

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.015

## 食管癌内镜下注射重组人 p53 腺病毒联合化疗的临床疗效观察

崔红利,沈小春,王斌,刘海燕,王军,陈东风<sup>△</sup>

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科,重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 评价重组人 p53(rAd-p53)腺病毒注射液联合化疗治疗中晚期食管癌的疗效观察。**方法** 对 30 例食管癌患者进行了 rAd-p53 内镜下注射联合化疗(基因治疗联合化疗,GTCT 组)与 30 例食管癌单纯化疗(单纯化疗,CT 组)的对照临床观察。在 GTCT 组,每周 1 次行内镜下注射 rAd-p53 制剂  $1 \times 10^{12}$  VP/支共 4 次,同时结合化疗,口服替吉奥胶囊 50 mg,口服,2 次/d,d1-14 $\times$ 4。两组所用的化疗方案相同。**结果** GTCT 组和 CT 组治疗 4、8、12 周后有效率(完全缓解+部分缓解)分别 63%、77%、80%和 33%、37%、39%,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。GTCT 组在治疗过程中有 24 例出现自限性发热,其他无明显不良反应。**结论** rAd-p53 联合化疗治疗食管癌有较好疗效,临床使用安全,不良反应轻微。

**[关键词]** 食管肿瘤;基因治疗;化疗;内镜下瘤体内注射**[中图分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)20-2780-02

The efficacy of a therapeutic modality combining human recombinant p53 adenovirus with chemo therapy against middle or late stage esophageal cancer

Cui Hongli, Shen Xiaochun, Wang Bin, Liu Haiyan, Wang Jun, Chen Dongfeng<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology and Liver Disease, Daping Hospital, Research Institution of Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the efficacy of a therapeutic modality combining human recombinant p53 adenovirus (rAd-p53) with chemo-therapy against middle or late stage esophageal cancer. **Methods** Sixty patients with esophageal cancer were recruited and randomly treated with endoscopic rAd-p53 gene therapy and chemo therapy (GTCT group, 30 participants), or only chemo therapy (CT group, 30 ones). The CT patients were treated with S 1 capsule 50 mg, twice a day (d1-14 $\times$ 4). The GTCT patients were given endoscopic intratumor injection of  $1 \times 10^{12}$  VP/single rAd p53 for four weeks (once a week) as well as the same schedule of chemo therapy. **Results** The response rates (including complete response and partial response) were 63%, 77%, and 80% for GTCT patients, and 33%, 37%, and 39% for CT ones at 4th, 8th, or 12th weeks respectively. Although self limiting fever was observed in 24 GTCT patients, no other significant side effect was observed in this group. **Conclusion** Combination therapy using rAd-p53 and chemo therapy is effective, safe and has minimal side effect for patients with esophageal cancers.

**[Key words]** esophageal neoplasms; gene therapy; chemo therapy; endoscopic intratumor injection

手术是食管癌主要治疗手段,但能行根治手术者仅占 1/3,放疗是不能手术或不愿手术的食管癌患者的“标准治疗模式”。近年来随着消化内镜诊治技术的迅速发展,越来越多的早期食管癌得到诊断和内镜治疗,但中晚期食管癌治疗效果仍不甚满意,食管癌组中 p53 的突变比率较高,p53 蛋白表达阳性率高达 83%,因此采用腺病毒介导 p53 基因治疗食管癌已在临床开始应用<sup>[1-2]</sup>。

本文对中晚期食管癌不能(患者经费少及了解手术预后不佳)或不愿手术者,免疫组织化学检测 p53 基因表达均阳性,因此行化疗联合 p53 腺病毒内镜下治疗临床疗效进行评价。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 60 例患者均经病理学诊断为食管鳞状细胞癌;患者不能手术或不愿手术;无穿孔前征象(包括龛影、穿透性溃疡、扭曲成角);肝肾功能及血常规均在正常范围;无严重内科疾患;未接受过放疗或化疗;签署知情同意书,并通过医院伦理批准。将患者分为基因治疗加化疗组(GTCT 组)30 例和单纯化疗组(CT 组)30 例,两组患者的性别构成、年龄、临床分期差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**1.2 方法** GTCT 组患者均行内镜下瘤体内注射 p53 基因<sup>[3-4]</sup>(深圳赛百诺公司,规格:  $1 \times 10^{12}$  VP/支)治疗联合化疗

(口服替吉奥,山东新时代,规格:25 mg $\times$ 36 粒),50 mg,口服,2 次/d,d1-14 $\times$ 6,内镜下瘤体内注射 1 次/周 $\times$ 4,剂量:对长径小于或等于 4 cm,用今又生 1 支,用生理盐水稀释到 2 mL;对长径大于 4 cm 的肿瘤,用今又生 2 支,稀释到 4 mL。CT 组单纯采用化疗,两组化疗剂量和方法相同。内镜治疗结束 4、8、12 周后,用内镜及计算机断层扫描随访复查,并按 RECIST 标准评价治疗效果。完全缓解(CR):肿瘤病灶消失,并维持 4 周;部分缓解(PR):肿瘤缩小 40%以上,并维持 4 周;病变进展(PD):肿瘤病灶增加 10%,病灶增加前为非 CR/PR/PD;稳定(SD):非 PR/PD。

表 1 食管癌 GTCT 组与 CT 组病例构成( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 病例数(n) |    | 年龄(岁)           | 临床分期(n) |    |     |    |
|--------|--------|----|-----------------|---------|----|-----|----|
|        | 男      | 女  |                 | I       | II | III | IV |
| GTCT 组 | 18     | 12 | 42.6 $\pm$ 23.0 | 0       | 6  | 21  | 3  |
| CT 组   | 14     | 16 | 48.5 $\pm$ 26.0 | 0       | 4  | 18  | 8  |

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,行  $t$  检验,计数资料以率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 2 食管癌 GTCT 组与 CT 组疗效比较[n(%)]

| 组别     | 瘤灶数<br>(n) | 4 周   |        |        |       | 8 周   |        |        |       | 12 周  |        |        |       |
|--------|------------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|
|        |            | CR    | PR     | SD     | PD    | CR    | PR     | SD     | PD    | CR    | PR     | SD     | PD    |
| GTCT 组 | 30         | 4(13) | 15(50) | 5(17)  | 6(20) | 5(17) | 18(60) | 5(17)  | 2(7)  | 6(20) | 18(60) | 4(13)  | 2(7)  |
| CT 组   | 30         | 0(0)  | 10(33) | 13(43) | 7(23) | 2(7)  | 9(30)  | 12(40) | 7(23) | 2(6)  | 10(33) | 14(47) | 4(13) |

## 2 结 果

**2.1 两组治疗效果比较** 两组疗效比较 GTCT 组和 CT 组治疗后,GTCT 组患者肿瘤明显消退,4、8、12 周有效率(CR+PR)分别为 63%、77%、80%,CT 组治疗后 4、8、12 周有效率为 33%、37%、39%,两组患者治疗 4、8、12 周有效率差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );肿瘤完全消退率(CR)GTCT 组为 13%、17%、20%,CT 组为 0%、7%、6%,GTCT 组与 CT 组疗效在治疗 4、8、12 周后比较 CR 率,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2、图 1。



A: 治疗前;B: 治疗 4 周后。

图 1 GTCT 组治疗前后内镜检查结果

**2.2 两组不良反应比较** GTCT 组 30 例患者均完成上述治疗,每例患者基因治疗次数 4 次。其中有 24 例患者瘤内注射 p53 基因后 1~2 d 出现发热,体温在 38~39℃,常规对症降温处理,其中 16 例予以地塞米松 5 mg 加入 5% 糖盐水 500 mL 中静脉滴注 1~2 d,体温均降至正常。30 例患者治疗后,有 21 例注射部位一过性疼痛外,无其他不良作用(出血、穿孔、肝功、肾功损害)。

## 3 讨 论

食管癌是常见恶性肿瘤,我国以南方为高发区,手术和放疗是主要手段,但约 80% 患者诊断时已是中晚期,失去根治手术机会,放化疗是临床上重要的治疗手段,但食管癌单纯放化疗的复发率高,生存率较低,5 年生存率约为 6%~10%,所以如何提高其放化疗效果是近年来的研究重点<sup>[5]</sup>。

各国学者不断研究食管癌的有效治疗方法,以期改善食管癌患者的生活质量和延长生存期。在很长的一段时间里,手术和放疗是食管癌的标准治疗方法,化疗相对手术和放疗在食管癌的治疗起步较晚,主要原因是传统的化疗药物对食管癌不敏感,疗效较差。随着新药在食管癌的研究取得了令人鼓舞的结果,化疗在食管癌的应用越来越广泛,涉及新辅助放化疗、新辅助化疗和姑息化疗等。食管癌姑息化疗目前尚无标准方案,最常用的药物是 DDP,其次是 5-FU、PTX、丝裂霉素(MMC)、博来霉素(BLM)等。其中临床应用较广的是 5-FU 和 DDP 为基础方案,二者联合的有效率为 25%~35%。主要不良反应是黏膜炎和骨髓抑制。近年来一些新抗癌药物联合化疗在晚期食管癌治疗中显示出一定的疗效,如分子靶向药物在乳腺癌、头颈部癌、大肠癌等肿瘤的应用,有了较好的疗效,使得肿瘤治疗进入了新的领域<sup>[6-8]</sup>。研究表明,表皮生长因子(EGFR、HER-2)和血管内皮生长因子(VEGF)及 p53 在食管癌中均有不同程度的高表达,鉴于此以 p53 为靶点的基因治疗已开始应用于临床,这与食管癌的预后可能有一定的关系。

本组资料中 30 例患者内镜下采用 rAd-p53 多点瘤组织内注射,根据 p53 蛋白感染半径为 6 mm,故镜下注射采用每 6~10 mm 为一个注射点,每例患者根据肿瘤大小每次注射 4~6 个点,GTCT 组 30 例患者瘤体注射以后局部有少量渗血给予 1:1 000 去甲肾上腺素局部喷洒观察及氩气刀凝固止血效果满意。所有患者镜下治疗后约 4 h 可进全流质饮食。从笔者的经验看内镜下注射操作简单,无明显并发症,患者接受度高、耐受性及依从性好。

采用重组人 p53 镜下瘤体内注射联合化疗 4、8、12 周的有效率均较 CT 组显著提高,CR 也明显增加,其发挥杀灭肿瘤细胞的机制可能有:(1)作为世界上第一个获得批准临床使用的抗肿瘤基因药物<sup>[9]</sup>,它是以腺病毒为载体介导 p53 基因进入肿瘤细胞内,然后大量表达 p53 蛋白,特异性地引起肿瘤细胞凋亡坏死;(2)重组腺病毒颗粒还可通过激活免疫及调节神经-内分泌系统从而发挥杀伤肿瘤细胞的作用,同时还有拮抗放/化了不良反应(严重胃肠道反应和骨髓抑制等)<sup>[10-11]</sup>。本研究还发现,在 GTCT 组 8、12 周有效率虽较 4 周时进一步升高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这提示延长重组人 p53 瘤体内注射是否会进一步显著提高食管癌的有效率,值得进一步研究,但因其价格昂贵临床难以实施<sup>[12]</sup>。

综上所述,内镜下瘤内注射重组人 p53 腺病毒注射液联合化疗对不能手术的食管癌患者安全有效,且又有明显的化疗协同作用,是一种可选择的新的临床治疗手段。目前因为本组病例数较少,长期生存结果正在随访,还有待于扩大样本量进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] Zhang SW, Xiao SW, Lv YY. Thermosensitized effects of adenovirus-mediated p53(Adp53): preclinical study and a phase II clinical trial in China [J]. Jap J Hyperthermic Oncol, 2003, 19(3): 141-149.
- [2] Peng ZH. The current status of recombinant human rAd-p53 injection (Gendicine) in China [J]. Human Gene Therapy, 2005, 16(9): 1013-1024.
- [3] Kawahira H, Matsushita K, Shiratori T, et al. Viral shedding after p53 adenoviral gene therapy in 10 cases of esophageal cancer [J]. Cancer Sci, 2010, 101(1): 289-291.
- [4] Hoshino I, Matsubara H, Akutsu Y, et al. Role of histone deacetylase inhibitor in adenovirus-mediated p53 gene therapy in esophageal cancer [J]. Anticancer Res, 2008, 28(2A): 665-671.
- [5] Wang JH, Jia ZH, Wang XQ, et al. A study of the expression of p53 in posttransfection cells with rAdp53 gene and inhibitory activity in vitro [J]. J Nanjing Med University, 2007, 21(2): 120-124.
- [6] Zhang YW. Transcatheter arterial embolization (TAE) combined with recombinant adenoviral (下转第 2784 页)

分析的研究报导均指出<sup>[16-17]</sup>,口服普萘洛尔治疗婴幼儿体表性血管瘤的疗效明确,不良反应少,较之糖皮质激素、放射核素、激光疗效及安全性方面优越;普萘洛尔联合常规治疗则可以明显提高疗效,缩短疗程,减少不良反应的发生。这与笔者的观察结果是一致的。

国内对普萘洛尔治疗 IH 的报道多仅限于临床总体疗效,观察例数少,疗程多靠临床经验估计,对不良反应观察较局限,一定程度上阻碍其临床推广。本次通过较大样本的观察,严格执行入选和排除标准,初步估算普萘洛尔治疗 IH 的疗程,对普萘洛尔的不良反进行了长期观察,对普萘洛尔治疗 IH 临床用药有一定的参考意义。

本研究不足之处在于仅观察了时间与疗效的关系,而在实际工作中影响疗效的因素很多,笔者将进一步寻找、扩大观察指标,期望找到能更全面评估疗效的方法。本研究观察随访时间仅有 12 个月,对普萘洛尔治疗 IH 的远期效果未能作出评估,对普萘洛尔是否能提高 IH 的治愈率未能进行观察。总之,普萘洛尔治疗 IH 疗效明确,安全性高,建议疗程 7 个月以上。

#### 参考文献

- [1] Léatuté-labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2649-2651.
- [2] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2001:1168-1169.
- [3] Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1997(99):1301-1308.
- [4] 朱依淳,殷明. 药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:111.
- [5] Greenberger S, Boscolo E, Adini I, et al. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(11):1005-1013.
- [6] Kleinman ME, Greives MR, Shurgin SS, et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12):2664-2670.
- [7] Przewratil P, Sitkiewicz A, Andrzejewska E. Local serum levels of vascular endothelial growth factor in infantile he-

mangioma: intriguing mechanism of endothelial growth [J]. *Cytokine*, 2010, 49(2):141-147.

- [8] Jinnin M, Medici D, Park L, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaig in infantile hemangioma[J]. *Nat Med*, 2008, 14(11):1236-1246.
- [9] Al-Wadei HA, Al-Wadei MH, Schuller HM. Prevention of pancreatic cancer by the beta-blocker propranolol[J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(6):477-482.
- [10] Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S, et al. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells[J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 53(5/6):200-208.
- [11] 吉毅,肖现民,李凯,等. 普萘洛尔对婴幼儿血管瘤内皮细胞增殖与凋亡的作用[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(1):1-6.
- [12] Zhang D, Ma Q, Shen S, et al. Inhibition of pancreatic cancer cell proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction; the study of beta-adrenoceptor antagonist's anticancer effect in pancreatic cancer cell[J]. *Pancreas*, 2009, 38(1):94-100.
- [13] Liao X, Che X, Zhao W, et al. Effects of propranolol in combination with radiation on apoptosis and survival of gastric cancer cells in vitro[J]. *Radiat Oncol*, 2010(5):98.
- [14] Peng Q, Liu W, Zhou F, et al. An experimental study on the therapy of infantile hemangioma with recombinant interferon  $\gamma$ [J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(3):496-501.
- [15] 崔党群. Logistic 曲线方程的解析与拟合优度测验[J]. *数理统计与管理*, 2005, 24(1):112-115.
- [16] 陈旭日,殷国前,吴留成,等. 口服普萘洛尔治疗国内婴幼儿体表性血管瘤近期疗效及安全性的系统评价[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2013, 24(5):281-285.
- [17] 乔星,马少林,秦涛,等. 普萘洛尔与糖皮质激素比较治疗婴幼儿血管瘤临床疗效的 Meta 分析[J]. *中国美容医学*, 2013, 10(22):1942-1946.

(收稿日期:2015-02-28 修回日期:2015-04-16)

(上接第 2781 页)

- human p53 gene in treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10):141-148.
- [7] Pan J. A phase II study of recombinant adeno-viral human p53 gene combined with radiotherapy in treatment of patients with locally advanced cervical carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5):135-139.
  - [8] Li L. Phase II study of recombinant adenoviral human p53 (rAd-p53) gene therapy combined with surgery in treatment of melanomas of oral mucosa [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 9(6):59-63.
  - [9] Tian G, Liu JL, Sui J, et al. A patient with huge hepatocellular carcinoma who had a complete clinical response to p53 gene combined with chemotherapy and transcatheter

arterial chemoembolization [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2009, 20(5):403-407.

- [10] Pan JJ, Zhang SW, Chen CB, et al. Effect of recombinant adenovirus-p53 combined with radiotherapy on long-term prognosis of advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *JCO*, 2009, 27(5):799-804.
- [11] Gua YS, Liu YA, Li SX. Successful management of post-operative revurrence of hepatocellular carcinoma with p53 gene therapy combining transarterial chemoembolization [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(24):3803-3805.
- [12] 张春珍,王俊生. 晚期食管癌化疗进展 [J]. *实用癌症杂志*, 2008, 23(6):679-680.

(收稿日期:2015-02-20 修回日期:2015-03-26)