

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.011

卡瑞利珠单抗联合射频消融术及 FOLFOX 方案治疗原发性肝癌疗效研究*

朱凤婷¹, 曾江正², 姜靖雯¹, 陈学武¹, 张慧¹

(1. 海南省中医院肿瘤科, 海南 海口 570203; 2. 海南医学院第一附属医院肿瘤内科, 海南 海口 570102)

摘要:目的 探讨卡瑞利珠单抗联合射频消融术及 FOLFOX 方案治疗原发性肝癌的疗效, 以及对患者色素框同源蛋白 7(CBX7)、上皮钙黏附素基因蛋白(CDH1)水平的影响。方法 选取海南省中医院 2019 年 5 月至 2020 年 11 月收治的原发性肝癌患者 80 例, 随机分为观察组和对照组, 各 40 例。两组患者均予射频消融术, 术后给予 FOLFOX 方案(奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶), 观察组患者加用注射用卡瑞利珠单抗。两组患者均以 2 周为 1 个治疗周期, 连续治疗 3 个周期。结果 治疗过程中, 观察组患者自愿退出 1 例、失访 2 例, 对照组患者调整治疗方案 1 例、失访 1 例, 均予以剔除。观察组患者的客观缓解率及疾病控制率分别为 48.65% 和 64.86%, 显著高于对照组的 26.32% 和 42.11% ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者的甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 199、CBX7、CDH1 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组与对照组不良反应发生率相当 (29.73% 比 23.68%, $P > 0.05$)。结论 卡瑞利珠单抗联合射频消融术及 FOLFOX 方案治疗原发性肝癌近期疗效较好, 能降低患者肿瘤标志物水平, 减弱 CBX7 和 CDH1 表达水平。

关键词:原发性肝癌; 卡瑞利珠单抗; 射频消融术; 化学治疗; FOLFOX 方案; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)15-0038-04

Clinical Efficacy of Camrelizumab Combined with Radiofrequency Ablation and FOLFOX Regimen in the Treatment of Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma

ZHU Fengting¹, ZENG Jiangzheng², JIANG Jingwen¹, CHEN Xuewu¹, ZHANG Hui¹

(1. Department of Oncology, Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan, China 570203; 2. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570102)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of camrelizumab combined with radiofrequency ablation and FOLFOX regimen in the treatment of patients with primary hepatocellular carcinoma and its effect on the levels of chromobox homolog 7(CBX7) protein and epithelial-cadherin gene(CDH1) protein. **Methods** A total of 80 patients with primary hepatocellular carcinoma admitted to the Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2019 to November 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 40 cases in each group. The patients in both groups were treated with radiofrequency ablation, and then they were given FOLFOX regimen(oxaliplatin + calcium folinate + fluorouracil) after the operation, on this basis, the patients in the observation group were additionally treated with camrelizumab. Both groups were treated for three consecutive cycles with two weeks as a treatment cycle. **Results** During the treatment, one case voluntarily withdrew and two cases lost follow-up in the observation group, while one case adjusted the treatment plan and one case lost follow-up in the control group, all of them were excluded. The objective remission rate(ORR) and disease control rate(DCR) of the observation group were 48.65% and 64.86% respectively, which were significantly higher than 26.32% and 42.11% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 199(CA199), CBX7 and CDH1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (29.73% vs. 23.68%, $P > 0.05$). **Conclusion** Camrelizumab combined with radiofrequency ablation and FOLFOX regimen in the treatment of patients with primary hepatocellular carcinoma can reduce the tumor marker levels and the expression levels of CBX7 and CDH1.

Key words: primary hepatocellular carcinoma; camrelizumab; radiofrequency ablation; chemotherapy; FOLFOX regimen; clinical efficacy

原发性肝癌的发病率逐年升高, 已成为威胁人类生命安全最重要的肿瘤。射频消融术属经皮微创手术, 可通过释放高频的射频电流杀死病灶区的肿瘤细胞。为进一步提高疗效, 患者在术后仍需给予相应化学治疗(简称化疗)药物以杀灭体内的肿瘤细胞^[1]。FOLFOX(奥沙利铂 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙)方案为肝癌的一线临床

化疗方案, 但长期应用后对患者病灶肿瘤细胞的控制力下降, 且有较强的毒性反应^[2]。近年来, 随着生物制剂的快速发展, 靶向分子药物及免疫疗法不断被开发并用于临床, 以程序性死亡受体 1(PD-1)为靶点的免疫抑制剂类药物在肿瘤治疗中的效果不断被认可^[3]。卡瑞利珠单抗是我国近几年开发的具有自主知识产权的 PD-1 抑

*基金项目: 国家自然科学基金[81960549]。

第一作者: 朱凤婷, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为肿瘤的临床诊治, (电子信箱)jiliechunhuan@163.com。

制剂,疗效较好^[4]。本研究中探讨了卡瑞利珠单抗联合射频消融术及FOLFOX方案治疗原发性肝癌的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《原发性肝癌诊疗规范》(2017年版)中相关诊断标准^[5],经CT、MRI、组织病理活检确诊;肿瘤TNM分期为Ⅱ期或Ⅲ期;均采用射频消融术治疗,并有相应手术指征;对本研究拟用药物耐受性良好;精神状态、认知功能正常,能配合治疗。本研究方案经海南省中医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:并发其他肝脏组织功能病变;心、肝、肾功能衰竭;预计生存周期不超过3个月;手术禁忌证。

脱落/剔除标准:基础资料、临床资料缺失或不完整;未按本研究治疗方案服药;中途自愿退出本研究;失访。

病例选择与分组:选取海南省中医院2019年5月至2020年11月收治的原发性肝癌患者80例,随机分为观察组和对照组,各40例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 40$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 40$)

组别	性别	年龄	病灶大小	TNM分期(例)		Child-Pugh分级(例)	
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,cm)	Ⅱ期	Ⅲ期	A级	B级
观察组	22/18	48.12 ± 11.07	4.12 ± 1.93	26	14	24	16
对照组	20/20	47.08 ± 11.34	3.95 ± 1.89	22	18	20	20
χ^2/t 值	0.440	0.420	0.804	0.696		0.785	
P 值	0.507	0.675	0.370	0.404		0.376	

1.2 方法

两组患者均予营养支持、止吐、护胃、保肝、补充水电解质等基础治疗,行射频消融术,术后予FOLFOX方案:注射用奥沙利铂(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字H20064296,规格为每支50mg)加入500mL 5%葡萄糖注射液中静脉滴注,剂量为135mg/m²,第1天;注射用氟尿嘧啶(海南中化联合制药工业股份有限公司,国药准字H20051627,规格为每支0.5g)加入500mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,剂量为400mg/m²,第1,2天;注射用亚叶酸钙(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字H20043776,规格为按C₂₀H₂₃N₇O₇计为每支3mg)加入250mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,剂量为200mg/m²,第1,2天。观察组患者加用注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,国药准字S20180027,规格为每支200mg)200mg,加入100mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,第1天。

两组患者均以2周为1个治疗周期,连续治疗3个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集患者空腹静脉血3mL,经标准生物样品前处理,得血清,采用放射免疫分析法、以AxSYM PLUS型放射免疫分析仪(德国Siemens公司)检测肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)]水平,以及色素框同源蛋白7(CBX7)、上皮钙黏附素基因蛋白(CDH1)水平,试剂盒购自美国Sigma-Aldrich公司。严格按仪器操作规程及试剂盒说明书操作。

近期疗效判定^[6]:完全缓解(CR),病灶完全消失且至少维持1个月;部分缓解(PR),病灶大小缩小不少于50%,且至少持续1个月;稳定(SD),病灶大小缩小不超过50%或增大不超过25%,且无新肿瘤病灶出现,持续超过1个月;进展(PD),病灶大小无减小,且病灶体积增大超过25%,或有新病灶出现。客观缓解(OR) = CR + PR;疾病控制(DC) = CR + PR + SD。

安全性:观察治疗期间患者呕吐、腹泻、骨髓抑制,血常规异常,脱发,过敏等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗过程中,观察组患者自愿退出1例、失访2例,对照组患者调整治疗方案1例、失访1例,均予以剔除。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of short-term efficacy between the two groups [case(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	OR	DC
观察组($n = 37$)	11(29.73)	7(18.92)	6(16.22)	13(35.14)	18(48.65)	24(64.86)
对照组($n = 38$)	6(15.79)	4(10.53)	6(15.79)	22(57.89)	10(26.32)	16(42.11)
χ^2 值					4.028	3.915
P 值					0.045	0.047

3 讨论

肝癌早期确诊难度较大,多数患者确诊时已处于中、晚期,此时单一的治疗手段(如手术切除)难以完全控制肿瘤细胞的增殖和转移。目前,对于中、晚期肝癌患者,临床认可的主流治疗方案为,有手术指征的患者先行手术切除,术后进行多周期化疗。射频消融术抑制肿瘤病灶的作用与常规开放式手术基本一致,并能降低开放式手术对患者的创伤性^[7-8]。本研究中,患者给予射频消融术治疗耐受性良好,并发症较少,术后CT检查显示肿瘤病灶大小有明显缩小。但术后仍有病灶残存,

表 3 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of tumor markers levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	AFP($\mu\text{g/L}$)		CEA(mg/L)		CA199(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=37$)	622.31 $\pm$ 52.35	129.23 $\pm$ 15.80*	12.29 $\pm$ 3.12	5.12 $\pm$ 2.19*	89.54 $\pm$ 11.35	29.35 $\pm$ 5.22*
对照组($n=38$)	631.09 $\pm$ 53.98	144.45 $\pm$ 16.22*	11.47 $\pm$ 3.23	7.87 $\pm$ 2.86*	91.25 $\pm$ 12.15	34.32 $\pm$ 5.76*
t 值	0.748	4.304	1.169	4.888	0.659	4.094
P 值	0.457	0.000	0.246	0.000	0.512	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表 4 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab. 4.

表 4 两组患者 CBX7 及 CDH1 表达水平比较 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of the expression levels of CBX7 and CDH1 between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	CBX7(ng/L)		CDH1(pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=37$)	128.33 $\pm$ 12.35	129.23 $\pm$ 15.80*	170.22 $\pm$ 18.43	75.12 $\pm$ 7.19*
对照组($n=38$)	130.20 $\pm$ 13.92	138.45 $\pm$ 16.22*	171.87 $\pm$ 17.93	82.87 $\pm$ 7.86*
t 值	0.453	4.091	1.018	4.387
P 值	0.518	0.000	0.297	0.000

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

组别	呕吐、腹泻	骨髓抑制	血常规异常	脱发	过敏	合计
观察组($n=37$)	3(8.11)	3(8.11)	2(5.41)	2(5.41)	1(2.70)	11(29.73)
对照组($n=38$)	2(5.26)	2(5.26)	2(5.26)	2(5.26)	1(2.63)	9(23.68)
χ^2 值						1.099
P 值						0.294

仍需进行强化化疗,以进一步提高疗效。

FOLFOX 方案为多个指南明确推荐用于中、晚期肝癌患者的一线治疗方案。氟尿嘧啶可干扰肿瘤细胞 DNA 的合成,从而抑制肿瘤细胞增殖。亚叶酸钙是常用的化疗辅助药物,常联用氟尿嘧啶以增强抗肿瘤效果。奥沙利铂为常用铂类抗肿瘤药物,其抗肿瘤活性强于顺铂,作用机制为通过破坏肿瘤细胞 DNA 碱基对,抑制肿瘤细胞增殖,且对肿瘤细胞的细胞膜结构也有一定破坏作用。故该方案可从不同作用途径发挥协同增效作用,共同杀灭或抑制肿瘤细胞^[9-10]。但上述药物均为细胞毒类药物,长时间使用存在毒性大、患者耐受程度低的问题。

PD-1 和程序性死亡配体 1(PD-L1)是重要的免疫抑制分子,通过向下调节免疫系统对人体细胞的反应,以及通过抑制 T 细胞炎性活动来调节免疫系统,并促进自身耐受,预防自身免疫性疾病的同时也可阻止免疫系统杀死肿瘤细胞。PD-1 抑制剂可阻断这一通路,

部分恢复 T 细胞的功能,使这些细胞能继续杀伤肿瘤细胞。卡瑞利珠单抗属 PD-1 抑制剂,可用于经典型霍奇金淋巴瘤及其他肿瘤的免疫治疗。本研究中,观察组的客观缓解率及疾病控制率均显著高于对照组,表明卡瑞利珠单抗能进一步提高疗效。卡瑞利珠单抗为人源化的抗 PD-1 单克隆抗体,可与 PD-1 受体结合,阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 间的相互作用,阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应,包括抗肿瘤免疫反应。在同源小鼠肿瘤模型中,卡瑞利珠单抗可通过阻断 PD-1 活性而抑制肿瘤生长^[11-12]。另外,卡瑞利珠与血管内皮生长因子受体 2 有一定亲和性,可与该类受体结合抑制肿瘤新生血管形成。卡瑞利珠单抗在体内分布具有一定的靶向性,在肝脏、肺脏等器官分布较多。因此,卡瑞利珠单抗可对原发性肝癌发挥良好的治疗作用,观察组治疗后的各肿瘤标志物水平均显著低于对照组,从分子学角度证实了卡瑞利珠单抗良好的抗癌效果。

CBX7 是在人体正常细胞中发现的一种参与调控细胞衰老的转录抑制因子,在患有多种肿瘤患者体内呈高表达,其在体内作为一种促癌基因,有促进肿瘤细胞发生、发展的作用^[13]。CDH1 作为上皮钙黏附素基因蛋白家族中的一员,本质上是由多个氨基酸组成的多肽类物质,可在体内参与肌动蛋白的聚合、信号转导、转录调节过程,在肿瘤细胞的生长、分化、黏附、识别过程中发挥重要作用。本研究中,观察组患者治疗后的 CBX7 和 CDH1 表达水平均显著低于对照组,表明卡瑞利珠单抗能降低机体的 CBX7 和 CDH1 表达水平,阻断原发性肝癌进一步恶化。卡瑞利珠单抗本质上属人源化单克隆抗体类药物,有别于其他细胞毒类抗肿瘤药物,作用于机体时对患者正常组织细胞无明显杀伤作用,故安全性较好。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合射频消融术及 FOLFOX 方案治疗原发性肝癌的近期疗效较好,能降低患者的肿瘤标志物水平,减弱 CBX7 和 CDH1 的表达水平。卡瑞利珠单抗的应用可为临床延长原发性肝癌患者的生存期提供新选择。

参考文献

- [1] 吴洋洋,王爱平,董 岚,等. 异常凝血酶原评价射频消融术治疗原发性肝癌疗效的价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2018,27(36):4033-4036.
- [2] 徐 浩,芮 翀. 肝动脉化疗栓塞术联合碘油吡柔比星乳剂治疗原发性肝癌疗效及对肿瘤标志物水平的影响[J]. 中国药业,2018,27(8):65-67.
- [3] 符白玉,林 怡,徐 琪,等. mFOLFOX6 化疗联合射频消融治疗原发性肝癌的疗效及机制研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,31(11):728-733.
- [4] 王毅欣,胡宗涛,张永康,等. PD-1 治疗晚期原发性肝癌患者的安全性及临床疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2020,