

重组腺病毒 p53 基因联合 TACE 介入治疗原发性肝癌的探讨

王悦中¹, 唐玉新¹, 史 更² (1. 解放军第210医院 放射科, 辽宁 大连 116021; 2. 白城市中心医院 特诊科, 吉林 白城 137000)

摘要:目的 探讨重组腺病毒 p53 基因(rAd-p53)联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗原发性肝癌的疗效及安全可行性。方法 对临床明确诊断为原发性肝癌的16例患者,采用动脉途径 rAd-p53 + TACE 联合介入治疗,治疗30 d后按照2001年《肝癌介入治疗规范化条例(草案)》标准进行疗效评价。结果 明显好转5例,好转6例,稳定4例,进展或恶化1例,除出现部分病人腹痛,发热,轻微恶心,咳嗽及短期内一过性丙氨酸和天冬氨酸氨基转氨酶升高外,未出现其他不良反应及并发症。结论 动脉途径 rAd-p53 联合 TACE 治疗原发性肝癌是安全可行的,近期疗效满意。

关键词:腺病毒; 基因 p53; 肝癌; TACE

中图分类号: R 735.7 文献标志码: A doi:10.3969/j.issn.1671-3826.2011.03.30 文章编号:1671-3826(2011)03-0486-02

Analysis on recombinant adenovirus p53 gene combined with TACE in treatment of primary hepatic carcinoma

Wang Yue-zhong¹, Tang Yu-xin¹, Shi Geng² (1. Department of Radiology, PLA No. 210 Hospital, Dalian Liaoning 116021, China; 2. Department of Special Diagnosis, Baicheng center Hospital, Baicheng Jilin 137000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and feasibility of recombinant adenovirus p53 agent (rAd-p53) with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treatment of primary hepatic carcinoma (PHC). **Methods** Sixteen PHC cases were operated with rAd-p53 and TACE. After 30 days treatment, the efficacy was evaluated according to the criterion of interventional treatment. The symptoms and side effects were also observed. **Results** 5 cases were heal, 6 cases were improved, 4 cases were stable and 1 case was worsened. Some patients had self-limited fever, abdominal pain, nausea and cough, short-term aspartate transcarbamoylase and alanine aminotransferase increased and no other abnormality was observed. **Conclusion** Arterial injection of rAd-p53 combined with TACE to treat PHC is safe and effective in short-term treatment.

Key words: adenovirus; gene p53; hepatic carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization

目前,经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为临床常规的肝癌治疗手段并取得了显著的临床效果,但仍有很大一部分病例疗效并不令人满意。随着肿瘤生物学和分子病理学的发展,一些学者尝试研究从基因水平治疗肝癌的可能性,国内外也有一些相关的临床报道^[1-2]。近年来,我院也相应开展了重组腺病毒 p53 基因(recombinant adenovirus p53, rAd-p53)联合 TACE 对原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)患者的治疗工作,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料 收集近年来在我院行 rAd-p53 联合 TACE 治疗的原发性肝癌 16 例,其中男 12 例,女 4 例,年龄 55 ~ 78 岁。其诊断符合 2001 年颁布的《原发性肝癌的临床诊

断和分期标准》^[3],按临床分期: I 期 2 例, II 期 8 例, III 期 6 例;单发肿瘤 7 例,多发肿瘤 9 例;按肝功能分级: Child A 级 10 例, Child B 级 5 例, Child C 级 1 例。10 例患者的 AFP \geq 400 mg/L, 6 例 AFP < 400 mg/L。3 例合并肝硬化、门静脉高压。

1.2 rAd-p53 + TACE 治疗 治疗前采用 seldinger 技术,先行肝动脉造影,充分了解肝内肿瘤的部位、数量、大小。同时,还应行肠系膜上动脉、胃左动脉、膈下动脉造影,了解肿瘤侧支血供,有无动静脉瘘等。采用超选择性插管至肿瘤供血动脉,选用重组 p53 腺病毒注射液(rAd-p53, 每支 1×10^{12} VP/ml, 由深圳市赛百诺基因技术有限公司提供)2 支,化疗药物顺铂 60 ~ 80 mg, 卡铂 300 ~ 500 mg, 表阿霉素 40 ~ 60 mg, 5-Fu 1 000 mg, 超液化碘油 5 ~ 20 ml (用量根据肿瘤大小和动静脉瘘情况), 碘油栓塞后酌情使用明胶海绵条或膜栓塞。栓塞采用先行缓慢注入稀释 4 倍的 4 ml rAd-p53, 再常规注入化疗药、超液化碘油 + 明胶海绵。在

作者简介:王悦中(1964-),男,吉林白城人,副主任医师,放射科主任,医学硕士,目前主要从事肿瘤放射诊疗工作

注入栓塞剂的过程中2次注入余下的4 ml rAd-p53注射液,以期使rAd-p53能够保持更长的持续作用时间。

1.3 近期疗效评估 按照2001年《肝癌介入治疗规范化条例(草案)》标准进行评价^[4],根据术后的肿瘤大小,碘油聚积、肿瘤血管的变化、甲胎蛋白(AFP)的变化,将疗效分为:临床治愈或明显好转、好转、稳定、进展或恶化4种情况,同时严密观察治疗后的副反应和并发症。治疗后第3、7、15、30天复查患者肝功能指标,观察对肝功能的影响,第7天复查CT/MRI,1个月后再次复查CT/MRI及肝动脉造影。

2 结果

全部病例介入手术均完成顺利,无大出血、局部感染及其他器官的误栓等严重并发症。在治疗过程中,6例均出现不同程度一过性肝区疼痛,严重者经导管推注2~3 ml利多卡因后疼痛症状减轻。术后3 d行肝功能检查,14例出现血谷丙氨酸和天冬氨酸氨基转移酶明显升高,7 d后复查明显下降,15~30 d后全部恢复正常,2例肝硬化患者肝功能也恢复到治疗前水平。部分病人出现轻微的腹痛、恶心、咳嗽、发热等症状,经对症治疗,症状减轻或消失,未见其他毒副作用。7 d后复查CT或MRI,12例局部癌灶内可见较明显的碘油聚积,30 d后根据各项复查情况,按照《肝癌介入治疗规范化条例(草案)》标准,对近期疗效进行研判,结果为:明显好转5例,好转7例,稳定3例,进展1例。

3 讨论

癌症的基因治疗是目前肿瘤研究的重点,随着分子生物学与医学的深入发展和结合,基因治疗越来越受到人们的重视。在基因的治疗中,靶基因的筛选和基因载体选择是治疗成功的关键^[5]。p53是人体内重要的抑癌基因,具有对抗和平衡癌基因的作用,间接参与细胞的生长调控。研究证明,大约50%的人类恶性肿瘤与p53突变有关^[6],即由于某种原因p53发生遗传性结构改变,由原来野生型转为突变型,从而不能监控细胞的增殖,反而可能促进细胞异常增殖。如能将正常p53导入癌细胞内,可以纠正突变型p53的功能,使细胞恢复正常。本次使用的基因制品rAd-p53是由5型腺病毒载体与人p53基因重组而成,动物实验表明,瘤内注射可通过腺病毒感染将p53基因导入肿瘤细胞,指导合成p53蛋白表达,从而发挥抑制肿瘤细胞分裂,诱导细胞凋亡的作用。同时高表达p53蛋白能有效刺激机体特异性抗肿瘤免疫反应,并可吸引T-淋巴细胞等肿瘤杀伤性细胞聚集在癌组织内。此外,p53尚有抑制血管内皮生长因子(VEGF)基因和药物多抗性(MPR)基因的表达作用,从而减少肿瘤血管生成和抗药性,同时增加肿瘤对化疗和放疗的敏感性^[7]。通过16例病人近期疗效的观察结果,基本达到令人满意的治疗效果,且未出现严重并发症和不良反应。由于病例较少,缺乏与单纯TACE治疗病人的同期对比,此项治疗措施尚需进一步积累病例及远

期的疗效观察,同时也有待于分子病理学基础上的研究与证实。

在基因治疗中,外源性基因导入人体的方式和途径也起着关键作用。肝癌组织86%血供来自肝动脉,因此经肝动脉将基因直接导入肿瘤的供血动脉内,能有望提高病灶内p53基因的浓度和靶向性从而达到提高转染效率的目的。初步临床应用也证实动脉途径应用p53基因是安全有效的^[8]。本组总结的16例病人近期均未发生与本次治疗有关的严重不良反应和并发症,但有关研究表明,腺病毒载体具有较强的免疫原性及细胞毒性,同时本品尚存在一定量的复制型腺病毒^[9],因此要严格控制剂量,掌握适应证(如免疫抑制或免疫功能低下的病人要严格控制适应证,同时,操作过程中应密切关注可能发生的不良反应,并准备好相应的救治措施)。

总之,通过肿瘤供血动脉途径导入rAd-p53治疗原发性肝癌的方法是安全可行的,疗效也是肯定的。该请不失为一种有前途的基因治疗方法,但目前尚需进一步的细胞及分子学水平上的基础研究作为依据,以确定其疗效及可靠性。

参考文献:

- [1] Quan YS, Liu Y, Zhu XP, et al. p53 gene(Gendicine) and embolisation overcome recurrent hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(24):3803-3805.
- [2] 陈世曦, 徐卫东, 尹国文, 等. 经药盒动脉序贯输注p53基因治疗晚期肝癌的临床观察[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 8(36):189-191.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9:324.
- [4] 中华医学会中华放射学杂志编委会介入放射学组. 肝癌介入治疗规范化条例(草案)[J]. 中华放射学杂志, 2001, 12(35):887-891.
- [5] Lundstrom K. Latest development in viral vectors for gene therapy[J]. Trends Biotechnol, 2003, 12:117-122.
- [6] Leven AJ. p53, the cellular gate keeper for growth and division[J]. Cell, 1997, 3: 323-331.
- [7] Roth JA, Swisher SG, Meyn RE. p53 tumor suppressor gene therapy for cancer[J]. Oncology, 1999, 13:148-154.
- [8] 朱光宇, 卢勤, 滕皋军, 等. 经动脉导入脂质体联合转铁蛋白介导的p53基因治疗肝癌的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2009, 5(43):539-543.
- [9] Reid T, Warren D. Intravascular adenoviral agents in cancer patient: lesson from clinical trials[J]. Cancer Gene Therapy, 2002, 9(12):979-986.

(收稿日期:2011-03-01;修回日期:2011-03-10)