

胰腺癌术后帕博利珠单抗免疫治疗联合化疗对预后的影响

秦浩然, 朱红*

(昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科二病区, 云南 昆明 650032)

【摘要】目的 分析胰腺癌术后帕博利珠单抗免疫治疗联合化疗对患者预后的影响, 为临床治疗胰腺癌提供参考依据。**方法** 选取 2016 年 5 月至 2020 年 10 月于昆明医科大学第二附属医院接受手术治疗的 65 例胰腺癌患者, 根据随机数字表法分为对照组和研究组, 对照组 (32 例) 患者术后予以奥沙利铂 + 伊立替康 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶 (mFOLFIRI-NOX) 常规化疗方案治疗, 研究组 (33 例) 患者术后在常规 mFOLFIRI-NOX 化疗方案基础上联合帕博利珠单抗免疫治疗, 2 周为 1 个周期, 共治疗 6~8 个周期。比较两组患者治疗前后的肿瘤标志物 [糖类抗原 19-9 (CA19-9)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)] 水平、免疫功能指标 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 百分比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值) 水平; 术后随访 2 年, 比较两组患者的肿瘤复发、转移率及生存情况。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者的血清 CA19-9、CEA、CA125 水平均降低, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$); 治疗后两组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 百分比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值均降低, 但研究组高于对照组 ($P<0.05$); 研究组患者复发率及转移率均低于对照组, 生存率高于对照组 (均 $P<0.05$)。**结论** 胰腺癌术后帕博利珠单抗免疫治疗联合化疗效果显著, 能有效降低患者的肿瘤标志物水平, 减轻化疗对免疫功能的抑制作用, 降低其肿瘤复发率、转移率, 延长其生存周期。

【关键词】 胰腺癌; 帕博利珠单抗; 免疫治疗; 肿瘤标志物; 免疫功能; 预后

【中图分类号】 R735.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.08.0080.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.08.026

目前, 关于胰腺癌的病因尚不明确, 认为其发生与过量饮用咖啡、环境污染及遗传因素等有关。胰腺癌根治术是目前临床最主要的治疗方式, 可以在一定程度上延长患者的生存期, 但术后仍有较高的复发转移率, 是 5 年生存率不足 20% 的主要原因^[1]。因此, 术后仍需要采取有效的辅助治疗以控制肿瘤生长、转移, 对于延长患者的生存期至关重要。既往临床多采用术后单药或联合化疗的方案, 虽然能够在一定程度上改善患者的预后, 但化疗药物的毒副作用较大。靶向治疗也是临床常用的胰腺癌术后辅助治疗方案, 但常见的分子靶点基因在大多数胰腺癌中过表达, 导致靶向药物治疗的效果欠佳^[2]。近年来, 免疫治疗成为恶性肿瘤医学界研究的热点, 其主要通过药物激活人体自身的免疫系统, 利用免疫细胞对癌细胞发挥抑制作用, 因此局限性较小, 应用范围更广^[3]。现阶段已有临床研究证实, 免疫治疗可成为胰腺癌术后治疗的重要手段, 其中细胞程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂主要包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗等^[4], 但现阶段单药 PD-1 抑制剂治疗胰腺癌效果争议较大, 尚无定论。因此, 本研究旨在探讨胰腺癌患者术后应用帕博利珠单抗免疫治疗联合化疗的治疗效果及对患者预后的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2020 年 10 月于昆明医科大学第二附属医院接受手术治疗的胰腺癌患者 65 例, 根据随机数字表法分为对照组 (32 例) 和研究组 (33 例)。对照组患者中男性 17 例, 女性 15 例; 年龄 34~69 岁, 平均 (50.91 ± 9.23) 岁; 临床分期: I 期 16 例, II 期 16 例; 肿瘤直径 1.20~3.40 cm, 平均 (2.66 ± 0.51) cm; 肿瘤位置: 胰头 16 例, 胰体 10 例, 胰尾 6 例; 临床症状: 黄疸合并上腹疼痛 17 例, 上腹胀 14 例, 其他症状 1 例, 肝功能不全 14 例。研究组患者中男性 18 例, 女性 15 例; 年龄 31~68 岁, 平均 (50.56 ± 9.41) 岁; 临床分期: I 期 18 例, II 期 15 例; 肿瘤直径 1.40~3.50 cm, 平均 (2.73 ± 0.43) cm; 肿瘤位置: 胰头 17 例, 胰体 11 例, 胰尾 5 例; 临床症状: 黄疸合并上腹疼痛 15 例, 上腹胀 16 例, 其他症状 2 例, 肝功能不全 17 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《胰腺癌综合诊治中国专家共识 (2014 年版)》^[5] 中相关诊断标准, 经影像学、病理学检查确诊为胰腺癌者; 年龄在 18~70 岁之间者; 均行胰腺癌根治术者; 肿瘤分期 I~II 期者; 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 活动状态 (PS) 评分^[6] 0~1 分者; 均为高微卫星不稳定性 (MSI-H) 或错配修复缺陷患者; 存在细胞程序性死亡

作者简介: 秦浩然, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 胰腺恶性肿瘤。

通信作者: 朱红, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 胰腺恶性肿瘤。E-mail: hongzhuwritting@163.com

配体 1 (PD-L1) 阳性表达者等。排除标准: 合并其他恶性肿瘤者; 血液系统疾病者; 预计生存期在 3 个月以下者等。本研究经院内医学伦理委员会批准, 且患者或其家属均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均行胰腺癌手术, 胰头癌行根治性胰十二指肠切除术, 胰体尾癌行胰体尾切除 + 脾切除。对照组患者术后予以常规奥沙利铂 + 伊立替康 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶 (mFOLFIRI-NOX) 方案化疗: 于第 1 天予以奥沙利铂注射液 (山东新时代药业有限公司, 国药准字 H20213541, 规格: 20 mL : 100 mg) 85 mg/m²、盐酸伊立替康注射液 [齐鲁制药 (海南) 有限公司, 国药准字 H20084571, 规格: 2 mL : 40 mg] 150 mg/m²、亚叶酸钙注射液 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000584, 规格: 10 mL : 0.1 g) 400 mg/m² 静脉滴注, 氟尿嘧啶注射液 (天津金耀药业有限公司, 国药准字 H12020959, 规格: 10 mL : 0.25 g) 2 400 mg/m² 持续输注 46 h, 每两周重复用药 1 次为 1 个周期, 共治疗 6~8 个周期。研究组患者在对照组的基础上联合帕博利珠单抗治疗, 每个化疗周期的第 1 天静脉滴注帕博利珠单抗注射液 [MSD Ireland (Carlow), 注册证号 S20180019, 规格: 4 mL : 100 mg], 剂量为 200 mg/kg 体质量。

1.3 观察指标 ①治疗前后分别采集两组患者空腹静脉血 3 mL, 离心 (转速为 3 500 r/min, 半径为 10 cm) 10 min 后, 取上清液冷冻保存备用。采用全自动发光分析仪测定血清肿瘤标志物糖类抗原 19-9 (CA19-9)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125) 水平。②血液采集和血清制备方式同①, 以流式细胞仪测定 CD3⁺、CD4⁺ 百分比, 并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。③术后随访 2 年, 统计两

组患者的转移、复发率。④术后随访 2 年, 记录两组患者生存情况, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 比较两组患者累计生存率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据, 计量资料采用 S-W 法检验符合正态分布, 组间采用 *t* 检验; 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 累积生存率比较采用 Log-rank 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 CA19-9、CEA、CA125 水平均降低, 且研究组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05), 见表 1。

2.2 两组患者免疫功能指标水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均降低, 但研究组高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05), 见表 2。

2.3 两组患者 2 年复发率及转移率比较 治疗后, 两组患者中复发者均为胰腺未切除干净者, 其中研究组发生转移 11 例 (肝转移 5 例, 肺转移 3 例, 腹膜转移 2 例, 其他部位 1 例); 对照组发生转移 20 例 (肝转移 10 例, 肺转移 6 例, 腹膜转移 2 例, 肠系膜转移 2 例), 研究组患者的复发率及转移率均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05), 见表 3。

2.4 两组患者 2 年生存情况比较 研究组患者 2 年累积生存率为 76.68%, 对照组患者 2 年累积生存率为 40.35%, 研究组高于对照组, 经用 Log-rank 检验, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见图 1。

表 1 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA19-9(U/mL)		CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	42.76 ± 7.22	31.56 ± 5.14*	3.18 ± 0.72	2.56 ± 0.34*	35.71 ± 6.32	28.73 ± 4.84*
研究组	33	42.27 ± 8.46	25.77 ± 4.76*	3.06 ± 0.55	2.17 ± 0.46*	35.33 ± 6.51	24.21 ± 4.36*
<i>t</i> 值		0.251	4.714	0.757	3.877	0.239	3.958
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P* < 0.05。CA19-9: 糖类抗原 19-9; CEA: 癌胚抗原; CA125: 糖类抗原 125。

表 2 两组患者免疫功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	65.28 ± 5.77	48.26 ± 4.81*	37.88 ± 4.45	31.42 ± 3.52*	1.83 ± 0.33	1.26 ± 0.32*
研究组	33	65.45 ± 5.56	57.23 ± 5.42*	37.27 ± 4.38	34.68 ± 3.24*	1.86 ± 0.31	1.45 ± 0.34*
<i>t</i> 值		0.121	7.049	0.557	3.887	0.378	2.318
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P* < 0.05。

表3 两组患者2年复发率及转移率比较[例(%)]

组别	例数	总复发	总转移
对照组	32	22(68.75)	20(62.50)
研究组	33	13(39.39)	11(33.33)
χ^2 值		5.634	5.540
P 值		<0.05	<0.05

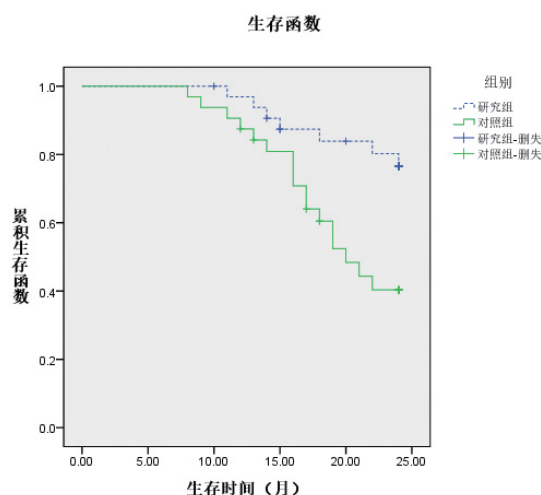


图1 两组患者2年生存曲线图

3 讨论

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系统肿瘤，在常见的恶性肿瘤中其生存率较低，因此也被称为“癌中之王”。进展期胰腺癌通常伴有严重的临床症状，给患者带来极大的痛苦，因此，改善患者的生存质量、延长患者的生存周期是临床治疗的共同目标。近年来，免疫治疗成为继胰腺癌手术、放化疗后的重要辅助手段，但研究发现，单独使用免疫治疗对胰腺癌的预后改善效果不明显，将免疫治疗与其他化疗方案等联合应用可产生较好的效果^[7]。目前，已有多项免疫抑制剂获批用于肿瘤的临床治疗，帕博利珠单抗是PD-1抑制剂的主要类型。正常生理状态下，T细胞、B细胞、单核细胞及髓系细胞表面的PD-1处于正常低表达，在T细胞被激活后会产生多种细胞因子，诱导肿瘤细胞过度表达PD-L1，淋巴细胞表面的PD-1与肿瘤细胞表面PD-L1融合后，会引起肿瘤细胞的免疫逃逸，发生复发、转移等。王芸等^[8]探究了非小细胞肺癌患者应用帕博利珠单抗的效果，结果表明帕博利珠单抗可以调节非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群的变化，改善患者机体的免疫状态。

本研究结果显示，治疗后研究组患者的血清CA19-9、CEA、CA125水平均低于对照组，CD3⁺、CD4⁺百分比及CD4⁺/CD8⁺比值均高于对照组，提示帕博利珠单抗免疫治疗联合化疗能够有效降低胰腺癌患者的肿瘤标志物水平，并能够在一定程度上缓解机体的免疫抑制状态，对免疫功能有一定的保护作用。帕博利珠单抗属于PD-1抑制剂，

会阻断PD-L1阳性表达的胰腺癌患者的PD-1与PD-L1的结合，从而逆转其肿瘤免疫逃逸，提高T细胞功能，抑制肿瘤生长，继而在一定程度保护免疫功能，降低肿瘤标志物水平及复发和转移发生率^[9]。本研究中，研究组患者2年内肿瘤转移及复发率低于对照组，2年累积生存率显著高于对照组，说明胰腺癌术后帕博利珠单抗免疫治疗联合化疗可以增强机体抗肿瘤免疫反应，降低肿瘤的复发与转移风险，提高患者的2年生存率，对患者预后发挥重要的改善作用。另外，本研究结果提示胰腺癌患者应用帕博利珠单抗免疫治疗效果显著，可能因研究对象均为MSI-H患者，而MSI-H对PD-1较为敏感有关。周含煜等^[10]研究表明，PD-1抑制剂联合化疗在胰腺癌小样本临床研究中已显示出初步的疗效，也提示了PD-1抑制剂联合化疗治疗胰腺癌的良好前景。

综上，胰腺癌术后采用帕博利珠单抗免疫治疗联合化疗效果显著，可降低患者的肿瘤标志物水平，减轻对免疫功能的影响，降低患者2年内复发、转移率，提升患者的2年生存率。但本研究中样本量相对有限，为进一步验证研究结果，还需在临床工作中不断收集、分析数据，进行更深入的研究。

参考文献

- [1] 闵永峰, 张弛, 张波. 113例胰腺癌根治术后复发及辅助治疗对生存期影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(8): 565-569.
- [2] HU H F, YE Z, QIN Y, et al. Mutations in key driver genes of pancreatic cancer: molecularly targeted therapies and other clinical implications[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(11): 1725-1741.
- [3] 范晓娜, 王丹, 黎清伟, 等. 胰腺癌术后辅助药物治疗的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2020, 34(3): 249-253.
- [4] 张美静, 王斌, 湛先保. 胰腺癌免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(3): 288-292.
- [5] 中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(4): 358-370.
- [6] 任广旭, 李明花, 余昌荣, 等. 造血干细胞移植术后患者营养状态与ECOG评分[J]. 中国医药导报, 2017, 14(35): 50-53.
- [7] 金鑫, 吴河水. 胰腺癌免疫治疗的现状及前景[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(3): 154-158.
- [8] 王芸, 王郁阳, 姜曼, 等. 帕博利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群的影响及疗效观测[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(3): 182-187.
- [9] 田浩, 康晓艳, 朱海波, 等. PD-1/PD-L1在小细胞肺癌中的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(1): 44-48.
- [10] 周含煜, 恽晓, 徐克群, 等. 抗PD-1单抗联合化疗在胰腺癌中的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2020, 39(3): 389-393.