

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.036

射频消融联合帕博利珠单抗对肝细胞癌的应用效果及肿瘤标志物、CAC1、CCNB2 水平影响*

常英英¹ 张海丽¹ 赵双¹ 刘新正¹ 郭克锋^{2Δ}

(河南科技大学附属黄河医院 1 检验科; 2 肿瘤科 河南 三门峡 472000)

摘要 目的: 探讨射频消融联合帕博利珠单抗对肝细胞癌的应用效果及肿瘤标志物、CAC1、CCNB2 水平影响。**方法:** 选取我院 2020.1 到 2023.1 收治的 60 例肝细胞癌患者,分为观察组与对照组,各 30 例。对照组采取射频消融治疗,术后采取常规化疗,观察组在对照组基础上采取帕博利珠单抗治疗。对比两组相关指标。**结果:** 观察组 ORR 与 DCR 明显高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组肿瘤标志物水平均低于对照组($P<0.05$);治疗后观察组患者 CAC1、CCNB2 阳性率均低于对照组($P<0.05$);两组患者不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:** 射频消融联合帕博利珠单抗治疗肝细胞癌疗效显著,可提升其客观缓解率与疾病控制率,降低肿瘤标志物水平,其疗效优异性可能与对 CAC1、CCNB2 调节作用相关,且联合治疗安全性较高。

关键词: 射频消融;帕博利珠单抗;肝细胞癌;肿瘤标志物

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3935-03

The Application Effect of Radiofrequency Ablation Combined with Pembrolizumab on Hepatocellular Carcinoma and the Influence of Tumor Markers, CAC1, and CCNB2 Levels*

CHANG Ying-ying¹, ZHANG Hai-li¹, ZHAO Shuang¹, LIU Xin-zheng¹, GUO Ke-feng^{2Δ}

(1 Laboratory Department; 2 Oncology Department, Yellow River Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Sanmenxia, Henan, 472000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of radiofrequency ablation combined with pabolistumab on hepatocellular carcinoma (HCC) and the effects of tumor markers, CAC1 and CCNB2 levels. **Methods:** Selected from 2020.1 to 2023.1 were 60 cases of patients with hepatocellular carcinoma (HCC), divided into observation group and control group, 30 cases each. The control group was treated with radiofrequency ablation and conventional chemotherapy after operation. The observation group was treated with pabolistumab on the basis of the control group. Compare the two groups of relevant indicators. **Results:** ORR and DCR in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). Level of tumor markers in observation group were lower than the control group after treatment ($P<0.05$); After treatment, the positive rates of CAC1 and CCNB2 in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions:** Radiofrequency ablation combined with pembrolizumab is effective in the treatment of hepatocellular carcinoma, which can improve the objective response rate and disease control rate, and reduce the level of tumor markers. The excellent efficacy may be related to the regulation of CAC1 and CCNB2, and the combined treatment is safe.

Key words: Radiofrequency ablation; Pabolistumab; Hepatocellular carcinoma; Tumor markers

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2024)20-3935-03

前言

肝细胞癌(HCC)占原发性肝癌的 75%~85%左右^[1]。因其发病隐匿,多数患者在确诊时已经发展到中晚期,错过最佳手术时机。随着临床医疗技术发展,射频消融术因并发症少、创伤小等优势,在中晚期 HCC 的治疗取得较好进展^[2]。然而临床实践发现,单纯采取射频消融治疗后依然有部分患者出现肿瘤复发

及转移情况,远期生存率较差^[3]。近年来,帕博利珠单抗作为 PD-1 抑制剂,在晚期肝癌患者治疗中显示出对肿瘤细胞发展的抑制作用^[4]。然而,帕博利珠单抗联合射频消融对 HCC 疗效的确切性尚未明确。因此,本研究旨在探讨射频消融联合帕博利珠单抗治疗 HCC 的效果,并分析其对肿瘤标志物、CAC1、CCNB2 水平的影响,以进一步揭示其治疗机制。

1 资料与方法

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20221041)

作者简介:常英英(1978-),女,硕士研究生,副主任技师,研究方向:肿瘤免疫学,E-mail: cyy4613463163@163.com

Δ 通讯作者:郭克锋(1978-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:肿瘤,E-mail: Guokefeng2007@126.com

(收稿日期:2024-03-14 接受日期:2024-04-06)

1.1 一般资料

选取我院 2020.1 到 2023.1 收治的 60 例肝细胞癌患者,分为观察组与对照组,各 30 例。观察组男 17 例,女 13 例;平均年龄(65.28±4.63)岁;临床分期Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 18 例;病理分型结节型 14 例,块状型 16 例;平均肿瘤直径 (5.58±1.24)cm;Child-Pugh 分级 A 级 20 例,B 级 10 例。对照组男 18 例,女 12 例;平均年龄(66.11±5.28)岁;临床分期Ⅲ期 15 例,Ⅳ期 15 例;病理分型结节型 13 例,块状型 17 例;平均肿瘤直径 (5.65±1.37)cm;Child-Pugh 分级 A 级 18 例,B 级 12 例。两组患者基线资料可比($P>0.05$)。经院伦理委员会批准。

1.2 纳排标准

纳入标准:符合肝细胞癌诊断标准^[5],且临床分期为Ⅲ~Ⅳ期不再适合手术切除治疗;Child-Pugh 分级为 A 或 B 级;符合射频消融治疗指征;对本研究药物无过敏症状;知情同意。

排除标准:合并严重心、肾功能不全者;合并其他恶性肿瘤者;预计生存期<3 个月者;合并自身免疫性疾病者;合并凝血功能障碍者;合并药物无法控制的糖尿病或高血压者。

1.3 方法

对照组:采取射频消融术治疗:患者采取平卧位进行全身麻醉处理,CT 引导下经皮将射频消融针导入肿瘤中央,依照肿瘤实际情况,设定消融时间、次数和功率。需针对肿瘤采用多点多针消融方法或一点两处消融方法进行。消融后复查 CT,若肿瘤完全消融,可改为凝固模式,若消融不全,需继续进行消融。术后禁饮禁食、保肝补液等。同时对患者术后应用 30 mg 吡柔比星(深圳万乐药业;H10930106)、100 mg 奥沙利铂(山东新时代药业;H20133247)进行常规化疗。观察组:在对照组基础上第 1 天增加 200 mg 帕博利珠单抗(MSD Ireland;S20180019)静脉滴注,随后进行化疗,方法与对照组相同。两组患者均以 3 周作为一个疗程,共治疗 8 疗程。

1.4 观察指标

(1)疗效判定标准:病情进展(PD):肿瘤体积逐渐增大或出现新病灶;病情稳定(SD):肿瘤体积减少≤50%;部分缓解(PR):肿瘤体积减少一半以上,且持续时间超过 1 个月;完全

缓解(CR):体内肿瘤全部消失。客观缓解率(ORR)=PR+CR,病情控制率(DCR)=SD+CR+PR^[6]。(2)治疗前后采取所有患者空腹静脉血 5 mL,3000 r/min 离心 5 min,ELISA 法检测 CEA、CA19-9、CA125、AFP 表达水平。(3)治疗前后对所有患者进行肝脏穿刺活检,检测 CAC1、CCNB2 阳性率。取癌组织或癌旁组织进行免疫组化染色,将所有标本应用 4%的中性甲醇液进行固定处理,随后采取石蜡包埋,HE 染色。应用 Max Vision 法进行免疫组化,切片脱蜡处理,随后进行水化后加入 PBS 冲洗,应用过氧化物酶对内源性或氧化酶活性进行封闭。随后加入鼠抗人单克隆抗体 MLH1 进行一抗处理后室温孵育,再次加入二抗与链霉素抗生素过氧化酶溶液,孵化之后 DAB 显色,采取 HE 复染后脱水封片处理。结果判定:400 倍镜下拍照观察,呈现浅黄色到中黄色颗粒。着色评分方法:棕褐色 -3 分,棕黄色 -2 分,淡黄色 -1 分,无着色 -0 分。随机选取切片 5 个不重叠视野,计算阳性细胞数量与比例。>50%为 3 分,25%~50%为 2 分,10%~25%为 1 分,≤10%为 0 分。依照阳性细胞比例与染色程度进行定量分析,将二者乘积≥1 的判定为阳性,其余为阴性。(4)观察并记录出现的不良反应:骨髓抑制、恶心呕吐、腹痛腹泻、肝肾损害,并依照 WHO 标准将不良反应分为 0-Ⅳ级,级别越高表明不良反应越严重。

1.5 统计学方法

采取 SPSS 23.0,计数资料 χ^2 检验;计量资料 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效对比

治疗后观察组 ORR [63.33%(19/30) vs 36.67%(11/30)]与 DCR [83.33%(25/30) vs 60.00%(18/30)] 均高于对照组 ($P<0.05$)。

2.2 肿瘤标志物水平对比

治疗后观察组肿瘤标志物水平均低于对照组 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 肿瘤标志物水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of tumor marker levels($\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | CEA(ng/mL) | | CA19-9(U/mL) | | CA125(U/mL) | | AFP(ng/mL) | |
|-------------------|----|------------|----------------|--------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
| | | Pretherapy | Post-treatment | Pretherapy | Post-treatment | Pretherapy | Post-treatment | Pretherapy | Post-treatment |
| Observation group | 30 | 31.23±8.35 | 13.62±4.24* | 497.83±87.37 | 166.26±49.42* | 77.23±7.36 | 31.62±13.66* | 69.47±14.25 | 35.21±5.93* |
| Matched group | 30 | 31.11±9.52 | 17.85±3.32* | 495.31±82.36 | 210.51±88.37* | 77.26±8.22 | 59.26±9.35* | 69.21±15.37 | 42.12±4.12* |
| t | | 0.381 | 7.698 | 0.256 | 8.664 | 0.015 | 11.480 | 0.555 | 14.952 |
| P | | 0.705 | 0.001 | 0.799 | 0.001 | 0.988 | 0.001 | 0.575 | 0.001 |

Note: compared with Pretherapy, * $P<0.05$.

2.3 CAC1、CCNB2 水平对比

治疗后观察组患者 CAC1、CCNB2 阳性率均低于对照组 ($P<0.05$),见表 4。

2.4 不良反应对比

两组患者骨髓抑制[16.67%(5/30) vs 13.33%(4/30)]、恶心呕

吐[63.33%(19/30) vs 53.33%(16/30)]、腹痛腹泻[40.00%(12/30) vs 30.00%(9/30)]、肝肾损害[20.00%(6/30) vs 13.33%(4/30)]等不良反应发生率对比无显著差异($P>0.05$)。

3 讨论

表 2 CAC1、CCNB2 水平对比(n,%)
Table 2 Comparison of CAC1 and CCNB2 levels(n, %)

| Groups | n | CAC1 Positive rate | | CCNB2 Positive rate | |
|-------------------|----|--------------------|----------------|---------------------|----------------|
| | | Pretherapy | Post-treatment | Pretherapy | Post-treatment |
| Observation group | 30 | 23(76.67%) | 5(16.67%) | 25(83.33%) | 7(23.33%) |
| Matched group | 30 | 21(70.00%) | 13(43.33%) | 26(86.67%) | 16(53.33%) |
| t | | 0.340 | 5.080 | 0.130 | 5.710 |
| P | | 0.559 | 0.024 | 0.718 | 0.017 |

据统计,全球肝细胞癌死亡率居恶性肿瘤的第三位,而我国新发病例占全球总数的 55%^[1]。当前手术、化疗、放疗是肝癌的主要治疗手段,但均难以控制肿瘤细胞转移,晚期肝细胞癌一旦确诊后生存期仅 2~4 个月,且传统方法副作用较大,患者接受性较差^[7]。近年来,随着联合治疗方法的研究加深,射频消融术可通过电磁波杀死肿瘤细胞^[2],对于肝细胞癌的治疗取得良好疗效。随着 PD-1 及 PD-L1 抑制剂在中晚期肝细胞癌治疗中的应用,取得了良好的研究进展。其中帕博利珠单抗作为 PD-1 抑制剂之一,对晚期肝癌疗效显著^[4]。本研究旨在探讨射频消融联合帕博利珠单抗治疗肝细胞癌的临床效果。

研究表明,观察组 ORR 与 DCR 明显高于对照组($P<0.05$),证明在射频消融治疗基础上增加帕博利珠单抗可提升肝细胞癌临床疗效。分析原因为,射频消融通过射频电磁波使肿瘤组织内部分子震荡产生热能,导致蛋白质变性、DNA 断裂,同时使肿瘤周围血管闭合,防止肿瘤细胞转移与出血,且对正常组织损伤小,安全性高^[8,9]。而帕博利珠单抗作为二线治疗,可抑制肿瘤发展,缩小肿瘤体积,通过激活 B 细胞与 T 细胞表达,产生抑制效果,促使肿瘤微环境失衡,杀伤肿瘤细胞^[10]。CEA、CA19-9、CA125、AFP 作为常见肿瘤标志物,对于肝细胞癌的预后水平具有重要预测价值。本研究发现,两组患者治疗后 CEA、CA19-9、CA125、AFP 水平均降低,且观察组较对照组低($P<0.05$),证明在射频消融基础上增加帕博利珠单抗可改善机体肿瘤标志物水平。这可能与帕博利珠单抗减弱或逆转肿瘤微环境免疫抑制作用,增强 T 细胞抗肿瘤免疫功能有关^[11]。研究显示^[12],CAC1 与 CDK 产生相互作用促进肿瘤细胞增殖。CCNB2 可与 TGF- β R II 结合,促进 TGF- β 信号传导促进肿瘤细胞增殖。本研究发现,治疗后观察组患者 CAC1、CCNB2 阳性率均低于对照组($P<0.05$),因此证明射频消融联合帕博利珠单抗治疗肝细胞癌疗效更优可能与对 CAC1、CCNB2 调节作用相关;研究发现^[13],免疫检查点抑制剂在各种癌症中的应用过程中很少有患者由于不良反应终止治疗事件发生。但本研究发现,与单一射频消融治疗相比不良反应并无显著差异。这可能与本研究数据样本量较少、帕博利珠单抗耐受性好、选择性强且具有较高的生物利用率相关。

综上所述,射频消融联合帕博利珠单抗治疗肝细胞癌疗效

显著,可提升其客观缓解率与疾病控制率,可降低肿瘤标志物水平,其疗效优异性可能与对 CAC1、CCNB2 调节作用相关,且联合治疗安全性较高。

参考文献(References)

- [1] 卢实春.晚期肝细胞癌转化治疗的挑战与思考[J].临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1738-1740.
- [2] 黄琼,林达生,韩春全.消融术治疗肝细胞癌临床价值 Meta 分析[J].中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(18): 1346-1353.
- [3] 明志强,胡晓莉,陈天武.肝细胞癌射频消融术后疗效的 CT 及 MRI 评价研究现状[J].国际医学放射学杂志, 2021, 44(06): 692-697.
- [4] 杨帆,段昌虎,吴林,等.帕博利珠单抗联合乐伐替尼转化治疗后序贯根治性手术在初始不可切除肝癌中的应用效果[J].中国药物应用与监测, 2024, 21(4): 385-389.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J].传染病信息, 2022, 35(1): 273-309.
- [6] 蒋锐沅,王同彪,满婷婷,等.数和备化疗联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝郁脾虚型原发性肝癌患者的近期疗效及其对血浆血管生成因子水平的影响研究[J].中国全科医学, 2020, 23(33): 4214-4221.
- [7] 王敏,吴剑华,张婷,等.黄源鹏中西医结合治疗老年肝癌经验[J].辽宁中医杂志, 2024, 51(9): 13-15.
- [8] 李雯,杨柳,牛卫丽,等.超声引导下射频消融术与手术切除治疗小肝癌患者的对比研究[J].医药论坛杂志, 2024, 45(17): 1807-1811.
- [9] 崔海峡,王勇,高琪,等.超声引导下射频消融术联合无水乙醇注射与腹腔镜肝切除术治疗小肝癌的疗效比较[J].中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(7): 700-703.
- [10] Zhou H, Song T. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma[J]. Biosci Trends, 2021, 15(3): 155-160.
- [11] 靳磊,王阳,牛万彬,等.帕博利珠单抗辅助 CapeOX 化疗治疗晚期结直肠癌患者的效果及对免疫功能的影响 [J]. 医学理论与实践, 2024, 37(15): 2586-2588.
- [12] 方丽,牛广旭,吴士茜,等.肝细胞癌患者中 CAC1、CCNB2、Cyclin Y 及 Cyclin E1 的表达及意义[J].广东医学, 2023, 44(9): 1114-1120.
- [13] Meyers BM, Knox JJ, Cosby R, et al. Non-surgical management of advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review by Cancer Care Ontario[J]. Can Liver J, 2021, 4(3): 257-274.