

Intratumoral injection of recombinant adenovirus p53 agent combined with ¹²⁵I seed interstitial brachytherapy in treatment of residue hepatocellular carcinoma

GUO You^{1*}, TAN Zhi-bin¹, CHEN Zhao², LIN Shun-huan³, TANG Cheng-fu¹

(1. Department of Interventional Treatment, 2. Department of Radiology, 3. Department of Oncology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523018, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of intratumoral injection of recombinant human adenovirus mediated p53 (rAd-p53) agent combined with ¹²⁵I seed interstitial brachytherapy in the treatment of residue hepatocellular carcinoma (HCC) after TACE and ablation. **Methods** Totally 38 patients with 69 HCC residues were collected. Intratumoral injection of rAd-p53 combined with ¹²⁵I seed interstitial brachytherapy was used to treat 30 HCC residues of 17 patients (combined treatment group). ¹²⁵I seed interstitial brachytherapy was given to the 39 lesions of 21 patients (single ¹²⁵I interstitial brachytherapy group). The changes of tumor volume and the adverse effects were observed. **Results** There was statistical difference in the total effective rate between the two groups 1, 2 and 6 months after operation. No difference of complete remission, partial remission, stable disease and progressive disease was detected between the two groups. **Conclusion** Using intratumoral injection of rAd-p53 combined with ¹²⁵I seed interstitial brachytherapy, high curative effect can be obtained in the treatment of HCC residue after TACE and ablation.

[Key words] Adenoviridae; Gene therapy; Brachytherapy; Carcinoma, hepatocellular

重组人 p53 腺病毒注射液瘤内注射联合 ¹²⁵I 粒子植入治疗肝细胞癌残余灶

郭友^{1*}, 谭志斌¹, 陈 翌², 林顺欢³, 唐承富¹

(1. 东莞市人民医院介入治疗科, 2. 放射科, 3. 肿瘤内科, 广东 东莞 523018)

[摘要] **目的** 评价重组人 p53 腺病毒(rAd-p53)注射液瘤内注射联合¹²⁵I 粒子组织间植入对肝细胞癌(HCC)残余灶的治疗效果。**方法** 38 例经过 TACE 及物理消融治疗后 HCC 患者, 共发现肝癌残余灶 69 个。对 17 例 30 个病灶进行 rAd-p53 瘤内注射联合¹²⁵I 粒子植入治疗(联合治疗组); 对 21 例 39 个病灶进行单纯¹²⁵I 粒子植入术(单纯¹²⁵I 粒子植入组)。对比观察两组患者肿瘤大小变化及不良反应。**结果** 治疗后 1、2 和 6 个月, 两组的有效率差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组间比较, 完全缓解、部分缓解、稳定和进展差异无统计学意义。**结论** rAd-p53 瘤内注射联合¹²⁵I 粒子植入对 HCC 残余灶的短期治疗效果优于单纯¹²⁵I 粒子植入术。

[关键词] 腺病毒科; 基因治疗; 近距离放射疗法; 癌, 肝细胞

[中图分类号] R735.7; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2011)06-0507-03

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国高发的恶性肿瘤之一。HCC 发现时多为中晚期或

合并严重的肝硬化, 因而丧失手术切除机会。TACE、消融治疗及¹²⁵I 粒子组织间植入近距离放射治疗已成熟应用于 HCC 治疗^[1], 但单一治疗方式的疗效不尽理想。部分肿瘤对放射治疗表现出耐受性, 这种耐受性与 p53 基因表达异常有关^[2]。重组人 p53 腺病毒(recombinant human adenovirus mediated p53, rAd-p53)注射液瘤内注射能够增加放疗敏感性, 本研究对此进行观察。

[作者简介] 郭友(1974—), 男, 湖北宜昌人, 博士, 副主任医师。研究方向: 肿瘤诊断及介入治疗。

[通讯作者] 郭友, 东莞市人民医院介入治疗科, 523018。

E-mail: youbsg@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2011-02-13 **[修回日期]** 2011-05-06

1 资料与方法

1.1 一般资料 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)^[3]确诊的 HCC 患者 38 例,男 26 例,女 12 例,年龄 35~78 岁,平均(61.5±13.1)岁。所有患者在入组前均接受 TACE,其中 30 例接受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。每例患者有 1~3 个残余灶,病灶大小 1~3 cm,共 69 个病灶。对有多个病灶者,对其中至少 1 个病灶行 rAd-p53 联合¹²⁵I 粒子植入治疗;单病灶患者随机决定是否进行联合治疗。共 17 例患者 30 个病灶接受 rAd-p53 联合¹²⁵I 治疗(联合治疗组);21 例患者 39 个病灶接受单纯¹²⁵I 粒子植入术(单纯¹²⁵I 粒子植入组)。本研究获得我院伦理(专家)委员会批准,并向患者详细介绍各种方法的利弊。所有患者治疗前均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 单纯¹²⁵I 粒子植入 18G 植入针、植入枪及¹²⁵I 放射性粒子均由宁波君安药业提供。¹²⁵I 放射性粒子半衰期 59.4 天,活度为 0.6~0.8 mCi。高压灭菌消毒粒子备用。术前根据 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 引导下以 18G 植入针穿刺至 HCC 残余灶,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 检查进行验证,了解粒子分布是否均匀,如空间分布欠均匀,可补充粒子,对冷点进行修正治疗。手术时间为 30~60 min。

1.2.2 联合治疗 植入¹²⁵I 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,由深圳市赛百诺基因技术有限公司提供。1×10¹² VP/ml)。1 次使用 1 支 rAd-p53 注射液,用 2~4 ml 生理盐水稀

释后注射。

1.3 观察指标及疗效评价 于¹²⁵I 粒子植入术后 1、2 和 6 个月行增强 CT 或 MR 检查,评价疗效。主要评价肿瘤大小的变化,用二维法计算肿瘤大小:肿瘤最大横径×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(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD)评价疗效。

对比治疗前后的症状、体征、生存质量评分及常规化验室检查[血常规、凝血功能,肝肾功能及甲胎蛋白(AFP)测定],并对不良反应进行评价。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 15.0 统计软件,采用配对 *t* 检验比较两组间 HCC 残余灶大小的差异,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 联合治疗组治疗后 1、2、6 个月有效率(CR+PR)分别为 93.33%(28/30)、93.33%(28/30)、96.67%(29/30)(图 1~3);单纯¹²⁵I 粒子植入组治疗后 1、2、6 个月有效率分别为 74.36%(29/39)、79.49%(31/39)、74.36%(29/39)。两组间有效率差异有统计学意义(*t*=8.23, *P*=0.014),CR、PR、SD 和 PD 差异无统计学意义(*P*>0.05,表 1)。2 个月复查 AFP,26 例术前 AFP 升高患者中,术后 20 例 AFP 下降。

2.2 不良反应 17 例患者接受 rAd-p53 治疗后,5 例 I 度发热(37.3~38.0℃),发生率 29.41%(5/17);9 例 II 度发热(38~40℃),发生率 52.94%(9/17);3 例 III 度发热(>40℃),发生率 17.65%(3/17)。发热发生于术后 3 天内,经对症处理后恢复正常。所有患者随访中均未出现大出血、胆汁瘘、胆囊炎及肠瘘等严重并发症,未见放射性粒子迁移及白细胞减低,近期肝、肾功能无进一步恶化。



图 1 增强扫描轴位 FLASH T1WI, S5 段 HCC 微波消融术后残余灶(箭) 图 2 增强扫描轴位 FLASH T1WI, S5 段 HCC 残余灶 rAd-p53 瘤内注射联合¹²⁵I 粒子植入术后 6 个月,病灶(箭)明显缩小 图 3 PET/CT, S5 段 HCC 残余灶 rAd-p53 瘤内注射联合¹²⁵I 粒子植入术后 9 个月,未见肿瘤残留或复发

表 1 HCC 残余灶联合治疗组和单独¹²⁵I 粒子植入组疗效比较(个)

| 组别 | 瘤灶数 | 治疗后 1 个月 | | | | 治疗后 2 个月 | | | | 治疗后 6 个月 | | | |
|---------------------------|-----|----------|----|----|----|----------|----|----|----|----------|----|----|----|
| | | CR | PR | SD | PD | CR | PR | SD | PD | CR | PR | SD | PD |
| 联合治疗组 | 30 | 4 | 24 | 1 | 1 | 14 | 14 | 1 | 1 | 14 | 15 | 0 | 1 |
| 单纯 ¹²⁵ I 粒子植入组 | 39 | 2 | 27 | 8 | 2 | 9 | 22 | 5 | 3 | 9 | 20 | 5 | 5 |

3 讨论

HCC 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^[4]。¹²⁵I 粒子组织间植入术中,在 CT 引导下将放射性粒子植入肿瘤内部,通过发出持续、短距离的放射线杀灭癌细胞^[5]。¹²⁵I 是低能量的放射性核素,所发出的低能射线随距离增加而迅速衰减,使其拥有局部适形放疗的优势,能够将最大强度的放射线发射到肿瘤部位,而周围正常组织接受的剂量迅速减少。采用¹²⁵I 粒子组织间植入术即可减少不良反应的发生,且在照射过程中不受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。由于呼吸运动的影响,植入¹²⁵I 粒子的实际操作有一定难度,较难完全按照术前进行的放疗计划实施手术。目前在 HCC 治疗中通常将¹²⁵I 粒子植入术与一些其他介入治疗方法联合施行^[6]。

部分病例对¹²⁵I 粒子植入术与对其他放疗方法一样存在放射性耐受。在肿瘤放疗过程中,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^[3]。野生型 p53 基因通过激活或抑制一系列基因阻滞肿瘤细胞周期,抑制肿瘤细胞放射损伤的修复,促进肿瘤细胞的凋亡,增强肿瘤细胞对放疗的敏感性。但 p53 基因突变后将失去正常功能,使肿瘤放疗治疗后的凋亡过程受到抑制,表现出对放射治疗的耐受性。目前已有研究^[7]证实通过在体外导入野生型 p53 能够重建肝癌细胞内变异的 p53 基因功能,并可增强肝癌细胞的放疗敏感性;且 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^[8]。这一结论在本研究和相关适形外照射研究^[9]中得到证实。

TACE 和消融治疗是应用最广泛的 HCC 介入治疗方式,各有优缺点。TACE 适用于富血供肿瘤,但肿瘤残留率很高。消融治疗(包括物理消融和化学消融,最常用的是微波消融、射频消融、乙醇注射)适用于较小的肿瘤或 TACE 术后的残余灶,疗效确切^[1,10];但当病灶接近大血管、胆囊或肠管等器官时,消融治疗的残留率及手术风险将大为增加。¹²⁵I 粒子植入对放

疗靶区外的组织损伤非常小,且放疗效果不受大血管的影响。本组 5 例患者植入粒子距胆囊或肠管的距离小于 0.5 cm,6 例植入粒子距门脉小于 1.0 cm,肿瘤均得到良好控制,未发生胆囊炎、肠管坏死及大出血等严重并发症。

本研究结果显示,rAd-p53 瘤内注射联合¹²⁵I 粒子植入术治疗 HCC 安全、有效,除一过性发热、注射部位疼痛外,未发现其他剂量限制性毒性作用和不良反应。此外,rAd-p53 瘤内注射可与粒子植入术同步进行,简化了手术操作,有利于提高治疗效率。瘤内注射 rAd-p53 联合¹²⁵I 粒子放疗对 TACE 或消融治疗后的 HCC 残余灶安全有效,有明显的放射增敏作用。

虽然本研究病例数较少,长期生存结果尚在随访中,有关 rAd-p53 的使用剂量也缺少有力的实验说明,但所获结果仍显示出这种联合治疗是一种新的发展方向,值得进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Rossi L, Zoratto F, Papa A, et al. Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2(9):348-359.
- [2] 王承红. p53 基因在肿瘤放疗中的研究进展. *医学综述*, 2010, 16(2):205-207.
- [3] 中华医学会. *临床诊疗指南:肿瘤分册*. 北京:人民卫生出版社, 2005, 11(1):322-323.
- [4] Seong J. Challenge and hope in radiotherapy of hepatocellular carcinoma. *Yonsei Med J*, 2009, 50(5):601-612.
- [5] 吕进,曹秀峰. 碘-125 粒子植入治疗肝细胞癌的剂量学. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(29):3295-3298.
- [6] 陈开运, 向国安, 王汉宁, 等. 粒子植入放疗联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌的临床研究. *中华放射肿瘤学杂志*, 2007, 16(6):447-450.
- [7] 张沁宏, 向德兵, 卿毅, 等. 重组人 P53 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(5):458-463.
- [8] 张靖. 腺病毒介导的 p53 基因治疗肝癌的给药途径研究进展. *国外医学:临床放射学分册*, 2007, 30(1):58-60.
- [9] 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(4):625-630.
- [10] Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*, 2009, 49(2):453-459.