

- 皮穿刺活检病理对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 544 - 545.
- [4] 朱 琪, 王 琨, 任 冉, 等. 经皮肺穿刺气胸发生率分析[J]. 介入放射学杂志, 2001, 10: 103 - 104.
- [5] 肖群敏, 阳 毅, 余秋萍, 等. CT 引导下经皮肺穿刺活检方法改进初探[J]. 介入放射学杂志, 2006, 10: 620 - 622.
- [6] Anderson JM, Murchison J, Patel D. CT-guided lung biopsy: factors influencing diagnostic yield and complication rate [J]. Clin Radiol, 2003, 58: 791 - 797.
- [7] Charig MJ, Phillips AJ. CT-guided cutting needle biopsy of lung lesions safety and efficacy of an out-patient service [J]. Clin Radiol, 2000, 55: 964 - 969.
- [8] Geraghty PR, Kee ST, Mcfarlane G, et al. CT-guided trans-thoracic needle aspiration biopsy of pulmonary nodules: needle size and pneumothorax rate [J]. Radiology, 2003, 229: 475 - 481.
- [9] 陆 明, 陈 伟, 黄学全, 等. 肺内孤立病灶 CT 导向切割针活检的准确性和安全性[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26: 1900 - 1901.
- (收稿日期: 2007-03-30)

## ·临床研究 Clinical research·

### 经肝动脉灌注 $^{131}\text{I}$ -HAb18F(ab')<sub>2</sub> 治疗肝癌合并门静脉癌栓疗效分析

吴少平, 卢武胜, 徐大伟, 郑志勇

**【摘要】 目的** 探讨经肝动脉灌注  $^{131}\text{I}$ -HAb18F(ab')<sub>2</sub> 治疗肝癌合并门脉癌栓的价值。**方法** 8 例合并门脉癌栓的晚期肝癌患者行经肝动脉超选择灌注  $^{131}\text{I}$ -HAb18F(ab')<sub>2</sub> 临床治疗性试验, 剂量: 0.75 mCi/kg。分析症状、卡氏评分、肝功能、AFP 及肿瘤 CT 等影像变化, 随访近期疗效。**结果** 7 例疼痛患者中, 3 例症状缓解。3 例卡氏评分增加, 4 例稳定。6 例 AFP 异常患者治疗后 3 例下降。全组病例用药后肝功能损害均无明显加重。1 例无明显症状的弥漫型肝癌患者治疗后病灶减少; 余 7 例中, 瘤体增大 5 例, 缩小 2 例, 其中, PR 2 例, 临床有效率 28.6%。本组 1 例 1 年随访时生存。**结论** 经肝动脉灌注 0.75 mCi/kg  $^{131}\text{I}$ -HAb18F(ab')<sub>2</sub> 对合并门脉癌栓的肝癌患者肝功影响小, 对门脉分支癌栓患者有较好的疗效。

**【关键词】** 肝癌; 放射免疫治疗;  $^{131}\text{I}$ -HAb18; 肝动脉; 门静脉癌栓

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2007)-08-0560-03

**Effect of hepatic intraarterial  $^{131}\text{I}$ -HAb18F (ab')<sub>2</sub> radioimmunotherapy in primary liver cancer with portal vein tumor thrombus** 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 analyze the clinical effects of  $^{131}\text{I}$ -HAb18F (ab')<sub>2</sub> radioimmunotherapy via hepatic artery on PLC with portal vein tumor emboli. **Methods** Under the condition of thyroid protection and negative dermal sensitivity test, 12 times of intraarterial injection with  $^{131}\text{I}$  labeled murine HCC monoclonal antibody fragment HAb18F (ab')<sub>2</sub> were performed in 8 patients of PLC complicated with portal vein tumor emboli. A 0.75 mCi/kg dose of  $^{131}\text{I}$  was administrated individually into certain target vessel after hepatic artery angiography using Seldinger technique. **Results** 3 of 7 patients with symptoms of pains showed remission with simultaneous improvement and stabilization in Karnofsky score in 3 and 4 patients respectively. AFP levels decreased about 50%(3/6) in 3 cases among those 6 positives and the values of I.B. and ALT changed within a very narrow range to a certain extent after the treatment. The overall rate of CR + PR was 28.6% and similar better result was obtained in a non-symptomatic diffuse PLC patient. 1 year survival rate was 12.5%.

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

**Conclusion**  $^{131}\text{I}$ -HAb18F(ab')<sub>2</sub> radioimmunotreating drug(0.75 mCi/kg)with hypotoxicity to liver-function can be used as an acceptable method for unresectable PLC with portal vein tumor emboli, especially for those without tumor emboli in the main trunk.(J Intervent Radiol, 2007, 16: 560-562)

**【Key words】** Primary liver cancer;Radioimmunotherapy;  $^{131}\text{I}$ -HAb18;Hepatic artery;Portal vein tumor emboli

中晚期肝癌常合并门脉癌栓,预后极差,目前对其还无有效治疗方法。经医院伦理委员会批准,我们于 2001 年 3 月开始进行经肝动脉灌注  $^{131}\text{I}$ -HAb18F(ab')<sub>2</sub> 治疗肝癌的 I、II 期临床试验。现将其中合并门静脉癌栓的 8 例患者治疗结果分析报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

本组 8 例,男 6 例,女 2 例。年龄 27 ~ 69 岁,中位年龄 51 岁。均经影像学、实验室检查和临床或病理确诊为肝癌合并有门静脉癌栓,无手术指征,在充分告知的情况下自愿接受  $^{131}\text{I}$ -HAb18F(ab')<sub>2</sub> 经肝动脉灌注治疗并签署知情同意书。其中,1 例患者 14 个月前曾行 TACE 治疗,1 例患者 5 个月前曾行  $\gamma$  刀治疗 10 次,其余患者未接受特殊治疗。本组患者灌注 1 次、2 次各 4 例。1 例为弥漫型,余 7 例中 3 例单发,4 例多发,该 7 例治疗前最大瘤块直径 9 ~ 20 cm,平均 12.1 cm。8 例均为门脉分支癌栓。DSA 显示肝动脉-门静脉瘘 4 例;5 例有腹腔积液;3 例见区域淋巴结转移。

### 1.2 治疗方法

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,超选择性插管至瘤体主要供血动脉,经导管缓慢注入 0.75 mCi/kg 的  $^{131}\text{I}$ -HAb18F(ab')<sub>2</sub> 注射液。 $^{131}\text{I}$  标记于治疗当日由核医学科专人完成。术后常规保肝支持治疗。

### 1.3 观察指标及疗效判定标准

治疗前及治疗后 1 个月:记录症状、卡氏评分值,检测血常规、AFP、肝功能,常规腹部 CT 检查。

治疗后 7 d:检测血常规、肝功能,记录症状变化、卡氏评分值。

按 WHO 实体瘤疗效判定标准,CR: 可见病变消失,无新病灶出现,维持 4 周以上。PR: 病灶缩小

50%以上,维持 4 周以上,无新病灶出现。NC: 病灶缩小少于 50%或增大在 25%以内,无新病灶出现。PD: 病灶增大 25%以上,或出现新病灶。CT 测量由 3 名非本研究组专业人员完成。

## 2 结果

比较治疗前与末次治疗后 1 个月或以上 CT 资料,期间间隔时间 28 d ~ 7 个月,平均 2.4 个月。7 例巨块型/结节型肝癌中,瘤体增大 5 例、缩小 2 例,其中,PR 2 例,NC 2 例,PD 3 例。临床有效率 2/7。1 例弥漫型肝癌治疗后 1 个月 CT 显示肝脏病灶明显减少。

6 例患者治疗前有不同性质、不同程度和不同部位的上腹疼痛(其中 1 例伴有肩背部牵涉痛),1 例右腰肋部痛,乏力、纳差 2 例,大便次数增多 1 例。治疗前卡氏评分 70 ~ 90 分。治疗后随访期间,疼痛消失 1 例,疼痛长期显著减轻 2 例,其余 4 例疼痛及其他症状改善不明显;卡氏评分上升、不变、下降分别为 3、4、1 例,变化范围:  $\pm 10$ 。

本组 4 例 AFP  $\geq 400$  ng/ml,治疗后 2 例显著下降,1 例转阴,另 1 例仍大于 1 000 ng/ml(半定量);AFP 为 8.0 ~ 400 ng/ml 的低浓度组 2 例治疗后有升高。术前转氨酶(ALT)异常 7 例,术后 5 例仍异常,2 例转为正常。8 例患者术前、术后间接胆红素均在正常值范围内。

本组 1 例术后 3 d 低热,同时伴有流涕、咽痛等症状。无一例患者出现疼痛加重、异常乏力、过敏等不良反应,随访肾功能、心电图等均未发现与试验有关的严重并发症。2 例患者白细胞下降较明显,但不低于  $3 \times 10^9/\text{L}$ 。

随访观察,2 例女性术后第 5、6 周死亡,1 例男性死于术后第 36 天,此 3 例均伴肝动脉-门静脉瘘。另 4 例死于术后 4 ~ 8 个月(平均 5.5 个月),1 例患者术后随访 23 个月仍健在。本组 1 年生存率为 1/8。

## 3 讨论

门静脉癌栓是肝癌经肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)的相对禁忌证之一,探索其有效的治疗方

法具有现实意义。虽然近年国内外学者对其 TACE 治疗的认识有所改变,部分患者治疗后也获得了满意的效果,但总体而言,它仍然是影响晚期肝癌患者介入治疗预后的重要因素<sup>[1]</sup>。

近年来,肿瘤免疫导向治疗研究再度受到人们的重视。而运用介入导管技术行瘤体供血动脉的直接注射能减少生物制剂载体体内的破坏,增加肿瘤区域局部聚集浓度,保证疗效。我国学者的系列临床研究证实经肝动脉灌注抗体导向内照射治疗优于静脉给药<sup>[2]</sup>。回顾 1998 年以前国内外肝癌放射免疫治疗临床研究资料,虽然多数研究表明其降低 AFP、缩小瘤体效果较好,但这些研究往往合并使用了外照射、化疗、肝动脉结扎等其他治疗手段,因此放射免疫治疗本身疗效难以评价,价值尚有争议<sup>[3]</sup>。期间,项明等<sup>[4]</sup>单独使用 <sup>131</sup>I-Hepama-1 经肝动脉灌注治疗 22 例不能切除的中晚期肝癌(3 例有少到中量腹水,2 例轻度黄疸),治疗后多数患者癌症症状减轻,7 例巨大肝癌获得二期切除,二期切除患者 1 年生存率 71%,疗效满意。近年,体液免疫联合 TACE 治疗肝癌的动物实验研究也取得了实验动物肝癌病灶完全坏死、假包膜形成的效果<sup>[5]</sup>。

Chen 等<sup>[6]</sup>筛选制备的 HAb18 是一种鼠源高亲和性抗人肝癌细胞单克隆抗体,具有较高的亲肝癌组织特异性。经过蛋白切割酶处理后制成的 F(ab')<sub>2</sub> 片段避免了全抗体体内易遭免疫细胞破坏和易引起人体免疫反应的缺点,其双倍体可携带更多的治疗药物或核素。本组病例单独应用 <sup>131</sup>I-HAb18F(ab')<sub>2</sub> 放免制剂并常规保肝治疗 8 例合并门脉癌栓的肝癌患者,3/7 患者疼痛症状有缓解,卡氏评分增加与保持稳定的比率合计为 7/8,AFP 异常组治疗后下降的比率为 3/6。7 例巨块型/结节型肝癌中,瘤体增大 5 例、缩小 2 例,其中,PR 2 例。在评价为 SD、PD 的病例中尚有 3 例可见瘤体内坏死灶形

成或坏死灶范围扩大,更有趣的是 1 例弥漫型肝癌治疗后 1 个月 CT 显示肝脏结节病灶减少,密度明显趋于协调。

考虑到 8 例患者病期较晚,本组 1 例生存 1 年以上的结果令人鼓舞。其中伴严重肝动脉-门静脉瘘 3 例(3/4)死于术后 6 周之内,而另 5 例门脉分支癌栓患者生存期均不短于 4 个月,有 1 例更是超过了 2 年。从该预后情况看,此疗法并未加速患者死亡,对单纯门脉分支癌栓患者具有较好的疗效。

TACE 或内照射等对患者肝脏储备功能的影响是运用此类疗法时必须考虑的重要问题之一,对合并门脉癌栓的患者而言更是如此。本组患者给药剂量为 0.75 mCi/kg,总量约 40 mCi 左右,治疗后住院观察期内无一例发生肝功能衰竭,化验结果同样未发现肝功能损坏有明显加重的倾向。

#### [参 考 文 献]

- [1] 倪志军,竺越,于晓峰,等. 中晚期原发性肝癌预后因素的 Cox 回归分析[J]. 肝脏, 2000, 5: 142 - 145.
- [2] 吴英德,杨克政,刘由庚,等. <sup>131</sup>I-抗 AFP 抗体导向治疗肝癌的临床观察[J]. 肿瘤, 1994, 14: 200 - 203.
- [3] Lau WY, Leung TW, Ho S, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial[J]. Lancet, 1999, 353: 797 - 801.
- [4] 项明,朱上林,林言箴,等. <sup>131</sup>I-Hepama-1 单克隆抗体导向治疗肝癌的初步观察[J]. 中国肿瘤临床, 1998, 25: 289 - 291.
- [5] 曾小华,冯敢生,王颂章,等. 白细胞介素 2 葡聚糖微球并碘化油栓塞治疗肝癌的动物实验[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 93 - 96.
- [6] Chen ZN, Mi L, Xu J, et al. Targeting radioimmunotherapy of hepatocellular carcinoma with iodine (<sup>131</sup>I)metuximab injection: clinical phase I/II trials [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65: 435 - 444.

(收稿日期:2006-08-07)