

# 重组人 p53 腺病毒瘤内注射联合 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗 肝癌不良反应分析

谭志斌 郭友 陈翌 肖亦明 林继平

**【摘要】** 目的 评价重组人 p53 基因腺病毒注射液 (rAd- p53) 瘤内注射联合  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入治疗肝癌的安全性。方法 49 例经过 TACE 及物理消融治疗后的肝癌患者。20 例 (33 个病灶) 进行 rAd- p53 瘤内注射联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗 (联合组); 29 例 (47 个病灶) 进行单独的  $^{125}\text{I}$  粒子植入术 (对照组)。观察术后 3 d、1 周和 2 周的不良反应, 及 1 个月后的短期疗效。结果 联合组术后 3 d 的不良反应主要是寒战、发热、乏力、肌肉、关节轻度疼痛, 发生率明显高于对照组; 其他不良反应包括: 恶心、呕吐、腹痛, 但与对照组比较无统计学差异。术后 1 周, 联合组仅有 1 例发热, 其他不良反应缓解; 术后 2 周, 所有不良反应均消失。所有患者观察期内均未见大出血、胆汁瘘、胆囊炎及肠瘘等严重并发症; 未见白细胞减低及肝肾功能损害; 体力状况 (Kamofsky 评分) 无明显降低。短期疗效显示, 联合组和对照组的有效率 (CR+PR) 分别为 90.9% 和 76.6%, 但无统计学差异。结论 rAd- p53 瘤内注射联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入是一种较安全的肝癌治疗方式。

**【关键词】** 重组 p53 基因腺病毒; 不良反应;  $^{125}\text{I}$  粒子; 肝癌

doi:10.3969/issn.1005-8001.2011.04.016

Analysis on adverse reaction of intratumoral injection of recombinant adenovirus p53 agent combined with  $^{125}\text{I}$  seed in-terstitial brachytherapy to treat hepatocellular carcinoma TAN Zhi-bin, GUO You, CHEN Zhao, XIAO Yi-ming, LIN Ji-ping. Department of Interventional Treatment, Dongguan People's Hospital, Guangdong 523018, China

**【Abstract】** Objective To evaluate the efficacy of intratumoral injection of recombinant adenovirus p53 agent (rAd- p53) combined with  $^{125}\text{I}$  seed interstitial brachytherapy in the hepatocellular carcinoma residues. Methods Forty nine hepatocellular carcinoma patients after transarterial chemoembolization(TACE) and physical ablation therapy were studied. Twenty cases (33 lesions) in combined group were treated by intratumoral injection with rAd- p53 combined with  $^{125}\text{I}$  seed interstitial brachytherapy. Twenty nine patients (47 lesions) injected with  $^{125}\text{I}$  seed interstitial brachytherapy were treated as control group. The adverse reactions were observed in 3 day, 1 week and 2 weeks after the therapy. The short period therapeutic effect were observed in 1 month. Results Three days after the operation, the main adverse reaction included rigor, fever, anergy, myalgia, and arthralgia. The incidence of adverse events was significantly higher in combination group than in control group. There was no significant difference in other adverse reaction including nausea, vomiting and abdominal pain. After one week, 1 case of combined group caught fever with other adverse reactions mitigated. After 2 weeks, all adverse reactions disappeared. All patients showed no severe complications, such as bleeding, biliary fistula, cholecystitis and intestinal fistula. No white blood cell reduction and no hepatic and renal dysfunction. Physical condition (Kamofsky scores) was no significant decrease. Short term effects indicated that effective ratio(CR + PR) of the combination group and control group were 90.9% and 76.6% respectively, but there was no significant difference. Conclusion Intratumoral injection of rAd- p53 combined with  $^{125}\text{I}$  seed interstitial brachytherapy is a safety treatment for hepatocellular carcinoma.

**【Key words】** Recombinant p53- adenovirus gene therapy; Adverse reaction;  $^{125}\text{I}$  seed brachytherapy; Hepatocellular carcinoma

肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是严重威胁我国人民生命健康的高发恶性肿瘤。重组人 p53 腺病毒 (Recombinant Human Adenovirus-mediated p53, rAd- p53) 是一种已经市场化的基因药物, 它能够促使肿瘤凋亡, 并增强放疗的效果, 已经应用于包括肝癌在内的多种恶性肿瘤的治疗<sup>[1,2]</sup>。目前

rAd- p53 瘤内注射联合放射治疗是一个研究热点, 但在肝癌治疗方面, 文献主要集中在体外放射治疗。本文对照分析了  $^{125}\text{I}$  粒子植入联合 rAd- p53 瘤内注射和单纯  $^{125}\text{I}$  粒子植入在肝癌治疗中的不良反应及短期疗效, 并对联合治疗组的安全性进行了评价。

资料与方法

收集2008年3月~2011年1月,按照原发性肝癌诊断标准(中国抗癌协会肝癌专业委员会2001年修订)确诊的肝癌患者49例。男37例,女12例,年龄35~78岁,平均52岁。所有患者在入组前均经过肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),其中40例曾行微波或射频消融治疗。术前行CT增强检查,有强化的病灶诊断为肿瘤残留。所有患者均有1~3个残余灶,病灶长径1~3cm;粒子植入术前肝功能分级均为Child-A级;体力状况(Kamofsky评分)大于60分。进行rAd-p53联合<sup>125</sup>I粒子植入治疗的为联合组;单独的<sup>125</sup>I粒子植入者为对照组。根据自愿原则进入相应组别。共有20个患者进入了联合组,33个病灶进行联合治疗;29个患者进入了对照组,47个病灶进行了单纯粒子植入。本研究获得我院伦理(专家)委员会批准,所有患者治疗前签署了知情同意书,并向患者详细介绍各种方法的利弊。

治疗方法 <sup>125</sup>I 粒子植入术: 18G 粒子植入针、植入枪及 <sup>125</sup>I 放射性粒子均由宁波君安药业提供。 <sup>125</sup>I 放射性粒子半衰期 59.4 d, 能量为 27.4~31.4 keV X 射线, 35.5 keV  $\gamma$  射线, 每粒活度为 0.6~0.8 mCi。 粒子用高压灭菌消毒备用。 术前根据肿瘤 CT 图像, 按照放射性粒子植入治疗计划系统(TPS), 进行术前计划确定肿瘤靶区剂量、粒子数量和粒子空间排列。采用局部麻醉, 在 CT 引导下 18 G 植入针穿刺至肝癌残余灶后用粒子枪后退式植入粒子, 间距 0.5 cm, 边缘包括肿瘤边界外 1 cm。 根据瘤体形态适形放置。植入完成后拔除穿刺针压迫止血。术后行 CT 检查进行术后验证, 了解分布是否均匀, 如空间分布欠均匀, 可补充粒子, 对冷点进行修正治疗。

联合治疗组: 在种植 <sup>125</sup>I 粒子后, 经粒子植入针套管多点局部注射 rAd-p53 (商品名: 今又生, 深圳市赛百诺基因技术有限公司。规格: 每支 1 $\times$ 10<sup>12</sup> VP/ml)。1次1支rAd-p53注射液用2~4ml生理盐

水稀释后注射。

观察指标及疗效评价: 介入治疗后 3 d、1 周和 2 周, 对比治疗前后的症状、体征、体力状况 (Kamofsky 评分) 及常规化验室检查 (包括血常规、凝血功能, 肝肾功能及甲胎蛋白测定), 进行不良反应评价。术后 1 个月, 进行增强 CT 或者 MRI 检查, 进行疗效评价。评价指标按 WHO 《肿瘤客观疗效评定标准》, 主要评价肿瘤大小的变化(测量肿瘤大小, 二维法计算肿瘤大小公式为: 肿瘤最大横径 $\times$ 最大垂直径)。评估标准: 按 WHO 肿瘤客观疗效评定标准, 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD) 评价疗效。

统计方法

实验结果运用 SAS9.0 软件分析, 两组之间不良反应发生率的差异采用卡方检验、Fisher 精确检验进行统计学分析; 两组治疗后 CR、PR、SD、PD 发生率之间的比较采用非参数 Wilcoxon 秩和检验; 两组治疗的有效率采用卡方检验。P<0.05 具有统计学意义。

结 果

联合组的不良反应主要发生在术后 3 d 内, 最常见的症状是发热、寒战, 部分伴有乏力, 肌肉、关节轻度疼痛。20 名患者接受 rAd-p53 治疗后, I 度发热 (<38 $^{\circ}$ C) 5 人; II 度发热 (38~40 $^{\circ}$ C) 9 人; III 度发热 (>40 $^{\circ}$ C) 3 人。其他的不良反应包括恶心、呕吐、腹痛) 与对照组无明显差异(表 1)

术后 1 周复查, 大部分患者发热、乏力、肌肉及关节疼痛、恶心、呕吐, 腹痛等症状缓解, 仅有 1 例实验组的患者仍有 38 $^{\circ}$ C~38.5 $^{\circ}$ C 的发热; 2 周时所有不良反应消失。所有患者观察期内均未见大出血、胆汁瘘、胆囊炎及肠瘘等严重并发症; 未见白细胞减低及肝肾功能损害; 体力状况 (Kamofsky 评分) 无明显降低。

术后 1 个月, 联合治疗组治疗的 CR、PR、SD、PD 和有效率 (C R+ P R) 分别为: 12.1%、78.8%、

表 1 术后 3 d 内 rAd-p53 联合 <sup>125</sup>I 治疗组和单纯 <sup>125</sup>I 组不良反应比较例)

|                                       | 例数 | 发热、寒战  | 乏力, 肌肉、<br>关节疼痛 | 恶心、呕吐 | 过敏反应 | 腹痛    | 肝功能(Child<br>分级)损害 | 肾功能损害 | Kamofsky<br>评分降低 |
|---------------------------------------|----|--------|-----------------|-------|------|-------|--------------------|-------|------------------|
| P <sup>53</sup> 联合 <sup>125</sup> I 组 | 20 | 17     | 5               | 3     | 0    | 2     | 0                  | 0     | 0                |
| <sup>125</sup> I 组                    | 29 | 2      | 0               | 2     | 0    | 1     | 0                  | 0     | 0                |
| $\chi^2$                              |    | 30.42* |                 |       |      |       |                    |       |                  |
| P 值                                   |    | <0.001 | 0.008           | 0.387 | 1.0  | 0.559 | 1.0                | 1.0   | 1.0              |

注: \* 采用卡方检验, 其余不良反应比较采用 Fisher 精确检验

6.1%、3%和 90.9%，对照组的 CR、PR、SD、PD和有效率分别为 6.4%、70.2%、19.1%、4.3%和 76.6%。两组患者治疗后有效率无显著差异 ( $\chi^2 = 2.751$ ,  $P = 0.097$ ); CR、PR、SD、PD, 两组比较无统计学差异 ( $Z=1.709$ ,  $P=0.087$ ) (图 1), (表 2)。

讨 论

肝细胞性肝癌是放射敏感性肿瘤,但由于正常肝组织的放射耐受剂量远低于治疗剂量,制约了传统放疗方式在 HCC 治疗中的应用<sup>[3]</sup>。为了增加肿瘤区域的放射量,减少正常组织的射线量,人们不断尝试,先后经历了全肝照射、局部照射、全肝移动条照射、超分割放射治疗等变迁,直到近年来出现的三维适形外照射及 <sup>125</sup>I 粒子植入内照射,在一定程度上解决了这个难题,使放射治疗在 HCC 的治疗中再次受到重视。

<sup>125</sup>I 是低能量的放射性核素,平均组织穿透能力为 17 mm,半衰期约 60 d,所发出的低能射线随距离的增加迅速衰减。<sup>125</sup>I 粒子的这个特点,使其拥有了局部适形放疗的优势,能够将最大量的放射线强度发射到肿瘤部位,而周围正常组织接受的剂量迅速衰减,这样就减少了不良反应的发生,并且在照射过程中,由于没有体位和呼吸运动的影响,肿瘤治疗体积的丢失率大为减少,具有优于外照射适形放疗的潜在优势。

在医学实践中发现, <sup>125</sup>I 粒子植入同其他的放疗方法相似,都有部分病例存在着放射性抵抗。一些

研究表明<sup>[1]</sup>,在肿瘤的放疗过程中, p53 基因的正常功能对肿瘤细胞的凋亡和提高放射敏感性起着关键性作用。野生型 p53 基因通过激活或抑制一系列基因,使肿瘤细胞周期阻滞,抑制肿瘤细胞放射损伤的修复,促进肿瘤细胞的凋亡,增强了肿瘤细胞对放疗的敏感性。但是, p53 基因突变后,则失去了正常的功能,使肿瘤放射治疗后的凋亡过程受到抑制,表现出对放射治疗的抗拒性。现在已经有研究<sup>[4]</sup>证实了在体外通过导入野生型 p53 能够重建肝癌细胞内变异的 p53 基因功能, 并可以增强肝癌细胞的放疗敏感性; 而且重组人 p53 腺病毒(rAd- p53)对内源性 p53 基因呈突变型的肝癌细胞的治疗及放疗增敏作用强于对野生型 p53 基因肝癌细胞的作用。这一结论在适形外照射的相关研究中得到证实<sup>[5]</sup>。本研究显示 rAd- p53 联合 <sup>125</sup>I 粒子植入对肝癌的有效率为 90.9% (图 1 为一进行联合治疗的肝癌患者), 单独的 <sup>125</sup>I 粒子植入有效率为 76.6%, 其差异无统计学意义,可能是病例数较少所致。

目前 p53 有两种基因转染载体: 病毒载体和非病毒载体。本研究所用的是重组人 p53 腺病毒注射液, 是由 5 型腺病毒载体与人 p53 基因重组的肿瘤基因治疗制品,属病毒载体方式。实验中发现,该产品在临床应用后有类似轻度病毒感染的症状, 最常见的不良反应是发热,多为一过性发热;少数患者发热可持续至 1 周,并可伴有乏力、轻度的肌肉酸痛及关节疼痛; rAd- p53 在和 <sup>125</sup>I 粒子联合使用后,并不增加粒子的放射性毒性。所有病例在观察期内均未

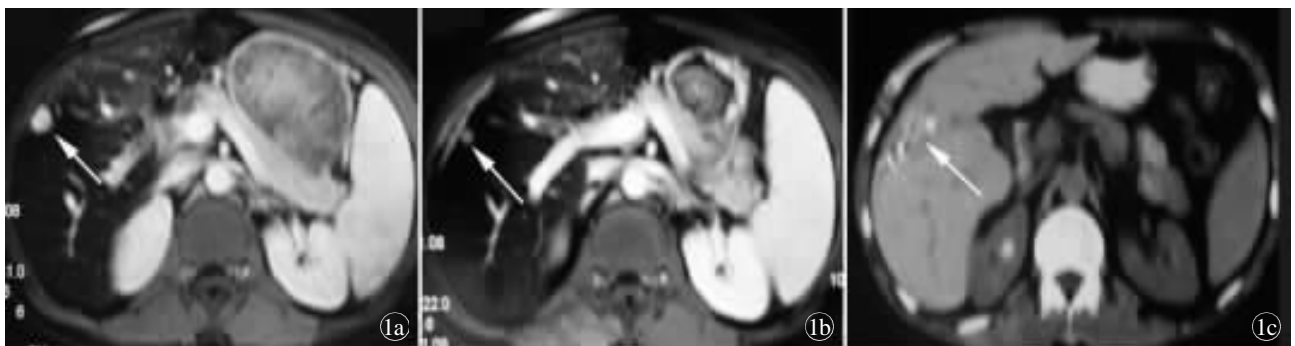


图 1 a)轴位 FLASH T<sub>1</sub>WI 增强扫描, S5 段肝癌微波消融术后残余灶; b) 轴位 FLASH T<sub>1</sub>WI 增强扫描, S5 段肝癌残余灶 rAd- p53 瘤内注射联合 <sup>125</sup>I 粒子植入术后 6 个月, 病灶明显缩小; c) PET- CT, S5 段肝癌残余灶 rAd- p53 瘤内注射联合 <sup>125</sup>I 粒子植入术后 9 个月, 未见残留或复发

表 2 术后 1 个月 rAd- p53 联合 <sup>125</sup>I 治疗组和 <sup>125</sup>I 组短期疗效比较

| 组别                        | 病灶数 | CR        | PR        | SD        | PD      | CR+PR      |
|---------------------------|-----|-----------|-----------|-----------|---------|------------|
| p53 联合 <sup>125</sup> I 组 | 33  | 4 (12.1%) | 26(78.8%) | 2(6.1%)   | 1(3%)   | 30 (90.9%) |
| <sup>125</sup> I 组        | 47  | 3(6.4%)   | 33(70.2%) | 9 (19.1%) | 2(4.3%) | 36 (76.6%) |
| Z $\chi^2$                |     |           |           | 1.709     |         | 2.751      |
| P 值                       |     |           |           | 0.087     |         | 0.097      |

发现肝肾功能损害、骨髓抑制；位于胆囊、肠管、胃壁、大血管旁的病灶在粒子植入后 (<sup>125</sup>I 粒子距离上述正常组织、器官小于 1.0 cm)，无胆囊炎、黑便、胃部疼痛等不良反应发生。

目前由于病例及时间所限，<sup>125</sup>I 粒子植入联合 rAd- p53 瘤内注射的疗效仍在观察中。但目前的结果已经显示了这种联合治疗的安全性，这为更多临床实验的开展提供了依据。

参 考 文 献

1 王承红. p53 基因在肿瘤放疗中的研究进展. 医学综述. 2010,16,

205-207.

2 贾中芝, 冯耀良. p53 基因在肝细胞癌治疗中的现状与展望. 国际医学放射学杂志, 2009,32,157-159.

3 Seong J. Challenge and hope in radiotherapy of hepatocellular carcinoma. Yonsei Med J, 2009, 50: 601-612.

4 张沁宏, 向德兵, 卿毅, 等. 重组人 P<sup>53</sup> 腺病毒增强肝癌细胞放疗的敏感性. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15: 458-463.

5 Yang ZX, Wang D, Wang G, et al. Clinical study of recombinant adenovirus-p53 combined with fractionated stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136: 625-630.

(收稿时间: 2011-03-19)

