

晚期肝癌生物靶向治疗的临床研究

曾剑清, 李干文

中山大学附属第三医院粤东医院, 广东 梅州 514000

【摘要】目的 探究晚期肝癌生物靶向治疗的临床效果。**方法** 选取2019年5月至2020年8月在我院诊治的晚期肝癌(HCC)患者120例为研究对象, 随机分为四组, 每组30例。A组给予一般对症支持治疗; B组给予阿帕替尼治疗+一般治疗; C组给予卡瑞利珠单抗治疗+一般治疗, D组给予一般治疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗联合治疗。比较四组的治疗效果。**结果** 治疗后, D组ECOG评分、AFP、VEGF及AST水平均优于A组、B组、C组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。四组CR比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); D组PR、SD、PD、ORR、DCR均优于A、B、C组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。D组 ≥ 3 级不良反应发生率低于A组、B组、C组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访结束后, D组中位生存时间为12个月, 长于A组的4个月、B组的7个月、C组的8个月, 差异均有统计学意义($F=78.668$, $P < 0.05$)。D组1年生存率(83.33%)高于A组(40%)、B组(63.33%)、C组(70%), 差异均有统计学意义($\chi^2=6.442$, $P < 0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期HCC的疗效高于单独用药, 可延长中位生存时间及生存率, 降低不良反应, 值得临床推广使用。

【关键词】晚期肝癌; 阿帕替尼; 卡瑞利珠单抗

【中图分类号】R735.7 **【文献标识码】**A

HCC的患病率呈增长趋势, 其发生与乙型及丙型肝炎、脂肪肝、吸烟、肥胖、糖尿病等密切相关。HCC起病隐匿, 仅有30%~40%患者于早期诊断, 多数患者发现已是晚期, 错失了最佳治疗时机^[1]。因此, 晚期HCC的治疗是临床研究热点。PD-1/PD-L1抑制剂是免疫治疗方法之一, 其能阻断PD-1/PD-L1信号通路, 优化肿瘤免疫微环境, 增强免疫细胞的抗肿瘤活性。但单独使用PD-1抑制剂对晚期HCC的客观缓解率不足20%。卡瑞利珠单抗和阿帕替尼是临床应用广泛的抗肿瘤药物, 已获批治疗HCC。鉴于此, 本次研究选取2019年5月至2020年8月在我院诊治的晚期肝癌(HCC)患者120例为研究对象, 探究晚期肝癌生物靶向治疗的临床效果, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年5月至2020年8月在我院诊治的晚期肝癌(HCC)患者120例为研究对象, 随机分为四组, 每组30例。A组给予一般对症支持治疗; B组给予阿帕替尼治疗+一般治疗; C组给予

卡瑞利珠单抗治疗+一般治疗, D组给予一般治疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗联合治疗。A组: 男性17例、女性13例, 年龄范围62~75岁, 平均年龄(65.84 ± 3.52)岁, Child-Pugh分级: A级18例、B级12例。B组: 男性16例、女性14例, 年龄范围61~74岁, 平均年龄(65.77 ± 3.55)岁, Child-Pugh分级: A级19例、B级11例。C组: 男性18例、女性12例, 年龄范围62~73岁, 平均年龄(66.02 ± 3.43)岁, Child-Pugh分级: A级18例、B级12例。D组: 男性17例、女性13例, 年龄范围61~76岁, 平均年龄(66.05 ± 3.48)岁, Child-Pugh分级: A级19例、B级11例。对比四组一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

纳入标准: ①符合2017中国肝癌诊疗指南中肝癌晚期的诊断标准^[2]。②Child-Pugh肝功评级: A级或B级(≤ 7 分); ③至少有一个明显病灶; ④ECOG评分0~1分; ⑤所有患者及家属均对本次研究内容知情, 并已自愿签署知情同意书。

排除标准: ①临床资料不全者; ②无法控制的高血压; ③合并其他恶性肿瘤者; ④临床资料不全, 且依从性较差者; ⑤一个月内出现过消化道出

血者；⑥联合使用其他抗肿瘤药物者。

1.2 方法

A组给予一般对症支持治疗：一般对症、支持治疗，不作介入、免疫、靶向治疗。

B组给予阿帕替尼治疗+一般治疗：以A组为基础，加用阿帕替尼250mg，饭后30min后口服，qd。

C组给予卡瑞利珠单抗治疗+一般治疗：以A组为基础，加用卡瑞利珠单抗治疗200mg，静脉滴注，1次/2周。

D组给予一般治疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗联合治疗：药物用法用量同上。

四组均每隔2个月进行一次影像学检查，评估瘤体变化及ECOG评分。

1.3 观察指标

(1) 比较四组ECOG评分^[3]。

(2) 比较四组临床指标：包括甲胎蛋白(AFP)、血管内皮生长因子(VEGF)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平。

(3) 比较四组治疗效果：以mRECIST标准对肿瘤控制疗效进行评估：①完全缓解(CR)：所有靶病灶未出现动脉期增强；②部分缓解(PR)：靶病灶增强扫描动脉期的直径总和缩小>30%；③疾病进展(PD)：动脉增强期，靶病灶直径较原始水平增加>20%，或出现新病灶；④疾病稳定(SD)：靶病灶的缩小直径不符合PR标准，增大程度不符合PD标准。⑤客观缓解率(ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。⑥疾病控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%。

(4) ≥3级不良反应情况：应用通用不良事件术语标准4.0(CTCAE4.0)进行评估，分1~5级。

(5) 生存情况。通过电话、门诊等方式对所有患者随访12个月，1次/2月。

1.4 统计学方法

本研究使用SPSS 22.0版本的统计软件作为数据分析软件，计数资料以n(%)表示，采用χ²检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验，多组计量资料比较采用F检验；以P<0.05表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组ECOG评分、临床指标对比

治疗后，D组ECOG评分、AFP、VEGF及AST水平均优于A组、B组、C组，差异均有统计学意义(P<0.05)，见表1。

2.2 四组治疗效果对比

四组CR比较，差异无统计学意义(P>0.05)；D组PR、SD、PD、ORR、DCR均优于A、B、C组，差异均有统计学意义(P<0.05)，见表2。

2.3 四组≥3级不良反应情况对比

D组≥3级不良反应发生率低于A组、B组、C组，差异均有统计学意义(P<0.05)，见表3。

2.4 四组生存情况对比

随访结束后，D组中位生存时间为12个月，长于A组的4个月、B组的7个月、C组的8个月，差异均有统计学意义(F=78.668, P<0.05)。D组1年生存率(83.33%)高于A组(40%)、B组(63.33%)、C组(70%)，差异均有统计学意义(χ²=6.442, P<0.05)。

表1 四组ECOG评分、临床指标对比($\bar{x} \pm s$)

参数	时间	A组(n=30)	B组(n=30)	C组(n=30)	D组(n=30)	F	P
ECOG评分(分)	治疗前	2.53±0.27	2.50±0.26	2.51±0.25	2.52±0.26	0.921	0.561
	治疗后	4.01±0.30	3.82±0.31	3.71±0.29	2.05±0.18	7.831	<0.05
AFP(μg/L)	治疗前	495±115	493±114	494±113	492±115	1.937	0.853
	治疗后	489±112	282±102	262±88	88±16	14.971	<0.05
VEGF(ng/L)	治疗前	150±48	148±50	151±49	152±50	0.036	0.991
	治疗后	145±45	90±16	84±14	60±20	8.962	<0.05
AST(U/L)	治疗前	44±24	43±25	42±26	43±24	1.342	0.724
	治疗后	50±27	53±28	56±29	78±35	7.841	<0.05

表2 四组治疗效果对比 [n (%)]

参数	A组 (n=30)	B组 (n=30)	C组 (n=30)	D组 (n=30)	χ^2	P
CR	0 (0.00)	2 (6.67)	2 (6.67)	4 (13.33)	1.924	0.372
PR	2 (6.67)	5 (16.67)	6 (20.00)	14 (46.67)	5.962	0.021
SD	2 (6.67)	4 (13.33)	4 (13.33)	9 (30.00)	5.837	0.035
PD	26 (86.67)	19 (63.33)	18 (60.00)	3 (10.00)	6.786	< 0.05
ORR	2 (6.67)	7 (23.33)	8 (26.67)	18 (60.00)	8.953	< 0.05
DCR	4 (13.33)	11 (36.67)	12 (40.00)	27 (90.00)	10.432	< 0.05

表3 对比四组 ≥ 3 级不良反应情况 [n (%)]

不良反应	A组 (n=30)	B组 (n=30)	C组 (n=30)	D组 (n=30)	χ^2	P
肝功能受损	3 (10.00)	4 (13.33)	2 (6.67)	0 (0.00)		
手足综合征	4 (13.33)	2 (6.67)	2 (6.67)	1 (3.33)		
高血压	5 (16.67)	2 (6.67)	3 (10.00)	0 (0.00)		
胃肠道反应	2 (6.67)	2 (6.67)	4 (13.33)	1 (3.33)		
蛋白尿	1 (3.33)	3 (10.00)	3 (10.00)	1 (3.33)		
咳嗽	2 (6.67)	1 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)		
疲劳	2 (6.67)	1 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)		
声音嘶哑	4 (13.33)	5 (16.67)	1 (3.33)	0 (0.00)		
≥ 3 级不良反应发生率	23 (76.67)	20 (66.67)	15 (50.00)	3 (10.00)	7.975	< 0.05

3 讨论

HCC 是起病隐匿、治疗困难、生存率低、预后极差的一种恶性肿瘤。HCC 的血供丰富，滋养血管生成的血管内皮生长因子 (VEGF) 在组织中的表达水平随着 HCC 进展而持续升高^[4]。故靶向抑制 VEGF 是治疗晚期 HCC 的关键。本次研究结果显示，治疗后 D 组 ECOG 评分、临床指标、生存状况、≥ 3 级不良反应、中位生存时间、1 年生存率均优于其他三组 (P < 0.05)。说明卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期 HCC 疗效高于单独用药，可延长中位生存时间及生存率，降低不良反应，与袁国盛等的^[5]研究结果一致。卡瑞利珠单抗是一种人源高亲和力 IgG4-κ 单抗，可有效阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合，抑制肿瘤细胞免疫逃逸，已在我国获批用于治疗 HCC 在内的多种恶性肿瘤。阿帕替尼是抗血管生成小分子药物，可通过抑制 VEGF 与受体结合阻断 VEGF/VEGFR2 通路活化，降低血管内皮细胞及肿瘤细胞的增殖、迁移，阻止肿瘤血管生成，抑制 HCC 进展，同时削弱 HCC 细

胞对所用药品的耐药性。本研究中卡瑞利珠单抗与阿帕替尼联合治疗 HCC 的 ORR 为 60%、DCR 为 90%，中位生存期为 12 个月，与刘金等的^[6]研究一致。表明联合用药治疗的效果显著，且安全性更高。

综上所述，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期 HCC 的疗效高于单独用药，可延长中位生存时间及生存率，降低不良反应，值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 齐文博, 李玉民, 陈昊. 晚期肝癌联合治疗新进展 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (28): 2254-2258.
- [2] 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]. 中华消化外科杂志, 2017, 16 (7): 635-647.
- [3] 欧杰, 诸佳瑜, 林恒红, 等. 原发性肝癌中医证型与 ECOG 评分相关性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18 (11): 94-97.
- [4] 田大治, 张炜琪, 蒋文涛. 肝癌分子靶向治疗的现状与展望 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2020, 43 (5): 400-405.

(转第 37 页)

表5 两组预后情况比较

组别	例数	ICU 住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	28d 死亡率 [n (%)]
对照组	42	18.87 \pm 4.21	2 (4.76)
观察组	42	14.35 \pm 3.18	1 (2.38)
t/χ^2		5.552	0.346
P		< 0.001	0.557

3 讨论

重症患者的营养水平和免疫能力是其康复的重要基础,但受其创伤应激反应、运动量下降、失血过多、静脉营养支持等因素影响,会出现胃肠道功能障碍^[4]。中医学认为,重症患者为气机逆乱、气血壅滞、升降失常,导致肠麻痹、胃肠道蠕动能力减弱等症状^[5]。其治疗关键在于宣通气血、行气通腑。中医定向透药治疗,属无创治疗方式,且药物不经过消化道,可减少对胃肠道的刺激,降低药物不良反应、减少患者肝肾功能损伤。本次研究结果显示,观察组治疗有效率(95.24%)高于对照组(78.57%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组G-17、PG I水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组G-17、PG I水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组TF、ALB、PA水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组TF、ALB、PA水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组IgA、IgG水平相近($P > 0.05$);治疗后,观察组IgA、IgG水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

观察组ICU住院时间短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组28d死亡率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,对重症胃肠功能障碍患者联合应用中医定向透药治疗,可提升治疗效果,改善患者胃动力水平、营养指标及免疫功能,从而改善患者预后,效果显著。

参考文献

- [1] 倪春燕,吴宏伟,吴玥,等.吴茱萸敷脐疗法配合穴位注射治疗重症患者胃肠功能障碍疗效评价[J].北京中医药,2020,39(2):170-174.
- [2] 康飞,郭忠华,石家堃.中医定向透药疗法防治腹部手术患者术后肠粘连,胃肠功能紊乱的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2021,16(10):1912-1915.
- [3] 李洪祥,王育珊.重症患者急性胃肠功能障碍诊断与治疗的进展[J].当代医学,2019,25(24):1-5.
- [4] 连永红,刘艳红.中西医结合治疗重症患者胃肠功能障碍的临床观察[J].辽宁中医杂志,2012,39(5):891-892.
- [5] 李园,潘穆之,王柔昉.中医定向透药联合康复手法用于缺血性脑卒中肩手综合征患者上肢功能改善的价值[J].四川中医,2020,38(11):125-129.

(接第52页)

[5] 袁国盛,何伟猛,胡晓云,等.卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线治疗不可切除肝细胞瘤的临床疗效及安全性分析:一项多中心回顾性研究[J].中华肝脏病杂志,2021,29(4):326-331.

[6] 刘金,曹刚,张根山,等.卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗D-TACE后进展的中晚期肝癌的初步疗效及安全性分析[J].中华医学杂志,2021,101(29):2304-2309.