

Safety and efficacy of TACE combined with radioactive ^{125}I seed implantation in treatment of hepatocellular carcinoma of not good indication for ablation

ZHU Nan^{1,2}, LU Dong², LYU Weifu^{2*}, CHENG Delei², ZHOU Chunze²,
ZHANG Xingming², ZHANG Zhengfeng², XIAO Jingkun²

(1. Department of Radiology, the People's Hospital of Wuhe County, Bengbu 233300, China; 2. Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of USTC, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of TACE combined with ^{125}I seed implantation in the treatment of liver cancer of not good indication for ablation. **Methods** Eighty-two patients with liver cancer of not good indication for ablation were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups, 40 in combined group received TACE combined with CT-guided ^{125}I seed implantation and 42 in control group underwent TACE alone. Hepatic function, blood routine, serum alpha-fetoprotein (AFP) level, complications, local efficiency and the long-term survival rates after treatment were compared between groups. **Results** There was no significant difference of dosimetry pre- and post- ^{125}I implantation (all $P > 0.05$). The objective effective rate of combined group (85.00% [34/40], 67.50% [27/40]) 3, 6 months after operation was significantly higher than those of control group (61.90% [26/42], 45.24% [19/42]; both $P < 0.05$). The median survival time was 25.7 months of combined group and 10.7 months of control group. The 1-year, 2-year and 3-year cumulative survival rates of combined group were 77.50%, 54.30% and 23.30%, respectively, while of control group were 45.20%, 32.60% and 13.60%, respectively. AFP in combined group 3 months and 6 months after operation were significantly higher than in control group (both $P < 0.05$). There was no significant difference of hepatic function preoperative and 1 month postoperative, nor of blood routine in combined group (both $P > 0.05$). **Conclusion** TACE combined ^{125}I seed implantation is safe and effective in the treatment of liver cancer of not good indication for ablation.

[Key words] Liver neoplasms; Embolization, therapeutic; Iodine radioisotopes

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201801002

TACE 联合放射性 ^{125}I 粒子植入治疗不宜消融肝癌的安全性及有效性分析

朱楠^{1,2}, 鲁东², 吕维富^{2*}, 成德雷², 周春泽²,
张行明², 张正峰², 肖景坤²

(1. 安徽省五河县人民医院影像科, 安徽 蚌埠 233300; 2. 中国科学技术大学附属第一医院 安徽省立医院介入放射科, 安徽 合肥 230001)

[摘要] **目的** 评价 TACE 联合 ^{125}I 粒子植入治疗不宜消融肝癌的疗效。**方法** 将 82 例不宜消融的肝癌患者分为 2

[基金项目] 国家卫计委医学科研专项项目(w2015xr13)、安徽省自然科学基金(1408085MH162)、安徽省科技攻关项目(1704a0802152)、天晴肝病研究基金项目(TQGB20180247)。

[第一作者] 朱楠(1985—), 男, 安徽蚌埠人, 在读硕士。研究方向: 医学影像诊断与介入治疗。E-mail: 1057710133@qq.com

[通信作者] 吕维富, 中国科学技术大学附属第一医院 安徽省立医院介入放射科, 230001。E-mail: lwf99@126.com

[收稿日期] 2018-01-01 **[修回日期]** 2018-08-01

组:联合组 40 例,予 TACE 联合¹²⁵I 粒子植入治疗;对照组 42 例,予单纯 TACE 治疗。比较 2 组治疗后肝功能、血常规、血清甲胎蛋白(AFP)、并发症、客观有效率及远期生存率。**结果** 联合组¹²⁵I 粒子植入术前、术后剂量学差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。联合组术后 3、6 个月客观有效率[85.00%(34/40)、67.50%(27/40)]明显高于对照组[61.90%(26/42)、45.24%(19/42); P 均 <0.05]。联合组患者中位生存时间为 25.7 个月,对照组为 10.7 个月;联合组 1、2、3 年累积生存率分别为 77.50%、54.30%、23.30%,对照组为 45.20%、32.60%、13.60%。联合组术后 3 个月及 6 个月血清 AFP 水平明显低于对照组(P 均 <0.05)。联合组治疗后 1 个月肝功能及血常规与术前差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论**

TACE 联合¹²⁵I 治疗不宜消融肝癌安全、有效。

[关键词] 肝肿瘤;栓塞,治疗性;碘放射性同位素

[中图分类号] R735.7; R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2018)10-0586-06

原发性肝癌发生率及死亡率逐年升高^[1],患者就诊时多已不能手术切除^[2]。TACE 是治疗中晚期肝癌的有效手段^[3]。射频及无水乙醇消融术可作为 TACE 治疗的重要补充,但部分肿瘤因乏血供或血供复杂而不利于乙醇弥散,或病灶位于肝表面、膈顶或邻近胆囊等位置,不宜采用无水乙醇消融术和射频消融术^[4]。¹²⁵I 粒子植入术是上述不宜消融肝癌介入治疗的重要补充。本研究采用 TACE 联合¹²⁵I 粒子植入术治疗上述不宜消融肝癌,评价其安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 1 月—2015 年 1 月序贯收治的 82 例不宜消融肝癌患者。纳入标准:①符合原发性肝癌诊疗规范(2017 版)临床诊断标准^[5]或经肝穿刺活检确诊;②无法手术或拒绝手术;③肝功能 Child-Pugh A 或 B 级;④无化疗、放疗禁忌证;⑤无明显心、肾、肺等脏器功能损伤。排除标准:①肿瘤体积 $>70\%$ 肝脏或直径 >10 cm;②门静脉主干癌栓;③伴严重黄疸、远处转移等;④肝功能 Child-Pugh C 级;⑤凝血功能障碍。其中联合组 40 例,接受 TACE 联合¹²⁵I 粒子植入治疗;对照组 42 例,仅接受单纯 TACE 治疗。2 组患者术前一般情况差异无统计学意义,见表 1。

1.2 仪器与方法

1.2.1 TACE 以 Seldinger 法穿刺右侧股动脉,将 RH 导管置于腹腔动脉-肝总动脉。采用高压注射器注入碘海醇(300 mgI/ml)进行造影,流率 4 ml/s,总量 16 ml,4 帧/秒。根据有无门静脉癌栓或动-静脉瘘,行超选择肿瘤供血血管栓塞治疗;如数次 TACE 后肿瘤染色存在缺损,则于 T12 水平注入对比剂(10 ml/s)30 ml 行腹主动脉造影,发现异位血供则行超选择化疗栓塞。栓塞剂为吡柔比星 30 mg、奥沙利铂 150 mg 与碘化油混合剂 5~20 ml。

1.2.2 ¹²⁵I 粒子植入术 TACE 后 2~4 周复查上腹部增强 CT,通过治疗计划系统(treatment planning system, TPS)计算相关参数,如粒子数目、剂量、植入路径等。间距 1.0~1.5 cm,植人活度为 0.5~0.8 mCi 的¹²⁵I 粒子,半衰期 59.4 天,组织间照射距离 17 mm,设定靶区剂量(prescribed dose, PD)为 120~160 Gy,90% 靶体积接受的剂量(D_{90}) $>90\%$ PD。局部麻醉后,于 CT 引导下采用 18G 引导针穿刺入肝,待针头接近目标病灶最远端约 1.0~1.5 cm 处时植入粒子,按照外周密、中间疏的原则自远而近依次植入。术后 1 周内验证 TPS 计划,及时补种“冷区”。记录术前计划和术后实际 D_{90} 、100% 靶体积接受的剂量(D_{100})及 90%、100% 处方剂量覆盖靶体积的百分比(V_{90} 、 V_{100})。

表 1 2 组患者术前一般情况比较

组别	年龄 (岁)	男/女 (例)	Child-Pugh 分级 (A/B, 例)	AFP (ng/ml)	肿瘤长径 (cm)	AST (IU/L)
联合组($n=40$)	56.2±13.3	29/11	31/9	489.28(202.19,897.99)	4.22±1.27	39.85±14.80
对照组($n=42$)	55.1±13.6	30/12	34/8	443.36(224.29,987.65)	4.25±1.16	41.39±16.70
$t/\chi^2/Z$ 值	0.392	0.012	0.149	-0.028	0.098	0.441
P 值	0.696	0.914	0.700	0.978	0.922	0.661
组别	ALT (IU/L)	TBIL (μmol/L)	ALB (g/L)	BCLC 分期 (B/C, 例)	肿瘤数目	
联合组($n=40$)	31.40±14.41	13.23±4.56	35.86±4.18	31/9	28	12
对照组($n=42$)	33.58±14.09	14.00±5.27	35.37±4.51	33/9	29	13
t/χ^2 值	0.695	0.704	0.512	0.014	0.009	
P 值	0.489	0.483	0.610	0.907	0.925	

1.3 术后随访 术后第1、3、6个月复查增强CT、MRI及肝功能、血常规、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)等。随访终止时间为患者死亡或2017年12月1日。

1.4 评价指标 ①粒子植入前后剂量学变化(D_{90} 、 D_{100} 、 V_{90} 、 V_{100})；②采用改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)评估局部疗效^[6]，完全缓解(complete response, CR)为所有靶病灶增强检查动脉期均不显影；部分缓解(partial response, PR)为靶病灶动脉期强化直径总和缩小 $\geq 30\%$ ；疾病进展(progressive disease, PD)为靶病灶动脉期强化直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶；疾病稳定(stable disease, SD)为靶病灶增强显影变化介于PR与PD之间；计算客观有效率，即 $(CR + PR)/\text{总例数} \times 100\%$ ；③评估2组术前和术后1个月肝功能、血常规

及术前和术后1、3、6个月AFP水平及术后并发症。

1.5 统计学分析 采用SPSS 22.0统计分析软件，对数据行正态性检验；符合正态分布的资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，不符合正态分布的资料采用中位数(上下四分位数)表示；AFP水平总体比较采用Friedman法，两两比较采用秩和检验，以 χ^2 检验分析计数资料；计量资料的比较采用t检验(两组间比较采用独立样本t检验，治疗前后比较采用配对t检验)或秩和检验。采用Kaplan-Meier法进行生存分析，并通过Log-Rank检验比较两组生存率的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TACE及粒子植入情况 联合组与对照组TACE治疗次数差异无统计学意义[3(2,4)次 vs 3(2,5)次, $P > 0.05$]。联合组肿瘤靶区接受的平均照射剂量为 $(202.43 \pm 28.81)\text{Gy}$ ，放射性粒子首次植入成功率97.5%(39/40)；1例补种粒子1次，补种后

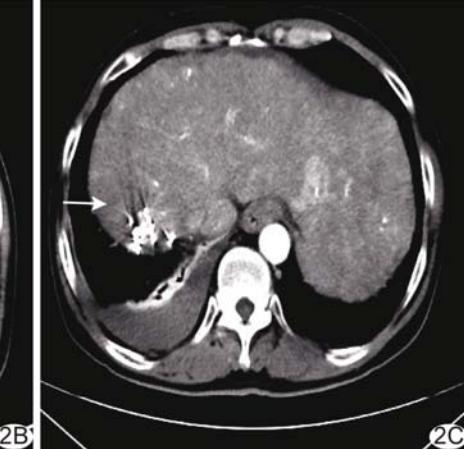
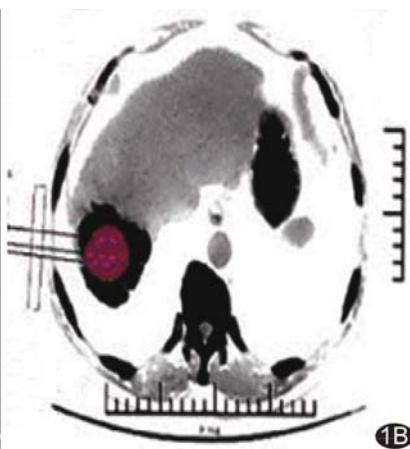


图1 患者男,45岁,肝癌病灶位于肝表面 A.碘油沉积不佳(箭); B.植入路径; C.术后6个月复查,病灶缩小无强化(箭)

图2 患者

女,53岁,肝癌病灶位于右叶边缘 A.肿瘤乏血供(箭); B.碘油沉积不佳(箭); C.术后3个月复查,病灶缩小无强化(箭)

表 2 联合组治疗前后 TPS 剂量学比较($\bar{x} \pm s$)

时间	D ₉₀ (Gy)	D ₁₀₀ (Gy)	V ₁₀₀ (%)	V ₉₀ (%)
治疗前	135.53±16.91	75.79±6.04	95.81±1.93	98.22±0.89
治疗后	137.78±14.68	77.35±4.60	95.29±2.18	97.84±2.17
t 值	0.630	1.308	1.586	1.155
P 值	0.532	0.198	0.121	0.255

V₉₀、V₁₀₀ 均>90%，术前、术后剂量学(D₉₀、D₁₀₀、V₉₀、V₁₀₀)差异无统计学意义，见表 2，图 1、2。

2.2 局部疗效 联合组客观有效率分别为 85.00% (34/40)、67.50% (27/40)，对照组分别为 61.90% (26/42)、45.24% (19/42)；联合组明显高于对照组 ($\chi^2=5.567, 4.123, P=0.018, 0.042$)，见表 3。

表 3 2 组术后局部疗效(例)

组别	CR	PR	SD	PD
联合组(n=40)				
3 个月	7	27	5	1
6 个月	5	22	9	4
对照组(n=42)				
3 个月	3	23	11	5
6 个月	1	18	13	10

2.3 生存分析 随访(19.4±12.3)个月，联合组中位生存时间为 25.7 个月，1、2、3 年累积生存率分别为 77.50%、54.30%、23.30%；对照组中位生存时间为 10.7 个月，1、2、3 年累积生存率分别为 45.20%、32.60%、13.60%。联合组生存时间明显高于对照组 ($\chi^2=4.797, P=0.029$)。生存函数曲线见图 3。

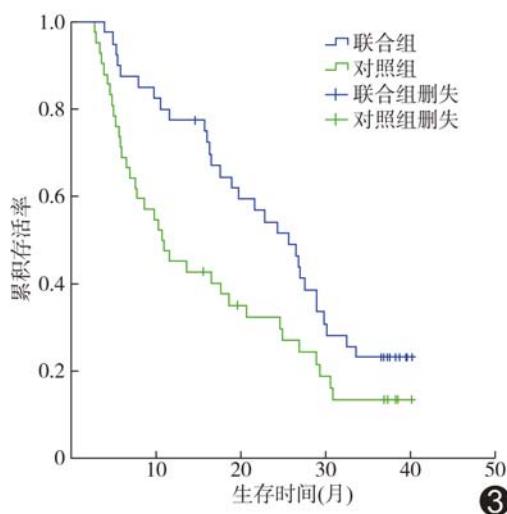


图 3 2 组患者生存曲线

2.4 AFP 水平 联合组、对照组术后 1 个月 [360.54 (97.79, 470.95) ng/ml, 475.05 (163.90, 716.69) ng/ml]、3 个月 [144.64 (80.42, 818.92) ng/ml, 231.38 (113.07, 431.56) ng/ml]、6 个月 [71.90 (23.71, 119.22) ng/ml,

222.27 (109.65, 308.54) ng/ml] AFP 水平均较术前 [489.28 (202.19, 897.99) ng/ml, 443.36 (224.29, 987.65) ng/ml] 降低，2 组组内随时间变化总体差异均有统计学意义 ($P=0.001, 0.003$)。联合组术后 1 个月与 3 个月、1 个月与 6 个月、3 个月与 6 个月间 AFP 差异均有统计学意义 ($Z=-2.712, -2.934, -2.263, P=0.008, 0.003, 0.025$)；对照组术后 1 个月与 3 个月、1 个月与 6 个月间 AFP 差异均有统计学意义 ($Z=-2.115, -2.221, P=0.034, 0.026$)，3 个月与 6 个月间 AFP 差异无统计学意义 ($Z=-0.564, P=0.573$)。

2 组间术后 1 个月 AFP 水平差异无统计学意义 ($Z=-1.651, P=0.099$)；术后 3 个月及 6 个月，联合组 AFP 水平均明显低于对照组 ($Z=-2.533, P=0.011; Z=-4.369, P<0.001$)。

2.5 肝功能、血常规及术后并发症 2 组术前、术后 1 个月肝功能及血常规检查指标差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)，见表 4。联合组及对照组术后分别 11 例、10 例出现发热(体温 $\leqslant 38.5^\circ\text{C}$)；联合组 7 例出现肝区疼痛，3 例出现肝包膜下少量出血，对症处理后好转。2 组均未发生穿刺针道转移、气胸及周围脏器损伤等严重并发症。

3 讨论

TACE 疗效与肿瘤血供密切相关^[7]；射频及无水乙醇消融术疗效亦因病灶位置及血供情况而异。植入放射性¹²⁵I 粒子属于内照射治疗，通过粒子衰变释放 γ 射线产生治疗作用^[8]，具有高度适形性，不依赖肿瘤血供，已广泛用于治疗肝癌^[9]。

本研究联合组术后 3 个月局部有效率高于对照组，提示联合治疗 3 个月即可有效控制病灶局部进展；但 6 个月时有效率下降，可能是因为碘粒子的半衰期为 59.4 天，前 3 个月释放 50% 以上的剂量，有效控制率随时间推移而下降。

本研究联合组累积生存率明显高于对照组，与既往研究^[10-11]结果相似。分析原因：①TACE 后残余肿瘤迅速进入分裂期，对放射线更敏感，且¹²⁵I 粒子照射

表 4 2 组术前和术后肝功能及血常规检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	TBIL (μmol/L)	ALB (g/L)	PLT ($\times 10^9$ /L)	WBC ($\times 10^9$ /L)	RBC ($\times 10^{12}$ /L)
联合组							
术前	39.85±14.80	31.40±14.41	13.23±4.56	35.86±4.18	144.05±46.20	5.09±1.13	3.92±0.43
术后 1 个月	41.40±12.23	33.02±12.43	14.28±4.20	36.35±3.46	142.13±42.42	4.90±1.24	3.89±0.46
t 值	0.495	0.578	1.061	0.656	0.173	0.758	0.319
P 值	0.623	0.567	0.295	0.516	0.864	0.453	0.752
对照组							
术前	41.39±16.70	33.58±14.09	14.00±5.27	35.37±4.51	154.43±45.35	5.04±0.96	41.39±16.70
术后 1 个月	42.69±12.68	32.70±13.84	14.49±5.10	36.46±2.98	144.85±39.43	4.85±1.34	42.69±12.68
t 值	-0.484	0.303	-0.427	-1.618	1.063	-0.713	-0.484
P 值	0.631	0.763	0.671	0.113	0.294	0.480	0.631

可使肝癌细胞处于对化疗敏感的 G2-M 期^[12];②TACE 后肿瘤缩小,可减少植入粒子数量并提高有效照射,且内放射治疗可减少化疗栓塞药物用量及 TACE 次数;③TACE 后血管内皮生长因子高表达,刺激肿瘤血管生长,¹²⁵I 粒子可抑制肿瘤血管生成。但联合组患者 15 个月后生存曲线陡降,考虑除肿瘤进展外,亦由于¹²⁵I 粒子为局部内照射,有效控制率随时间推移而下降,使远期生存率亦逐渐下降。

AFP 是评价肝癌患者预后的重要指标^[13]。本研究 2 组术后 AFP 水平均较术前降低,但术后 1 个月 2 组间无明显差异,可能因¹²⁵I 粒子为低剂量照射,作用较温和;术后 3、6 个月,联合组 AFP 水平明显低于对照组,提示随时间推移,联合治疗可更有效控制 AFP 水平。

目前内放射治疗肝癌的剂量尚无统一标准。中国人正常肝组织耐受剂量为 23 Gy^[14],而外放射治疗肝癌的有效剂量需达 60 Gy 以上。¹²⁵I 粒子植入靶区累积剂量可达 140 Gy,而周围剂量陡降^[15]。本研究联合组¹²⁵I 粒子植入后 V₉₀、V₁₀₀ 均 >90%,术前、术后 1 个月肝功能及血常规变化差异均无统计学意义,提示联合治疗未加重肝功能损害,且无严重骨髓抑制^[15]。治疗过程中所有患者均未发生严重并发症,与 TACE 后碘油沉积使粒子植入更准确、有利于降低误穿率,以及¹²⁵I 植入采用 18G 穿刺针,较射频穿刺针更细,减少了穿刺脉管所致大出血或胆漏风险有关。

本研究的不足:①为回顾性研究,且样本量较少;②关于¹²⁵I 粒子是否可用于治疗直径 >10 cm 巨块型肝癌、患者安全性及愈后是否获益尚无统一共识,有待更深入研究。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet, 2012, 379(9822):1245-1255.
- [3] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. Hepatology, 2016, 64(1):106-116.
- [4] 车斯尧,何龙光,陈钦寿,等.非手术治疗原发性肝癌的现状与进展.中华肝胆外科杂志,2016,22(6):428-432.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2017年版).中华消化外科杂志,2017,16(7):635-647.
- [6] Zhao Y, Duran R, Bai W, et al. Which criteria applied in multiphasic CT can predict early tumor response in patients with hepatocellular carcinoma treated using conventional TACE: RECIST, mRECIST, EASL or qEASL? Cardiovasc Interv Radiol, 2018, 41(3):433-442.
- [7] 李培民.血供对原发性肝癌介入治疗预后影响的研究.长治医学院学报,2010,24(2):130-131.
- [8] Yang C, Zhu R, Wan J, et al. Biological effects of irradiating hepatocellular carcinoma cells by internal exposure with ¹²⁵I-labeled 5-Iodo-2'-deoxyuridine-chitosan drug loading nanoparticles. Cancer Biother Radiopharm, 2014, 29 (9):395-402.
- [9] Li X, Lu P, Li B, et al. Combination of permanent interstitial ¹²⁵I-seed brachytherapy and surgery for the treatment of large hepatocellular carcinoma. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16 (6):930-934.
- [10] Hu HT, Luo JP, Li HL, et al. Transarterial chemoembolization combined with computed tomography-guided ¹²⁵iodine implantation enhances survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus. Oncotarget, 2017, 8 (17):29258-29268.
- [11] 牛焕章,肖全平,李东民,等.¹²⁵I 粒子植入联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的近期疗效.中华肝胆外科杂志,2017,23(11):776-781.
- [12] 陆健,陈志瑾,刘琳,等.¹²⁵I 粒子照射与⁶⁰Co 放射治疗对肺腺癌

- 细胞的生物学效应. 中国介入影像与治疗学, 2016, 13(3): 183-187.
- [13] Rungsakulkij N, Suragul W, Mingphruedhi S, et al. Prognostic role of alpha-fetoprotein response after hepatocellular carcinoma resection. World J Clin Cases, 2018, 6(6):110-120.
- [14] 中华医学会放射肿瘤学分会, 中国生物医学工程学会精确放疗分会肝癌学组与消化系统肿瘤专家委员会, 中国研究型医院学会放射肿瘤学分会肝癌学组. 2016 年原发性肝癌放疗共识. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(11):1141-1150.
- [15] Chen K, Xia Y, Wang H, et al. Adjuvant iodine-125 brachytherapy for hepatocellular carcinoma after complete hepatectomy: A randomized controlled trial. PLoS One, 2013, 8(2):e57397.

~~~~~

## 《中国介入影像与治疗学》杂志 2019 年征订启事

《中国介入影像与治疗学》杂志创刊于 2004 年, 是由中国科学院主管, 中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊, 主编为邹英华教授。刊号: ISSN 1672-8475, CN 11-5213/R。曾获中国精品科技期刊, 现为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊。

《中国介入影像与治疗学》杂志以报道介入影像与治疗学、介入超声学、介入材料学、药物学与护理学等方面的临床研究、基础研究以及医、理、工结合的成果与新进展为主, 是介入影像、介入治疗专业人员学习、交流的平台。

《中国介入影像与治疗学》为月刊, 64 页, 大 16 开本, 彩色印刷。单价: 20 元, 全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅, 邮发代号: 80-220; 亦可向编辑部直接订阅, 免邮寄费(欢迎通过银行转账, 附言栏请注明订阅杂志名称)。

联系电话: 010-82547903 传真: 010-82547903

E-mail: cjiit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjiit.com

编辑部地址: 北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 邮编: 100190

银行账户名: 《中国医学影像技术》期刊社 账号: 110907929010201

开户行: 招商银行北京分行清华园支行 联系人: 田苗

