

微粒联合重组人 p53 腺病毒注射液 栓塞治疗晚期肝癌疗效观察

周军 张跃伟 赵广生 刘影 李闯 唐顺雄 刘松 袁琳

【摘要】 目的 应用直径 350 ~ 560 μm 明胶海绵微粒 (GSMs) 联合重组人 p53 腺病毒注射液 (Gendicine) 经导管肝动脉栓塞 (TAE) 治疗晚期肝癌的安全性及疗效。方法 收集 2009 年 5 月至 2012 年 6 月大连大学附属中山医院介入治疗科应用上述方法治疗晚期肝癌患者 24 例, 均为男性, 术后应用实体瘤疗效评价标准 (mRECIST) 及不良反应评价标准 (CTCAE) 评价临床疗效及安全性。采用 SPSS 17.0 统计软件进行回顾性分析, 包括计数资料采用 χ^2 检验, 生存率采用 Kaplan-Meier 统计方法等。结果 24 例患者共行 73 次 (平均 3.0 次) TAE。中位随访时间 14 个月 (6 ~ 42 个月), 术后 1、6、12 个月完全缓解率 (CR) 分别为 25.0%、33.3% 和 37.5%, 有效率 (OR) 分别为 87.5%、75.0% 和 75.0%, 6 个月及 1 年生存率分别为 100% 和 91.7%。全组病例均未见急性肝衰竭、肝脓肿、肺栓塞及胆囊炎等严重并发症。结论 应用 350 ~ 560 μm 明胶海绵微粒联合 Gendicine TAE 治疗晚期肝癌具有良好的安全性和疗效, 为晚期肝癌患者提供了一种良好的治疗选择。

【关键词】 基因, p53; 肝肿瘤; 明胶海绵, 吸收性; 栓塞, 治疗性

The preliminary study of recombinant adenovirus p53 combined with transarterial embolization with particles for advanced hepatocellular carcinoma Zhou Jun, Zhang Yuewei, Zhao Guangsheng, Liu Ying, Li Chuang, Tang Shunxiang, Liu Song, Yuan Lin. Department of Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China
Corresponding author: Zhang Yuewei, Email: zhangyuewei1121@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of transarterial embolization with 350 - 560 μm Gelatin sponge microspheres (GSM-TAE) mixed with recombinant adenovirus p53 (Ad-p53, trademarked as Gendicine) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Methods The study was designed as a case-control, single-institution clinical trial. 24 male patients with advanced HCC were included in this study. Tumor response was evaluated by contrast enhanced CT using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) after 1- and 12-month of initial Ad-p53 combined with GSMs TAE. Adverse events were evaluated by the Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE). Overall survival of all the patients was calculated from the date of initial Ad-p53 combined with GSMs TAE using the Kaplan-Meier method. Results GSMs TAE was performed 73 times (mean 3.0) into total on 24 patients. All procedures were performed successfully. The mean follow-up period was 14 (range 6 - 42) months. Complete response (CR) rate after 1- and 12-month was 25.0%, 33.3% and 37.5% respectively. Objective response (OR) rate was 87.5%, 75.0% and 75.0% after 1- and 12-month respectively. There were no serious complications such as acute liver failure, liver abscess and pulmonary embolism. Conclusions Recombinant adenovirus p53 combined with transarterial embolization with 350 - 560 μm Gelatin sponge particles for hepatocellular carcinoma is safe and effective.

【Key words】 Genes, p53; Liver neoplasms; Gelatin sponge, absorbable; Embolization, therapeutic

肝细胞癌 (HCC, 简称肝癌) 是世界常见的恶性肿瘤之一, 而我国 HCC 患者数量居世界首位^[1]。经导管肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 是中晚期 HCC 的首

选治疗方法^[2]。明胶海绵微粒 (GSMs) TACE 治疗伴发广泛肝动静脉瘘、巨大门静脉癌栓等各种类型晚期肝癌均取得良好疗效^[3-5]。p53 基因作为抑癌基因在调控细胞周期、诱导细胞凋亡方面有重要的作用, 约 50% 肿瘤中 (包括原发性肝癌和肝转移癌) 存在 p53 基因的失活^[6]。本研究采用直径 350 ~ 560 μm GSMs 作为栓塞剂联合重组人 p53 腺病毒注射液 (Gendicine) 经导管肝动脉栓塞治疗 24 例晚期

HCC 取得良好疗效,报道如下。

对象与方法

一、对象

选择 2009 年 5 月至 2012 年 6 月于大连大学附属中山医院介入治疗科治疗的 24 例晚期 HCC 患者,均为男性,平均年龄 62 岁(53~89 岁)。基础肝病:HBV 阳性 19 例,HCV 阳性 2 例,酒精性肝硬化患者 1 例,无基础肝病患者 2 例。Child-Pugh 分级(A/B)18 例/例。BCLC 分级(A/B/C)0/10 例/4 例。单发/多发病灶分别为 5 例/19 例。有远处转移 8 例,分别为肺转移 3 例、骨转移 1 例、淋巴结转移 2 例、肺转移+淋巴结转移 1 例、骨转移+淋巴结转移 1 例。8 例患者癌栓(+),其中门脉癌栓 7 例、肝静脉癌栓 1 例。肿瘤平均直径 7.4(2.0~17.0)cm。肿瘤大小,肿瘤直径≤5cm 10 例,5~10cm 7 例,>10cm 7 例。AFP,0~400 μg/L 18 例患者,>400 μg/L 6 例。既往治疗情况,单纯 TACE 治疗 2 例、手术切除+TACE 治疗 1 例、射频消融治疗 1 例、射频消融+TACE 治疗 1 例、肝移植 3 例。术后联合索拉非尼治疗 11 例。本研究由大连大学附属中山医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

二、方法

1 介入方法:采用 Seldinger 法穿刺右侧股动脉,5F-RH 肝管常规行腹腔动脉、肝总动脉造影,根据肿瘤部位、大小及肿瘤染色是否完整等情况,辅助行膈动脉、肠系膜上动脉、胃左动脉、右肾动脉、胸廓内动脉、肋间动脉等造影,以明确肿瘤所有供血动脉。根据肿瘤大小选择将(2~5)×10¹²VP(1×10¹²VP/支)重组人 p53 腺病毒注射液(深圳市赛百诺基因技术有限公司)用注射用水稀释至 30 ml 与直径 350~560 μm GSMs(杭州艾力康医药科技有限公司)混合成为微粒悬浮液,在肿瘤区域供血动脉内,透视下经导管缓慢推注微粒悬浮液。栓塞停止标准:(1)对于肝移植术后患者采用大部分肿瘤供血动脉栓塞,避免术后急性肝衰竭的发生。(2)对门静脉左右支及主干癌栓的患者采用分次

栓塞,最大程度减轻肝功能损害。(3)Child-Pugh 分级 A 级或 B 级、无门静脉主干癌栓的患者,采用肿瘤区域动脉的完全阻断,肿瘤染色完全消失,区域动脉内血流停滞。术后常规予以 4~7 d 保肝、补液、抑酸及对症治疗。

2 疗效临床疗效及并发症的观察:(1)介入术后评价:术后 4 d 行 CT 平扫,术后 1~3 个月行 1 次增强 CT 以观察病灶大小、坏死程度及有无新发病灶。术后 4、7 d 及术后每个月复查 1 次血常规、AFP、肝功能,根据术后疗效评估结果决定是否再次接受介入治疗。(2)肿瘤反应评价:参照实体瘤疗效评价标准(mRECIST 1 版)^[7],所有患者术后每月来院行肝脏增强 CT 扫描以评价疗效,随访截止至 2012 年 12 月。(3)不良反应评价:根据 2010 年美国国家癌症研究中心(NCI)4 版不良反应评价标准(CTCAE, V4.0.3)^[8]对术后血常规指标及疼痛、发热、腹痛、呕吐等不良反应进行评价。

3 统计学处理:采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,生存率采用 Kaplan-Meier 统计方法。



图 1 患者男,50 岁 A 术前见肝右巨大占位性病变,B 术前第 1 次术前 DSA 造影,C 栓塞后造影见肿瘤染色消失,D 术后 1 个月肝内肿瘤大部分液化坏死,PR,E 术前第 2 次术前 DSA,肿瘤染色不丰富,F 术后第 2 次栓塞后,G 术后第 2 次术后 4 d,肿瘤明显液化坏死,H 术后 6 个月肿瘤明显坏死,CR,I 术后 29 个月,共行 4 次 TAE 治疗。增强 CT 示肿瘤明显缩小,无强化,CR

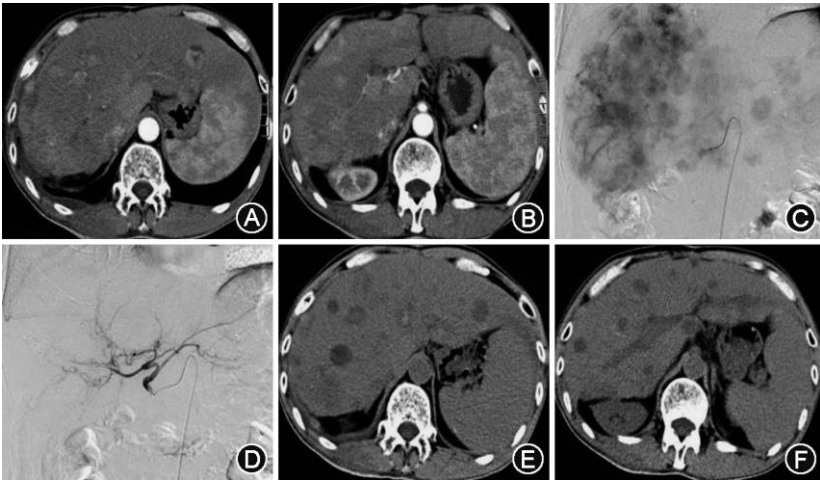


图 2 肝移植患者术后 1 年 A、B 畅上腹部增强 CT 示肝内出现多发散在肿瘤结节，明显强化，C 畅 SM-ACE 术前，DSA 造影见肝左右叶内多发肿瘤结节状染色，D 畅术后，肝动脉远端分支完全阻断，肿瘤染色消失，E、F 畅 ACE 术后 4 d，上腹部 CT 平扫示肝内肿瘤液化坏死

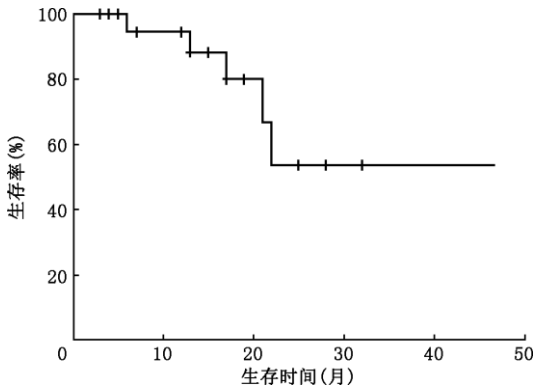


图 3 24 例 HCC 患者生存率曲线

结 果

1 畅临床疗效：根据 mRECIST 1 畅标准评价肿瘤反应，术后 1、6、12 个月完全缓解率（CR）分别为 25 畅0%、33 畅3% 和 37 畅5% 例，有效率（OR）分别为 87 畅5%、75 畅0% 和 75 畅0%。Log-rang 生存率相关因素分析显示患者，基础肝病（ $\chi^2=0$ 畅30， $P=0$ 畅718）、Child 分级（ $\chi^2=1$ 畅933， $P=0$ 畅164）、病灶数量（ $\chi^2=1$ 畅120， $P=0$ 畅290）、肝外转移（ $\chi^2=0$ 畅826， $P=0$ 畅363）、门脉癌栓（ $\chi^2=1$ 畅351， $P=0$ 畅245）、肿瘤大小（ $\chi^2=0$ 畅066， $P=0$ 畅797）、既往治疗（ $\chi^2=1$ 畅866， $P=0$ 畅172）、口服索拉非尼（ $\chi^2=1$ 畅308， $P=0$ 畅253）、手术次数（ $\chi^2=2$ 畅638， $P=0$ 畅104）与本组疗效均没有相关性，而患者 AFP 水平与疗效有相关性（ $\chi^2=4$ 畅258， $P=0$ 畅009）（表1）。

2 畅生存时间和生存率：中位随访时间 14 个月，生存率（生存数/总人数）根据生存率 1、6、12 个月生存率分别为 100%、80%、50%。

91 畅7%。
3 畅并发症：24 例患者共行 73 次手术，平均 3 畅次。介入手术平均间隔时间为 4 畅个月。均未见胃肠道出血、肝脓肿、急性肝功能衰竭及胆囊炎、肺栓塞等严重并发症（图1~3，表 2）。

讨 论

Gendicine 是我国具有自主知识产权的 p53 基因制剂，是世界上第一个成功上市的基因制品^[9]，已有文献报道证实 Gendicine 治疗恶性肿瘤的有效性^[10-13]。实验研究也证实 Gendicine 治疗 HCC 多重治疗机制，野生型 p53 基因导入肿瘤细胞后，可以通过调控上、下游靶基因的

表1 mRECIST 评价1、6 和12 个月肿瘤反应[例(%)]

术后时间	CR	PR	SD	PD	OR
1 个月	6 (25畅0)	15 (62畅5)	3 (12畅5)	0 (0)	21 (87畅5)
6 个月	8 (33畅3)	10 (41畅7)	3 (12畅5)	3 (12畅5)	18 (75畅0)
12 个月	6 (37畅5)	6 (37畅5)	0 (0)	4 (25畅0)	12 (75畅0)

注：CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；PD：疾病进展；OR：客观有效

表2 24 例肝癌患者栓塞治疗后不良反应

指标	G1	G2	G3	G4	合计 [例(%)]	G3 /4 [例(%)]
WBC	1	4	0	0	5 (20畅)	0
PLT	4	2	0	0	6 (25畅)	0
AST	10	4	4	0	18 (75畅)	4 (16畅)
ALT	12	3	3	0	18 (75畅)	3 (12畅)
TBIL	3	6	1	0	10 (41畅)	1 (4畅)
ALB	8	7	0	0	15 (62畅)	0
腹痛	7	3	1	0	11 (45畅)	1 (4畅)
呕吐	5	1	0	0	6 (25畅)	0
发热	10	12	2	0	24 (100畅)	2 (8畅)
寒战	7	12	0	0	19 (79畅)	0

表达，诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤内新生血管的生成，还可以调节机体免疫反应，并通过“旁观者效应”杀灭肿瘤细胞^[14-15]。明胶海绵微粒介入栓塞肝肿瘤后，radi-p53 在肿瘤内及边缘的缓慢释放后进行损伤基因修复也可能是本组患者取得良好效果的主要原因之一。

肝癌临床治疗指南认为，BCLC 分级 C 级不适

抗肿瘤治疗。然而Ⅲ期临床实验研究 (SHARP) 结果显示, 观察组中位生存期仅为 3 个月, 比对照组延长了 0 个月, 而 TACE 联合索拉非尼能够进一步提高中位生存期^[14]。本组病例显示, 术后肝肿瘤在体内大部分或者完全性坏死, 随访结果显示, 6 个月生存期达 100%, 12 个月生存期 91%。分析其机制可能与微粒栓塞致肿瘤体内坏死激活机体自体抗肿瘤免疫有关, 同时通过 P53 基因的修复及抑制肿瘤血管形成, 进一步提高了机体免疫功能及抗肿瘤能力。

文献报道的 DC 微球 TACE 治疗 HCC 严重并发症发生率为 4% ~ 11%, 包括胸腔积液、胃溃疡出血、食管静脉曲张出血、急性肝功能衰竭、胆囊炎及肝脓肿形成等^[15]。因我们的技术方法不使用化疗药物, 患者恶心呕吐、胃区不适等情况明显降低。本组术后血小板下降发生率为 25% (6/24), 术后 1 个月均恢复正常。目前尚未见应用 Gendicine 后引起血小板明显下降的文献报道, 其原因还需要进一步研究。患者术后 6 h 内均发生不同程度的发热、寒颤, 发生率为 79% (19/24), 发热程度在 38 ~ 42 °C 之间。本组病例无肝脓肿, 胆囊炎, 肝衰竭等严重并发症出现, 350 ~ 560 μm 明胶海绵微粒联合 Gendicine 治疗晚期 HCC 是安全的。

本研究是小样本单中心研究, 确切疗效还需要大样本多中心研究加以证实。本组研究结果初步显示, 应用 350 ~ 560 μm 明胶海绵微粒联合 Gendicine 治疗 HCC 具有良好的安全性和疗效, 为临床晚期 HCC 治疗提供更多选择。

参 考 文 献

[1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-2917.

[2] Llovet JM, Real MI, Montañana X, et al. Arterial embolisation or

chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 359: 1734-1739.

[3] 孟冉冉, 赵广生, 张跃伟. 畅明胶海绵微粒联合 TACE 治疗肝癌合并弥漫性动静脉瘘一例 [J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 896-897.

[4] 刘影, 张跃伟, 唐顺雄. 畅明胶海绵微粒联合基因药物栓治疗肝细胞癌伴门静脉癌栓 1 例 [J]. *中国介入影像与治疗学杂志*, 2012, 9: 13.

[5] 赵广生, 刘影, 张跃伟, 等. 畅明胶海绵微粒与洛铂经导管肝动脉化疗栓塞联合槐耳颗粒治疗原发性肝癌 [J]. *中华普通外科杂志*, 2013, 28: 440-444.

[6] Wang S, Li-Deiry WS. The p53 pathway: targets for the development of novel cancer therapeutics [J]. *Cancer Treat Res*, 2004, 119: 175-187.

[7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 228-247.

[8] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 [J]. *Am Acad Dermatol*, 2012, 67: 1025-1039.

[9] Peng Z. Current status of gendicine in China: recombinant human h-p53 agent for treatment of cancers [J]. *Hum Gene Ther*, 2005, 16: 1016-1027.

[10] 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.

[11] Xie YS, Zhang YH, Liu SQ, et al. Synergistic gastric cancer inhibition by chemogenotherapy with recombinant human adenovirus p53 and epirubicin: an in vitro and in vivo study [J]. *Oncology Reports*, 2010, 24: 1611-1620.

[12] Zhu Z, Xing S, Lin C, et al. Bladder cancer therapy using combined proliferating cell nuclear antigen antisense oligonucleotides and recombinant adenovirus p53 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116: 1860-1863.

[13] Hamada K, Zhang WW, Alemany R, et al. Growth inhibition of human cervical cancer cells with the recombinant adenovirus p53 in vitro [J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 61: 373-379.

[14] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 301-313.

[15] Malagari K. Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8: 1643-1650.

(收稿日期: 2013-11-27)

(本文编辑: 刘雪松)

