

rAd-p53 联合化疗及局部热疗治疗恶性浆膜腔积液

汪海岩¹, 赵利红¹, 张敬川¹, 许统俭¹, 韩秋裕¹, 于大海²

(1.徐州医学院附属医院, 江苏 徐州 221006; 2.徐州市中心医院, 江苏 徐州 221009)

摘要: [目的] 探讨浆膜腔内灌注重组人 p53 腺病毒注射液 (rAd-p53) 及顺铂联合区域热疗治疗恶性浆膜腔积液的临床疗效及毒副作用。[方法] 60 例恶性浆膜腔积液患者随机分为 2 组, 观察组 30 例每周腔内注射 rAd-p53 2 支 (1×10^{12} vp/支), 72h 后腔内再注入顺铂 60mg, 连用 2 周, 1h 后行局部热疗 1h, 热疗 2 次/周, 共 8 次, 4 周后评价疗效及不良反应。对照组除不给予 rAd-p53 外, 腔内化疗、热疗与观察组相同。[结果] 观察组有效率 (CR+PR) 为 86.7%, 对照组为 60.0% ($P=0.01$)。观察组生活质量改善率明显优于对照组 (70% vs 30%, $P=0.006$)。观察组治疗后免疫功能未受损害。观察组不良反应主要为自限性发热。[结论] 腔内 rAd-p53 联合化疗及局部热疗控制恶性浆膜腔积液安全有效, 疗效确切, 同时可改善患者生活质量。

关键词: 重组人 p53 腺病毒注射液; 恶性浆膜腔积液; 化疗; 局部热疗

中图分类号: R730.5; R730.6 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2012)09-0717-04

rAd-p53 Combined with Chemotherapy and Local Thermotherapy for Patients with Malignant Serosal Cavity Effusion

WANG Hai-yan, ZHAO Li-hong, ZHANG Jing-chuan, et al.

(The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the response and toxicity of intraperitoneal recombinant adenovirus p53 injection (rAd-p53) and cisplatin combined with local thermotherapy for malignant serosal cavity effusion. [Methods] Sixty cases with malignant serosal cavity effusion were randomly divided into two groups. Patients in observation group ($n=30$) received intracavitary administration of rAd-p53 $2 \times (1 \times 10^{12}$ vp per piece), cisplatin 60mg 72h later intraperitoneal injection weekly for 2 weeks, then thermotherapy was operated twice a week, a total of 8 times underwent. Patients in control group ($n=30$) were given the same regimens as observation group except rAd-p53. [Results] The response rate (CR+PR) of observation group and control group was 86.7% and 60.0% respectively ($P=0.01$). The quality of life improvement rate in observation group was significantly higher than that in control group (70% vs 30%, $P=0.006$). The immunity of patients in observation group was unimpaired. The unique toxicity of observation group was transient fever. [Conclusion] rAd-p53 combined with chemotherapy and local thermotherapy for malignant serosal cavity effusion is safe and effective, and can improve the quality of life.

Key words: recombinant human p53 adenovirus injection; malignant serosal cavity effusion; chemotherapy; local thermotherapy

恶性浆膜腔积液为晚期肿瘤患者常见合并症之一, 包括恶性胸腔积液、腹腔积液和心包积液, 发生率约 45%。因大量癌性积液可引起呼吸、循环等系

统功能障碍, 生存质量明显下降, 严重者可危及生命。因此, 有效控制恶性浆膜腔积液是肿瘤多学科治疗中的重要环节之一。本研究采用浆膜腔内灌注重组人 p53 腺病毒注射液 (rAd-p53) 及顺铂 (CDDP) 联合局部热疗治疗恶性浆膜腔积液, 现报告如下。

收稿日期: 2012-02-28; 修回日期: 2012-05-07

通讯作者: 汪海岩, E-mail: xzhaiyan68@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009年7月至2012年1月徐州医学院附属医院肿瘤科及相关科室收治的恶性浆膜腔积液患者60例,男性32例,女性28例,年龄36~75岁,中位年龄55.5岁。所有患者均经病理组织学、细胞学及影像学检查证实为恶性浆膜腔积液,心、肝、肾功能正常,预计生存期>3个月,并签署知情同意书。将患者随机分为观察组、对照组各30例。观察组男性14例,女性16例,平均年龄42.1±13.4岁;肺癌8例,胃癌8例,乳腺癌3例,卵巢癌4例,胰腺癌4例,原发灶不明3例;胸水12例,腹水18例。对照组男性12例,女18例,平均年龄40.5±15.0岁;肺癌11例,胃癌6例,乳腺癌4例,卵巢癌5例,十二指肠癌3例,原发灶不明1例;胸水13例,腹水17例。两组年龄、性别等基线资料有可比性。

1.2 重组人 p53 腺病毒注射液

rAd-p53 由深圳赛百诺基因技术有限公司提供,规格:1×10¹²vp/支。置于-20℃保存,使用时取出,室温静置溶化,2ml 生理盐水稀释,浆膜腔内注射。

1.3 治疗方法

全部患者按常规进行胸腹腔穿刺并置管,尽量抽净胸水,引流干净腹水(第一次抽胸水不超过1 000ml,当腹水大量时,不应一次引流干净,以免发生低血压和休克)。观察组:重组人 p53 腺病毒注射液2支(1×10¹²vp/支)溶于1 000ml 0.9%氯化钠溶液中,室温下通过导管灌入胸腔或腹腔,同时灌注氟美松10mg减轻药物对胸腹膜的刺激。灌注后,嘱患者每15min变换一次体位,以利药物均匀分布。72h后,将CDDP 60mg融于500ml 0.9%氯化钠溶液中,通过导管注入胸腹腔,同样给予氟美松10mg灌注,并嘱患者变化体位。1h后行患侧胸腔及腹部深部热疗。第2周重复灌注1次。采用KJ-9000型肿瘤深部微波热疗机,频率433MHz,病灶温度达42℃,维持1h,2次/周,共8次,后2周仅行热疗。4周后观察疗效。每次灌注药物前均查血常规、肝肾功能、电解质、心电图等。对照组除不用rAd-p53外,其余治疗同观察组。治疗前及治疗4周后分别检测淋巴细胞亚群。

1.4 评价标准

胸腹水吸收情况:参照Ostrowski MJ制订的标

准评价体腔积液的疗效,完全缓解(CR):体腔积液完全吸收并维持1个月以上;部分缓解(PR):体腔积液减少50%以上,症状明显改善,维持1个月以上不再抽液;稳定(SD):体腔积液减少50%以下,症状无改善,1个月以内需再次抽液者;进展(PD):体腔积液继续迅速产生。CR、PR合计为有效。

生活质量:主要以体能状况改善情况来评判患者的生活质量,KPS评分治疗后较治疗前增加≥10分者为改善,减少≥10分者为下降,其他为稳定。

免疫功能:采用流式细胞术检测淋巴细胞亚群分类以评价治疗前后患者的免疫功能,主要指标为CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺值。

不良反应:依据WHO抗癌药物不良反应的分级标准分为I~IV级。

1.5 统计学处理

使用SPSS16.0统计软件处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,定性资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

观察组30例中,CR 12例,PR 14例,SD 3例,PD 1例,有效率86.7%(26/30);对照组30例中,CR 8例,PR 10例,SD 5例,PD 7例,有效率为60.0%(18/30);观察组有效率显著高于对照组($\chi^2=11.369$, $P=0.01$)。见表1。

表1 两组患者疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
观察组	30	12	14	3	1	86.7
对照组	30	8	10	5	7	60.0

2.2 生活质量

观察组生活质量改善21例,改善率为70.0%;对照组改善9例,改善率为30.0%。观察组生活质量改善率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=10.200$, $P=0.006$)。见表2。

表2 两组患者生活质量变化

组别	例数	改善	稳定	下降	改善率(%)
观察组	30	21	7	2	70.0(21/30)
对照组	30	9	13	8	30.0(9/30)

2.3 T 细胞亚群

两组治疗后均见 CD8⁺细胞上升,CD4⁺/CD8⁺比值下降,但观察组患者治疗前后差异无统计学意义($P=0.069$; $P=0.333$),而对照组治疗后细胞免疫功能下降明显($P=0.039$; $P=0.03$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 T 细胞亚群的变化

细胞亚群	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD4 ⁺	37.23±5.32	33.82±5.14	34.24±5.34	32.54±5.21
CD8 ⁺	25.33±3.05	28.67±3.51 ^{a1}	26.77±4.28	37.33±1.53 ^{b1}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.43±0.58	1.20±0.10 ^{a2}	2.81±0.19	1.21±0.10 ^{b2}

治疗前后组内比较, a1: $P=0.069$, a2: $P=0.333$; b1: $P=0.039$, b2: $P=0.03$

2.4 不良反应

所有患者均未见Ⅲ级及以上不良反应。两组均有Ⅰ、Ⅱ度恶心呕吐及骨髓抑制,轻度胸痛、腹痛,观察组特有的不良反应主要为发热,发生率为 79%,患者多数可自行缓解,少数用退热药后很快恢复,无过敏反应。治疗前后血、尿及肝肾功能无明显改变。

3 讨 论

恶性浆膜腔积液为晚期肿瘤患者常见合并症之一,预后差,局部治疗仍然为目前最有效的缓解办法。治疗的主要目的在于有效地控制积液,缓解症状,提高生存质量,延长生存期。但单纯灌注化疗疗效有限,本研究联合了化疗、基因治疗及热疗,以期提高恶性浆膜腔积液的局部控制率。

化疗联合热疗已被大量研究证实其具有局部高效药代动力学优势。研究表明,合理有效地利用热疗,可明显提高常规治疗手段如放疗、化疗不敏感的肿瘤局部控制率,进一步提高治愈率和生存率。同时,热疗在不增加现有毒性反应的基础上,可以有效地缓解全身症状,增加机体免疫力,热疗与化疗药物联合应用有增敏和协同作用^[1,2]。

基因治疗是近年兴起的肿瘤治疗方法,p53 基因是研究最多的肿瘤抑制基因。以 E1 区复制缺陷的腺病毒 5 型为载体,将人类 wtp53 基因导入肿瘤细胞进行肿瘤治疗的重组人 p53 腺病毒注射液(rAd-p53, Gendicine),是深圳赛百诺基因技术有限公司研发的全球第一个获得政府批准进入临床肿瘤的基因治疗类新药,它是一种经过重组的携带人

p53 基因的复制缺陷型腺病毒。rAd-p53 可以有效地将人野生型 p53 基因转入肿瘤细胞内,进而引起肿瘤细胞凋亡,或使肿瘤细胞处于严重冬眠状态,而不伤害正常细胞^[3,4]。目前 rAd-p53 在临床上被广泛用于多种肿瘤的治疗,显示出很好的临床疗效和良好的安全性,并对放化疗有协同疗效,特别对放化疗无效的肿瘤病例也有效果,可降低放化疗毒副反应,生活质量高^[5-8]。与放疗化疗及热疗结合,有明显的增效作用^[9-11],但其在治疗恶性浆膜腔积液方面的报道较少。

本研究中,观察组采用 rAd-p53、CDDP 胸腹腔灌注联合胸腹部局部热疗(依据刘纯一^[11]研究,我们采用先灌注化疗后热疗的方法),取得了较好的近期疗效。恶性浆膜腔积液控制的总有效率为 86.7%,与李会兰等^[10]、秦苑等^[12]报道相似。对照组采用 CDDP 胸腹腔灌注,再联合局部热疗,浆膜腔积液近期控制有效率为 60.0%,低于类似报道^[13]。本研究观察组的有效率明显高于对照组,且生活质量的改善明显优于对照组,提示浆膜腔内灌注 CDDP 和 rAd-p53 联合热疗有协同作用,原因可能与 rAd-p53 能同时促进肿瘤细胞凋亡,同时提高化疗及热疗敏感性有关^[10,13,14]。治疗前患者 KPS 评分普遍偏低,治疗后改善率达 70.0%,表明随着疗效的出现,患者的全身状况得到了显著改善。

基础研究显示,p53 基因的 72 号密码子编码的多样性可以调节 NF-κB 的活性和基因的反式激活,NF-κB 属于 Rel 家族的转录因子,主要涉及免疫应答和炎症反应^[15]。本研究发现,观察组治疗后细胞免疫功能未受损害,而对照组治疗后 CD4⁺/CD8⁺下降,免疫功能受到损害。提示基因治疗联合化疗及热疗保护了患者的免疫功能,此种联合治疗是安全的。

虽然相关研究显示:wtp53 作为治疗基因只能抑制肿瘤细胞的生长,并不能逆转细胞的恶性程度^[16]。但是我们试验得出:观察组达到 CR 的 12 例患者中,有 8 例患者胸腹水在 3 个月内没有再出现,表明 rAd-p53 注射液的疗效确切。各肿瘤病种之间浆膜腔积液的控制率没有差异,说明此种方法可适用于各种恶性肿瘤引起的浆膜腔积液的治疗。观察组特有的不良反应主要为自限性发热,仅偶需退热药,副

作用小。

本研究提示,重组人 p53 腺病毒注射液胸腹腔灌注联合局部热疗、化疗治疗恶性浆膜腔积液局部控制率高,安全有效,值得进一步临床研究推广,也为恶性浆膜腔积液的联合治疗提供了新思路。

参考文献:

- [1] 彭楠,赵彼得.临床肿瘤热疗 [M]. 北京:人民军医出版社, 2002.11.
- [2] 周继昌.实用肿瘤内科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2003.164.
- [3] 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.
- [4] 解春文,解春艳.重组人-p53 腺病毒注射液[J]. 中外医疗, 2008, 27(17): 121.
- [5] 汪进良,焦顺昌.重组人 p53 腺病毒治疗肿瘤临床研究进展[J]. 中国实用医药, 2008, 3(1): 139.
- [6] Huang PI, Chang JF, Krin DH, et al. Targeted genetic and viral therapy for advanced head and neck cancers [J]. Drug Discov Today, 2009, 14(11-12): 570-578.
- [7] 刘积良,田耕,金花,等.重组人 p53 腺病毒联合 5-氟尿嘧啶治疗恶性腹腔积液[J]. 实用临床医学, 2008, 9(2): 18-20.
- [8] 马洁韬,韩琤波,邹华伟.重组人 p53 腺病毒联合香菇多糖治疗癌性浆膜腔积液[J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(10): 699-700.
- [9] 肖绍文,刘长清,孙艳,等.重组人 p53 基因联合放疗和热疗治疗晚期软组织内瘤的临床观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(1): 65-67.
- [10] 李会兰,曹信杰,张颖,等.重组人 p53 腺病毒注射液、DDP、5-Fu 腔灌注联合热疗治疗恶性腹腔积液临床观察 [J]. 河北医药, 2010, 32(14): 1862-1863.
- [11] 刘纯一.体外高频热疗在不同时机对恶性胸腹积液治疗的疗效观察[J]. 河北医药, 2009, 31(21): 2928-2929.
- [12] 秦苑,任东.腹腔内灌注重组人 p53 腺病毒注射液及顺铂结合局部亚高温热疗治疗恶性腹水观察[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(13): 15-17.
- [13] 张林,王先升.射频热疗联合顺铂腹腔注入局部治疗恶性腹腔积液临床疗效观察[J]. 中国辐射卫生, 2005, 14(3): 219.
- [14] 刘都户,刘文超,范黎,等.今又生联合热疗治疗浆膜腔恶性积液近期疗效[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(14): 1108-1109.
- [15] Wang Y, Suh YA, Fuller MY, et al. Restoring expression of wild-type p53 suppresses tumor growth but does not cause tumor regression in mice with a p53 missense mutation[J]. Clin Invest, 2011, 121(3): 893-904.
- [16] Frank AK, Leu JI, Zhou Y, et al. The codon 72 polymorphism of p53 regulates interaction with NF- κ B and transactivation of genes involved in immunity and inflammation[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(6): 1201-1213.