

重组人p53腺病毒注射液在原发性肝癌介入化疗中的应用价值

冯晓峰, 郑永志, 周春柳, 孔祥毓, 李淑德, 孙卫东

冯晓峰, 郑永志, 周春柳, 孙卫东, 中国人民解放军第113医院消化内科 浙江省宁波市 315040

郑永志, 周春柳, 孔祥毓, 李淑德, 上海长海医院消化内科 上海市 200433

冯晓峰, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 冯晓峰与郑永志对本文贡献均等; 此课题由孙卫东与李淑德设计; 研究过程由冯晓峰、郑永志、周春柳、孔祥毓、李淑德及孙卫东操作完成; 本论文写作由冯晓峰、郑永志及孙卫东完成。

通讯作者: 孙卫东, 副主任医师, 315040, 浙江省宁波市中山路377号, 中国人民解放军第113医院消化内科。

sunwd113@163.com

收稿日期: 2013-03-17 修回日期: 2013-04-03

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-05-28

Gendicine in interventional chemotherapy of primary hepatocarcinoma

Xiao-Feng Feng, Yong-Zhi Zheng, Chun-Liu Zhou, Xiang-Yu Kong, Shu-De Li, Wei-Dong Sun

Xiao-Feng Feng, Yong-Zhi Zheng, Chun-Liu Zhou, Wei-Dong Sun, Department of Gastroenterology, the 113rd Hospital of PLA, Ningbo 315041, Zhejiang Province, China

Yong-Zhi Zheng, Chun-Liu Zhou, Xiang-Yu Kong, Shu-De Li, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Wei-Dong Sun, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 113rd Hospital of PLA, 377 Zhongshan East Road, Ningbo 315041, Zhejiang Province, China. sunwd113@163.com

Received: 2013-03-17 Revised: 2013-04-03

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To prospectively evaluate the value of Gendicine (recombinant human adenovirus p53 injection) in interventional chemotherapy of primary hepatocarcinoma.

METHODS: A total of 162 patients with primary hepatocarcinoma who were treated from January 2008 to December 2010 at Shanghai Changhai Hospital and the 113rd Hospital of PLA were recruited in the study. They were randomly divided into three groups: an intratumoral injection group, a hepatic artery perfusion group, and a control group. The intratumoral injection

group ($n = 56$) underwent intratumoral injection of Gendicine plus hepatic arterial infusion chemotherapy. The hepatic artery perfusion group ($n = 62$) underwent hepatic artery perfusion of Gendicine and hepatic arterial infusion chemotherapy. The control group ($n = 44$) underwent simple hepatic arterial infusion chemotherapy. Follow-up period was 24 mo. The efficacy and adverse reactions were observed.

RESULTS: The short-term effects were assessed at one month. In the intratumoral injection group, complete remission was achieved in 6 cases, partial remission in 42 cases, stable disease in 5 cases, and progressive disease in 3 cases. The corresponding figures in hepatic artery perfusion group were 7, 42, 8 and 5, and 1, 22, 13, and 8, respectively. The efficacy was significant better in the two experimental groups than in the control group (both $P < 0.01$), although no significant difference was noted between the two experimental groups. The 6-, 12-, and 24-month survival rates were 80.4%, 72.7% and 23.6% in the intratumoral injection group, 77.4%, 67.7% and 21.3% in the hepatic artery perfusion group, and 56.8%, 47.7% and 14% in the control group. Although there was no significant difference in survival rates between the two experimental groups, the 6- and 12-month survival rates were significantly better in the two experimental groups than in the control group (all $P < 0.05$). However, there was no significant difference in the 24-month survival rate between the three groups. No serious adverse reactions were observed in the two experimental groups.

CONCLUSION: Gendicine can enhance the efficacy of interventional chemotherapy for primary hepatocarcinoma, with no increase in serious adverse events. The efficacy of intratumoral injection of Gendicine is not superior to hepatic arterial infusion of Gendicine.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

■背景资料

肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤, 肝动脉介入化疗为肝癌非手术治疗的重要方法。重组人p53腺病毒注射液是世界上第一个获准上市的肿瘤基因治疗药物, 目前临床已经开展应用该药物治疗包括肝癌在内的多种恶性肿瘤的治疗。

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科; 王阔, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

■ 相关报道

官泳松和郑永法等开展的研究报道已经证实重组人p53腺病毒注射液对于包括肝癌在内的肿瘤的疗效显著, 有些还是较大样本的系统性研究。

Key Words: Gendicine; p53 gene; Primary hepatocarcinoma; Interventional chemotherapy

Feng XF, Zheng YZ, Zhou CL, Kong XY, Li SD, Sun WD. Gendicine in interventional chemotherapy of primary hepatocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1437-1441 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1437.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1437>

摘要

目的: 前瞻性研究重组人p53腺病毒注射液(重组人p53腺病毒)在肝癌介入化疗中的应用价值。

方法: 分析2008-01-01/2010-12-31期间在上海长海医院和中国人民解放军第113医院行肝癌介入治疗的162例肝癌, 随机分为A实验组($n = 56$)采用重组人p53腺病毒注射液瘤体内注射加肝动脉介入化疗、B实验组($n = 62$)采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注和C对照组($n = 44$)单纯肝动脉介入化疗, 随访24 mo观察其疗效及不良反应发生情况。

结果: 近期疗效1 mo后评估A实验组完全缓解6例, 部分缓解42例, 稳定5例, 进展3例; B实验组完全缓解7例, 部分缓解42例, 稳定8例, 进展5例; C对照组完全缓解1例, 部分缓解22例, 稳定13例, 进展8例; 就有效率来评估, A、B实验组之间无明显差异($P > 0.05$), 2个实验组疗效均明显优于对照组($P < 0.01$)。远期疗效6、12、24 mo生存率分别为: A实验组: 80.4%、72.7%和23.6%; B实验组: 77.4%、67.7%和21.3%; C对照组: 56.8%、47.7%和14%; 每个观察点的生存率, A、B实验组之间无明显差异($P > 0.05$), 2个实验组在6和12 mo生存率均明显优于对照组($P < 0.05$), 在24 mo时生存率之间无明显差异。实验组均未发生严重不良反应。

结论: 重组人p53腺病毒注射液可以增强肝癌介入化疗的疗效, 没有严重不良反应发生; 瘤体内注射疗效要并不优于肝动脉灌注, 但仍需进一步的研究评估。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 重组人p53腺病毒注射液(重组人p53腺病毒); p53基因; 肝癌; 介入化疗

核心提示: 重组人p53腺病毒注射液可以增强肝癌介入化疗的疗效, 没有严重不良反应发生, 为肝癌的介入治疗提供更多的选择, 进而为广大患者带来新的福音。

冯晓峰, 郑永志, 周春柳, 孔祥毓, 李淑德, 孙卫东. 重组人p53腺病毒注射液在原发性肝癌介入化疗中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2013; 21(15): 1437-1441 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1437.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1437>

0 引言

肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤, 在我国的发病率也很高, 疾病进展较快, 患者就诊时往往已是中晚期, 绝大多数已经失去手术机会. 随着医学实践的发展, 肝动脉介入化疗因其疗效比较可靠, 微创及不良反应少, 已经成为肝癌非手术治疗的非常重要的方法. 重组人p53腺病毒注射液是世界上第一个获准上市的肿瘤基因治疗药物, 他是由5型腺病毒载体DNA和人p53肿瘤抑制基因重组, 并形成有活性的基因工程重组腺病毒颗粒, 目前临床已经开展应用该药物治疗包括肝癌在内的多种恶性肿瘤的治疗^[1-3]. 然而这方面绝大部分的研究报道是回顾性研究, 为此我们选择2008-01-01/2010-12-31在上海长海医院和中国人民解放军第113医院行肝癌介入治疗的162例中晚期肝癌, 开展了应用重组人p53腺病毒注射液辅助治疗的前瞻性研究, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-01-01/2010-12-31在上海长海医院和中国人民解放军第113医院行肝癌介入治疗的162例中晚期肝癌患者, 男101例, 女61例; 年龄 56.2 ± 3.4 岁. 该研究经医院伦理委员会审查批准, 接受重组人p53腺病毒注射液辅助治疗的患者均已了解基因治疗的有关情况, 并签署各种知情同意书. 病例入选标准: (1)年龄在18-70岁, 预计生存期在6 mo以上; (2)经临床或者病理学证实为肝癌, 无肝癌肺部转移; (3)无手术指证或者充分告知患者本人病情后选择介入治疗, 既往未进行过肝动脉栓塞化疗; (4)影像学检查提示肝脏内肿瘤数 < 3 个, 且肿瘤体积小于肝脏的 $1/3$; (5)血生化示转氨酶在2倍参考值上限范围内; (6)接受其他治疗(如放疗化疗射频治疗等)间歇期在12 wk以上. 在此基础上符合肝动脉介入治疗的适应症且无禁忌症的患者. 患者随机分为A实验组($n = 56$)采用重组人p53腺病毒注射液瘤体内注射加肝动脉介入化疗、B实验组($n = 62$)采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注和C对照组($n = 44$)单纯肝动脉介

表 1 重组人p53腺病毒注射液治疗的近期疗效评价 (n)

分组	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率(%)
A组	56	6	42	5	3	85.7
B组	62	7	42	8	5	79.0
C组	44	1	22	13	8	52.3

A组: 实验组采用重组人p53腺病毒注射液瘤体内注射加肝动脉介入化疗; B组: 实验组采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注; C组: 对照组单纯肝动脉介入化疗。

入化疗。重组人p53腺病毒注射液由深圳赛百诺基因技术有限公司生产, 主要成分是一种携带p53 cDNA的复制缺陷型腺病毒, 批准文号“国药准字S20040004”, 规格每支 1×10^{12} VP/mL, 冰箱-20℃保存, 室温融化后使用。根据肿瘤大小, 用量在1-3支。注射用奥沙利铂由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格是50 mg/支, 剂量为体表面积 130 mg/m^2 。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)注射液由山西太原药业公司生产, 规格是250 mg/支, 剂量为1000 mg。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: C对照组单纯采用肝动脉介入化疗, 方法是常规股动脉穿刺用Seldinger法将5F导管置于腹腔动脉或者肝总动脉, 做肠系膜上动脉或者膈动脉造影, 以寻找肿瘤供血动脉, 采用超选择性插管技术将导管插至肿瘤供血动脉注入奥沙利铂和5-FU。术后压迫包扎手术部位。治疗间隔周期为1 mo, 如果肿瘤仍然存在, 则继续治疗, 至少为3个周期。A实验组采用重组人p53腺病毒注射液瘤体局部注射加肝动脉介入化疗的方法, 具体是在超声或者CT引导下经皮瘤体内注射重组人p53腺病毒注射液, 用量依据瘤体大小, 采取多点注射, 用量在1-3支之间; 接下来在48 h后行肝动脉介入化疗, 方法同前。B实验组采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注的方法, 用量也在1-3支之间, 治疗程序同肝动脉化疗, 只是在肝动脉在灌注药物时加用重组人p53腺病毒注射液。

1.2.2 疗效评价: 近期疗效评价采用2009年WHO实体肿瘤客观疗效评定^[4], 分为完全缓解(complete remission, CR): 全部病灶消失并维持4 wk; 部分缓解(partial remission, PR): 病灶长径总和变化缩小 $\geq 30\%$ 并维持4 wk; 稳定(stable disease, SD): 缩小未达到PR或增加未到疾病进展; 进

展(progressive disease, PD): 病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。以CR+PR合计为有效率(response rate, RR)。远期疗效采用术后6、12及24 mo的生存率来评价。方法以患者来院复查为主, 辅以电话信函的方法进行。不良反应评估按照WHO抗癌药物不良反应分级分为0-IV度评价^[5]。

统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验, 两样本率比较采用U检验。

2 结果

2.1 一般情况 应用重组人p53腺病毒注射液辅助治疗的实验组患者118例, 最多完成8次治疗, 最少完成3次治疗, 治疗中位次数是5次。A实验组有1例患者在术后12 mo时失访, B实验组在和C对照组各有1例在术后24 mo时失访。

2.2 近期疗效评价 介入治疗前后均检查增强CT或MRI, 于治疗后第4周复查的CT或MRI结果对比, 根据WHO实体肿瘤疗效评价通用标准, A vs B $\chi^2 = 0.90$, $P > 0.05$, AB组间瘤体大小变化无统计学差异; A vs C $\chi^2 = 13.38$, $P < 0.01$, AC组间瘤体大小变化有统计学差异; B vs C $\chi^2 = 8.46$, $P < 0.01$, BC组间瘤体大小变化有统计学差异(表1)。

2.3 远期疗效评价 术后6、12及24 mo随访评估患者的生存率, 术后6 mo A vs B $U = 0.398$, $P > 0.05$, AB组间生存率无统计学差异; 术后6 mo A vs C $U = 2.557$, $P < 0.05$, AC组间生存率有统计学差异; 术后6 mo B vs C $U = 2.256$, $P < 0.05$, BC组间生存率有统计学差异。术后12 mo A vs B $U = 0.588$, $P > 0.05$, AB组间生存率无统计学差异; 术后12 mo A vs C $U = 2.541$, $P < 0.05$, AC组间生存率有统计学差异; 术后12 mo B vs C $U = 2.066$, $P < 0.05$, BC组间生存率有统计学差异。术后24 mo A vs B $U = 0.297$, $P > 0.05$, AB组间生存率无统计学差异; 术后24 mo A vs C $U = 1.391$, $P > 0.05$, AC组间生存率无统计学差异; 术后24 mo B vs C $U = 0.949$, $P > 0.05$, BC组间生存率无统计学差异(表2)。

2.4 不良反应 采用重组人p53腺病毒注射液辅助治疗的118例患者中, 出现III-IV级的不良反应23例, 包括白细胞下降12例(10.2%)、血小板下降7例(5.9%)及恶心呕吐4例(3.4%)。最常见的不良反应是发热, 其次是寒战。66例发生了发热反应, 其中43例发生I度发热, 对症处理后无其他不良反应; 23例出现II度发热反应, 亦经过对症处理后体温降至正常(表3)。

■创新盘点

本文是前瞻性的对照研究, 纳入病例数较多, 且随访评价较为全面, 具有一定指导意义。

■应用要点

为重组人p53腺病毒注射液的临床应用提供了新的依据,对肝癌介入诊疗增加新的药物选择.随着肿瘤综合治疗的进展,包括重组人p53腺病毒注射液在内的基因治疗会有广阔的应用前景.

表 2 术后6、12及24 mo患者的生存率 (%)

	<i>n</i>	6 mo	12 mo	24 mo
A组	56	80.40	72.7	23.6
B组	62	77.4	67.7	21.3
C组	44	56.8	47.7	14.0

A组: 实验组采用重组人p53腺病毒注射液瘤体内注射加肝动脉介入化疗; B组: 实验组采用重组人p53腺病毒注射液亦经肝动脉灌注; C组: 对照组单纯肝动脉介入化疗.

3 讨论

在肝癌的非手术治疗中,肝动脉介入治疗被认为非常有效的一种方法,通过插管至肿瘤供血动脉进行用药,提升肿瘤细胞周围药物的浓度及药物接触时间,达到提高疗效和减少不良反应的目的,在临床治疗肝癌中的地位越来越重要.重组人p53腺病毒注射液的主要作用是将治疗基因野生型p53转移或插入到肿瘤细胞内,由基因表达大量p53蛋白,然后p53基因通过表达产生的p53蛋白再通过一系列复杂的机制诱导肿瘤细胞停止和发生凋亡^[6].同时肿瘤是一种多基因的疾病,单纯的修正p53基因并不能完全逆转肿瘤基因的异常,故重组人p53腺病毒注射液在使用时需要与其他药物联合使用^[7].

作为临床研究,术后患者失访是不可避免的,在本研究中,采用以门诊复查为主,同时辅以书信及现代通信条件,仍有3例患者失访.

在本研究中通过瘤体大小改变评估近期疗效.采用WHO评价实体肿瘤的标准进行评估,结果表明在术后4 wk进行评估时,实验组的有效率明显优于对照组,就瘤体大小这一评价指标来看,重组人p53腺病毒注射液辅助治疗可以在术后4 wk时让瘤体缩小的改变更明显;重组人p53腺病毒注射液的不同应用途径的疗效对临床应用来说应该还是比较有意义的,然而从本研究的初步结果来看,重组人p53腺病毒注射液局部注射的疗效与经肝动脉灌注的疗效差异无统计学意义.有学者认为重组人p53腺病毒注射液应该首选瘤内注射,其他给药途径如经动脉^[8]等可能会影响其疗效,他们认为可能的原因有体液对重组人p53腺病毒注射液的中和作用^[9]、p53抗体与蛋白的反应等.人体液中存在对腺病毒特异性的中和抗体,这是基因治疗的一个难点^[10].本研究未能得出与此一致的结论,我们认为尚不能认为这两种途径的疗效是不同的.所以,对于重组人p53腺病毒注射液应用途径这一非常

表 3 重组人p53腺病毒注射液辅助治疗肝癌的不良反

不良反应	0	I	II	III	IV
白细胞下降	67	26	13	12	0
血小板下降	85	17	9	7	0
肝功能损害	95	17	6	0	0
肾功能损害	96	15	7	0	0
发热	52	43	23	0	0
寒战	77	22	19	0	0
皮疹	112	4	2	0	0
恶心呕吐	69	28	17	4	0

重要的课题还需进一步研究.

远期疗效的评价主要通过生存率来进行.对于肿瘤患者来说,延长生存期是很重要的治疗目标.本研究通过随访术后6、12及24 mo的生存率,并比较各组的差别来评价各种治疗方法的疗效.在6和12 mo观察点,发现二实验组的生存率都明显优于对照组,而实验组之间却无明显差异;在24 mo观察点,实验组与对照组的生存率都无明显差异,这可能是随着随访时间的延长,重组人p53腺病毒注射液的治疗效果的持续性减退有关,其中的具体机制还不太清楚,需要进一步的研究.

重组人p53腺病毒注射液耐受性好,与细胞毒药物联合作用并不增加毒性^[11].本研究结果也表明,患者的不良反应也主要与化疗相关,如胃肠道不适、骨髓抑制等,重组人p53腺病毒注射液的使用并不增加化疗药物的毒性.重组人p53腺病毒注射液导致的主要不良反应是发热,并且多是一过性发热.在本研究中主要是I度发热反应,经过物理降温等对照处理会消退,其实在另一方面发热反应也似乎可以看做机体对重组人p53腺病毒注射液的反应性好,同时治疗效果应该也较好,当然这一推断需要进一步的研究证实.

当然,该研究也有不足之处,受研究条件所限,如没有详细评价重组人p53腺病毒注射液辅助治疗后机体免疫系统的变化及各种免疫因子的改变,术后长期随访仅评价了生存率,本研究纳入的部分病例病情较轻等.

肝动脉介入治疗作为肝癌的重要手段,对于介入治疗的相关辅助药物的种类,除了重组人p53腺病毒注射液之外,许多学者对此做出有益的探索,如殷飞等^[12]报道了复方斑蝥胶囊对肝癌患者介入治疗前后免疫功能的影响的研究.

Mizukoshi等^[13]报道了在肝动脉介入治疗时增加树突状细胞的研究。Nagano等^[14]在一篇提到将干扰素和5-FU混合物用在介入治疗中的疗效, 为介入治疗肿瘤药物的选择提供了一些新的思路。Nakamoto等^[15]也报道了加入树突细胞进行介入治疗的研究。Nakamoto等^[16]进一步研究了添加树突细胞刺激因子OK432的可行性有效性等。Poggi等^[17]报道了对于索拉非尼治疗耐受患者采用灌注西妥昔单抗5-FU及顺铂进行补救治疗的研究。这些新型药物与重组人p53腺病毒注射液一起将会给肝癌的介入治疗提供更多的选择, 进而为广大患者带来实实在在地益处。

总之, 该研究初步表明重组人p53腺病毒注射液辅助治疗可以增强肝癌介入化疗的疗效, 尤其是近期疗效和6、12 mo的生存率明显优于对照组, 同时没有严重不良反应发生, 是安全有效的; 当然, 就远期疗效来讲, 24 mo的生存率并无优势, 所以进一步的研究还需评估该研究的安全性有效性等。

4 参考文献

- 1 关大刚, 郑旭. 重组人p53腺病毒注射液(今又生)临床研究进展. 现代肿瘤医学 2011; 19: 2560-2563
- 2 管泳松, 孙龙, 周翔平, 李肖, 贺庆, 刘源. 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. 世界华人消化杂志 2005; 13: 125-127
- 3 Chen S, Chen J, Ma G, Xi W, Xu Q, Xu W, Yin G. Clinical Therapeutic Effect and Biological Monitoring of p53 Gene in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2011 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 21217397 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181fe4688]
- 4 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
- 5 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214 [PMID: 7459811 DOI: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::AID-CNCR2820470134>3.0.CO;2-6]
- 6 Roth JA. Adenovirus p53 gene therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 55-61 [PMID: 16370914 DOI: 10.1517/14712598.6.1.55]
- 7 郑永法, 戈伟, 张令, 王慧敏, 邓君健. 今又生联合化疗治疗晚期恶性肿瘤的近期疗效观察. 生物医学工程与临床 2011; 15: 60-63
- 8 Atencio IA, Grace M, Bordens R, Fritz M, Horowitz JA, Hutchins B, Indelicato S, Jacobs S, Kolz K, Maneval D, Musco ML, Shinoda J, Venook A, Wen S, Warren R. Biological activities of a recombinant adenovirus p53 (SCH 58500) administered by hepatic arterial infusion in a Phase 1 colorectal cancer trial. *Cancer Gene Ther* 2006; 13: 169-181 [PMID: 16082381 DOI: 10.1038/sj.cgt.7700870]
- 9 Pichla-Gollon SL, Drinker M, Zhou X, Xue F, Rux JJ, Gao GP, Wilson JM, Ertl HC, Burnett RM, Bergelson JM. Structure-based identification of a major neutralizing site in an adenovirus hexon. *J Virol* 2007; 81: 1680-1689 [PMID: 17108028 DOI: 10.1128/JVI.02023-06]
- 10 官泳松, 贺庆. 肝癌介入治疗中应用p53的几个要点. 介入放射学杂志 2008; 17: 761-763
- 11 Tian G, Liu J, Zhou JS, Chen W. Multiple hepatic arterial injections of recombinant adenovirus p53 and 5-fluorouracil after transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a pilot phase II trial. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 389-395 [PMID: 19287305 DOI: 10.1097/CAD.0b013e32832a2df9]
- 12 殷飞, 李进军, 曹凤, 姚树坤. 复方斑蝥胶囊对肝癌患者TACE治疗前后免疫功能的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1843-1846
- 13 Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126: 2164-2174 [PMID: 19739081]
- 14 Nagano H. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma: intraarterial infusion chemotherapy combined with interferon. *Oncology* 2010; 78 Suppl 1: 142-147 [PMID: 20616597 DOI: 10.1159/000315243]
- 15 Nakamoto Y, Kaneko S. [Dendritic cell-based immunotherapy for hepatocellular carcinoma]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 413-416 [PMID: 20332677]
- 16 Nakamoto Y, Mizukoshi E, Kitahara M, Arihara F, Sakai Y, Kakinoki K, Fujita Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization. *Clin Exp Immunol* 2011; 163: 165-177 [PMID: 21087443 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04246.x]
- 17 Poggi G, Montagna B, Melchiorri F, Quaretti P, Delmonte A, Riccardi A, Tagliaferri B, Sottotetti F, Di Cesare P, Stella MG, Villani L, Zorzetto M, Greco G, Cornalba G, Bernardo G. Hepatic intra-arterial cetuximab in combination with 5-fluorouracil and cisplatin as salvage treatment for sorafenib-refractory hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2011; 31: 3927-3933 [PMID: 22110221]

■同行评价

本文紧密结合临床, 方法可行, 结果可靠并具有一定参考价值。对于指导使用重组人p53腺病毒注射液在肝癌治疗中的应用有一定参考意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

