

·临床核医学·

经肝动脉灌注 ^{90}Y 微球治疗肝癌的研究进展

周云 刘璐 宋进华

【摘要】 近年来, 肿瘤核素内照射治疗的研究取得了很大的进展。 ^{90}Y 被视为绿色无公害核素备受关注。 ^{90}Y 玻璃微球通过肝动脉给药, 可以发挥栓塞肿瘤供血动脉和内照射治疗肿瘤的双重作用, 具有操作简单、适应证广泛、不良反应少及肿瘤响应明显等优点, 有效地提高了患者的生存率和中位生存期。随着微球材料技术的进一步发展, ^{90}Y 微球肝动脉灌注可能成为治疗肝癌患者安全有效、具有广阔临床应用前景的新方法。

【关键词】 癌, 肝细胞; 钇放射性同位素; 放射学, 介入性; 栓塞, 治疗性

【中图分类号】 R817.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)06-0321-04

Clinical researched progress of intra-arterial radioembolization with ^{90}Y -glass microspheres for treatment of hepatocellular carcinoma

ZHOU Yun¹, LIU Lu¹, SONG Jin-hua²

(1. Department of Nuclear Medical Technique, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Interventional Radiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

【Abstract】 In recent years, the research of tumor nuclide internal radiation treatment has been carried out encouraging result. ^{90}Y has been regarded green non-environmental damage nuclide. Intrahepatic arterial injection of ^{90}Y -glass microspheres perform dual function at embolism tumor blood supply artery and the internal radiation treatment tumor. It has many merits include simplified operation, wide-ranging indication, side effect few and the tumor response obvious. And the patient's survival rate and position lifetime has been effective enhanced. Along with the further development of microspheres material technique, this method will entirely possible to achieve a new effective and safe therapy for the patient and has extensively clinical foreground.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Yttrium radioisotopas; Radiology, interventional; Embolization, therapeutic

肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 而且预后较差。肝癌早期发现困难, 发病时大多已处于中晚期, 往往失去了手术切除的机会。肝动脉导管化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 仍被认为是肝癌非手术疗法中的首选方法, 并可能为患者创造 II 期手术机会^[1]。但是, 由于肝肿瘤大多具有肝动脉和门静脉双重供血及栓塞后侧支循环的较快建立, TACE 难以使肿瘤完全坏死, 而且多次重复的 TACE 治疗加重了肝组织损伤, 致使其远期疗效不够理想。

内照射疗法可使肿瘤获得较大剂量的辐照, 而正常肝组织则受照射较少。放射性微球是将放射性核素与玻璃、树脂等基质封装成直径数十微米的球形颗粒, 将其经动脉插管注入肝癌肿瘤供血动脉, 不仅可栓塞肿瘤血管, 核素释放出的射线还可以改变或破坏肿瘤细胞 DNA 及其他具有生物活性的大分子结构, 终止肿瘤细胞代谢活动, 对肿瘤组织形成致死性辐射, 使辐射区域的肿瘤微小血管闭塞, 阻断瘤体供血, 达到治疗目的。肝动脉灌注放射性微球具有疗效确定、疗程次数减少、效价比高的优点, 是当前研究的热点^[2]。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30470500)

作者单位: 1. 210009 南京, 东南大学核医学技术研究所(周云、刘璐); 2. 210006, 南京医科大学附属南京第一医院放射介入科(宋进华)

通讯作者: 刘璐(E-mail: luliuzhou@sina.com)

1 治疗用放射性核素

^{90}Y ($E_{\beta}=2.27$ MeV, $T_{1/2}=64.5$ h, 组织内平均射

程 2.5 mm)为纯 β 射线发射体, 在组织内射程较短, 对正常组织杀伤较小, 且具有较高的能量, 适合于肝癌的介入治疗。

^{90}Y 具有的短半衰期和短射程的优点, 被视为绿色无公害核素, 现在已经可以通过 ^{90}Sr - ^{90}Y 发生器方便、价廉地获得。

^{90}Y -玻璃微球(^{90}Y -glass microspheres, ^{90}Y -GMS)粒径为 20~40 μm , 可以最大限度地进入细小动脉而又不能通过毛细血管(8~10 μm)、进入静脉系统而致靶器官外的血管栓塞。20 世纪 90 年代已研制出 ^{90}Y -GMS, 现在已有 TheraSphere[®]和 SIR-Spheres[®]两个不能降解的 ^{90}Y -GMS 产品得到了美国食品与药品管理局的认证。而可以降解的 ^{90}Y 微球则能够解决玻璃在体内终身滞留的难题, 减少治疗后对肝功能的损害^[3]。

2 治疗方法

经肝动脉灌注 ^{90}Y -GMS 主要有两种方法: ①术中肝动脉灌注给药, 给药前需切除胆囊, 结扎胃右动脉以防止微球返流到胃肠及胆囊等部位, 引发胃十二指肠溃疡及胆囊炎, 但是由于此方法的创伤较大, 现已基本不用; ②超选择性肝动脉灌注介入治疗。

超选择性肝动脉灌注介入治疗采用 Seldinger 技术股动脉穿刺, 将导管选至肝固有动脉、肝左右动脉甚至肿瘤供血动脉, 行挤压式栓塞法灌注 ^{90}Y -GMS 和超液态碘油及适量化疗药物之悬混液, 使悬混液较完全地充填在肿瘤血管床, 最后加用少量明胶海绵行中央性栓塞。

肿瘤的供血血管错综复杂, 同时肿瘤的浸润性生长使得血管破坏形成动静脉瘘, 若 ^{90}Y -GMS 被注入胃十二指肠动脉将会引起胃溃疡和出血; 微球分流到肺脏可以导致肺水肿和不可逆的肺纤维化。Ho 等^[4]首先提出, 临床上常规实行动脉灌注 ^{90}Y 微球前, 先通过动脉灌注 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记大颗粒聚合白蛋白($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled macroaggregated albumin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA)来模拟 ^{90}Y -GMS 分布, 了解肝外分流和肿瘤/非瘤组织(T/N)比值, 如明确动静脉瘘的存在, 应先行栓塞瘘口, 从而尽可能减少放射性肺炎的发生。

3 治疗禁忌证

与 TACE 治疗一样, ^{90}Y -GMS 经肝动脉介入治

疗必须严格把握适应证, 保证手术的安全实施、最大化杀死肿瘤细胞以及提高患者的生存时间。 ^{90}Y -GMS 介入治疗的禁忌证包括: ①妊娠; ②生化实验数据明显异常(血白细胞计数 $<1\ 500/\mu\text{l}$, 血小板计数 $<75\ 000/\mu\text{l}$, 血肌酐水平 $>20\ \text{mg/L}$, 血胆红素水平 $>30\ \text{mg/L}$); ③ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA 扫描发现肺分流指数(L%) $>20\%$ 且单次分流剂量 $>30\ \text{Gy}$ 或多次累计分流剂量 $>50\ \text{Gy}$, 发现有经血管造影证实存在难以填塞的动静脉瘘; ④严重的肝外疾患; ⑤严重感染; ⑥大量腹水; ⑦精神病^[5]。

对于肝癌伴有门静脉癌栓形成的患者, 无论门静脉内是否有血流通过都被视为 TACE 的禁忌证, 因为 TACE 反复多次的肝动脉灌注栓塞易致肝动脉管腔损伤继而闭锁, 门静脉系统因被癌栓充填而不能维持正常肝实质的新陈代谢而诱发急性肝功能衰竭。Salem 等^[6]通过对 15 例门静脉一级分支癌栓形成但尚有血流通过的患者行 ^{90}Y -GMS 经肝动脉灌注治疗, 没有发现与 ^{90}Y -GMS 相关的并发症及胆红素水平的持续升高, 仅 1 例患者在治疗 1 周后突发腹痛和心动过速, 经 CT 扫描发现是未接受治疗的右侧肝叶的小瘤体内出血。研究结果说明 ^{90}Y -GMS 经肝动脉灌注治疗对肝脏肿瘤伴有门脉癌栓的患者是一种可行的治疗方法。

4 剂量分布

由于 ^{90}Y 为纯 β 射线发射体, 难以用 SPECT 观察其体内分布情况, 而肿瘤、正常肝组织及肺的吸收剂量与治疗效果及并发症的发生密切相关, 因而剂量分布的研究备受关注。早期研究者认为 ^{90}Y -GMS 在肝脏体内均匀分布, 故利用以下方式来计算肝脏的吸收剂量: 吸收剂量(Gy)=放射性活度(CBq) $\times(1-L\%)$ $\times 50$ /肝脏体质量(kg), 但由于 ^{90}Y -GMS 经肝动脉灌注后, 很大程度上要靠血流带到沉积部位, 放射活性微球经肝动脉注入后将优先被血流丰富的肿瘤及其周围的寄生血管吸收^[7], 即肿瘤组织具有“优先捕获”功能, 其在肿瘤与正常肝组织的分布存在明显差异, 显然上述方式计算结果与实际情况明显不符。分区模型通过术前肝动脉灌注 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA 模拟微球分布, 可较为客观地估算肺、肿瘤及非瘤肝组织的吸收剂量, 测得 L%以及 T/N 比值^[8]。

当 T/N ≥ 2 时, 肿瘤组织能获取杀伤剂量, 而

正常组织接受的剂量在耐受范围之内；肿瘤组织的中位吸收剂量大于 100 Gy 时可有效控制病情，明显提高生存期^[8]。Sarfaraz 等^[9]通过 SPECT 和 CT 的三维立体重建法绘制剂量-体积直方图来计算⁹⁰Y-GMS 在正常肝组织和瘤体的剂量分布发现，在全肝平均吸收剂量为 110 Gy 时，肿瘤、肝组织的中位吸收剂量分别为 163 Gy 和 58 Gy，肿瘤组织凝聚了 83% 的微球而仅有 16% 分布于正常肝实质；通过间接计算的数据表明，⁹⁰Y-GMS 在肝脏内主要分布于肿瘤组织内。Kennedy 等^[10]通过对接受⁹⁰Y-GMS 治疗后行肝移植术切除的肝脏进行研究，客观地显示了微球在肝脏及瘤体内的分布：微球主要选择性分布在肿瘤与周围肝实质交界处，很少分布在远离肿瘤的肝实质区域（5 mm 以外区域罕见），肿瘤的中心部位和正常肝组织沉积的微球数量相似，但交界区所聚集的微球密度要高出正常肝组织约 200 倍，且呈簇状分布不均，这也许是因为瘤体内部缺乏血液供应而肿瘤边缘有很丰富的终末动脉和毛细血管之故。

5 不良反应及并发症

⁹⁰Y-GMS 经肝动脉灌注治疗的不良反应通常发生在术后 90 d 内，主要包括低热、恶心、食欲不振和右上腹部疼痛，发热大多与肿瘤坏死有关，一般 1~2 周后恢复正常，未见报道有持续 10 d 左右的头晕、呕吐、腹痛等不良反应^[11]。部分患者有一过性转氨酶升高和黄疸，但多在 2~3 周内恢复^[12]。尽管大部分患者在接受⁹⁰Y-GMS 治疗后发现有血淋巴细胞计数减少，但是没有临床证据表明⁹⁰Y-GMS 会增加感染的风险或诱发隐性感染^[13]。⁹⁰Y-GMS 的治疗剂量不会对全身和肝功能带来明显的影响，即使是大剂量的⁹⁰Y-GMS（300~3000 Gy）灌注到肿瘤内也没有任何明显的肝脏毒性^[10]。

Ahmad 等^[14]通过对慢性病毒性肝炎所致原发性肝细胞癌（hepatic cell carcinoma, HCC）的研究发现，经 TACE 和⁹⁰Y-GMS 治疗的患者都没出现肝功能的明显恶化和血清肝炎病毒量升高的现象，而采用化疗和放疗的肝癌患者则肝炎病毒复制倍增，血清中乙型肝炎病毒的 DNA 或 cRNA 水平明显提高，部分患者发生急性肝功能衰竭。病理切片显示，⁹⁰Y-GMS 不会导致脉管闭塞和引发正常肝组织的放射性肝炎，仅在肿瘤周围小于 1 cm 的肝组织范围内可见放射性纤维化

改变，胆囊黏膜下层未发现⁹⁰Y-GMS 的沉积^[14]。

6 疗效评价

在⁹⁰Y 的内照射、肿瘤滋养血管栓塞及化疗药物缓慢释放的多重作用下，杀伤肿瘤细胞作用明显，尤其对肿瘤寄生血管的生长、再通及侧支循环的建立具有明显的抑制作用和较好的中远期疗效。

通过 B 超、CT、MRI 等影像学检测手段客观地测量观察肿瘤响应和治疗疗效已得到广泛认可，运用¹⁸F-FDG PET 可以对残存肿瘤的代谢状况进行动态定量分析，结果显示治疗有效的病变区¹⁸F-FDG 摄取率明显减低^[5]。Salem 等^[12]报道，43 例患者（共 83 个瘤体）接受⁹⁰Y-GMS 治疗，其中 20 例患者（47%）的 44 个瘤体（51%）体积缩小超过 50%，34 例患者（79%）出现肿瘤体积缩小及瘤体坏死区域增大等肿瘤响应。Ebied 等^[15]报道，72 例患者（共 186 个瘤体）行 TACE 治疗，结果：其中的 75 个瘤体（40%）体积的缩小超过 25%，52 个瘤体（28%）的中心坏死区域增大了 50%，38 例患者（53%）出现肿瘤响应。Kennedy 等^[10]报道，2 例结肠癌肝转移行⁹⁰Y-GMS 治疗的患者的所有瘤体中至少有 90% 发生了出血和坏死，2 例 HCC 患者肿瘤坏死率也分别达 50% 和 85%。

中位生存期是肿瘤疗效评价的重要指标。Carr 等^[16]对 65 例 HCC 患者经肝动脉灌注⁹⁰Y-GMS 治疗，其中位生存期为 649 d（21 个月）。Geschwind 等^[17]报道，采用经肝动脉灌注⁹⁰Y-GMS 治疗的 54 例 Okuda I 级患者中位生存期为 20.9 个月（1 年生存率为 63%），54 例 Okuda II 级患者的中位生存期为 12.8 个月（1 年生存率为 51%），经 TACE 治疗的 Okuda I 级和 II 级患者中位生存期与经肝动脉灌注⁹⁰Y-GMS 相比较略短。而 Salem 等^[13]报道，经肝动脉灌注⁹⁰Y-GMS 治疗的 21 例 Okuda I 级患者中位生存期为 24.4 个月（1 年生存率为 80.9%），22 例 Okuda II 级患者中位生存期为 12.5 个月（1 年生存率为 54.5%）。Salem 等^[6]报道，15 例 HCC 伴部分门静脉癌栓患者给予⁹⁰Y-GMS 灌注治疗，从治疗开始的中位生存期为 216 d（126~423 d），从确诊开始的中位生存期为 496 d（383~835 d）。而 Lee 等^[18]报道，HCC 伴有门静脉癌栓形成和管径改变患者经 TACE 治疗从确诊开始的中位生存期仅为 150 d。从以上数据可以看出，⁹⁰Y-GMS 肝动脉灌注相对于

TACE 可以明显提高肿瘤响应及患者的中位生存期和 1 年生存率。

7 问题与展望

目前, 术前常规用肝动脉灌注 ^{99m}Tc -MAA 来模拟 ^{90}Y -GMS 肝动静脉分流虽然可减少并发症的发生, 但仍存在一些不足: 由于 ^{90}Y -GMS 的玻璃基质体质量较白蛋白大, 且两者粒径、比重不一, 因而注入血管后分布不尽相同; 注入体内的 ^{90}Y -GMS 不能够降解, 滞留肝组织内会引起肝功能损害和加重肝纤维化。现有研究用可降解的磷酸钙为载体制成 ^{90}Y 可降解玻璃微球, 可能使上述难题得以解决: 当 ^{90}Y 经过 10 个物理半衰期 (27 d), 微球可阶段性降解, 并通过代谢排出体外, 克服现有玻璃微球产品注入肝脏后终身滞留体内带来的各种中远期危害。另外, 若将示踪剂量的放射性核素 (例如 ^{111}In) 均匀封装到每个微球中, 就能真实、可靠、精确地评估剂量分布, 并能实时示踪评估分流指数和 T/N 比值; 通过调控微球的粒径和密度, 使 ^{90}Y -GMS 更易沉积在瘤体内, 提高靶向定位。

随着材料科学、核医学及介入放射学的发展, ^{90}Y 微球肝动脉灌注治疗有可能成为人类战胜肝癌的有效方法。

参 考 文 献

- 1 Staunton M, Dodd JD, McCormick PA, et al. Finding evidence-based answers to practical questions in radiology: which patients with inoperable hepatocellular carcinoma will survive longer after transarterial chemoembolization?. *Radiology*, 2005, 237(2): 404-413.
- 2 Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology*, 2004, 127 (5 Suppl 1): S218-S224.
- 3 Berdonosov SS, Berdonosova DG, Znamenskaya NV. Sorption of ^{87}Sr and ^{90}Y with the vaterite modification of calcium carbonate. *Radiochemistry*, 2003, 45(6): 613-615.
- 4 Ho S, Lau WY, Leung TW, et al. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med*, 1997, 24(3): 293-298.
- 5 Wong CY, Salem R, Qing F, et al. Metabolic response after intraarterial ^{90}Y -glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med*, 2004, 45(11): 1892-1897.
- 6 Salem R, Lewandowski R, Roberts C, et al. Use of Yttrium-90 glass microspheres (Thera-Sphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15(4): 335-345.
- 7 Cao X, He N, Sun J, et al. Hepatic radioembolization with Yttrium-90 glass microspheres for treatment of primary liver cancer. *Chin Med J (Engl)*, 1999, 112(5): 430-432.
- 8 Dancy JE, Shepherd FA, Paul K, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic ^{90}Y microspheres. *J Nucl Med*, 2000, 41(10): 1673-1681.
- 9 Sarfaraz M, Kennedy AS, Lodge MA, et al. Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma. *Med Phys*, 2004, 31(9): 2449-2453.
- 10 Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, et al. Pathologic response and microdosimetry of (^{90}Y) microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(5): 1552-1563.
- 11 Leung DA, Goin JE, Sickles C, et al. Determinants of post-embolization syndrome following hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, 12(3): 321-326.
- 12 Salem R, Thurston KG, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radiol*, 2002, 13(9 Pt 2): S223-S229.
- 13 Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of ^{90}Y microsphere (Thera-Sphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(12): 1627-1639.
- 14 Ahmad J, Rhee J, Carr BI. The effects of hepatic artery chemotherapy on viral hepatitis in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sic*, 2005, 50(2): 331-335.
- 15 Ebied OM, Federle MP, Carr BI, et al. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2003, 97(4): 1042-1050.
- 16 Carr BI. Hepatic arterial ^{90}Y yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. *Liver Transpl*, 2004, 10(2 Suppl 1): S107-S110.
- 17 Geschwind JF, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 127(5suppl 1): S194-S205.
- 18 Lee HS, Kim JS, Choi IJ, et al. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. *Cancer*, 1997, 79(11): 2087-2094.

(收稿日期: 2006-04-23)