

卡瑞利珠单抗辅助肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的疗效及对T淋巴细胞亚群、肿瘤标志物水平的影响

左一凡,陈晓亮,武素芳,闫江涛

平煤神马医疗集团总医院 肿瘤内科,河南 平顶山 467000

【摘要】目的 探讨卡瑞利珠单抗辅助肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗原发性肝癌(PLC)的疗效及其对T淋巴细胞亚群、肿瘤标志物水平的影响。**方法** 选取2020年1月至2022年5月平煤神马医疗集团总医院收治的中晚期PLC患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组。对照组给予TACE治疗,观察组给予卡瑞利珠单抗辅助TACE治疗。比较两组近期疗效、治疗前后T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平、肿瘤标志物[细胞角蛋白19(CK19)、甲胎蛋白(AFP)]水平及不良反应发生率。**结果** 共纳入86例中晚期PLC患者,对照组43例,观察组43例。观察组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)分别为65.12%、93.02%,均高于对照组的41.86%、72.09%($P<0.05$);治疗后1个月和3个月,观察组外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后1个月和3个月的血清CK19、AFP水平低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗辅助TACE治疗中晚期PLC能明显改善近期疗效,其作用机制与改善T淋巴细胞亚群、下调血清CK19和AFP水平有关,且未明显增加不良反应。

【关键词】 卡瑞利珠单抗;肝动脉化疗栓塞术;原发性肝癌;T淋巴细胞亚群;肿瘤标志物

【中图分类号】 R979.1;R735.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)01-0056-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.012

Efficacy of carrellizumab combined with hepatic arterial chemoembolization in the treatment of primary liver cancer and its effect on T lymphocyte subsets, tumor markers levels

ZUO Yi-fan, CHEN Xiao-liang, WU Su-fang, YAN Jiang-tao

Department of Oncology, Pingmei Shenma Medical Group General Hospital, Henan Pingdingshan 467000, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of carrellizumab combined with hepatic arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary liver cancer (PLC) and its effect on T lymphocyte subsets, tumor markers levels. **Methods** Middle-aged and advanced PLC patients admitted to the Pingmei Shenma Medical Group General Hospital from January 2020 to May 2022 were selected and divided into a control group and an observation group by random number table method. The control group was given TACE treatment, and the observation group was given carrilizumab combined with TACE treatment. The short-term efficacy, T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺), tumor markers [cytokeratin 19 (CK19), alpha-fetoprotein (AFP)], and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** A total of 86 PLC patients were included, 43 cases in the control group and 43 cases in the observation group. The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in observation group were 65.12% and 93.02%, respectively, which was higher than 41.86% and 72.09% in the control group ($P<0.05$). At 1 month and 3 months after treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). Serum CK19 and AFP levels in the observation group were lower than those in the control group at 1 month and 3 months after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Carrellizum-

基金项目:中国平煤神马能源化工集团有限责任公司科研项目(4104022021180701)

第一作者:左一凡,本科,副主任医师,研究方向:肺癌免疫治疗。E-mail:zuoyifan5525@163.com

ab combined with TACE in the treatment of middle and late PLC can significantly improve the short-term efficacy, and its mechanism of action is related to the improvement of T lymphocyte subsets, the downregulation of serum CK19 and AFP levels without increased incidence of adverse reactions.

【Key words】 carrilizumab; hepatic arterial chemoembolization; primary liver cancer; T lymphocyte subsets; tumor markers

据报道,2020年全球约有905 700人确诊为肝癌,预计2020—2040年,每年新增肝癌病例数将增加55.0%^[1]。手术是原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的首选治疗方法,但我国绝大多数PLC患者确诊即为中晚期,错失手术机会^[2]。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是PLC除手术外最有效的治疗方法,已成为PLC非手术治疗的首选方式^[3-4]。但TACE术后复发率和转移率较高^[5]。近年来免疫检查点抑制剂已成为实体肿瘤治疗研究的热点,其中卡瑞利珠单抗在多种肿瘤治疗中表现出良好的效果^[6-7]。但卡瑞利珠单抗与TACE联合治疗中晚期PLC的效果尚未明确。基于此,本研究重点探究卡瑞利珠单抗辅助TACE治疗中晚期PLC的效果,并通过检测T淋巴细胞亚群、细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平变化分析其作用机制,旨在为临床治疗中晚期PLC提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2020年1月至2022年5月平煤神马医疗集团总医院收治的中晚期PLC患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组。纳入标准:①初次诊断为PLC^[8],并经病理确诊;②巴塞罗那分期^[9]为B~C期;③至少有1个可测量病灶;④Child肝功能分级^[10]为A~B级;⑤Karnofsky功能状态^[11]评分>60分。排除标准:①病灶发生远处转移;②伴严重感染;③有肝脏手术史或肝脏创伤史;④继发性肝癌或合并其他恶性肿瘤;⑤自身免疫病;⑥入组前进行化疗、免疫和靶向治疗。所有患者经该院医学伦理委员会审批(审批号:202001237),患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予TACE治疗,采用改良Seldinger法经右侧股动脉穿刺,置入动脉鞘、导管

至肿瘤病灶供血动脉,经导管注入奥沙利铂50 mg、顺铂150 mg、表柔比星30 mg,选择合适剂量的罂粟乙碘化油进行栓塞。栓塞终点为肿瘤染色完全消失。观察组采用卡瑞利珠单抗辅助TACE治疗,TACE治疗方法同对照组,术后第3天静脉滴注卡瑞利珠单抗,200 mg/次,每3周治疗1次,共治疗3次。

1.2.2 观察指标 近期疗效:治疗结束后评估两组患者疗效,参照实体瘤疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)^[12],分为完全缓解、部分缓解、稳定和疾病进展,其中完全缓解+部分缓解纳入客观缓解,完全缓解+部分缓解+稳定纳入疾病控制,计算客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)。

T淋巴细胞亚群:采集患者治疗前及治疗后1、3个月空腹静脉血5 mL,仪器采用艾森生物(杭州)有限公司生产的NovoCyte D2061R型流式细胞仪,标本使用抗凝全血,在Falcon流式进样管内加入20 μ L T淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺抗体和反向加样50 μ L全血,轻轻充分混匀,置室温避光处放置15 min,加入10倍稀释Facs溶血素450 μ L,置室温避光处放置15 min。用Multiset自动软件获取15 000个淋巴细胞,自动分析T淋巴细胞免疫亚群CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平。

肿瘤标志物:与T淋巴细胞亚群同时检测,采用酶联免疫吸附试验测定血清CK19(试剂盒生产厂家:北京伊塔生物科技有限公司;产品批号:201908152)和AFP(试剂盒生产厂家:上海酶研生物科技有限公司;产品批号:201912034)水平。

不良反应:统计治疗期间因药物引起的继发性高血压、胃肠道反应、手足综合征、蛋白尿、转氨酶升高等不良反应发生情况。

1.2.3 统计分析 采用SPSS 22.0软件分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 描述,组间比较采用 χ^2 或Fisher精确概率法检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,

组间比较采用t检验,不同组间-时间交互分析采用重复测量方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

间交互分析比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2 结果

2.1 一般资料比较

共纳入86例中晚期PLC患者,对照组43例,观察组43例。两组患者性别、年龄、BMI等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 近期疗效比较

与对照组比较,观察组患者的ORR和DCR明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 T淋巴细胞亚群水平比较

组内比较,两组治疗前、治疗后1个月和3个月外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平呈逐渐升高趋势($P<0.05$);组间比较,观察组治疗后1个月和3个月外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组($P<0.05$);外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平组间-时

2.4 肿瘤标志物水平比较

组内比较,两组治疗前、治疗后1个月和3个月血清CK19、AFP水平呈逐渐降低趋势($P<0.05$);组间比较,观察组治疗后1个月和3个月血清CK19、AFP水平低于对照组($P<0.05$);血清CK19、AFP水平组间-时间交互分析比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 不良反应发生情况比较

两组各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5。

3 讨论

TACE是明确中晚期PLC姑息治疗的重要方法,能将化疗药物栓塞至肿瘤供血动脉,发挥阻断肿瘤血供、抑制肿瘤生长的作用,从而达到肿瘤缺血坏死的

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例, 男/女)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	巴塞罗那分期[n(%)]		肿瘤直径[n(%)]		Child肝功能 分级[n(%)]	
					B期	C期	3~5 cm	>5 cm	A级	B级
观察组	43	25/18	60.23±6.58	23.14±1.63	29(67.44)	14(32.56)	16(37.21)	27(62.79)	15(34.88)	28(65.12)
对照组	43	29/14	58.84±6.91	23.50±1.78	32(74.42)	11(25.58)	20(46.51)	23(53.49)	19(44.19)	24(55.81)
χ^2/t 值		0.796	0.955	0.978	0.508		0.764		0.778	
P值		0.372	0.342	0.331	0.476		0.382		0.378	

表2 两组患者近期疗效比较

组别	例数	完全缓解(例)	部分缓解(例)	稳定(例)	疾病进展(例)	客观缓解[n(%)]	疾病控制[n(%)]
观察组	43	4	24	12	3	28(65.12)	40(93.02)
对照组	43	1	17	13	12	18(41.86)	31(72.09)
χ^2 值						4.674	6.541
P值						0.031	0.011

表3 两组患者的T淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)			CD4 ⁺ (%)			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
		治疗前	治疗后 1个月	治疗后 3个月	治疗前	治疗后 1个月	治疗后 3个月	治疗前	治疗后 1个月	治疗后 3个月
观察组	43	49.45±5.71	65.14±6.89	67.35±6.43	31.89±5.06	42.71±5.53	45.29±5.18	1.12±0.23	1.80±0.22	1.84±0.24
对照组	43	50.12±6.03	60.37±6.27	62.41±6.51	32.24±5.18	36.85±5.40	38.17±5.36	1.15±0.25	1.45±0.23	1.50±0.22

注:外周血CD3⁺水平组间-时间交互分析比较, $F=15.146_{\text{组间}}、12.339_{\text{时间}}、9.807_{\text{交互}},P<0.001_{\text{组间}}、<0.001_{\text{时间}}、<0.001_{\text{交互}}$;外周血CD4⁺水平组间-时间交互分析比较, $F=17.231_{\text{组间}}、14.875_{\text{时间}}、11.312_{\text{交互}},P<0.001_{\text{组间}}、<0.001_{\text{时间}}、<0.001_{\text{交互}}$;外周血CD4⁺/CD8⁺水平组间-时间交互分析比较, $F=12.464_{\text{组间}}、9.543_{\text{时间}}、6.774_{\text{交互}},P<0.001_{\text{组间}}、<0.001_{\text{时间}}、<0.001_{\text{交互}}$

表4 两组患者的肿瘤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血清CK19($\mu\text{g/L}$)			AFP($\mu\text{g/L}$)		
		治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
观察组	43	153.71 \pm 41.26	80.16 \pm 22.34	57.28 \pm 16.83	824.67 \pm 158.39	371.28 \pm 103.54	241.35 \pm 78.65
对照组	43	149.68 \pm 40.31	96.13 \pm 28.65	73.45 \pm 21.46	818.52 \pm 155.76	463.59 \pm 121.36	364.29 \pm 96.72

注:血清CK19水平组间-时间交互作用比较, $F=51.269_{\text{组间}}、45.783_{\text{时间}}、37.226_{\text{交互}},P<0.001_{\text{组间}}、<0.001_{\text{时间}}、<0.001_{\text{交互}}$;AFP水平组间-时间交互作用比较, $F=73.008_{\text{组间}}、64.315_{\text{时间}}、52.407_{\text{交互}},P<0.001_{\text{组间}}、<0.001_{\text{时间}}、<0.001_{\text{交互}}$

表5 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	继发性高血压	胃肠道反应	手足综合征	蛋白尿	转氨酶升高	骨髓抑制	耳鸣	反应性毛细血管瘤增生	甲状腺功能减退	衰弱	贫血	肾衰竭
观察组	43	10 (23.26)	9 (20.93)	8 (18.60)	5 (11.63)	2 (4.65)	5 (11.63)	3 (6.98)	4 (9.30)	5 (11.63)	10 (23.26)	6 (13.95)	4 (9.30)
对照组	43	7 (16.28)	7 (16.28)	13 (30.23)	3 (6.98)	0 (0.00)	3 (6.98)	0 (0.00)	1 (2.33)	1 (2.33)	6 (13.95)	2 (4.65)	3 (6.98)
χ^2 值		0.660	0.307	1.575	0.138	—	0.138	1.382	0.849	1.613	1.229	1.240	0.000
P值		0.417	0.579	0.210	0.711	0.494	0.711	0.240	0.357	0.204	0.268	0.265	1.000

注:—表示采用Fisher精确概率法检验

目的^[13]。本研究结果显示,TACE治疗中晚期PLC的ORR、DCR分别为41.86%、72.09%,该方法虽能获得良好治疗效果,但仍有部分患者获益不佳。其原因可能在于TACE并不能完全栓塞肿瘤供血血管,刺激肿瘤新生血管形成,从而影响治疗效果^[14]。

有研究指出,免疫检查点抑制剂治疗晚期肝细胞癌可获得较高有效率,其中卡瑞利珠单抗作为临床常用的免疫检查点抑制剂药物,患者疾病进展后继续使用卡瑞利珠单抗仍可获益,为肝癌治疗提供了新方法^[15]。还有研究显示,与索拉菲尼治疗比较,采用免疫检查点抑制剂治疗肝癌能明显延长中位无进展生存期和中位总生存期^[16]。本研究采用卡瑞利珠单抗联合TACE治疗中晚期PLC患者,结果显示联合治疗较TACE单一治疗能明显提高ORR和DCR,且不良反应未明显增加。说明卡瑞利珠单抗联合TACE治疗中晚期PLC能提高近期疗效,且具有一定的安全性。分析其原因在于,卡瑞利珠单抗经静脉滴注进入人体后能发挥阻断PD-1/PD-L1结合通路的作用,激活并增强T细胞活性,改善患者体内肿瘤免疫应答,发挥抗肿瘤作用;与TACE联合应用,能进一步清除TACE未杀死的肿瘤细胞,从而增强抗肿瘤效果,改善近期疗效^[17]。由于一些免疫检查点抑制剂相关不良反应可

能会在应用较长时间后才发生,本研究观察时间仅3个月,可能导致不良反应统计不全面,未来工作仍需进一步完善。

本研究结果显示,与TACE治疗比较,卡瑞利珠单抗辅助TACE治疗能进一步提高中晚期PLC患者外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。其中CD3⁺是反映机体细胞免疫整体水平的主要指标,CD4⁺能促进免疫应答,CD8⁺能抑制机体免疫应答^[18]。由此可见,联合卡瑞利珠单抗更能有效增强T淋巴细胞活性,并产生持续的抗肿瘤效应,抑制肿瘤生长。在肝癌疗效评估中,肿瘤标志物也能提供重要信息,血清CK19、AFP均为肝癌密切相关的肿瘤标志物,CK19在分化成熟的肝细胞中不表达,但在肝癌细胞中表达水平明显增高;AFP是一种糖蛋白,在肝癌患者血清中呈明显高表达状态,与肝癌发生发展密切相关^[19]。本研究结果显示,联合应用卡瑞利珠单抗能有效下调血清CK19、AFP水平,进一步证实卡瑞利珠单抗能通过增强机体细胞免疫发挥抑制肿瘤的作用。

综上所述,中晚期PLC患者应用卡瑞利珠单抗联合TACE治疗效果可靠,能有效改善患者T淋巴细胞亚群水平,下调血清CK19、AFP水平,且具有一定的安全性。

【参考文献】

- [1] Runggay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598–1606.
- [2] Zhou H, Song T. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3): 155–160.
- [3] 刘红涛, 王冬冬, 陈英. 高强度聚焦超声消融治疗中晚期原发性肝癌的疗效分析[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(3): 45–49.
- [4] Kudo M, Han KH, Ye SL, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: asia-pacific primary liver cancer expert consensus statements[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(3): 245–260.
- [5] 王浩, 马军杰, 戴献毅. 载药脂微球配合肝动脉栓塞化疗治疗老年肝细胞癌的效果及对生存获益、PD-L1、PD-1水平影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2021, 29(12): 647–654.
- [6] 马国伟, 陈洁, 刘晖, 等. 卡瑞利珠单抗致晚期肝癌患者急性胰腺炎一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(7): 90–92.
- [7] Varma R, Wright M, Abraham J, et al. Immune checkpoint inhibition in early-stage triple-negative breast cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(11): 1225–1238.
- [8] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(2): 112–128.
- [9] Guir B, Garin E, Allimant C, et al. TARE in hepatocellular carcinoma: from the right to the left of BCLC[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45(11): 1599–1607.
- [10] Thüning J, Rippel O, Hauburger C, et al. Multiphase CT-based prediction of Child-Pugh classification: a machine learning approach[J]. *Eur Radiol Exp*, 2020, 4(1): 20.
- [11] Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Savva Y. Karnofsky performance status before and after liver transplantation predicts graft and patient survival[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 818–825.
- [12] Schwartz LH, Litière S, De Vries E, et al. RECIST 1.1–Update and clarification: from the RECIST committee[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62(1): 132–137.
- [13] 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.
- [14] 顾杰, 许晨, 周卫忠, 等. TACE联合低剂量阿帕替尼治疗中晚期肝癌的疗效及生存预后分析[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31(2): 143–147.
- [15] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571–580.
- [16] Galle PR, Finn RS, Qin S, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 991–1001.
- [17] 黄健翔, 骆旭航, 龚安安. 卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清Egfr、VEGF、OPN水平及复发率影响的前瞻性研究[J]. *世界华人消化杂志*, 2021, 29(4): 182–189.
- [18] 钟成跃, 魏海利, 周辉. 全身麻醉复合硬膜外麻醉对肌层浸润性膀胱癌患者术中心血管应激反应及术后血清T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. *感染·炎症·修复*, 2019, 20(2): 96–100.
- [19] Kang Z, Jin K, Jing J. The value of MRI combined with AFP, AFP-L3, GP73, and DCP in the diagnosis of early primary liver cancer[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022(1): 8640999.

收稿日期:2023-07-27 本文编辑:张真真