

⁹⁰Y 治疗肝癌的研究进展

蒋小良 综述 牟培源, 李永忠 审核

【中图分类号】R737.2; R815 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2006)01-0106-03

肝癌包括肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)和肝转移癌,是一种严重危害人类生命和健康的疾病。而适合手术的原发性肝癌不到 10%,转移性肝癌不到 5%。并且肝癌对通常的放疗和化疗均不敏感。大多数肝癌发现时已很晚,仅有少数患者可手术切除。目前手术仍是主要治疗手段,但是其切除率低于 25%,治愈率低于 10%。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。内照射使用的是放射性同位素,肿瘤区可获得较高的剂量,正常组织受量很小,且肝癌虽然恶性程度较高,有肝静脉系统侵犯的特点,但是其病灶常局限在肝脏,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。

放射性核素是目前非手术治疗肝癌中最引人关注的方法^[1]。通过动脉注射、手术埋入或经皮穿刺,将放射性核素直接注入到肿瘤内,作用于肿瘤细胞。这种治疗方法具有对正常组织影响小、微创、毒性小、手术简单及方便等优点。目前,主要应用于肝肿瘤治疗的放射性核素有¹³¹I、¹²⁵I、⁹⁰Y 和¹⁸⁸Re 等^[2-5]。⁹⁰Y 由于其自身的生物学特性及良好的临床疗效,常作为理想的内放射核素。

历史回顾

人们早就设想把一种能治疗肿瘤的放射性核素象导弹一样击中并定位在肿瘤内以消灭肿瘤细胞,但对其它组织不会带来有害影响。1961 年 Blanchard 等^[6]首次应用载有⁹⁰Y 的树脂微球注入静脉内或肿瘤内治疗肝癌,但由于选择的病例多为其它疗法无效的重症病例,同时应用的微球大小没有统一等原因,治疗效果不满意。1987 年 Ehnhardt 等^[7]研制了一种新型的⁹⁰Y 玻璃微球,该微球是以 22 微米的玻璃小球为载体基质。实验证明这种微球不仅性能稳定,而且容易制备,在体内也比较稳定。由于碘油能选择性积聚在肝肿瘤区域,并且对肿瘤血管具有栓塞作用^[8],所以用碘油标记⁹⁰Y 用于治疗肝肿瘤已成为当今核医学中内介入治疗的一个热点。从碘油最初作为治疗药物的悬浮剂到现在作为核素的标记物,其在肝癌治疗中的作用已越来越大,这样也为⁹⁰Y 在肝肿瘤治疗的应用提供了条件。

⁹⁰Y 的基本特性

⁹⁰Y 系统 β 射线发射体,半衰期为 64 h,β 粒子的平均能量

作者单位:102201 北京,清华大学核能与新能源技术研究院(蒋小良、牟培源);344000 江西,抚州东华理工学院应化系(蒋小良、李永忠)

作者简介:蒋小良(1979-),男,湖南新宁人,硕士研究生,主要从事放射性核素内介入治疗药物的标记与分析工作。

通讯作者:牟培源(硕士生导师),Email:mupeiyan@hotmail.com

为 0.93 Mev,最大能量达 2.27 Mev,在软组织中最大穿透力为 8 mm,平均组织穿透范围为 2.5 mm。与其它放射性核素相比,它有以下特点:①纯 β 射线,不必隔离患者,也不会损伤医护人员;②单位量的同位素有较大的肿瘤放射剂量。Klein 等^[9]用相同剂量的¹³¹I 和⁹⁰Y 分别标记 FtAb 治疗裸鼠肝癌,结果⁹⁰Y-FtAb 传递给肿瘤的放射剂量是¹³¹I-FtAb 的 7.3 倍;③半衰期短,可以使肿瘤在短期内接受较大的辐射量;④肿瘤区与非肿瘤区放射剂量比值(T/NT)大,杀伤范围大;⑤易合成或偶联于适当的载体;⑥⁹⁰Y 和碘油悬浮液或者络合物可选择性积聚肝肿瘤组织内,正常肝组织很少沉积或被排泄掉,具有较高的 T/N 比,是一种治疗肝癌最好的放射性核素之一。

⁹⁰Y 治疗肝癌的标记方式

用放射性核素标记载体进行肿瘤的内介入治疗,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不良反应。目前⁹⁰Y 标记治疗肝癌的方式主要有:

1. ⁹⁰Y 的微球标记

由于钇具有很强的亲骨性,若直接注入肿瘤内,很容易在骨髓中积聚,所以使用以微球为载体的核素内照射治疗肝癌是一种极具吸引力的治疗方法。放射性微球具有栓塞和内放射双重作用,放射性微球既能较好地聚积在肿瘤内,又能均匀地分布在正常的肝组织内,最适于肝恶性肿瘤的内放射治疗^[10]。已报道的微球剂型有炭、氧化钇、陶瓷、离子交换树脂及玻璃微球。早期的微球易出现放射性核素溢出,导致骨髓抑制、放射性肝炎以及肺纤维化^[11]。⁹⁰Y 玻璃微球克服了以上缺陷,同时它是一种低毒、一般患者都能忍受的内放射药剂^[12],放射剂量一般在 47~270 Gy^[12]。⁹⁰Y 微球疗法中大量的微球优先在肿瘤周边累积,产生高剂量辐射,而正常肝脏组织比肿瘤区所受的放射剂量低很多^[13]。Keng 等^[14]报道了⁹⁰Y 微球内动脉进药治疗肝肿瘤,平均存活期为 9.4~12.2 个月。Cao 等^[15]报道了用这种方法治疗 17 例患者中,T/N 值为 2.4,CT 显示有 11 例患者肝肿瘤有明显缩小,平均存活期为 19.5 个月。也可以采取内动脉进药后门静脉栓塞治疗方式^[16]。Szeto 等^[17]报道了在进行肾移植手术后,对肝肿瘤进行⁹⁰Y 玻璃微球疗法,存活期达到 15 个月。Goin 等^[18]认为在可以用⁹⁰Y 微球治疗的患者中,首先进行危险层次分析,统计结果表明高危患者平均生存期仅为 108 天,而低危患者平均生存期可达到 466 天。

2. ⁹⁰Y 的单克隆抗体标记

20 世纪 70 年代中期,单克隆抗体问世,理论上标有放射同位素的单克隆抗体为引导放射性核素到达靶器官的理想方法。关于这方面动物试验有较多的报道^[19],也有应用人类肝肿瘤的

报道,并取得一定的疗效,但实际应用中发生单克隆抗体与放射性核素的结合是极不稳定的,游离出的放射性核素很容易进入骨髓及其它脏器,造成严重的并发症,同时单克隆抗体缺乏持续存在的肿瘤特异性抗体,肿瘤抗原表达的异质性,因而妨碍标有放射性核素的单克隆抗体到达靶器官。随着分子生物学水平不断的提高,出现了⁹⁰Y标记生物肽的基因标记方法^[20]。

3. ⁹⁰Y的活性碳标记

张锦明等^[21]研究⁹⁰Y-EDTA标记医用活性炭,制成⁹⁰Y-活性碳,经肌肉和腹腔注射,结果表明,⁹⁰Y-活性炭在动物体内很稳定,采用200目的活性炭,⁹⁰Y-活性炭标记率高,在生理盐水中非常稳定,注射后放射性核素主要集中于注射部位。

4. 碘油标记

碘油(又名碘化油)能选择性的在肝肿瘤区聚积,同时对肿瘤的血管有栓塞作用,Chuo等^[22]研究了碘油在肝细胞聚积的机制,认为碘油开始在肝细胞表面沉积与乳化,然后通过细胞的内吞作用进入细胞并长久在细胞内保留。早期研究碘油主要用作一种悬浮剂同其他药物使用,例如经导管注入⁹⁰Y与超液化碘油悬浮液,最后用明胶海绵颗粒栓塞肿瘤周围血管的三明治疗法。Yu等^[23]研究了⁹⁰Y-8-oxine-lipiodol的标记方法及动物实验,得出标记的最佳条件:8-oxine溶液的浓度为0.05 mol/l,用0.02 mol/l醋酸铵做缓冲溶液,50℃反应30 min后,用二氯甲烷提取有机相,在1400 r/min的转速下于环境血液50℃振荡1 h后与⁹⁰Y反应,标记率可达(97.6±1.1%)。在稳定实验中,1 h、1 d、3 d和7 d的标记率分别为97.9%、93.2%、90.1%、和87.8%。实验证明⁹⁰Y-8-oxine-lipiodol在兔子体内注射48 h后仍存留于肝脏内。利用碘油这种双重特性进行肝癌治疗的碘油标记方法很多,基本上可以分为2类:一是将选择好的载体先与碘油标记好,然后再标记放射性核素,Yu等^[23]研究的方法就属于这一类;二是首先将载体同碘油结合或者是溶解在碘油中,再同放射性核素进行标记。同时随着各个学科之间的相互渗透,一些新的碘油标记方法正在研究。

⁹⁰Y的给药方法

经肝动脉灌注给药是最早使用和目前被一致认为疗效较好的方法,并可通过以下方法增强疗效:①使用血管收缩剂如血管紧张素I使肾上腺减少血供;②用6~9 Gy的γ射线预先照射肿瘤。另外也可使用放射增敏剂,如溴脱氧尿苷和局部高温,这种疗法的主要危险在于发生肝-肺分流和胃十二指肠动脉返流,两种情况都将导致严重的后果。开腹手术中经门静脉穿刺给药,Yan等^[24]使用⁹⁰Y-玻璃微球注入肝癌模型,结果显示实验组兔可耐受高于临床治疗剂量(100 Gy)4倍以上的剂量,从而认为经门静脉给药对小结节性的肝癌是有效的治疗方法。超声引导下经皮穿刺瘤体内给药,超声介导瘤内局部注射疗法可直接杀灭肿瘤,疗效可靠。近年来国内外相继报道了放射性核素对肿瘤的内放射治疗。朱鹰等^[25]采用该法治疗原发性肝癌患者22例,经治疗后89.3%的肿块缩小,治疗后1~3月内对12个瘤灶再次行多点穿刺病理组织活检,9例肿瘤完全性坏死,未见存活肿瘤细胞,其结果表明,⁹⁰Y-玻璃微球肿瘤内给药

的综合治疗能够达到使肝癌组织完全坏死的疗效,但亦有学者对这种方法的安全性表示疑虑。

不良反应

⁹⁰Y是纯β放射性核素,半衰期短(64 h),只要满足⁹⁰Y标记率高,克服⁹⁰Y树脂微球脱落等,对其它器官或正常肝细胞的不良反应很小。临床研究表明不良反应表现主要包括低热、恶心、食欲不振等,如果放射性核素进入胃肠道可以引起消化道出血和溃疡;如果放射性核素进入肺脏,可以引起不可逆转的肺水肿和肺纤维化,高剂量内照射可以引起严重的骨髓抑制、放射性肝炎和放射性肺炎,由于肝-肺分流或肝-胃肠分流的存在,内照射对肝功能不正常特别是凝血时间不正常或晚期患者慎用。

问题与展望

应用放射性核素⁹⁰Y进行肝癌治疗有着广阔的前景,它能发挥动脉阻断术和内介入治疗的双重作用。能在肿瘤局部形成高剂量的靶区辐射,对周围的正常肝组织损伤较小,术前应用可以减小肿瘤播散、转移,对中晚期患者使用本法治疗可以缓解症状,提高生存率,但是也存在一定的问题:①给药剂量不易掌握,并受肝组织耐受程度的影响;②⁹⁰Y标记物的选择及标记过程的复杂,必须要从改进络合物的结构,发展新的偶联剂,以探索出更加稳定、方便的标记方法;③难以达到肿瘤完全坏死的目的;④对于微球注入肝动脉后肿瘤与非肿瘤吸收剂量的计算也还没有统一的认识;⑤如何提高T/N值,即提高微球在肝癌中的浓集程度,与治疗患者的疗效、并发症的发生有密切关系。这些方面的深入研究将使肝癌的内介入治疗更加成熟可靠。

⁹⁰Y是一种治疗肝癌显著有希望和前途的放射性核素,它不仅适用于继发性肝癌,更适合于原发性肝癌,随着研究的深入及动物实验的开展与临床的应用,⁹⁰Y逐渐发挥其主导作用。随着标记技术的发展,新的标记物及偶联剂出现,以及同栓塞作用相结合,例如碘油标记,碘油不仅是标记物,也是血管栓塞剂。有关这些载体和标记物还有待进一步的研究,随着B超和CT技术的发展,超声定位更加准确,注射点在瘤内也呈立体分布,保证肿瘤周边各部分接受足够的辐射量,靶效应更强。通过CT可以看到放射剂量在肿瘤内的三维分布^[26],完整地监测肝脏区、肿瘤区和临近器官的放射分布。随着分子生物学和基因技术的发展,相信在不久的将来⁹⁰Y在治疗肝癌领域会发挥更重要的作用。

参考文献:

- [1] Carr BI, Torok F, Sheetz M, et al. A Novel and Safe Therapy for Advanced-stage Hepatocellular Carcinoma (HCC): Hepatic Arterial ⁹⁰Yttrium-Labeled Glass Microspheres (TheraSphere)[J]. Int J Cancer, 2002, 13(suppl): 459-463.
- [2] Madsen MT, Park CH, Takur ML. Dosimetry of Iodine-131 Ethiodol in the Treatment of Hepatoma[J]. J Nucl Med, 1988, 29(11): 1038-1044.
- [3] 张旭光, 范我. 封闭式反应标记放射性碘化油[J]. 苏州大学学报

- (医学版), 2002, 22(3): 338-339.
- [4] Wang SJ, Lin WY, Chen MN, et al. Preparation and Biodistribution of Yttrium-90 Lipiodol in Rats Following Hepatic Arterial Injection[J]. *Eur J Nucl Med* 1995, 22(3): 233-236.
- [5] Wang SJ, Yueh LT, Tsung HB, et al. A New Technique for Labeling of Lipiodol with ^{188}Re in the Treatment of Hepatic Tumor [J]. *J Radioanalytical Nucl Chem*, 2004, 261(1): 189-193.
- [6] Blanchard RJ, Grotenhuis I, Lafave JW, et al. Treatment of Experiment Tumors: Utilization of Radioactive Microspheres[J]. *Arch Surg*, 1964, 89(7): 406-408.
- [7] Ehrhardt GJ, Day DE. Therapeutic use of ^{90}Y Microspheres [J]. *Nucl Med Bio*, 1987, 14(3): 233-237.
- [8] Trinchet JC, Rached AA, Beaugrand M, et al. A Comparison of Lipiodol Chemoembolization and Conservative Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *New Engl J Med*, 1995, 332(19): 1256-1261.
- [9] Klein JL, Nguyen TH, Laroque P, et al. Yttrium-90 and Iodine-131 Radioimmunoglobulin Therapy of an Experimental Human Hepatoma[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(22): 6383-6389.
- [10] Meade VM, Burton MA, Gray BN, et al. Distribution of Different Sized Microspheres in Experimental Hepatic Tumors [J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1987, 23(1): 37-40.
- [11] Grady ED. Internal Radiation Therapy of Hepatic Cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 1979, 22(6): 371-374.
- [12] Salem R, Thurston KG, Carr BI, et al. Yttrium-90 Microspheres: Radiation Therapy for Unresectable Liver Cancer[J]. *J Vasc Interv Radiol Suppl*, 2002, 13(9): 223-229.
- [13] Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, et al. Pathologic Response and Microdosimetry of Y-90 Microspheres in Man; Review of Four Explanted Whole Liver [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(5): 1552-1563.
- [14] Keng GH, Sundraw FX. Radionuclide Therapy of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Ann Acad Medi Singapore*, 2003, 32(4): 518-524.
- [15] Cao XC, He NS, Sun JZ, et al. Hepatic Radioembolization with Yttrium-90 Glass Microspheres for Treatment of Primary Liver Cancer[J]. *Chin Med J*, 1999, 112(5): 430-432.
- [16] Salem R, Lewandowski R, Roberts C, et al. Use of Yttrium-90 Glass Microspheres (Therasphere) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Patients with Portal Vein Thrombosis[J]. *J Vasc Int Radiol*, 2004, 15(4): 335-345.
- [17] Szeto CC, Wong THY, Leung CB, et al. Selective Internal Radiation Therapy by Yttrium-90 Microspheres for Hepatocellular Carcinoma after Renal Transplantation[J]. *Clin Trans*, 2001, 15(4): 284-288.
- [18] Goin JE, Salem R, Carr BI, et al. Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Intrahepatic Yttrium-90 Microspheres: a Risk-Stratification Analysis [J]. *J Vasc Int Radiol*, 2005, 16(2): 195-203.
- [19] Knox SJ, Goris ML, Trisler K, et al. Yttrium-90 Labeled Anti CD20 Monoclonal Antibody Therapy of Recurrent B Cell Lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 1996, 2(3): 457-470.
- [20] Virgolini I, Traub T, Novotny C, et al. Experience with Indium-111 and Yttrium-90-Labelled Somatostatin Analogs [J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(20): 1781-1807.
- [21] 张锦明, 田嘉禾, 曹丽敏, 等. 肿瘤内照射治疗剂: ^{90}Y -活性碳的实验研究[J]. *核技术*, 2001, 24(11): 937-940.
- [22] Chuo FI, Fang KC, Chang C, et al. Lipiodol Uptake and Retention by Human Hepatoma Cells[J]. *Nucl Med Biol*, 1995, 22(3): 379-386.
- [23] Yu JF, Urs OH, Mark S, et al. ^{90}Y -Oxine-Ethiodol, a Potential Radiopharmaceutical for the Treatment of Liver Cancer[J]. *Appl Radiat Iso*, 2003, 58(5): 567-573.
- [24] Yan ZP, Lin G, Zhao HY, et al. An Experimental Study and Clinical Pilot Trials on Yttrium-90 Glass Microspheres through the Hepatic Artery for the Treatment of Primary Liver Cancer[J]. *Cancer*, 1993, 72(11): 3210-3215.
- [25] 朱鹰, 李秀英, 朱殿清, 等. 超声介导钇-90 玻璃微球局部注射治疗肝癌[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2002, 13(4): 268-271.
- [26] Mehrdad S, Andrew SK, Martin AL, et al. Radiation Absorbed Dose Distribution in a Patient Treated with Yttrium-90 Microspheres for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Med Phy*, 2004, 31(9): 2449-2453.

(收稿日期: 2005-06-23 修回日期: 2005-08-21)