

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

¹³¹I 肝癌单抗片段 HAb18F(ab)₂ 灌注 治疗原发性肝癌的临床研究

许国辉, 张智慧, 李政文, 文华长, 胡大武, 段天红, 文永君, 吴辉,
杨承莲, 曹蓉

【摘要】 目的 探讨碘¹³¹I 肝癌单抗片段 HAb18F(ab)₂ 灌注治疗原发性肝癌的疗效及不良反应。
方法 36 例原发性肝癌病例均采用 Seldinger 技术股动脉穿刺插管至肝固有动脉, 并经导管注入¹³¹I 肝癌
单抗片段 HAb18F(ab)₂, 每公斤体重 0.75 mCi。**结果** 36 例原发性肝癌患者治疗后 6、12、18 和 24 个月生
存率分别为 83.3%、58.3%、53.0% 和 44.4%。中位生存时间为 19 个月。未发生与治疗药物相关的严重
并发症。**结论** ¹³¹I 肝癌单抗片段 HAb18F(ab)₂ 经导管肝固有动脉内注射对原发性肝癌的治疗是安全、
有效的。

【关键词】 ¹³¹I 肝癌单抗片段 HAb18F(ab)₂ 注射液; 原发性肝癌; 肝固有动脉

Clinical study of hepatic perfusion with Iodine [¹³¹I] Metuximad injection in treatment of HCC XU Guo-hui,
ZHANG Zhi-hui, Li Zhengwen, WEN Hua-chang, HU Da-wu, DUAN Tian-hong, WEN Yong-jun, WU Hui, YANG
Cheng-lian, CAO Rong. Tumor intervention Center, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effect and side effects of Iodine [¹³¹I] Metuximad injection in
patients with hepatocellular Carcinoma (HCC). **Methods** Iodine [¹³¹I] Metuximad Injection (0.75 mCi/kg) was
perfused into the hepatic arteries of 36 patients with HCC after transfemoral puncture with Seldinger's technique.
Results After the procedure, survival rates at 6, 12, 18, and 24 months were 83.3%, 58.3%, 53.0% and
44.4%, respectively for 36 patients with HCC. The median survival time was 19 months and there was no severe
treatment-related complication. **Conclusions** Transarterial perfusion of Iodine [¹³¹I] Metuximad injection appears to
be a safe and effective therapy for HCC. (J Intervent Radiol, 2005, 14:596-598)

【Key words】 Iodine [¹³¹I] Metuximad Injection Hepatocellular Carcinoma Hepatic Artery

肝动脉灌注及栓塞术(TACE)仍然是原发性肝癌非手术治疗的最有效方法之一^[1,2], 如何进一步提高疗效, 降低不良反应已成为现实和有待进一步解决的问题^[3,4]。¹³¹I 肝癌单抗片段 HAb18F(ab)₂ 注射液是用于肝癌靶向治疗的药物。该注射液是用抗人肝癌单克隆抗体 IgG 切成 F(ab)₂ 片段抗体, 采用快速简便的溴代琥珀酰亚胺碘化法将¹³¹I 与 HAb18F(ab)₂ 肝癌片段抗体交联。通过肝动脉灌注给药和抗体的特异性靶向作用, 将¹³¹I 放射性核素有选择性地带到肝癌组织并滞留较长时间,¹³¹I 释放高能 β 射线, 可有效地电离杀伤癌细胞, 而对其他正常组织细胞产生较少损伤^[5,6]。

材料与方法

我院从 2002 年 4 月 ~ 2003 年 10 月对 36 例原发性肝癌病例进行了¹³¹I 肝癌单抗片段 HAb18F(ab)₂ 的肝动脉灌注治疗。

一、病例选择

本研究选择病理学检查确诊或临床诊断明确的原发性肝细胞肝癌患者, 年龄 28 ~ 80 岁, 性别不限, 受试者预计生存期超过 3 个月。对入选病例未按计划用药者或未完成观察项目者, 一律予以剔除。对治疗后病情进展或出现不可耐受的不良反应者也予以中止试验。根据上述要求, 本研究共收治原发性肝癌患者 36 例。其中男性 34 例, 女性 2 例。年龄为 28 ~ 80 岁, 平均 (52 ± 14) 岁, 中位年龄为 53 岁。患者 TNM 分期为 I、II 期 1 例 (2.8%), III 期 3 例

(8.3%), IV-A 期 25 例 (69.4%), IV-B 期 7 例 (19.4%)。

二、方法

1. 诊断明确的人组病例除常规的介入治疗前准备外, 还行 ^{99m}Tc-胶体肝显像、甲状腺功能检查 (TT₃、TT₄、TSH) 及腹部螺旋 CT 增强扫描。

2. 经皮股动脉穿刺, 利用短导丝置入导管鞘, 然后在 X 射线电视透视下进行插管操作, 将导管超选择插入肝固有动脉。动脉造影显示病灶, 确定导管进入的血管为肝癌的主要供血血管, 注入指定剂量的 ¹³¹I 肝癌单抗片段 HAb18F(ab')₂ 注射液, 5~10 min 内完成注射后, 立即用等渗盐水 10 ml 冲洗导管, 以确保治疗药物全部进入。¹³¹I 肝癌单抗片段给药的剂量为每公斤体重 0.75 mCi。

3. 用药后密切观察患者的体温、脉搏、呼吸及血压; 观察临床症状、体征变化; 观察有无过敏反应或其他不良反应; 记录上述的临床表现、程度、发生时间、持续时间和处理经过; 给药后第 7 和 28 天检查血常规、肝、肾功; 用药后第 7 天检测放射性核素全身显像和人抗鼠抗体 (HAMA) 反应; 给药后第 28 天做腹部螺旋 CT 增强扫描; ECG 检查; 甲状腺功能 (TT₃、TT₄、TSH) 及肿瘤标志物 (AFP、SF、CEA) 检查, 对照实验前的检查, 评价药物的有效性和安全性。按计划完成用药及观察项目, 并且无治疗后病情进展或出现不可耐受的不良反应患者, 30 d 重复治疗 1 次。

结 果

一、完成病例

本组 36 例患者完成 1 次治疗, 25 例完成 2 个疗程。

二、安全性评估

对肝、肾功能的影响: 按照抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准^[7], 该药物对肝、肾功能的影响进行了评价, 胆红素、AST、ALT 呈一过性的增高, 绝大部分不超过正常值上限的 1.5~2.5 倍, 仅有极少数的病例达正常值上限的 2.5~5.0 倍, 经对症治疗后多数能恢复; 患者治疗前后血尿素氮、尿酸和肌酐值均在正常范围内。

三、有效性评估

(一) 肿瘤大小的变化 按照实体瘤疗效评价标准^[7], 完全缓解 (CR) 为影像学检查肿瘤完全消失超过 1 个月、部分缓解 (PR) 为肿瘤缩小 > 50%、微效 (MR) 为肿瘤缩小 < 50%、稳定 (SD) 为肿瘤缩小或增

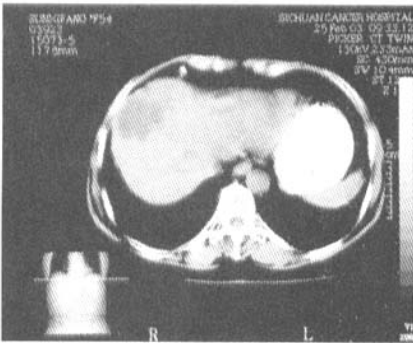
大 < 25%、进展 (PD) 为肿瘤增大 > 25% 或出现新病灶。以此对疗效进行统计学分析 (表 1, 图 1)。

表 1 肿瘤治疗有效率统计结果

治疗周期	临床缓解率	临床有效率	临床控制率
	(CR + PR)	(CR + PR + MR)	(CR + PR + MR + SD)
1 个周期	5%	17%	80%
2 个周期	8%	28%	83%



A 治疗前



B 治疗后

图 1 2 次 ¹³¹I 治疗后肝内肿块明显缩小

治疗 1 个周期与 2 个周期治疗后的临床疗效比较, $P = 0.0507$, 尚不能认为其临床疗效差别有统计学意义。

(二) 生存情况 (表 2)

表 2 生存情况统计

生存时间 (月)	6	12	18	24
生存率 (%)	83.3	58.3	52.7	44.4

治疗结束和完成各项观察指标后, 对患者进行定期随访直至死亡或失访, 全组患者的中位生存时间为 19 个月。

讨 论

目前肝癌治疗仍倾向能手术者则手术切除, 然

而从临床实践来看,包括进行术前化、放疗后能够施行完全肝癌切除手术的患者只有极少数,绝大多数肝癌患者只能接受以局部治疗为主的综合治疗,包括化疗栓塞、经皮穿刺无水乙醇注射、冷冻治疗、射频治疗,其中多数患者接受肝动脉灌注化疗或栓塞化疗。因为肝癌不只是一个单一的疾病,60%~80%的肝癌患者伴有肝硬化,效果也不理想^[1,2,8,9]。对于原发性肝癌,特别是晚期肝癌,迄今没有一种有效的治疗药物和标准的治疗方法。正是由于肝癌缺乏有效控制方法,肝癌患者的预后极差^[10]。

随着分子生物学和基因工程的进步,抗体技术有了进一步的发展,针对实体肿瘤的人源化单克隆抗体的成功应用,恶性肿瘤的靶向治疗成为研究的热点。放射免疫治疗是用特异性抗体作为载体,将产生 β 射线的放射性核素引向肿瘤部位,实现对瘤体的内照射治疗。抗体不但可以将放射性核素带到肿瘤细胞,实现对肿瘤细胞的直接照射作用,其本身还可以通过抗体依赖的细胞毒性细胞杀伤肿瘤细胞,同时阻断其效应细胞分泌基质金属蛋白酶(MMP),以防止癌细胞进一步扩散,从而达到双重的治疗作用^[11]。

^{131}I 因其来源方便,价格低廉、标记容易、在体内代谢及毒性了解较充分, ^{131}I 半衰期为 8 d,成为应用最广泛的放射性核素,并可同时用于治疗 and 显像。因此我们采用 ^{131}I 标记肝癌单抗片段 HAb18F(ab')₂,治疗了 37 例原发性肝细胞癌,取得了较好的临床疗效,临床获益率达到 83% 左右。中位生存时间为 19 个月。选择从肝动脉途径给药的原因是为了避免血浆蛋白与抗体的结合以及肾脏对药物的排泄,以达到肿瘤组织内药物最大限度的聚集。尽管 ^{131}I 所产生的 β 射线射程短,安全性相对较好,在

药物的标记、运输和治疗过程中仍需特别注意射线防护的问题。标记和治疗过程中,医护人员应尽量屏蔽和缩短与药物接触的时间,被治疗的患者应住单独病房,用过的药瓶、导管及注射器等器材均应在安全地点放置 6 个半衰期,即 48 d 以上后处理。

[参 考 文 献]

- [1] Barnett CC Jr, Curley SA. Ablative techniques for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*, 2001, 28:487-496.
- [2] Cahill BA, Braccia D. Current treatment for hepatocellular carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*, 2004, 8:393-399.
- [3] Huang GT, Liang JD, Sheu JC. Current role of local ablative treatments for hepatocellular carcinoma. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103:403-410.
- [4] Elias D, de Baere T, Sideris L, et al. Regional chemotherapeutic techniques for liver tumors: current knowledge and future directions. *Surg Clin North Am*, 2004, 84:607-625.
- [5] 陈志南,刘民培,主编.抗体分子与肿瘤.北京:人民军医出版社,2002,6.
- [6] Yang LJ, Sui YF, Chen ZN. Preparation and activity of conjugate of monoclonal antibody HAb18 against hepatoma F(ab')₂ fragment and staphylococcal enterotoxin A. *World J Gastroenterol*, 2001, 7: 216-221.
- [7] 孙燕,周际昌,主编.临床肿瘤内科手册.北京:人民卫生出版社,2003,4.
- [8] Palmer DH, Hussain SA, Johnson PJ. Systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 2004, 13: 1555-1568.
- [9] Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S218-224.
- [10] Schafer DF, Sorrell MF: Hepatocellular carcinoma: *Lancet*, 1949, 353:1253-1257.
- [11] Ai-Rong Qian, Peng Shang, Yu Li, et al. Effects of HAb18G/CD147 antagonistic peptides on invasion and metastasis of HCC. *World J Gastroenterol*, 2003, 11: 255-259.

(收稿日期:2004-06-23)

研究

作者: [许国辉](#), [张智慧](#), [李政文](#), [文华长](#), [胡大武](#), [段天红](#), [文永君](#), [吴辉](#), [杨承莲](#),
[曹蓉](#), [XU Guo-hui](#), [ZHANG Zhi-hui](#), [Li Zhengwen](#), [WEN Hua-chang](#), [HU Da-wu](#),
[DUAN Tian-hong](#), [WEN Yong-jun](#), [WU Hui](#), [YANG Cheng-lian](#), [CAO Rong](#)
作者单位: 610041, 成都四川省肿瘤医院介入科
刊名: [介入放射学杂志](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2005, 14(6)
被引用次数: 4次

参考文献(11条)

1. [Barnett CC Jr.](#), [Curley SA](#) Ablative techniques for hepatocellular carcinoma 2001
2. [Cahill BA](#), [Braccia D](#) Current treatment for hepatocellular carcinoma 2004
3. [Huang GT](#), [Liang JD](#), [Sheu JC](#) Current role of local ablative treatments for hepatocellular carcinoma 2004
4. [Elias D](#), [de Baere T](#), [Sideris L](#) Regional chemotherapeutic techniques for liver tumors: current knowledge and future directions 2004
5. [陈志南](#), [刘民培](#) 抗体分子与肿瘤 2002
6. [Yang LJ](#), [Sui YF](#), [Chen ZN](#) Preparation and activity of conjugate of monoclonal antibody Hab18 against hepatoma F (ab')₂ fragment and staphylococcal enterotoxin A[期刊论文]-[World J Gastroenterol](#) 2001
7. [孙燕](#), [周际昌](#) 临床肿瘤内科手册 2003
8. [Palmer DH](#), [Hussain SA](#), [Johnson PJ](#) Systemic therapies for hepatocellular carcinoma 2004
9. [Carr BI](#) Hepatocellular carcinoma: current management and future trends 2004(51)
10. [Schafer DF](#), [Sorrell MF](#) Hepatocellular carcinoma 1949
11. [Ai-Rong Qian](#), [Peng Shang](#), [Yu Li](#) Effects of Hab18G/CD147 antagonistic peptides on invasion and metastasis of HCC 2003

引证文献(4条)

1. [罗荣城](#), [李爱民](#) 肝细胞癌的分子靶向治疗[期刊论文]-[传染病信息](#) 2009(2)
2. [谭艳](#), [肖恩华](#) 利卡汀治疗原发性肝细胞癌的最新进展[期刊论文]-[中南药学](#) 2008(5)
3. [姚全军](#), [卢武胜](#) 131 I 标记单克隆抗体导向治疗肝癌的临床研究进展[期刊论文]-[中国普外基础与临床杂志](#) 2008(4)
4. [吴少平](#), [卢武胜](#), [徐大伟](#), [郑志勇](#) 肝癌DSA血供类型与经肝动脉灌注131 I -HAb18F(ab')₂治疗后瘤体大小变化的关系探讨[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2007(4)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200506012.aspx
授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: 29fc13ff-b042-418f-b51b-9e2f014c9c3e

下载时间: 2010年11月15日