

钇-90 微球在治疗不可切除且其它治疗方法失败的肝内胆管细胞癌中的应用——钇-90 微球放射栓塞系列回顾(八)

王草叶, 郑 扬, 胡红杰, 谢双双, 王维平

【摘要】 目的 评价钇-90(⁹⁰Y) 微球治疗手术不可切除且其他方法治疗失败的肝内胆管细胞癌(ICC)的有效性及安全性。**方法** 在 PubMed/Medline 数据库中检索 2000 年 1 月至 2017 年 6 月发表的文献,辅以手工检索有关 ICC 的综述以及临床型研究文章中所引用的参考文献。提取的数据包括总体生存时间(OS)、疾病控制率、⁹⁰Y 微球栓塞治疗并发症与不良反应发生率的各项数据,之后对以上各个指标进行统计分析。**结果** 总共有 10 个临床研究符合纳入标准共计患者 296 例。所有患者均为手术不可切除的 ICC,其中大部分(69.9%)为其他治疗包括化疗、手术或多种方法联合治疗等失败者,只有 6.4%未接受任何其他治疗,23.7%未说明是否在 ⁹⁰Y 微球之前接受过其他治疗。所有患者的中位随访时间是 14.4 个月,中位生存时间是 16.3 个月,3 个月的疾病控制率是 87.9%,其中完全缓解率、部分缓解率和疾病稳定率分别为 5.8%、29.0%和 53.1%。⁹⁰Y 微球治疗后共有 18(18.9%)例患者的肿瘤降级,17 例成功进行了手术切除治疗,1 例进行了肝移植手术。最常见的并发症是胆道及胆囊疾病(15.3%)、腹水(8.7%)、胸水(3.8%)、消化道溃疡(2.3%)、放射性肝病(2.2%)和肺栓塞(0.5%)。常见的不良反应为疲劳(56.3%)、腹痛(45.1%)、恶心(32.2%)、厌食(20.6%)、呕吐(14.2%)和发热(12.7%)。**结论** 本系统分析研究显示,⁹⁰Y 微球放射栓塞在治疗手术不可切除且其它治疗失败的 ICC 时,可延长患者中位生存时间和提高疾病控制率,且并发症的发生率低,不良反应轻,因而有望成为一种治疗 ICC 的新补救方法。

【关键词】 肝内胆管细胞癌;钇-90;玻璃微球;树脂微球

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-11-1107-08

Treatment of unresectable and other treatments failed intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization. A series review of radioembolization with yttrium-90 microspheres (part VIII)
WANG Caoye, ZHENG Yang, HU Hongjie, XIE Shuangshuang, WANG Weiping. 1: First People's Hospital of Changzhou, Affiliated Hospital of Suzhou University, Department of Interventional Radiology, 213000 2: Shao Yifu Hospital, Affiliated Hospital of Zhejiang University, Department of Radiology, 310000 3: First Central Hospital of Tianjing City, Department of Radiology, 300192 4: Mayo Clinic, Department of Radiology, 32224

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of Yttrium-90(⁹⁰Y) microspheres in the treatment of unresectable and other treatment failed intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). **Methods** A search was performed on the PubMed/MEDLINE databases for all studies related to ⁹⁰Y radioembolization therapy for unresectable and other treatment failed ICCs dating January, 2000 to June, 2017. In addition, a manual search of general ICC reviews and references of published clinical trials was performed. The following data were retrieved and analyzed: overall survival time rate (OS), three-month disease control rates, and complications and side effects arising from ⁹⁰Y microspheres embolization. **Results** A total of 10 clinical studies, including 296 patients, met the criteria for analysis. There were 161 male and 135 female patients, with an average age of 62.5 years. All patients presented with unresectable ICC, with 69.9% of cases having had one or more failed prior treatments, 6.4% having no treatment and the remaining 23.7% having no specified prior treatment. The median follow-up time after ⁹⁰Y radioembolization therapy was 14.4 months and

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.11.022

作者单位: 213000 江苏 苏州大学附属常州市第一人民医院介入科(王草叶);浙江大学邵逸夫医院放射科(郑扬、胡红杰);天津市第一中心医院放射科(谢双双);美国梅奥医学中心放射科(王维平)

通信作者: 王维平 E-mail: wang.weiping@mayo.edu

the median survival time was 16.3 months for all patients. The overall three-month disease control rate was 87.9%, including a complete response rate of 5.8%, partial response rate of 29.0%, and stable disease rate of 53.1%. There were a total of 18 (18.9%) patients have successfully down staged their diseased with 17 cases underwent surgical tumor resection and 1 case had orthotopic liver transplantation. The most common complications were acute radiation injury to gallbladder and bile duct (15.3%), ascites (8.7%), pleural effusion (3.8%), gastrointestinal ulcer (2.3%) and radiation induced liver disease (2.2%) and pulmonary embolism (0.5%). Common side effects seen in the patients were fatigue (56.3%), abdominal pain (45.1%), nausea (32.2%), anorexia (20.6%), vomit (14.2%) and fever (12.7%). **Conclusion** This study demonstrates that ^{90}Y radioembolization therapy can improve the overall survival time and disease control rate in patients with unresectable and other treatment failed ICCs. The incidence of severe complications is low and most of the side effects are mild without special treatment. Therefore, ^{90}Y radioembolization therapy is a promising alternative therapy in the salvage setting for unresectable and other treatment failed ICCs. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 1107-1114)

[Key words] Cholangiocarcinoma; Yttrium-90; TheraSphere; SIR-Spheres

肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是指起源于二级胆管及其分支的上皮腺癌, 约占原发性肝癌的 10%, 为仅次于肝细胞肝癌的肝脏原发恶性肿瘤^[1]。目前, 唯一可以治愈 ICC 的手段是手术切除。但是, ICC 早期通常缺乏胆道阻塞相关的症状和体征, 约 70% 患者在确诊时已经发生了广泛的局部浸润, 失去了外科手术的机会, 使其 5 年生存率低于 5%, 中位生存时间小于 8 个月^[2]。

对于不可切除的 ICC 目前尚缺乏有效的治疗手段, 各种现有的治疗方法对于提高的生存率非常有限。近年来, 钇-90 (^{90}Y) 微球放射栓塞作为一种新型治疗 ICC 的方法引起了广泛关注^[3-4]。本研究通过系统性回顾的方法, 对检索到有关 ^{90}Y 微球放射栓塞治疗手术不可切除且其他治疗方法失败的 ICC 文献进行系统分析, 总结其有效性和安全性, 为临床更好地使用 ^{90}Y 微球放射栓塞治疗中晚期 ICC 提供理论依据。

1 方法

1.1 文献检索

采用 PubMed 和 Medline 进行系统文献检索, 从 1991 年 1 月 1 日开始 (^{90}Y 产品首次应用于临床的时间) 至 2017 年 6 月 1 日结束。使用的关键词有: “ICC” 或 “intrahepatic cholangiocarcinoma” 和 “radioembolization” 或 “yttrium 90” 或 “ ^{90}Y ” 或 “TheraSphere” 或 “SIR spheres” 或 “selective internal radiation therapy” 或 “SIRT”; 限制条件: ① 语种为英语; ② 人类。另外, 对以上结果进行 “AND” 逻辑运算得到初步结果。对符合纳入标准的临床研究以及相关综述的参考文献进行手动筛选, 以避免遗漏符合

标准的临床研究。对上述方法搜索纳入的文献中的参考文献逐一进行校对, 筛选可能遗漏的文献。

1.2 纳入和排除标准

本文的纳入标准包括: ① 临床型研究, 包括前瞻性及回顾性研究; ② 研究对象: 成人 (>18 岁) ICC 患者; ③ 所有患者接受 ^{90}Y 微球放射栓塞治疗前为不可手术切除且其他方法治疗失败的 ICC; ④ 必须包括主要终点, 即总体生存时间或疾病控制率; ⑤ 含有肿瘤治疗反应; ⑥ 报道并发症和/或不良反应的信息。排除标准为: 文献综述、meta 分析、信件、述评、专家观点、动物研究、实验调查、个案报道、非英语文献、会议摘要及重复性文献报道。当某中心已经发表过增加患者数量或延长随访时间的相关研究, 则纳入最新的研究报道。

1.3 疗效评价标准

主要疗效标准: ① 总体生存时间 (^{90}Y 微球放射栓塞治疗开始到患者死亡或末次随访时间); ② ^{90}Y 微球放射栓塞治疗后肿瘤在影像学上的改变。次要疗效标准: ① 不可切除的病灶在 ^{90}Y 微球放射栓塞治疗后转变为可切除的病灶; ② 并发症与不良反应发生率。

1.4 数据提取

1.4.1 数据提取 文献质量评价按照 Atkins 等推荐的 GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) 方法, 将文献的质量分为高、中、底和非常低 4 个等级。对纳入的文章进行数据提取, 内容包括作者、所在国家、研究时间、文章发表年月、病例数、患者性别和年龄、肝脏受累范围、肿瘤负荷、接受其它治疗方案情况、微球属性、平均放射剂量、平均治疗次数、随访时间、总生存时间 (OS)、疾病控制率 (DCR) (3 个月后的治疗反应)、

并发症及不良反应发生情况。

1.4.2 主要分析指标的定义

1.4.2.1 OS: 患者的 OS 为 ^{90}Y 微球栓塞治疗后直接或间接死于 ICC 的病例数, 包括 6 个月、1、3、5 年存活患者的数目。

1.4.2.2 肿瘤负荷: 肿瘤负荷是指患者身上恶性组织的总和。肿瘤负荷变化是临床评估肿瘤治疗的重要指标, 包括肿瘤体积改变(客观反应)和疾病进展 2 个方面。

肿瘤体积改变通常可以用影像学进行客观评估, 评估方法主要有: ①实体肿瘤反应评估标准(RECIST); ②改良实体肿瘤反应评估标准(mRECIST); ③实体肿瘤正电子发射断层扫描反应评估标准[Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors(PERCIST)]; ④WHO 标准^[5]。上述各种方法的评价标准都采用以下等级: ①完全缓解, 即靶病灶完全消失; ②部分缓解, 即靶病灶最大直径缓解的总和大于 30%; ③病灶稳定, 即靶病灶最大直径缓解的总和小于 30%, 或肿块增加小于 20%; ④疾病进展, 即靶病灶最大直径进展总和大于等于 20%, 和/或非靶病灶出现新发病灶^[6]。

DCR 是指晚期或有转移的患者在接受某种抗癌治疗以后完全缓解率、部分缓解率及疾病稳定率所占有的百分比^[7]。疾病控制率可以衡量疾病在临床上的进展, 即本研究中接受 ^{90}Y 微球栓塞治疗后 ICC 得到完全缓解率、部分缓解率及疾病稳定率占有接受 ^{90}Y 微球栓塞治疗患者的百分数。

1.4.2.3 并发症与不良反应: 并发症是指 ^{90}Y 微球治疗时发生非靶血管栓塞, 和/或因放射性原因引起的组织或器官的放射性损伤, 包括肝外组织或器官, 如食管下段、胃肠道、肺的放射性炎症、溃疡等; 也可以为正常肝脏组织损伤所致的放射性肝病。

不良反应是指 ^{90}Y 微球治疗后出现的非特异性临床症状或实验室检查指标异常, 包括乏力、厌食、恶心、呕吐、发热、腹痛、腹泻等临床症状, 以及肝功能指标异常。

1.4.3 分析方法 此研究由 2 名作者独立完成文献搜索并以统一标准分别建立数据库, 以确保数据的准确性和完整性, 第 3 名作者解决存在的分歧。DCR 和 OS 以患者接受 ^{90}Y 微球治疗之日开始计算。本研究无法进行 meta 分析, 因所纳入的文献缺乏必要的条件。结果统计根据相关同类数据进行分析, 分别计算各自的中位数值。

2 结果

文献检索共发现相关文献 238 篇, 之后进行人工核对与筛选, 最后确认 10 篇文献符合纳入标准并为本研究的数据来源, 其中包括 5 篇前瞻性研究^[6,8-11]和 5 篇回顾性研究^[12-16]。被排除的 228 篇文献, 其中 143 篇内容不符, 74 篇评价标准与纳入标准不符, 11 篇为重复研究(图 1)。

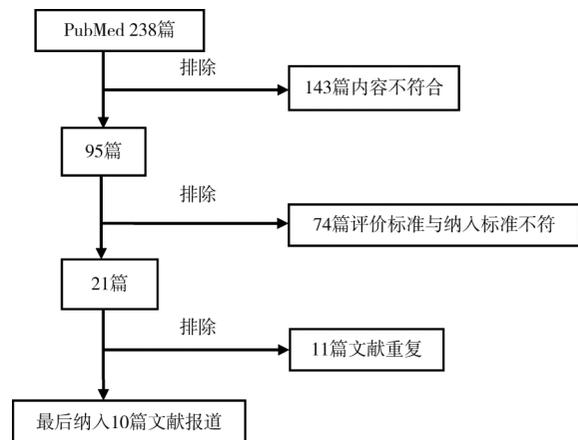


图 1 文献检索、排除与纳入流程图

在纳入的 10 篇文章中, 4 篇属于 II 级循证医学等级, 6 篇属于 III 级循证医学等级(表 1)。总共患者为 296 例, 其中男为 161 例, 女 135 例, 男占 54.1%。加权后的平均年龄为 62.5 岁(年龄范围, 47~71 岁)。中位随访时间为 14.4 个月(范围, 6~33 个月)。所有 296 例患者均为手术无法切除的 ICC。在进行 ^{90}Y 微球栓塞治疗术前有 1 种或多种其它治疗的患者共有 207 例(69.9%), 未接受任何治疗仅为 19 例(6.4%); 70 例(23.7%)没有明确报道是否有过其它治疗。在 207 例术前接受过其他治疗的患者当中, 包括化疗 135 例/次(45.0%), 手术治疗 66 例/次(32%), 射频消融 12 例/次(6.0%), 其他治疗 24 例/次(12%)。纳入的文献中, 2 种微球产品(玻璃或树脂)都用于治疗 ICC, 但没有进行两者之间的对比性研究, 个别甚至没有说明使用何种微球。在纳入的 10 篇文章中, 有 4 项研究描述了详细的治疗次数和剂量, 总共包括 126 例患者(42.6%)。患者接受的中位剂量为 1.77 GBq, 中位每例平均治疗次数为 1.015 次。表 2 为所有纳入文献中患者的基本信息。

在纳入的 10 篇文章中有 9 篇提供了中位生存结果, 总共包括的 251 例患者的中位生存时间为 16.3 个月(范围, 6.8~23.7 个月)。在 10 篇文章中, 总共有 8 个研究, 对 242 例患者进行了实体肿瘤的放射性影像评估, 3 个月疾病完全缓解率是 5.8%,

部分缓解率是 29.0%,疾病稳定率是 53.1%,即疾病的控制率为 87.9%。其余 12.3%患者在 ⁹⁰Y 治疗后出现肿瘤体积增大或扩散,即疾病进展(表 3)。共有 3 篇文章报道了 ⁹⁰Y 微球治疗后肿瘤降级,在总共 95 例患者中,18 例(18.9%)肿瘤成功降级,其中 17 例进行了手术切除治疗,1 例进行了肝移植手术。

表 4 总结了纳入文献所报道的并发症和不良反应的类型和发病率。⁹⁰Y 微粒球放射栓塞治疗相关的并发症和不良反应的发生情况在 9 篇文献(275 例研究对象)中有相应的描述(表 4)。最常见的并发症为胆道和胆囊疾病 35 例(35/228,15.3%),腹水 21 例(21/242,8.7%),胸水 4 例(4/104,3.8%),放射性肝病 4 例(4/181,2.2%)和肺栓塞 1 例(1/185,0.5%),所有并发症经保守或相应治疗措施后缓解;常见的不良反应是疲劳 111 例(111/197,56.3%),腹部疼痛 93 例(93/206,45.1%),恶心 59 例(59/183,

32.2%),厌食 29 例(29/141,20.6%),呕吐 16 例(16/113,14.2%)和发热 13 例(13/102,12.7%)。

3 讨论

ICC 是致死率极高的肝内胆管上皮恶性肿瘤,其自然病程的生存时间仅为 3~8 个月^[6,17]。因早期 ICC 缺乏临床症状,很多患者在确诊时已无法进行手术切除治疗。对于手术不可切除的 ICC 患者,治疗目的主要针对延长生命,治疗手段以缓解疾病进程为主。全身化疗是传统治疗晚期 ICC 的方法,可以对生存期有一定的提高,但不超过 1 年^[3,18-20]。常规经肝动脉化疗(TACE)对于生存率的影响结果报道差别很大,多数从诊断到死亡的时间为 9~12 个月,与全身化疗相似,但其化学毒性发生率较全身化疗要低,前者约 20%,后者达 40%,且后者大多为 3、4 级的毒性反应^[21-22]。近年来,局部消融也用于治

表 1 纳入文章的等级和其它相关信息

文献作者(发表时间)	患者数	地点	研究时间	文章级别	中位随访时间/月
Camacho 等(2013)	21	Atlanta, USA	2009-2012	II	-
Hoffmann 等(2013)	33	Munich, Germany	2007-2010	III	10
Hyder 等(2013)	46	Baltimore, Pittsburg, Chicago, New York, Boston, USA	1992-2012	III	13.2
Mouli 等(2013)	46	Chicago, USA	2003-2011.	II	29
Sexena 等(2013)	25	Sydney, Australia	2004-2009	II	8.1
Turkmen 等(2013)	9	Istanbul, Turkey	2008-2012	III	-
Edeline 等(2015)	24	Rennes, France	2010-2014	II	16.2
Mosconi 等(2016)	23	Bologna, Italy	2010-2015	III	16
Rayar 等(2015)	45	Rennes, France	2008-2013	III	15.6
Jia 等(2016)	24	Jacksonville, USA	2006-2015	III	11.3
总计	296				14.4(中位值)

注:“-”为原文没有提供相关数据

表 2 纳入 10 篇文献中 296 例患者的基本信息

第一作者 (发表时间)	患者数	平均年龄	男性数	ECOG			肿瘤负荷			肝外转移	既往治疗情况				微球属性	中位剂量 (GBq)	平均治疗次数		
				0	1	2	<25%	26%~50%	>50%		化疗	手术	射频消融	其他治疗				未经治疗	
Camacho 等(2013)	21	62.7	13	9	8	4	~	~	~	~	2	10	0	0	9	树脂	~	1	
Hoffmann 等(2013)	33	62.5	18	17	7	9	25	8	0	8	26	12	2	4	0	树脂	1.54	1.03	
Hyder 等(2013)	46	61	22	24	14	8	~	~	~	19	26	12	4	4	0	~	~	2.34	
Mouli 等(2013)	46	68	25	24	21	1	36	8	2	16	16	5	1	1	~	玻璃	~	2	
Sexena 等(2013)	25	57.5	13	15	7	3	10	15	0	12	18	10	2	2	6	树脂	~	1	
Turkmen 等(2013)	9	~	~	6	2	1	1	5	3	~	6	1	1	5	0	树脂和玻璃	~	1	
Edeline 等(2015)	24	64	14	12	9	3	~	~	0	~	23	~	~	~	~	玻璃	2.25	1	
Mosconi 等(2016)	23	58.4	15	18	5	0	~	~	~	2	12	16	2	8	4	树脂	~	2.34	
Rayar 等(2015)	45	68	27	22	23	0	~	~	~	~	4	~	~	~	0	不明	2	1	
Jia 等(2016)	24	61.8	8	16	8	0	7	8	9	3	2	~	~	~	0	树脂	1.5	1.93	
总计*	296	62.5	54.1%	155/287	163/296	104/296	29/296	79/137	44/137	14/161	60/197	135/296	66/203	12/203	24/203	19/235		1.77	1.015

注:GBq(Becquerel); 贝可勒尔(放射性活度单位),1 GBq=表示每秒钟有一个原子蜕变; -: 原文没有提供数据; *: 总计只包括对文献有报道的数据进行统计,因而每一指标所包括的患者总数不全相同

表 3 ⁹⁰Y 微球治疗后患者的生存期和肿瘤对放射栓塞治疗后的反应

文献	患者数	⁹⁰ Y 治疗后进行手术切除或移植	中位生存期 (95%置信区间)/月	治疗反应的 评价标准	3 个月的治疗反应/例			
					完全缓解	部分缓解	控制稳定	疾病进展
Camacho 等(2013)	21		16.3(7.2~25.4)	mRECIST	3	10	6	2
Hoffmann 等(2013)	33		22(7.9~29.4)	RECIST	0	12	16	5
Hyder 等(2013)	46		11.3(10.8~15.8)	mRECIST		12 ^a	28 ^a	6 ^a
Mouli 等(2013)	46	5 例患者治疗后行手术治疗, 1 例患者进行肝移植	13.4	WHO	0	12	33	1
Sexena 等(2013)	25	1 例患者治疗后行手术治疗	9.3	RECIST	-	8	12	5
Turkmen 等(2013)	9		17.0(11.9~22.0)	PERCIST	-	-	-	-
Edeline 等(2015)	24	11 例患者治疗后行手术治疗	14.9	RECIST	0	6	15	3
Mosconi 等(2016)	23		17.9(14.3~21.4)	RECIST	0	5	13	5
Rayar 等 [#] (2015)	45	-	-	-	-	-	-	-
Jia 等(2016)	24		24	mRECIST	0	9	11	4
总计	296	17 例患者治疗后行手术治疗, 1 例患者行肝移植	16.3(中位值)		6.0% (15/217)	30.2% (62/205)	55.3% (134/242)	12.8% (31/242)
校正后总计 [*]	296	17 例患者治疗后行手术治疗, 1 例患者行肝移植	16.3(中位值)		5.8%	29.0%	53.1%	12.3%

注: - : 原文没有数据; RECIST: 实体肿瘤疗效反应评价标准; mRECIST 改良实体肿瘤疗效反应评价标准; PERCIST: 实体肿瘤的 PET 检查评价治疗反应标准; a: 放射治疗反应联合其它动脉内治疗模式; *: 由于纳入的文章对于 3 个月的治疗反应报道有缺失, 所以四个临床转归所纳入的病例数不尽相同, 因而综合起来 4 项的百分比需要进行校对以 100% 结果进行表达; #: 因为 Rayar 的文章分析的是综合治疗的结果, 因此无法计算 ⁹⁰Y 治疗后肿瘤的反应情况

表 4 ⁹⁰Y 微球治疗后的不良反应和并发症

第一作者 (发表时间)	放射栓塞后综合征/n						并发症/n					
	厌食	疲劳	腹痛	发热	恶心	呕吐	放射性肝病(RILD)	胆道及胆囊疾病	消化道溃疡	肺栓塞	腹水	胸水
Camacho 等 (2013)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hoffmann 等 (2013)	-	-	28	-	20	9	0	23	0	0	0	0
Hyder 等 [#] (2013)	4	34	24	5	12		-	4	-	0	1	-
Mouli 等(2013)	2	25	13	0	6	4	0	3	1	0	7	2
Sexena 等 (2013)	4	16	10	-	4	2	-	1	1	1	4	2
Turkmen 等 (2013)	-	5	3	2	2	1	1	2	-	0	-	-
Edeline 等 (2015)	-	8	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
Mosconi 等 (2016)	-	2	5	3	-	-	-	2	-	-	5	-
Rayar 等(2015)	-	-	-	-	-	-	2	0	-	-	3	-
Jia 等(2016)	19	21	10	3	15	-	0	0	1	0	-	-
发生率 [*]	20.6% (29/141)	56.3% (111/197)	45.1% (93/206)	12.7% (13/102)	32.2% (59/183)	14.2% (16/113)	2.2% (4/181)	15.3% (35/228)	2.3% (3/128)	0.5% (1/185)	8.7% (21/242)	3.8% (4/104)

注: - : 为原文没有提供数据; #: 该文章没有将 ⁹⁰Y 和其他治疗的并发症加以区分, 表中反映的是综合治疗后的并发症情况; *: 发生率是按照纳入文献所报道的某一症状或体征的病例数除以接受 ⁹⁰Y 总病例数进行计算, 没有报道的不计算在内

疗 ICC, 虽然不良反应明显减轻, 但对生存率并无明显的提高^[18-19]。⁹⁰Y 放射性微球栓塞是一种较为新颖的治疗手术不可切除 ICC 患者的手段, 但目前关于 ⁹⁰Y 微球治疗 ICC 的相关文献非常有限, 其疗效和安全性都缺乏较为全面的了解。

患者的总体生存期是评价任何一种新的肿瘤治疗方法的最重要的指标。本研究显示, 从第 1 次接受 ⁹⁰Y 放射性微球治疗开始计算, 不可切除 ICC 患者的总体中位生存时间是 16.3 个月, 较 8 个月不到的自然病程有明显提高。需要说明的是, 这

个中位生存时间是从第 1 次接受 ⁹⁰Y 治疗的时间点来计算生存期, 因此并不包括过去治疗失败的生存期。所以, 16.3 个月的中位生存时间在很大程度上低估了 ⁹⁰Y 微球栓塞的效果。Saxena 等^[6]报道了 25 例患者从接受 ⁹⁰Y 开始的中位生存时间为 9.3 个月, 如果从确诊 ICC 之后开始计算, 其中位生存期为 20.4 个月, 明显高于自然病程。Mouli 等^[10]研究发现, ⁹⁰Y 微球栓塞治疗后的生存期与很多因素有关。首先, ECOG 的评分与生存有关, 0、1 和 2 级评分患者的中位生存时间分别为 14.3、7.2 和 9.9 个月。

这个结果与 Saxena 等^[6]和 Jia 等^[16]的研究一致,即 ECOG 体能评分 0 级的患者,其生存率明显高于其它级别的患者。Mouli 等^[10]研究还发现,病灶的数量、肿瘤在肝内所在的位置、有无门脉癌栓、肿瘤的负荷,甚至之前是否接受全身化疗对生存期都有显著的影响。由于患者选择和数据的偏移,本研究也存在高估 ⁹⁰Y 微粒球治疗效果的可能。另外,由于本研究所纳入的文献并未行随机化对照研究,因此难以确定采用 ⁹⁰Y 微粒球治疗后患者的生存期是否真正较其它治疗方法要高。

肿瘤对治疗的反应可以用影像学对其形态和大小的改变进行客观的评估。在纳入的所有文献中,共有 4 种不同的方法用于评估肿瘤对治疗的影像学改变(表 3),虽然标准不同,但都可以对 3 个月治疗后在影像上的反应来进行量化统计分析。文献数据显示,各种治疗对不可行手术切除的 ICC 的控制率有较大的差别。本分析结果显示 ⁹⁰Y 放射性微粒球治疗手术不可切除 ICC 患者的总体 DCR 为 87.9%,其完全缓解率、部分缓解率、疾病稳定率和疾病进展率分别为 5.8%、29.0%、53.1%和 12.3%。结果与 Valle 等报道的化疗 III 期前瞻性临床试验相似,他们使用 Cisplatin 加 Gemcitabine 或单独使用 Gemcitabine,其疾病的控制率分别为 81.4%(131/161)和 71.8%(102/142)^[20]。结果优于 TACE 治疗不可手术切除的 ICC 3 个月的控制率,TACE 为 79%(57%~100%)^[23]。然而,尽管 ⁹⁰Y 放射性微粒球治疗不可行手术切除的 ICC 的控制率与全身化疗和 TACE 相似,但需要指出的是,本研究中有 69.9%患者是在其它治疗失败的情况下接受 ⁹⁰Y 放射性微粒球治疗,而其中绝大部分的患者都接受了全身化疗。

本研究对于不可切除的 ICC,少数患者在采用 ⁹⁰Y 微粒球栓塞治疗后成功地进行了手术切除病灶或肝脏移植。结果显示,在有报道的 95 例患者中,其中有 17 例不可行手术切除的胆管癌患者在 ⁹⁰Y 微粒球栓塞治疗后进行了手术切除,1 例进行了肝移植治疗。Edeline 等^[14]报道 24 例患者接受了 ⁹⁰Y 微粒球栓塞治疗,他们发现单个且巨大的 ICC 在 ⁹⁰Y 微粒球栓塞治疗后出现了坏死,其中 11 例在治疗后成功地进行了手术切除,这是目前报道成功降级例数最多的研究。Mouli 等^[10]队列研究还显示,46 例患者中有 5 例在行 ⁹⁰Y 微粒球治疗后进行了手术切除,术后中位随访时间是 2.5 年,5 例全部存活。尽管总的成功降级率还非常低,一旦成功进行手术切除,ICC 患者的生存时间和生存质量都有明显提高。所以,⁹⁰Y

微粒球治疗给晚期 ICC 患者带来了新的希望。

大量文献证实 ⁹⁰Y 微粒球栓塞是一个较为安全的治疗方法,其并发症与不良反应都小于全身化疗和 TACE^[24-25]。纳入的 10 篇文献中有 7 篇(表 3)进行了详细的报道。所有研究中并发症包括胆道和胆囊的放射性损伤(15.3%),腹水(8.7%),胸腔积液(3.8%),消化道溃疡(2.3%),放射性肝病(2.2%)和肺栓塞(0.5%)。腹水和胸腔积液可能与潜在的 ⁹⁰Y 放射性微粒球栓塞引起的放射性肝病有关,这些患者没有出现胆道阻塞的征象,因而在临床上没有得到明确诊断。相比之下,这种并发症在肝细胞肝癌患者中较为常见,因为这些患者大都有肝硬化基础。大多患者有既往接受过大剂量全身化疗病史,或再次行 ⁹⁰Y 微粒球放疗栓塞治疗病史,或操作人员的操作导致微粒球进入靶器官造成,因此更易出现微粒球栓塞引起的相关并发症。降低 ⁹⁰Y 微粒球放疗栓塞治疗引起的有效方法是进行高度选择性栓塞(radiation segmentectomy),即放射性肝段栓塞^[26],以最大程度降低 ⁹⁰Y 微粒球进入非肿瘤区域的肝组织。也有报道显示,通过分次进行放射性栓塞的方法来降低放疗栓塞后的肝脏损伤的风险,即减少每次的放疗剂量和/或延长两次微粒球栓塞的时间^[27]。另外,如果病情需要进一步全身化疗,必须在 ⁹⁰Y 微粒球栓塞治疗后的 2 个月再进行,以减少对肝脏的毒性作用。肺栓塞的原因不明,可能与多种因素有关,并非与 ⁹⁰Y 微粒球直接进入肺动脉有关。⁹⁰Y 微粒球放疗栓塞治疗 ICC 的不良反应用于治疗其它肝脏肿瘤的概率相近,但远较化疗的发生率低且程度轻。

本研究的局限之处包括,纳入的 10 篇文章中有 5 篇是属于回顾性队列研究,这可能会带来选择偏倚,文章仅提供了有限的治疗信息,随访和预后情况。同时,纳入的研究质量不同,缺乏标准化的结果,如 ⁹⁰Y 放射微粒球种类,放射剂量和队列研究时间。此外,由于 ICC 的发病率本身较低,尽管纳入了 296 例患者进行分析,但不能完全真实反映对手术不可切除且其它治疗失败的 ICC 患者这一特殊群体。同时,在所包括的人群中,患者的整体功能情况、肿瘤负荷和转移、以及术前治疗的方法等有很大的差别。最后,尽管搜索纳入分析研究的文章经过严格的筛选,仍然有遗漏文献的可能。

本系统回顾分析结果显示,⁹⁰Y 微粒球治疗手术不可切除且其它治疗失败的 ICC 患者的中位生存期为 16.3 个月,明显高于自然病程的生存期。尽管这个结果与全身化疗及 TACE 治疗后的生存期相似,

但很多患者是在化疗和其它治疗失败以后接受 ^{90}Y 微球栓塞治疗的,因而在很大程度上低估了 ^{90}Y 微球栓塞的总生存期。 ^{90}Y 微球治疗以后,近 90%患者在 3 个月时显示疾病得到了控制,其中部分患者肿瘤降级,并获得了手术切除机会。 ^{90}Y 微球栓塞的并发症少、不良反应轻,大多不需要进行特殊处理,因而其安全性较高。 ^{90}Y 微球栓塞治疗是一种很有希望成为治疗手术不可切除且其它治疗方法失败的 ICC 患者的新的方法,但其有效性还需要做进一步的研究,尤其是需要与其它方法进行随机化对照研究。

[参考文献]

- [1] Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase?[J]. *J Hepatol*, 2004, 40: 472-477.
- [2] Roayaie S, Guarrera JV, Ye MQ, et al. Aggressive surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: predictors of outcomes[J]. *J Am Coll Surg*, 1998, 187: 365-372.
- [3] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1273-1281.
- [4] Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 8739-8747.
- [5] Tirkes T, Hollar MA, Tann M, et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria [J]. *Radiographics*, 2013, 33: 1323-1341.
- [6] Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 484-491.
- [7] Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure[J]. *Cancer*, 2006, 106: 1653-1663.
- [8] Camacho JC, Kokabi N, Xing M, et al. Modified response evaluation criteria in solid tumors and European Association for the Study of the Liver Criteria using delayed-phase imaging at an early time point predict survival in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma following yttrium-90 radioembolization[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: 256-265.
- [9] Hoffmann RT, Paprottka PM, Schon A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 105-116.
- [10] Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24: 1227-1234.
- [11] Rayar M, Sulpice L, Edeline J, et al. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: 3102-3108.
- [12] Hyder O, Marsh JW, Salem R, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20: 3779-3786.
- [13] Turkmen C, Ucar A, Poyanli A, et al. Initial outcome after selective intraarterial radionuclide therapy with yttrium-90 microspheres as salvage therapy for unresectable metastatic liver disease[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28: 534-540.
- [14] Edeline J, Du FL, Rayar M, et al. Glass microspheres ^{90}Y selective internal radiation therapy and chemotherapy as first-line treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40: 851-855.
- [15] Mosconi C, Gramenzi A, Ascanio SA, et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable/recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: a survival, efficacy and safety study[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115: 297-302.
- [16] Jia Z, Paz-Fumagalli R, Frey G, et al. Resin-based yttrium-90 microspheres for unresectable and failed first-line chemotherapy intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary results[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143: 481-489.
- [17] Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study [J]. *Gut Liver*, 2009, 3: 298-305.
- [18] Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95: 848-852.
- [19] Jang JS, Lim HY, Hwang IG, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer: a Korean Cancer Study Group phase II trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65: 641-647.
- [20] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2014, 60: 1268-1289.
- [21] Kiefer MV, Albert M, McNally MA, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study [J]. *Cancer*, 2011, 117: 1498-1505.
- [22] Park SY, Kim JH, Yoon HJ, et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Radiol*, 2011, 66: 322-328.
- [23] Yang L, Shan J, Shan L, et al. Trans-arterial embolisation therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6: 570-588.
- [24] 郑丽丽, 贾中芝, 王斯妮, 等. 钇-90 微球放射栓塞治疗肝脏恶性肿瘤的不良反应和并发症——钇-90 微球放射栓塞系列回顾(五)[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27: 190-196.
- [25] Zhang Y, Li Y, Ji H, et al. Transarterial ^{90}Y radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Biosci Trends*, 2015, 9: 289-

298.

- [26] Riaz A, Gates VL, Atassi B, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79: 163-171.
- [27] Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, et al. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies

alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0184597.

(收稿日期:2018-04-24)

(本文编辑:俞瑞纲)

•病例报告 Case report•

放射性粒子植入治疗声门型喉癌 1 例

焦德超, 白亮亮, 韩新巍

【关键词】 声门型喉癌; 放射性粒子; 近距离放疗

中图分类号:R739.65 文献标志码:D 文章编号:1008-794X(2018)-11-1114-02

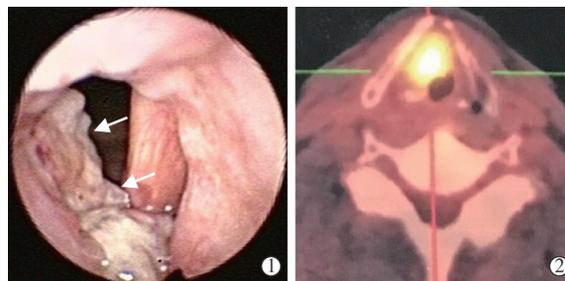
Successful treatment of glottic laryngeal cancer with radioactive ^{125}I seed brachytherapy: report of one case JIAO Dechao, BAI Liangliang, HAN Xinwei. *Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China* (*J Intervent Radiol*, 2018, 27: 1114-1115)

Corresponding author: HAN Xinwei, E-mail: 13592583911@163.com

【Key words】 glottic laryngeal cancer; ^{125}I seed; brachytherapy

患者男,61岁。因声音嘶哑3周,加重1周为主诉2016年11月8日入院。外院喉镜检查提示右声带新生物,累及室带和前联合,右声带固定,活检提示低分化鳞癌(图1)。患者既往嗜烟,平均20支/d,烟龄40年。体检:桶状胸,杵状指,活动后胸闷。心脏彩超提示:右心房增大,射血分数40%。呼吸功能测定示重度肺泡弥散功能障碍,患者体力状况ECOG评分1分。PET/CT提示右声带可见软组织影放射性分布浓聚,SUV_{max}=15.3,CT值40Hu,最大层面1.4cm×2.3cm(图1)。AJCC喉癌TNM分期T3N0M0,临床分期Ⅲ期。外科建议行全喉切除术联合局部外放疗。根据患者的肺功能储备能力及本人强烈意愿,多学科讨论后拟行喉癌局部放射性 ^{125}I 粒子植入术。

患者11月12日在C臂CT(Artis-zeego,Siemens)引导下喉癌 ^{125}I 放射性粒子植入术。手术操作:患者仰卧位,静脉麻醉联合喉罩通气,常规心电图监护。术前治疗计划系统(TPS)处方剂量设定120Gy。iGuide虚拟导航系统下定位穿刺肿瘤,共植入 ^{125}I 粒子12颗,粒子活度0.8mCi。术后TPS剂量验证D90 123.9Gy,术后SPECT/CT提示 γ 射线完全覆盖右声带癌(图2),2颗粒子游走至左肺,但临床无不适,术



①喉镜显示右声带肿瘤,累及室带和前联合;②PET/CT示右声带可见肿瘤放射性分布浓聚(1.4cm×2.3cm)

图1 声门型喉癌术前喉镜和PET/CT表现

后3d患者出院。术后2个月,喉镜示喉前庭右侧黏膜轻度肿胀,表面稍欠光滑,局部黏膜泛白,前联合处黏膜稍粘连,双侧声带活动好。PET/CT显示右侧声带肿瘤明显缩小,软组织放射性分布明显变淡,SUV_{max}=4.9,CT值42Hu,患者声音嘶哑较前明显好转,胸闷症状明显改善,术后4个月喉镜示右侧声带肿瘤消失,局部黏膜光滑,PET/CT提示局部软组织放射性分布代谢消失。按照mRECIST(2010)肿瘤评价为完全缓解(CR)(图3)。患者体力状况ECOG评分0分,随访12月,未见病灶复发及转移。

讨论

声门型喉癌主流治疗方法仍然采用根治性全喉或半喉

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.11.023

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院介入科

通信作者:韩新巍 E-mail:13592583911@163.com