

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

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

吴少平, 卢武胜, 徐大伟, 郑志勇

【摘要】 目的 探讨不同血供类型的原发性肝癌(简称肝癌)经肝动脉灌注 ^{131}I -HAb18F(ab')₂ 的疗效差异。**方法** 使用 Seldinger 技术,超选择性肝动脉插管灌注 0.75 mCi/kg ^{131}I -HAb18F(ab')₂ 注射液,CT 随访治疗前后的瘤体大小变化。按照 DSA 造影表现,将 30 例患者分为多、中等、少血供 3 型,分析不同类型患者瘤体缩小的差异。**结果** DSA 显示多、中等血供型肝癌肿瘤缩小的比率分别为 60%、37.5%,2 例少血供型肝癌治疗后 1 例瘤体显著缩小。**结论** ^{131}I -HAb18F(ab')₂ 免疫内照射治疗对不同血供类型的肝癌均有一定的缩小瘤体的效果。

【关键词】 肝癌;数字减影血管造影术; ^{131}I -HAb18;放射免疫治疗;肝动脉

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-04-0243-03

Hepatic intraarterial ^{131}I -HAb18F (ab')₂ radioimmunotherapy on PLC with different types of blood supply through DSA WU Shao-ping, LU Wu-sheng, XU Da-wei, ZHENG Zhi-yong. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

【Abstract】 Objective To study the possible different effects on primary liver cancer of various types of blood supply demonstrated by DSA via hepatic artery radioimmunotherapy with ^{131}I -HAb18F(ab')₂. **Methods** Under thyroid protection and negative dermal sensitivity test, 46 times of intraarterial injection with a 0.75 mCi/kg dose of ^{131}I labeled murine HCC monoclonal antibody fragment [HAb18F(ab')₂] were performed in 30 patients of PLC using the Seldinger technique. The shrinkage rates of tumor volume were analyzed according to hyper, moderate and hypo vascular three types provided by DSA. **Results** The volume shrinkage rates of hyper and moderate vascular HCC were 60% and 37.5% respectively, while that of 2 cases of hypovascular HCC showed significantly reduction. **Conclusion** ^{131}I -HAb18F(ab')₂ internal radioimmunotherapy possesses certain signification volume shrinkage efficacy on different blood supplies provided by DSA. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 243-245)

【Key words】 Primary liver cancer;DSA; ^{131}I -HAb18;Radioimmunotherapy;Hepatic artery

运用放射性核素标记的肝癌单克隆抗体进行免疫内照射治疗是肝癌综合疗法的研究内容之一。国内多中心临床研究表明,经肝动脉灌注 ^{131}I 标记肝癌单抗片段[HAb18F(ab')₂]治疗肝癌具有肯定疗效^[1]。我们收集 2002 年 3 月至 2002 年 11 月接受该疗法治疗的 30 例肝癌患者的临床资料,分析不同 DSA 血供类型肝癌病灶治疗后瘤体大小变化的区别,以进一步探索该放射免疫制剂的适应证,提高不同肝癌患者的疗效。

作者单位:610500 成都医学院第一附属医院放射科(吴少平);四川大学华西医院普外科(卢武胜、郑志勇);北京武警总队医院放射科(徐大伟)

通讯作者:卢武胜

1 材料与方法

1.1 病例资料

30 例无手术指征或不愿接受外科手术的肝癌患者,自愿接受 ^{131}I -HAb18F(ab')₂ 注射液经肝动脉灌注治疗共 46 例次,其中 1 例灌注 3 次,14 例灌注 2 次,15 例灌注 1 次。年龄 27 ~ 70 岁,平均 53 岁,男 27 例,女 3 例。所有病例均由临床、实验室和影像学检查确诊,其中 9 例有病理诊断结论(5 例穿刺活检病理,4 例外科手术病理);曾行手术治疗的 4 例中,行肝叶切除术 3 例,后因病变复发又接受介入治疗,平均术后复发时间 9.3 个月,1 例术中埋植化疗泵,未能切除。治疗前最大瘤块直径 2 ~ 20 cm,平

均 9.12 cm, $P_{25} = 6$ cm。比较治疗前与末次治疗后 CT 资料平均间隔时间 2.2 个月。

1.2 材料

HAb18F (ab')₂ 注射液由第四军医大学细胞工程基地提供。规格:5 ml/瓶 (冻干品); 抗体批号: 010628; 保存条件:4 ~ 25℃; 有效期:18 个月 (标记物 24 h)。¹³¹I 由核工业部九院提供。治疗当日由核医学科专人完成 HAb18F (ab')₂ 注射液 ¹³¹I 的新鲜标记。剂量 0.75 mCi/kg, 全组患者单次治疗总剂量: 35.3 ~ 56.5 mCi。

1.3 方法

用药前, 先行皮试, 皮试阴性者方可使用。治疗前 3 d 至治疗后 7 d 口服 Lugol 液, 5 ~ 10 滴/次, 每日 3 次, 连续 10 d。

采用 Seldinger 技术, 经股动脉穿刺、插管, 行常规肝动脉造影, 必要时行肝固有动脉或肠系膜上动脉、膈下动脉等血管造影, 明确肿瘤部位、大小、数目和血供后, 超选择性插管至主要供血动脉, 经导管缓慢注入一定量的 ¹³¹I -HAb18F(ab')₂ 注射液。

肝癌 DSA 血供分型标准^[2]: ①多血供型: 肿瘤新生肿瘤血管多, 染色十分丰富; ②中血供型: 肿瘤新生血管较少, 肿瘤染色深浅不一; ③少血供型: 肿瘤新生血管少见或没有, 无肿瘤染色或染色浅淡。

患者 DSA 结果由 2 名介入专业医师盲法阅片判断, 治疗前后瘤体最大面积层面二径乘积的测量由 2 名有经验的影像诊断医师盲法阅片判断, 测量的病灶为超选择灌注治疗的靶瘤体。CT 检查设备为 Siemens Somatom plus 4, 扫描参数为 120 kV, 200 ~ 240 mAs, 层厚 10 mm, 常规三期增强扫描。

1.4 统计方法

统计学处理采用确切概率法的 χ^2 检验。

2 结果

本组 3 例患者治疗后疼痛症状略有加重 (其中 1 例合并乏力、纳差症状的加重), 余患者保持无症

状或原有症状减轻、无变化。治疗前, 全组患者白细胞均正常, 6 例血小板减少; 治疗后 1 周, 正常组白细胞与血小板出现正常范围内一过性减少者分别为 9 例和 5 例; 6 例血小板减少者治疗后仍一直偏低; 肝功能检测仅 5 例 ALT 较术前稍增高。

根据前述肝癌 DSA 血供分型标准, 30 例患者中, 多血供型 20 例、中血供型 8 例、少血供型 2 例。

3 组患者治疗后的瘤体变化见表 1、图 1 ~ 3。

表 1 不同血供类型肝癌治疗后瘤体大小变化

DSA 血供 (n)	缩小 (n)	增大 (n)	比例
多血供型 (20)	12	8	12/20
中血供型 (8)	3	5	3/18
少血供型 (2)	1	1	1/2
合计	16	14	

由表 1 可知, DSA 多血供肝癌治疗后肿瘤缩小比率高于中等血供者, 而 2 例少血供型肝癌治疗后 1 例 (手术病理证实为肝细胞癌) 瘤体缩小 72.5%, 另 1 例增大 44.4%。

多血供组中, 8 例瘤体增大者共治疗 13 次, 12 例缩小者共治疗 20 次; 中等血供组中, 瘤体增大与缩小者各有 1 例治疗 2 次, 其余均治疗 1 次; 少血供 2 例中, 增大者治疗 2 次, 缩小者治疗 1 次。多血供组平均治疗 1.65 次 (33/20) 多于中等血供组 (1.25 次, 10/8)。

由于表 1 少血供型例数较少, 理论频数小于 5 的比例过大, 不能对上述 3 组结果的差异作 χ^2 检验。比较 DSA 多、中血供 2 组患者肿瘤缩小率, $P = 0.2507$, 差异也无统计学意义。

3 讨论

近 10 余年, 我国学者在肝癌放射免疫制剂开发与临床应用研究方面做了不少工作。Chen 等^[1]筛选制备 HAb18 具有较高的抗肝细胞癌 (HCC) 组织特异性, 经肝动脉途径灌注, 使 ¹³¹I 标记该单抗片段在肝癌组织内选择性聚集, 利用 ¹³¹I 衰变释放的

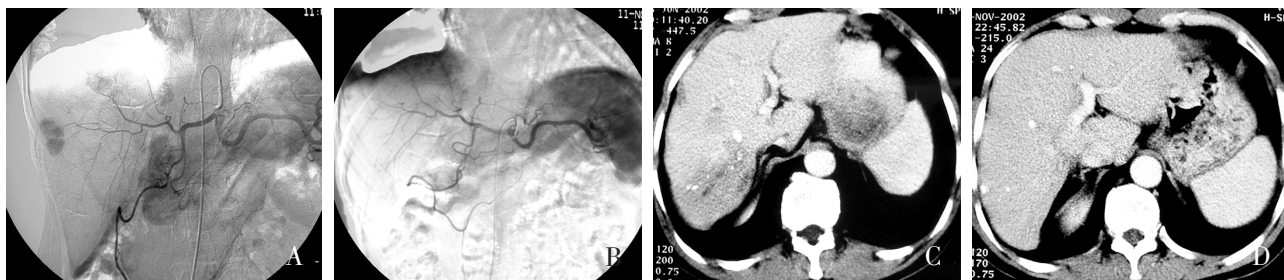


图 1 肝癌行 TACE 后 9 个月。DSA 示肝内多发浓染结节灶 (A); ¹³¹I -HAb18F(ab')₂ 治疗后 4 个月仅见右肝内单个较小染色结节影 (B), CT 示右肝多发病灶, 较大者 7 cm × 4 cm, 其内见分散的碘油沉积及坏死区 (C); CT 所见病灶基本消失 (D)

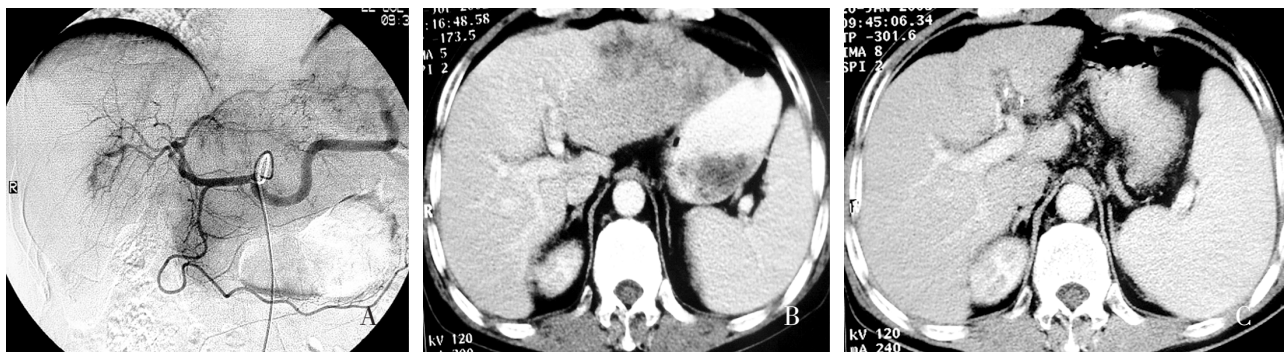


图 2 DSA 造影示左肝及右肝门区肝动脉分支形态、粗细异常,病理血管形成较少,染色不均(A);CT 示左肝长大,13 cm × 8 cm,密度低而不均匀(B);¹³¹I-HAb18F(ab')₂ 治疗后 6 个月余病灶明显缩小,左肝密度较协调(C)



图 3 DSA 造影示肝动脉增粗、扭曲,门静脉瘘形成,肝内门脉分支早显,未见显著病理血管形成或染色肿块影(A);CT 示右肝巨大占位灶,门静脉右支受累(B);¹³¹I-HAb18F(ab')₂ 治疗后 1 个月余病灶增大,门静脉受累加重(C)

β 射线等生物辐射效应,引起肿瘤细胞损伤,最终可能导致瘤体坏死缩小^[1,3]。

肝癌 DSA 血供类型与其临床特点、预后及治疗方案的合理选择等关系密切,研究表明,多、中等、少血供型肝癌所占比率分别为 69% ~ 80%、15% ~ 20%、5% ~ 9%^[2]。本组患者 DSA 多、中等、少血供型的比率为 66.7%、26.7%、6.7%,与上述研究类似。HAb18G 与人 CD₁₄₇ 高度同源,两者均能促进成纤维细胞分泌金属基质蛋白酶,后者是和恶性肿瘤的血管形成、肿瘤侵袭及转移关系最密切的一类蛋白水解酶^[4]。理论上分析,¹³¹I-HAb18F(ab')₂ 免疫内照射治疗肝癌的效果主要取决于与该抗体抗肝癌组织特异性密切相关的内照射剂量。从本组治疗结果看,DSA 富血供型肝癌病灶缩小的比例虽然高于 DSA 中等血供者(12/20 比 3/8),但两者差异并无统计学意义。

目前文献尚无 HAb18 在胆管细胞肝癌(CCC)中表达情况的研究报道。相关的基础研究表明,HAb18 在肝外恶性肿瘤、肝硬化、肝炎患者中有 9.8% ~ 27.3% 的阳性表达率^[5],因此,本疗法对 CCC 效果可能不如 HCC。对 HCC 而言,少血供型 HCC 分化程度低,临床病程短,恶性程度高,而 HAb18 在低分化肝细胞癌中的表达水平高于高、中分化者,因此可以推测其疗效较好。本组病例中,1 例病理证实的少血供型 HCC 单次治疗后瘤体缩小率达 72.5%,与

此推测相吻合。而另 1 例疗效较差 PLC 患者因未做病理检查,故理论上尚不能排除 CCC 的可能性。

从本组资料分析,¹³¹I-HAb18F(ab')₂ 免疫内照射治疗和传统的 TACE 不同,该疗法对各种 DSA 血供类型的肝癌均有一定的缩小瘤体的效果。由于肝癌 DSA 造影会受许多因素(特别是造影靶血管的选择等技术因素)的影响,加上本组病例样本量较小,治疗剂量单纯根据体重确定,因此上述结果的代表性与准确性值得进一步研究论证。

[参考文献]

- [1] Chen ZN, Mi L, Xu J, et al. Targeting radioimmunotherapy of hepatocellular carcinoma with iodine(131I) metuximab injection: clinical phase I/II trials [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65: 435 - 444.
- [2] 王执民, 吴智群. 中晚期原发性肝癌 DSA 影像表现的分型[J]. 实用放射学杂志, 1998, 14: 268 - 269.
- [3] 许国辉, 张智慧, 李政文, 等. ¹³¹I 肝癌单抗片段 HAb18F(ab')₂ 灌注治疗原发性肝癌的临床研究 [J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 596 - 598.
- [4] Li Y, Shang P, Qian AR, et al. Inhibitory effects of antisense RNA of HAb18G/CD₁₄₇ on invasion of hepatocellular carcinoma cells in vitro[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9: 2174 - 2177.
- [5] 杨爱珍, 王亦根, 王广贤, 等. 肝癌单克隆抗体 HAb18-1 血清学诊断肝癌[J]. 江苏医学, 1994, 20: 323.

(收稿日期:2006-08-07)