄段 52 至 76 岁,平均 (62.48 ± 5.87) 岁;BCLC 分期包括 B 期、C 期,分别 10 例、37 例;肝功能 Child-Pugh 分级包括 A 级、B 级,分别 17 例、30 例。观察组内男性、女性人数分别 29 例、18 例;年龄段 51 至 74 岁,平均 (62.36 ± 5.69) 岁;BCLC 分期包括 B 期、C 期,分别 12 例、35 例;肝功能 Child-Pugh 分级包括 A 级、B 级,分别 16 例、31 例。对比各项基线资料,两组间差别不显著 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

对照组全部开展肝动脉化疗栓塞以及靶向药物治疗,(1)肝动脉化疗栓塞:实施局部麻醉,并通过改良 Seldinger 技术在右侧股动脉进行穿刺,置入 5F 动脉鞘,缓慢放置 5F 动脉导管。开展选择性腹主动脉以及肠系膜上动脉造影,并进行介入治疗。术中所使用的药物包括,100~150mg 奥沙利铂,500~1250mg 氟尿嘧啶,30mg 吡柔比星,5mL 碘化油注射液。手术后对患者右侧腹股沟区进行加压包扎,连续 6 小时以上,术后对右侧足背动脉搏动进行严密检查,并观测生命体征变化。(2)靶向药物:给予患者甲磺酸仑伐替尼胶囊()治疗,对体重 60 公斤以下的患者,每次口服剂量 8mg,每天服用一次;对于体重 60 公斤及以上的患者,每次口服剂量 12mg,每天服用一次。给予甲磺酸索拉非尼片,每次口服剂量 0.4g,每天服用两次。给予甲磺酸阿帕替尼片,每次口服剂量 750mg,每天服用一次。上述药三种药物需要患者连续服用,直到病情出现进展或者存在无法耐受的不良反应后,才可停药。另外给予患者瑞戈非尼片,每次口服剂量 160mg,每天服用一次,一个治疗周期为 28 天,在每个周期的第 1 天至第 21 天进行服药。

观察组在以上基础联合免疫检查点抑制剂治疗,给予信迪利单抗注射液,静脉滴注 200mg,每三周用药一次;给予纳武利尤单抗注射液,静脉滴注 240mg,每两周用药一次;帕博利珠单抗注射液,静脉滴注 200mg,每三周用药一次;给予卡瑞利珠单抗注射液,静脉滴注 3mg/kg,每三周用药一次;直到病情出现进展或者存在无法耐受的不良反应后,才可停药。

1.3 观察指标

(1)两组患者治疗后进行为期一年的随访,统计总生存期(即确诊后至因病死亡的时间)。(2)治疗后参考实体瘤疗效评价标准对两组患者进行评比,划分成完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)四个程度,其中 CR 率+PR 率得到客观缓

解率, CR 率 + PR 率 + SD 率得到疾病控制率。(3) 详细记录两组患者治疗期间不良反应例数。

1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料用 ($\bar{X} \pm S$) 表示, 采用 t 对组间数据进行检验, 用[n(%)]表示计数资料, 采用 χ^2 对组间数据进行检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组患者生存情况对比

对照组生存期 12 至 21 个月, 中位总生存期为 (17.68 ± 2.49) 个月; 观察组生存期 16 至 29 个月, 中位总生存期为 (22.68 ± 3.47) 个月; 与对照组相比, 观察组中位总生存期有大幅延长 ($t=8.026$, $P=0.000$)。

2.2 两组患者临床疗效比较

在客观缓解率、疾病控制率方面, 观察组与对照组相比较存在显著升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	疾病控制率
对照组 (n=47)	1 (2.13)	17 (36.17)	14 (29.79)	15 (31.91)	18 (38.30)	32 (68.09)
观察组 (n=47)	2 (4.26)	24 (51.06)	12 (25.53)	9 (19.15)	26 (55.32)	38 (80.85)
χ^2					5.817	4.282
P					0.016	0.039

2.3 两组患者不良反应情况比较

在不良反应总发生率方面, 两组患者之间并无显著差别 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者不良反应情况比较[n(%)]

组别	高血压	腹泻	手足反 应	蛋白尿	甲状腺功 能减退	总发生率
对照组 (n=47)	5 (10.64)	2 (4.26)	3 (6.38)	2 (4.26)	1 (2.13)	13 (27.66)
观察组 (n=47)	6 ()	2 (4.26)	3 (6.38)	3 (6.38)	1 (2.13)	15 (31.91)
χ^2						0.432
P						0.511

3. 讨论

肝细胞肝癌在原发性肝癌中占据多数, 包括病毒感染、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、肥胖等均是造成病发的重要因素, 且大部分患者是在肝硬化基础上发展成为癌变^[5]。经动脉化疗栓塞以及系统抗肿瘤治疗是现阶段临床对于中晚期肝癌患者的常用治疗手段, 其中肝动脉化疗栓塞是临床常见介入治疗方法, 主要是将抗肿瘤药物以及栓塞剂输注到肝内肿瘤动脉, 直接在病灶处发挥抗肿瘤药效, 阻断血管营养供给^[6]。同时肝动脉化疗栓塞还能够明显提高缺氧诱导因子的表达, 增加血管内皮生长因子含量, 促进血小板衍生生长因子释放, 起到相应的抗肿瘤作用。仑伐替尼以及索拉非尼等均是临床常用的靶向治疗药物, 其也属于酪氨酸激酶受体抑制剂,

可以对 VEGFR 和 PDGFR 表达进行抑制, 进一步提升肝动脉化疗栓塞的临床疗效, 将靶向药物与肝动脉化疗栓塞联合治疗可以有效弥补单一肝动脉化疗栓塞存在的缺陷^[7]。近些年来, 伴随临床免疫治疗研究的持续深入以及快速发展。以 PD-1/PD-L1 单抗、CTLA-4 受体拮抗剂为典型的免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中取得长足进步, 也使得肿瘤内科治疗迈向了新的阶段^[8]。临床 IMbrave150 研究指出, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗相比于单一索拉非尼治疗, 可以明显增加肝癌患者中位无疾病进展生存期以及中位总生存期^[9]。

现阶段, 临床已有一系列免疫检查点抑制剂应用于肿瘤疾病的治疗中。其中 PD-1 单抗可以切断其和 PD-L1、PD-L2 的结合, 使免疫抑制效果得到解除, 对 T 细胞功能进行激活, 形成肿瘤免疫应答, 继而起到良好的抗肿瘤效果。由于肝细胞癌患者体内存在复杂并且特殊的免疫微环境, 常常表现出免疫抑制状态, 所以单一使用免疫检查点抑制剂也很难取得理想的疗效^[10]。本次研究中, 在肝动脉化疗栓塞以及靶向药物治疗基础上, 进一步联合免疫检查点抑制剂治疗。结果显示在客观缓解率、疾病控制率方面, 观察组与对照组相比较存在显著升高。这也表明三种方案联合治疗可以取得更满意的疗效。同时本次研究还发现, 在不良反应总发生率方面, 两组患者之间并无显著差别。可见在肝动脉化疗栓塞、靶向药物基础上联合免疫检查点抑制剂治疗, 并不会明显增加不良反应。有少数患者发生免疫相关不良反应, 这可能是由于, 免疫检查点抑制剂所诱导的免疫系统会同时针对肿瘤新抗原以及自身抗原, 并出现激活, 从而损伤正常组织。

综上所述, 免疫检查点抑制剂联合肝动脉化疗栓塞、靶向药物应用于中晚期肝癌治疗中, 能明显提升疗效, 安全性较高。

参考文献:

- [1]李颖林,叶斯斯,康馨丹,等. 肝动脉化疗栓塞联合靶向及免疫检查点抑制剂治疗对中晚期肝癌患者的疗效及安全性研究[J]. 解放军医学院学报,2022,43(11):1113-1117.
 - [2]朱传荣,吴金声,刘磊,等. 分子靶向药物联合肝动脉栓塞化疗治疗肝细胞性肝癌的临床疗效与安全性分析[J]. 医药前沿,2020,10(35):148-149.
 - [3]杨荣彬,李薇,李少明,等. 小分子靶向治疗联合肝动脉栓塞化疗术治疗对晚期肝癌患者临床疗效及生存时间的影响[J]. 中国实用医药,2022,17(2):11-13.
 - [4]徐梓宁,黄敬君,周娟,等. 程序性死亡受体-1 单抗在肝动脉化疗栓塞联合分子靶向药物治疗后进展期肝细胞癌的疗效分析[J]. 中华内科杂志,2021,60(7):630-636.
 - [5]林秀强. 肝动脉栓塞化疗术联合小分子靶向治疗对晚期肝癌的效果[J]. 深圳中西医结合杂志,2020,30(1):184-185.
 - [6]吴徐璐,陈炜越,郑丽云,等. 索拉非尼联合免疫检查点抑制剂治疗 TACE 抵抗的中晚期肝癌的疗效及安全性[J]. 肝胆胰外科杂志,2021,33(10):585-589,595.
- 陈婷 (1988 年-), 女, 哈尼族, 云南景洪人, 本科, 主管护师, 主要研究方向: 肝胆胰外科护理, 血管介入护理。
- 刘海琴 (1979-), 女, 汉族, 云南普洱人, 本科, 副主任护师, 主要研究方向: 肝胆胰外科护理, 血管介入护理。