

肝癌内照射临床及实验研究进展

第三军医大学新桥医院全军肿瘤中心(重庆, 630037) 傅尚志综述 张楚毅审校

摘要: 经肝动脉或经皮瘤内灌注和组织间插植的内照射治疗肝癌是安全、有效和可行的,对原发性肝癌有一定的治疗作用,对转移性肝癌能达到根治效果。但内照射剂量无统一标准,内照射对正常肝脏的损伤与修复情况有待进一步研究。

关键词: 肝癌 内照射治疗

大多数肝癌发现时已很晚,仅有少数病人可手术切除。对无手术指征的原发性肝癌、转移性肝癌或伴有肝硬化不宜行肝叶切除者,在目前尚无更有效的治疗方法的情况下,放射治疗是值得选择的治疗手段之一。一般认为,肝癌是对放射不敏感的肿瘤,根治量至少要 60Gy,而这个剂量超过了正常肝的耐受量,要给予肿瘤区高剂量照射而不产生放射性肝炎是不可能的,因而只是给予低于正常肝耐受量的剂量,所以外照射只能起抑制肿瘤生长的姑息治疗作用。内照射使用的是放射性同位素,肿瘤区可获得较高的剂量,正常组织受量较小,且肝癌虽然恶性程度较高,有肝静脉系统侵犯的特点,但是其病灶局限在肝脏,远处转移发生较晚,这样就为内照射作为局部治疗提供了时机。

1 肝癌内照射临床研究进展

1.1 放射性同位素标记物治疗肝癌

对难以手术切除的中晚期肝癌,目前用肝动脉栓塞有较好的治疗作用。用于肝动脉栓塞治疗的放射性同位素栓塞剂种类较多,常用的有¹³¹I标记物和⁹⁰Y标记物。

1.1.1 ¹³¹I标记物治疗肝癌

最常用的¹³¹I标记物是碘化油(Iodize-doil)。由于¹³¹I碘化油栓塞剂经肝动脉注入后可以栓塞在肿瘤微血管,同时¹³¹I碘化油进入肝脏以后能选择地滞留于肝癌组织的血管内,利用¹³¹I产生的 β 和 γ 射线,产生局部杀死癌细胞效应,而正常组织的¹³¹I碘化油

则通过肝脏的生物代谢逐渐吸收排泄。Kobayashi和Kajiya等^[1,2]经肝动脉灌注¹³¹I碘化油各治疗7例肝细胞癌,所有病人的肿瘤明显缩小,甲胎蛋白水平各有6例明显下降,在治疗中未发现严重的并发症和毒副作用。Kobayashi等^[3]又用¹³¹I碘化油治疗20例肝癌,11例肿瘤缩小50%以上,甲胎蛋白水平均有下降,一年生存率达46%。胡国瑛等^[4]用¹³¹I碘化油经肝动脉灌注(A法)或B超导向经皮穿刺注射(B法)治疗20例肝癌,放射性核素显像证实¹³¹I碘化油主要浓集于肿瘤内,A法和B法的癌肝比值分别为 3.87 ± 2.77 和 9.51 ± 3.41 ,结果:甲胎蛋白下降占64.3%,肿瘤缩小占66.7%,除有短暂发热及胆红素、谷丙转氨酶增高外,未见其它毒副作用。而Leung等^[5]用¹³¹I碘化油治疗26例因多病灶或肝硬化不能手术的肝细胞癌,其中3例曾手术切除但切缘有癌细胞,病灶最大直径为2~9.5cm,结果:全部病人都能耐受¹³¹I碘化油治疗,仅1例用48GBq后肝功能异常持续5个月,而不伴骨髓改变,考虑为放射性肝炎;治疗后有2例病人达完全缓解,肿块消失持续四周以上为8%,部分缓解率44%,5例不变,7例加重,50%病人存活7个月以上;4例病人存活1年以上;治疗前甲胎蛋白升高的15例中,治疗后10例甲胎蛋白降低,有8例下降幅度超过80%。

¹³¹I标记物还有¹³¹I抗铁蛋白和¹³¹I抗癌胚抗原。Order等^[6]用¹³¹I抗铁蛋白治疗104

例肝细胞癌,对治疗前后 CT扫描的 79例病人进行分析,7%完全缓解,43%部分缓解,以前未治疗和没有转移的病人,甲胎蛋白(+)者中位生存 5个月,而甲胎蛋白(-)者中位生存 10.5个月,有 4例完全缓解病人已存活 3.5年,部分缓解者最长已生存 5年又 8个月。后来,Stillwagon等^[7]用¹³¹I抗癌胚抗原治疗 37例不能手术切除的原发性肝癌,57%的病人以前治疗过和(或)有转移,据 CT扫描分析,肿瘤缓解率达 26.6%,中位生存期为 6.5个月,部分缓解者最长已生存 4年。

1.1.2 ⁹⁰Y玻璃微球治疗肝癌

⁹⁰Y玻璃微球是一种新的治疗肝癌的放射性核素标记物,它是利用⁹⁰Y在肿瘤组织内不断发射出能量较高的 β 射线以杀死肿瘤细胞,而且⁹⁰Y玻璃微球在肿瘤组织内不被溶解和吸收,从而使肿瘤组织受到较高的辐射剂量。Herba等^[8]用三种不同剂量水平的⁹⁰Y玻璃微球治疗 15例肝癌(50Gy 10例,75Gy 3例,100Gy 2例),中位随访 7个月,结果:肝癌病灶稳定者 10例,2例死于其它疾病,3例治疗后 6~8个月出现迟发性胃十二指肠溃疡。Gray等^[9]治疗 10例原发于结直肠癌的肝转移癌,9例癌胚抗原均明显下降;而 Houle等^[10]治疗 7例肝细胞癌,肝脏吸收剂量为 50Gy和 100Gy,肿瘤区 320Gy,未发现明显毒副反应。Shepherd等^[11]治疗 10例原发性肝细胞癌,4例 50Gy,2例 75Gy,4例 100Gy,结果:10例病灶均稳定,中位生存 18周,有 3例病人存活已超过 1年,无骨髓和肝脏毒性反应,有 1例发生放射性十二指肠溃疡。颜志平等^[12]治疗 19例肝癌,治疗剂量为 40~186Gy,癌肝比值平均为 3:1,在治疗后 2~6个月随访中,症状均得到缓解,15例病情稳定,3例肿瘤缩小,有 50%的病人甲胎蛋白下降,均未见因辐射而产生的副作用。Yan等^[13]对 18例原发性肝癌病人给予⁹⁰Y-玻璃微球治疗,肝组织中位吸收 30.33Gy,癌组织为 88Gy,癌组织最高达 186.36Gy,结

果:血常规、胆红素、碱性磷酸酶均正常,有 8例谷丙转氨酶暂时升高,白蛋白水平降低,2周后恢复正常。随访半年,14例病人仍生存,有 6例生存期超过 1年。Andrews等^[14]用⁹⁰Y玻璃微球治疗 24例肝癌,估计全肝照射剂量为 50Gy者 2例,75Gy者 6例,100Gy者 7例,125Gy者 6例,150Gy者 3例,中位随访期 5.3个月,未发现造血、肝或肺的毒性反应,4例有可逆的胃炎和十二指肠炎,治疗后 16周 CT扫描,8例病情恶化,7例病情稳定,8例部分缓解,有 3例已分别生存 204、216、218周。

另有人在超声引导下注射⁹⁰Y玻璃微球治疗肝癌。董宝玮等^[15]治疗 28例,随访 2~16个月,结果均健在,肿瘤缩小达 91%,其中显著缩小达 75%,13例原甲胎蛋白升高者 11例显著下降,其中 6例降至正常,病人症状减轻,全身状况改善,8例病人经治疗后再次活检,病理显示 7例为完全坏死,1例为大部分坏死,有残癌细胞。而陶巨蔚等^[16]治疗 4例晚期原发性肝癌及 5例转移性肝癌,治疗后 B超复查,9例病人肿瘤都未再增大,8例肿瘤无明显缩小,1例转移癌明显缩小,给药后 1个月穿刺活检示癌细胞均有不同程度变性坏死。徐白萱等^[17]治疗 33例肝癌,随访 12~32个月,28例病人存活,90.6%肿瘤缩小,9例治疗后再次活检,8例肿瘤细胞完全坏死。以上结果表明,瘤内注射⁹⁰Y玻璃微球治疗肝癌是一种有效的方法。

1.2 组织间插植治疗肝癌

现代的内照射,它是将封装好的放射源通过施源管或导管直接置入病人的肿瘤部位而有效地杀伤肿瘤组织,周围正常组织则由于剂量的迅速跌落,受照量较低。因而,它在肿瘤的治疗中用途十分广泛。

Dritschilo等^[18]用描绘计将 14cm 长的施源针插入肝转移灶,用高剂量率¹⁹²Ir内照射 6例病人,结果所有病人都达到部分缓解或病情稳定,病人耐受好。Natua等^[19]对不

能手术切除原发于直肠癌的肝转移癌 12例,术中用施源管插入每个结节,连接于 37×10^{10} Bq 的后装 ^{192}Ir 治疗,照射剂量按结节大小决定,最小剂量 20Gy,最多结节在一个病人为 11个,最大结节 $9\text{cm} \times 6\text{cm} \times 6.5\text{cm}$, 12例病人大都能耐受内照射,有 10例病人术前癌胚抗原含量超过 100ng/L ,术后 6例降低。

Donath 等^[20]用 ^{125}I 对不能手术切除的肝转移癌或切缘阳性者进行插植治疗 6例,中位随访 12个月,仅 1例插植部位复发。Thomas 等^[21]对 22例结直肠癌肝转移而不能手术者在剖腹术中 24次组织间插植治疗,用高剂量 ^{192}Ir 后装单次大剂量放疗,肿瘤区剂量: 13次给予 20Gy, 9次给予 25Gy,有 2例进行了第二次术中照射,剂量为 30Gy,中位随访 11个月,无急性和慢性毒副反应, 26个月后用 CT 和 MRI 扫描显示, 26% 病人局部控制,有 2例病人进行过两次手术,第二次活检前次放疗区,证实肿瘤已杀灭。Armstrong 等^[22]对 12例肝转移癌术后显微镜下切缘阳性 7例和肉眼判断残留 10例用 ^{125}I 插植,中位剂量 150Gy,结果无明显术后并发症,全部病人中位随访 18个月, 42% 病人的生存超过 2年。孟岩等^[23]报道,采用瘤内置管分次治疗 8例转移性肝癌,肿瘤区剂量为 8~ 10Gy,总剂量 32~ 48Gy,分 3~ 6次完成,除 1例于治疗后 2个月死于颅内转移外,其余病例均存活两年以上,其中 2例病人在放疗后分别于 2~ 3周行肿瘤切除术,术后病理显示癌组织呈 IV 度放射反应,瘤体明显出血坏死,术后随访 8个月无复发,另外 5例经 CT 或 MRI 证实,肿瘤完全消退者 3例,部分消退者 2例。另外,傅尚志等^[24]报道,术中组织间插植治疗原发性肝癌 2例,每次 500cGy,总量 25~ 30Gy,治疗后 1例已生存 1年余,另 1例 4个月后死于全身转移。

2 肝癌内照射的实验研究进展

有关肝癌内照射的实验研究资料很少。

Gray 等^[25]用 ^{90}Y 玻璃微球对 4例转移性肝癌进行治疗并在治疗后 7~ 9个月进行肝活检,肝组织显示正常肝实质仅有轻微改变。Yan 等^[13]用 ^{90}Y 玻璃微球经肝动脉灌注家兔观察对肝脏的损伤及毒副作用, 6只家兔肝脏吸收剂量 114. 1~ 845. 2Gy,全血计数、胆红素和碱性磷酸酶均正常, 2只家兔谷丙转氨酶轻度升高, 1周后恢复正常,总蛋白水平第 1周开始下降,第 2~ 3周降至最低,治疗后 1个月恢复正常;组织学显示,术后 1~ 3周部分肝细胞水肿,羽毛状变性,有些病变较广且伴点状坏死,坏死区内可见炎症细胞浸润,汇管区内有淋巴细胞浸润,胆管增生及不同程度纤维化,术后 1~ 5个月,除上述改变外,汇管区纤维化更明显,伸入肝小叶间,形成包裹趋势。姜维关等^[26]用 ^{90}Y 玻璃微球制剂治疗 BALB/C 裸鼠移植性人肝癌,结果表明,肝癌组织吸收剂量 340~ 2 731Gy,治疗后 1~ 2个月对移植性肝癌显示 3种疗效,即癌体消失、癌体缩小和癌体溃烂、脱落,肝组织吸收剂量 340Gy 以上即可显示出治疗效果,并随着吸收剂量增加疗效随之增加,因此他们认为 ^{90}Y 吸收剂量在 683~ 1 365Gy 作为治疗量最为适宜。徐白萱等^[17]在超声引导下对 70只带瘤小鼠进行 ^{90}Y 玻璃微球瘤内注射治疗,在给药剂量的与疗效之间有随剂量加大肿瘤生长抑制率和(或)坏死率明显增大,沿肿瘤边缘每克组织吸收剂量大于 176Gy 时,可使肿瘤细胞完全坏死,其中大部分肿瘤被纤维结缔组织取代。

3 结语

综上所述,内照射治疗肝癌,尽管方法不同,但均是安全、有效、可行的。对原发性肝癌,主要是经肝动脉灌注放射性核素标记物进行内照射,有一定的治疗作用;对转移性肝癌,主要采用组织间插植内照射,能达到与手术类似的根治效果。但是也应看到,内照射治疗肝癌无统一的剂量标准,虽然放射性核素

标记物治疗肝癌的临床研究较多,但实验研究的资料很少,其研究结果难以推广用于临床。组织间插植治疗肝癌至今在国内外报道不多,且实验研究尚无报道,因此,有必要加强组织间插植治疗肝癌的临床研究和肝癌内照射的实验研究

参 考 文 献

- 1 Kobayashi H et al. Acta Radiol Diagn Stockh, 1986; 27(2): 139-147
- 2 Kajiya Y et al. J Jap Soc Cancer Ther, 1986; 21(2): 433-435
- 3 Kobayashi H et al. J Jap Soc Cancer Ther, 1988; 23(2): 475-477
- 4 胡国瑛等.核技术, 1994; 17(11): 693-696
- 5 Leung W T et al. J Nucl Med, 1994; 35(8): 1813-1818
- 6 Order SE et al. J Clin Oncol, 1985; 3(12): 1573-1582
- 7 Stillwagon GB et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987; 13(5): 687-695
- 8 Herba M Jet al. Radiology, 1988; 169(2): 311-314
- 9 Gray BN et al. J Surg Oncol, 1989; 42(3): 192-196
- 10 Houle S et al. Radiology, 1989; 172(3): 857-860
- 11 Shepherd FA et al. Cancer, 1992; 70(9): 2250-2254
- 12 颜志平等.中华核医学杂志, 1992, 12(4): 220-222
- 13 Yan ZP et al. Cancer, 1993; 72(11): 3210-3215
- 14 Andrews TC et al. J Nucl Med, 1994; 35(10): 1637-1641
- 15 董宝玮等.中华医学杂志, 1994, 74(8): 471-473
- 16 陶巨蔚等.中国超声医学杂志, 1995, 11(1): 24-26
- 17 徐白萱等.中华核医学杂志, 1996, 16(2): 103-105
- 18 Dritschilo A et al. Am J Roentgenol, 1986; 147(2): 275-278
- 19 Natua RJ et al. Arch Surg, 1987; 122(12): 1392-1395
- 20 Donath D et al. J Surg Oncol, 1990; 44(1): 55-61
- 21 Thomas DS et al. Cancer, 1993; 71(6): 1977-1981
- 22 Armstrong JG et al. Cancer, 1994; 73(7): 1800-1804
- 23 孟岩等.中国实用外科杂志, 1995; 15(5): 217-222
- 24 傅尚志等.肿瘤防治研究, 1995; 22(6): 349
- 25 Gray BN et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 18(3): 619-623
- 26 姜维关等.中国肿瘤临床, 1994; 21(11): 861-864

(收稿日期: 1996-04-17)

⁹⁰Y标记单克隆抗体导向治疗肿瘤

第四军医大学病理学教研室(西安, 710032) 杨连君 司晓辉*综述 隋延仿 陈志南 管昌田* 审校

摘 要: 论述了⁹⁰Y的核性质和化学性质特点,⁹⁰Y标记单克隆抗体方法的选择,进行肿瘤导向治疗的实验研究进展和应用效果,提出了存在的问题及其对策。

关键词: 钇放射性核素 单克隆抗体 肿瘤 放射免疫治疗

用放射性核素标记单克隆抗体(McAb)进行肿瘤的放射免疫治疗(RIT)可将放射性核素有效地导向肿瘤组织局部,从而减少了因外照射引起的正常组织损伤及全身性副作

用,并且药物无需内化进入细胞而发挥药理作用,因核素具有50或更多细胞的杀伤半径,可杀灭McAb不能到达的癌细胞以及受抗原修饰作用小等特点而逐渐成为应用价值