

# 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期胆管细胞癌临床观察

李 薇, 林国和, 杨 震, 王年飞

(安徽医科大学第二附属医院 肿瘤科, 安徽 合肥 230601)

**【摘要】目的** 胆管细胞癌有效治疗的选择十分有限, 本研究拟探讨晚期胆管细胞癌初治患者使用卡瑞利珠单抗联合化疗药物治疗的疗效及毒性反应。**方法** 收集2017年8月至2021年3月在我科收治的晚期胆管细胞癌初治患者, 共14例, 进行卡瑞利珠单抗及化疗药物的系统性治疗, 以NCI-CTCAE 4.0、RECIST 1.1标准分别进行不良反应评估及治疗疗效评价。**结果** 14例患者接受卡瑞利珠联合方案治疗后评价CR、PR、SD、PD分别为0例、3例、9例、2例, ORR(21.4%, 3/14), DCR(85.7%, 12/14), 中位PFS为5.5个月, 6个月生存率为(78.6%, 11/14)。毒性反应包括皮肤毛细血管瘤样增生改变(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)以及非感染性腹泻、食欲减退、甲状腺功能减退、血小板下降、白细胞下降等, 多为1~2级, 3级以上不良反应仅发生4例, 无死亡相关病例。**结论** 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期胆管细胞癌可达到较好的疾病控制率, 治疗过程安全可控。

**【关键词】** 胆管细胞癌; 卡瑞利珠单抗; 化疗; 疗效; 不良反应

中图分类号: R62.5

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)03-0302-04

胆道恶性肿瘤(biliary tract cancer, BTC)是起源于胆道上皮细胞的恶性肿瘤, 在所有恶性肿瘤中不到1%, 约占消化道恶性肿瘤3%, 较为罕见。胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, CCA)是胆道恶性肿瘤中的一种亚型, 分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门胆管癌及肝外胆管癌, 该病起病隐匿、侵袭性强, 早期根治术术后的患者仍易复发和远处转移, 晚期患者可选择的有效治疗少, 病死率极高, 预后极差。肿瘤具有逃避免疫监视的能力, 这是肿瘤细胞的特性之一。近年来, 越来越多有关PD-1/PD-L1、CTLA-4的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的研发与应用极大地改变了当前许多晚期恶性肿瘤的治疗方案, ICIs通过解除机体细胞免疫抑制状态, 恢复自身T淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫识别, 激发机体的免疫抗肿瘤效应, 改善患者的疗效和预后<sup>[1-4]</sup>。卡瑞利珠单抗(Camrelizumab, SHR-1210)是中国自行研发的ICIs, 临床应用于鼻咽癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、食管癌、肝细胞癌等多个肿瘤治疗, 取得了良好疗效<sup>[5-8]</sup>。其中, Camrelizumab治疗既往接受过系统治疗失败的晚期肝细胞癌的一项多中心II期临床试验, 获得14.7%的ORR, 6个月时总生存率为74.4%<sup>[8]</sup>。与传统化疗不同, ICIs不良反应相对较少, 部分有效患者具有疗效持久的免疫记忆拖尾效应, 但多个临

床试验表明单一治疗疗效有限。传统化疗吉西他滨及铂类等作为晚期胆管细胞癌的主要推荐, 亦难取得显著疗效。如何进一步提高晚期胆管细胞癌疾病控制率, 存在诸多挑战。对此, 本研究通过观察卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期CCA的疗效及毒性反应, 探讨此类治疗临床应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

收集2017年8月至2021年3月在我科诊治的14例胆管癌晚期患者, 均为无法手术或肝外远处转移, 所有患者均经CT、MRI及组织学或细胞学证实, 排除人类免疫缺陷病毒(HIV)感染或已知有获得性免疫缺陷综合征, ECOG评分为0~1分, 年龄38~75岁, 平均年龄58岁, 男女均为7例, 合并慢性乙肝者3例, 肝功能为ChildPugh A级12例B级2例, 肝内胆管癌12例、肝门部胆管癌2例(见表1)。

### 1.2 治疗方法

卡瑞利珠单抗治疗200 mg/次, 静滴, 每2周一。化疗方案主要为两药联合, 如高龄体弱或不耐受者给予单药化疗, 化疗方案如下: 吉西他滨联合奥沙利铂7例, 吉西他滨联合顺铂2例, 奥沙利铂联合5-FU化疗3例, 顺铂联合5-FU化疗1例, 替吉奥

收稿日期: 2022-02-05; 修回日期: 2022-05-12

基金项目: 2021年度高校科学研究项目(KJ2021A0311); 2018年省级临床重点专科建设项目(卫科教秘[2018]180号)

第一作者: 李薇(1979-), 女, 硕士, 主治医师。研究方向: 恶性肿瘤综合治疗。E-mail: 2360510735@qq.com

表1 患者基本特征[n(%)]

患者基本特征		例数(n=14)
年龄	≤50岁	3(21.4)
	>50岁	11(78.6)
性别	男	7(50.0)
	女	7(50.0)
ECOG评分	0	0(0.0)
	1	14(100.0)
肝功能分级	A级	12(85.7)
	B级	2(14.3)
合并慢性乙肝	是	3(21.4)
	否	11(78.6)
胆管癌亚型	肝内胆管癌	12(85.7)
	肝门胆管癌	2(14.3)

单药1例,化疗每3周一次。联合化疗出现3级以上不良反应或疾病进展或不耐受停用化疗,出现严重免疫相关不良反应停用卡瑞利珠单抗。

### 1.3 疗效与不良反应评价方法

每2周CT或MRI评估疗效。按照RECIST 1.1标准评价疗效,疾病控制率(DCR)包括完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、稳定(SD)率;客观有效率(ORR)包括CR%及PR%。NCI-CTCAE 4.0标准评估不良反应,从轻到重依次为1级、2级、3级、4级、5级。

### 1.4 统计学方法

SPSS 16.0软件进行统计分析。计数资料用[n(%)]描述。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价

治疗后观察,CR:0例,PR:3例,SD:9例,PD:2例,ORR为(21.4%,3/14),DCR为(85.7%,12/14),中位PFS 5.5个月,患者6个月生存率78.6%(11/14)。(见表2)。

### 2.2 不良反应

不良反应包括:RCCEP、腹泻、恶心呕吐、血小板下降、白细胞下降、中性粒细胞下降等(见表3),多为1~2级,发生时间多在治疗1周~2个月,其中RCCEP发生率最高为57.1%(8/14)。3级以上不良反应发生少,血液学毒性为主,无1例致死性不良反应。

## 3 讨论

胆管细胞癌(CCA)起源于胆管内部上皮,并与肝脏相连,由此构成了肝内胆管癌(ICC)、肝门部胆

表2 卡瑞利珠单抗联合化疗疗效评价[n(%)]

疗效评价	患者例数(n=14)
CR	0(0.0)
PR	3(21.4)
SD	9(64.3)
PD	2(14.3)
ORR	3(21.4)
DCR	12(85.7)

表3 卡瑞利珠单抗联合化疗不良反应[n(%)]

不良反应分类	不良反应分级(例)				总数(%)
	1级	2级	3级	4级	
皮肤毛细血管增生	8	0	0	0	8(57.1)
腹泻	3	2	0	0	5(35.7)
血小板减少	5	1	0	0	6(42.9)
白细胞减少	2	2	1	0	5(35.7)
中性粒细胞减少	2	1	1	0	4(28.6)
食欲下降	3	2	0	0	5(35.7)
发热	1	3	0	0	4(28.6)
皮疹	1	1	0	0	2(14.3)
高血糖	1	0	1	0	2(14.3)
恶心呕吐	1	1	1	0	3(21.4)
乏力	2	1	0	0	3(21.4)
谷草转氨酶升高	1	1	0	0	2(14.3)
谷丙转氨酶升高	1	1	0	0	2(14.3)
胆红素升高	1	1	0	0	2(14.3)
甲减	0	1	0	0	1(7.1)
甲亢	1	0	0	0	1(7.1)
皮肤瘙痒	1	0	0	0	1(7.1)
口腔黏膜炎	0	1	0	0	1(7.1)

管癌、肝外胆管癌,故而ICC又为原发性肝癌的一种亚型,但其发病率较低,临床少见。相对于原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),目前认为胆汁瘀滞和慢性胆管炎可能也是诱发胆管癌变的主要因素。肝癌及胆管细胞癌的发生发展涉及多基因、多途径,免疫系统处于免疫耐受可能也是其癌变形成的重要机制,因此,理论上也是免疫治疗的优势肿瘤。文献报导<sup>[9]</sup>约翰霍普金斯医院收集了1991年至2011年ICC肿瘤组织进行PD-L1检测,在大多数患者中发现了PD-L1的表达,并发现与60%的生存率下降有关。另有日本学者<sup>[10]</sup>收集了2005年至2014年177例CCA病例,54例癌细胞中(30.5%,54/177),77例基质细胞中(43.5%,77/177)检测出PD-L1表达,并且PD-L1表达阳性的患者总生存率低于PD-L1阴性患者,提示CCA患者抗PD-L1/PD-L1治疗可能获益。目前,已有多个ICIs研发并应用于临床,Nivolumab二线治疗晚期HCC获得

ORR 20%, Pembrolizumab 二线治疗晚期 HCC, 获得了 17% 的 ORR, 其中 1 例患者为完全缓解<sup>[11-12]</sup>。Camrelizumab 联合阿帕替尼治疗多线后的晚期 HCC, ORR 结果为 10.7%, DCR 为 67.9%, 6 个月生存率为 85.7%<sup>[13]</sup>。CCA 因其发病率低相关研究较少, Pembrolizumab 治疗既往标准治疗后失败的晚期 CCA, ORR 为 5.8%, 中位 PFS 为 2 个月、中位 OS 为 9.1 个月, 其中 PD-L1 阳性组 ORR 为 6.6%, 显示出一定的抗肿瘤活性且毒性可控<sup>[14]</sup>化疗是治疗中晚期 CCA 的常用治疗方法, 但化疗敏感性较低, 单纯化疗治疗难以获得较好的疾病控制。ICIs 联合化疗治疗我国 CCA 疗效如何, 值得探讨。

我们纳入的 14 例初治的晚期 CCA 患者, 年龄多在 50 岁以上 (78.6%, 11/14), 其中绝大部分为 ICC (85.7%, 12/14), 合并乙肝者少, 仅 3 例 (21.4%, 2/14), 卡瑞利珠单抗联合化疗获得 PR 3 例, 其中男性 2 例, 女性 1 例, 另外 SD 9 例, ORR 21.4% (3/14), DCR 为 85.7% (12/14), 6 个月 OS 为 78.6% (11/14)。文献报道 Camrelizumab 联合以奥沙利铂为主的化疗方案一线治疗胆道系统恶性肿瘤, 包括胆囊癌及肝内外胆管癌, 总客观有效率为 16.3%, 与本研究较为相似<sup>[15]</sup>。Camrelizumab 联合 FOLFOX4 一线治疗晚期 HCC 患者, ORR 和 DCR 为 29.4% 和 79.4%, 中位无进展生存期 7.4 个月, ORR 略高于本研究 21.4%, 其中原因或许为肝细胞与胆管细胞化疗敏感性不同<sup>[16]</sup>。一些标志物, 包括 PD-L1 表达、错配修复 (mismatch repair, MMR) 状态、肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 大小、微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 和淋巴细胞浸润程度等在一些肿瘤中已被评估, 这些标记物似乎有助于预测特定肿瘤的免疫效应。遗憾的是, 本研究患者未能进行 PD-L1、MMR、TMB 等相关检测。吉西他滨联合顺铂及白蛋白紫杉醇三药化疗在既往研究中显示治疗晚期胆道恶性肿瘤 ORR 可达 45%, PFS 为 11.8 月, 对于强烈化疗联合 ICIs 治疗能否进一步提高疗效, 甚至达到降期治疗, 对部分 CCA 患者值得深入研究<sup>[15]</sup>。近几年, 随着新的二代测序技术的发展及一些突变靶基因的发现、新的靶向药物研发, CCA 多模式综合治疗有待进一步探索。

本研究中发生的毒性反应多轻微, 皮肤表面毛细血管瘤样增生发生率较高达 57.1%, 黏膜少见, 无痛痒, 部分有破溃少许出血可自愈, 对治疗无影响, 是 Camrelizumab 独特的不良反应。文献报道靶向药物阿帕替尼联合 Camrelizumab 可降低患者 RCCEP

的发生率, 联合治疗 RCCEP 的发生率仅为 21.4%, 明显低于 Camrelizumab 单药<sup>[12]</sup>。本研究中卡瑞利珠联合化疗仍有较高的 RCCEP 表现, 激素处理无效, 但即便未行处理, 继续使用 5~6 个月后多可逐渐消退。腹泻多为 1~2 级, 为黄色稀便, 无便血, 可能与 Camrelizumab 有关, 或为免疫性结肠炎的临床表现, 遗憾的是患者未能行肠镜检查以探究其发生机理, 本研究亦发现继续使用 ICIs 治疗患者腹泻症状未经处理多可逐渐自行缓解。上述免疫相关不良反应的部分患者能够自然转归, 可能与机体免疫系统做出的自我调节有关, 具体机制尚不明确, 有待进一步研究。亦有部分免疫相关不良反应难以逆转, 本研究观察到甲状腺功能异常 1~2 级, 可继续观察或给予甲状腺激素治疗对症处理, 暂未观察到停用卡瑞利珠单抗后甲减可自行恢复。3 级不良反应为 4 例, 分别为血糖升高及呕吐、白细胞与中性粒细胞减少。血糖升高 3 级考虑可能与 ICIs 相关, ICIs 诱导的自身免疫性糖尿病罕见, 部分患者血糖升高进展快, 可短期内出现严重胰岛素缺乏及严重的高血糖甚至高血糖危象, 该例患者在及时使用胰岛素治疗后血糖稳定下降。血象下降或呕吐反应可能与化疗有关, 对症处理均可很快恢复。

综上, 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期胆管细胞癌可达到较好的疾病控制率, 治疗过程安全可控。当然, 因为本研究纳入的样本量小, 一线和多线治疗缺乏比较, 因此相关结论需要在样本量较大的研究中得到验证。

#### 参考文献

- [1] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 155-164
- [2] Reck M, Rodriguez AD, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833
- [3] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532
- [4] Colevas AD, Bahleda R, Braiteh F, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer: results from a phase I trial[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11): 2247-2253
- [5] Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1162-1174

(下转第 320 页)

- enhanced MRI in oncology: how we do it[J]. Radiol Med, 2020, 125:1288-1300
- [9]牛衡,高阳,乔鹏飞,等. 定量动态增强MRI对布氏杆菌脊柱炎诊断及早期诊断的价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51: 437-440
- [10]赵鹏飞,高阳,乔鹏飞,等. 动态对比增强MRI定量分析在布氏杆菌性脊柱炎、脊柱结核和脊柱转移瘤鉴别诊断中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51: 197-201
- [11]乔鹏飞,牛广明. 动态增强磁共振定量分析对布氏杆菌性脊柱炎分期的价值[J]. 磁共振成像, 2017; 8(12): 908-911
- [12]林敏贵,陈贤源,俞顺,等. 基于DCE-MRI微血管通透性参数量化评估SpA骶髂关节炎活动性的研究[J]. 磁共振成像, 2021, 12: 39-44
- [13]Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. Radiology, 1986, 16 (1) : 401-407
- [14]Bihan D. What can we see with IVIM MRI[J]. Neuroimage, 2019, 18(7): 56-67
- [15]武小鹏,高阳,吴慧,等. IVIM在布氏杆菌性脊柱炎、脊柱结核和脊柱转移瘤鉴别诊断中的价值[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37: 828-832
- [16]Qin J, Li J, Yang H, et al. Values of intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in evaluating the activity of sacroiliitis in ankylosing spondylitis of rat model[J]. Magn Reson Imaging, 2020, 68(7): 30-35
- [17]Liu L, Zhou Z, Hua S, et al. Detection of the disease activity with ankylosing spondylitis through intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of sacroiliac joint[J]. Br J Radiol, 2022, 95(1133): e20211074
- [18]Zaninovich OA, Avila MJ, Kay M, et al. The role of diffusion tensor imaging in the diagnosis, prognosis, and assessment of recovery and treatment of spinal cord injury: a systematic review[J]. Neurosurg Focus, 2019, 46(3): e7
- [19]吴朋,张玉姣,郭宏兵,等. 3.0T扩散加权成像和扩散张量成像对布鲁杆菌脊柱炎诊断和预后评估的研究[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(10): 1698-1703
- [20]张玉姣,吴朋,朱月香,等. DTI在布氏杆菌性脊柱炎中的诊断价值及其相关参数与血清凝集试验滴度的相关性[J]. 放射学实践, 2018, 33(9): 944-949
- [21]刘晓艺,蒲如剑,梁洁,等. 3.0 T MRI T2 mapping纹理特征在膝关节骨性关节炎软骨损伤分级中的价值[J]. 磁共振成像, 2021, 12(7): 34-38
- [22]Guo H, Lan S, He Y, et al. Differentiating brucella spondylitis from tuberculous spondylitis by the conventional MRI and MR T2 mapping: a prospective study[J]. Eur J Med Res, 2021, 26(1): 125
- [23]Lagerstrand K, Hebelka H, Brisby H. Low back pain patients and controls display functional differences in endplates and vertebrae measured with T2-mapping[J]. Eur Spine J, 2019, 28(2): 234-240
- .....
- (上接第 304 页)
- [6]Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT - 1st randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 326(10): 916-925
- [7]Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(3): 305-314
- [8]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
- [9]Khoueir AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502
- [10]Gani F, Nagaraian N, Kim Y, et al. Program death 1 immune checkpoint and tumor microenvironment: implications for patients with intrahepatic[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(8): 2610-2617
- [11]Kitao Y, Yamastia YI, Nakao Y, et al. Clinical significance of PD-L1 expression in both cancer and stoma of patients[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(2): 599-607
- [12]Mei K, Qin S, Chen Z, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in second-line or above therapy for advanced primary liver cancer: cohort a report in a multicenter phase Ib/II trial[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3): 22-24
- [13]Chen X, Qin S, Gu S, et al. Camrelizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy for advanced biliary tract cancer: a multicenter, phase 2 trial[J]. Int J Cancer, 2021, 149(11): 1944-1954
- [14]Li H, Qin S, Liu Y, et al. Camrelizumab combined with FOLFOX4 regimen as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinomas: a sub-cohort of a multicenter phase Ib/II study[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15(3): 1873-1882
- [15]Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(11): 824-830