

· 综述 ·

放射性核素介入治疗肝癌的评价

李斌 曹喜才

肝癌多在肝硬化基础上发生,手术切除率仅 8%~25%^[1,2]。近 20 年来,经皮肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)治疗癌取得了令人瞩目的临床效果。但亦有文献报道多中心随机临床观察,TACE 并没有显著延长患者的生存期。如果超选择不到位或栓塞剂选择不当,还可能导致急性肝功能衰竭,加速肝硬化进展^[3]。临床尚缺乏针对肝癌有特异性的化疗药物^[4]。基于以上原因,区域性放射性核素治疗(regional radiation therapy)肝癌引起众多学者的关注,通过实验及临床研究,获得较好的临床效果,逐渐成为治疗肝癌的主要方法之一。

目前应用的放射性核素微球种类较多,如:⁹⁰Y、³²P、¹⁶⁶Ho^[5]、¹⁸⁶Re^[6]等,最常用的是⁹⁰Y和³²P。⁹⁰Y-玻璃微球(⁹⁰Y-GMS):发射纯 β 射线,平均能量 0.937 Mev,最大能量 2.26 Mev,平均射程 2.5 mm,最大射程 10 mm,半衰期 64.5 h,87%的能量可 8 d 内释放出来。³²P-玻璃微球(³²P-GMS):同样发射纯 β 射线,平均能量 0.59 Mev,最大能量 1.71 Mev,平均射程 2 mm,最大射程 8 mm,半衰期 14.3 d。

一、放射性核素介入治疗肝癌的途径

(一)经皮肝动脉灌注内照射栓塞 1988 年 Herba 等首次报道采用⁹⁰Y-GMS 经肝动脉灌注内照射栓塞介入治疗肝恶性肿瘤。由于肝的原发肿瘤和转移瘤大多是通过肝动脉供血,尤其是原发性肝癌,多为富血型。该方法采用 Seldinger 技术将导管超选择至肝动脉,向肿瘤组织灌注治疗剂量的放射性核素,减少或避免射线对正常肝组织的影响。放射性核素外照射治疗肝癌最大的弊病是在尚未达到治疗肿瘤有效剂量,正常肝组织已不能耐受,再加大治疗剂量则产生严重的并发症。经皮肝动脉灌注放射性核素内照射栓塞解决了这个问题,通过将导管超选择到位,最好达段性动脉(肿瘤供血动脉),增加肿瘤组织和正常组织吸收比值(T/N),提高治疗效果,减轻了对正常肝组织的损害。如果超选择的位置不理想,该方法在发挥治疗作用的同时,也具有加速肝硬化,诱发消化道出血的可能。该方法仍存在以下弊

病:①治疗过程中使用较大剂量的放射性核素可能对患者和医护人员产生一定的放射性危害。②对术者手术技巧和设备依赖性较大。③多数患者存在肝动脉、门静脉、肝动、静脉等分流道,有可能使部分放射性微球异位到肺、消化道等部位,从而引起相应部位的并发症。^[7]

(二)经皮瘤内注射 1996 年 Tian 等^[8]报道了在超声引导下,直接向肿瘤内注射⁹⁰Y-GMS 治疗肝恶性肿瘤的新途径。该方法通过特定的路径向肿瘤组织内注入小剂量的放射性核素,通过其“毗邻”效应,使放射源附近的肿瘤组织接受远远超过使之坏死的浓集剂量,达到治疗肿瘤的目的。由于放射性核素的照射半径有限,周围正常的肝组织不会受到损害。该方法具有以下优点^[9]:①不依赖昂贵的医疗器械,操作简单。②仅需要小剂量的放射性核素。③所有患者均可在门诊治疗,显著降低了医疗费用。④动物实验和临床显示 T/N 明显高于经肝动脉灌注,显著提高了疗效,延长生存期,减轻对肝功能损害的不良作用。经皮瘤内直接注射放射性核素是治疗肝癌最有效的方法之一,但也有一定的局限性^[7]:①由于注射点的核素剂量及其弥散范围具有一定限度,巨块型肝癌不适合该方法。②多发结节型、弥漫型及位置深在的肝癌亦有一定的限制。③伴有腹水患者不适合该方法治疗。

二、影响放射性核素介入治疗疗效的因素

(一)分流 肝癌患者中,动、静脉分流是严重影响治疗结果和产生并发症的主要原因之一。经肝动脉灌注分注到肺的放射性活度占全部灌注活度的 5.8%~26.0%,平均 12.7%^[7],甚至有学者报道在原发性肝癌中,经肝动脉灌注微球放射性活度的 67.2%分流到肺组织中^[10]。采用经皮肝动脉灌注放射性微球内照射栓塞治疗肝癌时,将导管超选择至肝动脉,先灌注^{99m}Tc 标记的白蛋白微球(^{99m}Tc-MAA),其直径与放射性微球相似,然后使用 γ 闪烁成像技术扫描肝、肺、胃等脏器,了解分流和 T/N 比值,以此来模拟放射性微球的治疗情况。该法一方面可以估计分流到肺的放射剂量。当肺分流量小于 15%时,则患者可接受局部放射性核素内照射栓塞

治疗。如果肺分流超过 20% 且单次治疗分流剂量超过 30 Gy, 则是发生放射性肺炎的高危因素^[11]。当肺分流超过 15% 时, 采用乙烯粒子栓塞分流道, 使分流量减少到安全范围以内, 可以接受内照射治疗。该法虽然取得一些效果, 仍不能避免放射性肺炎的发生, 这是由于: ① ^{99m}Tc 标记的白蛋白微球可以吸附到乙烯粒子上, 而放射性微球则不具有这样的性质; ② 放射性微球具有更高的密度和数量, 使原来阻塞的动、静脉分流道重新开放; ③ 新的动静脉分流道的建立。肿瘤的血供和肺分流之间存在相互对立的平衡。当肿瘤的血供丰富, 血管间隙增多, 可沉积更多的放射性微球, 同时动、静脉分流道也相应的增多, 肺分流增加。当肝、肺分流超过 20%, 多数患者肝动脉造影存在肝动、静脉瘘(和)肝动脉-门静脉瘘。这种动静脉瘘从影像学分为 3 种, 即周围型、中央型和混合型。周围型在肝动脉造影时, 表现为动脉早期在肝组织内出现小的肝静脉或(和)门静脉, 呈“双轨征”; 中央型则表现为在动脉早期, 肝静脉主干或(和)门静脉及其主要分支提早显影。一般情况下, 周围型肝动、静脉瘘或(和)肝动脉-门静脉瘘, 肝、肺分流在 20% 以下, 可直接进行经肝动脉灌注放射性微球进行内照射栓塞治疗, 不易造成明显的肺栓塞。当肝动脉造影发现中央型肝动、静脉瘘或(和)肝动脉-门静脉瘘时, 尤其是后者, 除采用乙烯粒子栓塞分流道外, 可采用经皮注射无水乙醇和超液化碘油(1:1)混悬液, 直接封闭瘘口; 也可采用经肝动脉灌注明胶海绵条, 封闭瘘口后再进行经肝动脉灌注放射性核素内照射栓塞治疗肝癌^[12]。另一方面通过 ^{99m}Tc 标记的白蛋白微球扫描, 估计 T/N 比值。当 $T/N \geq 2$ 时, 肿瘤组织能接受杀伤剂量, 而正常组织接受的剂量在耐受范围之内。同时, 依据 ^{99m}Tc 标记的白蛋白微球肝动脉灌注估算的 T/N 比值经使用肝动脉血管造影得出的血管分级更能准确地反映肿瘤血管情况, 在筛选经肝动脉灌注放射性核素微球治疗肝癌方面更有意义^[10]。该法亦具有一定的局限性, 目前在国内尚未开展。因为该法不能和经肝动脉灌注放射性微球介入治疗肝癌同步进行, 需在治疗前做一次经皮肝动脉血管造影, 灌注 ^{99m}Tc 标记的白蛋白微球, 使用 γ 闪烁成像技术扫描, 测定分流和 T/N 比值, 增加了穿刺和血管造影有创检查的痛苦及医疗费用, 同时延迟了肝癌介入治疗的时间。

Chen 等^[7]采用经皮瘤内注射放射性核素内照射的方法, 显示除肝肿瘤组织以外仅有微球浓

集的脏器, 约占整个放射性活性的 0.9% ~ 3.1%; Tian 等^[8]在临床应用中也发现, 119 例患者中 6 例左肺有放射性微球存留。相对而言, 经皮瘤内注射所造成的分流量远小于经肝动脉灌注。由于经肝动脉灌注的放射性微球经皮瘤内注射更容易通过动静脉分流, 经瘤内注射所用的放射剂量小于经肝动脉灌注, 故分流量也相应减小。

胃肠道是另一处靶外放射性微球易于分流的部位, 弹簧圈栓塞胃左和胃右动脉能最大程度的避免放射性微球向胃分流^[13]。

(二) 剂量 临床实践中, 在不损害周围正常肝组织的前提下, 采用尽可能大的剂量杀死更多的肿瘤细胞。通过肝动脉途径将放射性核素灌注到肿瘤组织, 由于分流道的广泛存在, 使得部分放射性微球流失, 降低了肿瘤组织内的放射剂量。文献报道, 经肝动脉灌注 100 ~ 350 Gy ^{90}Y -GMS 到达肝肿瘤组织的放射剂量介于 88 ~ 305 Gy 之间。而经皮瘤内注射的方法则是将微球直接注入肿瘤间质, 因而小剂量就能对周围肿瘤细胞产生较高的放射剂量。注射 2.5 mCi ^{90}Y -GMS, 在距放射源 0.5 ~ 0.6 cm 处的放射剂量为 282 ~ 757 Gy, 明显高于使肿瘤组织完全破坏所需的 176 Gy, 足以杀死所有的肿瘤细胞^[8]。由于放射性微球剂量的减少, 在降低医疗费用的同时也降低了操作过程中对医患的放射性危害。

(三) T/N 动物实验和临床实践中, 通常使用 T/N 反映治疗的安全性和有效程度。采用经肝动脉灌注的方法, T/N 为 1.9 ~ 14:1 不等, 平均 3:1^[7]。虽然有些学者根据肿瘤血管缺乏肾上腺素受体的特点, 使用肾上腺素或血管紧张素等血管活性药物来提高 T/N 比值, 即灌注放射性微球前先经导管注入小剂量血管紧张素, 使非肿瘤血管收缩而肿瘤血管开放, 该方法在增加 T/N 比值的同时也增加了放射性微球向肺、消化道等脏器的灌注^[14]。而经皮瘤内注射的方法, 动物实验的 T/N 是 70:1 左右^[7]。临床治疗中, “热点”与毗邻肝组织 T/N 比值在 8.6 ~ 32.2:1 之间, 均明显高于经肝动脉灌注。由于放射性微球被直接注入肿瘤内部, 使局部达到能量浓聚; 有文献报道通过动静脉血管经肝分流到肺的放射性微球是来自肿瘤组织存留的微球, 而不是来自正常肝组织, 经肝动脉灌注引起的肝、肺分流较经瘤内注射更为明显, 也导致了 T/N 比值的下降。

(四) 肝功能 肝癌多在肝硬化基础上发展而来, 因此肝癌患者程度不同的存在肝功能损害。在治疗过程中应尽最大努力保护肝功能, 对提高患者

最后不是死于肿瘤造成的直接危害,而是肝硬化不断进展,肝功能衰竭。少部分患者死于治疗造成的肝功能衰竭。Andrew 等^[15]报道采用经肝动脉灌注⁹⁰Y-GMS (1739 ~ 8436 MBq)可引起轻度短暂的转氨酶的升高,Dencey 等^[2]报道的 20 例中 2 例出现了持续性高胆红素血症和进行性肝衰竭(3000 MBq ⁹⁰Y-GMS)。而采用经皮瘤内注射的方法,Tian 等报道距发射点源 8 mm 处射剂量已经低于 1.4 Gy,远远低于正常肝组织所能耐受的 30 Gy,在 33 例肝癌患者中(740 ~ 4440 MBq),虽然有较剧烈而短暂的肝区疼痛和发热(38.5 ~ 39.4℃),未出现转氨酶的升高及其他肝功能受损害的表现。

(五)病理改变 经肝动脉灌注治疗后肝脏活检标本显示:在肿瘤的周边区域可见残存的肿瘤细胞(与灌注次数无关),由于栓塞作用,可见不同程度的坏死、纤维化、血管肉芽组织、囊变、钙化等。而经皮瘤内注射治疗后,大多数活检标本未发现存活的肿瘤细胞,肿瘤组织完全被纤维组织代替。

(六)生存期 生存期是反映肝癌治疗后的主要指标之一,而中位生存期的长短则取决于肿瘤实际所接受放射剂量的多少。采用经肝动脉灌注的方法,Lau 等^[16]报道 71 例患者中灌注 40 ~ 250 Gy 的⁹⁰Y-GMS,中位生存期为 9.4 个月;Dencey 等^[2]报道 22 例患者中灌注 46 ~ 145 Gy 剂量的⁹⁰Y-GMS,中位生存期为 13.5 个月。Tian 等^[8]报道经皮瘤内注射的方法,治疗 33 例患者,其中的 27 例仍然存活(随访 12 ~ 32 个月)。

和其他栓塞剂比较,放射性核素玻璃微球内照射栓塞治疗肝癌具有更令人鼓舞的临床效果。在放射性核素玻璃微球选择方面,两者都发射纯 β 射线,⁹⁰Y-GMS 在平均能量、最大能量及最大射程较³²P-GMS 高,可产生更好的治疗效果。³²P-GMS 的半衰期较长,能量缓慢持续释放,并有较长的保存期,结合我国临床实际,³²P-GMS 应具有更大的实用价值和潜力。经皮瘤内注射和经肝动脉灌注这两种内照射治疗的方法,已被广泛应用。综上所述,经皮瘤内注射的方法在多方面较经肝灌注的方法有更好的表现。Lin 等^[9]在动物实验中通过评价反应率和生存期发现这两种方法之间没有显著的差异性。因此,经皮瘤内注射与肝动脉内照射栓塞究竟哪种方法效果最好,尚需要跨国多中心大量随机病例研究和长期随访。另外,多大剂量的放射性玻璃微球使多大直径的肿瘤在多长时间发生坏死,即放射性核素玻璃微球剂量与生物效应的关系仍需进一步深入研

究。放射性核素玻璃微球联合化疗药等整合治疗的方法可能是肝癌介入治疗最有效的方法之一,也为我们今后进一步的研究提供了方向。

参 考 文 献

- 1 Patt CH, Thuluvath P J. Role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13 :S205-210.
- 2 Dencey JE, Shepherd FA, Karen P, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic ⁹⁰Y-microspheres. J Nucl Med, 2000, 41 :1673-1681.
- 3 Groupe, De 'Etude, Et De, et al. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservation treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 1995, 332 :1256-1261.
- 4 Ho S, Johnson PJ, Leung TWT, et al. Combating hepatocellular carcinoma with an integrated approach. Chin Med J, 1999, 112 :80-83.
- 5 Mumper RJ, Ryo UY, Jay M. Neutron-activated holmium-166 microspheres: a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors. J Nucl Med, 1991, 32 :2139-2143.
- 6 Hafeli Uo, Casillas. Hepatic tumor radioembolization in a rat model using radioactive rhenium (186/188Re) glass microspheres. Int J radiat Oncol Biol, Phys, 1999, 44 :189-199.
- 7 Chen SD, Hsieh JF, Tsai SC, et al. Intra-tumoural injection of ⁹⁰Y-microspheres into an animal model of hepatoma. Nucl Med Commun, 2001, 22 :121-125.
- 8 Tian JH, Xu BX, Zhang JM, et al. Ultrasound-Guided internal radiotherapy using ⁹⁰Y-glass microspheres for liver malignancies. J Nucl Med, 1996, 37 :958-963.
- 9 Lin WY, Tsai SC, Hsieh JF, et al. Effects of ⁹⁰Y-microspheres on liver tumors: Comparison of intratumoral injection method and intra-arterial injection method. J Nucl Med, 2000, 41 :1892-1897.
- 10 Ho S, Lau WY, Leung TWT, et al. Tumour-to-normal uptake ratio of ⁹⁰Y-microspheres in hepatic cancer assessed with ⁹⁹Tc^m macroaggregated albumin. Br J Radiol, 1997, 70 :823-828.
- 11 Ho S, Lau WY, Leung TWT, et al. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. Eur J Nucl Med, 1997, 24 :293-298.
- 12 Cao X, He N, Tan J, et al. Hepatic radioembolization with yttrium-90 glass microspheres for treatment of primary liver cancer. Chin Med J, 1999, 112 :430-432.
- 13 Riad Salem, Kenneth G. Thurston, Brian I Carr, et al. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13 :S223-230.
- 14 Herba MJ, Thirlwell MP. Radioembolization for hepatic metastases. Semin Oncol, 2002, 29 :152-159.
- 15 Andrew JC, Walker SC, Ackermann RJ, et al. Hepatic Radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. J Nucl Med, 1994, 35 :1637-1644.
- 16 Lau WY, Ho S, Leung TWT, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of yttrium-90 microspheres. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40 :583-592.

(收稿日期 2003-04-14)

作者: 李斌, 曹喜才
作者单位: 200052, 天津医科大学总医院放射科
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2004, 13(3)
被引用次数: 3次

参考文献(16条)

1. Patt CH, Thuluvath P J Role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma 2002

2. Dencey JE, Shepherd FA, Karen P Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres 2000

3. Groupe, De' Etude, Et De A comparison of lipiodol chemoembolization and conservation treatment for unresectable hepatocellular carcinoma 1995

4. Ho S, Johnson PJ, Leung TWT Combating hepatocellular carcinoma with an integrated approach 1999

5. Mumper RJ, Ryo UY, Jay M Neutron-activated holmium-166 microspheres: a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors 1991

6. Hafeli UO, Casillas Hepatic tumor radioembolization in a rat model using radioactive rhenium(186/188Re) glass microspheres 1999

7. Chen SD, Hsieh JF, Tsai SC Intra-tumoural injection of 90Y-microspheres into an animal model of hepatoma 2001

8. Tian JH, Xu BX, Zhang JM Ultrasound-Guided internal radiotherapy using 90Y-glass microspheres for liver malignancies 1996

9. Lin WY, Tsai SC, Hsieh JF Effects of 90Y-microspheres on liver tumors: Comparison of intratumoral injection method and intra-arterial injection method 2000

10. Ho S, Lau WY, Leung TWT Tumour-to-normal uptake ratio of 90Y-microspheres in hepatic cancer assessed with 99Tcm macroaggregated albumin 1997

11. Ho S, Lau WY, Leung TWT Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer 1997

12. Cao X, He N, Tan J Hepatic radioembolization with yttrium-90 glass microspheres for treatment of primary liver cancer 1999

13. Riad Salem, Kenneth G, Thurston, Brian I Carr Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer 2002

14. Herba MJ, Thirlwell MP Radioembolization for hepatic metastases 2002

15. Andrew JC, Walker SC, Ackermann RJ Hepatic Radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up 1994

16. Lau WY, Ho S, Leung TWT Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of yttrium-90 microspheres 1998

引证文献(3条)

1. [李培民](#) [原发性肝癌介入治疗现状](#)[期刊论文]-[长治医学院学报](#) 2009(4)
2. [肖运平](#), [肖恩华](#) [介入治疗在防治肝癌术后复发中的作用及进展](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2008(11)
3. [王馨](#), [吴炜新](#), [周启明](#), [王卫星](#), [吕霞](#), [孙德军](#) [125I粒子肿瘤内植入联合易瑞沙治疗老年周围性肺腺癌的临床观察](#)
[期刊论文]-[中华肿瘤防治杂志](#) 2007(21)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200403030.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: a5bba1c0-161b-48b3-8b49-9e2b00a65718

下载时间: 2010年11月11日