

DC-CIK 免疫治疗联合射频消融在中晚期原发性肝癌中的效果及安全性分析

Efficacy and safety analysis of DC-CIK immunotherapy combined with radiofrequency ablation in intermediate and advanced primary liver cancer

孙丽

Sun Li

(云南省普洱市普洱市人民医院肝胆胰外科 云南普洱 665000)
(Puer Peoples Hospital Yunnan, 665000, China)

摘要: 目的: 分析中晚期原发性肝癌患者在射频消融基础上结合树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)免疫治疗的疗效及安全性。方法: 选取本院医治的90例中晚期原发性肝癌患者并按照随机数字表法分为两组各45例, 选取时间2021年8月至2022年8月。予以对照组病例射频消融治疗, 予以观察组病例DC-CIK免疫治疗联合射频消融。从治疗前后血清肝癌标志物、免疫功能变化及临床疗效对两组进行评价。结果: 治疗后, 两组甲胎蛋白(AFP)、血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)均比组内治疗前大幅降低($P < 0.05$); 同时观察组相较对照组下降更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均比组内治疗前大幅升高($P < 0.05$); 同时观察组相较对照组上升更明显($P < 0.05$)。与对照组相比较, 观察组客观有效率、疾病控制率均有显著提高($P < 0.05$)。结论: 中晚期原发性肝癌接受DC-CIK免疫治疗联合射频消融可获得理想临床疗效, 调节血清肝癌标志物水平, 改善细胞免疫功能。

Abstract: Objective To analyze the efficacy and safety of radiofrequency ablation combined with dendritic cell-cytokine induced killer cell (DC-CIK) immunotherapy in patients with advanced primary liver cancer. Methods 90 patients with advanced primary liver cancer treated in our hospital were selected and divided into two groups with 45 cases in each group according to random number table method from August 2021 to August 2022. The control group was treated with radiofrequency ablation, and the observation group was treated with DC-CIK immunotherapy combined with radiofrequency ablation. Serum liver cancer markers, immune function changes and clinical efficacy of the two groups were evaluated before and after treatment. Results After treatment, alpha-fetoprotein (AFP), vascular endothelial growth factor (VEGF) and carcinoembryonic antigen (CEA) were significantly decreased in 2 groups compared with before treatment ($P < 0.05$). At the same time, the decrease of observation group was more obvious than control group ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in both groups were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). The increase of observation group was more obvious than control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the objective effective rate and disease control rate of the observation group were significantly increased ($P < 0.05$). Conclusion DC-CIK immunotherapy combined with radiofrequency ablation can achieve ideal clinical efficacy, regulate the level of serum liver cancer markers, and improve cellular immune function.

关键词: DC-CIK 免疫治疗; 射频消融; 中晚期原发性肝癌

Key words: DC-CIK immunotherapy; Radio frequency ablation; Intermediate and advanced primary liver cancer

原发性肝癌, 已成为当前全球范围内最为普遍的第五大癌症, 其病死率高达第三位。原发性肝癌患者大多数确诊时已处在中晚期, 此时采取手术治疗所达到的效果并不理想^[1]。超声引导下射频消融术在现阶段临床对中晚期原发性肝癌的治疗中得到广泛应用, 体现出损伤小、并发症少等优势, 但是单一射频消融治疗的疗效仍然有限^[2]。研究发现, 过继免疫疗法是中晚期恶性肿瘤患者一项安全可行的治疗手段^[3]。体外培养的树突状细胞(DC)联合细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)作为一种常见免疫治疗方法逐渐应用在临床癌症治疗中, 尤其在晚期癌症患者治疗中取得理想效果。为此, 本文主要观察中晚期原发性肝癌患者在射频消融基础上结合DC-CIK免疫治疗的价值, 报道如下。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

研究病例选自本院2021年8月至2022年8月医治的中晚期原发性肝癌患者, 人数共90例。随机数字表法划分成对照组、观察组分别45例。对照组内男、女各25例、20例; 年龄区间45至73岁, 平均(59.48 ± 6.47)岁; 肝功能Child-Pugh分级A级、B级各26例、19例。观察组内男、女各27例、18例; 年龄区间44至75岁, 平均(59.74 ± 6.23)岁; 肝功能Child-Pugh分级A级、B级各25例、20例。两组患者基本资料比较可知, 不存在统计学差异($P > 0.05$)。

纳入标准: (1) 通过CT、经肝穿刺组织病理学检查明确证实为中晚期原发性肝癌(ⅢB~Ⅳ期); (2) 临床预估生存时间不少于六个月; (3) 患者均知情研究流程、目的, 自愿签署协议书。

排除标准: (1) 混合性肝癌、其他部位恶性肿瘤; (2) 存在中枢系统等远处转移; (3) 合并心脏疾患、肝肾功能异常、血液系统疾病、免疫系统疾病等; (4) 研究药物过敏或禁忌证; (5) 精神障碍、认知异常。

1.2 方法

对照组病例实施射频消融治疗, B超辅助下在病灶内插入针形电机, 结合病灶体积打开内针, 直至合理的直径。治疗设备选择冷极射频消融治疗系统, 电极针温度维持在70至90℃。在CT辅助下, 经皮穿刺16G射频针, 直达肿瘤深处, 行射频消融治疗。若患者子病灶形状规则, 则实施单一靶区治疗; 对主病灶以及形状欠规则的子病灶实施多靶区减瘤治疗, 治疗时间不超过十五分钟。结合患者具体病情开展多针重叠消融, 完成治疗后进行CT复查, 了解是否存在肝包膜下出血、气胸等症状。

观察组病例实施DC-CIK免疫治疗联合射频消融, 其中射频消融方法和对照组保持相同。将提前制备成功的DC-CIK细胞开展回输治疗, 每天治疗一次, 一共回输四天。每次细胞回输数量, DC在 2×10^7 以上, CIK在 2×10^7 以上。

1.3 观察指标

(1) 实验室指标: 两组患者分别在治疗前及治疗后两个时间点采集空腹静脉血标本4mL, 血清肝癌标志物包括甲胎蛋白(AFP)、血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA), 均采用酶联免疫吸附试验测定。免疫功能指标包括CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺, 均采用单克隆抗体计数法测定。(2) 疗效评定: 参考WHO颁布的实体瘤近期疗效标准, 涵盖完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)四个程度, 客观有效率等于CR、PR之和, 疾病控制率等于CR、PR、SD之和。

1.4 统计学分析

采用SPSS21.0软件对数据进行统计分析, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t对组间数据进行检验, 用[n(%)]表示计数资料, 采用 χ^2 对组间数据进行检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组治疗前后血清肝癌标志物比较

治疗后, 两组 AFP、VEGF、CEA 均比组内治疗前大幅降低 (P < 0.05); 同时观察组相较于对照组下降更明显 (P < 0.05)。治疗前, 两组上述指标相比无过大差异 (P > 0.05), 如表 1。

表 1 两组治疗前后血清肝癌标志物比较 ($\bar{X} \pm S$, ng/mL)

| 组别 | AFP | | VEGF | | CEA | |
|------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 (n=45) | 560.08 ± 125.16 | 199.64 ± 95.37 | 453.32 ± 45.49 | 382.17 ± 37.97 | 224.32 ± 26.28 | 161.33 ± 18.78 |
| 观察组 (n=45) | 562.52 ± 127.86 | 145.41 ± 68.17* | 451.31 ± 46.74 | 320.23 ± 26.45* | 221.57 ± 28.56 | 106.53 ± 12.08* |
| t | 0.091 | 3.103 | 0.207 | 8.979 | 0.475 | 16.463 |
| P | 0.927 | 0.003 | 0.837 | 0.000 | 0.636 | 0.000 |

注: 和组内治疗前对比, *P < 0.05。

2.2 两组治疗前后免疫功能比较

治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均比组内治疗前大幅升高 (P < 0.05); 同时观察组相较于对照组上升更明显 (P < 0.05)。治疗前, 两组上述指标相比无过大差异 (P > 0.05), 如表 2。

表 2 两组治疗前后免疫功能比较 ($\bar{X} \pm S$, ng/mL)

| 组别 | 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 (n=45) | 62.18 ± 5.22 | 65.53 ± 5.49* | 31.47 ± 3.41 | 34.24 ± 3.86* | 0.95 ± 0.21 | 1.17 ± 0.29* |
| 观察组 (n=45) | 63.25 ± 5.53 | 69.74 ± 6.23* | 31.38 ± 3.47 | 37.47 ± 4.12* | 0.93 ± 0.22 | 1.63 ± 0.35* |
| t | 0.944 | 3.401 | 0.124 | 3.838 | 0.441 | 6.789 |
| P | 0.348 | 0.001 | 0.902 | 0.000 | 0.660 | 0.000 |

注: 和组内治疗前对比, *P < 0.05。

2.3 两组临床疗效比较

与对照组相比较, 观察组客观有效率、疾病控制率均有显著提高 (P < 0.05), 如表 3。

表 3 两组临床疗效比较[n(%)]

| 组别 | CR | PR | SD | PD | 客观有效率 | 疾病控制率 |
|------------|----|----|----|----|------------|------------|
| 对照组 (n=45) | 3 | 16 | 14 | 12 | 19 (42.22) | 33 (73.33) |
| 观察组 (n=45) | 4 | 28 | 7 | 6 | 32 (71.11) | 39 (86.67) |
| χ^2 | | | | | 16.995 | 5.561 |
| P | | | | | 0.000 | 0.018 |

3. 讨论

中晚期原发性肝癌患者通常丧失手术治疗机会, 而射频消融则是一种最为常见的非手术治疗手段^[4]。射频消融主要是将消融针穿刺插入肝脏肿瘤组织内部, 通过高温效应杀死肿瘤细胞, 以达到相应治疗目的^[5]。在使用射频消融治疗的过程中, 消融针可以让肿瘤局部组织温度高达 90 至 110℃, 高温环境下能够让蛋白质性质出现改变, 促使肿瘤附近毛细血管闭合, 从而避免出血以及肿瘤转移的发生。尽管射频消融具有理想疗效, 但依然存在腹膜炎、腹痛、恶心呕吐等并发症风险^[6]。

过继免疫治疗, 主要指的是将经过体外活化和扩增后的免疫细胞注入患者体内, 对患者机体免疫系统进行激活, 以达到提高机体抗肿瘤免疫性的目的^[7]。本次研究结果显示, 观察组客观有效率、疾病控制率均显著高于对照组; 同时观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著高于对照组。这也表明中晚期原发性肝癌接受 DC-CIK 免疫治疗联合射频消融可获得理想临床疗效, 改善细胞免疫功能。分析其原因: DC-CIK 细胞在目前临床免疫治疗中使用较多, 其中 DC 细胞能够对 T 淋巴细胞的增殖以及活化进行良好诱导, 并对自然杀伤 T 细胞以及自然杀伤细胞起到有效激活^[8]。而 CIK 细

胞在相关炎症因子刺激下, 可以发挥出具备 T 淋巴细胞的抗原活性, 并具备自然杀伤细胞的广谱杀灭肿瘤细胞的作用。DC-CIK 免疫治疗可以对肿瘤细胞起到较强的杀伤效应。血清 AFP、VEGF、CEA 均是临床常见的肝癌标志物, 也是诊断肝癌、评估预后以及了解肿瘤细胞增殖转移的重要依据。本次研究发现, 观察组治疗后 AFP、VEGF、CEA 均较对照组大幅下降。这也提示 DC-CIK 免疫治疗联合射频消融可有效调控血清肝癌标志物。分析原因是: DC-CIK 免疫治疗可以对免疫功能进行调节, 其中 DC 细胞可以发挥抗原递呈细胞相关功能, 进一步诱导并提高人体细胞免疫功能。CIK 细胞则可以发挥出细胞毒性 T 细胞相关功能, 起到杀伤肿瘤细胞作用。通过 DC-CIK 免疫治疗联合射频消融, 有效控制肿瘤病情进展, 从而降低血清肿瘤标志物水平。

综上所述, DC-CIK 免疫治疗联合射频消融应用于中晚期原发性肝癌具有显著临床疗效, 有助于细胞免疫功能改善, 调节血清肝癌标志物水平。

参考文献:

[1]徐涵,曹雅杰,周宁宁,等. 阿帕替尼联合 TACE 与射频消融治疗原发性肝癌的疗效及安全性研究[J]. 淮海医药,2020,38(6):631-634.

[2]董立朋,黎璐璐,谭龙,等. 射频消融联合经导管动脉化疗栓塞术在原发性肝癌患者中的应用效果[J]. 癌症进展,2021,19(16):1661-1664,1700

[3]黎璐璐,何文平,谭龙,等. 超声引导下射频消融联合经导管动脉栓塞化疗对原发性肝癌患者肝功能及血流动力学的影响[J]. 癌症进展,2023,21(5):557-560.

孙丽 (1992-), 女, 汉族, 云南普洱人, 本科, 主管护师, 主要研究方向: 肝胆胰外科护理、血管介入护理