

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.04.016

## 重组人 p53 腺病毒联合化疗对复发性卵巢癌临床疗效的评价

崔红梅, 关崇丽, 刘青, 李莲英(甘肃省妇幼保健院 妇产科, 甘肃 兰州 730050)

**[摘要]** **目的:**探讨重组人 p53 腺病毒注射液(rAd-p53)联合静脉化疗对复发性上皮性卵巢癌(recurrent epithelial ovarian carcinoma, REOC)的临床疗效。**方法:**选取甘肃省妇幼保健院妇产科 2007 年 7 月至 2011 年 12 月住院的 49 例 REOC 患者,其中 25 例在静脉化疗基础上加用 rAd-p53 治疗(联合组),24 例单纯进行静脉化疗(化疗组),比较两组患者近期、远期疗效及药物的不良反应。**结果:**3 个疗程治疗后,联合组 CA125 下降正常率高于化疗组(68.0% vs 33.3%,  $P=0.02$ );疾病控制率两组分别为 92.0% 与 87.5%, 差异无统计学意义( $\chi^2=1.03, P=0.59$ )。随访 5~41 个月(中位时间 26 个月),两组患者总生存期无明显差异(18.8 个月 vs 13.9 个月,  $P=0.051$ )。患者使用 rAd-p53 未发现严重的不良反应。**结论:**rAd-p53 联合化疗对于复发性 REOC 患者似乎有一定受益,无明显的不良反应,结果尚需要进一步在临床应用中得到验证。

**[关键词]** 重组人 p53 腺病毒注射;复发性上皮性卵巢癌;化疗;总体生存期

**[中图分类号]** R737.31; R730.54; R730.53 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2014)04-0450-05

## Outcome of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma following treatment with recombinant human adenovirus p53 combined with chemotherapy

Cui Hongmei, Guan Chongli, Liu Qing, Li Lianying (Department of Gynecology and Obstetrics, Gansu Provincial Maternity and Child-Care Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy of recombinant human adenovirus p53 (rAd-p53) combined with chemotherapy in patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma (REOC). **Methods:** Forty-nine patients with REOC were assigned into a combined-treatment group ( $n=25$ ) or a mono-chemotherapy group ( $n=24$ ). Patients in the combined-treatment group underwent chemotherapy plus 2 cycles of rAd-p53 (once a week for 8 weeks), while those in the mono-chemotherapy group received chemotherapy only. Patient outcomes and adverse events were compared between the two groups. **Results:** The combined-treatment resulted in a significant decrease in CA-125 levels after 3 cycles chemotherapy compared to the monotherapy ( $P=0.02$ ). There was no significantly difference in the disease control rate (92.0% vs 87.5%,  $P=0.59$ ), overall survival (39.6 versus 32.5 months,  $P=0.13$ ) between the two treatment regimens. No serious adverse events were observed in either of the two groups. **Conclusion:** Patients with REOC may benefit from chemotherapy combined with administration of rAd-p53, without concerns over adverse effects. This benefit needs to be further evaluated in more prospective trials.

**[Key words]** recombinant human adenovirus p53 injection (rAd-p53); recurrent epithelial ovarian carcinoma (REOC); chemotherapy; overall survival

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(4): 450-454]

基因治疗是恶性肿瘤治疗中的新方向。p53 是一类重要的抑癌基因,在多项离体及在体实验中已证实,野生型 p53 治疗恶性肿瘤有肯定疗效<sup>[1-2]</sup>。重组人 p53 腺病毒注射液(rAd-p53),商品名“今又生”,是世界上首个获准上市的肿瘤基因治疗药物<sup>[3-4]</sup>。本课题通过 rAd-p53 联合静脉化疗在复发性上皮性卵巢癌(recurrent epithelial ovarian carcinoma, REOC)患者中的临床研究,探讨该药在

此类患者中的应用价值,以期能发现有效治疗 REOC 的新辅助用药。

**[作者简介]** 崔红梅(1975-),女,甘肃省兰州市人,硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤的研究, E-mail: cuihm@yeah.net

**[通信作者]** 李莲英(Li Lianying, corresponding author), E-mail: gsfylly@163.com

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选自甘肃省妇幼保健院自 2007 年 7 月至 2011 年 12 月收治的 49 例 REOC 患者。患者纳入标准: 所有患者均接受了初次完整的肿瘤细胞减灭术并确诊手术病理分期在 III 级以上者, 有临床症状, 影像学诊断及血清标志物诊断为复发性卵巢上皮性癌<sup>[5]</sup>, 失去二次手术机会或患者拒绝接受二次手术者。排除标准: (1) 原发性双癌; (2) 严重肝、肾功能异常不能耐受化疗; (3) 合并有其他严重内科疾患者。本研究通过医院伦理审查委员会批准, 所有患者在纳入研究前均被充分告知本研究的目的及意义, 并签署知情同意书。

### 1.2 分组及治疗方法

研究对象按照自愿原则分为联合组与化疗组。联合组: rAd-p53 腹腔灌注 + 静脉化疗, 铂类敏感型仍以铂类化疗为主 (TC/TP), 如铂类耐药则选择二线化疗药物, 如拓扑替康、吉西他滨、多柔比星或环磷酰胺等。化疗组: 单独静脉化疗, 化疗方案同联合组。

联合组患者在行静脉化疗 (TC/TP) 前 3 d, 给予 rAd-p53 腹腔灌注。rAd-p53 由深圳市赛百诺基因技术有限公司提供, 规格: 每支  $1 \times 10^{12}$  VP/ml, 1 ml/支。每支用生理盐水稀释至 2 ml 并加入 1 000 ml 灌注液中, 每周一次, 4 次为一疗程, 治疗 2 个疗程, 腹腔灌注后 72 h 再行化疗。化疗组常规静脉化疗, 疗程 3 ~ 12 个; 其中尚有 3 例患者由于阴道内复发肿瘤, 进行了局部放疗, 以期配合提高疗效。

### 1.3 疗效评价

治疗期间观察血象、肝肾功能、心电图等变化, 同时行 B 超、胸片、CT 或 MRI、CA-125 检查评价肿瘤治疗效果。CA-125 在每次化疗前、化疗结束、化疗间期每个月检查一次。

近期疗效评价: 根据 2000 年 RECIST 实体瘤疗效评价标准进行<sup>[6]</sup>, 分为完全缓解 (complete response, CR), 部分缓解 (partial response, PR), 稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD) 四个等级。临床有效率 (response rate, RR) = CR + PR。疾病控制率 (disease control rate, DCR) = CR + PR + SD。

远期疗效评价: 所有患者治疗后均进行严密随访, 采用门诊定期复查和信函方式结合进行。治疗结束后每 3 个月随访 1 次, 记录随访时间, 如患者在随访结束后未出现终点事件 (复发或死亡), 此类生

存时间在进行生存分析时属截尾数据。评价统计肿瘤总生存期 (overall survival, OS): 从开始对卵巢癌进行手术治疗直至最终死亡的确切时间。

分别由两位专家单独进行 Karnofsky 体力状况评分 (karnofsky performance status, KPS)。好转: 治疗后较治疗前评分增加  $\geq 10$  分, 并维持 4 周以上; 稳定: KPS 评分无明显变化; 恶化: KPS 评分下降  $\geq 10$  分。

### 1.4 不良反应的评价

按照 WHO 抗癌药物毒性反应标准分为 0 ~ IV 度。主要观察骨髓抑制、肝肾功能损害等化疗毒副作用发生率及严重程度。其他非由化疗药物引起的药物不良反应如发热、肌肉痛、胃肠道反应及患者不适临床症状等。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件, 计量资料比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 生存期比较采用 Kaplan-Meier 生存分析, 用 Log-rank test 单因素分析法比较两组生存期率差异。α = 0.05 为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 REOC 患者的一般资料

复发性卵巢上皮性癌患者共 49 例, 联合组 25 例, 化疗组 24 例。表 1 显示, 两组患者在年龄、手术病理分期、病理分型、病理分级、复发时 CA125 水平、KPS 评分、肿瘤残留灶大小方面均无显著差异。

### 2.2 REOC 患者治疗疗效的评价

联合组患者共接受了 184 个周期的化疗, 化疗组患者共接受了 157 个周期的化疗。联合组 1 例患者失访, 化疗组无患者失访, 随访率 97.9%, 随访 5 ~ 41 个月, 平均随访时间 26 个月。

2.2.1 REOC 患者近期疗效评价 观察 2 组患者治疗过程中 CA125 下降曲线, 联合组在 3 疗程治疗后有 17/25 (68.0%) 例患者 CA125 降至正常, 而化疗组仅有 8/24 (33.3%) 例患者降至正常, 两组差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.89, P = 0.02$ )。按照实体瘤治疗效果评价, 两组 DCR 分别为 23/25 (92.0%) 与 21/24 (87.5%), 两组差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.03, P = 0.59$ ) (表 2)。

### 2.2.2 REOC 患者联合组与化疗组远期疗效比较

48 例患者随访 5 ~ 41 个月 (中位时间 26 个月), 有完整随访结果的 REOC 患者总生存期为 (16.2 ± 2.04) 个月, 联合组生存期为 (18.8 ± 1.8) 个月; 化疗组生存期为 (13.9 ± 1.5) 个月 (图 1)。采用 Log-rank test 单因素分析法比较两组生存时间, 联合组有略高趋势, 但无统计学意义 ( $P = 0.051$ )。

表1 REOC患者联合组与化疗组临床资料比较

Tab.1 Comparison of the clinical characteristics between combined-treatment and chemotherapy group

Characteristic	Combined-treatment ( N = 25 )	Chemotherapy ( N = 24 )	$\chi^2/t$	P
Median age ( range ) ( t/a )	49( 23 ~ 75 )	47 ( 17 ~ 68 )	1.24	0.86
FIGO stage				
III	19	18	0.01	0.94
IV	6	6		
Histopathology				
Serous	14	12	0.56	0.76
Muninous	6	5		
Endometrioid	5	7		
Tumor grade				
G <sub>1</sub>	0	0	0.21	0.77
G <sub>2</sub>	11	9		
G <sub>3</sub>	14	15		
Platinum resistance				
Yes	8	5	0.27	0.61
No	17	19		
CA125 ( U/ml, pre-therapy )	935 ± 374	894 ± 351	0.64	0.38
KPS ( pre-therapy )	58.5 ± 13.9	61.0 ± 12.9	0.87	0.51

KPS: Karnofsky performance status; CA125: Serum cancer antigen 125; FIGO: International Federation of Gynecologists and obstetricians

表2 复发性卵巢上皮性癌患者联合组与化疗组近期疗效比较[ n( % ) ]

Tab. 2 Comparison of the short-term therapeutic efficacy between two groups [ n( % ) ]

Characteristic	Combined-treatment ( N = 25 )	Chemotherapy ( N = 24 )	$\chi^2/t$	P
Rate of CA125 regression				
CA125 < 35 after 1-2 circles	3( 12.0% )	1( 0.4% )	1.00	0.61
CA125 < 35 after 3 circles	17( 68.0% )	8( 33.3% )	5.89	0.02
CA125 < 35 after ≥4 circles	23( 92.0% )	15( 62.5% )	6.12	0.02
CA125 ≥ 35 post-chemotherapy	2( 8.0% )	9( 37.5% )	6.12	0.02
Clinical response				
SD	7( 28.0% )	4( 16.7% )		
RR( CR + PR )	16( 64.0% )	17( 70.8% )	1.03	0.59
PD	2( 8.0% )	3( 12.5% )		

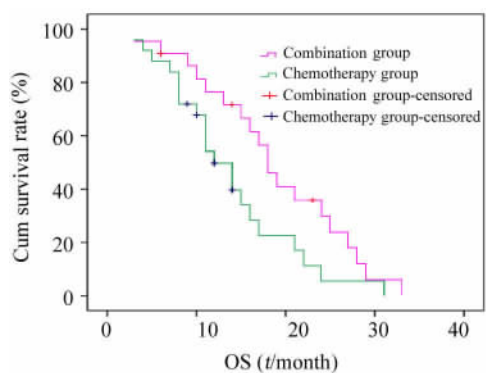


图1 联合组与化疗组总体生存率比较

Fig.1 Comparisons of overall survival rate between two groups

### 2.2.3 REOC 患者联合组与化疗组 KPS 评分比较

联合组与化疗组患者 KPS 好转者分别为 17/25 (68.0%) 与 14/24 (58.3%), 好转率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.49, P = 0.28$ )。

### 2.3 药物不良反应的评价

两组患者的主要不良反应表现如骨髓抑制、肝肾功能损害等化疗毒副反应发生率及严重程度无明显差异 ( $P > 0.05$ )。应用 rAd-p53 后最常见的不良反应为发热, 发热发生率约为 31.4%, 发热反应多发生在第一次用药后数小时, 少数在次日发热, 热峰多在 39℃ 以下。发热持续 1~2 d 可自然消退, 热退后无明显不适。部分患者有注射部位疼痛和消化道不适反应。

## 3 讨论

对卵巢癌患者而言, 一旦复发, 治愈的可能性极小, 治疗目的往往由治愈转为姑息性治疗, 主要应着力于减轻癌症的相关症状, 延长疾病缓解期, 提高生活质量。对于 REOC, 目前化疗仍然是首选的治疗方法。但由于 REOC 患者一般肿瘤负荷较大, 仅用化疗或放疗很难达到使瘤灶有效退缩的目的<sup>[7]</sup>。p53 基因是细胞生长周期中的负性调节因子, 它的突变或失活将导致肿瘤的发生发展。研究证实, 在肿瘤细胞内导入野生型 p53 基因能诱导肿瘤细胞周期停滞, 促使肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤血管生成; 而且可能增加肿瘤细胞对化疗和放疗的敏感性<sup>[1-2]</sup>。卵巢癌中 p53 基因的突变率达到了 30%~79%, 其中浆液性卵巢癌明显高于其他几种类型的卵巢癌<sup>[8]</sup>。rAd-p53 是一种携带 p53 基因的腺病毒, 它以腺病毒

为载体将野生型 p53 基因导入靶细胞内发挥作用<sup>[9]</sup>。rAd-p53 在多种肿瘤的 I/II 期临床试验中显示无论单药或联合用药均安全且有一定疗效<sup>[10]</sup>。

CA125 是上皮性卵巢癌的重要标志物, 卵巢肿瘤细胞减灭术后开始化疗的患者中, 迅速回落的血清 CA125 水平曲线和良好的预后明显相关<sup>[11]</sup>。本研究显示, 联合组有 17/25 (68.0%) 例患者在 3 疗程化疗后降至正常, 而化疗组仅有 8/24 (33.3%) 例患者在 3 疗程后降至正常, 两组差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.89, P = 0.02$ ), 提示化疗联合 rAd-p53 可能对 REOC 患者治疗有益。陈宏亮等<sup>[12]</sup>研究发现, rAd-p53 对卵巢癌细胞株的生长有抑制作用, 并呈时间、剂量依赖性关系, 联合用药对卵巢癌细胞株生长抑制作用更显著 ( $P < 0.01$ )。丁娅等<sup>[13]</sup>采用 rAd-p53 + 化疗治疗方案, 发现大多数患者均可耐受治疗, 未发现明显不良反应。本研究显示, 化疗联合应用 rAd-p53, 与单纯化疗组患者的肿瘤控制率并无明显差异, 分别为 92.0% 与 87.5% ( $\chi^2 = 1.03, P = 0.59$ )。提示 rAd-p53 注射液对于 REOC 患者虽有一定的近期治疗效果, 但由于肿瘤负荷较大, 很难获得明显的治疗效果。

48 例复发性卵巢上皮性癌总生存期为 (16.2 ± 2.04) 个月, 联合组生存期为 (18.8 ± 1.8) 个月; 化疗组生存期为 (13.9 ± 1.5) 个月。联合组生存期略高于化疗组, 但差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.78, P = 0.051$ ), 这可能与样本量较小有关。

两组患者治疗前后 KPS 评分变化并无明显差异, 提示 rAd-p53 注射液并不增加 REOC 患者体力状况负面效应。应用 rAd-p53 注射液后最常见的不良反应为发热, 部分有注射部位疼痛和消化道不适反应, 应用 rAd-p53 并不增加化疗药物骨髓抑制、肝肾功能损害等毒副反应的发生率及严重程度, 提示 rAd-p53 注射液在晚期肿瘤患者的应用中较为安全。此外在不良反应观察中, rAd-p53 并未发现严重不良反应, 发热等不良反应均可通过对症处理完全缓解。

对于 REOC 临床治疗较为棘手, 尤其对于铂类耐药患者, 各种治疗方案均很难奏效。本研究结果提示, rAd-p53 对于患者 CA125 下降速率似乎有益, 但对于患者治疗有效率及总体生存期并无影响。由于本研究纳入的样本量较小, 而且恶性肿瘤患者生存率受多种因素影响, 故研究结果及用药方案仍需进一步在临床应用中进行验证。其次, rAd-p53 注射液价格较高, 限制了它的临床推广应用。

## [参考文献]

[1] Harris CC. p53 tumor-suppressor gene: from the basic research la-

- laboratory to the clinic-an abridged historical perspective [ J ]. Carcinogenesis, 1996, 17( 6 ): 1187-1198.
- [ 2 ] Tazawa HI, Kagawa S, Fujiwara T. Advances in adenovirus-mediated p53 cancer gene therapy [ J ]. Expert Opin Biol Ther, 2013, 13( 11 ): 1569-1583.
- [ 3 ] Frew SE, Sammut SM, Shore AF, et al. Chinese health biotech and the billion-patient market [ J ]. Nat Biotechnol, 2008, 26( 1 ): 37-53.
- [ 4 ] 戚晓东, 杨之斌, 韩德民, 等. 今又生治疗晚期恶性肿瘤的疗效观察(附 23 例)[ J ]. 现代肿瘤医学, 2006, 14( 10 ): 1295-1297.
- [ 5 ] 万小云, 程蓓, 谢幸. 难治性与复发性卵巢癌的诊治问题 [ J ]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008( 1 ): 26-28.
- [ 6 ] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the united states, national cancer institute of canada [ J ]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92( 3 ): 205-216.
- [ 7 ] Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: Current options [ J ]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 107-118.
- [ 8 ] Brachova P, Thiel KW, Leslie KK. The consequence of oncomorphic TP53 mutations in ovarian cancer [ J ]. Int J Mol Sci, 2013, 14( 9 ): 19257-19275.
- [ 9 ] Lane D. Curing cancer with p53 [ J ]. N Engl J Med, 2004, 350( 26 ): 2711-2712.
- [ 10 ] 彭朝晖, 张晓志. 国外重组腺病毒 p53 制品对肿瘤基因治疗临床研究的概况 [ J ]. 中华医学杂志, 2003, 83( 23 ): 2098-2100.
- [ 11 ] Coussy F, Chéreau E, Darai E, et al. Interest of CA 125 level in management of ovarian cancer [ J ]. Gynecol Obstet Fertil, 2011, 39( 5 ): 296-301.
- [ 12 ] 陈宏亮, 孙红. 重组人 p53 腺病毒注射液联合顺铂对卵巢癌细胞生长及凋亡的影响 [ J ]. 肿瘤, 2009, 29( 7 ): 361-365.
- [ 13 ] 丁娅, 张晓实, 彭瑞清. 重组人 p53 腺病毒注射液治疗晚期实体肿瘤的安全性和近期疗效评价 [ J ]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10( 9 ): 1025-1029.
- [ 收稿日期 ] 2014 - 02 - 22 [ 修回日期 ] 2014 - 05 - 15  
[ 本文编辑 ] 阮芳铭

· 科技动态 ·

## 大脑对单纯疱疹病毒-1 感染存在内在的免疫应答模式

洛克菲勒大学传染病人类遗传学实验室临床研究学者张申英博士长期从事单纯疱疹性脑炎(herpes simplex encephalitis, HSE)的研究。HSE 是由单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV-1)引起的一种致命性脑部感染,可导致严重的脑损伤。以往研究发现, HSE 患儿大脑中存在免疫系统受体——Toll 样受体 3(Toll-like receptor 3, TLR3)功能的遗传缺陷,因此该实验室开展了新的研究以探究 TLR3 缺陷影响大脑抗 HSV-1 感染能力的机制。

作者发现了一种有趣的现象, HSE 患儿并没有其他常见的疱疹症状,他们的皮肤或口腔没有感染,感染仅出现在他们的大脑中,因此推测 TLR3 反应能够特异阻止 HSV-1 感染大脑。后与哈佛大学医学院和纪念斯隆-凯特林癌症研究所的科学家们展开合作研究,研究成果发表于 *Nature* 上。研究者们分别采用患者和健康人皮肤的成纤维细胞构建出了高纯度的非造血性中枢神经系统固有细胞[神经干细胞(neural stem cell, NSC)、神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞],这些来源于自身组织的细胞可以携带患者遗传缺陷的信息。将诱导出的非造血性中枢神经系统固有细胞分别用人造聚肌胞苷酸(polyI:C)和人造双链 RNA(dsRNA)处理,通过测量干扰素分泌的水平,证实患者的 TLR3 反应的确有缺陷。同时,将非造血性的中枢神经系统固有细胞暴露于 HSV-1,发现 TLR3 缺陷并没有像在大脑中一样导致干扰素分泌水平障碍,干扰素能通过其他途径释放。

研究者们指出,在中枢神经系统中,神经元细胞和少突胶质细胞依赖 TLR3 信号通路发挥主要的抗病毒免疫作用,而 NSC 和星形胶质细胞本身具有抗 HSV-1 作用,中枢神经系统非造血性的固有细胞在 HSV-1 的初次感染中发挥关键作用,使 HSE 的发病机制得到进一步的完善,为临床治疗 HSE 患儿提供一种可行的方法,延长生存期。

论文最后提出了一种新的免疫应答模式,即大脑自身具有的内在免疫应答模式。大脑是否对其他类型的病毒感染也存在免疫应答,其他器官是否也存在这样的内在免疫效应,以及它们的作用机制将成为未来抗病毒免疫研究领域的热点。

[ 李静 摘译,王全兴 审阅. Lafaille FG, Pessach IM, Zhang SY, et al. *Nature*, 2012, 491( 7426 ): 769-773. ]