

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经动脉灌注 rAd-p53 联合 TAE 治疗中晚期肝癌的疗效观察

刘 丽, 邵天朋, 杨 涛, 曹建民, 卢光明, 许 健

【摘要】 目的 探讨经动脉灌注重组人 p53 腺病毒注射液联合碘化油栓塞治疗中晚期肝癌的安全性及有效性。**方法** 回顾性分析 2012 年 5 月至 2015 年 6 月采用经肿瘤供血动脉灌注重组人 p53 腺病毒注射液联合碘化油栓塞治疗的 31 例中晚期原发性肝癌患者的临床资料。所有入组患者均为无法行外科手术治疗的中晚期肝癌患者。患者介入术程顺利,术后采用改良实体瘤评价标准(mRECIST)评价临床疗效。采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。**结果** 31 例患者共进行 76 次(平均每例 2.4 次)介入治疗。随访 3~36 个月,术后 3、6、12 个月完全缓解率(CR)均为 0,部分缓解率分别为 58.1%、38.7%、29%,总有效率分别为 58.1%、38.7%、29%;6 个月、1 年及 2 年的总生存率分别为 77.4%、58.1%、19.3%;6 个月、1 年及 2 年的无进展生存率分别为 38.7%、25.8%、12.9%。全组患者均未见急性肝衰竭、肝脓肿、肺栓塞等严重并发症,术后 87.1% 患者出现发热。**结论** 采用经动脉灌注重组人 p53 腺病毒注射液联合 TAE 治疗中晚期肝癌具有良好的安全性和有效性,为中晚期肝癌提供了一种新的治疗选择。

【关键词】 重组人 p53 腺病毒注射液;中晚期肝癌;经动脉栓塞术;疗效评估

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-03-0210-04

Intra-arterial infusion of rAd-p53 combined with transcatheter arterial embolization for middle-late stage hepatocellular carcinoma: observation of its therapeutic efficacy LIU Li, SHAO Tian-peng, YANG Tao, CAO Jian-min, LU Guang-ming, XU Jian. Department of Medical Imaging, School of Medicine, Nanjing University, General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing, Jiangsu Province 210002, China

Corresponding author: XU Jian, E-mail: 13851656307@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of intra-arterial infusion of recombinant adenovirus p53 combined with transcatheter arterial embolization (TAE) using iodized oil as embolic agent in treating middle-late stage hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 31 patients with middle-late stage HCC, who were admitted to authors' hospital during the period from May 2012 to June 2015, were enrolled in this study. Intra-arterial infusion of recombinant adenovirus p53 combined with TAE using iodized oil as embolic agent was carried out in all patients. The clinical data were retrospectively analyzed. All patients suffered from inoperable advanced HCC. Successful interventional procedure was accomplished in all patients. After the treatment, the clinical efficacy was evaluated with solid tumors evaluation criteria (mRECIST), and SPSS 18.0 software was used to make the statistical analysis. **Results** A total of 76 times of interventional procedure were performed in 31 patients (average of 2.4 times). The patients were followed up for 3-36 months. At 3, 6 and 12 months after the treatment, the complete response rates were all 0%, while the partial response rates were 58.1%, 38.7% and 29.0% respectively. The total effective rates were 58.1%, 38.7% and 29.0% respectively. The 6-month, one-year and two-year overall survival rates were 77.4%, 58.1% and 19.3% respectively. The 6-month, one-year and two-year progress-free survival rates were 38.7%, 25.8% and 12.9% respectively. No severe complications such as hepatic failure, liver abscess, pulmonary embolism, etc. occurred. Postoperative fever was observed in 87.1% of patients. **Conclusion** For the treatment of middle-late stage HCC, intra-arterial infusion of recombinant adenovirus p53 combined with TAE using

iodized oil as embolic agent is quite safe and effective. This technique provides a new treatment option for patients with advanced HCC. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 210-213)

【Key words】 recombinant adenovirus p53 injection; middle-late stage hepatocellular carcinoma; transarterial embolization; efficacy evaluation

肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,全球有超过一半的肝癌患者在中国^[1]。由于起病隐匿,早期症状不典型,85%患者确诊时已经处于中晚期,无法进行手术切除治疗^[2]。中晚期肝癌的主要治疗方法是 TACE,但常因癌细胞耐药、化疗药物毒性、术后肝功能损伤等导致患者无法耐受、疗效不理想^[3]。因此,需要寻找更有效的治疗方案以改善生活质量、提高生存率。

1 材料与方法

1.1 临床资料

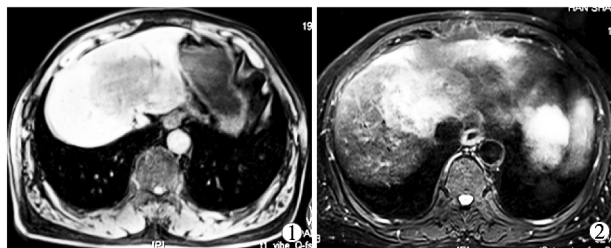
收集我科介入病房 2012 年 5 月至 2015 年 6 月诊断并收治的中晚期肝癌患者 31 例。其临床诊断标准参考我国肝癌规范共识^[4],不能明确诊断者采用经皮穿刺活检病理证实。患者入组标准:①临床或病理诊断明确的肝癌,初治、复治患者均可;②分期为巴塞罗那 B、C 期,单个病灶直径或多个病灶直径相加 ≥ 3 cm;③治疗前 1 周内未接受化疗、放疗和分子靶向治疗者;④预计生存期在 3 个月以上;⑤体力状况尚好,Karnofsky 评分 ≥ 70 分;⑥肝功能分级为 Child-Pugh A、B、C 级。排除标准:①妊娠、哺乳期或育龄期妇女患者;②巴塞罗那分期 A、D 期;④血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 者;⑤急性感染或慢性感染急性期;⑥精神异常或有精神病史且不能自主配合者。本研究经过我院伦理委员会批准并在其监督下予以实施,所有患者在术前均予以充分告知并签署知情同意书。

共收集符合上述条件的患者 31 例,其中男 28 例,女 3 例;平均年龄 64.3 岁;AFP >400 ng/ml 者 11 例;伴有乙型肝炎者 28 例;肿瘤平均直径 (91.15 ± 32.42) mm;瘤灶单发者 21 例,多发者 10 例;肝功能分级:Child A 级 12 例,B 级 16 例,C 级 3 例;门静脉受侵者 5 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 采用经肿瘤供血动脉灌注重组人 p53 腺病毒注射液(rAd-p53)与碘化油栓塞的方法进行。术前行 MRI 检查评估肿瘤基本状况(图1)。介入手术均采用改良 Seldinger 法经股动脉穿刺插管,首先选择腹腔动脉和肠系膜上动脉造影,了解

肿瘤血供情况。随后采用微导管超选到肿瘤供血动脉,将 rAd-p53 经导管缓慢注入,然后根据瘤灶部位、大小、数目将 10~20 ml 超液态碘化油在 DSA 透视下于肿瘤供血动脉注入进行栓塞,间隔 4 周左右再次进行同样介入手术治疗。



①②分别为 T1WI 和 T2WI 图像,肿瘤最大直径约为 71 mm

图 1 术前 MRI 评估肿瘤状况

1.2.2 疗效评估 首先评价患者术前、术后肿瘤直径、瘤灶数目、AFP、Child 分级、血常规、肝功能等变化,并进一步明确其对最终疗效的影响。术后 4 周复查肝脏 MRI,并按照改良实体瘤评价标准(mRECIST)对患者的近期疗效进行评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病灶稳定(SD)、病灶进展(PD)。最后对患者远期疗效的评估:每 2 个月对患者进行影像学复查,了解病灶复发情况,直至患者死亡或者病灶进展,若患者出现肿瘤复发、进展则再次给予介入治疗(随访 3~36 个月),并记录每例患者的总生存期(overall survival, OS)(定义为从患者纳入研究后第 1 次介入治疗至死亡时间)及疾病无进展生存率(progression free survival, PFS)(定义为从患者纳入研究后第 1 次介入治疗至疾病进展日期)。

1.3 统计方法

数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析,两样本均数比较时,若符合正态分布且方差齐性,则采用 t 检验,否则用非参数检验,以上检验中,当 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后一般情况

患者术前和术后一般情况数据进行比较,发现术前、术后患者肿瘤直径、AFP 含量、白细胞、血小

板、肝功能水平等统计结果如下(表 1)。

表 1 患者术前和术后一般情况比较管径

项目	术前	术后	P 值
肿瘤直径/mm	91.15±32.42	80.58±29.45	0.326
AFP 值/(μg/L)	9.79±1 146.35	5.30±862.42	0.018
白细胞/(×10 ⁹ /L)	5.80±3.48	7.20±3.54	0.625
血小板/(×10 ⁹ /L)	145.36±114.21	181.36±158.71	0.263
ALT/(U/L)	50.35±25.65	55.64±42.78	0.147
AST/(U/L)	64.15±38.29	75.21±49.46	0.121
总胆红素/(μmol/L)	17.63±10.13	23.86±21.41	0.182

2.2 近期疗效

术后分别于 3、6 和 12 个月利用 CR、PR、总有效率 (CR+PR)、SD 及 PD 评估近期疗效(表 2)。

表 2 患者术后近期疗效分析

近期评价指标	3 个月	6 个月	12 个月
完全缓解 (CR)	0	0	0
部分缓解 (PR)	18(58.1)	12(38.7)	9(29.0)
总有效率 (CR+PR)	18(58.1)	12(38.7)	9(29.0)
稳定 (SD)	10(32.3)	7(22.6)	10(32.3)
进展 (PD)	3(9.6)	12(38.7)	12(38.7)

2.3 远期疗效

对纳入的患者进行为期 3~36 个月的随访。结果显示患者平均生存时间为(11.14±8.25)个月,患者的生存分析如表 3 所示。

表 3 术后生存率分析

远期评价指标	总例数	生存例数	无进展生存率/%	生存率/%
半年生存率	31	24	38.7	77.4
1 年生存率	31	18	25.8	58.1
2 年生存率	31	6	12.9	19.3

2.4 并发症

最常出现的并发症是发热。发热患者 27 例(87.1%),腹痛 5 例(16.1%),恶心 7 例(22.6%),呕吐 5 例(16.1%),乏力 7 例(22.6%)。对于白细胞减少、血小板减少、肝功能损伤等并发症均较少出现。这些并发症经对症处理后 1 周左右均明显缓解。患者均未出现因治疗及药物反应等导致的死亡及严重不良事件。

3 讨论

根据肝癌治疗指南,TACE 是中晚期肝癌的主要治疗方案^[5]。却是一种姑息性治疗的方法,常在术后短期内出现肿瘤复发,需要进行多次介入治疗。多次 TACE 导致肝功能损伤及耐药反应,术后造成的局部缺血缺氧的状态进一步促进肿瘤血管新生以及肿瘤复发^[6]。因此,迫切需要寻找新的治疗方案

以提高中晚期肝癌患者的生存率及生活质量。

众所周知,p53 是抑癌基因,调控肿瘤细胞的凋亡及坏死过程。研究证明在肝癌中 p53 突变率高达 61%^[7]。Jeng 等^[8]证实突变型 p53 基因的生物学行为与肝癌的侵袭性及术后复发密切相关。Chen 等^[9]研究报道突变型 p53 基因在复发型肝癌中表达频率较高,并且存在突变型 p53 基因的肝癌复发周期明显比野生型的要短,这也进一步证明突变型 p53 基因在肝癌的发病及复发进展中起到了至关重要的作用。许多学者也认为 p53 基因可用于肝癌治疗和术后预测靶点^[10-11]。但是,其载体及传输方式成为临床应用中亟需解决的关键问题。

rAd-p53 是由 5 型腺病毒载体与人 p53 基因重组而成的国内第一个肿瘤基因治疗制品^[12],研究表明 p53 基因指导合成 P53 蛋白,在受到 DNA 损伤等刺激时,P53 蛋白表达量升高,发挥细胞增殖调控作用,抑制细胞分裂,诱导细胞凋亡^[13-14]。有望对肝癌的基因治疗起到推动作用^[15-16]。但是,将基因选择性导入肿瘤组织的有效率太低。其中重要的因素是基因的交付系统。现主要的交付技术是静脉注射与肿瘤内注入,但该药物大量进入血液循环后易引起发热、感染等并发症^[17]。因此,本研究主要采用经肿瘤供血动脉灌注给药的方式,使基因药物 rAd-p53 于肿瘤供血动脉直接进入瘤内,且在瘤内均匀分布,最大程度进入瘤细胞内,在经动脉灌注基因药物后,采用碘化油进行肿瘤栓塞处理,阻断肿瘤血液供应,阻止药物流出,延长药物在瘤内滞留时间,增强抗肿瘤效果。

本研究结果显示经动脉灌注 rAd-p53 联合碘化油栓塞是一种安全、有效的治疗中晚期肝癌的方法。本组 31 例患者参与此项临床研究,术前术后患者的一般情况比较显示患者血液中 AFP 含量较术前明显降低,但是肿瘤直径未见明显缩小。可能因为该组患者肿瘤初始直径较大,平均约为(91.15±32.42)mm 治疗,此法仍为姑息性治疗,很难在短时间内使巨大肿瘤直径出现明显缩小,但是 AFP 明显下降及影像学检查均提示肿瘤组织坏死明显,可推测肿瘤细胞大量死亡。并且术前术后患者白细胞、血小板、ALT、AST 及总胆红素比较均无明显统计学差异,说明该治疗方法对于患者血液一般情况及肝功能无明显影响。从该组患者近期疗效评价可以得出 31 例患者共进行 76 次(平均 2.4 次)介入治疗。随访 3~36 个月,术后 3、6、12 个月 CR 均为 0,PR 分别为 58.1%、38.7%、29%,总有效率 58.1%、38.7%、

29%。远期疗效评估可以得出 6 个月、1 年及 2 年的 OS 分别为 77.4%、58.1%、19.3%。6 个月、1 年及 2 年的 PFS 分别为 38.7%、25.8%、12.9%。虽然与文献报道的 1 年、2 年的总生存率 81.5% 和 56.9% 以及无进展生存期 63.9% 和 35.0% 的差异不大^[15], 但本研究中入组患者大多处于 Child-Pugh B 级及巴塞罗那分期中 B、C 期的肝癌患者, 且 C 期患者较多、平均年龄明显偏大、病灶多发、部分存在门静脉侵犯。此外, 患者术后无明显严重并发症, 存在 27 例 (87.1%) 患者出现发热, 5 例 (16.1%) 腹痛, 7 例 (22.6%) 恶心, 5 例 (16.1%) 呕吐, 7 例 (22.6%) 乏力, 考虑为常见的药物反应及栓塞后的反应。其中发热主要因为 rAd-p53 注射 3 h 后出现 P53 蛋白表达引起体内免疫应答反应的结果, 术后 5 d 随着 P53 蛋白表达逐渐降低, 发热症状明显消退。以上术后症状经对症处理后 1 周内均消失。此研究表明经动脉灌注 rAd-p53 基因药物联合碘化油栓塞是治疗中晚期肝癌的安全有效的方法, 但是仍存一些问题需要进一步实验证实。首先, 本研究为回顾性非随机实验, 其结果可能存在选择偏差。其次, 多因素影响患者的生存期, 且本研究样本偏少, 仍需要大样本前瞻性随机实验进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] Pinter M, Hucke F, Graziadei I, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib[J]. Radiology, 2012, 263: 590-599.
- [3] Choi J, Shim JH, Shin YM, et al. Clinical significance of the best response during repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60: 1212-1218.
- [4] Boerman OC, Koppe MJ, Postema EJ, et al. Radionuclide therapy of cancer with radiolabeled antibodies[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2007, 7: 335-343.
- [5] 刘会春. 中国原发性肝癌治疗指南解读[J]. 肝胆外科杂志, 2013, 21: 12-14.
- [6] Xiao EH, Guo D, Bian DJ. Effect of preoperative transcatheter arterial chemoembolization on angiogenesis of hepatocellular carcinoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15: 4582-4586.
- [7] Hsia CC, Nakashima Y, Thorgeirsson SS, et al. Correlation of immunohistochemical staining and mutations of p53 in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2000, 7: 353-356.
- [8] Jeng KS, Sheen IS, Chen BF, et al. Is the p53 gene mutation of prognostic value in hepatocellular carcinoma after resection?[J]. Arch Surg, 2000, 135: 1329-1333.
- [9] Chen GG, Merchant JL, Lai PB, et al. Mutation of p53 in recurrent hepatocellular carcinoma and its association with the expression of ZBP-89[J]. Am J Pathol, 2003, 162: 1823-1829.
- [10] Qin LX, Tang ZY, Ma ZC, et al. P53 immunohistochemical scoring: an independent prognostic marker for patients after hepatocellular carcinoma resection[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8: 459-463.
- [11] Sheen IS, Jeng KS, Wu JY. Is p53 gene mutation an indicator of the biological behaviors of recurrence of hepatocellular carcinoma? [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9: 1202-1207.
- [12] Peng Z. Current status of gendicine in China: recombinant human Ad-p53 agent for treatment of cancers[J]. Hum Gene Ther, 2005, 16: 1016-1027.
- [13] Tu K, Zheng X, Zhou Z, et al. Recombinant human adenovirus-p53 injection induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cell lines mediated by p53-Fbxw7 pathway, which controls c-Myc and cyclin E[J]. PLoS One, 2013, 8: e68574.
- [14] Li X, Xiao S, Li Y, et al. Clinical antiangiogenic effect of recombinant adenovirus-p53 combined with hyperthermia for advanced cancer [J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25: 749-755.
- [15] Shen A, Liu S, Yu W, et al. P53 gene therapy-based transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30: 1651-1656.
- [16] Chen GX, Zhang S, He XH, et al. Clinical utility of recombinant adenoviral human p53 gene therapy: current perspectives[J]. Onco Targets Ther, 2014, 7: 1901-1909.
- [17] Guan YS, Liu Y, He Q, et al. p53 gene therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for HCC: one-year follow-up[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17: 2143-2149.

(收稿日期: 2015-07-23)

(本文编辑: 俞瑞纲)