

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.012

· 临床研究 ·

树突状细胞疫苗联合射频消融术治疗结直肠癌肝转移临床疗效

瞿霏霏¹, 黄伟谦², 张闯², 贾绍昌², 张斌³, 徐敏⁴(1. 安徽医科大学研究生院, 安徽合肥 230011; 2. 中国人民解放军第八一医院肿瘤生物治疗中心, 江苏南京 210002; 3. 中国人民解放军第八一医院肿瘤外科, 江苏南京 21000; 4. 中国人民解放军第一零五医院 心内科, 安徽合肥 230011)

[摘要] **目的:** 探讨树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗联合射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)治疗结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)患者的临床疗效。**方法:** 选取2012年8月至2014年8月在解放军第八一医院确诊并行RFA治疗的46例CRLM患者,其中26例进行DC疫苗联合RFA治疗(DC-RFA组),20例单纯进行RFA治疗(RFA组),比较两组患者近期、远期疗效,免疫功能,安全性及生活质量改善情况。**结果:** (1)DC-RFA组总有效率明显高于对照组(92.31% vs 70.00%, $P < 0.05$);DC-RFA组与RFA组治疗后6个月生存率分别为96.15%、90.00%;1、2年生存率DC-RFA组略优于RFA组($P > 0.05$);(2)DC-RFA组外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺百分比明显升高($P < 0.05$),CD8⁺数值降低($P > 0.05$);RFA组治疗后外周血CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺百分比明显升高($P < 0.05$),CD8⁺数值升高($P > 0.05$);(3)DC-RFA组治疗后仅有2例低热,1例过敏反应,对症处理后均恢复正常;(4)DC-RFA组患者生活质量有所提高,尤其是疼痛控制和精神状态方面。**结论:** DC疫苗联合RFA治疗CRLM患者可提高单纯RFA治疗的效果、延长生存期、提高机体免疫功能,同时可以有效改善患者生活质量,且治疗安全可靠。

[关键词] 结直肠癌肝转移;射频消融术;树突状细胞;细胞免疫治疗

[中图分类号] R735.3; R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)01-0073-06

Clinical efficacy of dendritic cell vaccine combined with radiofrequency ablation in colorectal cancer patients with liver metastasis

QU Feifei¹, HUANG Weiqian², ZHANG Chuang², JIA Shaochang², ZHANG Bin³, XU Min⁴(1. Graduate School, Anhui Medical University, Hefei 230011, Anhui, China; 2. Center of Tumor Biological Therapy, The 81st Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 3. Department of Oncological Surgery, The 81st Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 4. Department of Cardiovascular Medicine, The 105th Hospital of PLA, Hefei 230011, Anhui, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy of dendritic cell vaccine combined with radiofrequency ablation (RFA) for treatment of colorectal liver metastasis (CRLM) patients. **Methods:** Forty-six patients with confirmed CRLM underwent RFA in 81st Hospital of PLA from Aug. 2012 to Aug. 2014 were retrospectively analyzed, the patients were randomly divided into 2 groups: DC treatment combined with RFA group ($n = 26$) and treatment group RFA control ($n = 20$). After treatment, the two groups were compared for the recent curative effect, the long-term curative effect, immune function, safety and improvement in quality of life. **Results:** (1) The significant differences was found in the overall response rate between DC-RFA group and RFA group (92.31% vs 70.00%, $P < 0.05$); the six month survival rate of DC-RFA group and RFA group was 96.15% and 90.00% respectively. The 1- and 2- year survival rate of DC-RFA groups was slightly less better than that of RFA group ($P > 0.05$); (2) in DC-RFA group, percentage of CD3⁺ and CD4⁺ the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood increased significantly ($P < 0.05$), but CD8⁺ reduced ($P > 0.05$) after the treatment; In the RFA group, percentage of CD3⁺ and CD4⁺, the ratio of CD4⁺/CD8⁺ increased remarkably after treatment ($P < 0.05$), while CD8⁺ slightly increased ($P > 0.05$). (3) In DC-RFA group, there were 2 cases of fever, 1 case of allergic reaction, and the patients recovered after treatment. (4) The life quality of the patients was improved in the DC-RFA group, especially in the aspects of mental state and pain control. **Conclusion:** In the treatment of patients with

[作者简介] 瞿霏霏(1986-),女,安徽省合肥市人,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗临床研究, E-mail: qufeifei471212@163.com

[通信作者] 贾绍昌(JIA Shaochang, corresponding author), E-mail: jia-shaochang@sina.com

CRLM, DC vaccine combined with RFA can improve the therapeutic effect of RFA treatment, prolong the survival time, improve the immune function, and can effectively improve the quality of life and possess good treatment safety.

[**Key words**] colorectal liver metastases; radiofrequency ablation; dendritic cell; cellular immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(1): 73-78. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.012]

肝是结直肠癌最常见的转移器官,约50%的结直肠癌患者确诊时即伴有肝转移,20%~30%患者在治疗期间发生肝转移^[1],虽然手术切除是唯一可能治愈的手段,但临床上仅有10%~20%的患者具有手术治疗指征^[2]。射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是通过将探针插入肝转移灶中利用热效应杀灭肿瘤^[3]的一种安全可靠的微创治疗方法。但由于RFA仅能消除影像学上可视病灶,无法杀灭体内残留的微小病灶,仍存在较高的肿瘤复发率。树突状细胞(dendritic cell, DC)是目前已知功能最强大的专职抗原递呈细胞,DC疫苗治疗可诱导机体产生肿瘤抗原特异性免疫反应,有助清除体内微小残留病灶、预防肿瘤复发和转移。本研究拟应用DC疫苗联合RFA治疗结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)患者,旨在探索临床治疗CRLM的新方案。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取解放军第八一医院2012年8月至2014年8月间经病理确诊为CRLM患者完整的46例临床资料。患者年龄25~78岁,平均年龄43.7岁,其中26例患者接收DC疫苗联合RFA治疗(DC-RFA组),20例患者单纯接受RFA治疗(RFA组),两组临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$) (表1)。纳入标准:(1)两组原发灶均经病理切片确诊,同时原发灶经手术治疗或化疗后病情稳定,肝内病灶经肝穿刺活检病理确诊;(2)不能或潜在不能手术切除、化疗反应不敏感及不能耐受而拒绝化疗的患者;(3)年龄 ≥ 18 岁,单发肿瘤直径 ≤ 7 cm或多发肿瘤最大直径 ≤ 5 cm(多发结节数 ≤ 5 个),同时肝肿块未侵及胃、十二指肠、大中血管、膈肌、胆囊、胆管等重要部位;(4)患者一般情况良好,评价肝功能Child-Pugh A或B级,KPS评分 ≥ 70 分,预计生存时间 ≥ 3 个月;(5)无生物制品过敏史,无严重细菌、病毒感染,非妊娠及哺乳期;(6)无严重凝血功能障碍,无严重的心、肾、血液、免疫系统疾病;(7)所有患者均愿意接受RFA治疗,联合组患者愿意接受DC疫苗治疗,患者或授权家属均签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准。排除标准:(1)

病历资料不完整,不能坚持接受随访;(2)初治时即有肝性脑病、消化道大出血、肾功能衰竭等严重并发症;(3)全身皮肤及巩膜重度黄染、恶病质、大量腹水、合并严重全身感染。

表1 两组CRLM患者的临床资料比较($N=46$)

Tab.1 Comparison of the clinical characteristics between the DC-RFA group and RFA group ($N=46$)

Characteristics	DC-RFA ($n=26$)	RFA ($n=20$)	P
Gender			0.480
Male	10	4	
Female	16	16	
Age(t/a)			0.731
≤ 60	15	13	
> 60	11	7	
Primary lesion			0.562
Cecum-ascending			
Colon	3	2	
Colon trans-versum	4	3	
Descending colon	5	9	
Sigmoid colon	7	4	
Rectum	7	2	
Pathological pattern			0.852
WDAC	12	10	
MDAC	8	7	
PDAC	5	3	
Undifferentiated carcinoma	1	0	
Liver metastatic tumor diameter(l/cm)			0.799
> 5	6	4	
≤ 5	20	16	
Liver transfer time			0.661
Contemporary	9	8	
Heterochrony	17	12	
Number of liver metastasis			0.407
Single	15	12	
Multiple	11	8	
Child-Pugh			0.612
A	18	16	
B	8	4	

1.2 主要仪器及试剂

RFA 治疗仪器:定位 B 超采用飞利浦公司 ie33 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 26 MHz。消融系统采用由上海迈德医疗科技 S-1500 型号射频治疗仪,发射频率 460 kHz,最大输出功率 90 W,术中肿瘤坏死程度及阻抗变化是由主机电脑自动测试完成,和该公司配套 VITA(10-161361)型电极针,张开后呈均匀 10 枚伞状排列可伸缩针,外径最大 4.0 cm(17G);DC 疫苗培养仪器及试剂:BECKMAN COULTER Epics XL 流式细胞仪(Beckman 公司),COM.TEC 血细胞分离机(德国 Fresenius 公司),HCT-116、COLO320 结直肠癌细胞株(中国科学院细胞库),GT-T551 培养液、CD3 单抗(北京宝日生物技术有限公司),淋巴细胞分离液(天津灏洋生物制品科技有限公司),rhIFN- γ (上海凯茂生物医药有限公司),rhIL-2(北京四环生物制药有限公司),rhTNF- α 、rhIL-4(美国 Peprotech 公司),CO₂ 培养箱(美国 Thermo Fisher 公司)。

1.3 RFA 治疗 CRLM 的方法

患者采取合适的体位,B 超明确定位肿瘤位置、大小、邻近组织结构、数目,常规消毒、铺洞巾、局部麻醉,在超声引导下将 VITA(10-161361)型电极针准确置入肝实质,到达肿瘤边缘位置后固定穿刺针,并依据肿瘤大小选择合适电极针半径大小,治疗完毕后对针道酌情进行电凝,避免肝脏出血或针道转移。术中根据病灶大小、位置以及患者承受度调整不同射频电流强度,若癌灶 < 5.0 cm,多采用 2/3 档,每次治疗时间为 5~10 min;若癌灶 \geq 5 cm,预先设计布针方案,直接采用 4 档,每次治疗时间为 10~15 min,分层多点叠合反复消融毁损癌灶;对于多发肿瘤,则先处理深部病灶,后处理浅部病灶,毁损大小超过瘤体边界 0.5~1.0 cm 为宜,最大限度灭活病灶。术后 2 d 复查腹部 B 超,观察病灶坏死情况及有无复发转移,若消融不彻底或肝内新发病灶,可考虑再次行消融治疗。术后 30 d 复查腹部彩超及血清 CEA 充分评估治疗效果。46 例患者行 RFA 治疗次数最少为 1 次,最多为 4 次,RFA 组接受 RFA 治疗 53 次,平均 2.6 次/人;DC-RFA 组接受 RFA 治疗 78 次,平均 3 次/人,所有患者两次 RFA 治疗间隔时间至少 1 个月。

1.4 DC 疫苗治疗 CRLM 的方法

通过血细胞分离机采集外周血单个核细胞,使用 Ficoll 密度梯度离心法将采集的终产品再次分离、纯化,计数,铺入细胞培养瓶,加入 GT-T551 培养液至细胞密度为 2×10^6 /ml,放入细胞培养箱中

培养 1~2 h。待细胞贴壁后移去悬液,在附有贴壁细胞的瓶中加入含 rhGM-CSF(500 U/ml)及 rhIL-4(10 ng/ml)的 GT-T551 培养液,置于培养箱中继续培养。在第 3、4 天半量换液,第 6 天加入特异性肿瘤抗原负载物(直肠癌 COLO 320 或结肠癌 HCT-116 细胞裂解物),第 7 天加入 rhTNF- α (500 U/ml),第 8 天收获肿瘤抗原致敏的 DC 疫苗,均分为 4 份,于 -80 °C 冰箱冻存。将培养完成后的 DC 疫苗采用埋藏式多点皮内注射治疗进行淋巴结富集区注射,选择部位为两侧腹股沟淋巴结富集区、两侧腋窝淋巴结富集区、双侧锁骨上淋巴结富集区 6 个部位,每 7 d 进行 1 次淋巴结注射,4 次为 1 个治疗周期。

DC 疫苗回输前均取样 1 ml 进行流式细胞表型鉴定分析表明均为成熟 DC 疫苗(主要细胞表型 HLA-DR⁺CD11c⁺CD80⁺CD86⁺CD83⁺CD54⁺)。回输后 2~3 h 内观察患者有无发热、寒战、过敏等不良反应发生。其中,26 例患者接受 DC 疫苗治疗 86 次,平均 3.3 次/人。DC-RFA 组于两次 RFA 治疗间隔期间行 DC 疫苗治疗,两次细胞治疗间隔时间为 2 个月。

1.5 DC-RFA 治疗 CRLM 的疗效评估

两组的随访评估均在治疗 1 月后进行,其具体疗效评价内容包括:(1)治疗 1 个月后利用腹部彩超观察肝转移灶瘤体大小,按照实体瘤近期疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST1.1)^[4],分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD),临床治疗近期有效率(response rate, RR)以 CR+PR 计算;(2)比较治疗后两组 6 个月、1 年及 2 年生存率变化;(3)观察治疗前后血清 CEA 水平变化。好转:治疗后 CEA 值较前下降,幅度 \geq 50%;稳定:治疗后 CEA 变化幅度在 50% 范围内;恶化:治疗后 CEA 变化较前升高,幅度 \geq 50%;(4)观察治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群变化;(5)评价术后不良反应及生活质量改善情况,采用 Karnofsky 评分(KPS)对生活质量进行评价(生活质量改善:提高 \geq 20 分;稳定:增加或者减少 10 分;生活质量降低:减少 \geq 20 分),主要从食欲、精神状态、睡眠、乏力减轻、疼痛控制五方面进行观察评估。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件包进行统计学处理,计数资料组间比较采用卡方检验,计量资料组间比较采用 *t* 检验。两组疗效间比较采用秩和检验。用

Kaplan-Meier 方法计算生存率,并绘制生存曲线,2组生存率之间的比较用 Log-Rank 法检验, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DC-RFA 治疗 CRLM 的疗效优于 RFA 疗效

近期疗效: DC-RFA 组疗效明显优于 RFA 组 [92.31% (24/26) vs 70.00% (14/20), $P < 0.05$] (表 2)。

远期疗效: 两组患者均随访 24 个月。DC-RFA 组: 1 例因腹腔广泛转移随访 4 个月后死亡, 失访 1 例(治疗 7 个月后)。其中半年存活 25 例, 1 年存活 18 例, 2 年存活 10 例, 患者 OS 为 4 ~ 37 个月, 中位 OS 为 17 个月。RFA 组: 半年生存 18 例, 1 年存活 13 例, 2 年存活 6 例, 患者 OS 为 4 ~ 28 个月, 中位 OS 为 15 个月。两组患者总 OS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 分析生存曲线见图 1。

表 2 DC-RFA 与 RFA 治疗 CRLM 患者的近期疗效比较(n)

Tab.2 Comparison of the short-term therapeutic efficacy between DC-RFA and RFA group(n)

Group	N	CR	PR	SD	PD	RR(%)
DC-RFA	26	16	8	2	0	92.31*
RFA	20	7	7	5	1	70.00

* $P < 0.05$ vs RFA group

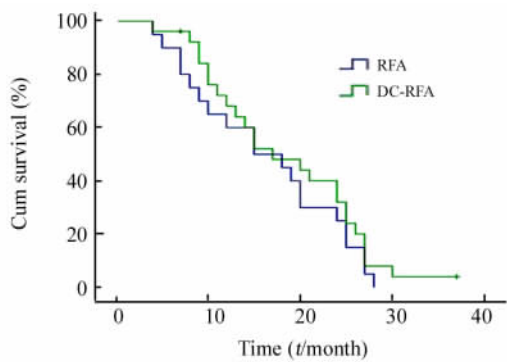


图 1 DC-RFA 组与 RFA 组患者总生存曲线比较

Fig. 1 Overall survival curves(OS) of patients between the DC-RFA and RFA groups

2.2 DC-RFA 治疗组血清 CEA 下降优于 RFA 治疗组治疗 3 个月后, DC-RFA 组 CEA 值下降 16 例,

占 61.54% (16/26); RFA 组血 CEA 下降 10 例, 占 50.00% (10/20), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 DC-RFA 治疗后外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 百分率明显升高

RFA 组与治疗前相比, 治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 百分比明显升高($P < 0.05$)。组与治疗前相比, DC-RFA 治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 百分比明显升高($P < 0.05$)。两组间同时期进行比较时发现, DC-RFA 组除 CD8⁺ 外, 其他两项淋巴细胞亚群百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于 RFA 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 3)。

2.4 DC-RFA 组患者生活质量平均分高于 RFA 组

从食欲、精神状态、睡眠、乏力减轻、疼痛控制五方面进行观察评估结果表明, DC-RFA 组患者生活质量平均分高于 RFA 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 尤其是精神状态和疼痛控制方面较 RFA 组改善明显。

46 例患者均顺利完成 RFA 治疗。两组 RFA 治疗患者术后有 12 例(26.08%) 出现肝区疼痛。10 例(21.73%) 出现术后发热(37 ~ 38 ℃)。4 例(8.69%) ALT、AST 较治疗前轻度升高。1 例(2.17%) 出现肝包膜下出血, 患者均在 1 周内自行或对症治疗症状缓解。26 例接受细胞免疫治疗, 皮下注射回输 DC 疫苗后经观察均无发热、过敏及肝肾功能损害不良反应发生。

3 讨论

结直肠癌是全世界消化道肿瘤中最常见的恶性肿瘤之一^[5], 在男性癌症中排名第 4 位, 女性癌症中排名第 3 位。近年来, 随着饮食结构、生活习惯、工作压力等多种因素的改变, 我国患病人数呈逐年递增趋势。由于结直肠癌细胞容易通过肝门静脉、肝动脉及入肝淋巴循环进入肝, 使得肝成为结直肠癌远处转移最主要的靶器官。治疗上, 虽然手术切除原发灶及肝转移灶是治疗首选方案, 但由于 CRLM 患者常常伴有肝外转移灶、癌灶解剖位置不良以及肝功能储备功能差等多种不利因素, 这使得仅有 10% ~ 15% 的患者具有手术指征^[6]。近年来, RFA 治疗 CRLM 虽然疗效确切, 但仍有较高的局部复发率及转移率, 这是导致治疗失败的主要原因。随着免疫学与细胞生物学的深入研究和发 展, 针对提高患者全身免疫功能、改善免疫抑制状态是今后研究重点。

表3 DC-RFA组与RFA组患者治疗前后外周血T淋巴细胞数值变化($\bar{x} \pm s, \%$)
 Tab. 3 Comparison of lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with CRLM before and after treatments in DC-RFA and RFA group($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	Time	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8
DC-RFA (n = 26)	Pre-treatment	51.13 ± 13.45	32.15 ± 10.32	26.12 ± 6.32	1.69 ± 0.91
	Post-treatment	66.74 ± 10.31 [*]	40.44 ± 11.98 ^{*#}	25.89 ± 7.98	2.67 ± 0.87 ^{*#}
RFA (n = 20)	Pre-treatment	54.98 ± 9.54	31.34 ± 9.79	25.11 ± 4.90	1.81 ± 0.41
	Post-treatment	60.65 ± 7.98 ^{*#}	34.66 ± 10.45 [*]	26.51 ± 3.56	2.39 ± 0.73 [*]

^{*} $P < 0.05$ vs pre-treatment; [#] $P < 0.05$ DC-RFA group vs RFA group

DC是机体内功能最强大的专职抗原提呈细胞,成熟的DC可以通过与抗原表面的II型组织相容性抗原(major histo-compatibility complex, MHC)-II类、MHC-I类表面分子结合,激活初始T细胞建立初始免疫应答^[7],再通过机体体液免疫诱导再次免疫应答,在免疫应答过程中发挥关键作用^[8]。DC疫苗在肿瘤临床应用中取得较好的治疗效果^[9-11]。既往研究发现^[12]经抗原致敏后DC联合RFA治疗大鼠实体瘤,可以有效提高小鼠生存期、抑制肿瘤生长速度。本次研究选择26例CRLM患者进行DC疫苗联合RFA治疗,近期疗效表明DC-RFA组总有效率由RFA组的70.00%显著升高至92.31% ($P < 0.05$),同时发现CEA下降率由RFA组50.00%上升至DC-RFA组61.54%,显示DC-RFA治疗存在协同作用,联合应用可以提高近期临床疗效。此外,DC-RFA远期疗效显示6个月生存率为96.15%,1年生存率69.23%,2年生存率38.46%,该组病例中位生存期为17个月,相比单独RFA治疗的中位生存期15个月多出2个月,结果表明,DC-RFA联合治疗CRLM患者可以有效延长患者生存期。

恶性肿瘤的发生与机体免疫功能失调有关,主要表现为外周血淋巴细胞的数量以及亚群比例异常,包括CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值降低,Th1型向Th2型细胞因子漂移现象^[13]。CD4⁺T细胞是肿瘤免疫的核心细胞,主要分泌Th1型细胞因子,如:IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等,刺激并激活巨噬细胞、NK细胞,促进肿瘤细胞凋亡^[14];CD8⁺主要是细胞毒性T细胞,通过促进细胞裂解和诱导细胞凋亡从而杀伤肿瘤细胞。CD4⁺/CD8⁺可直接反应免疫功能状态,一般认为CD4⁺/CD8⁺比值越小,预示肿瘤恶性程度越高。但其中CD4⁺、CD8⁺均有部分抑制性T细胞,有抑制免疫的作用。所以,调节恢复肿瘤患者免疫功能对于减少肿瘤复发与转移有重要意义。本研究中发现DC-RFA组活化T淋巴细胞总体数量升

高,其中CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺百分比明显升高,这与Zukoshi等^[15]报道的结果相似。表明DC疫苗联合RFA治疗CRLM可以有效改善机体免疫功能,提高机体抗肿瘤能力。此外,46例患者在治疗后自觉症状均有所减轻,其中DC-RFA组患者精神状态和疼痛控制改善明显,结果表明DC-RFA组患者生活质量平均分高于RFA组,治疗期间部分患者出现肝区疼痛、发热等症状,均在1周内自行或对症治疗后症状缓解,表明术后不良反应均较低,其中DC疫苗局部注射未出现过敏、发热等不适症状。因此,显示出DC疫苗联合RFA具有较好的安全性与有效性。

DC疫苗联合RFA可延长CRLM患者远期生存率,改善机体免疫力,其作用机制考虑如下原因:(1)DC细胞可以增加CD3⁺、CD4⁺、CD3⁺CD56⁺T效应淋巴细胞,此类细胞具有广谱杀瘤性、增殖能力强、杀瘤活性高的特点^[16],增加机体抗瘤杀瘤能力;(2)对于肿瘤负荷较大的患者,RFA直接杀伤肿瘤降低瘤负荷,缓解免疫抑制状态,增强细胞免疫治疗效果,加快体质状况的恢复;(3)RFA后坏死组织可以刺激炎性因子的产生,能短期改善患者免疫功能状态,但不能长期诱导T淋巴细胞存活,联合免疫治疗不仅可以长期改善全身的细胞免疫功能,而且帮助进一步清除残余肿瘤细胞。

在CRLM的综合治疗过程中,应充分考虑局部与整体的配合治疗。本次研究对CRLM患者治疗可以取得较为满意的治疗效果,不仅明显改善患者的生活质量而且临床上无明显不良反应发生。可初步说明RFA联合DC疫苗免疫治疗是安全有效的,是晚期CRLM患者的一种有效治疗方式。但由于本研究的样本例数较少,随访时间短,有待进一步扩大病例数及多中心研究细胞免疫治疗与RFA在CRLM治疗中的疗效观察,并更加深入探讨其作用机制。

[参考文献]

- [1] ZELEK L, BUGAT R, CHERWUI D, et al. Multimodal therapy with intravenous biweekly leucovorin, 5-fluoro-uracil and irinotecan combined with hepatic arterial infusion pirarubicin in non-resectable hepatic metastases from colorectal cancer (a European Association for Research in Oncology trial) [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(4): 1537-1542. DOI:10.1093/annonc/mdg404.
- [2] RESKA V, SKALICKY T, SUTNAR A, et al. Surgical management of the colorectal carcinoma liver metastases [J]. *Rozhl Chir*, 2009, 88(2): 69-74. DOI:10.1586/egh.09.8.
- [3] BOAME N, GRESHAM G, JONKER D, et al. Use of chemotherapy and radiofrequency ablation to treat colorectal cancer metastases: a retrospective review of the ottawa hospital cancer centre over 7 years [J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(4): 557-563. DOI: 10.3747/co.21.1929.
- [4] FURUSAKA T, MATUDA H, SAITO T, et al. Long-term observations and salvage operations on patients with T2N0M0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy alone [J]. *Acta Otolaryngol*, 2012, 132(5): 546-551. DOI: 10.3109/00016489.2011.646008.
- [5] VAN TILBORG A A, MEIJERINK M R, SIETSES C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases a potentially curative intervention [J]. *Br J Radiol*, 2011, 84(1002): 556-565. DOI: 10.1259/bjr/78268814.
- [6] 张世杰, 石明, 方万强, 等. 射频消融联合肝动脉栓塞化疗治疗无法切除的结肠癌肝转移瘤的疗效 [J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(4): 356-359. DOI:10.13753/j.issn.1007-6611.2015.04.021
- [7] MARONGIU L, DONINI M, TOFFALI L, et al. ESAT-6 and HspX improve the effectiveness of BCG to induce human dendritic cell-dependent Th1 and NK cells activation [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(10): 756-784. DOI:10.1371/journal.pone.0075684.
- [8] VELTRI A, GUARNICRI T, GAZZERCRA C, et al. Long-term outcome of radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver metastases from colorectal cancer (CRC): size as the leading prognostic factor for survival [J]. *La Radiologia Medica*, 2012, 117(7): 1139-1151. DOI:10.1107/s11547-012-0803-3.
- [9] LAN X P, CHEN Y G, WANG Z. Immunotherapy of DC-CIK cells enhances the efficacy of chemotherapy for solid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials in Chinese patients [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(9): 743-756. DOI:10.1631/jzus.B1500003.
- [10] KOBAYASHIL M, CHIBA A, IZAWA H, et al. The feasibility and clinical effects of dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for recurrent ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7(4): 48. DOI:10.1186/1757-2215-7-48.
- [11] 郑劫, 江龙委, 姚露, 等. DC/CIK 细胞治疗晚期结直肠癌的临床疗效 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(4): 459-464. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.009.
- [12] 文艳玲, 智慧, 冯霞, 等. 树突状细胞联合射频消融治疗大鼠实体瘤的实验研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2007, 23(2): 86-88.
- [13] 邱继刚, 邱双健, 吴志全. 肿瘤患者的免疫状态指标 [J]. *世界华人消化杂志*, 2004, 12(6): 1427-1431.
- [14] HEIM M H. Innate immunity and HCV [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(3): 564-574. DOI:10.1016/j.jhep.2012.10.005.
- [15] MIZUKOSHI E, YAMASHITA T, ARAI K, et al. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1448-1457. DOI: 10.1002/hep.26153.
- [16] JIANG T, SHEN Y P, WU C P, et al. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(48): 6155-6162. DOI: 10.3748/wjg.v16.i48.6155.

[收稿日期] 2015 - 10 - 25 [修回日期] 2015 - 12 - 22

[本文编辑] 党瑞山

· 读者 · 作者 · 编者 ·

热烈庆贺本刊连续三次被评为“中文核心期刊”

提高期刊的综合质量和学术影响力,建设一流水平的名牌期刊是期刊建设永恒的主题,也是所有办刊人孜孜以求的奋斗目标。目前,期待已久的我国第七版“中文核心期刊”名单正式揭晓。据2014年版《中文核心期刊要目总览》公布的评价结果显示,我国正式出版中文期刊为9878种,评出中文核心期刊1983种(占20.07%)。其中人文社科类核心期刊740种(占37.32%),科学技术类核心期刊1243种(占62.68%)。在科技类核心期刊中,医药卫生类核心期刊共250种,占总数的20.11%,其中临床医学分类中的肿瘤学科核心期刊共9种,它们是《中华肿瘤杂志》、《肿瘤》、《中国肿瘤生物治疗杂志》、《中华放射肿瘤学杂志》、《中国肿瘤临床》、《中国癌症杂志》、《肿瘤防治研究》、《中国肺癌杂志》、《中华肿瘤防治杂志》。

《中国肿瘤生物治疗杂志》从2008年开始,连续三次被评为中文核心期刊,而且其核心期刊表中的排序名次从2008年版和2011年版的第六和第五名上升到了2014年版的第三名。本刊所以能取得这样的成绩,离不开肿瘤防治领域的广大专家教授、读者、作者的支持和帮助!成绩和荣誉是鞭策本刊编辑人员再接再厉、开拓进取的动力,我们定会发奋努力,不断创造新的业绩,以回报广大肿瘤防治工作者的厚爱和支持!

(本刊编辑部)