

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗
肝癌门静脉癌栓的疗效评价

翁志成, 杨维竹, 江娜, 郑曲彬, 黄兢姚, 黄宁, 申权, 吴正忠, 谢杭

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子植入联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗肝癌合并门静脉癌栓(PVTT)的疗效。方法 回顾性分析原发性肝癌合并 PVTT 患者 58 例, A 组(26 例)行 TACE 结合 CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子植入局部放射治疗; B 组(32 例)单纯行 TACE。对比两组疗效。结果 A 组 1、2 年生存率分别为 42.3%、23.0%, 平均生存期 15.5 个月, 完全缓解(CR)3 例, 部分缓解(PR)9 例, 总有效率(CR + PR)为 46.2%(12/26)。B 组 1、2 年生存率分别为 21.9%、6.3%, 平均生存期 7.5 个月 CR 2 例, PR 6 例, CR + PR 为 25.0%(8/32)。A 组的生存率及总有效率显著高于 B 组($P < 0.05$)。结论 TACE 联合 CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗肝癌门静脉癌栓能明显提高其疗效, 并具有创伤少, 并发症少等优点。

【关键词】 肝细胞癌; 门静脉癌栓; 碘放射性核素; 疗效

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2010)-07-0535-05

Evaluation of CT-guided ^{125}I seed implantation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treating portal vein tumor thrombus associated with hepatocellular carcinoma WENG Zhi-cheng, YANG Wei-zhu, JIANG Na, ZHEN Qu-bing, HUANG Jing-yao, HUANG Ning, SHEN Quan, WU Zheng-zhong, XIE Hang. Department of Interventional Radiology, the Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: YANG Wei-zhu, E-mail: ywzjn@sina.com

【Abstract】 **Objective** To discuss the therapeutic effect of CT-guided ^{125}I seed implantation combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for the treatment of portal vein tumor thrombus (PVTT) associated with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 58 patients with confirmed HCC accompanied by PVTT were enrolled in this study. Of the 58 patients, CT-guided ^{125}I seed implantation together with TACE was performed in 26 (group A), while only TACE was employed in 32 (group B). The clinical data were retrospectively analyzed and the therapeutic results were compared between two groups. **Results** For group A, the one-year and two-year survival rate was 42.3% and 23.0% respectively, with a mean survival time of 15.5 months. Of the 26 patients in group A, the complete remission (CR) was obtained in 3, partial remission (PR) in 9, with a total effective rate (CR + PR) of 46.2% (12/26). While in group B, the one-year and two-year survival rate was 21.9% and 6.3% respectively, with a mean survival time of 7.5 months. And CR was obtained in 2 cases, PR in 6 cases, with a total effective rate (CR + PR) of 25% (8/32). Both the survival rate and the total effectiveness of group A were significant higher than that of group B ($P < 0.05$). **Conclusion** As a minimally-invasive technique with less sufferings and fewer complications, CT guided ^{125}I seed implantation combined with transcatheter arterial chemoembolization can markedly improve the therapeutic effect for portal vein tumor thrombus associated with hepatocellular carcinoma. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 535-539)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; iodine radioisotope; therapeutic effect

原发性肝细胞肝癌 (HCC) 的门静脉癌栓

作者单位: 350001 福州 福建医科大学附属协和医院介入科
通信作者: 杨维竹 E-mail: ywzjn@sina.com

(PVTT) 发生率较高, 为 62.2% ~ 90.2%^[1], 是导致 HCC 复发和转移的主要因素之一, 直接影响患者的生存质量和生存时间。有报道称 HCC 合并 PVTT 患

者的中位生存期只有 2.7 ~ 3 个月^[2]。很多学者不主张对 PVTT 尤其是主干癌栓进行肝动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗, 认为行常规 TACE 可加重肝组织缺血坏死, 甚至导致肝功能衰竭^[3]。但随着研究进展, 近年来对 HCC 合并 PVTT 行 TACE 亦有一定效果, 但单纯 TACE 疗效仍不够理想^[4]。我科自 2008 年 1 月起采取 TACE 和在 CT 引导下 ¹²⁵I 放射性粒子植入法联合治疗 HCC 合并 PVTT 的患者, 并取得良好的疗效。本文回顾性总结 26 例 HCC 合并 PVTT 患者行 TACE 结合 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗的疗效, 并与同期 32 例单纯行 TACE 治疗的 HCC 病例进行比较。

1 材料与方法

1.1 临床资料及分组

收集 2008 年 1 月 - 2009 年 6 月我院 HCC 合并 PVTT 患者, 符合下列条件者纳入本研究: ①临床诊断为 HCC 伴 PVTT (根据病史、HBV 或 HCV、AFP、B 超 CT、MR 或病理)。②肿瘤数目单个或多个, 门脉主要分支[左支、右支和(或)主干]癌栓。③肝功能 Child-Pugh A 或 B 级。④无他处转移。⑤获得知情同意。排除标准: ①肝硬化分级为 C 级。②肿瘤边界在 CT 图像上无法确认。③合并其他疾病, 无法完成治疗计划。本组共 58 例, 男 51 例, 女 7 例, 年龄 22 ~ 83 岁, 中位年龄 49 岁。22 例经 CT 引导下细针肝穿刺活检确诊为 HCC, 其余 36 例综合病史、体征、血清 AFP、影像学表现等符合 HCC 临床诊断。PVTT 经 MR 或 CT 证实。所有患者均未行手术治疗。58 例中 37 例肝脏多发病灶, PVTT 位于门脉右支为 28 例, 门脉左支为 16 例, 门脉主干和右支 9 例, 门脉主干和左支 5 例。根据肝功能 Child-Pugh 分级标准, A 级 34 例, B 级 24 例。58 例中 26 例行 TACE 结合 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗 (A 组), 32 例行单纯 TACE 治疗 (B 组)。两组病例的性别、年龄、AFP 阳性率、肿瘤情况、肝硬化程度、门脉内癌栓的部位进行 χ^2 检验分析比较均无统计学差异 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 两组基本情况比较

临床资料	A 组	B 组	P 值
例数 (男/女)	26 (20/6)	32 (23/9)	
平均年龄 (岁)	50 ± 1	50 ± 2	0.72
Child-Pugh 分级			
A	14	18	0.07
B	12	14	0.63
瘤栓长度 (cm)	2.5 ± 0.7	2.8 ± 0.9	0.28
AFP (ng/ml)	825.05 ± 121.32	783.76 ± 182.57	0.50

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗方法 采用 Seldinger 法行股动脉穿刺插管。将导管超选至肿瘤供血动脉, 必要时用微导管超选择。部分病例如有动-静脉瘘等情况, 可先注入明胶海绵条栓塞。经肿瘤血管注入替加氟或 5-Fu 1.0 g, 奥沙利铂 150 mg, 亚叶酸钙 300 mg 和超液态碘化油 10 ~ 30 ml。术后恶心、呕吐、发热、疼痛等予对症处理。两次行 TACE 时间一般间隔 30 ~ 42 d。具体时间根据复查 CT 所提示的碘油沉积情况、有无活性病灶、有无肝内子灶、血 AFP 变化及肝功能情况而定。一般行 1 ~ 3 次 TACE 治疗。

1.2.2 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗 A 组在 TACE 治疗后或两次 TACE 治疗期间对门脉癌栓行 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗。TACE 治疗与放射粒子植入治疗间隔 2 周左右, 视肝功能及血象情况而定。18 G 粒子植入针、植入枪及 ¹²⁵I 放射性粒子均由宁波君安药业提供。¹²⁵I 放射性粒子半衰期 59.4 d, 能量为 27.4 ~ 31.4 keV X 射线, 35.5 keV γ 射线, 每粒活度为 0.6 ~ 0.8 mCi。肿瘤匹配周边剂量为 120 ~ 150 Gy。粒子用高压灭菌消毒备用。术前根据肿瘤 CT、MR 图像, 按照放射性粒子植入治疗计划系统 (TPS 2.3), 进行术前计划确定肿瘤靶区剂量、粒子数量和粒子空间排列。采用局部麻醉, 在 CT 引导下 18 G 植入针穿刺至门脉瘤体内后用粒子枪后退式植入粒子, 间距 0.5 cm, 边缘包括肿瘤边界外 1 cm。根据瘤体形态适形放置。植入完成后拔除穿刺针压迫止血。粒子植入后行 CT 检查进行术后验证, 了解分布是否均匀, 如空间分布欠均匀, 可补充粒子, 对冷点进行修正治疗。植入粒子 10 ~ 40 枚, 中位粒子数 22 枚。手术时间 30 ~ 60 min。全部患者均顺利完成手术。治疗前和治疗后均配合护肝治疗, 治疗后定期复查肝功能, 进行护肝治疗, 主要使用保肝及恢复肝功能的药物。

1.2.3 疗效评估及不良反应观察 粒子植入后 1、3 个月按 WHO 实体瘤的疗效评价标准评定近期疗效即完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。治疗前后检测血常规、AFP 水平、肝功能, 复查肝脏 B 超、CT 检查或 MRI, 观察 AFP 值及癌栓的改变。不良反应评价: ①肝脏不良反应: 按照美国国立癌症研究会 (NCI) 的毒性标准 (CTC2.0)。②其他不良反应: 采用美国放疗肿瘤组 (RTOG) 的不良反

1.2.4 随访 治疗结束后 1、2、3 个月各随访 1 次, 以后间隔 3 个月定期复查。自首次 TACE 治疗开始

之日起计算生存期,随访时间为 3 ~ 24 个月。

1.3 统计方法

采用 SPSS 13.0 软件,用 Kaplan-Meier 法计算生存率并 Logrank 检验。两组病例的 AFP 阳性率、

肿瘤情况、肝硬化程度、PVTT 的部位采用 χ^2 检验,两组病例的 ALT、AST 等计量资料采用两独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

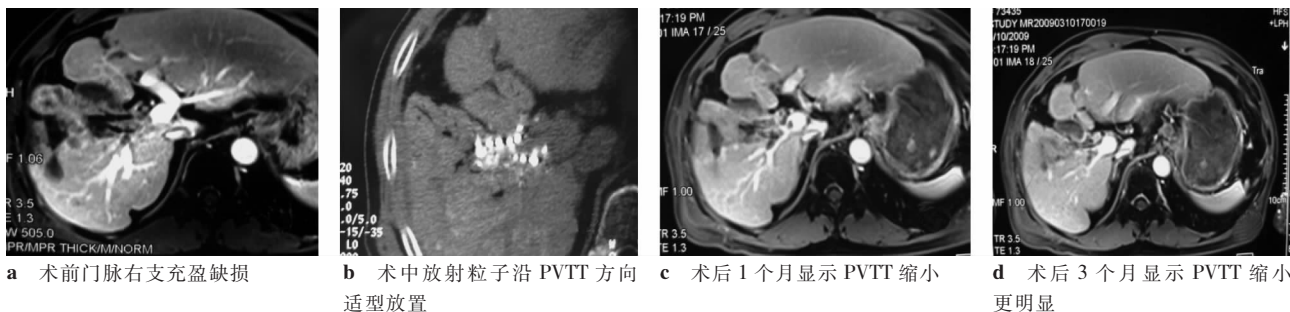


图 1 ^{125}I 粒子植入前后图像

2 结果

2.1 疗效

2.1.1 近期疗效 治疗后 AFP 值下降 $> 60\%$ 者,A 组 8 例(25.0%),B 组 15 例(57.7%),两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。 ^{125}I 放射性粒子植入治疗前见明显 PVTT, ^{125}I 放射性粒子植入后 1、3 个月复查癌栓,见癌栓逐渐缩小,门脉内经增宽(图 1)。A 组的总有效率为 46.2%(CR 3 例,PR 9 例),B 组总有效率 25.0%(CR 2 例,PR 6 例)。A 组的总有效率明显高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.1.2 总生存率的比较 随访率 100%,随访时间为 3 ~ 24 个月。A 组 1、2 年生存率分别为 42.3%和 23.0%,平均生存期 15.5 个月。B 组 1、2 年生存率分别为 21.9%、6.3%,平均生存期 7.5 个月。A 组优于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 2)。用 Kaplan-Meier 法计算生存率并 Logrank 检验绘制的生存率曲线(K-M 曲线)能明显的反映出 A 组的生存率高(图 2)。

表 2 生存率及平均生存期

组别	生存率(%)		平均生存期(月)
	1年	2年	
A	42.3	23.0	15.5
B	21.9	6.3	7.5

2.2 不良反应

TACE 术后部分患者出现发热、恶心、呕吐、腹痛等不良反应,反应程度及持续时间各有不同,但总体两组间差异并无统计学意义(表 3)。治疗后 3 d,患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)值较术前明显升高($P_{\text{ALT}} 3 - \text{前} = 0.001$, $P_{\text{AST}} 3 - \text{前} = 0.001$)。7 d 后已基本恢复至治疗前水平($P_{\text{ALT}} 7 - \text{前} = 0.316$; $P_{\text{AST}} 7 - \text{前} = 0.109$)。放射粒

图 2 A、B 两组的生存率曲线比较

子植入后也出现了不同程度的一过性转氨酶升高及白细胞、血小板下降等肝脏受损:①急性肝脏受损:B 组 5 例出现肝脏受损反应,其中 2 例 1 级,3 例 3 级,ALT 升高(3 级),胆红素升高(1 级),胆红素升高伴 ALT 升高(3 级)。②放射性肝病:A 组 1 例患者治疗后 5 d 出现放射性肝病(RILD:非癌性腹水、肝肿大、碱性磷酸酶升高大于或等于治疗前水平的 2 倍,或者转氨酶至少升高 5 倍于正常或治疗前水平,肝脏 B 超或 CT 等检查均未发现肿瘤进展),经对症及辅助治疗后好转。③白细胞升高:1 级

表 3 两组患者接受治疗后的不良反应

不良反应	A 组	B 组	P 值
发热			
发生率(%)	81.2	84.8	0.10
持续时间(d)	3.5 ± 1.4	4.0 ± 1.2	
恶心呕吐			
发生率(%)	76.0	82.0	0.75
持续时间(d)	2.1 ± 0.7	1.8 ± 0.6	
肝区疼痛			
发生率(%)	85.0	86.0	0.45
持续时间(d)	5.6 ± 2.1	6.2 ± 2.4	

2 例, 2 级 5 例。血小板、血红蛋白降低: 1 级 2 例。与单纯的 TACE 治疗差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 HCC 伴 PVTT 的介入治疗现状

目前, 多数 HCC 患者发现合并 PVTT, 已无法行手术根治治疗^[5,6], 是其影响长期生存的主要因素。

近年来, 各种非手术性介入方法先后应用于治疗 HCC 伴 PVTT。Izaki 等^[7]对 10 例 HCC 伴 PVTT 患者单独行 TAE 治疗, 中位生存期 9.7 个月, 术后累积 1、2 年生存率分别为 26.7%、13.3%, 与本研究 B 组病例治疗结果相当。Yamada 等^[8]对 19 例 HCC 伴 PVTT 行 TACE (碘油、表柔比星、丝裂霉素) 及三维适形放射治疗 (3D-CRT, 以 PVTT 为靶体积, 60 Gy), 1、2 年生存率为 40.6% 和 10.2%。另外, 激光消融术、放射治疗、TACE 联合支架植入等方法也相继报道, 但总生存率仍然较低, 累计 1 年生存率为 29.2% ~ 40.6%。

3.2 TACE 结合 ^{125}I 放射性粒子植入治疗 HCC 伴 PVTT 的疗效

HCC 伴 PVTT 患者由于肿瘤增殖迅速并常伴有肝内转移、肝功能损害、门脉高压和食管静脉曲张等, 多数病例预后差, 平均生存期为 3 个月^[9-10]。且部分学者认为 PVTT 患者, 尤其是门静脉主干癌栓者, 行 TACE 会进一步加重肝功能负荷, 因而效果不佳。使肿瘤血管侧支循环形成, 降低了 TACE 的疗效^[11]。刘清欣等^[12]开展多普勒超声引导下 ^{125}I 粒子条联合金属支架门静脉内植入 + 动脉化疗栓塞治疗 HCC 合并门静脉主干癌栓, 取得良好疗效。本研究中 A 组的 1、2 年生存率和平均生存期分别为 42.3%、23.0% 和 15.5 个月, B 组分别为 21.9%、6.3% 和 7.5 个月。A 组优于 B 组, 差异有统计学意义。其原因可能与以下因素有关: ①PVTT 内肿瘤细胞的活性程度可将其分成 4 型: 增生型, 坏死型, 混合型, 机化型^[13]。在 HCC 伴 PVTT 时, 早期癌栓以增殖型为主, 对射线比较敏感, ^{125}I 放射性粒子植入治疗, 可局部持续对肿瘤细胞起作用, 癌栓失去活性不再发展, 处于停滞状态, 癌栓大小无明显变化, 而临床症状改善或无发展, 也应认为临床治疗有效。②TACE 治疗使相当一部分患者的肿瘤缩小^[14], 有助于局部放射粒子植入, 从而有利于提高放射对肿瘤的控制效果并减轻正常肝组织的放射损伤。③粒子局部放射治疗有助于进一步杀灭或抑制 TACE

治疗后的残存癌细胞: 通过其连续不断地发出射线, 使肿瘤细胞的辐射效应叠加, 持续照射破坏肿瘤细胞核的 DNA 双链, 使肿瘤细胞失去繁殖能力尽可能抑制局部肿瘤的再生长^[15]。所以 TACE 治疗与局部放射粒子植入有协同作用, 相互补充, 从而取得良好的临床效果。

与三维适形放射治疗相比, 本研究有更好的疗效及更低的不良反应, 分析原因在于: ①肿瘤细胞对射线敏感性有时相差异, DNA 合成后期及有丝分裂期为敏感期, 少量的射线即能破坏肿瘤的繁殖能力。其他时相敏感度差, 静止期细胞对射线不敏感^[16]。体外短期放疗只对一部分时相的细胞起治疗作用。 ^{125}I 放射性粒子植入近距离治疗能持续对肿瘤细胞起作用, 能不断地杀伤肿瘤干细胞。经过足够的剂量和足够的半衰期, 能使肿瘤细胞全部失去繁殖能力, 从而达到治疗的目的。②三维适形放疗通过射线的聚焦作用达到杀伤瘤体的目的, 同时也对周围组织造成一定的损伤。放射粒子有效杀伤半径小, 为 0.5 ~ 1.0 cm, 因而对周围正常的组织损伤少, 尽可能地保护了正常的肝组织。

3.3 影响疗效的因素

患者的肝功能、肝内病灶的大小及数目、PVTT 的部位及大小都对疗效有影响。 ^{125}I 放射性粒子植入的技巧也是术后疗效的一个关键。①粒子的分布均匀与否及是否留有冷点。若分布不均或有冷点就容易造成瘤体得不到充分的有效剂量照射, 必然出现坏死不彻底或继续生长。所以术中多角度观察、术后修正非常必要。②穿刺部位过多容易造成出血、胆漏、穿刺道种植转移等, 影响预后, 所以术前计划好穿刺部位及种植路线尤为重要。③PVTT 局部复发或继续生长可以反复行粒子植入。本组病例中有 3 例多次种植, 以后随访多次瘤体保持稳定。④粒子植入后可能导致肝功能损害、蛋白及血小板降低等放射性损伤, 但多能在保肝、升血小板等处理后好转。门静脉高压症状较重、粒子植入过程门脉的反复穿刺所致的出血、血肿加重门静脉高压症状以及粒子植入后的局部放射性损伤等综合因素的作用也可能导致食管胃底静脉曲张破裂大出血等, 操作过程应细致、认真。本文采用回顾性分析方法, 两组病例采取随机抽取获得, 但缺乏严格的前瞻性研究, 可能存在病例选择、迁移偏倚等不足, 还需要进一步观察对比。

[参 考 文 献]

- [1] Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. Ann Surg, 2001, 233: 379 - 384.
- [2] Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2003, 343:
- [3] Takizawa D, Kakizaki S, Sohara N, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: clinical characteristics, prognosis, and patient survival analysis[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52: 3290 - 3295.
- [4] 徐爱民, 程红岩, 陈 栋, 等. 放射介入栓塞化疗对肝癌合并门静脉癌栓治疗的疗效观察[J]. 中国实用外科杂志, 2002, 22: 530 - 532.
- [5] 程树群, 吴孟超, 陈 汉, 等. 外科综合治疗对肝细胞癌合并门静脉癌栓的疗效观察[J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10: 662 - 664.
- [6] Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. Ann Surg, 2001, 233: 379 - 384.
- [7] Izaki K, Sugimoto K, Sugimura K, et al. Transcatheter arterial embolization for advanced tumor thrombus with marked arteriportal or arteriovenous shunt complicating hepatocellular carcinoma[J]. Radiat Med, 2004, 22: 155 - 162.
- [8] Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 57: 113 - 119.
- [9] Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8: 385 - 392.
- [10] Fukuda S, Okuda K, Imamura M, et al. Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus: report of 19 cases[J]. Surgery, 2002, 131: 300 - 310.
- [11] 吴汉平, 冯敢生. 肝癌介入治疗的现状与展望[J]. 临床放射学杂志, 2005, 24: 273 - 276.
- [12] 刘清欣, 颜志平, 李 锐, 等. ^{125}I 粒子条联合门静脉支架及化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 593 - 595.
- [13] 程树群, 吴孟超, 陈 汉, 等. 癌栓分型对肝细胞性肝癌合并门静脉癌栓治疗及预后的指导意义[J]. 中华医学杂志, 2004, 84: 3 - 5.
- [14] Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Surgery, 2009, 145: 9 - 19.
- [15] 张 辉, 莫日根. TACE 联合 CT 导向下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 702 - 704.
- [16] 邵成伟, 田建明, 左长京, 等. CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗胰腺癌的疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2007, 12: 825 - 827.

(收稿日期:2009-12-17)

· 消 息 ·

第 20 期全国胃肠道造影及新进展学习班通知

上海交通大学附属第六人民医院和上海市卫生局将与 2010 年 11 月中旬在上海六院举办第二十期胃肠造影学习班。学习班属国家重点介绍:胃肠道造影原理、应用、现状及进展;胃肠道综合检查(包括钡检、CT、内镜、腔内超声、MRI 等)、胃肠道钡剂精细检查、小肠造影(插管演示)、小肠出学的影像学检查线路、急腹症、肠缺血性病变、咽-食管连接的影像学、吞咽障碍影像学等。

欲参加者请于近期来函或来电报名,届时将向报名者寄发入学通知。

联系地址:上海市宜山路 600 号

上海交通大学附属第六人民医院科教处汤佩文

邮 编:200233

电 话:021-564369181 转 8247 或 8231

E-mail: zhuangqixin2002@yahoo.com.cn

tangpeiwen71@yahoo.com.cn