

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20150827.009

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20150827.0859.018.html>

## DC-CIK 细胞治疗联合伽玛刀治疗局部晚期肝癌的近期疗效观察

张伟鹏, 徐细明, 戈伟, 王建国, 李玉新, 李晶晶, 杨士勇, 刘葶

(武汉市武昌区张之洞路 95 号武汉大学人民医院肿瘤科, 湖北 武汉 430060)

**[摘要]**目的: 研究树突状细胞和细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)过继免疫疗法联合伽玛刀治疗中晚期肝癌的临床疗效及意义。方法: 选择 42 例中晚期原发性肝癌患者, 随机分为两组: 联合组 20 例, 给予 DC-CIK 细胞过继免疫治疗及体部伽玛刀放疗; 对照组 22 例, 仅接受体部伽玛刀放疗, 比较两组治疗后的近期疗效、生存质量、生存期及毒副反应。结果: 治疗后 3 个月, 联合组与对照组的近期疗效分别为 70%、54.5% ( $P < 0.05$ ), 联合组中生存期、T 细胞亚群变化、PS 评分、AFP 下降率、肝功能分级等均优于对照组, II 度及以上放射性皮炎、骨髓抑制等联合组也好于对照组。结论: DC-CIK 细胞过继免疫疗法联合伽玛刀治疗中晚期肝癌能延长患者生存期, 改善生活质量, 减少毒副反应, 有效提高近期临床疗效。

**[关键词]** 肝癌; 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 伽玛刀

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1007-1237(2015)11-1569-05

### Short-term effect of combined treatment of DC-CIK cell and Gamma knife ON locally advanced hepatic carcinoma

ZHANG Wei-peng, XU Xi-ming, GE Wei, WANG Jian-guo, LI Yu-xin, LI Jing-jing, YANG Shi-yong, LIU Wei  
(Department of Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Foundation Project]: It is supported by Nature Science Fund of Hubei (2012FKC143).

[Author]: ZHANG Wei-peng (1980-), Jingmen Hubei, Attending Physician, M. B., Tel: 13774028628, E-mail: zhangweipengzlk@sina.com.

[Correspondence to]: XU Xi-ming, Tel: 13707120651, Email: doctorxu120@aliyun.com.

Received: 2015-08-03 Revised: 2015-08-26

JHMC, 2015, 21(11): 1569-1573

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** Objective: To explore the effect of adoptive immunotherapy of dendritic cell and cytokine-induced killer cell (DC-CIK) combined with the gamma knife on the treatment of middle and advanced hepatic carcinoma. **Methods:** A total of 42 patients with the middle and advanced primary hepatic carcinoma were randomly divided into two groups; 20 cases in the combination group were given the adoptive immunotherapy of DC-CIK cells and gamma knife radiotherapy; 22 cases in the control group were only given the gamma knife radiotherapy. The short-term effect, quality of life, overall survival and toxic and side effects were compared between two groups after the operation. **Results:** Three months after the treatment, the short-term effect of combination group and control group was significantly difference ( $P < 0.05$ ). The overall survival, change of T-cell subsets, PS score, decrease rate of AFP and degree of liver function combination group were superior than the control group, while the adiodermatitis at II and over and bone marrow suppression were also better than the control group. **Conclusion:** The adoptive immunotherapy of DC-CIK cells combined with the gamma knife in the treatment of middle and advanced hepatic carcinoma can prolong the overall survival, improve the quality of life, reduce the toxic and side effect and effectively promote the short-term clinical effect for patients.

**[KEY WORDS]** Hepatic carcinoma; Dendritic cell; Cytokine-induced killer cell; Gamma knife

**[基金项目]** 湖北自然科学基金(2012FKC143)

**[作者简介]** 张伟鹏(1980-),男,湖北荆门人,本科,主治医师,电话:13774028628,电子邮箱:zhangweipengzlk@sina.com.

**[通讯作者]** 徐细明,电话:13707120651,电子邮箱:doctorxu120@aliyun.com.

**[收稿日期]** 2015-08-03 **[修回日期]** 2015-08-26 **网络出版时间:** 2015-08-27 08:59:52

原发性肝癌 (Primary Hepatic Carcinoma, PHC) 在近几年来发病率呈逐年上升趋势, 全球每年约新增 100 万肝癌患者, 是世界卫生组织公布的十大恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。我国乙型肝炎患者多, 因此肝癌高发, 每年约有 13 万人确诊为肝癌, 占全球肝癌患者的 42%, 发病率也上升至第 2 位, 且肝癌的死亡率亦居高不下。目前肝癌的治疗方法有手术治疗、介入栓塞化疗、射频消融、全肝移动条放疗、分子靶向治疗等, 虽可有效提高患者生存率, 但因其恶性程度高, 进展快, 确诊时多属中晚期, 故一般预后较差<sup>[3-4]</sup>。为改善中晚期原发性肝癌患者的预后, 提高生活质量, 延长患者的生存期, 本院自 2000 年引进体部伽玛刀以来, 已治疗了许多原发性肝癌患者, 且近期疗效理想, 显示出了伽玛刀在肝癌等偏心性实体恶性肿瘤治疗中的巨大优势<sup>[5]</sup>。2010 年, 荆门市第二人民医院引进树突状细胞和细胞因子诱导的杀伤细胞 (DC-CIK) 过继免疫疗法, 亦用于治疗原发性肝癌患者, 取得了满意的效果。本研究是对 42 例原发性肝癌患者进行回顾性分析, 采用 DC-CIK 联合伽玛刀放疗的病例作为联合组, 采用单纯伽玛刀放疗的病例作为对照组, 经回顾性分析, 得出满意结果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院 2010 年 3 月~2013 年 6 月就诊, 按《中国常见恶性肿瘤诊治规范》<sup>[6]</sup> 中原发性肝癌的诊断标准, 经两种影像学检查、AFP 和/或肝细针穿刺吸取活检病理检测证实, 按国际抗癌联盟 2002 年制定的原发性肝癌 TNM 系统<sup>[7-8]</sup> 进行临床分期 (表 1), 经外科会诊不能行手术切除或患者本人不愿行手术治疗的中晚期肝癌患者共 42 例, 其中男性 26 例, 女性 16 例, 年龄 32~68 岁, 平均年龄 48 岁; PS 评分 (采用 Zubrod-ECOG-WHO 一般状况评分标准, 5 分法), 0≤评分≤1 分共 12 人, 1 分<评分≤2 分共 17 人, 2 分<评分≤3 分共 9 人, 3 分<评分≤4 分共 4 人; Child-pugh 联合肝功能分级, A 级 14 例, B 级 23 例, C 级 5 例; 肝脏肿瘤最大直径在 4~15.3 cm 之间, 其中为单发病灶患者有 26 人, 多发病灶患者有 16 人; 临床表现, 有右上腹部疼痛者 32 例, 有黄疸者 22 例, 有腹水、腹胀者 16 例, 有乏力、纳差、发热、营养不良等全身性表现者 35 例; 甲胎蛋白 (AFP) 阳性者 38 例, 其中 AFP 值 ≥400 ng/mL 31 例, 200 ng/mL ≤ AFP 值 <400 ng/mL 7 例 (经 4 周观察均持续性升高, 并排除妊娠和生殖腺胚胎瘤)。排除已有远处淋巴结及脏器转移、恶病质、肝肾综合征、消化道出血、2 期及以上肝性脑病患者。42 例患者中, 采用 DC-CIK 联合伽玛刀放疗的病例作为联合组, 共 20 例, 采用单纯伽玛刀放疗的病例作为对照组, 共 22 例。两组基本资料比较, 差异均无统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

表 1 42 例原发性肝癌的临床分期

临床分期	n
I 期 (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	1
II 期 (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	5
III 期 (T <sub>3</sub> ~T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> 或 T <sub>1</sub> ~T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> )	36
IV 期 (T <sub>1</sub> ~T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> ~N <sub>1</sub> M <sub>1</sub> )	0

表 2 两组病例资料对比

项目	分类	联合组	对照组
		(n)	(n)
性别	男	12	14
	女	8	8
年龄 (岁)	32≤age≤48	8	9
	48<age≤68	12	13
PS 评分	0≤PS≤1	6	6
	1<PS≤2	8	9
	2<PS≤3	4	5
	3<PS≤4	2	2
Child-pugh 分级	A	7	7
	B	11	12
	C	2	3
肿瘤大小 (cm)	<5	2	3
	5~10	12	13
	>10	6	6
肿瘤个数	单发	13	13
	多发	7	9
AFP	≥400 μg/mL	15	16
	<400 μg/mL	3	4
阴性	-	2	2
临床症状	腹痛	15	17
	黄疸	10	12
	腹水、腹胀	8	8
	全身性表现	17	18

1.2 研究方法

对照组采用单纯伽玛刀放疗, 并配合相应的对症支持治疗 (如护肝、补充维生素、适量激素等); 联合组除给予伽玛刀放疗及配合相应对症支持治疗外, 还给予 DC-CIK 过继免疫治疗, 具体方法如下。

1.2.1 伽玛刀放射治疗方法 两组均采用 OUR-QGD 型立体定向伽玛射线全身治疗系统 (购于深圳奥沃国际科技发展有限公司) 治疗。患者卧于治疗床上负压袋内, 将负压袋抽真空以固定患者体位, 用 GE 螺旋 CT 3~5 mm 薄层扫描病灶区域, 将所得图像信息及参数汇入 OUR 自行生产的 TPS 进行三维重建, 并勾画肿瘤靶区 (GTV)、根据肝脏肿瘤大小外扩 0.5~2 cm 成计划靶区 (PTV), 同时勾画危险器官 (胃、十二指肠、胰腺、肾脏、脊髓等), 根据病灶大小排布靶点, 使 50%~70% 的等剂量曲线完全包绕 PTV, 使正常组织不超过各自耐受剂量, 通过剂量体积直方图 (DVH) 评估并优化放疗方案。给予靶周边处方剂量为 2.8~4.0 GY/次, 治疗次数为 8~15 次, 总放射剂量为 42~60 GY, 1 次/天, 连续治疗 2 d 后间隔 1 d, 直至治疗结束, 整个伽玛刀治疗疗程为 2~3 周。期间给予复方甘草酸苷、水溶性维生素等保肝治疗。

1.2.2 DC-CIK 过继免疫治疗方法 制备 DC-CIK 细胞的方法<sup>[6-11]</sup>; 联合组在伽玛刀放射治疗前一天抽取外周血液 (细胞免疫治疗第一个周期的抽血时间), 经人淋巴细胞分离

液密度梯度离心获得外周血单个核细胞(PBMC),用 PBS 洗涤 2 次,加入含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液中,培养 2 h,吸出悬浮细胞,调整细胞数为  $1 \times 10^6$  /L,当日加入 1 000 U/mL IFN- $\gamma$  悬浮培养,24 h 后加入 80 mg/mL 鼠抗人 CD3 单抗、1 000 U/mL IL-2 和 200 U/mL IL-1a,作 CIK 细胞培养;贴壁细胞则加入含 rhGM-CSF 和 rhIL-4 的 RPMI-1640 培养液中作 DC 诱导,诱导第 8 天,CIK 与 DC 按 10:1 混合培养 7 天,于第 16~19 天回输患者,1 次/天,共 4 次,每次回输细胞数约为  $0.5 \sim 1.0 \times 10^{10}$  个,细胞回输完成后休息 4 周再开始行第 2 周期细胞治疗。联合组患者均接受 2 次以上的细胞免疫治疗。

### 1.3 观察指标

治疗结束 3 个月后观察近期疗效,并观察生存质量、生存期及治疗的毒副反应。(1)疗效按 RECIST 对实体瘤疗效判定标准<sup>[12]</sup>,在伽玛刀放疗结束 3 个月后进行肝脏影像学复查对比:完全缓解(CR),可测靶病灶完全消失,无新病灶出现,并维持至少 4 周以上;部分缓解(PR),靶病灶最大径之和减少  $\geq 30\%$ ,至少维持 4 周以上;疾病稳定(SD),靶病灶最大径之和介于 PR 和 PD 之间;疾病进展(PD),靶病灶最大径之和增加  $\geq 20\%$ ,或出现新病灶。(2)生存质量观察患者治疗前后的临床症状,即腹痛、黄疸、腹水、全身性表现及肝功能变化情况;PS 评分;AFP 值;T 细胞亚群;Child-pugh 联合肝功能分级等。(3)毒副反应对比,包括:放射性皮肤炎症反应、放射性肝炎、发热、胃肠道副反应、骨髓抑制等。(4)生存期(OS)的对比。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件处理数据,计量资料按  $(\bar{x} \pm s)$  表示,计数资料统计具体数值,比较采用  $\chi^2$  检验、Fisher 确切概率校验、秩和检验及  $t$  检验,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,用 Log-rank 检验比较生存率。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

疗效评价根据 CT、MRI 检查,确定肿瘤缩小程度,按 RECIST 对实体瘤疗效判定标准进行判定,联合组中 CR 2 例,PR 13 例,SD 3 例,PD 2 例,其有效率(CR + PR)为 75%;对照组中 CR 1 例,PR 8 例,SD 8 例,PD 5 例,CR + PR 为 45.5%,经秩和检验,两组有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 联合组与对照组影像学疗效评价情况(n)

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	有效率
联合组	20	2	13	3	2	75.0%
对照组	22	1	8	8	5	45.5%
总计	42	3	21	11	7	57.1%
Z/ $\chi^2$			Z=-2.275			$\chi^2=4.972$
P			0.023			0.026

### 2.2 生存质量

2.2.1 PS 评分好转情况 治疗后,PS 评分好转情况:联合组中  $0 \leq$  评分  $\leq 1$  分 10 例,1 分  $<$  评分  $\leq 2$  分 7 例,2 分  $<$  评分  $\leq 3$  分 2 例,3 分  $<$  评分  $\leq 4$  分 1 例,对照组中分别为 9 例,

5 例,4 例和 2 例,经  $\chi^2$  检验,仅 PS 评分在  $3 <$  评分  $\leq 4$  分的其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2.2 Child-pugh 联合肝功能分级 Child-pugh 联合肝功能分级好转情况:联合组中 2 例 C 级患者有 1 例转为 B、A 级,11 例 B 级患者有 9 例转为 A 级,好转发生率为 76.9% (10/13),对照组中 3 例 C 级患者有 1 例转为 B、A 级,12 例 B 级患者有 5 例转为 A 级,好转发生率为 40.0% (6/15),两组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2.3 AFP 好转情况 联合组中 18 例 AFP 升高患者下降超过 20% 的有 14 例,好转率为 77.8% (14/18),对照组中 20 例 AFP 升高患者下降超过 20% 的有 9 例,好转率为 45.0% (9/20),两组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2.4 临床症状及体征改善情况 腹痛改善情况:联合组中 15 例腹痛患者有 11 例得到不同程度的缓解,缓解率为 73.3% (11/15),对照组中 17 例腹痛患者有 12 例得到缓解,缓解率为 70.6% (12/17),联合组腹痛缓解率高于对照组,但两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

黄疸下降情况:联合组中 10 例黄疸患者,7 例黄疸指数下降,下降率为 70.0% (7/10),对照组中 12 例黄疸患者,有 5 例下降,下降率为 41.7% (5/12),两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

腹水改善情况:联合组中 8 例腹水患者,消退 3 例,减轻 4 例,无变化或加重 1 例,好转率 62.5% (7/8),对照组中 8 例腹水患者,消退 1 例,减轻 2 例,无变化或加重 5 例,好转率 37.5% (3/8),Fisher 确切概率校验显示两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

T 细胞亚群变化情况:伽玛刀放疗前一周及放疗结束后一周抽血检查 T 细胞亚群,联合组外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 细胞的比例与治疗前相比,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 细胞的比例,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组治疗前后 T 细胞亚群变化

组别	时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>
联合组 (n=20)	治疗前	50.12±4.65	51.24±5.21	31.29±3.58
	治疗后	58.65±5.32	60.06±5.94	27.25±3.02
	P	<0.001	<0.001	<0.001
对照组 (n=22)	治疗前	51.16±4.83	52.20±4.55	32.70±3.94
	治疗后	47.28±4.21	49.24±5.16	36.37±4.61
	P	0.193	0.124	0.211

### 2.3 毒副反应

根据 RTOG 急性放射并发症评价标准<sup>[13]</sup>,联合组中发生 I 度放射性皮炎的有 10 例,对照组 12 例,发生率分别为 50.0% (10/20)、54.5% (12/22),两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),发生 II 度及以上放射性皮炎的联合组 2 例,对照组 8 例,发生率分别为 10.0% (2/20)、36.4% (8/22),两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );联合组中发生 I、II、III 度骨髓抑制共 6 例,无 IV 度骨髓抑制,发生率 30.0% (6/20),对照组中发生 I、II、III 度骨髓抑制共 12 例,IV 度骨髓抑制 2 例,发生率 63.6% (14/22),两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );伽玛刀放疗中每周监测肝功能,联合组中

转氨酶出现明显上升的有 7 例,对照组中有 9 例,发生率分别为 35.0%(7/20)、40.9%(9/22),两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );联合组中有 5 例出现发热、畏寒,占 25.0%(5/20),对照组中有 4 例出现发热,占 18.2%(4/22),两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );联合组中出现厌食、恶心、呕吐等胃肠道副反应的有 9 例,占 45.0%(9/20),对照组中有 11 例,占 50.0%(11/22),两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

#### 2.4 生存期(OS)

42 例患者自开始治疗之日起,随访期 3~24 个月,中位随访 13 个月,随访率 100%,至 2014 年 06 月 30 日,联合组与对照组 1 年生存率分别为 65.0%(13/20)、45.5%(10/22),2 年生存率分别为 25.0%(5/20)、13.6%(3/22),经 Log-rank 检验,两组生存期差异具有统计学意义( $P=0.026$ )。见图 1。

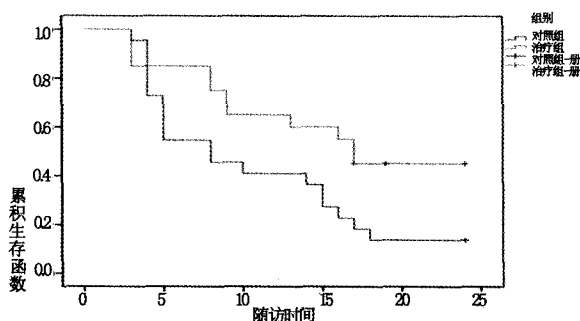


图 1 两组生存曲线分布

### 3 讨论

立体定向体部伽玛刀是一种融合现代计算机技术、立体定向放射技术和外科技术于一体的治疗设备,配备多钴源非共面旋转聚焦技术,能对靶区进行适形覆盖,大大提高肿瘤靶区的照射剂量,同时能有效的将正常组织的照射剂量降到最低,使其肿瘤靶区照射范围与正常组织界限明显,显著提高了放疗增益比<sup>[14]</sup>。正常肝组织对放疗耐受剂量较低,全肝 TD5/5 为 2 500 cGy,普通放疗技术很难达到肝癌所需的根治性放疗剂量,而体部伽玛刀放疗能提高肝肿瘤区的局部剂量,减少肿瘤周围正常肝组织剂量,有效的增加了肿瘤局部控制率,减少了不良反应的发生。蔡鹏等通过观察 52 例原发性肝癌患者伽玛刀治疗后的近期效果,得出总有效率即局控率(CR+PR+NC)为 93.3%,半年以上生存率为 90.4%。而其他学者亦有用伽玛刀治疗原发性肝癌的报道,说明伽玛刀对原发性肝癌来说有确切疗效<sup>[15]</sup>。

近年来,生物免疫治疗已逐渐发展为恶性肿瘤综合治疗中重要的一种治疗模式,特别是 DC-CIK 免疫治疗在今已发展的较为成熟。树突状细胞(DC)是目前发现的最强的抗原递呈细胞,能激活初始型 T 淋巴细胞增殖并建立初级免疫应答。细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)是一种新型异质性免疫活性细胞,其主要效应细胞表面既有 T 细胞表面标志(CD3),也有 NK 细胞表面标志(CD56),因而具有 T 淋巴细胞及 NK 细胞的抗瘤特点。研究表明<sup>[16]</sup>,DC 与 CIK 共同培养可以互相作用,并促进彼此的成熟。同时还有文献报

道<sup>[17]</sup>共同培养的 DC-CIK 细胞较单纯的 CIK 细胞相比,在增殖能力、效应细胞数量及对肿瘤的细胞毒性作用等方面都有明显增强。在原发性肝癌的生物免疫治疗方面,研究已证实细胞免疫治疗具有改善肝癌患者生活质量,减缓复发,延长生存期等作用<sup>[18]</sup>,也有学者研究证明 DC-CIK 共同培养能提高 CIK 对肝癌细胞的杀伤活性<sup>[16]</sup>。各项研究报道均说明了细胞免疫治疗在原发性肝癌的综合治疗中有良好前景。

本次研究回顾性分析了 42 例原发性肝癌的治疗情况,联合组在治疗的有效率、生存期上均明显高于对照组,AFP 下降、肝功能分级情况联合组也优于对照组,在生活质量方面,PS 评分在 3 分<评分≤4 分的患者,其 PS 评分的改善情况联合组也好于对照组,且在黄疸、腹水等症状的改善上,联合组也具有明显优势,在治疗前后 T 细胞亚群的变化,联合组较对照组具有明显的细胞免疫优势。在治疗的毒副反应上,Ⅱ度及以上放射性皮炎、骨髓抑制上,联合组要好于对照组,而在Ⅰ度放射性皮炎,发热,厌食、恶心呕吐等胃肠道副反应上,两组并无明显区别。综合上述可以看出,首先,肝癌细胞的放射敏感性相当于低分化鳞状细胞癌<sup>[20]</sup>,伽玛刀能有效的杀灭局部肝癌细胞,减少肿瘤负荷,同时破坏肿瘤细胞对肿瘤免疫的抑制;其次,DC-CIK 有较强的抗肿瘤细胞毒作用,作为伽玛刀放疗的补充,能杀灭隐匿残存的肿瘤细胞,同时增强免疫功能,缓解放疗的毒副作用,提高了临床疗效和生活质量,且细胞免疫治疗本身毒副作用轻微,安全性好。

DC-CIK 联合伽玛刀放疗是对原发性肝癌一种较好的治疗方案,但也存在着需进一步研究和探讨的问题,如放疗对回输细胞的抑制,放疗前、中、后回输细胞的最佳时机,细胞免疫治疗的合理周期数,联合治疗后的远期疗效等。

#### 参考文献

- Kim JO, Jun DW, Jang K. Synchronous double primary hepatic cancer: hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. The Korean journal of gastroenterology, 2013, 62(2): 135-139.
- Zhang L, Shen X, Zhang LP, et al. Targeted therapy for human hepatic carcinoma cells using folate-functionalized polymeric micelles loaded with superparamagnetic iron oxide and sorafenib in vitro[J]. International Journal of Nanomedicine, 2013, 21(13): 1517-1524.
- Ayşe A, Halit D, Harun A. Investigating Catalase and Carbonic Anhydrase Enzyme Activities and Levels of Certain Trace Elements and Heavy Metals in Patients with Primary and Metastatic Hepatic Carcinoma[J]. Journal of Cancer Therapy, 2013, 4(8): 1373-1381.
- Ivan T. Efficacy of sorafenib after liver transplantation in patients with primary hepatic carcinoma exceeding the Milan criteria: a preliminary study[J]. OncoTargets and Therapy, 2013, 13(21): 369-370.
- Yoshihito K, Sei K, Fumio G, et al. Primary hepatic neuroendocrine carcinoma with a cholangiocellular carcino-

- ma component in one nodule[J]. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2014, 7(5): 449-454.
- 6 Daniel LC, Nayef AA, David LM, et al. Systematic review of efficacy and outcomes of salvage liver transplantation after primary hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29 (1): 331-337.
  - 7 Heegaard S, Holstein SV, Prause J, et al. Genetic analysis of an orbital metastasis from a primary hepatic neuroendocrine carcinoma [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2014, 92(11): 604-611.
  - 8 Jin K, Lan HR, Xie BJ, et al. Antitumor effects of FP3 in combination with capecitabine on PDTT xenograft models of primary colon carcinoma and related lymphatic and hepatic metastases[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2012, 13(9): 737-744.
  - 9 Zhang B, Zhang X, Zhou T, et al. Clinical observation of liver cancer patients treated with axitinib and cabozantinib after failed sorafenib treatment: a case report and literature review[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2015, 16(2): 215-218.
  - 10 Zoricavir ĆEV, Damjana D, Nada T, et al. Epidemiology of Primary Liver Cancer in Serbia and Possible Connection With Cyanobacterial Blooms[J]. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 2013, 31 (3): 181-200.
  - 11 Huang WK, Lin YC, Chiou Meng-Jiun, et al. Pyogenic Liver Abscess as a Warning Sign for Primary Liver Cancer: A Nationwide Population-based Study[J]. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 2013, 14 (8): 4727-4731.
  - 12 Wang Y, Li M, Long J, et al. Clinical significance of increased expression of Nijmegen breakage syndrome gene( NBS1 ) in human primary liver cancer[J]. *Hepatology International*, 2014, 8(2): 250-259.
  - 13 Kong LL, Li XP, Xu QY, et al. The changes in residual cancer burden after interval debulking surgery are effective in evaluating the response to adjuvant chemotherapy [J]. *Chemotherapy*, 2011, 57(3): 209-216.
  - 14 Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(2): 377-386.
  - 15 Lourens B, Baerbel M, David B, et al. Transarterial chemoembolisation and radioembolisation for the treatment of primary liver cancer and secondary liver cancer: A review of the literature[J]. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 2014, 58(3): 131-132.
  - 16 Arashar A. Cytokine induced killer cell immunotherapy in cancer treatment: from bench to bedside[J]. *Biomedical Research and Therapy*, 2014, 1(2): 1-7.
  - 17 Shi SB, Ma TH, Li CH, et al. Effect of maintenance therapy with dendritic cells: cytokine-induced killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Tumori*, 2012, 98(3): 314-319.
  - 18 Wei CY, Wang WJ, Pang W, et al. The CIK cells stimulated with combination of IL-2 and IL-15 provide an improved cytotoxic capacity against human lung adenocarcinoma[J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(3): 1997-2007.
  - 19 Ma YJ, He M, Han JA, et al. A Clinical Study of HBsAg-Activated Dendritic Cells and Cytokine - Induced Killer Cells During the Treatment for Chronic Hepatitis B[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 78(4): 18-20.
  - 20 Lourens B, Baerbel M, David B, et al. Transarterial chemoembolisation and radioembolisation for the treatment of primary liver cancer and secondary liver cancer: A review of the literature[J]. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 2014, 58(3): 131-137.

-----

(上接第 1568 页)

- 9 赵会丽, 赵琳, 王少霞, 等. 甲状腺乳头状癌中 Kiss-1、Ki-67、VEGF-C 的表达及其定量相关性研究[J]. *军事医学*, 2013, 37 (11): 850-853.
- 10 Long JA, Yakoubi R, Lee B, et al. Robotic Versus Laparoscopic Partial Nephrectomy for Complex Tumors: Comparison of Perioperative Outcomes [J]. *Euro Urol*, 2012, 2(6): 1257-1262.
- 11 李传乐, 张滨. 血管内皮生长因子-C 和血管内皮生长因子受体-3 在侵袭性甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. *国际免疫学杂志*, 2012, 35(2): 157-159.
- 12 黄静, 李燕萍, 薛刚, 等. 血清 VEGF-C、VEGF-D 及 VEGFR-3 联合 TSH 检测在甲状腺乳头状癌诊断中的价值[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(12): 1818-1821.
- 13 赵华善, 张健, 李爱东. 促甲状腺激素与分化型甲状腺癌关系的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(22): 10275-10277.
- 14 Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, et al. Discovery of common variants associated with low TSH levels and thyroid cancer risk[J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(3): 319-322.