

专论

钇90微球治疗原发性肝癌

刘允怡, 赖俊雄, 刘晓欣

(香港特别行政区新界沙田香港中文大学医学院, 香港)

摘要: 本文讨论钇90微球治疗原发性肝细胞癌在临床上的应用。在适当选择和计划内放射剂量的情况下, 钇90微球可以达到疗效高而副作用少的治疗目的。已发表的医学研究显示钇90微球可有效作为姑息性治疗T晚期肝癌, 亦可作为肝移植前的肝癌过渡治疗, 延长患者等候肝源的时间。钇90微球能把不能切除的肝癌降期到可切除, 亦可把不能进行肝移植的肝癌变成可以肝移植。使用钇90微球作为内放射肝段/肝叶切除的新方法的疗效非常理想。部分肝切除后肝癌复发的患者, 钇90微球亦有理想的疗效。

关键词: 肝肿瘤; 钇; 微球体

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1001-5256 (2011) 04-0348-03

Yttrium 90 microspheres in the management of hepatocellular carcinoma

LAU Wan Yee, LAI Eric C.H., LAU Stephanie H.Y. (Faculty of Medicine, the Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong SAR, China)

Abstract: This article reviews the role of Selective Internal Radiation (SIR) with yttrium 90 microspheres for hepatocellular carcinoma (HCC). SIR is a safe and well-tolerated therapy, provided that appropriate radiation dose has been well-planned before therapy. Yttrium 90 microspheres are effective as a palliative treatment for advanced T-stage HCC. They have been reported to downstage unresectable HCC to allow for salvage partial hepatectomy with curative intent, or for liver transplantation. They can act as a bridging therapy to prolong the wait for cadaveric liver donation, and as a curative treatment in the form of radiation segmentectomy/lobectomy for patients with associated comorbidities who are not candidates for surgery. They can also be used to treat recurrent and unresectable HCC after partial hepatectomy with good results.

Key words: liver neoplasms; yttrium; microspheres

钇90微球在临床上已使用20多年了。近年在这方面的研究越来越多, 应用的范围也越来越广^[1]。本文集中讨论钇90微球治疗原发性肝细胞癌(HCC)的临床应用。

1 选择性内放射治疗(selection internal radiation therapy, SIR therapy)

钇90微球是选择性内放射治疗的其中一种方法^[2]。有关其它不同的内放射治疗方法, 在此不作细述。

使用外放射治疗HCC的疗效不好, 主要原因是非肿瘤肝脏耐受外放射的剂量低(30 Gy), 但杀灭肝癌细胞的外放射剂量却相对较高(> 120 Gy)。使用外放射治疗HCC, 只可以选择使用低放射剂量而达不到治疗肝癌良好效果, 或使用高放射剂量但会引致放射性肝炎的发生。

选择性内放射治疗HCC的原理跟外放射治疗完全不同。选择性内放射治疗是把带放射性的同位素高度集中于HCC内, 使HCC接受很高的放射剂量, 而非肿瘤的肝脏和患者身体的其他器官只接受很低的放射剂量, 达到疗效高、副作用少的治疗功效。

选择性内放射治疗利用肝癌的主要血液供应是通过肝动脉, 而非肿瘤肝脏的主要血液供应是通过门静脉。

如果把钇90微球打进肝动脉内, 微球就会高度集中和滞留于肝癌的微细血管中, 然后慢慢地放出辐射能量, 杀灭附近的癌细胞。由于钇90只发出beta射线, 因此保护医护人员免受过量辐射就变得十分容易。

2 钇90微球

现在通常使用的钇90微球, 主要有两种: 玻璃微球(Thera Spheres)和树脂微球(SIR Spheres)。两种微球差别不大, 主要分别在比重和每一微球含放射量多少^[3]。

使用钇90微球, 用的内放射剂量是成功的关键。在治疗前计划和计算十分重要。最常使用的计算方法包括: (1)以经验为根据; (2)患者体表面积算法; (3)分隔模型算法。计算剂量应以安全为主要原则, 考虑范围包括肺放射剂量应低于30 Gy, 非肿瘤肝脏放射剂量在正常肝脏最高应只达到70 Gy, 但在肝硬化肝脏应低于50 Gy。如肝癌接受放射剂量在计划后达不到120 Gy, 可考虑低剂量多次治疗或使用内放射性肝段/肝叶切除术的方法(下面详谈)^[4]。

2.1 钇90微球不适应证 绝对性: (1)肺放射剂量 > 30 Gy, 因可能引致放射性肺炎^[5]; (2)不能使用介入血管栓塞方法防止钇90微球返流进入胃肠血管^[2]; (3)技术上不能进行肝动脉血管介入, 例如血管异常或凝血不正常; (4)严重肝功能失代偿, 治疗后可能引致肝衰; (5)肺

收稿日期: 2010-12-06 修订日期: 2010-12-09

作者简介: 刘允怡(1947-), 男, 中国科学院院士, 医学博士, 主要从事肝胆胰外科研究。

表1 钇90微球治疗T晚期肝癌

	例数	微球种类	反应率	中位存活期
Lau et al. ^[7] 1998	71	树脂	26.7% (PR, n=19)	9.4个月
Dancey et al. ^[8] 2000	20	玻璃	20% (CR, n=1; PR, n=3)	54个星期
Carr et al. ^[9] 2004	65	玻璃	25 (PR, n=25)	Okuda I, 649日 Okuda II, 384日
Geschwind et al. ^[10] 2004	80	玻璃	—	Okuda I, 628日 Okuda II, 384日
Liu et al. ^[11] 2004	11	玻璃	—	Okuda II, 11个月 Okuda III, 7个月
Sangro et al. ^[12] 2006	24	树脂	—	7个月
Salem et al. ^[13,14] 2010	291	玻璃	42%	没肝外转移 Child A: 17.2个月 B: 7.7个月 C: 2.5个月 肝外转移 Child A: 8.7个月 B: 3.2个月 C: 2.3个月

注: PR=partial response; CR=complete response

功能差; (6)怀孕。相对性: (1)肝功能不正常; (2)肝脏曾接受放射治疗; (3)主门静脉栓塞。以往主门静脉栓塞是一个不适应证, 现有证据显示, 钇90微球治疗HCC合并主门静脉或其分支癌栓不但没有问题, 而且有疗效^[6]。

2.2 钇90微球治疗的副作用 急性(<30 d)的主要副作用为疲劳、发烧、恶心、呕吐、腹痛、肝酶素上升等。较严重的如胆囊炎、消化性溃疡、胆道坏死/狭窄、胆汁淤积、肝衰竭等发生机会低。如果选择患者适当, 这些较严重的并发症应该可以避免发生。慢性(>30 d)的主要副作用为放射性肝炎或肺炎。如放射性剂量计算准确, 应避免。

2.3 钇90微球治疗肝癌的结果

2.3.1 不可切除的T晚期肝癌 在这方面研究数据比较多。研究显示不论使用玻璃还是树脂钇90微球, 治疗的安全性、患者对治疗的耐受和肿瘤对治疗的局部反应都很好。治疗后患者的中位数存活时间为7至21.6个月, 显示钇90微球是一种有效的治疗T晚期肝癌的方法。当然, 患者的肿瘤T期、肝外转移和肝硬化程度与治疗患者的存活期有直接关系(表1)^[7-14]。也有研究显示钇90微球对治疗肝癌合并门静脉癌栓也有疗效^[6,15]。

2.3.2 肝移植前的肝癌过渡治疗(bridging therapy) 如果使用米兰指标来选择肝癌患者进行肝移植手术, 5年存活率可达70%。可惜的是, 患者患肝癌和捐肝人数的比例相差太远, 很多在等候捐肝时期的肝癌患者因肿瘤发展或死亡而被排除在肝移植的名单外。就算在捐肝人数较多的美国, 这被排除移植的患者每年可达25%~37.8%^[1]。因此, 过渡治疗被普遍用于等候肝移

植的肝癌患者身上。过渡治疗的目的是减慢肿瘤生长速度, 减低肿瘤扩散并改善术后存活率。同时, 对这过渡治疗的副作用要求要低。

钇90微球是过渡治疗中的一种手段。一个非随机性的比较研究, 使用钇90微球作为过渡治疗比没接受过渡治疗的患者等候肝移植的时间延长(中位时间3.8个月), 而在肝移植后两组患者存活率没有差异, 显示这过渡治疗是有效的^[16]。

2.3.3 肝癌降期 有多个研究显示, 钇90微球能把不能切除的肝癌降期到可切除, 亦可把不能进行肝移植的肝癌降期到米兰标准之内变成可以肝移植(表2)^[13,17,18]。有一非随机比较研究显示, 钇90微球肿瘤降期比经肝动脉化疗栓塞TACE有效^[19]。无论如何, 肝癌降期, 可把不可治愈的肝癌变为可治愈。

表2 钇90微球治疗后肝癌降期到可进行治愈性手术

	例数	微球种类	降期后手术
Lau et al. ^[7] 1998	71	树脂	肝切除率 (5.6%, n=4)
Salem et al. ^[13] 2010	291	玻璃	肝切除率 (0.7%, n=2) 肝移植率 (12%, n=34)
Kulik et al. ^[18] 2006	35	玻璃	肝切除率 (3%, n=1) 肝移植率 (23%, n=8)

2.3.4 内放射肝段/肝叶切除术(radiation segmentectomy/lobectomy) 这是一个全新观念, 由Riaz等^[20]首先提出, 治疗主要用于肝癌局限于其中一个肝段或肝叶。在患者不适合进行开刀切除的情况下(例如肝功能失代偿或患者整体情况差), 可使用高选择性的血管介入方法, 把钇90微球只打进供应肿瘤的血管, 或供应肿瘤的肝段血管/肝叶血管。这样可把大剂量的钇90微球放进肝段/肝叶

内,治疗结果可等同一个肝段/肝叶切除。这治疗已使用于84个患者身上,疗效非常理想,中位存活率达26.9个月,肿瘤缩小率(WHO guideline)达59%,而且副作用少,治疗安全性高。

2.3.5 部分肝切除后肝癌复发 部分肝切除后肝癌复发非常普遍,在5年内复发率高达50%~80%。最好的治疗方法为再次肝切除。在病例组研究中,钇90微球在这方面治疗结果令人满意^[1]。在Lau等^[7]的研究,患者在部分肝切除后复发,如果以钇90微球治疗,效果与患有不能切除的肝癌患者而只接受钇90微球治疗的患者相似,中位存活率分别为8.6个月和9.4个月。

3 小结

钇90微球是治疗肝癌T晚期患者一种有效手段。这种治疗可以把不能治愈的肝癌降期为可施行治愈性的部分肝切除或肝移植。它可以作为肝移植前的过渡治疗,延长患者等待肝源的时间,或作为部分肝切除后肝癌复发的治疗。新的内放射肝段/肝叶切除术尚有很大的发展空间。

【参考文献】

- [1] Lau WY, Lai ECH, Leung TWT. Current role of selective internal irradiation with yttrium-90 microspheres in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010 Sept 30 [Epub ahead of print].
- [2] Hilgard P, Muller S, Gerken G, et al. Radioembolization with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma - methods and results[J]. *Eur Gastroenterol Hepatol Review*, 2010, 6(1):82-89.
- [3] Lau WY. Radiotherapy with emphasis on radio-embolization for liver tumours. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*[M]. Volume II, 2nd ed. London: WB Saunders, 2000:1545-1564.
- [4] Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010 Oct 13 [Epub ahead of print].
- [5] Leung TWT, Lau WY, Ho SKW, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33(4):919-924.
- [6] Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(8):1205-1212.
- [7] Lau WY, Ho S, Leung TW, et al. Selective internal radiation therapy for non-resectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90 yttrium microspheres[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40(3):583-592.
- [8] Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(10):1673-1681.
- [9] Carr BI. Hepatic arterial 90 Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: Interim safety and survival data on 65 patients[J]. *Liver Transpl*, 2004, 10 (2 Suppl 1):S107-S110.
- [10] Geschwind JF, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127 (5 Suppl 1):S194-S205.
- [11] Liu MD, Uaje MB, Al-Ghazi MS, et al. Use of yttrium-90 TheraSphere for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Am Surg*, 2004, 70(11):947-953.
- [12] Sangro B, Bilbao JI, Boan J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(3):792-800.
- [13] Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): Safety, tumor response, and survival[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(12):1627-1639.
- [14] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: A comprehensive report of long-term outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1):52-64.
- [15] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis[J]. *Hepatology*, 2008, 47(1):71-81.
- [16] Heckman JT, Devera MB, Marsh JW, et al. Bridging locoregional therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(11):3169-3177.
- [17] Lau WY, Lai EC. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma - a strategy to increase resectability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(12):3301-3309.
- [18] Kulik LK, Atassi B, van Holsbeeck L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 94(7):572-586.
- [19] Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: Chemoembolization versus radioembolization[J]. *Am J Transpl*, 2009, 9(8):1920-1928.
- [20] 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*, 2010 Apr 24 [Epub ahead of print].

(本文编辑: 朱 晶)