

超声内镜引导下瘤体内注射 H101 治疗胰腺癌疗效分析

朱颖炜¹, 龚 镭^{1*}, 吴高珏¹, 胥 明², 胡 臻¹, 唐学军¹, 彭晓斌¹, 张丽莉¹

(¹南京医科大学附属无锡第二医院消化内科, 江苏 无锡 214002; ²上海东方医院消化内科, 上海 200120)

[摘要] **目的:**探讨超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下瘤体内注射 H101 治疗胰腺癌的方法及疗效。**方法:**92 例中晚期胰腺癌根据意愿分为 H101 组($n=40$)及化疗组($n=52$)。其中 H101 组给予 EUS 引导下瘤体内注射 H101 联合吉西他滨治疗, 化疗组给予静脉注射吉西他滨单药化疗。分析治疗后瘤体变化、KPS 及 VAS 评分、生存分析及治疗不良反应。**结果:**H101 组治疗 4、12 个月后部分缓解(PR)率及有效率(40.0%, 62.5%)均显著高于化疗组(16.7%, 20.0%)($P < 0.05$)。H101 组及化疗组 12 个月内存活患者 KPS 评分在治疗 4、8、12 个月后均较治疗前显著升高($P < 0.05$), VAS 评分均显著降低($P < 0.05$), 而 2 组之间相比各时间点 VAS 及 KPS 评分均无显著差异($P > 0.05$)。H101 组 12 个月内病死率(60.0%)较化疗组(80.8%)显著降低($\chi^2=4.810, P=0.028$)。H101 组中位生存期为(8.8 ± 0.5)个月(95%CI:7.87~9.68), 较化疗组(7.6 ± 0.4)个月显著延长($\chi^2=3.976, P=0.046$)。**结论:**EUS 引导下瘤体内注射 H101 联合吉西他滨治疗中晚期胰腺癌是安全有效的, 有助于提高患者生存质量、延长生存期。

[关键词] 超声内镜; 瘤体内注射; H101; 胰腺癌; 疗效

[中图分类号] R735.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)10-1166-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20161004

Therapeutic effects analysis of tumor injection of H101 guided by endoscopic ultrasonography for patients with pancreatic carcinoma

Zhu Yingwei¹, Gong Lei^{1*}, Wu Gaojue¹, Xu Ming², Hu Zhen¹, Tang Xuejun¹, Peng Xiaobin¹, Zhang Lili¹

(¹Division of Gastroenterology, Wuxi No.2 Hospital Affiliated to NUMU, Wuxi 214002; ² Division of Gastroenterology, Shanghai East Hospital, Shanghai 200120, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the methods and effects of tumor injection of H101 guided by endoscopic ultrasonography (EUS) for patients with pancreatic carcinoma. **Methods:** A total of 92 patients with advanced pancreatic carcinoma were divided into the H101 group ($n=40$) and the chemotherapy group ($n=52$). The patients in the H101 group were treated by tumor injection of H101 guided by EUS complicated with gemcitabine and the patients in the chemotherapy group were treated only by gemcitabine. The changes of tumor body, VAS and KPS score, survival analysis, and adverse reaction were analyzed. **Results:** The partial remission (PR) rate and effective rate of the H101 group (40.0%, 62.5%) was higher than those of the chemotherapy group (16.7%, 20.0%) after 4, 12 months of treatment ($P < 0.05$). The KPS score was elevated after 4, 8 and 12 months of treatment and VAS score was decreased ($P < 0.05$), but there was no difference in the two groups ($P > 0.05$). The mortality of the H101 group (60.0%) in 12 months was decreased than that of the chemotherapy group (80.8%) ($\chi^2=4.810, P=0.028$). The mid-life span of the H101 group was (8.8 ± 0.5) months and prolonged than that of the chemotherapy group [(7.6 ± 0.4) months, $\chi^2=3.976, P=0.046$]. **Conclusion:** Tumor injection of H101 guided by EUS is safe and feasible for patients with advanced pancreatic carcinoma, and is helpful to improve the life quality and prolong life span.

[Key words] endoscopic ultrasonography; tumor injection; H101; pancreatic carcinoma; therapeutic effects

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(10): 1166-1169, 1187]

[基金项目] 无锡市科技局指令性项目(CSE01N1217)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gonglei0520@aliyun.com

胰腺癌具有早期诊断率和根治切除率低、临床治疗效果差、5 年生存率低等特点^[1], 其诊治成为目前国际公认的难题。尽管传统的超声、CT 和经内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 仍为目前临床检查胆胰疾病的基本技术, 但由于胆胰位于后腹膜, 位置较深, 且易受腹壁脂肪干扰, 使得上述传统检查手段的应用受到限制。近年来, 随着超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS) 的临床应用, 凭借其良好的分辨率 (理论上可达 0.1 mm), 排除了周围肠腔和脏器的影响, 使得可以对胆管、胰腺作十分贴近的超声探查, 通过清晰地显示胆总管、胰腺的各个部位及其周围血管和相邻结构的情况, 大大提高了胆胰肿瘤的诊断率^[2-4]。其次, 对无法手术及全身化疗的胆胰肿瘤患者, EUS 还可进行有效的姑息甚至部分缓解治疗, 当前热点之一是 EUS 引导下的局部肿瘤内药物注射治疗。H101 是基因重组的人 5 型腺病毒, 在国内已通过体表实体肿瘤、肺癌、头颈部和食管癌等 I~III 期临床试验, 并初步显示其优良的抗肿瘤效应和安全性^[5-7], 目前已获国家食品药品监督管理局批准上市。鉴于胆胰肿瘤对全身化疗及放疗的不敏感性, 患者往往遭受放疗的不良反应, 却较少从中获益。本院借鉴 H101 对体表肿瘤治疗效果的经验, 尝试在 EUS 引导下对晚期无法手术的胰腺癌局部注射溶瘤病毒治疗, 观察其生存时间和癌性疼痛的缓解率。

1 资料和方法

1.1 资料

2011 年 1 月至 2013 年 12 月本院确诊的胰腺癌患者纳入研究。纳入标准: ①经临床和 EUS 引导下细针穿刺活检病理学确诊为中晚期胰腺癌并失去手术切除机会; ②能够耐受 EUS 检查及穿刺治疗; ③人体功能状态评分 (KPS 评分) ≥ 50 分; ④预期寿命在 2 个月以上; ⑤病历资料完整, 明确肿瘤大小、临床分期、疼痛评分 (VAS 评分); ⑥自愿入组并签署知情同意书。排除标准: ①合并严重心脑血管疾病、严重感染; ②合并其他恶性肿瘤; ③已进行全身化疗或局部其他治疗方法; ④临床病理资料不完整或无法随访。符合上述条件的患者共 92 例纳入研究对象, 根据患者自愿情况分为 H101 组 ($n=40$) 及化疗组 ($n=52$)。其中 H101 组给予 EUS 引导下瘤体内注射 H101 (国药准字 S20060027, 上海三维生物技术有限公司生产) 联合吉西他滨治疗, 化

疗组给予注射用盐酸吉西他滨 (国药准字 H20093698, 江苏奥赛康药业) 单药化疗。本研究经医院伦理委员会批准后进行 2 组患者性别、年龄、治疗前肿瘤体积、临床分期、KPS 评分、VAS 评分均无显著差异 ($P > 0.05$, 表 1), 具有可比性。

表 1 2 组治疗前情况对比

Table 1 Information of two groups before treatment				
	H101 组 ($n=40$)	化疗组 ($n=52$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.011	0.916
男	24	32		
女	16	20		
年龄 (岁)	62.3 \pm 18.2	64.3 \pm 18.6	0.365	0.717
肿瘤体积 (cm^3)	56.8 \pm 14.2	57.2 \pm 15.6	0.089	0.929
分期			0.657	0.883
II a	6	8		
II b	12	16		
III	16	24		
IV	6	4		
KPS 评分	68.2 \pm 16.8	67.8 \pm 14.6	0.086	0.932
VAS 评分	3.8 \pm 1.6	3.6 \pm 1.8	0.392	0.697

1.2 方法

H101 组: 采用 EUS 引导下细针穿刺瘤体内注入 H101 治疗。所用内镜超声为 Olympus GF-UCT2000-OL5 型超声内镜及图像处理系统, 穿刺针为 Wilson-cook 公司生产的 22 G 超声内镜专用穿刺针。超声内镜下发现肿瘤, 在超声引导下避开血管进行细针穿刺至瘤体内, 根据肿瘤大小注入 H101。肿瘤最大直径在 4 cm 以上者注射 3 支 H101, 肿瘤最大直径 ≤ 4 cm 者注入 2 支 H101。注射后给予静脉输入吉西他滨治疗, 方法及剂量同化疗组, 每 2 周注射 1 次, 为 1 个治疗周期, 至少坚持 4 个周期, 然后根据患者疗效决定治疗周期数。

化疗组: 采用静脉输入吉西他滨治疗, 剂量为 1 000 mg/ m^2 体表面积, 每周 1 次, 连续 3 周后休息 1 周为 1 个化疗周期。至少完成 4 个周期。

分别于治疗前、治疗后 4、8、12 个月进行 KPS 评分及 VAS 评分。根据瘤体大小计进行疗效评定, 采用改良 RECIST 实体瘤疗效评价标准^[8]: 完全缓解 (CR) 指可见的病灶完全消失, 并且病理性淋巴结短径 < 10 mm; 部分缓解 (PR) 为瘤体缩小 30% 以上; 进展 (PD) 为瘤体增大超过 20% 或出现新病灶; 稳定 (SD) 为瘤体有缩小不及 PR 或有增大不及 PD; 瘤体客观有效率 = $(\text{CR} + \text{PR}) / (\text{CR} + \text{PR} + \text{NC} + \text{PD}) \times 100\%$, 瘤体控制率 = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{NC}) / (\text{CR} + \text{PR} + \text{NC} + \text{PD}) \times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 进行统计学分析, 计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析

2 组患者经治疗后均无达到 CR 病例, H101 组治疗 4、12 个月后 PR 及有效率均显著高于化疗组 ($P < 0.05$), 2 组 SD 及控制率无显著差异 ($P > 0.05$, 表 2)。

2.2 治疗后 VAS 及 KPS 评分情况

因随访过程中有患者死亡而退出研究, 仅对随访 12 个月内存活患者进行 VAS 及 KPS 评分对比。结果发现 H101 组及化疗组 12 个月内存活患者

KPS 评分在治疗 4、8、12 个月后均分别较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), VAS 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 而 2 组之间相比各时间内 VAS 及 KPS 评分均无显著差异 ($P > 0.05$, 表 3)。

2.3 血清肿瘤标志物分析

因随访过程中有患者死亡而退出研究, 仅对随访 12 个月内存活患者进行 CEA 及 CA199 评分对比。结果发现 H101 组及化疗组 8 个月内存活患者 CA199 值显著降低 ($P < 0.01$), 但组间无明显差异 (表 4)。

2.4 2 组患者生存分析

H101 组 40 例患者在治疗后 4 个月内无死亡病例, 治疗后 8 个月死亡 22 例 (55.0%), 12 个月内共死亡 24 例 (60.0%); 化疗组 4 个月内死亡 4 例 (7.7%), 8 个月内死亡 34 例 (65.4%), 12 个月内共死亡 42 例 (80.8%), 显著高于 H101 组 ($\chi^2=4.810, P=$

表 2 2 组治疗效果分析

Table 2 Therapeutic effect of each group

分组	治疗后时间	例数	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	有效率(%)	控制率(%)
H101 组(n=40)	4 个月	40	0	16*	10	14	40.0*	65.0
	8 个月	18	0	10	6	2	55.6	88.9
	12 个月	16*	0	10*	4	2	62.5*	87.5
化疗组(n=52)	4 个月	48	0	8	18	22	16.7	54.2
	8 个月	18	0	4	8	8	33.3	66.7
	12 个月	10	0	2	4	4	20.0	60.0

与同一时间化疗组相比, * $P < 0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后 VAS 及 KPS 分析

Table 3 VAS and KPS score of each group pre-therapy and post-treatment

分组	时间点	(分, $\bar{x} \pm s$)	
		KPS	VAS
H101 组(n=16)	治疗前	71.8 ± 7.2	4.8 ± 0.8
	治疗后 4 个月	78.3 ± 7.6*	4.2 ± 0.6*
	治疗后 8 个月	78.6 ± 7.4*	4.2 ± 0.7*
	治疗后 12 个月	77.8 ± 7.8*	4.3 ± 0.6*
化疗组(n=10)	治疗前	68.2 ± 5.8	4.9 ± 0.9
	治疗后 4 个月	75.4 ± 6.2*	4.3 ± 0.8*
	治疗后 8 个月	75.2 ± 6.2*	4.3 ± 0.8*
	治疗后 12 个月	74.8 ± 6.3*	4.2 ± 0.7*

同组内与治疗前相比, * $P < 0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后血清肿瘤标志物分析

Table 4 CEA and Ca199 of each group pre-therapy and post-treatment

分组	时间点	CEA	CA199
H101 组 (n=16)	治疗前	30.5 ± 18.1	731.2 ± 269.4
	治疗后 8 个月	29.6 ± 16.9	291.3 ± 147.6*
化疗组 (n=10)	治疗前	28.8 ± 18.3	748.0 ± 257.2
	治疗后 8 个月	15.4 ± 12.2	355.3 ± 155.8*

同组内与治疗前相比, * $P < 0.05$ 。

0.028)。生存分析发现, H101 组中位生存期为 (8.8±0.5) 个月 (95%CI: 7.87~9.68), 化疗组中位生存期为 (7.6 ± 0.4) 个月 (95%CI: 6.85~8.38), 2 组相比有显著差异 ($\chi^2=3.976, P=0.046$)。2 组生存曲线见图 1。

2.4 不良反应

H101 组治疗后出现的主要不良反应主要包括发热 12 例次, 恶心、呕吐、腹胀等消化道症状 8 例次, 流感样症状 6 例次, 肝功能损伤 4 例, 骨髓抑制 2 例, 上述并发症均经对症处理后好转或消失, 不影

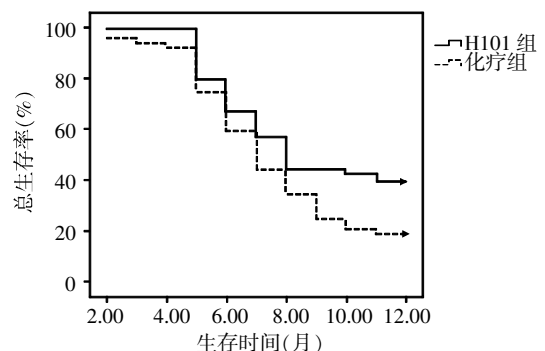


图 1 生存曲线分析

Figure 1 Kaplan-Meier analysis of two groups

响继续应用。未出现 EUS 及细针穿刺操作相关的穿孔、出血、败血症等。化疗组 8 例患者骨髓抑制, 6 例出现肝功能受损, 6 例出现恶心、呕吐, 均经对症处理后好转。

3 讨 论

目前对中晚期胰腺癌的治疗主要包括吉西他滨化疗、生物治疗、放疗、分子靶向治疗、局部射频消融治疗等^[9]。近年来研究表明吉西他滨能够延长中晚期胰腺癌的生存期^[10], 成为中晚期胰腺癌的一线治疗药物。然而, 吉西他滨单药治疗中晚期胰腺癌的临床受益并不理想^[11]。随着 EUS 技术的不断发展, EUS 联合细针穿刺不仅可获取胰腺癌组织, 有助于提高胰腺癌的确诊率^[12-13], 同时可在超声引导下进行瘤体内注射, 为胰腺癌的靶向治疗提供了技术支持。H101 是国内食品药品监督管理局批准上市的重组人 5 型腺病毒, 能在抑癌基因 p53 缺失的细胞内增殖而达到溶细胞作用。本研究利用 EUS 引导下细针穿刺进行瘤体内注射 H101 治疗中晚期胰腺癌, 并且与吉西他滨单药化疗进行对比分析。

本组胰腺癌患者均为失去手术机会的中晚期胰腺癌患者, 这些患者往往生存期短、预后差, 根据患者意愿对患者进行了瘤体内注射 H101 治疗及吉西他滨单药化疗。瘤体内注射 H101 首先经 EUS 判断肿瘤大小并进行肿瘤的定位, 根据肿瘤的大小确定用量。有关 H101 的用量目前国内尚缺乏相关经验, 采用肿瘤最大长径在 4 cm 以下者给予 H101 2 支, 4 cm 以上者用 3 支。结果表明瘤体内注射 H101 或吉西他滨均不能达到肿瘤的完全缓解, 但能够使部分患者达到 PR 效果, 并且 H101 联合吉西他滨治疗胰腺癌的有效率优于单用吉西他滨。H101 作为一种溶瘤病毒, 能够使肿瘤细胞内的抑癌基因失活, 导致肿瘤细胞溶解和死亡, 并且诱导机体的免疫系统发生针对肿瘤的免疫反应^[14]。并且 H101 删除了 E1B 55 kDa 和 E3 区基因片段, 对正常细胞的损伤较小, 同时瘤体内注射减少了正常细胞的损伤机会^[15]。本研究成功对 40 例胰腺癌患者进行了瘤体内 H101 的注射, 4 个月后发现 16 例 (40.0%) 患者瘤体内出现坏死, 肿瘤体积较治疗前缩小, 而单纯吉西他滨治疗仅有 16.7% 的患者达到 PR, 较 H101 联合治疗显著减少。

另外, 经治疗后 2 组患者的 KPS 评分较治疗前均显著增高, VAS 评分显著降低, 这表明瘤体内注射 H101 联合吉西他滨治疗胰腺癌有助于改善患者

生存质量, 这与文献报道类似^[16]。但与吉西他滨单药化疗相比无显著差异, 这可能由于本组资料病例数量有限, 并且 KPS 及 VAS 评分只能对存活病例进行统计, 这些患者既然能存活 12 个月, 表明对治疗均敏感。生存分析发现, 随访 12 个月内 H101 联合吉西他滨治疗患者存活率显著高于单用吉西他滨治疗患者, 并且中位生存期延长约 1 个月, 这表明 H101 联合吉西他滨治疗有助于延长患者的生存期。

H101 的不良反应主要包括发热、流感样症状、胃肠道反应及骨髓抑制等^[17]。本组资料中不良反应以发热为主, 其次为胃肠道反应及流感样症状, 并且症状均轻微, 经对症治疗后缓解, 不影响继续治疗。同时, EUS 检查及细针穿刺均由经验丰富的内镜医师操作, 未发生操作相关严重并发症。可见, EUS 引导下 H101 瘤体内注射联合吉西他滨治疗中晚期胰腺癌是安全可靠的。

总之, EUS 引导下瘤体内注射 H101 联合吉西他滨治疗中晚期胰腺癌是安全有效的, 有助于提高患者生存质量、延长生存期。但本研究样本量较少, 有关 H101 治疗胰腺癌的方式、剂量及相关机制仍需要多中心、大样本对照研究。

[参考文献]

- [1] 陈 燕, 杜奕奇, 李 洁, 等. 影响胰腺癌术后患者预后的相关因素分析 [J]. 中华胰腺病杂志, 2015, 15(4): 276-279
- [2] Li JH, He R, Li YM, et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis [J]. Dig Surg, 2014, 31 (4/5): 297-305
- [3] De Angelis C, Brizzi RF, Pellicano R. Endoscopic ultrasonography for pancreatic cancer: current and future perspectives [J]. J Gastrointest Oncol, 2013, 4(2): 220-230
- [4] Lami G, Biagini MR, Galli A. Endoscopic ultrasonography for surveillance of individuals at high risk for pancreatic cancer [J]. World J Gastrointest Endosc, 2014, 6 (7): 272-285
- [5] 夏忠军, 常建华, 张 力, 等. 基因工程腺病毒(H101)瘤内注射联合化疗治疗头颈部及食管鳞癌的Ⅲ期临床研究[J]. 癌症, 2004, 23(12): 1666-1670
- [6] 徐瑞华, 袁中玉, 管忠震, 等. 瘤内注射 E1B 缺失腺病毒(H101)与化疗联合治疗恶性肿瘤的Ⅱ期临床试验[J]. 癌症, 2003, 22(12): 1307-1310
- [7] 曹轶林, 胡晓桦, 谢伟敏, 等. 溶瘤病毒药物 H101 提高鼻咽癌淋巴结转移化疗疗效及其可能机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15(1): 70-74

(下转第 1187 页)