

临床研究

经肝动脉灌注³²磷-玻璃微球治疗不能切除的原发性肝癌

梁力建 殷晓煜 黄洁夫 任 昭 吕明德 黎东明

(中山医科大学附属第一医院肝胆外科; 广州, 510080)

摘要 目的: 探讨³²磷-玻璃微球(³²P-GMS)治疗手术不能切除的原发性肝癌的效果。方法: 用³²P-GMS通过皮下埋藏药盒注入肝动脉, 选择性内放射治疗(SIRT)8例经手术证实不可切除的原发性肝癌, ³²P-GMS用量为0.6~1.8 GBq, 并与同期的20例肝动脉化疗栓塞(HACE)治疗病例比较。结果: SIRT组无治疗死亡, 治疗后3、6、10个月生存率分别为100%、63.5%、32.8%, 中位生存期10.3个月; AFP有不同程度下降, 幅度87.5%~99.8%, B型超声、电子计算机体层扫描显示肿瘤体积平均缩小31.0%(21.0%~63.5%), 有效率75.0%, 明显优于HACE。结论: 经肝动脉灌注³²P-GMS治疗手术不能切除的原发性肝癌, 兼有栓塞和放射治疗的双重优点, 临床使用安全、方便, 疗效较肝动脉化疗栓塞为优。

主题词 栓塞, 治疗性/方法; 近距离放射疗法; 磷放射性同位素/治疗应用; 肝肿瘤/治疗

中图分类号 R 735.705

TREATMENT OF UNRESECTED PRIMARY LIVER CANCER BY USING ³²P GLASS MICROSPHERES INFUSED VIA HEPATIC ARTERY

Liang Lijian Yin Xiaoyu Huang Jiefu Ren Zhao Lu Mingde Li Dongming

(Division of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

Abstract Objective To investigate the effect of ³²P glass microspheres (³²P-GMS) in the treatment of unresectable primary liver cancer (PLC). **Methods:** 8 patients with unresectable PLC determined by operation were subject to selected internal radiotherapy (SIRT) by using ³²P-GMS at a dosage of 0.6~1.8 GBq, which was infused into hepatic artery via subcutaneous infusion port. The outcome was compared with that of 20 PLCs undergoing hepatic arterial chemoembolization (HACE) over the same period. **Results:** No treatment-related death occurred in SIRT group, and the 3-, 6-, and 10-month survival rate were 100%, 63.5% and 32.8%, respectively, with a median survival time of 10.3 months. The level of AFP declined by 87.5%~99.8%, and B-US and CT scannings revealed a reduction in tumor size by 21.0%~63.5%, with an average of 31.0% after treatment. The effective rate of SIRT was 75%, which was markedly higher than that of HACE. **Conclusion:** Infusion of ³²P-GMS via hepatic artery has double effects of embolization and radiation in treatment of unresectable PLCs, it is safe and convenient for clinical application, and has a better effect than HACE.

Subject headings embolization therapeutic methods; brachytherapy/ methods; phosphorus radioisotopes/ therapeutic use; liver neoplasms/ therapy

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国的一种常见病。约80%的病例就诊时已发展至中晚期, 难以手术切除, 自然生存期仅有2~4个月; 要提高不能切除之PLC的疗效, 创造机会二期切除肿瘤, 是姑息性治疗的目的。我们采用放射性同位素微球对PLC进行选择性的内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT), 取得初步的疗效。

1 材料和方法

1.1 SIRT的病例选择

1995年10月~1997年3月, 8例经手术证实不可切除的PLC患者, 男性7例, 女性1例, 年龄为32~66岁, 平均年龄为47.2岁; HBsAg阳性7例; 合并肝硬化者6例; 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)大于400 μg/L者7例。全部病例均经手术及病理证实诊断, 无肝外转移、门静脉主干、肝静脉及下腔静脉无癌栓(表1)。

1.2 肝动脉化疗栓塞病例

同期住院并以肝动脉化疗栓塞(hepatic arterial chemoembolization, HACE)治疗20例作为对照, 男18例, 女2例, 一般情况见表1。

表1 SIRT、HACE 2组病人初诊一般情况

Table 1 Patients' clinical feature of HCC

	No. of Patients	Mean Age (years)	HBsAg (+)	AFP > 400 μ g/L	Pugh-Child criteria		With Cirrhosis
					(Grade A)	(Grade B)	
SIRT	8	47.2	7	7	3	5	6
HACE	20	45.7	18	17			13

1.3 临床分型和分期

大体态和组织学分类, TNM 分期详见表2。

SIRT 组与 HACE 组病人的病理诊断均为肝细胞癌,

表2 2组病人的肿瘤资料

Table 2 SIRT、HACE of clinicopathologic data of HCC

Group	Grossly classification			TMN classification		Thrombi in branch of portal vein
	Massive	Modular	Diffuse	T ₃ N ₀ M ₀	T ₄ N ₀ M ₀	
SIRT	5	2	1	1	7	1
HACE	12	6	2	4	16	6

1.4 手术方法

探查后, 将导管经胃网膜右动脉插入胃十二指肠动脉, 继续插入相应的肝动脉, 经注入亚甲基蓝确定肿瘤蓝染后, 固定导管, 连接药泵埋于腹壁皮下。SIRT 组术中不注药 HACE 组可于术中或术后1周进行药物灌注: Lipiodol 10~15 mL, 5 氟尿嘧啶 1.0 g, 阿霉素 20~40 mg。

1.5 SIRT 的实施

①术后3d经肝动脉注入^{99m}Tc-MAA (^{99m}Tc-Macro aggregated Albumin ^{99m}Tc-MAA) 行肝动脉造影, 模拟³²P-玻璃微球(Glass Microspheres, ³²P-GMS)的灌注分布。通过 γ 显像, 计算肺/肺+肝的分流比: Lu/(Lu+Li)和癌/肝放射强度比(T/N)。肺分流比>15%或分流量超过370 MBq者, 不适合SIRT。②³²P-GMS的剂量: 预期肝脏平均吸收剂量为80~120 Gy; 肝脏重量按体重的3.0%来估算。经计算, 所需³²P-GMS量为: 0.6~1.8 GBq。③³²P-GMS灌注: 在同位素隔离室进行, 注药时加入 Lipiodol 10~15 mL。

2 结果

2.1 肺分流比

本组^{99m}Tc-MAA 肝动脉造影平均肺分流量为7.3% (1.5%~13.0%); 癌/肝放射强度比平均为: 3.7:1 (1.5~63:1)。其中2例有明显的肝肺分流(21%和26%)而未行SIRT治疗。全部病例未发现胃肠道、肾脏及其它脏器的异常显像。

2.2 治疗副反应

治疗后, 患者均有一过性的发热(38.0 $^{\circ}$ C~39.2 $^{\circ}$ C); 3例出现纳差, 2例伴恶心呕吐; 白细胞计数升高, 丙氨酸转氨酶(ALT)高峰位于治疗后3d, 平均52.6 U/L, 与术前28.5

U/L相比有显著差异($P < 0.01$), 随后逐渐下降, 2周后ALT值已低于术前。血红蛋白和肾功能无明显改变。1例于治疗后发现少量胸水(约200 mL), 经治疗后好转。无任何患者合并急性胆囊炎、消化道溃疡、异位栓塞、放射性肺炎和骨髓抑制。

2.3 AFP 和肿瘤大小变化

SIRT 组均有不同程度下降, 幅度87.5%~99.8%, B型超声(B-US)、电子计算机体层扫描(CT)显示肿瘤体积平均缩小31.0% (21.0%~63.5%), 较术前有明显差异($P < 0.01$), 与HACE组相比, SIRT组AFP下降迅速、降幅大、维持时间长。

2.4 疗效评价

按WHO实体瘤疗效评价标准见表3 SIRT 疗效明显优于HACE(POMS2.0版本, $P < 0.01$)。

表3 2组病人疗效(按WHO标准)

Table 3 SIRT、HACE objective response of HCC after therapy (according to WHO)

Group	CR	PR	SD	PD	Responsive rate (%)
SIRT	0	6	1	1	75
HACE	0	3	4	13	15

2.5 生存统计和分析

生存时间从术后起以天计算, 至1995年4月1日止, 无失访。SIRT组有4例已死亡, 生存92~367 d; 4例仍健在, 至今已经95~185 d, 中位生存期为10.3个月; HACE组有14例已死亡, 生存1~178 d, 6例仍生存, 至今已40~157 d, 中位生存期为3.5个月。SIRT组术后3、6、10个月生存率分别为100%、63.5%、32.8%; HACE组3、6个月为

51.2%、12.8%。表明 SIRT 较 HACE 能明显延长患者寿命($P < 0.01$)。

2.6 放射污染监测

由广州市卫生防疫站放射卫生科对 3 例患者注药后 3、7、14 d 进行抽样检测,结果在患者床边、周围空间未测到附加的外照射剂量;生活用品表面未受污染;患者的血和大便未测到 β 射线;在尿中测到略高于本底水平的 β 射线,但不会造成污染;符合国家《放射卫生防护基本标准》(GB4792-84)的要求。

3 讨论

3.1 ³²P-GMS 的优点

放射性微球内照射抗癌疗法常用⁹⁰Y(钇)和³²P,³²P-GMS 直径 46~76 μm (平均 50 μm),为纯 β 辐射,最大能量 1.711 MeV,平均组织贯穿为 3.2 mm,最大组织贯穿为 10.0 mm,半衰期约 14.3 d,而⁹⁰Y 仅 64.8 h,由于衰减过快,常需再次灌注才能达到根治性的效果^[1]。因此,³²P 较⁹⁰Y 玻璃微球更实用。PLC 的血供主要来源于肝动脉,故适合 SIRT^[2]。

3.2 GMS 灌注后监测

通过两种方法监测³²P-GMS 由 AVA 溢出:①利用韧致辐射显像直观显示;②经腹平片显示 Lipiodol 的浓集区域,再由此推断微球的分布。两种方法均提示³²P-GMS 能较好地浓集于肝癌组织,癌灶内放射活度的分布较均匀。除个别患者有微量的肺分流外,全身扫描未发现异常的放射性核素分布。因此,选用此粒度范围的微球进行肝动脉灌注,是非常适宜的。

3.3 ³²P-GMS IRT 的优点

³²P-GMS 克服了⁹⁰Y 半衰期短及¹³¹I 含较多 γ 射线、难防护、易致放射性污染的缺点^[1],便于临床使用。本组³²P-GMS 治疗时的癌/肝放射性强度比为 3.7:1,治疗后 3 个月仍能探测到癌灶内滞留的核素,说明该疗法定向性好,作用时间长。②本组经皮下埋藏灌注器注药,方法简单。治疗时所需的防护,如有机玻璃操作箱、防护屏、防护镜和铅衣等,均为常规设备。

3.4 经肝动脉灌注³²P-GMS 治疗中晚期肝癌的疗效

国外自 Ariel(1965 年)报告了肝动脉灌注⁹⁰Y 陶瓷微球治疗 74 例转移性晚期肝癌,25%的病例有客观指标的改善^[3]后,相继有不少类似报道^[4-6],但未见³²P-GMS 治疗肝癌报告。国内华西医科大学于 1996 年报道应用³²P-GMS 联合局部化疗治疗晚期肝癌 24 例,总有效率达 91.7%,1 年生存率达 33.0%^[7]。本组单纯应用³²P-GMS 内放射治疗,病例多数在术后早期即有癌块缺血坏死征象,肿瘤体积平均缩小 31.0%(21.0%~63.5%),持续时间最长达 10 个月,有效率 75%,中位生存期为 10.3 个月,生存时间显著优

于 HACE 组,表明³²P-GMS 治疗中晚期肝癌近期疗效是相当好的,但远期疗效尚有待于观察。

3.5 ³²P 玻璃微球内放射治疗中给药方式的选择

目前报道的放射性微球的给药方式有 4 种:①用 Seldinger's 法经导管灌注;②B 超引导下行癌灶局部多点注药;③手术中直视下行肝动脉插管并于术中注药;④手术后从皮下灌注器经肝动脉给药。本组采用最后一种方法,优点有:①操作简单,注药准确,手术结扎了胃十二指肠动脉、肝总动脉和其它异常交通支,无返流及异位栓塞;②GMS 灌注后在肿瘤内的分布较均一,几乎充满整个微血管床,保证了区域内肿瘤组织都得到根治性照射,患者耐受好、恢复快;③注药前经^{99m}Tc-MAA 肝动脉造影,防止了严重并发症;④容易防护,对医护人员无影响;⑤通过手术探查,避免将可切除肿瘤误认为不能切除,准确掌握了 SIRT 的适应证。

3.6 ³²P-GMS 内放射疗法应用的限制

①我国³²P-GMS 的生产单位少(仅北京和成都两家),产量及供货时间均有限制,每月只供货两次,不能及时满足临床治疗的需要;②³²P-GMS 的运输采用空运形式,交通发达地区才能及时取得 GMS;③该治疗需要有完善的 ECT 设备和专业核医学技术人员的配合,医院需有一定规模;④需要专门建造放置衰变池来收集、处理核废料及污染物。⑤治疗需一定的花费。

参 考 文 献

- 王大章,郑光勇,温光明,等.³²磷玻璃微球区域灌注抗癌效应的实验和临床应用研究.华西口腔医学杂志,1991,9(1):7
- Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasma in the liver. Am J Pathol. 1954; 30: 969
- Ariel I M. Treatment of inoperable pancreatic and liver cancer with intrarterial administration of radioactive isotopes (⁹⁰Y radiating microspheres). Ann Surg. 1965; 162: 267
- Lau W Y, Leung W T, Ho S, et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial Yttrium-90 microspheres. Bri J Can. 1994; 70: 994
- 颜志平,林贵,董永华,等.⁹⁰Y 玻璃微球内放射治疗的实验研究和治疗肝癌的初步探讨.中华核医学杂志,1992,12(4):220
- James C A, Suzette Z W, Robert J A, et al. hepatic radioembolization with ⁹⁰Yttrium containing glass microspheres: preliminary result and clinical followup. J Nucl Med. 1994; 35(10):1637
- 严律南,李立,陈晓理,等.³²磷-玻璃微球肝动脉灌注治疗晚期肝癌的初步应用.中华外科杂志,1996,34:526

(1997-12-10 收稿 1998-04-26 修回)