

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.009

· 临床研究 ·

多靶点抗原肽自体免疫细胞联合 TACE 治疗原发性肝细胞癌

吴叶婷, 杨愁, 黄静, 程笑, 侯金林(南方医科大学南方医院 感染内科暨肝病中心, 广东 广州 510515)

[摘要] **目的:** 观察多靶点抗原肽自体免疫细胞技术(multiple antigen stimulating cellular therapy, MASCT™)联合肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的临床疗效。**方法:** 回顾性分析 2010 年 8 月至 2015 年 3 月南方医院感染内科暨肝病中心收治的 66 例接受 TACE 治疗的 HCC 患者,按是否联合 MASCT™治疗分为联合治疗组(32 例)和单纯 TACE 组(34 例),主要观察指标为两组患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。**结果:** 联合治疗组 0.5、1、2 年无进展生存率分别为 68.8%、37.5% 和 25.0%,单纯 TACE 组分别为 50%、11.8% 和 2.9%,两组中位 PFS 分别为 9.5 和 5.5 个月($P < 0.01$)。联合治疗组 0.5、1、2 年的总生存率分别为 81.3%、65.6% 和 40.6%,单纯 TACE 组分别为 91.2%、47.1% 和 23.5%,两组中位 OS 分别为 19.5 个月和 10.5 个月($P < 0.05$)。是否接受 MASCT™治疗、肝门静脉侵犯、治疗前 AFP 水平、ECOG 评分是影响 HCC 患者 PFS 的独立预后因素,而是否接受 MASCT™治疗、肝门静脉侵犯、治疗前总胆红素水平是影响 OS 的独立预后因素。**结论:** MASCT™联合 TACE 治疗可提高 HCC 患者的临床疗效,明显延长 PFS 和 OS。

[关键词] 肝细胞癌;多靶点抗原肽;细胞免疫治疗;肝动脉栓塞化疗;临床疗效

[中图分类号] R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)02-0151-07 **[临床试验注册号]** NCT02026363

Multiple antigen stimulating cellular therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma

WU Yeting, YANG Chou, HUANG Jing, CHEN Xiao, HOU Jinlin(Department of Infectious Diseases & Hepatology Unit, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of MASCT™(multiple antigen stimulating cellular therapy) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on primary hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** The clinical data of 66 HCC patients with TACE during August 2010 to March 2015 in the Department of Infectious Diseases (Center of Liver Disease) of Nanfang Hospital were retrospectively analyzed. The patients were divided into combination group (TACE + MASCT™ treatment) (32 patients) and TACE group (34 patients). The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated in the two groups as main outcome measures. **Results:** The six-month, 1-year, 2-year PFS rates were 68.8% , 37.5% , 25% in combination group and 50% , 11.8% , 2.9% in TACE group, respectively. The median PFS was 9.5 months in combination group compared with 5.5 months in TACE group($P < 0.01$). The six-month, 1-year, 2-year OS rates were 81.3% , 65.6% , 40.6% in combination group and 91.2% , 47.1% , 23.5% in TACE group, respectively. The median OS was 19.5 months in combination group compared with 10.5 months in TACE group ($P < 0.05$). MASCT™, portal vein invasion, pretreatment serum AFP level and ECOG performance status were the independent prognostic factors for PFS, while MASCT™, portal vein invasion and pretreatment serum TBIL level were the independent prognostic factors for OS. **Conclusion:** MASCT™ combined with TACE could robustly improve the clinical efficacy, and obviously prolong the PFS and OS for HCC patients.

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81470836)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81470836)

[作者简介] 吴叶婷(1991 -),女,硕士生,主要从事肝癌细胞免疫临床与基础研究,E-mail:286631568@qq.com

[通信作者] 侯金林(HOU Jinlin, corresponding author),主任医师,教授,博士生导师,主要从事慢性乙型病毒性肝炎的疾病机制及临床研究,E-mail:jlhousmu@163.com

[**Key words**] hepatocellular carcinoma (HCC); multiple antigen peptides; cellular immunotherapy; transcatheter arterial chemoembolization (TACE); clinical efficacy

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(2): 151-157. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.009]

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是恶性程度较高的肿瘤之一,发病率在我国呈逐年增加趋势。由于 HCC 发病一般非常隐匿,大多数患者就诊时已是中晚期而失去手术切除的机会^[1]。经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为无手术指征的 HCC 的主要治疗方法,由于 TACE 并不能完全杀死肿瘤细胞,TACE 术后的肿瘤完全坏死率仅 10% ~ 20%^[2-3],复发率和远期生存率仍不理想,且 TACE 可进一步降低患者免疫功能^[4-5]。因此,降低 TACE 术后复发率成为亟待解决的难题。有研究^[6]表明,过继性免疫细胞治疗可在一定程度上提高肿瘤患者的免疫功能,杀伤肿瘤细胞,清除患者体内微小肿瘤残余病灶。本研究采用多靶点抗原肽自体免疫细胞治疗技术(multiple antigen stimulating cellular therapy, MASCTTM)将自身 PBMC 诱导为成熟 DC 和 CTL,回输患者体内,旨在评估 MASCTTM 联合 TACE 治疗 HCC 患者的临床疗效。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

选取 2010 年 8 月至 2015 年 3 月在南方医院感染内科暨肝病中心收治并接受 TACE 治疗的 66 例 HCC 患者,其中男性 61 例、女性 5 例,年龄 20 ~ 77 岁,中位年龄 55 岁。按是否联合 MASCTTM 治疗分为联合治疗组 32 例和单独 TACE 组 34 例。所有入组 HCC 患者肿瘤复发前共接受 195 次 TACE(平均 2.95 次/人),其中联合治疗组 103 次(平均 3.21 次/人),单纯 TACE 组 92 次(平均 2.71 次/人),联合治疗组患者肿瘤复发前共接受 109 次 MASCTTM 治疗(平均 3.40 次/人)。纳入标准:(1)经临床或病理诊断确诊为 HCC;(2)年龄 > 18 岁,肝功能为 Child-Pugh A 或 B 级,预计生存期 ≥ 6 个月;(3)无严重的心、肝、肾等重要器官功能损害。排除标准:(1)初治即存在远处转移性肝癌、肝性脑病、消化道出血、大量腹水等严重并发症;(2)严重凝血机制障碍;(3)全身衰竭,不能耐受股动脉插管操作者;(4)粒细胞、血小板减少等化学治疗禁忌证的患者;(5)严重过敏体质者;(6)孕期或哺乳期患者。治疗前均向患者或家属告知病情、详细诊疗方案及有可能出现的不良反应,并签署知情同意书;本研究通过南

方医院伦理委员会批准(批件号: NFEC-2014115)。

1.2 主要试剂与仪器

肝癌多靶点抗原肽库(1 μg/ml)、DC 促成熟因子混合物、IL-2、抗-CD3 抗体由深圳源正细胞生物治疗有限公司提供,Ficoll 淋巴细胞分离液购自挪威 Nycomed Pharma 公司,AMI-V 无血清培养基、胎牛血清、DC 培养基 RPMI 1640 均购自美国 GIBCO 公司。注射用奥沙利铂购自江苏恒瑞医药股份有限公司。1-15PK 高速冷冻离心机购自德国 Sigma 公司,CO₂ 孵箱购自美国 Thermo 公司。

1.3 治疗方法

单纯 TACE 组采用 TACE 治疗,联合治疗组在 TACE 术后 2 周进行 MASCTTM 治疗。(1)TACE 治疗:术中将奥沙利铂 100 mg、吡柔比星 20 mg 与碘化油混合制成栓塞剂,经导管注入,并用聚乙烯醇(PVA)颗粒栓塞肿瘤血管;(2)MASCTTM 治疗:采集患者外周全血约 100 ~ 150 ml,在符合 GMP 的实验条件下,分离患者抗凝外周全血。经淋巴细胞分离液梯度离心分离单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC),用 AIM-V 无血清培养基重悬细胞,置于 37 °C、5% CO₂ 细胞培养箱中培养 30 min。冻存、收集贴壁细胞,用含 GM-CSF (1 000 U/ml)和 IL-4 (500 U/ml)的 AIM-V 无血清培养基培养 5 d,分化为非成熟 DC。然后负载含 14 种抗原的抗原肽库(1 μg/ml)(抗原肽库组成见文献[7]),并加入 DC 促成熟因子混合物(IL-6, 1 000 U/ml; TNF-α, 1 000 U/ml; IL-1β, 10 000 U/ml; PEG2, 1 μg/ml; Poly I:C, 10 μg/ml)培养 3 d 分化为抗原提呈的成熟 DC,细胞因子促成熟后一部分在第 8 天给患者腹股沟淋巴结周围皮下注射 1 ml(DC + 生理盐水 + 0.25% 人血白蛋白)悬液^[7]。另一部分成熟 DC 与非贴壁细胞 PBMCs 再加入 IL-2 (1 000 U/ml)及抗-CD3 抗体(50 ng/ml)的 AIM-V 培养基中共培养,分化形成肿瘤抗原特异性 CTL,并在第 26 天收集 CTL 进行回输(CTL + 生理盐水 + 0.25% 人血白蛋白)200 ml。回输细胞悬液经锥虫蓝染色法检测细胞活力 > 90%,经细菌、真菌、支原体及细菌内毒素检测均为阴性,混匀后送病房立即给患者回输。每次回输 DC 数不少于 1 × 10⁷ 个、CTL 数不少于 (6 ~ 10) × 10⁹ 个。回输前对 DC 及 CTL 进行细胞表型、细胞因子及其他质控指标检测。

1.4 临床疗效观察指标

本研究临床疗效主要观察终点是 PFS, 定义为: 患者从确诊为 HCC 至发生疾病进展(肿瘤复发)或者死亡的时间间隔。肿瘤进展评价参照恶性实体瘤疗效评价标准(RECIST1.0); 病灶总径增加 20% 以上或出现新发病灶。次要观察终点是 OS, 定义为: 患者从确诊为 HCC 至无论何种原因导致死亡的时间间隔。

1.5 随访

全部病例均在 TACE 后开始随访观察, 所有患者通过住院记录及电话联系获得随访资料。末次随访到 2016 年 2 月(其中最短 1 个月, 最长 44 个月), 随访率为 95.5%(失访 3 例)。

1.6 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均值比较采用独立样本 *t* 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法并行 log-rank 检验; 计数资料采用卡方检验, 采用 Cox 回归模型分析影响 PFS 和 OS 的预后因素。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前临床资料基线具可比性

66 例患者临床特征见表 1。两组患者一般情况(年龄、性别、乙型肝炎表面抗原、治疗前血清 AFP 水平、治疗前 Child-Pugh 评分、肝门静脉血栓形成情况、BCLC 分级、ECOG 评分、接受 TACE 治疗次数等) 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 提示组间基线分布均衡, 具有可比性。

2.2 联合治疗组患者 PFS 明显延长

联合治疗组 0.5、1、2 年无进展生存率分别为 68.8%、37.5%、25.0%; 单纯 TACE 组分别为 50.0%、11.8%、2.9%。两组中位 PFS 分别为 9.5 个月(95% CI: 6 ~ 17 个月) 和 5.5 个月(95% CI: 3.5 ~ 6 个月) (图 1)。联合治疗组 PFS 显著优于单纯 TACE 组($P < 0.01$), 联合治疗组中位 PFS(9.5 个月) 相对于单纯 TACE 组(5.5 个月) 增加了 4 个月(72.7%)。

2.3 联合治疗组患者 OS 明显延长

联合治疗组 0.5、1、2 年的总生存率分别为 81.3%、65.6%、40.6%, 单纯 TACE 组分别为 91.2%、47.1%、23.5%, 两组中位 OS 分别为 19.5 个月(95% CI: 10.01 ~ 27 个月) 和 10.5 个月(95% CI: 8 ~ 18 个月) (图 2)。联合治疗组 OS 显著优于单纯 TACE 组($P < 0.05$), 联合治疗组中位 OS

(19.5 个月) 相对于单纯 TACE 组(10.5 个月) 增加了 9 个月(85.7%)。

表 1 患者基线临床特征(*n*)

Tab. 1 Baseline characteristics of the patients(*n*)

Characteristic	Combination group(<i>N</i> = 32)	TACE group(<i>N</i> = 34)	<i>P</i>
Age(<i>t</i> /a)			
Average	55.0 ± 10.77	49.3 ± 13.65	0.061
Range	33 ~ 77	20 ~ 74	
Sex			1.000
Male	30	31	
Female	2	3	
Hepatitis B surface antigen			0.668
Positive	29	32	
Negative	3	2	
Serum AFP[ρ_B /(ng · ml ⁻¹)]			0.139
≤ 200	12	6	
201 ~ 399	8	8	
≥ 400	12	20	
Child-Pugh classification			0.891
A	24	25	
B	8	9	
Portal vein thrombosis			0.569
Positive	11	14	
Negative	21	20	
BCLC stage			0.856
A	1	2	
B	18	18	
C	13	14	
ECOG performance			0.482
0 ~ 1	22	26	
2 ~ 3	10	8	
Times of TACE			0.908
1	6	6	
≥ 2	26	28	

BCLC: Barcelona clinic liver cancer staging; ECOG: Eastern cooperative oncology group

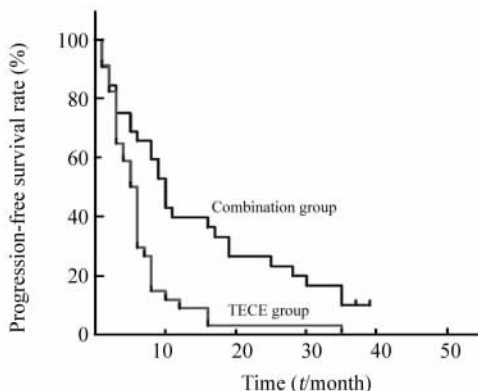


图 1 联合治疗组与单纯 TACE 组无进展生存曲线比较
Fig. 1 Progression-free survival curves of combination group and TACE group

疗、性别、肝门静脉分支侵犯、治疗前 AFP、谷草转氨酶水平和 ECOG 评分为影响 PFS 的因素。进一步 Cox 多因素分析发现, 是否进行 MASCT™ 治疗、肝门静脉分支侵犯、治疗前 AFP 水平和 ECOG 评分是影响 HCC 患者 PFS 的独立预后因素。

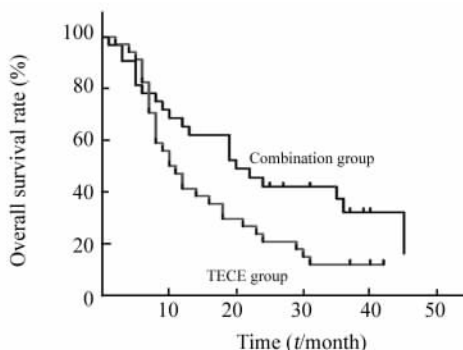


图 2 联合治疗组与单纯 TACE 组的总生存曲线
Fig. 2 Overall survival curves of combination group and TACE group

2.4 MASCT™ 治疗、肝门静脉分支侵犯、治疗前 AFP 水平和 ECOG 评分是影响 PFS 的独立预后因素
 单因素分析(表 2)显示, 是否进行 MASCT™ 治

表 2 PFS 的 Cox 多因素分析

Tab. 2 Cox multivariate analysis on prognostic factors for progression-free survival of the patients

Variate	B	SE	Wald	Sig	Exp(B)	95% CI for Exp(B)
MASCT™ treatment(Yes/No)	-0.624	0.316	3.907	0.048	0.536	0.289 - 0.995
Sex(F/M)	0.482	0.530	0.826	0.363	1.619	0.573 - 4.573
Potal vein invasion(Branch of potal vein invasion)	0.808	0.358	5.103	0.024	2.244	1.113 - 4.524
Potal vein invasion(Main potal vein invasion)	0.935	0.427	4.800	0.028	2.547	1.104 - 5.877
AFP 200 ~ 400 ng/ml	0.702	0.516	1.853	0.173	2.018	0.734 - 5.546
AFP > 400 ng/ml	0.618	0.298	4.305	0.038	1.854	1.035 - 3.323
AST > 40 U/L	0.229	0.388	0.350	0.554	1.258	0.588 - 2.688
ECOG (2 ~ 4/0 ~ 1)	0.554	0.279	3.939	0.047	1.741	1.007 - 3.010

截止到随访结束, 单纯 TACE 组的 34 名患者全部肿瘤复发, 其中 30 名患者死亡; 联合治疗组 32 名患者, 有 28 名患者肿瘤复发, 其中 21 名患者死亡。两组患者肿瘤复发率和病死率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

统计学分析(表 3)显示, 无门静脉侵犯、治疗前 AFP > 400 ng/ml、ECOG 评分 0 ~ 1 的肝癌患者, 其联合治疗组和单纯 TACE 组的 PFS 有统计学差异($P < 0.01$), 而肝门静脉分支或者主干侵犯的患者、治疗前 AFP < 200 ng/ml 或 200 ~ 400 ng/ml、ECOG 评分 2 ~ 3 的肝癌患者, 联合治疗组和单纯 TACE 组

间 PFS 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.5 MASCT™ 治疗、肝门静脉分支侵犯和治疗前总胆红素水平是影响 OS 的独立预后因素

单因素分析(表 4)显示, 是否进行 MASCT™ 治疗、肝门静脉侵犯、治疗前 AFP 和总胆红素水平为影响 OS 的因素。进一步经 Cox 多因素分析显示, 是否进行 MASCT™ 治疗、肝门静脉分支侵犯和治疗前总胆红素水平是影响 HCC 患者 OS 的独立预后因素。

2.6 不良反应

联合治疗组患者共接受 109 次 MASCT™ 治疗

(平均 3.4 次/人), 绝大多数患者在接受 MASCT™ 治疗后精神、睡眠、食欲和体力均出现好转, 仅有 4 例/次 (3.7%) 在输注 CTL 细胞 1 h 后出现发热 ($\leq 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$), 经休息、饮水和物理降温后均恢复正常。

表 3 联合治疗组与单独 TACE 组 PFS 独立预后因素分层比较 ($\bar{x} \pm s, t/\text{month}$)

Tab. 3 Comparison of progression-free survival between the two groups stratified by the independent prognostic variables ($\bar{x} \pm s, t/\text{month}$)

Variate	Progression-free survival		P
	Combination group	TACE group	
No portal vein invasion	18.29 \pm 2.63	7.40 \pm 1.63	0.001
Portal vein invasion(Branch of portal vein invasion)	6.50 \pm 2.76	8.00 \pm 4.04	0.792
Portal vein invasion(Main portal vein invasion)	1.00 \pm 0.00	4.36 \pm 0.98	0.347
AFP <200 ng/ml	15.39 \pm 3.07	10.36 \pm 2.70	0.272
AFP 200 ~ 400 ng/ml	14.00 \pm 11.00	4.67 \pm 0.88	0.342
AFP >400 ng/ml	12.08 \pm 3.67	4.60 \pm 0.78	0.011
ECOG 0 ~ 1	16.14 \pm 2.59	6.42 \pm 1.39	0.001
ECOG 2 ~ 3	7.22 \pm 3.42	6.63 \pm 0.68	0.874

3 讨论

HCC 患者自身免疫系统通常受到抑制, 功能紊乱^[8]; 免疫监视机制严重受损, 机体内大量的抑制性细胞如调节性 T 细胞 (Treg)、髓系来源抑制细胞 (MDSCs) 和肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 增加^[9]; 特异性肿瘤浸润性淋巴细胞 (TILs) 活化不完全, 肿瘤细胞的相关抗原、MHC 和共刺激分子表达减少, T 细胞介导的特异性抗肿瘤免疫应答受到抑制^[10] 等都是肿瘤复发的重要因素。而 TACE 术后患者免疫功能进一步受损而下降, 更容易导致肿瘤转移和复发^[4-5]。因此, 如何将 TACE 与肿瘤的细胞免疫治疗有机地结合起来是提高 TACE 治疗 HCC 疗效和生存率的重要途径。2000 年 Lancet 杂志^[11] 报道了过继细胞免疫治疗可降低 HCC 根治术后的复发率; 许多研究^[12-15] 表明, 过继性自体 TIL 治疗和特异性抗原诱导的 DC 疫苗可以增强肝癌患者体内对特异性抗原的免疫应答。然而仅仅依靠过继性特异性 T 细胞治疗或者 DC 疫苗诱导的免疫应答是不够的, 而在 MASCT™ 治疗中, 患者皮下注射一部分负载了多靶点抗原肽和促成熟的 DC, 这部分 DC 的作用主要是诱导患者体内的特异性 T 细胞抗肿瘤应答, 另一部分 DC 体外诱导肿瘤抗原特异性 CTL 细胞, 结合了主动免疫 (DC) 和被动免疫 (CTL) 特异性免疫应答。

表 4 OS 的 Cox 回归多因素分析

Tab. 4 Cox multivariate analysis on prognostic factors for overall survival of the patients

Variate	B	SE	Wald	Sig	Exp(B)	95% CI for Exp(B)
MASCT™ treatment(Yes/No)	-0.770	0.345	4.985	0.026	0.463	0.235-0.910
TBIL > 20.5 $\mu\text{mol/L}$	0.819	0.302	7.381	0.007	2.269	1.256-4.097
Portal vein invasion(Branch of portal vein invasion)	1.287	0.372	11.980	0.001	3.623	1.748-7.509
Portal vein invasion(Main portal vein invasion)	0.601	0.439	1.873	0.171	1.825	0.771-4.317
AFP 200 ~ 400 ng/ml	-0.079	0.625	0.016	0.899	0.924	0.272-3.144
AFP >400 ng/ml	0.382	0.319	1.434	0.231	1.466	0.784-2.740

目前的 DC 疫苗和过继性免疫细胞治疗多采用非特异刺激、肿瘤组织溶解物刺激、单抗原肽刺激等方法^[14, 16-18]。本研究采用多靶点抗原肽负载 DC, 抗原肽库包含 14 种抗原, 其中有 10 种基础抗原 (Survivin, p53, c-MET, CEA, RGS5, CCDN1, hTERT, NY-ESO-1, MMP7, VEGFR1 + 2) 和 4 种 HCC 特异性抗原 (AFP, GPC-3, HBV DNA polymerase, HBV

core antigen), 可以有效避免单个抗原缺失和突变导致的免疫逃逸。抗原在肿瘤细胞上的表达和提呈是多样的, 肿瘤微环境也是持续变化的, 所以采取多靶点抗原肽负载 DC 可以提高免疫应答的稳定性。本实验采用合成的长肽而非短肽, 每条抗原肽由 20 ~ 40 个氨基酸残基组成, 方便多种 HLA 基因型表位的提呈。因此, 在本研究中不需要检测每个 HCC 患

者的 HLA 基因型及选择与抗原表位相配的 HLA 基因型。今后将通过检测首次治疗后患者对各单肽的响应情况, 来进一步优化抗原肽库, 从而获得更精准的治疗效果。

有研究^[16,19]表明, CIK 细胞治疗联合 TACE 治疗 HCC 患者有助于延长 PFS 和 OS。本研究经过 MASCT™ 治疗后, 联合治疗组的中位 PFS 和 OS 均明显高于单纯 TACE 组 ($P < 0.05$), 结果说明联合 MASCT™ 治疗有助于提高 TACE 治疗 HCC 的 PFS 和 OS。本研究 Cox 回归分析显示, 是否进行 MASCT™ 治疗、肝门静脉分支侵犯、治疗前 AFP 水平和 ECOG 评分是影响 HCC 患者 PFS 的独立预后因素; 而是否进行 MASCT™ 治疗、门静脉分支侵犯和治疗前总胆红素水平是影响 HCC 患者 OS 的独立预后因素。AFP 是肝癌的特异性肿瘤标志物, 在肝癌患者中阳性率可达 60% ~ 80%^[20]。本研究结果显示, 联合 MASCT™ 治疗可以延长 AFP > 400 ng/ml 的患者 PFS, 初治 AFP 水平较高肝癌患者的 AFP 特异性记忆 T 细胞数量相对初治 AFP 水平较低的患者更多, 在 TACE 术后 AFP 负荷下降, 在接受含有 AFP 肽段的抗原肽库刺激后, 激活 AFP 特异性记忆 T 细胞能力更强, 从而对 MASCT™ 治疗响应更好。ECOG 评分为 2 ~ 3 的患者, 因全身多系统状况变差, 免疫系统功能受损, 所以联合 MASCT™ 治疗对 ECOG 评分 2 ~ 3 的肝癌患者无生存获益。肝门静脉侵犯对肝癌患者的预后具有重要的临床意义, 侵犯越广的患者, 其疾病进展越快, 长期生存时间越短。治疗前总胆红素是肝脏功能恶化程度的重要标志, 肝功能恶化使得肝癌患者预后更差。

综上, 联合 MASCT™ 治疗可以有效提高 HCC 患者 TACE 治疗的疗效, 延长 HCC 患者的 PFS 和 OS, 且在临床上已经初步证实 MASCT™ 治疗不良反应小、安全性良好^[7], 但仍需密切监测。目前本课题组正在开展全国多中心随机对照临床试验, 进一步探索 MASCT™ 治疗的安全性及临床治疗疗效。

[参 考 文 献]

- [1] 唐树尧, 解亦斌, 姜涛, 等. RFA 和 TACE 联合应用对原发性肝癌的疗效分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39(2): 183-184. DOI:10.3969/j.issn.1000-1905.2005.02.027.
- [2] KAWAGUCHI T, OHKAWA K, IMANAKA K, et al. Lipiodol accumulation and transarterial chemoembolization efficacy for HCC patients[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(113): 219-223. DOI:10.5754/hge11258.
- [3] BURRELL M, REIG M, FORNER A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design[J]. J Hepatol, 2012, 56(6): 1330-1335. DOI:10.1016/j.jhep.2012.01.008.
- [4] 张汀荣, 许晨, 茅卫东, 等. 淋巴细胞亚群比例在原发性肝癌 TACE、THPP 前后动态变化的临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(6): 541-543. DOI:10.3969/j.issn.1007-3639.2002.06.019.
- [5] 刘谨文, 易继林. 肝动脉化疗栓塞对原发性肝癌患者树突状细胞的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(3): 209-212. DOI:10.3969/j.issn.1005-6947.2007.03.003.
- [6] YAMAGUCHI Y, OHSHITA A, KAWABUCHI Y, et al. Adoptive immunotherapy of cancer using activated autologous lymphocytes--current status and new strategies[J]. Hum Cell, 2003, 16(4): 183-189. DOI:10.1111/j.1749-0774.2003.tb00152.x.
- [7] 黄静, 胡晓云, 陈晓薇, 等. 多靶点抗原肽自体免疫细胞治疗原发性肝细胞癌的临床安全性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(1): 11-16. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2016.01.003.
- [8] LADHAMS A, SCHMIDT C, SING G, et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with autologous tumor-pulsed dendritic cells[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(8): 889-896. DOI:10.1046/j.1440-1746.2002.02817.x.
- [9] ZAMARRON B F, CHEN W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression[J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(5): 651-658. DOI:10.7150/ijbs.7.651.
- [10] KORANGY F, HOCHST B, MANN S P, et al. Immune responses in hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis, 2010, 28(1): 150-154. DOI:10.1159/000282079.
- [11] TAKAYAMA T, SEKINE T, MAKUUCHI M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial[J]. Lancet, 2000, 356(9232): 802-807. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02654-4.
- [12] JIANG S S, TANG Y, ZHANG Y J, et al. A phase I clinical trial utilizing autologous tumor-infiltrating lymphocytes in patients with primary hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(38): 41339-41349. DOI:10.18632/oncotarget.5463.
- [13] SAWADA Y, YOSHIKAWA T, NOBUOKA D, et al. Phase I trial of a glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: immunologic evidence and potential for improving overall survival[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(13): 3686-3696. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-3044.
- [14] MIZUKOSHI E, NAKAGAWA H, KITAHARA M, et al. Phase I trial of multidrug resistance-associated protein 3-derived peptide in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2015, 369(1): 242-249. DOI:10.1016/j.canlet.2015.08.020.
- [15] BUTTERFIELD L H, RIBAS A, DISSETTE V B, et al. A phase I/II trial testing immunization of hepatocellular carcinoma patients with dendritic cells pulsed with four alpha-fetoprotein peptides[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(9): 2817-2825. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-2856.
- [16] HAO M Z, LIN H L, CHENG Q, et al. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with cytokine-induced killer cell therapy on hepatocellular carcinoma: a comparative study[J].

- Chin J Cancer, 2010, 29 (2): 172-177. DOI: 10. 5732/cjc. 009. 10410.
- [17] WU Y G, WU G Z, WANG L, et al. Tumor cell lysate-pulsed dendritic cells induce a T cell response against colon cancer in vitro and in vivo [J]. Med Oncol, 2010, 27 (3): 736-742. DOI: 10. 1007/s12032-009-9277-x.
- [18] 吕晓霞, 陈帼玲, 王学群, 等. 自体 CIK 细胞治疗 21 例中晚期恶性实体瘤的肿瘤标志物变化观察 [J]. 中华细胞与干细胞杂志 (电子版), 2014, 4 (3): 165-174. DOI: 10. 3877/ cma. j. issn. 2095- 1221. 2014. 03. 004.
- [19] 佟立权, 赵海峰, 尤立光, 等. TACE 术联合自体 CIK 细胞治疗原发性肝癌的临床研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22 (7): 876-879. DOI: 10. 7659/j. issn. 1005-6947. 2013. 07. 012.
- [20] 李雪峰. 血清 5 项指标联合检测对原发性肝癌的诊断探讨 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9 (5): 569-570. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 05. 029.
- [收稿日期] 2016 - 12 - 12 [修回日期] 2017 - 01 - 10
[本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

常见参考文献著录格式示例

1 专著

著录格式: 主要责任者. 题名 [文献类型标志]. 其他责任者 (例如翻译者). 版本项 (1 版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页.

- [1] ABRAMS W B, BEERS M H, BERKOW R. 默克老年病手册 [M]. 陈灏珠, 王赞舜, 刘厚钰, 等. 译. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 22-25.

2 专著析出文献

著录格式: 析出文献主要责任者. 文献题名 [文献类型标志] // 专著主要责任者. 专著题名. 版本项. 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页.

- [1] WEINSTEIN L, SWARTZ M N. Pathogenic properties of invading microorganisms [M] // SODERMAN W A Jr, SODEMAN W A. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-472.

3 期刊文献

著录格式: 主要责任者. 题名 [文献类型标志]. 刊名, 出版年, 卷号 (期号): 起页-止页.

- [1] NOBLES K N, GUAN Z, XIAO K, et al. The active conformation of beta-arrestin 1: direct evidence for the phosphate sensor in the N-domain and conformational differences in the active states of beta-arrestins 1 and 2 [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (29): 21370-21381. DOI: 10. 1074/jbc. M611483200.

4 专利文献

著录格式: 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号 [文献类型标志]. 公告日期或公开日期.

- [1] 钱其军, 李琳芳, 吴红平, 等. 一种多功能免疫杀伤转基因细胞 (PIK)、其制备方法及应用: 中国, 2010101496839 [P]. 2010-10-14.

5 学位论文

著录格式: 责任者. 题名 [文献类型标志]. 学位授予单位所在地: 学位授予单位, 年.

- [1] 曹新广. Cathepsin L 和 Cystatin B 的表达与大肠癌生物学行为的关系 [D]. 郑州, 郑州大学, 2007.

6 电子文献

著录格式: 主要责任者. 题名 [文献类型标志 / 文献载体标志]. 刊名, 出版年, 卷号 (期号): 起页-止页 (更新或修改日期) [引用日期]. 获取和访问路径.

- [1] KALOS M, LEVINE B L, PORTER D L, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia [J/OL]. Sci Transl Med, 2011, 3: 95ra73 [2016-06-08]. <http://stm.sciencemag.org/content/3/95/95ra73.long>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3002842.
- [2] HOPKINSON A. UNIMARC and metadata: Dublin core [EB/OL]. [1999-12-08]. <http://www.ifla.org/IV/ifla64/138-161e.htm>.