

放疗联合 p53 腺病毒治疗中晚期宫颈癌近期疗效分析

张冬娟 杨林 陈象逊 汪浩

摘要 目的 评价调强放疗联合重组人 p53 腺病毒注射液治疗中晚期宫颈癌的近期临床疗效。方法 46 例中晚期宫颈癌患者随机分为治疗组(调强放疗联合 p53 基因治疗)21 例和对照组(单纯调强放疗)25 例。治疗组给予重组人 p53 腺病毒注射液瘤内注射每周 1 次,两组患者放疗剂量和放疗方法相同,治疗结束 2 个月后,复查评估治疗疗效;并于放疗前后刷取宫颈细胞,行 DNA 倍体定量分析,比较两组患者宫颈细胞 DNA 指数 ≥ 2.5 的细胞个数。结果 治疗组完全缓解(CR) 13 例(61.9%),部分缓解(PR) 6 例(28.6%),有效率 90.5%;对照组 CR 7 例(28%),PR 9 例(36%),有效率 64.0%;治疗组有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。DNA 倍体定量分析放疗后治疗组与对照组差异有统计学意义($\chi^2 = 4.544$, $P = 0.033$)。结论 影像学及 DNA 倍体定量分析结论一致,提示重组人 p53 腺病毒联合调强放疗治疗中晚期宫颈癌近期疗效优于单独放疗组。

关键词 宫颈癌;调强放疗;重组人 p53 腺病毒注射液

中图分类号 R 73/53

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)06-0874-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.06.021

放射治疗是中晚期宫颈癌(ⅡB 期以上)的首选治疗方式。但单纯放疗难以完全消除较大肿块,且局部复发率较高。肿瘤为一种基因病,癌基因的异常表达和抑癌基因失活,是肿瘤细胞无限制生长的分子基础。曹坤等^[1]研究证实外源性基因的抑癌作用是通过将野生型抑癌基因导入肿瘤细胞以替代发生突变或缺失的抑癌基因,从而引起细胞凋亡。因而基因治疗成为目前各领域研究热点。近年来,重组人 P53 腺病毒(rAd-p53)在宫颈癌的临床治疗及预后的改善等方面取得了较大进展。目前,rAd-p53 已被广泛应用于治疗各种恶性肿瘤,成为一种有效的基因治疗方式。该研究采用调强放疗联合 rAd-p53 治疗宫颈癌,现将治疗完成的 46 例治疗

效果报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料 入组条件:选择 2015 年 6 月~2016 年 10 月就诊于安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科的宫颈癌患者,共 46 例;均经组织活检病理证实为中晚期宫颈癌患者;按 FIGO 分期标准,所有患者分期均为Ⅱ~Ⅳ期,一般状况 KPS 评分 > 70 分;血常规、心电图及肝肾功能检查正常。均为未经任何抗癌治疗的初治患者。患者自愿参加并签署知情同意书。分组方法:将符合入组条件的 46 位患者随机分为两组,治疗组 21 例,年龄 41~72 岁,中位年龄 56.5 岁,其中临床分期Ⅱ期 9 例,Ⅲ期 12 例,病理类型鳞癌 18 例,腺癌 1 例,小细胞癌 2 例;行 rAd-p53 瘤内注射+同步调强放疗。对照组 25 例,年龄 43~75 岁,中位年龄 59 岁,其中Ⅱ期 15 例,Ⅲ期 10 例,病理类型鳞癌 21 例,腺癌 3 例,腺鳞癌 1 例;行单纯调强放疗。两组患者年龄、临床分期、病理类型等资料经一致性检验,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 放射治疗 普通模拟定位后采用 CT 进行扫描,扫描前 1 h 饮水并憋尿。采用 Philips 的 pin-nacle3 计划软件逐层勾画靶区及周围重要危及器官。计划完成后采用 Artiste 放疗系统实施放疗,行 DT:50 Gy/25 F。配合腔内治疗,使用本院的铱-192 腔内治疗机,一般外照射至 30 Gy/15 F 时进行腔内治疗,期间有 4 例患者因入院时出血量较大,药物治疗效果不明显,于外照射前进行一次腔内止血治疗,计入总剂量内。每周 1 次,每次剂量为 5~6 Gy,总共 5~6 次,后装治疗当天不行外照射。

1.2.2 rAd-p53 瘤内注射 rAd-p53 注射液(商品名:今又生)由深圳赛百诺基因技术有限公司生产,规格:1 × 10¹² VP(病毒颗粒,virus particle,VP)/2 ml/支,-20℃冷冻保存,使用药物时从-20℃冰柜内取出,室温融化后 10 min 内使用,于放疗前 72 h 行瘤内注射,肿瘤 ≤ 4 cm 者用生理盐水稀释到 2 ml 使用;肿瘤 ≥ 4 cm 者用生理盐水稀释到 4 ml 后

2017-03-23 接收

基金项目:安徽省卫生计生委中医药科研课题(编号:2016zy33)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科,合肥 230022

作者简介:张冬娟,女,硕士研究生;

杨林,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-

mail:yanglin_ah@163.com

使用。常规局部消毒后采用扩阴器引导下瘤体内多点注射,每周1次,连续2~4次,注射当天不行外照射。

1.3 检查方法

1.3.1 影像学检查 治疗完成后2个月,复查CT或MRI,测量肿瘤最大截面积(肿瘤最大横径×最大垂直径),以此观察患者肿瘤大小变化。

1.3.2 细胞学检查及DNA定量检测 采用妇科宫颈脱落细胞采集刷,刷取宫颈局部脱落细胞,放置液基细胞和DNA倍体分析样本处理试剂中,每位患者刷取2次,于放疗前后各采样1次。涂片行细胞学检查,并检测肿瘤细胞的DNA指数。

1.4 疗效评价

1.4.1 影像学评价 依据2009年实体肿瘤疗效评价标准RECIST 1.0评价近期疗效^[2]。在开始治疗前确定目标病灶,并对目标病灶进行基线测量。完全缓解(complete remission, CR):所有目标病灶消失,无新病灶出现,并维持4周;部分缓解(partial remission, PR):所有基线目标病灶最长径总和减少 $\geq 30\%$,并维持4周;稳定(stable disease, SD):所有基线目标病灶最长径总和缩小但未达到PR,或增大未到疾病进展(progressive disease, PD);PD:较已记录的最小目标病灶的最长径总和增大 $\geq 20\%$,或出现新病灶。CR+PR所占百分比代表治疗有效率(response rate, RR)。

1.4.2 细胞DNA倍体分析系统结果判断标准 ① 阴性:以正常的2倍体细胞为主,未见DNA指数(DNA index, DI) ≥ 2.5 非整倍体细胞、增生细胞占检测细胞总数 $< 5\%$;② 可疑:出现1~2个DI ≥ 2.5 的细胞或增生细胞占检测细胞总数的5%~10%;③ 阳性:出现 ≥ 3 个DI ≥ 2.5 的细胞或增生细胞占检测细胞总数 $> 10\%$ 及出现异倍体细胞峰者。

1.5 统计学处理 采用SPSS 21.0统计软件进行分析。计量资料采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期临床疗效影像学比较 治疗完成2个月后,复查盆腔CT或MRI,治疗组患者治疗前后相比,肿瘤病灶明显消退,见图1,而对照组病灶消退不理想,见图2。 $n = 21$, $t = 381.5$,查 t 界值表,得 $t_{0.05, 21} = 58 \sim 173$, t 值在上下界范围外,则两组临床疗效差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 近期临床疗效DNA指数比较 由表2、表3

可得出,放疗前治疗组与对照组患者细胞DNA倍体分析差异无统计学意义。放疗后治疗组与对照组患者细胞DNA倍体分析差异有统计学意义($\chi^2 = 4.544$, $P = 0.033$)。表明治疗组相比对照组在宫颈癌的治疗上疗效较好。放疗前后对照组与治疗组DNA倍体分析结果见图3、4。



图1 治疗组患者治疗前后瘤体变化情况

A:治疗前;B:治疗后

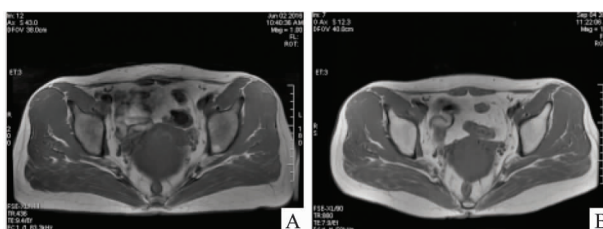


图2 对照组患者治疗前后瘤体变化情况

A:治疗前;B:治疗后

表1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR
对照	25	7(28.0)	9(36.0)	9(36.0)	0(0.0)	16(64.0)
治疗	21	13(61.9)	6(28.6)	2(9.5)	0(0.0)	19(90.5)

表2 放疗前两组患者细胞DNA倍体分析[n(%)]

组别	阳性	非阳性	合计
治疗	18(16.0)	3(5.0)	21
对照	17(19.0)	8(6.0)	25
合计	35	11	46

表3 放疗后两组患者细胞DNA倍体分析[n(%)]

组别	阳性	非阳性	合计
治疗	6(9.6)	15(11.4)	21
对照	15(11.4)	10(13.6)	25
合计	21	25	46

3 讨论

目前,宫颈癌治疗以手术、放疗及化疗等方式为主,各个时期的宫颈癌均可应用放疗,尤其是中晚期宫颈癌(ⅡB期以上),放疗为其首选的治疗方式。

放疗主要利用高能放射线使人体内的水分子电离,形成自由基作用于肿瘤细胞的 DNA,引起 DNA 分子断裂、交叉,导致肿瘤细胞不可逆性损伤。肿瘤生长由细胞在增殖周期中的不断分裂决定。肿瘤细胞处于不同的增殖时相,其放疗敏感性也不同。在一定条件下,肿瘤细胞可修复自身受损 DNA,恢复其生理功能,进而影响放疗效果。体积较大的肿瘤并非所有肿瘤细胞均在有效放疗范围内,因此放疗敏感性较差。Li et al^[3] 研究表明同步放化疗治疗 II B 期及以上宫颈癌的疗效优于单纯放疗,同步放化疗的总有效率为 67%,中位总生存期为 68 个月,中位无进展生存期为 62 个月,且患者耐受良好,不良反应发生率未见明显增加。虽然同步放化疗取得了一定的进展,但是临床上仍面临着肿瘤细胞对放疗的敏感性较低及对化疗药物抵抗耐药的事实。因此,对中晚期宫颈癌有必要研究新的治疗方法以提高宫颈癌局部控制率。

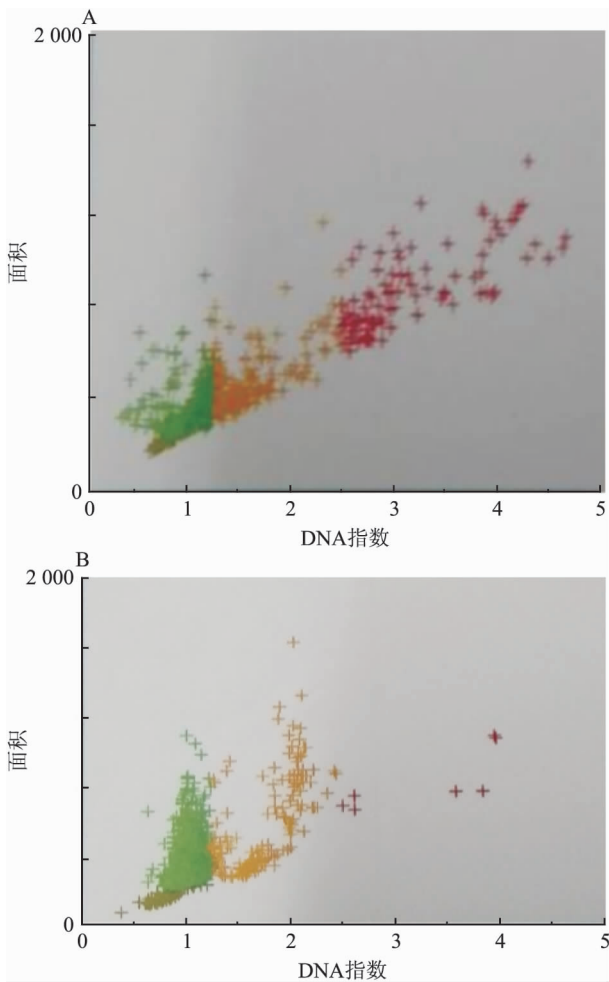


图3 对照组放疗前后 $DI \geq 2.5$ 的细胞个数对比
A: 治疗前; B: 治疗后

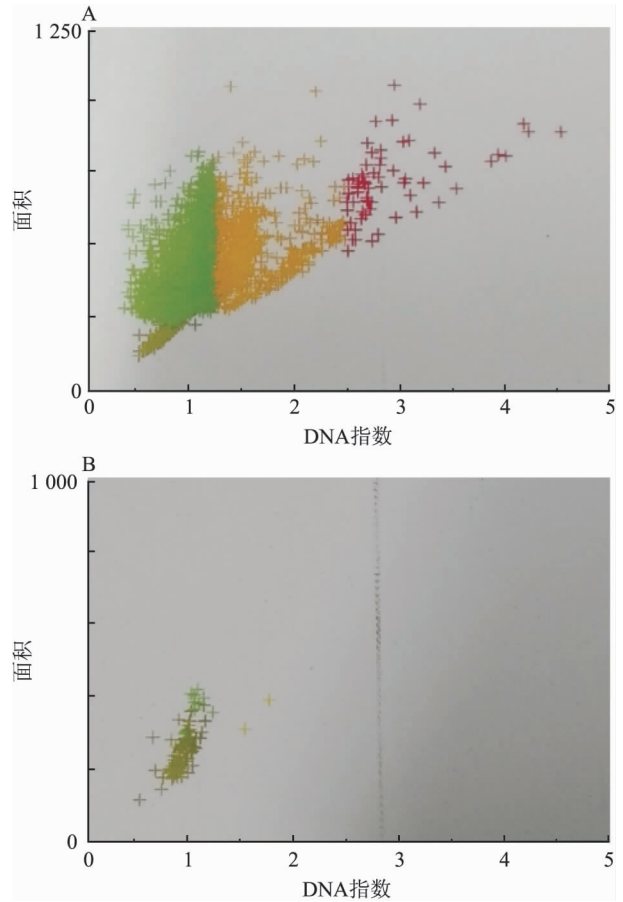


图4 治疗组放疗前后 $DI \geq 2.5$ 的细胞个数对比
A: 治疗前; B: 治疗后

基因治疗是从 20 世纪 80 年代发展起来的一种主要针对肿瘤发生根源的新型治疗方式。宫颈癌和其他恶性肿瘤一样,主要与基因的突变、畸形有关,是一种基因病。p53 基因是广为人知的抑癌基因,且是迄今为止发现的与人类肿瘤相关性最高的基因;并在细胞周期和细胞凋亡中发挥关键性作用,尤其对受照射、热疗、细胞毒剂打击的细胞,具有更大的杀伤力。p53 基因的临床应用可显著提高治疗效果,增加肿瘤的放化疗敏感性^[4]。p53 基因可促进细胞凋亡及抑制肿瘤血管再生,此为 p53 基因杀灭肿瘤细胞的机制。若 p53 基因变异则可减弱或取消以上效应,使肿瘤细胞对放化疗敏感性降低,并产生抵抗。国内外的研究^[5-7] 观察放疗联合 rAd-p53 瘤内注射治疗鼻咽癌、未手术的食管癌、肺癌、肝癌、膀胱癌和直肠癌等方面取得了较满意的疗效。有研究^[8] 表明宫颈癌中 p53 基因突变的发生率虽然不高,但其人乳头瘤病毒阳性率高达 90%。人乳头瘤病毒的 e6 蛋白能使 p53 降解,因而宫颈癌的发生与 p53 基因密切相关。在这些理论指导下有许多临床

研究^[9-10] 尝试应用 rAd-p53 治疗中晚期宫颈癌。钱叶强^[11]、徐祯祯^[12] 分别探讨了普通放疗、调强放疗联合 rAd-p53 治疗宫颈癌的近期疗效,结果表明无论普通放疗或调强放疗联合 rAd-p53 治疗对宫颈癌的治疗均有一定的疗效。

本研究中影像学评价应用 rAd-p53 联合调强放疗治疗中晚期宫颈癌有效率为 90.5% ,高于对照组 64% ,差异有统计学意义。机体对大量凋亡的肿瘤细胞以及坏死组织的吸收需要一定的时间,肿瘤体积变化在影像学上的表现可能存在一定的滞后性,可能会导致患者治疗时间延长。而治疗后进行细胞 DNA 倍体分析能直观、敏感地反映疗效,在评价患者近期预后时具有一定意义^[13]。本研究中,用细胞 DNA 倍体分析来评价调强放疗联合 rAd-p53 治疗中晚期宫颈癌的近期疗效。虽然绝大多数宫颈癌患者在两次肿瘤细胞刷取过程中,DNA 倍体数逐渐恢复正常且肿瘤细胞数逐渐减少。但该方法仍存在一些不足,刷片技术较难掌握,仍有部分患者因首次刷取时出血较多或内生型病灶等原因,难以刷取或只能刷取少数肿瘤细胞;而放疗结束时,由于病灶脱落组织仍覆于宫颈表面尚未经阴道排出,采集时恰好刷取脱落组织,可刷到较多肿瘤细胞。Feulgen 染色时肿瘤细胞抓取也有难度,数目难以确定。因此少数患者可出现放疗前与放疗后检测结果相反,DI 值数和(或)DNA 倍体增高。应用细胞 DNA 倍体分析来评价调强放疗联合 rAd-p53 治疗中晚期宫颈癌的近期疗效与影像学评价结果一致。多数患者影像学结果与细胞 DNA 倍体分析结果一致。

本课题由于目前临床研究的病例数较少,远期疗效及远期生存率仍在随访,后续将进一步扩大样本量,使研究结果更具有意义。

参考文献

[1] 曹坤,尹宗生,胡勇,等. 抑癌基因 PTEN 对人骨肉瘤 MG-

63 细胞凋亡的影响[J]. 安徽医科大学学报 2007 42(5): 516-9.

- [2] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criterion in solid tumors: revise RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer* 2009 45(2): 228-47.
- [3] Li Z, Yang S, Liu L, et al. A comparison of concurrent chemoradiotherapy and radiotherapy in Chinese patients with locally advanced cervical carcinoma: a multi-center study [J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 212.
- [4] Craig J K, Ezzelarab C, Cook S J, et al. Envelope determinants of equine lentiviral vaccine protection [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66093.
- [5] 王晓红, 王建功, 张静, 等. 重组人 p53 腺病毒注射液联合放疗治疗鼻咽鳞癌的临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2012 21(9): 924-5.
- [6] 苗战会, 路平, 陆志红, 等. 内镜下瘤体内注射 P53 基因联合放疗治疗食管癌临床研究 [C]. 中国(第七届)肿瘤微创治疗学术大会暨世界影像引导下肿瘤微创治疗学会成立筹备大会论文汇编 2011: 752-7.
- [7] Chen G X, Zhang S, He X H, et al. Clinical utility of recombinant adenoviral human p53 gene therapy: current perspectives [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1901-9.
- [8] Münger K, Scheffner M, Huibregtse J M, et al. Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products [J]. *Cancer Surv*, 1992, 12: 197-217.
- [9] 郭成安. 重组人 P53 腺病毒注射液联合放疗与介入化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效分析 [J]. *河北医药*, 2015, 37(18): 2757-9.
- [10] 郭成安. 重组人 P53 腺病毒注射液联合立体适形放疗与热疗治疗中晚期宫颈癌的近期疗效观察 [J]. *河北医药*, 2015, 37(6): 875-7.
- [11] 钱叶强. 重组人 P53 腺病毒注射液局部注射联合治疗宫颈癌的疗效观察 [J]. *中国实用医药* 2013 8(5): 19-20.
- [12] 徐祯祯. 调强放疗联合 p53 基因治疗中晚期宫颈癌的临床疗效 [J]. *安徽医学*, 2015 36(1): 19-22.
- [13] Xu J, Huang L, Li J. DNA aneuploidy and breast cancer: a meta-analysis of 141 163 cases [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60218-29.

Short-term efficacy of radiotherapy combined with p53 adenovirus in the treatment of advanced cervical cancer

Zhang Dongjuan, Yang Lin, Chen Xiangxun, et al

(Dept of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To evaluate the recent clinical effects of intensity modulated radiation therapy (IMRT) combined with recombinant human p53 adenovirus injection in the treatment of locally advanced cervical cancer. **Methods** Forty-six patients diagnosed with locally advanced cervical carcinoma were divided randomly into the treat-

强迫型人格障碍的执行和决策功能研究

李鸿晨 朱春燕 张 蕾 王 雪 罗玉丹

摘要 目的 探讨强迫型人格障碍(OCPD)的执行功能和决策功能特点。方法 本研究为横向随机对照实验研究,以人格障碍诊断问卷(PDQ-4⁺) OCPD分量表为筛查工具对654例大学生进行筛查,根据美国精神障碍诊断与统计手册第5版(DSM-V)对筛查阳性者(PDQ-4⁺ OCPD分量表得分 ≥ 4 分)进行明确诊断。对确诊的33例OCPD大学生和随机挑选的35例正常对照大学生,分别进行Stroop色词任务(SCWT)、连线任务(TMT)、威斯康星卡片分类任务(WCST)、爱荷华博弈任务(IGT)、骰子任务(GDT)的测试,用来测试两组的执行功能和决策功能,利用帕多瓦量表-华盛顿州立大学修订版中文版(PI-WSUR)评估两组强迫症状。结果 OCPD组的PI-WSUR的总分和因子分(污染/清洗强迫、穿衣/打扮、检查、伤害他人/自己的强迫想法、伤害他人/自己的强迫冲动)均高于正常对照组,且差异有统计学意义($P < 0.01$);在SCWT中,OCPD组的Stroop C时间和干扰效应的数值大于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在WCST中,OCPD组持续性错误数低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而在IGT中,OCPD组的block3和总净得分低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

而TMT和GDT差异无统计学意义。结论 本研究提示OCPD组的执行功能水平异于正常对照组,OCPD者在风险不明确情境下决策受损,而在风险明确情境下决策未受损,即在风险明确和不明确的情境下的决策出现分离。

关键词 强迫型人格障碍;执行功能;决策功能

中图分类号 R 749.91

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)06-0878-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.06.022

强迫型人格障碍(obsessive-compulsive personality disorder,OCPD)是一种专注于追求细节、完美,以及精神和人际关系的控制,不惜牺牲灵活性、开放性和效率的行为模式。美国的流行病学资料^[1]显示,OCPD是最常见的一种人格障碍。而精神病患者共病OCPD的概率也很高,特别是强迫症(obsessive-compulsive disorder,OCD)^[2]。OCPD者在生活中常常表现出追求完美、控制欲强、刻板的特征,这往往与神经认知功能的损伤相关,执行和决策功能可能在认知损伤中扮演重要角色。回顾文献显示,OCPD的认知功能研究甚少且存在不一致,在对强迫人格特质人群的研究^[3]中显示,强迫人格特质人群的执行功能受损,另有研究^[4]显示,OCPD者的执行计划能力受损,但在风险明确的情境下的决策能力完整。目前关于OCPD的执行和决策功能的研究还不全面,临床对于OCPD与OCD认知机制的不同认识还

2017-02-05 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81301176);安徽高校人文社会科学基金项目重点项目(编号:SK2016A048)

作者单位:安徽医科大学医学心理学系,合肥 230032

作者简介:李鸿晨,女,硕士研究生;

朱春燕,女,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:ay-swallow@126.com

ment group(IMRT combined with p53 gendicine injection) and the control group(single IMRT),with 21 cases in the former group and 25 cases in the other group. Recombinant human p53 adenovirus intratumor injection was performed once a week. The radiotherapy dose and radiotherapy regimen were the same for both groups. After two months of treatment, the efficacy of the treatment was evaluated and the cervical cells were brushed before and after radiotherapy. The number of cells in the cervical cell DNA index ≥ 2.5 was compared between the two groups. **Results** In the treatment group,complete remission(CR) was in 13 patients(61.9%);partial remission(PR) 6 patients(28.6%),and the effective rate was 90.5%;in the control group,CR was in 7patients(28%),PR 9 patient(36%),and the effective rate was 64%. The effective rate of treatment group was higher than that of the control group(90.5% vs 64.0%; $P < 0.05$). Analysis of DNA ploidy quantitative after radiotherapy in treatment group and control group was statistically significant($\chi^2 = 4.544$, $P = 0.033$). **Conclusion** Imaging and DNA ploidy quantitative analysis conclusion is consistent and showed that recombinant human adenovirus p53 combined with IMRT in the treatment of advanced cervical cancer recent curative effect is better than single IMRT.

Key words cervical cancer; intensity modulated radiation therapy; recombinant human p53 adenovirus