

常规 TACE 术联合 RAD-p53 动脉灌注治疗原发性肝癌的初步研究

莫永祥 徐校成 邵国良

肝细胞肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,病程发展迅速,患者就诊时往往已属中晚期,绝大多数已失去手术机会^[1-2]。肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)因其疗效确切、微创、简便,目前已成为治疗原发性肝癌的有效手段之一,尤其作为中晚期肝癌的首选治疗措施得到了广泛认可,但离彻底根治肿瘤还很遥远。研究表明抑癌基因 p53 是一种抑制肿瘤的基因,是细胞内关键的“看家基因”,可影响多种基因的表达,调节细胞生长,防止细胞癌变。近年来,人们在探索用抑癌基因 p53 治疗恶性肿瘤。经我院伦理委员会讨论并同意,我科使用重组人 p53 腺病毒(RAD-p53)注射液动脉灌注联合 TACE 治疗中晚期肝癌,现对其安全性及近期疗效作初步分析。

1 资料和方法

1.1 对象 2005 年 4 月至 2008 年 5 月,本科收治中晚期肝癌 62 例,其中经穿刺活检证实为肝细胞肝癌 21 例,其余 41 例均经影像学诊断和 AFP > 400ng/ml,并有慢性乙肝病史或乙肝病毒标志物阳性表现。治疗前对患者进行告知,并签署知情同意书。采用随机数字表法分为两组。治疗组 28 例,其中男 19 例,女 9 例,年龄(48.25 ± 11.25)岁;经影像学检查提示为巨块型 5 例,结节型 23 例,其中门静脉分支有癌栓者 12 例。对照组 34 例,其中男 24 例,女 10 例,年龄(49.15 ± 10.76)岁,巨块型 7 例,结节型 27 例,其中门静脉分支有癌栓者 15 例。两组患者性别、年龄、肝功能 Child-Pugh 分级、肿瘤类型、肿瘤大小、肿瘤数目、门脉癌栓等情况均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗前血常规符合化疗要求,无明

显心、肺、肾功能异常,且均未经过其他治疗。

1.2 方法 治疗组患者先行经皮股动脉或左锁骨下动脉穿刺药盒埋植术,根据 DSA 造影情况,在 X 线电视监视下将导管头置于肿瘤供血动脉内,然后在皮下埋置经导管药盒系统(PCS)。根据肿瘤大小、数目、中心液化坏死情况,选择单个肿瘤直径 ≥ 5cm 或数目 ≥ 3 个同时中心无明显液化坏死者用 RAD-p53 注射液 4 支(每支 2ml,含 1×10^{12} 腺病毒颗粒,深圳赛百诺公司产品,批号 20070901);单个肿瘤直径 < 5cm,肿瘤数目 < 3 个或坏死明显者用 RAD-p53 注射液 2 支。RAD-p53 注射液于使用前 10min 从 -20℃ 保存的干冰箱中取出,融化后用 0.9% 氯化钠注射液 20 ~ 50ml 稀释,经 PCS 灌注,15 ~ 30min 注完。48 ~ 72h 后再经 PCS 行 TACE 术,灌注药物为 5-氟尿嘧啶(5-FU)0.5 ~ 1.0g、奥沙利铂(OXA)150mg 或顺铂(DDP)40 ~ 80mg,然后将吡柔比星(THP)30mg 或丝裂霉素(MM-C)8mg 与 10 ~ 30ml 超液态碘化油混合,在 X 线电视监视下缓慢注入。对肿瘤较大、门静脉无明显癌栓者,30ml 碘化油注射完毕病灶供血动脉血流仍快,再用明胶海绵颗粒(直径约 1mm)阻塞其血管,直至其血流减慢。TACE 术后用少量 0.9% 氯化钠注射液冲洗,最后用 5ml 稀释肝素封管。对照组行单纯 TACE,药物种类、剂量及方法与治疗组相同,两组均 1 个月后重复 1 次,术后除一般对症处理外,均未再进行其他抗肿瘤治疗。

1.3 观察指标及疗效评判标准 观察患者注药后 1h 的反应和 1 周内的胃肠道反应(每天恶心、呕吐 ≥ 3 次并持续 3d 或 3d 以上);栓塞后肿瘤性发热(栓塞后第 2 天起,口腔温度 ≥ 38℃ 并连续 3d 或 3d 以上,排除其他因素所致发热);1 周肝功能异常(表现为总胆红素、ALT、AST 由原来正常变为异常升高,或原来异常变为

作者单位:311200 杭州市萧山区第一人民医院介入科(莫永祥),肿瘤内科(徐校成);浙江省肿瘤医院介入科(邵国良)

进一步升高);1周血白细胞数下降(白细胞总数或中性白细胞数较术前下降20%或以上);术后3个月患者临床症状改善情况、肿瘤大小变化、肝功能 Child-Pugh 分级变化、血白细胞数下降、生活质量的 Karnofsky 评分(KPS 百分法)等指标。介入治疗前后均行增强 CT 或 MR 检查,疗效按 WHO 的标准分为完全缓解(CR):所见肿瘤完全消失并至少维持4周以上;部分缓解(PR):肿瘤病灶的最大径与其最大垂直径的乘积减少50%以上并维持4周以上,无新病灶出现;无变化(NC):肿瘤两径乘积减少50%以下或增大25%以下,无新病灶出现;进展(PD):肿瘤两径乘积增大25%以上或出现新病灶。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件,两组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效 两组患者均无 CR, 治疗组 PR 18 例, NC 8 例, PD 2 例, 有效率为 64.3%; 对照组 PR 12 例, NC 13 例, PD 9 例, 有效率为 35.3%。两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 0.042, P < 0.05$)。

2.2 两组副作用比较 治疗组 5 例在注入 RAD-p53 时出现寒战, 随后体温升高, 其中 3 例 39℃ 以下, 2 例达 39℃ 以上, 持续时间 5h 左右; 10 例注药后 1h 出现寒战并体温逐步上升, 8 例 39℃ 以下, 2 例达 39℃ 以上, 持续时间 1~5h, 使用消炎镇痛栓后体温均下降至接近正常。治疗组术中及术后 1h 寒战发热发生率为 53.6%, 对照组患者术中及术后 1h 均未发生寒战发热, 两组寒战发热发生率的差异有统计学意义($\chi^2 = 73.224, P < 0.05$)。两组患者术后 1 周内均有乏力、肝区不适; 发现胃肠道反应治疗组 12 例 (42.9%), 对照组 15 例 (44.1%); 栓塞后肿瘤性发热治疗组 20 例 (71.4%), 对照组 24 例 (70.6%); 1 周肝功能异常改变治疗组 23 例 (82.2%), 对照组 28 例 (82.4%); 1 周血常规改变治疗组 14 例 (50.0%), 对照组 18 例 (发生率 52.9%), 上述反应及变化两组间的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 术后 3 个月血白细胞变化 白细胞数下降治疗组 12 例 (46.5%), 对照组 22 例 (64.7%), 两组间白细胞数下降发生率的差异有统计学意义($\chi^2 = 6.709, P < 0.05$)。

2.4 术后 3 个月肝功能 Child-Pugh 分级及 KPS 评分变化 肝功能 Child-Pugh 分级下降治疗组 5 例 (17.9%), 对照组 13 例 (38.2%), 两组间的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.540, P < 0.05$)。KPS 评分上升治疗组 21 例 (75.0%), 对照组 14 例 (41.2%), 两组的差异也有统计学意义($\chi^2 = 9.597, P < 0.05$)。

3 讨论

p53 基因是迄今发现与肿瘤相关性最高的基因, 人类 50% 以上的肿瘤与 p53 基因突变有关。在肝细胞肝癌中, p53 基因的结构与表达异常非常常见。而野生型 p53 基因导入肿瘤细胞后, 可以通过调控下游靶基因的表达, 或直接激活凋亡信号途径, 诱导肿瘤细胞凋亡; 也可以通过上调新生形成抑制因子 thrombospondin-1 的表达^[1], 或下调血管内皮生长因子的表达, 抑制肿瘤内新生血管的生成, 导致肿瘤组织局部供血障碍而发生坏死; 此外野生型 p53 基因还可以调节机体免疫反应, 并通过“旁观者效应”广泛杀灭肿瘤细胞^[4]。应用复制缺陷型重组腺病毒为载体的 p53 基因替代疗法在肝癌动物模型实验中得到了较好的疗效, 为此, 我们将 p53 基因应用于不能手术的中晚期肝癌的临床治疗研究, 结果提示在 TACE 基础上联合应用肝动脉灌注 RAD-p53 治疗中晚期肝癌, 可以通过对肿瘤细胞直接的杀伤或诱导其凋亡的作用, 也可以通过其分泌的细胞因子增强机体因化疗减退的免疫功能, 来达到一定的疗效。

本文联合治疗组的有效率 (64.3%) 显著高于单纯 TACE 组的有效率 (35.3%), 联合治疗组的瘤体缩小情况、血白细胞和肝功能 Child-Pugh 分级变化、KPS 评分升高等情况均优于对照组; 但注入 RAD-p53 也存在明显的副作用。其中一过性自限性发热^[5]是主要的不良反应 (部分病例为高热)。Makower 等^[6]报道, 临床应用 RAD-p53 尚可引起肝损害、贫血、感染及心脏损害等副作用, 另外其他学者报道偶见有恶心、胸闷、腹泻等不良反应, 但本组患者尚未发现类似副作用。一般以上症状短期内能自行缓解或经过对症处理后好转, 其他远期副作用有待继续观察。

RAD-p53 抑癌基因治疗常用的方法包括经皮肿瘤瘤体内穿刺注射^[7]和经导管动脉血管内局部灌注^[8-9]。两者互有优劣, 具体选择目前尚无标准。我们认为经皮瘤体内穿刺注射直观、简便, 但实现的基因转导多数情况下局限在注射部位, 激发局部抗肿瘤反应, 而对全身的影响相对较小, 基因转染率不高, 而且对于多发、细小的肿瘤结节或有穿刺困难的部位不能逐个穿刺注射。通过对肿瘤供血血管的选择性灌注, 可以达到较高的转染率。因此在原发性肝癌或转移性肝癌的基因治疗中, 血管途径应用最为广泛。

4 参考文献

- [1] Yuen M F, Chan A O, Wong B C, et al. Transarterial chemoe-
(下转第 721 页)

(上接第 652 页)

- mbolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh grade A and B: results of a comparative study in 96 Chinese patients [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(5):1181-1185.
- [2] O'Suilleabhain C B, Poon R T, Yong J L, et al. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2003, 90(3): 325-331.
- [3] Lawler J, Miao W M, Duquette M, et al. Thrombospondin-1 gene expression affects survival and tumor spectrum of p53-deficient mice [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(5):1949-1956.
- [4] Frank D K. Gene therapy for head and neck cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2002, 11(3):589-606.
- [5] 韩德民, 黄志刚, 张伟, 等. 重组人 p53 腺病毒注射液治疗喉癌的 I 期临床试验及追踪观察[J]. *中华医学杂志*, 2003, 23:2029-2032.
- [6] Makower D, Rozenblit A, Kaufman H, et al. Phase II clinical trial of intralesional administration of the oncolytic adenovirus ONYX-015 in patients with hepatobiliary tumors with correlative p53 studies [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(2):693-702.
- [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] 朱光宇, 卢勤, 滕皋军, 等. 经导管动脉注入脂质体介导的 p53 基因治疗肝癌的实验研究[J]. *介入放射学杂志*, 2007, 16(2):109-114.
- [9] 陈世晔, 陈骏, 徐卫东, 等. 动脉灌注 p53 基因治疗晚期肝癌的初步临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2007, 16(2):127-132.

(收稿日期:2008-11-17)

万方数据

