

TACE 联合深部热疗及 p53 基因瘤内注射治疗中晚期肝癌的效果及安全性研究

黄江远 刘卓环 朱桥华 黄维 周成宇 于新发

【摘要】 目的 探讨 TACE 联合深部热疗及重组人 p53 腺病毒注射液 (Ad-p53 基因) 瘤内注射治疗中晚期肝癌的效果及安全性。**方法** 86 例患者被纳入本研究, 其中对照组 46 例、联合治疗组 40 例。对照组患者单纯接受 TACE, 联合治疗组患者接受 TACE 及深部热疗、Ad-p53 基因瘤内注射。对比两组患者在甲胎蛋白水平、肿瘤控制率、体力状况评分以及生存率等方面的差异。**结果** 第 2 及第 3 程治疗后, 联合治疗组患者 AFP 分别为 $(332 \pm 17.84) \mu\text{g/L}$ 及 $(145 \pm 26.42) \mu\text{g/L}$, 对照组患者分别为 $(542 \pm 13.96) \mu\text{g/L}$ 及 $(363 \pm 22.91) \mu\text{g/L}$, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合治疗组 6 个月疾病控制率显著高于对照组 ($67.5\% \text{ vs. } 52.2\%$, $P < 0.05$)。联合治疗组及对照组在接受治疗后 3、6 个月 KPS 评分均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** TACE 联合深部热疗及 Ad-p53 基因瘤内注射能够显著提高疾病控制率, 改善患者生活质量, 提高患者近期生存率, 无明显的不良反应, 值得临床应用。

【关键词】 TACE; 深部热疗; 重组腺病毒 p53 基因; 原发性肝癌

原发性肝癌 (肝癌) 是我国最常见的癌症之一, 死亡率在各种恶性肿瘤中居第 3 位。我国每年死于肝癌的病人占全球肝癌死亡数的 45%^[1]。我国肝癌患者数居世界首位, 并有继续增高的趋势。由于肝癌起病隐匿, 确诊时多属于中晚期, 能够手术切除者不足 50%。综合治疗是中晚期肝癌的主要治疗模式, 其中肝动脉栓塞化疗 (TACE) 是目前公认的非手术切除中疗效最好的一种治疗方法, 可使肝癌患者的一年生存率提高到 44% ~ 66.9%, 平均生存期延长 8 ~ 10 个月^[2], 中位生存时间延长到 20 个月^[3], 然其远期疗效仍不理想。深部热疗及重组腺病毒 p53 基因 (Ad-p53 基因) 治疗是近年来新出现的肿瘤治疗手段, 已有研究显示二者均具有良好的应用前景。我院自 2011 年起采用 TACE 联合深部热疗及 Ad-p53 基因瘤内注射的方法治疗中晚期肝癌, 取得较理想的效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2011 年 1 月至 2014 年 6 月在我院接受治疗的原发性肝癌患者资料, 共有 86 例患者资料完整而被纳入本研究, 其中对照组 46 例、联合治疗组 40 例。对照组患者单纯接受 TACE, 联合治疗组患者接受 TACE 及深部热疗、Ad-p53 基因瘤内注射。两组患者治疗前基线数据无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 (n)

临床资料	对照组 (n=46)	联合治疗组 (n=40)	χ^2 值	P 值
性别			0.039	0.843
男	36	32		
女	10	8		
年龄			0.015	0.902
< 50 岁	19	16		
≥ 50 岁	27	24		
Child-Pugh 分级			0.036	0.850
A 级	17	14		
B 级	29	26		
AFP			1.387	0.499
> 500 ng/ml	37	31		
20 ~ 500 ng/ml	6	8		
< 20 ng/ml	3	1		
病灶最大径			1.108	0.574
< 3 cm	4	5		
3 ~ 6 cm	15	16		
6 ~ 9 cm	27	19		

1.2 治疗方法

1.2.1 TACE 采用 Seldinger 技术穿刺右股动脉, 插管肝总动脉行造影, 了解肿瘤大小、分布和血供情况, 然后超选至肿瘤供血动脉在透视下注入由适量化疗药物、碘油及造影剂配制的乳剂。药物及碘油用量视肿瘤大小及血供的丰富程度而定。必要时根据实际情况用明胶海绵颗粒进行栓塞。所有患者均接受 3 次 TACE。

1.2.2 深部热疗 采用 SR1000-I 射频深部热疗机进行热疗。TACE 后 3、7 d 各行一次深部热疗。采用先低温后高温的加热方法, 以病人的最佳耐受温度为宜, 在 3 ~ 5 min 内使肿瘤中心温度上升到有效治疗温度 ($41.4^\circ\text{C} \sim 43^\circ\text{C}$)。每次热疗时间为 60 min。连续接受 4

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2015.18.005

基金项目: 佛山市科技局立项课题 (201108196)

作者单位: 528300 佛山市顺德区第一人民医院肿瘤科

周深部热疗后序贯行 TACE。

1.2.3 Ad-p53 基因瘤内注射 重组人 p53 腺病毒注射液（商品名：今又生）购自深圳市赛百诺基因技术有限公司。药物注射在 CT 引导下完成。TACE 术后 3 周复查 CT，选取碘油缺损区作为药物注射靶区，并在下一次 TACE 前 3 d 完成药物注射。药物剂量视靶区直径而定^[4]：①靶区直径 < 3 cm，注射 Ad-p53 基因 1×10^{12} Vp；②靶区直径 3 ~ 6 cm，注射 Ad-p53 基因 2×10^{12} Vp；③靶区直径 6 ~ 9 cm，注射 Ad-p53 基因 3×10^{12} Vp。

1.3 疗效及安全性评价 （1）疗效评价：①监测治疗前后 AFP 水平变化；②根据 RECIST 及 RECIST 修订版评价方法，将疗效分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR，肿瘤缩小，体积比治疗前缩小 $\geq 50\%$ ）、无变化（SD，体积比治疗前缩小 < 50% 或增大 < 25%）、恶化（PD，体积比治疗前增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶），控制率为 CR + PR + SD；③评价患者生存获益情况，如 Karnofsky（KPS）评分，6 个月、1 年及 18 个月生存率。

（2）安全性评价：观察不良反应如出现恶心、呕吐、发热、疼痛等的发生率，以及实验室指标如转氨酶、胆红素、凝血功能等。

1.4 统计学处理 全部数据采用统计软件 PRISM6.0 分析。计数资料采用卡方检验，疗效分析采用秩和检验。同组患者治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 AFP 水平变化 所有患者在 TACE 后 2 周均测定血清 AFP 水平。联合治疗组患者第 2 次及第

3 次 TACE 后 AFP 水平显著低于对照组（ $P < 0.05$ ），但第 1 次 TACE 后两组患者 AFP 水平无明显差异。两组患者治疗后 AFP 水平均显著低于术前（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

2.2 两组患者疾病控制情况比较 所有患者在入组后 6 个月内均未失访，且影像学资料完整。对影像学资料进行统计分析，结果显示，在疾病控制率方面，联合治疗组显著优于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.3 两组患者治疗前后 KPS 评分比较 KPS 评分是反映肿瘤患者生活质量的重要指标。本研究分别评估了两组患者治疗前及治疗后 1、3、6 个月的 KPS 评分，发现联合治疗组患者在接受治疗后 3、6 个月的 KPS 评分均显著优于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.4 两组患者近期生存率比较 联合治疗组 6 个月、1 年及 18 个月生存率分别为 100%、85.0% 及 57.5%，对照组分别为 100%、63.0% 及 54.3%。两组患者 1 年生存率比较具有统计学差异（ $P < 0.01$ ），6 个月及 18 个月生存率无统计学差异，见表 5。

表 5 两组患者近期生存情况比较 [n(%)]

组别	例数	6 个月	12 个月	18 个月
联合治疗组	40	40 (100.0)	34 (85.0)	23 (57.5)
对照组	46	46 (100.0)	29 (63.0)	25 (54.3)
<i>P</i> 值		> 0.05	< 0.01	> 0.05

2.5 不良反应 两组患者都出现不同程度的栓塞术后综合征，如恶心、呕吐、发热、疼痛等。联合治疗组患者接受深部热疗后未出现皮肤烫伤、皮下脂肪硬结等不良反应，3 例患者持续 20 余天出现低热，考虑为栓塞术后反应和 Ad-p53 基因瘤内注射引起，经对症处理后好转。

表 2 两组患者 AFP 水平变化 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	治疗前	第 1 次 TACE 后	第 2 次 TACE 后	第 3 次 TACE 后
联合治疗组	968 $\pm$ 19.25	642 $\pm$ 12.67	332 $\pm$ 17.84	145 $\pm$ 26.42
对照组	992 $\pm$ 24.36	662 $\pm$ 21.54	542 $\pm$ 13.96	363 $\pm$ 22.91
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 两组患者疾病控制情况比较

组别	例数	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	CR + PR + SD(%)
联合治疗组	40	0	12	15	13	67.5 ^a
对照组	46	0	10	14	22	52.2

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗前后 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
联合治疗组	67 $\pm$ 11.24	63 $\pm$ 12.22	64 $\pm$ 9.66	63 $\pm$ 14.22
对照组	68 $\pm$ 15.51	62 $\pm$ 17.12	57 $\pm$ 14.21	56 $\pm$ 6.67
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

早期肝癌仍以手术切除为主,但首次就诊患者中约 80% 已属于中晚期,而无手术机会。TACE 是目前治疗原发性肝癌非手术疗法中最有效的手段之一,能有效控制肝癌生长,明显延长患者生存期,使肝癌患者获益。但前提是肿瘤较丰富的动脉血供和能完成肿瘤供养动脉选择性插管。由于 TACE 术后会残余癌,且局部缺氧导致残癌细胞或血管内皮细胞增殖及乙型肝炎病毒复制的激活,为进一步提高疗效,TACE 需联合其他治疗手段。本研究采用 TACE 联合深部热疗及 Ad-p53 基因瘤内注射的方法治疗中晚期肝癌,取得良好效果。本研究结果显示,和单纯 TACE 相比,联合治疗能够显著降低患者血清 AFP 水平和提高疾病控制率,且能够使患者生存获益,提高患者 KPS 评分和近期生存率,且无明显不良反应。

深部热疗是用人工加热的方法治疗恶性肿瘤,利用各种物理能量在人体组织中产生热效应,使肿瘤细胞升温到一定程度并维持一定时间,达到杀灭癌细胞和避免正常细胞遭受损伤的目的^[5]。Ad-p53 基因瘤内注射则是将治疗基因转移或插入到肿瘤细胞内,由基因表达大量 p53 蛋白,后者再通过一系列复杂的机制,诱导肿瘤细胞停止生长和发生凋亡^[6]。近年的研究显示,TACE、深部热疗和 Ad-p53 基因治疗彼此间联合应用,具有协同和增效的作用^[7-9]。然而,目前三种手段联合应用的研究尚未见报道。

本研究所有患者首先接受 TACE 治疗,肿瘤血管被阻断后,局部散热速度减慢,序贯应用深部热疗可使肿瘤内局部温度升高明显,直接杀伤肝癌细胞。从而使得化疗药物更易进入肿瘤细胞,热疗与化学治疗药物合用,可明显抑制治疗后肿瘤细胞内核酸转录酶活性,从而抑制肿瘤的复发,降低肿瘤的复发率。对 TACE 术后存在的碘油缺损区,我们通过 Ad-p53 基因

瘤内多点注射的方法转染肝癌细胞,诱导肝癌细胞的凋亡,从而抑制和控制肿瘤的生长。本研究结果显示,联合治疗组患者的疾病控制率为 67.5%,显著高于单纯 TACE 治疗组的 52.2%,说明三种手段联合应用起到了协同和增效的作用,最终提高了患者的近期生存率,而无明显的不良反应。

本研究存在一些缺点,如本研究是一项回顾性研究,且样本量偏少,有必要进行大样本、前瞻性研究来证实联合治疗的优缺点。

总之,TACE 联合深部热疗及 Ad-p53 基因瘤内注射治疗晚期原发性肝癌安全有效,可以显著缩小肿瘤范围,改善患者生活质量,有效延长患者生存期,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 汤钊猷.现代肿瘤学.2版.上海:复旦大学出版社,2006:11,735.
- [2] 万德森.临床肿瘤学.3版.北京:科学出版社,2010:381.
- [3] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37(2): 429-442.
- [4] Pietersen AM, van der Eb MM, Rademaker HJ, et al. Specific tumor-cell killing with adenovirus vectors containing the apoptin gene[J]. *Gene Ther*, 1999, 6(5): 882-892.
- [5] 詹宏杰,梁寒.肿瘤热疗的研究[J].国外医学(肿瘤学分册),2005,32(1):35-38.
- [6] 官泳松,贺庆.肝癌介入治疗中应用 p53 的几个要点[J].介入放射学杂志,2008,17(11):761-763.
- [7] 官泳松,孙龙,周翔平,等.重组人 P53 腺病毒基因局部注射联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌[J].世界华人消化杂志,2005,13(1):125-127.
- [8] Zhang S, Xu G, Liu C, et al. Clinical study of recombinant adenovirus-p53 (Adp53) combined with hyperthermia in advanced cancer (a report of 15 cases)[J]. *Int J Hyperthermia*, 2005, 21(7): 631-636.
- [9] 黄芹青,刘忠华,沈间凤.肝动脉化疗栓塞术联合深部热疗治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J].疑难病杂志,2015,14(2):154-157.

(收稿日期:2015-06-18)

(责任校对:吴相思)