

肝动脉灌注显像在肝癌化疗时的应用

江苏省肿瘤防治研究所 金稚奎综述 赵惠扬*审

提要:介绍放射性核素灌注显像在肝癌化疗时的作用。定量肝外灌注量,可从扫描图监测绝大多数全身和胃肠道反应。此外,扼要介绍局部化疗法的药物代谢动力学的基本原理及血管收缩剂和微球对于提高化疗剂在肝脏肿瘤浓度的作用。

通常,除少数病人外,全身化疗法对绝大多数原发和转移性肝癌无效^[1],手术切除仅对孤立肝转移灶有效。

肝动脉化疗法由于降低抗癌剂在敏感组织,如消化道上皮和骨髓的浓度,因而提高药物在肝脏肿瘤的局部浓度,从而大大增加药物的抗肿瘤效应。因此,局部化疗法代表另一种治疗原发和转移性肝癌的方法。过去20年,肝动脉化疗法已被广泛采用,特别是治疗原发性结直肠癌肝转移灶。

一、肝动脉导管的放置

导管插入肝动脉的最佳位置是局部化疗法获得成功的关键。

1. 经皮选择性肝动脉插管法:经皮插管的优点是适应性强,容许在机体任何动脉(如股、腋动脉)插入导管,关键是确定接近肿瘤的导管尖端的位置,以便整个肿瘤(或多个肿瘤)在灌注床中,且要尽可能少地灌注在靶器官(有肿瘤的器官)或靶区(肿瘤病灶)外。治疗原发和转移性肝癌需把导管插入肝总动脉内,导管尖端在胃十二指肠动脉管口的远端。正常解剖情况下,既能灌注整个肝脏,又可避免药物释放至胃、十二指肠及肝外其它腹部器官。

经皮插管只能持续数天至2~3周,其后每个疗程需重新插管。另一主要缺点是随着体位移动导管难以精确保持原位。此外,Bledin等^[2]报告,即使导管未移位,层流、

导管血栓形成、动脉血栓形成和/或导管尖端对动脉内膜的损伤以及动脉痉挛都可引起肝脏灌注分布的显著改变。他们又发现,移位后的导管如其后重新准确定位,仍可以获得满意的肿瘤灌注效果^[3]。

经皮插管法的最大优点是导管内径较大,这样造影剂就可通畅流过,因此使用连续动脉造影可作为监测导管位置和肿瘤治疗反应的方法。

2. 手术插管法:目前已有专用的小口径硅管(外径2.34mm,内径0.38mm)。此种硅管不会引起血栓,适合长期血管内放置。Ensminger等^[4]报告,插管持续置于血管3年以上始终保持开放。

动脉造影证实伴有“正常解剖”的病人,通常先结扎胃十二指肠动脉^[4~5],然后把导管永久缝合在最佳位置,导管尖端正好伸进肝动脉。在胃左动脉处于迷走位置的病例,有时需经脾动脉插管,但仍需结扎胃十二指肠动脉。另一些病例有时需要插入2支以上的导管^[6]。例如,如肝左动脉是胃左动脉的分支,或肝右动脉是肠系膜上动脉的分支,则需要在每个动脉分布区分别插管,以保证灌注整个肝脏。

导管插入最佳位置后,或藉助导管穿出皮肤与体外释放系统连接,或藉助把导管与一个植入皮下的泵系统连接(常用Infusaid 400型),这样化疗剂就被释放入肝动脉内。Infusaid 400型泵是一个通用装置,可用于

释放胰岛素（治疗糖尿病）和肝素（治疗静脉血栓）。

手术插管的主要缺点：（1）需全麻下进行；（2）导管位置固定后，不易更改。

二、评价导管的位置

从经皮或手术插管进行局部化疗的经验中，认识到必需评价插入导管的准确位置，以便达到最大的疗效和最少的并发症〔6~8〕。经皮插管法是在插管后即刻进行动脉造影，然而，进行满意的血管造影需要以相当高的流率（4~8 ml/s）注入造影剂，因而不能反映化疗剂释放系统以较低输注速率注入时产生的实际灌注图形。这样高的流率足以使血流方向颠倒，因而经常观察到肝动脉的逆向血流并返流入导管尖端附近的其它支血管〔9〕。此外，血管造影仅可对较大血管的血流分布作出评价，而不能评价毛细血管级的灌注，也不能准确定量动静脉（A-V）分流量以确定潜在的全身药物浓度。

放射性核素血管造影是评价血流分布经常选择的方法，使用 ^{99m}Tc -MAA或 ^{99m}Tc -人血清白蛋白微球（ ^{99m}Tc -HAM）肝动脉灌注时，粒子沉积在第一级毛细血管床，沉积量反映毛细血管的血流分布。由于化疗剂通常在此级进入肿瘤，如以一定流率灌注，则核素方法提供一种极好的描绘化疗剂释放的分布图。Kaplan等〔8〕已证明1ml/min流率灌注与快速15ml弹丸注射引起的示踪剂分布反映了显著不同的血流分布图。他们也证明，在4ml/s和1ml/s注射造影剂进行血管造影时，器官显影有显著差异。因此，为了实现放射性示踪剂固有的优点，必需应用“缓慢”输注的方法。最理想的是注入核素的流率近于输注化疗剂的速率，这样就保证使 ^{99m}Tc -MAA所确定的灌注分布图尽可能与化疗剂释放分布图密切相关。

肝动脉导管灌注分布由基线 ^{99m}Tc -SC肝扫描图与 ^{99m}Tc -MAA肝扫描图对比即可

评价〔4，10〕，常在插管前1~2天注射 ^{99m}Tc -SC 148~222MBq后进行前、后、左侧、右侧基线肝扫描，以避免残余 ^{99m}Tc 活性的干扰。插管后，经导管以1~2ml/min流率注入 ^{99m}Tc -MAA 148MBq，并进行相应体位的扫描，这些图像与基线 ^{99m}Tc -SC图像对比，这样就获得任何非灌注部分肝脏的轮廓图，同时也提供了识别腹部肝外灌注区的方法。斜位图常对描绘肝门部活性有价值，特别在前、侧位图像中十二指肠和肝脏重叠的病人，它能区分这些结构中的放射性。

在备有移动式 γ 相机—计算机系统的手术室中，具有专门引导和评价导管位置的机会，Yang等〔6〕报告17名的一组病人，伴有“正常解剖”的12名病人均获完全性肝脏灌注，其中3名在最初显像表现不完全性肝脏灌注后需手术插管。应用计算机减影技术，减去来自最初几次注入的活性，以使最终的灌注图质量获得保证。另5名肝动脉解剖有变异的病人，例如肝右或肝左动脉起自胃左或肠系膜上动脉的分支，在插入2支导管和繁复的导管操作后达到最佳灌注。

三、肝动脉灌注显像评价副作用

1. 肺摄取-动静脉分流：当肿瘤中的新生血管管径大于某些较小的MAA颗粒的直径时，此类颗粒可进入静脉循环，并被肺毛细血管床截留，此外化疗反应阳性、肿瘤体积缩小和慢性化学中毒引起的肝硬化都会导致A-V分流增加〔6〕，肺部放射性的多寡与A-V分流的程度符合。Zeissman等为了提供向肺的A-V分流百分率资料，进一步修改了 ^{99m}Tc -MAA检查方法。在同一核医学计算机系统中，获得相同显影时间的肺野、肝和腹部前位图。为了定量肝外灌注量，感兴趣区（ROI）框在肝脏和全视野，肝外血流百分率（PEHF）=
$$\frac{\text{全视野计数} - \text{肝脏计数}}{\text{全视野计数}}$$
。

在缺乏肝外腹部摄取的情况下，百分率代表

向肺部分流的 ^{99m}Tc -MAA量^[10],此时,百分率称为肺百分分流指数(PSI)。由于分流率(或PSI)代表化疗剂旁路肝脏毛细血管级百分率的近似值,并借助此机制进入全身循环,所以此指数是测量潜在毒性反应的重要方法。实际的全身药物浓度还取决于提取效率,因此必需根据所使用的化疗剂来解释分流值。在评价分流百分率(或PSI)对介入(intervention)引起的变化时,定量方法也是极为重要的。

Zeissman等报告42名病人的分流百分率自1.8%~20%(平均 $7.0\% \pm 4.6\%$ SD)^[11],这些病人均未发生化疗剂引起的全身毒性反应。Kaplan等报告14名病人的基线分流值,其中>20%的3名病人均发生5-氟去氧尿苷(FUDR)引起的全身毒性反应,而<20%的病人中仅1名发生^[12],因此分流值 $\geq 20\%$ 作为预测急性毒性反应的指征。Bledin等报告39名经皮插管的病人,其中38%肺中有“足量”放射性积聚,但未评价对毒性反应的影响^[13]。

长期进行肝动脉化疗的病人,连续核素检查提供了评价A-V分流随时间而变化的机会。Yang等^[6]报告,他们病人的肺摄取随时间推移而增加。

2. 胃肠道摄取:通常认为,毒性反应的发生和胃肠道灌注度有很高的相关。Bledin报告,经皮插管病人的51%证实有显著的肝外灌注,伴有胃、胰或小肠摄取。伴有胃肠道摄取的病人,其中45%发生毒性反应,而无显著摄取者仅16%发生反应^[13]。Yang的经验是:最初或随随访灌注扫描证实胃肠道活性的7名病人,其中5名在他们治疗期间的某个时刻表现出毒性反应^[6]。

3. 除了腹部内脏器官和肺的肝外摄取外,经常见到放射性示踪剂在导管尖端引起小的放射性浓聚区。Zeissman等^[11]报告61名病人中有39名出现此现象,并认为是由 ^{99m}Tc -MAA粘连在导管尖端所引起的小的

非梗阻性血栓所致。如示踪剂输注被连续动态显像记录,则导管尖端的位置易被识别。

四、局部化疗法的药物代谢动力学的基本原理

Collins等^[14]和Chen等^[15]应用建立在生理学基础上的药物代谢动力学模型证实,对于呈线性药物代谢动力学的药物,靶器官中的局部药物浓度与药物在机体其它部分的下降速率及进入靶区的血流速率有关,此类关系可由公式表示:

$$\text{局部浓度} = 1 + \frac{\text{CL}_{\text{TB}}}{Q_i(1 - E_i)} \cdot$$

CL_{TB} 为除肿瘤外机体其它部分的全身清除率。 Q_i 为通过局部灌注动脉的血流量, E_i 为靶器官对药物的摄取率。因此,局部浓度随药物在机体其它部分的迅速清除和进入靶区的血流速率下降而增高。此外,如有药物被靶区摄取,则释放全身的药物减少。因此,在给定的全身浓度下可以获得较高的局部浓度。但是,可以有理由预期,如药物在机体其它部位迅速清除,不管是否发生靶器官摄取,也会发生局部浓度增高。

两种最常用的抗癌药,5-FU(5-氟脲嘧啶)和5-FUDR有很高的肝脏摄取^[16]。然而,肝动脉注入这些药物后,局部浓度增高主要是由于全身清除率很高所引起的:当如下抗癌药以常规剂量率肝动脉注入与静脉注入对比时,根据直接血液含量测定结果的计算表明,5-FU的局部浓度高达100倍,5-FUDR高达400倍^[16],其它药物的局部浓度稍低。肝动脉注入氯乙亚硝脲(BCNU)、丝裂霉素(MTC)、顺氯氨(BCND)、双氯氨甲喋呤(DCMTX)、阿霉素(ADR)和链脲霉素(STZ)已证明能提高局部浓度。

五、血管收缩剂和微球的应用

如上述公式表明,药物在输入动脉的浓度和肝动脉输注药物的局部浓度也取决于血

流速率。如血流速率降低90%，则在任一给定剂量率时动脉内的药物浓度将增高10倍。

两种降低血流的方法：血管收缩药和治疗微球已受注意，因为核素血管造影(^{99m}Tc -MAA)已被用于肝动脉化疗法以证实承载肿瘤的肝脏的血流分布，而核素断层显像可以定量正常肝与其中肿瘤结节的相对血流量[6~7, 17~18]。

1. 血管收缩药

肾上腺素或加压素已被广泛用于药物血管造影以描绘肿瘤血管的轮廓。血管收缩药也可显著减少肝动脉总血流量。Juni等[19]在13名病人同时肝动脉灌注 ^{99m}Tc -MAA和递增剂量的肾上腺素(0~10mg/min)后进行序列断层显像。所有病人的基线肿瘤/非肿瘤(T:NT)灌注浓度比例为1.7~18.7:1, 平均为4.8:1, 6名(9个肿瘤灶)T:NT显著增高(T:NT为1.8~30倍基线浓度, 平均12倍, $P=0.018$)，另外7名T:NT无明显增高。因此，建立在上述药物代谢动力学原理的基础上，细胞毒药物和血管收缩药同时注入肝动脉将产生较高的动脉药物水平，因而引起较大的局部肿瘤浓度。

2. 栓塞剂

(1)生物可降解的微球[20~21]：这些微球(直径40~80 μ)以均匀悬浮液注入肝动脉时，以类似 ^{99m}Tc -MAA方式沉积在肝动脉微血管的量与局部血流量成正比。因此同时在肝动脉内注入含有淀粉微球悬浮液的药液能在肝动脉毛细血管床暂时停留，容许在较长时间提供较高的药物浓度渗透至周围组织。同时注入淀粉微球和BCNU或MTC，已经历试验性药理学研究[20~21]。当肝动脉内注入可降解的淀粉微球和抗癌剂与单纯注入抗癌剂相比时，由于对肝脏及其肿瘤释放的药物增加，则BCNU的全身浓度下降90%，MTC下降70%。在血管丰富的肿瘤区与正常肝内较少血管区相比时，更多的药液被截留。当淀粉微球被血浆淀粉酶消化时，直径

逐渐变小，药柱就向远端毛细血管床移动。由于这些微球的半衰期近15分钟，所以在不损伤肿瘤微循环的情况下可重复治疗。

(2)不吸收的物质[22]：(i)聚乙烯醇泡沫(PVA, 前称Ivalon)不溶于水，是一种不被组织吸收的生物相容的海绵状物质。与液体接触30s后，压缩的干PVA粒子膨胀达10~15倍(长度)，由于膨胀时闭塞的动脉宽于导管的内径，所以是闭塞中~大血管的理想材料。它也可被切成直径250~1000 μ 粒子制成悬浮液，以供微栓塞(microembolization)应用。如选择合适大小的PVA粒子，则可闭塞小血管(管径250 μ 左右)。(ii) ^{90}Y 树脂微球，直径为20~30 μ ，不溶于体液。动物试验证明无毒性，生物分布很好，目前加拿大已进入临床试验[23]。 ^{90}Y 发出 β 线， $t_{1/2}$ 为64.2h， β 粒子平均能量为0.93MeV，在组织的平均射程为2.5mm，灌注入肝后，微球经血流运行，并停留于肝实质的末梢毛细血管内。因此，血管丰富的肿瘤可接受比正常肝实质高4倍的放射剂量。假定核素均匀分布于肝内，经计算每克组织的吸收剂量为1.82Gy/37MBq[24]。鉴于 ^{90}Y 微球在体内的高度稳定性以及全身放射性很低，所以，此治疗剂治疗肝癌很有前途[25]。(iii) ^{32}P 树脂微球[26]：以 ^{32}P 标记阳离子交换树脂(60 \pm 5 μ)， ^{32}P 发射纯 β 线，物理性质极好，组织内射程为2mm，因而使邻近敏感器官的辐射减至最小。当微球均匀分布于灌注良好的组织时，其射程长达足以产生容许的辐射剂量。 ^{32}P 的辐射剂量是组织浓度的733倍。由于半衰期为14.3天，所以在合成、质控和使用时有很大的机动性。

新生物和正常肝脏的相对血流研究表明，60 \pm 5 μ 的微球被小动脉摄取，而大的微球大部分被A-V短路摄取。若555MBq ^{32}P 标记微球经肝动脉注入后均匀分布于2100克的肝脏，肝脏将受到50Gy的辐照。

血管收缩药、化疗剂、可降解微球(或

放射性微球)，同时注入肝动脉即可增加肝脏肿瘤局部治疗的效价强度(potency)。核素血管造影和SPECT检查提供必要的监测，以确保使肿瘤得到更大的疗效。

结论：放射性核素灌注显像目前是引导插管和评价全肝灌注分布的最有价值的方法。绝大多数的全身和胃肠道毒性反应可从扫描图预测。此外，核素灌注显像方法在指导开展新的辅助治疗法时具有附加的价值。

参考文献

1. Compilation of 1982 clinical trials summaries published in cancer treatment reports. Cancer Treat Rep 1982, 66:2 101
2. Bledin AG, et al; Cancer 1984, 53:858
3. Bledin AG, et al; Br J Radiol 1984, 57:197
4. Ensminger WD, et al; Cancer Treat Rep 1981, 68:393
5. Niederhuber JE, et al; Semin Oncol 1983, 10:135
6. Yang PJ, et al; J Nucl Med 1982, 23:1066
7. Kaplan WD, et al; Cancer Treat Rep 1978, 62:699
8. Kaplan WD, et al; Cancer Treat Rep 1980, 64:1217
9. Kim EE, et al; Semin Nucl Med 1985, 16:12
10. Ziessman HA, et al; J Nucl Med 1983, 24:871
11. Ziessman HA, et al; J Nucl Med 1983, 24:p.51
12. Kaplan WD, et al; J Nucl Med 1983, 24:p.51
13. Bledin AG, et al; Am J Radiol 1982, 139:711
14. Collins ME, et al; Clin Pharm Ther 1980, 28:235
15. Chen HS, et al; Cancer Treat Rep 1980, 64:31
16. Ensminger WD, et al; Cancer Res 1978, 38:3 784
17. Keys J, et al; J Nucl Med 1977, 18:381
18. Gyves JW, et al; J Nucl Med 1984, 25:972
19. Juni JE, et al; J Nucl Med 1987, 28:P659
20. Dakhil S, et al; Cancer 1982, 50:631
21. Gyves JW, et al; Clin Pharm Ther 1983, 34:259
22. Chuang VP, et al; Semin Roentgenol 1981, 16:13
23. Ehrhardt GJ, et al; J Nucl Med 1987, 28:p.708
24. Ehrhardt GJ, et al; Nucl Med Biol 1987, 14:233
25. Warber SL, et al; J Nucl Med 1987, 28:p.707
26. Zielinski FW, et al; Int J Appl Radiat Isot 1983, 34:1343