doi:10.11659/jjssx.05E023051

·临床研究·

调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞肝癌的临床研究

史广龙,徐学东,黄 瑞,柴 娜 (空军军医大学第一附属医院放射诊断科,陕西 西安710016)

[摘 要] **目的** 探讨调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗对中晚期肝细胞肝癌(HCC)的疗效及安全性。**方法** 选取2020年1月至12月我院收治的84例中晚期HCC患者作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组42例。观察组患者采用调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗治疗,对照组患者采用调强放射治疗。比较2组患者的近期疗效、免疫功能及远期生存率,记录不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗后1、3个月的总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后1、3个月,2组患者的CD_3^+、CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+均升高,CD_8^+均下降($P<0.05$),且观察组CD_3^+、CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+高于对照组,CD_8^+低于对照组($P<0.05$)。观察组患者中位生存时间显著长于对照组($P<0.05$)。观察组患者皮肤毛细血管增生症发生率高于对照组($P<0.001$),2组患者其他不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),且均为1~2级不良反应。**结论** 调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗对中晚期HCC的疗效较好,可提高机体免疫功能,控制病情发展,且安全性良好。

[关键词] 调强放射治疗;卡瑞利珠单抗;中晚期;肝细胞肝癌;临床疗效;安全性

[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-05-11

Clinical study of intensity-modulated radiation therapy combined with camrelizumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma

SHI Guang-long, XU Xue-dong, HUANG Rui, CHAI Na (Department of Diagnostic Radiology, First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi 710016, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of intensity-modulated radiation therapy combined with camrelizumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 84 patients with advanced HCC admitted to our hospital from January to December 2020 were selected as the study objects, and were randomly divided into the observation group and the control group, with 42 cases in each group. Patients in the observation group received intensity-modulated radiation therapy combined with carrelizumab, and patients in the control group received intensity-modulated radiation therapy. The short-term efficacy, immune function and long-term survival rate of patietns in the two groups were compared, and the incidence of adverse reactions was recorded. **Results** The total effective rates of the observation group 1 month and 3 months after treatment were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). The levels of CD_3^+, CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ 1 month and 3 months after treatment were all increased in the two groups, while the levels of CD_8^+ in both two groups were decreased ($P<0.05$), and the levels of CD_3^+, CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of CD_8^+ in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The median survival time of patients in the observation group was significantly longer than that of patients in the control group ($P<0.05$). The incidence of cutaneous capillary hyperplasia in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.001$), and there was no significant

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81902488)

[通信作者] 柴 娜,E-mail:kuamlugcelin6@163.com

[23] Li X, Yan X, Wang F, et al. Down-regulated lncRNA SLC25A5-AS1 facilitates cell growth and inhibits apoptosis via miR-19a-3p/PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in gastric cancer[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2920-2932. doi: 10.1111/jcmm.14200.

[24] Itami Y, Miyake M, Ohnishi S, et al. Disabled homolog 2 (DAB2) protein in tumor microenvironment correlates with aggressive phenotype in human urothelial carcinoma of the bladder [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(1): 54. doi: 10.3390/diagnostics10010054.

[25] Yang K, Li YW, Gao ZY, et al. MiR-93 functions as a tumor promoter in prostate cancer by targeting disabled homolog 2 (DAB2) and an antitumor polysaccharide from green tea (Camellia sinensis) on their expression [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 125: 557-565. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.088.

[26] 董爱华,韩 克. 子宫内膜癌组织中miR-106b、DAB2表达与临床病理及预后的相关性[J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(9):25-30. doi:10.3969/j.issn.1004-8189.2018.09.006.

[27] Wang H, Dong S, Liu Y, et al. DAB2 suppresses gastric cancer migration by regulating the Wnt/β-catenin and Hippo-YAP signaling pathways[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(2): 1174-1184. doi: 10.21037/tcr.2019.12.96.

(编辑:贺绍梅)

difference in the incidence of other adverse reactions between the two groups (P>0.05), and all of adverse reactions were grades 1 to 2. **Conclusion** Intensity-modulated radiation therapy combined with camrelizumab has a good effect on HCC, it can improve the immune function of the body, and control the development of the disease, with good safety.

Keywords: intensity-modulated radiation therapy; camrelizumab; advanced; hepatocellular carcinoma; clinical efficacy; safety

原发性肝癌是全球癌症致死的第三大病因[1],肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)在原发性肝癌中占90%左右[2]。HCC的主要治疗方法有手术切除、肝移植等,但其初期症状不明显,患者确诊时往往已丧失手术机会[3]。经肝动脉化疗栓塞术(transhepatic arterial chemoembolization,TACE)治疗中晚期HCC患者创伤小,疗效好,但对于提高患者远期生存率效果并不明显[4]。调强放射治疗是近年来广泛研究的放射疗法,其可精准定位病灶,并可根据需要调节辐射范围和强度,减少对周围正常组织的影响,可用于治疗HCC中晚期患者[5]。免疫疗法也是治疗HCC的有效手段,卡瑞利珠单抗是我国首个获批治疗HCC的程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1,PD-1)抑制剂,可通过阻断PD-1与其配体结合逆转T淋巴细胞抑制,提高免疫系统对癌细胞的识别和清除能力,增强抗肿瘤免疫反应[6]。目前关于调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期HCC的研究较少,其安全性及临床实用性还需验证。鉴于此,本研究采用调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期HCC,观察其临床疗效及安全性,旨在为中晚期HCC的治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年1月至12月我院放射诊断科收治的84例中晚期HCC患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组42例。2组患者年龄、性别等一般临床资料比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(2020-191108),患者及家属知情同意。纳入标准:①影像学检查和病理检查结果符合HCC相关诊断标准[7];②预计生存时间超过6个月;③配合度较好;④肿瘤分期为Ⅱ~Ⅲ期;⑤依据影像学资料设计照射野时,计算可保留的正常肝组织体积>500 cm^3,血常规检查结果正常;⑥肿瘤局限在肝的大肝癌以及巨大肝癌,或者虽有肝外转移,但病变和影响仍局限在肝。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②处于肝炎急性发作期;③肝功能Child-Pugh分级为C级;④肝区放疗史。

1.2 治疗方法

对照组:患者行调强放射治疗。治疗前,真空垫固定患者体位,记录肝三维呼吸动度,并采用腹部CT定位扫描,平扫、增强各一组;将图像传输到治疗计划系统,然后勾画肿瘤范围,在肿瘤范围的基础上外放0.5 cm作为亚临床病灶,再根据呼吸动度在亚临床病灶的基础上外放至计划靶区,并勾画正常组织器官,按要求进行方案设计,确定调强照射野、最佳剂量(50~75 Gy)。最佳剂量基本取决于周边正常组织的耐受剂量,需考虑分割方式、肝功能Child-Pugh分级、肿瘤大小、胃肠道淤血凝血状况等,确认后进行放疗。连续治疗5 d后,间隔2 d再进行下一次放疗,共放疗15次。

观察组:在对照组患者的基础上给予卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,批号:2019S00365,规格:每瓶200 mg)200 mg静脉滴注,每3周1次。

1.3 观察指标

近期疗效评价:患者每2个周期(25~35 d)复查1次,记录病灶变化,参照实体瘤治疗反应评价标准[8]评估治疗后1、3个月的疗效,即完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、稳定期(stationary phase,SD)和进展期(progressive stage,PD),CR+PR为治疗有效。免疫功能:采集患者治疗前及治疗后1、3个月的空腹静脉血,采用CytoFLEX流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群(CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+),并计算CD_4^+/CD_8^+值。安全性评价:记录并比较2组患者不良反应[9]发生率,包括粒细胞减少、肺炎、肝功能异常、蛋白尿、皮肤毛细血管增生症[10]、腹泻、手足综合征。远期疗效评价:记录患者治疗后1、2年总生存率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行处理。计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验;生存率采用*Kaplan-Meier*生存曲线进行分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

观察组患者治疗后1、3个月的总有效率均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.2 免疫功能

与治疗前比较,2组患者治疗后1、3个月的CD_3^+、CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+升高,CD8+下降,且观察组患者CD_3^+、CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+高于对照组,CD_8^+低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表2。

2.3 安全性评价

观察组患者皮肤毛细血管增生症发生率显著高于对照组(P<0.05),2组患者其他不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05),且患者不良反应均为1~2级,见表3。

表1 2组患者近期疗效比较[n=42,例(%)]

组别	时间	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	治疗后1个月	1(2.38)	17(28.57)	15(23.81)	9(14.29)	18(42.86)
	治疗后3个月	0(0)	13(30.95)	14(33.33)	15(35.71)	13(30.95)
观察组	治疗后1个月	4(9.52)	24(57.14)	9(21.43)	5(11.90)	28(66.67)*
	治疗后3个月	2(4.76)	21(50.00)	11(26.19)	8(19.05)	23(54.76)#

*:与对照组治疗后1个月比较,P<0.05;#:与对照组治疗后3个月比较,P<0.05

表2 2组患者免疫功能比较($\bar{x}\pm s$,n=42)

组别	时间	CD_3^+(%)	CD_4^+(%)	CD_8^+(%)	CD_4^+/CD_8^+
对照组	治疗前	53.12±4.67	32.58±3.55	27.49±3.31	1.26±0.29
	治疗后1个月	57.42±4.79*	37.68±4.27*	25.28±3.58*	1.56±0.32*
	治疗后3个月	58.11±5.11*#	38.14±4.66*#	24.39±3.29*#	1.62±0.33*#
观察组	治疗前	52.33±4.85	32.27±3.86	28.34±3.12	1.21±0.27
	治疗后1个月	60.25±5.23*△	42.54±4.65*△	21.62±3.35*△	1.86±0.37*△
	治疗后3个月	61.32±5.21*#▲	41.78±4.38*#▲	21.37±3.27*#▲	1.91±0.38*#▲

*:与治疗前比较,P<0.05;#:与治疗后1个月比较,P<0.05;△:与对照组治疗后1个月比较,P<0.05;▲:与对照组治疗后3个月比较,P<0.05

表3 2组患者不良反应比较[n=42,例(%)]

组别	粒细胞减少	肺炎	肝功能异常	蛋白尿	皮肤毛细血管增生症	腹泻	手足综合征
对照组	3(7.14)	3(7.14)	2(4.76)	1(2.38)	10(23.81)	2(4.76)	1(2.38)
观察组	2(4.76)	3(7.14)	5(11.90)	3(7.14)	28(66.67)	3(7.14)	1(2.38)
χ^2	0.212	<0.001	1.403	1.050	15.570	0.213	0.001
P	0.645	1.000	0.236	0.306	<0.001	0.645	1.000

2.4 远期疗效

观察组患者治疗后1、2年总生存率分别为71.43%(30/42)、47.62%(20/42),中位生存时间为20.00个月;对照组患者治疗后1、2年总生存率分别为47.62%(20/42)、26.19%(11/42),中位生存时间为10.00个月。观察组患者生存情况优于对照组(*Log Rank*χ^2=6.543,P=0.011),见图1。

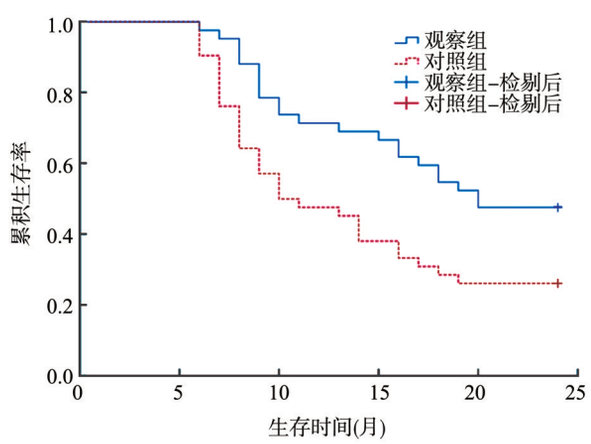


图1 2组患者生存曲线

3 讨论

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,HCC是其主要类型。HCC发病隐匿,确诊时往往已发展至中晚期[11],患者预后较差,5年生存率不到15%[12]。中晚期患者的肝功能受损严重,肿瘤较大,且发生肝外转移的可能性较大,TACE虽然是无法手术治疗的中晚期患者的首选治疗手段,但由于病灶残留等原因容易导致肿瘤复发,因此远期疗效并不理想[13]。长期以来,放疗一直是治疗癌症的重要手段,常规放疗已应用于临床多年,技术手段较为成熟,但由于正常肝组织对放射线比较敏感,且常规放疗的面积较大,容易对周围正常组织产生放射性损伤,并发症风险较高,对人体伤害较大,因此,限制了常规放疗的临床应用[14]。

调强放射治疗是近年来治疗癌症的新兴放疗手段,主要采用共面、非共面照射,可以使照射野高度贴合肿瘤立体形态,同时又能根据靶区与周围器官的解剖关系调节放射强度,使放射剂量均匀分布,将靶区剂量最大化,在提高肿瘤放射剂量的同时,降低周围组织受到的放射剂量,有效弥补了常规放疗范围大、

精准度低的不足,尤其适合治疗形态不规则且靠近重要器官的肿瘤。对于中晚期HCC患者来说,调强放射治疗能够最大限度地保留肝功能,为提高患者生存率提供更多可能。近年来,免疫治疗得到迅速发展[15],在多种恶性肿瘤的治疗中展示出良好的疗效[16]。卡瑞利珠单抗属于PD-1抑制剂,可竞争性抑制PD-1与其配体的结合,激活机体免疫反应,促进T淋巴细胞增殖,抑制肿瘤细胞的免疫逃逸,增强抗肿瘤效应,还可持续抑制肿瘤的发展[17]。目前国内已将卡瑞利珠单抗作为治疗中晚期肝癌的二线用药。

姚红军等[18]、宋耕等[19]研究均表明,调强放射治疗用于中晚期肝癌的疗效较好,且安全性较高;于士龙等[20]研究发现,卡瑞利珠单抗治疗中晚期HCC疗效较好,且未出现严重不良反应。目前临床关于调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期HCC的报道较少。本研究结果显示,观察组患者的近期疗效显著优于对照组,中位生存时间显著长于对照组,与上述研究趋势一致,提示调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期HCC的效果较好。机体的免疫功能与肿瘤的发展密切相关,通常肿瘤细胞会通过多种机制逃避免疫系统的识别、清除,达到增殖和转移的目的,因此癌症患者的T淋巴细胞水平低于正常人群。本研究结果显示,经过治疗后2组患者的CD_3^+、CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+均显著升高,CD_8^+均显著降低,且观察组的改善情况显著优于对照组,提示调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗可以有效提高机体免疫功能,上调T淋巴细胞水平,这对于机体免疫系统识别和清除肿瘤细胞具有积极意义。此外,本研究结果显示,除皮肤毛细血管增生症外,2组患者的其他不良反应发生率无明显差异。皮肤毛细血管增生症是PD-1抑制剂常见的不良反应,是由于免疫功能过度激活进而引起自身免疫性炎症反应。本研究中皮肤毛细血管增生症均为1~2级,且用药一段时间后有所消退,未出现严重影响。提示调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期HCC安全性较高,具有临床应用条件。

综上所述,调强放射治疗联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期HCC疗效较好,安全性较高。但本研究样本量较少,尚待开展更多临床研究进一步验证。

[参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.

[2] 董 旭,潘耀振. 原发性肝癌血管生成及靶向药物治疗研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2020,20(36):112-113. doi:10.3969/j.issn.1671-3141.2020.36.047.

[3] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2018, 156(2): 477-491. doi:10.1053/j.gastro.2018.08.065.

[4] 陆 阳,姜永能,万 程,等. 阿帕替尼联合TACE治疗中晚期肝细胞癌的疗效研究[J]. 介入放射学杂志,2019,28(2):162-165. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.02.014.

[5] Bhangoo RS, Mullikin TC, Ashman JB, et al. Intensity modulated proton therapy for hepatocellular carcinoma: initial clinical experience[J]. Adv Radiat Oncol, 2021, 6(4): 1-8. doi: 10.1016/j.adro.2021.100675.

[6] Chen Z, Lu X, Koral K. The clinical application of camrelizumab on advanced hepatocellular carcinoma[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 14(11): 1017-1024. doi: 10.1080/17474124.2020.1807939.

[7] 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(2017年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2017,25(12):886-895. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001.

[8] 刘 燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2007:152-153.

[9] 国家食品药品监督管理局,药品安全监管司与国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. 2021-04-06. http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426-5436.html.

[10] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会,中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志,2020,25(9):840-848. doi:10.3969/j.issn.1009-0460.2020.09.012.

[11] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.

[12] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.

[13] 章浙伟,邵国良. 重视介入与靶向和免疫联合治疗在中晚期肝细胞癌中的应用前景[J]. 实用肿瘤杂志,2022,37(3):227-231. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.037.

[14] 郭 萍,袁志平. 三维适形放疗联合TACE治疗中晚期肝癌患者的早期疗效[J]. 肝脏,2020,25(12):1269-1271. doi:10.3969/j.issn.1008-1704.2020.12.008.

[15] Kubes P, Jenne C. Immune responses in the liver[J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36(1): 247-277. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052415.

[16] 窦留瑞,孙 恺. 恶性肿瘤免疫治疗出现疾病超进展的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2022,28(3):172-177. doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B003.

[17] Markham A, Keam SJ. Camrelizumab: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79: 1355-1361. doi: 10.1007/s40265-019-01167-0.

[18] 姚红军,胡 静,袁灿亮. 经导管动脉栓塞化疗联合调强放疗治疗中晚期肝癌的疗效及预后观察[J]. 癌症进展,2022,20(19):1996-1998. doi:10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.19.16.

[19] 宋 耕,杨 震. 肝脏广泛转移癌调强放疗10例近期疗效观察[J]. 安徽医药,2020,24(7):1385-1387. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.029.

[20] 于士龙,刘东辉,王 储,等. TACE联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌[J]. 中国介入影像与治疗学,2022,19(7):391-395. doi:10.13929/j.issn.1672-8475.2022.07.003.

(编辑:杨 颖)