

中图分类号: R969.4; R734.2
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.025

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)14-0102-04



仑伐替尼及 PD-1 抑制剂联合经导管动脉栓塞化疗治疗不可切除肝细胞癌临床观察*

张峰¹, 董燕兵¹, 陈方园¹, 牛猛¹, 刘子洋¹, 谈燚²

(1. 安徽省阜阳市阜南县人民医院, 安徽 阜阳 236300; 2. 蚌埠医学院第一附属医院, 安徽 蚌埠 233030)

摘要:目的 探讨仑伐替尼、程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂联合经导管动脉栓塞化疗(TACE)治疗不可切除肝细胞癌(uHCC)的临床疗效。方法 选取安徽省阜阳市阜南县人民医院2020年7月至2023年7月收治的uHCC患者106例,按治疗方案的不同分为对照组(32例)、药物组(34例)和联合组(40例),分别予TACE、TACE+PD-1抑制剂、TACE+PD-1抑制剂+仑伐替尼方案治疗,其中PD-1抑制剂为信迪利单抗注射液、替雷利珠单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗中三选一。3组治疗周期均为6周。结果 联合组疾病控制率为90.00%,显著高于对照组的65.63%和药物组的70.59%($P < 0.05$)。联合组患者治疗后的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、甲胎蛋白、癌胚抗原、 α -L-岩藻糖苷酶、糖类抗原199水平及生活质量核心量表评分均显著低于对照组及药物组($P < 0.05$)。3组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 仑伐替尼、PD-1抑制剂联合TACE治疗uHCC,可有效改善患者的肝功能,降低血清肿瘤标志物水平,提高患者预后的生活质量。

关键词: 仑伐替尼;程序性死亡受体-1;经导管动脉栓塞化疗;不可切除肝细胞癌;肝功能;肿瘤标志物;生活质量

Clinical Observation of Lenvatinib, PD-1 Inhibitor Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization in the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma

ZHANG Feng¹, DONG Yanbing¹, CHEN Fangyuan¹, NIU Meng¹, LIU Ziyang¹, TAN Yi²

(1. People's Hospital of Funan County, Fuyang, Anhui, China 236300; 2. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China 233030)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of lenvatinib, programmed death-1 (PD-1) inhibitor combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). **Methods** A total of 106 patients with uHCC admitted to the People's Hospital of Funan County from July 2020 to July 2023 were selected and divided into the control group (32 cases), the drug group (34 cases) and the combined group (40 cases) based on the different treatment regimens. The patients in the three groups were given TACE, TACE + PD-1 inhibitor, TACE + PD-1 inhibitor + lenvatinib respectively, in which the PD-1 inhibitor was one of Sintilimab Injection, Tislelizumab Injection and Camrelizumab for Injection. All three groups were treated for six weeks. **Results** The disease control rate (DCR) in the combined group was 90.00%, which was significantly higher than 65.63% in the control group and 70.59% in the drug group ($P < 0.05$). After treatment, the alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBiL), α -fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), α -L-fucosidase (AFU), carbohydrate antigen 199 (CA199) levels and Quality of Life Questionnaire - Core 30 (QLQ - C30) score in the combined group were significantly lower than those in the control group and drug group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Lenvatinib and PD-1 inhibitor combined with TACE can effectively improve liver function, decrease serum tumor biomarker levels, and improve the quality of life in patients with uHCC.

Key words: lenvatinib; programmed death-1; transcatheter arterial chemoembolization; unresectable hepatocellular carcinoma; liver function; tumor marker; quality of life

肝细胞癌(HCC)为临床常见恶性肿瘤,目前尚缺乏特效治疗方法,确诊时多已进入中晚期,无法行根治性治疗^[1-2]。对于不可切除肝细胞癌(uHCC)患者,临床首选经导管动脉栓塞化疗(TACE)方案治疗^[3-4]。仑伐

替尼不仅能抑制肿瘤微环境的血管形成及免疫抑制,还可与程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂联用起协同增效作用^[5-7]。本研究中探讨了仑伐替尼、PD-1抑制剂联合TACE治疗uHCC的临床疗效。现报道如下。

*基金项目:安徽省教育厅重点项目[2022AH051416]。

第一作者:张峰,男,大学本科,副主任医师,研究方向为肿瘤的诊治,(电子信箱)nalichen9310@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中国肝癌分期方案(CNLC)标准或经病理检查确诊;根据《原发性肝癌诊疗规范》(2019年版)相关标准及病情评估不适宜手术切除;年龄 ≥ 18 岁;Child-Pugh分级为A级或B级;美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分0~2分。本研究经医院医学伦理委员会批准(批准文号20200504)。

排除标准:既往合并恶性肿瘤;伴严重心脑血管或肝肾疾病;存在仑伐替尼、PD-1抑制剂使用禁忌;精神疾病,无法沟通;依从性差;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取安徽省阜阳市阜南县人民医院2020年7月至2023年7月收治的uHCC患者106例,按治疗方案的不同分为对照组(32例)、药物组(34例)和联合组(40例)。3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(其中,BMI为体质指数)。

表1 3组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	Child-Pugh分级(例)	
				A级	B级
对照组(n=32)	14/18	53.95 \pm 11.86	23.05 \pm 2.87	15	17
药物组(n=34)	18/16	54.10 \pm 11.90	23.24 \pm 3.01	16	18
联合组(n=40)	19/21	54.31 \pm 12.01	23.56 \pm 3.12	20	20
χ^2/F 值	0.568	0.008	0.266	0.092	
P值	0.753	0.992	0.767	0.955	

1.2 方法

对照组患者予TACE方案:以100~300 μ m聚乙烯醇栓塞微球负载吡柔比星(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20045982)60mg,并混合适量对比剂,经微导管注入。若使用1瓶载药微球后,影像显示栓塞造影仍可见明显的肿瘤染色,则用适量100~500 μ m聚乙烯醇无色栓塞微球追加栓塞。

药物组患者予TACE+PD-1抑制剂方案:首次TACE治疗后1周内给予PD-1抑制剂,包括信迪利单抗注射液(信达生物制药<苏州>有限公司,国药准字S20180016,规格为每瓶100mg);替雷利珠单抗注射液(广州百济神州生物制药有限公司,国药准字S20190045,规格为每瓶100mg);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S20190027,规格为每瓶200mg)。根据患者意愿选择其中1种,静脉滴注,每次200mg,每3周1次。

联合组患者予TACE+PD-1抑制剂+仑伐替尼

方案:首次TACE治疗后1周内予PD-1抑制剂(用法同药物组),以及甲磺酸仑伐替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20213600,规格为每粒4mg<按C₂₁H₁₉ClN₄O₄计算>),每日固定时间服用,体质量<60kg,每次8mg,每日1次;体质量 ≥ 60 kg,每次12mg,每日1次。如CT或核磁共振(MRI)检查提示肝内仍有残留活性病灶或肿瘤复发,需经讨论后决定是否再次行TACE治疗。

3组患者的治疗周期均为6周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

肝功能指标:使用自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)水平。

血清肿瘤标志物:使用酶联免疫吸附试验法检测甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、糖类抗原199(CA199)水平。

生活质量:使用生活质量核心量表(QLQ-C30)评估患者的生活质量。量表包括功能领域(角色功能、躯体功能、认知功能、情绪功能、社会功能),症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐),总体健康状况/生活质量领域共24个条目及6个单一条目,共30个条目,总分为30~126分,分值越高表明生活质量越差。

疗效判定:根据改良实体瘤疗效评价标准^[8],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。疾病控制(DC)=CR+PR+SD。

安全性:根据《不良事件通用术语评价标准》(5.0版)评估并记录治疗期间体质量减轻、腹泻、乏力、食欲减退、脱发等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,3组间两两比较行t检验,3组间比较行F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6。

表2 3组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy among the three groups [case (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	DC
对照组(n=32)	5(15.63)	12(37.50)	4(12.50)	11(34.38)	21(65.63)
药物组(n=34)	6(17.65)	13(38.24)	5(14.71)	10(29.41)	24(70.59)
联合组(n=40)	12(30.00)	17(42.50)	7(17.50)	4(10.00)	36(90.00)
χ^2 值					6.804
P值					0.033

表3 3组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of tumor biomarker levels among the three groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	AFP(ng/mL)		CEA($\mu\text{g/L}$)		AFU(U/L)		CA199(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=32$)	535.26 ± 89.46	100.80 ± 23.25**	6.10 ± 1.05	3.06 ± 0.62**	75.92 ± 8.13	33.24 ± 5.07**	250.16 ± 33.03	184.17 ± 23.10**
药物组($n=34$)	537.30 ± 89.61	80.12 ± 19.25**	6.12 ± 1.04	2.90 ± 0.57**	76.67 ± 8.17	31.64 ± 5.04**	251.10 ± 33.25	175.26 ± 23.05**
联合组($n=40$)	540.12 ± 90.11	58.40 ± 10.62#	6.14 ± 0.93	2.16 ± 0.43#	77.54 ± 8.35	28.62 ± 5.12#	252.18 ± 33.31	162.46 ± 22.03#
F值	0.027	49.597	0.014	29.451	0.349	7.772	0.033	8.364
P值	0.974	0.000	0.986	0.000	0.707	0.001	0.967	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与联合组治疗后比较,** $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$. Compared with those in the combined group after treatment,** $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 3组患者肝功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of liver function - related indexes among the three groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		TbIL($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=32$)	48.70 ± 6.40	42.32 ± 5.14**	50.90 ± 7.10	42.30 ± 5.10**	27.05 ± 3.75	22.10 ± 3.04**
药物组($n=34$)	47.67 ± 6.90	42.26 ± 5.03**	51.52 ± 7.23	42.18 ± 5.01**	27.23 ± 3.72	22.04 ± 3.01**
联合组($n=40$)	47.30 ± 6.71	39.18 ± 4.25#	52.60 ± 7.30	39.21 ± 4.10#	27.51 ± 3.87	19.64 ± 2.54#
F值	0.407	5.259	0.516	5.141	0.136	9.045
P值	0.667	0.007	0.598	0.007	0.873	0.000

表5 3组患者生活质量评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 5 Comparison of quality of life score among the three groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	治疗前	治疗后
对照组($n=32$)	96.96 ± 7.87	69.65 ± 6.24**
药物组($n=34$)	96.87 ± 7.80	68.51 ± 4.75**
联合组($n=40$)	97.07 ± 8.01	66.13 ± 5.36#
F值	0.006	3.950
P值	0.994	0.022

表6 3组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions among the three groups [case (%)]

组别	体质量减轻	腹泻	乏力	食欲减退	脱发	合计
对照组($n=32$)	1(3.13)	1(3.13)	1(3.13)	2(6.25)	2(6.25)	7(21.88)
药物组($n=34$)	2(5.88)	0(0)	0(0)	2(5.88)	2(5.88)	6(17.65)
联合组($n=40$)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	0(0)	5(12.50)
χ^2 值						1.124
P值						0.570

3 讨论

肝癌的主要危险因素为乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染,其中涉及分子机制可能包括肿瘤相关基因失调、细胞信号转导通路异常、间质微环境改变等,且与多种蛋白密切相关^[9-11]。HCC为最常见的肝癌类型。

本研究中,联合组疾病控制率显著高于对照组和

药物组。联合组患者治疗后的ALT,AST,TbIL,AFP,CEA,AFU,CA199及生活质量核心量表评分均显著低于对照组和药物组。3组患者不良反应发生率无显著差异。AFP主要由胎儿肝细胞及卵黄囊合成,属白蛋白家族,临床主要作为原发性肿瘤的血清标志物,用于其诊断及疗效监测。CEA存在于内胚层细胞分化而来的癌胚细胞表面,为具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白。AFU是原发性肝癌的标志物,参与糖蛋白、糖脂和寡糖的代谢,属溶酶体酸性水解酶;CA199为存在于血液循环的胃肠道肿瘤相关抗原,是细胞膜上的糖脂。有报道了单纯TACE、PD-1抑制剂+TACE、仑伐替尼+PD-1抑制剂等不同治疗方案,两两结合治疗对肿瘤的控制效果有所提高,但对生存期的改善仍不理想^[12-14]。本研究结果表明,三者联用方案显著优于单独介入和双联方案。由于部分患者行TACE术后,一段时间内会给组织造成缺血、缺氧的状态,致使促血管生成因子表达水平升高,肿瘤血管生成增强,导致肿瘤复发和进展;而仑伐替尼可抑制血管生长因子,与PD-1抑制剂联用可起到协同增效作用。

综上所述,仑伐替尼联合PD-1抑制剂+TACE治疗uHCC,可有效改善患者的肝功能,降低血清肿瘤标志物水平,提高预后的生活质量。

参考文献

- [1] THOMAS CE, LUU HN, WANG R, et al. Association between pre - diagnostic serum bile acids and hepatocellular carcinoma: the Singapore Chinese Health Study [J]. Cancers (Basel), 2021,13(11):2648.
- [2] 蔡明岳,吕格,杨琴,等. MRI可视化pH敏感纳米胶束用于肝癌靶向输送索拉非尼的可行性[J]. 中华放射学杂志, 2019,53(11):1005-1011.
- [3] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中华消化外科杂志,2020,19(1):1-20.
- [4] 夏以菲,李鑫,田晓梅,等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌术后短期复发的危险因素分析[J]. 中华肝胆外科杂志,2023,29(2):86-90.
- [5] KATO Y, TABATA K, KIMURA T, et al. Lenvatinib plus anti -