

## •肿瘤介入 Tumor intervention•

肝动脉化疗栓塞、射频消融联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗原发性肝癌的临床应用

谢小西, 吕银祥, 章宏欣, 张胜初, 周建炜, 章国东, 王晓伟, 杨丽萍

【摘要】目的 探讨肝动脉药物栓塞(TACE)、射频消融(RFA)联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗肝细胞肝癌(HCC)的临床应用价值。方法 2008 年 3 月至 2010 年 12 月收治 15 例 HCC 患者(共 25 个肿瘤灶),病灶大小 1~8 cm。对所有患者均先进行 TACE,然后在 CT 引导下进行 RFA 及  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗。 $^{125}\text{I}$  粒子植入通过 TPS 计划,对肝内同一病灶,在 RFA 结束时植入粒子进行补充治疗,或对多发病例中 RFA 受限的病灶直接植入粒子进行治疗。放疗剂量为 60~100 Gy,随访观察疗效及相关并发症。结果 随访时间 3~28 个月(平均 10.6 个月),全组肿瘤完全坏死率为 96%,除 1 例粒子游走外,未出现其他严重并发症。结论 TACE、RFA 联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗 HCC,近期疗效明显,可望成为 HCC 更有效的治疗新模式。

【关键词】肝肿瘤;动脉化疗栓塞术;射频消融; $^{125}\text{I}$  粒子

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-11-0863-04

**The clinical application of TACE together with RFA and  $^{125}\text{I}$  seed implantation in treating hepatocellular carcinoma** XIE Xiao-xi, LV Yin-xiang, ZHANG Hong-xin, ZHANG Sheng-chu, ZHOU Jian-wei, ZHANG Guo-dong, WANG Xiao-wei, YANG Li-ping. Interventional therapeutic Center, Xinchang Municipal People's Hospital, Xinchang, Zhejiang Province 312500, China

Corresponding author: XIE Xiao-xi, E-mail: xxiaoxi@126.com

【Abstract】Objective To assess the clinical value of the combined treatment of transcatheter arterial chemoembolization (TACE), CT-guided radiofrequency ablation (RFA) and radioactive  $^{125}\text{I}$  seed implantation for hepatocellular carcinoma (HCC). Methods During the period from March 2008 to Dec. 2010, 15 patients with HCC were admitted to the hospital. A total of 25 hepatic lesions were detected with the size of 1-8 cm. TACE was carried out first, which was followed by CT-guided RFA and radioactive  $^{125}\text{I}$  seed implantation. With the help of treat plan system (TPS), the radioactive  $^{125}\text{I}$  seed implantation was conducted to make additional management for the same lesion when RFA was finished, or the radioactive  $^{125}\text{I}$  seeds were directly implanted into the areas where RFA could not reach. The radioactive dose was 60-100 Gy. All the patients were followed up and were kept under observation for the signs of related complications. The therapeutic results were evaluated. Results The combined treatment was successfully accomplished in all patients. All patients were followed up for 3-28 months (mean of 10.6 months). The complete necrosis rate of the tumor was 96%. No serious complications occurred except the immigration of  $^{125}\text{I}$  seeds in 1 case. Conclusion The combined treatment of TACE and CT-guided RFA together with  $^{125}\text{I}$  seed implantation is a safe, reliable and effective therapy for HCC with excellent short-term result. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 863-866)

【Key words】Liver cancer; Transcatheter Arterial Chemot-embolization; Radiofrequency ablation;  $^{125}\text{I}$  seed

肝细胞肝癌(HCC)临床常见、病死率高,手术切除率仅为 20%左右。肝动脉化疗栓塞(TACE)和射频消融(RFA)是治疗 HCC 主要而有效的方法,近

年来, $^{125}\text{I}$  粒子植入也应用于 HCC 的治疗中,并取得了肯定的疗效<sup>[1]</sup>。2008 年 3 月至 2010 年 12 月我们对 15 例 HCC 患者进行 TACE、RFA 联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗,现报道如下。

作者单位:312500 浙江省新昌人民医院介入中心(谢小西、章国东、王晓伟、杨丽萍),肿瘤外科(吕银祥、章宏欣、张胜初、周建炜)  
通信作者:谢小西 E-mail: xxiaoxi@126.com

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 15 例患者,男 11 例,女 4 例,年龄 47 ~ 72 岁,平均(57 ± 5)岁。其中小肝癌 6 例,结节型肝癌 6 例,块状型肝癌 3 例。全组共治疗 25 个病灶,1 ~ 3 个/例;病灶直径 1 ~ 8 cm,直径 ≤ 3 cm 12 个,3 ~ 5 cm 10 个,≥ 5 cm 3 个,其中小肝癌 6 例均为 1 个病灶,肿瘤大小 1 ~ 2.5 cm。

1.1.2 纳入标准 ①符合 2001 年中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的肝癌诊断标准。②肝内病灶数目小于或等于 4 个。③患者肝功能 Child-Pugh A 或 B 级。④无严重心、肺、肾功能异常。⑤RFA 及 <sup>125</sup>I 粒子植入时患者凝血功能正常或接近正常,血小板计数不低于 50 × 10<sup>9</sup>/L。⑥相关治疗患者知情同意。

1.1.3 排除标准 ①肝内病灶数目超过 4 个,或弥漫性肝癌,或肿瘤过大,超过正常肝脏体积 70% 以上。②患者肝功能 Child-Pugh C 级。③合并门脉主干及主要分支癌栓。④出现明显的黄疸,尤其是肝细胞性黄疸。⑤不可纠正的凝血功能异常,有严重出血倾向者。⑥顽固性大量腹水。

### 1.2 设备和材料

1.2.1 HOKAI 冷循环 RFA 系统、介入热灌注机和放射粒子植入计划系统(TPS),GE Lightspeed 多排螺旋 CT 机和 DSA 机。

1.2.2 <sup>125</sup>I 粒子:中国原子能科学研究院生产,活度为 23.31 ~ 29.97 MPq,平均能量为 27 ~ 35 keV,半衰期为 59.6 d,初始剂量为 7.7 cGy/h,组织穿透距离为 1.7 cm。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 TACE 采用 Seldinger 技术经股动脉穿刺插管,进行腹腔动脉、肝总动脉、肠系膜上动脉等血管造影,根据肿瘤供血和染色情况,选择或超选择肿瘤供血动脉,采用表柔比星、氟尿嘧啶(5-FU)、顺铂(DDP)等 2 ~ 3 种药物进行化疗,再用超液态碘油加丝裂霉素(MMC)混悬乳剂及 350 ~ 560 μm 明胶海绵颗粒进行栓塞治疗。本组每例患者进行 TACE 1 ~ 5 次。

1.3.2 RFA 治疗 在 TACE 治疗后 2 ~ 4 周进行,术前禁食、禁水 4 ~ 6 h,术前 30 min 肌肉注射苯巴比妥 100 mg 镇静,哌替啶 75 ~ 100 mg 镇痛,建立静脉通道,做好心电监护准备,并用曲马多 100 mg 加 100 ml 生理盐水静脉滴注,加强镇痛效果。穿刺点局麻,在 CT 引导下先将 22 G 导引针穿刺进入肝内起引导作用,再将射频针紧贴导引针,CT 引导

下经皮穿刺分步插入肝脏肿瘤内,射频针到位后,设定温度 90℃,每针 12 min 进行 RFA 治疗。本组病例中小于 3 cm 病灶只需进行 1 ~ 2 针 RFA,3 ~ 5 cm 病灶则需单针多点进行叠加治疗,超过 5 cm 的病灶主要是对肿瘤内碘油沉积不良区域进行 RFA 治疗,多发病灶需调整针尖位置进行多点穿刺或分次进行 RFA 治疗。术中密切监测患者生命体征,并做好止血及胆心反射等处理,RFA 结束拔针时进行针道消融处理。本组患者进行 RFA 为 1 ~ 2 次/例,RFA 治疗时间为 12 ~ 60 min/例。

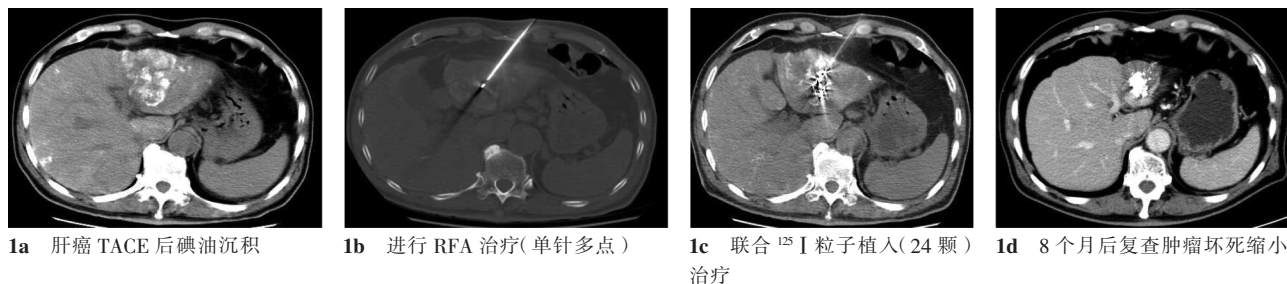
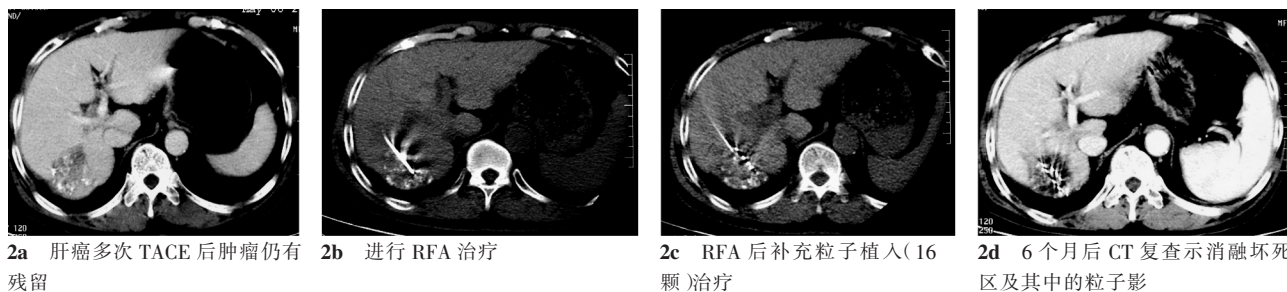
1.3.3 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗 术前通过 TPS,计算出植入粒子的数目、空间分布等参数,指导粒子的植入,参考相关文献<sup>[1-2]</sup>,本组粒子植入治疗处方剂量规定为 60 ~ 100 Gy。15 例中,12 例为肝内单个或多发病灶(共 17 个)患者,对同一病灶同时进行了 RFA 和粒子补充植入治疗,具体操作是在 RFA 治疗完成拔针前数分钟以射频针作为引导针,从同一穿刺点将 18 G 粒子针紧贴射频针插入肝内或病灶内,RFA 结束拔出射频针后,穿刺点加压一下,再在 CT 引导下调整粒子针对已 RFA 的病灶进行粒子布源(图 1、2)。3 例患者为肝内多发病灶(共 8 个),其中 5 个病灶同上方法进行 RFA 联合粒子植入,另外 3 个病灶因为 RFA 受限,直接进行粒子植入治疗。本组病例中粒子植入数目为 6 ~ 26 颗(平均 12 颗/例),植入粒子的活度均为 0.8 mCi。全部患者于粒子植入结束时或 1 周内进行肝脏 CT 扫描,将图像再次输入 TPS 进行验证,通过等剂量曲线、剂量体积立方图等参数了解肿瘤区域剂量分布情况。

1.3.4 疗效评价 联合治疗术后 1 个月进行动态 CT 增强复查,进行疗效评价。疗效评价标准为:①肿瘤完全坏死:肿瘤区域可见碘油沉积、消融坏死低密度区及散在分布金属粒子影,但 CT 增强时无异常强化肿瘤灶。②肿瘤不完全坏死或病灶残留:表现为肿瘤区域有异常强化病灶。

## 2 结果

### 2.1 疗效观察

本组随访时间为 3 ~ 28 个月(平均 10.6 个月),随访期间 24/25 个病灶完全坏死,1 个病灶治疗后 5 个月时出现原位复发,全组肿瘤完全坏死率为 96%。随访期间内 13/15 例患者存活,2 例患者分别在粒子植入后 8 个月和 10 个月时死亡,2 例患者死亡时肝内肿瘤完全坏死,死亡原因是联合治疗之前就已出现肝外转移灶的进展及全身衰竭。

图 1 肝癌 TACE、RFA 联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗图 2 肝癌 TACE、RFA 联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗前、术中和术后

## 2.2 并发症

本组中 1 例患者粒子植入时有 2 颗粒子游走,到右心房、右心室各 1 颗,半年后复查 2 颗粒子均位于右心室内,至今已 28 个月患者无任何不适。全组无一例出现大出血、胃肠穿孔、术中死亡等严重并发症。

## 3 讨论

TACE 目前是不能手术切除的 HCC 的首选治疗方法,临床应用效果肯定。由于肿瘤多支供血,侧支循环建立,双重供血及乏血管肿瘤碘油沉积不良等因素,TACE 治疗 HCC 完全坏死率仅在 20%左右<sup>[3]</sup>,没有完全坏死的癌细胞是肿瘤复发和转移的根源。近十余年来,人们不断对 TACE 技术进行改进或将 TACE 与其他新技术如 RFA 等联合应用,以期提高治疗 HCC 的疗效。

RFA 是利用射频波引起组织内水分子振荡产热使肿瘤发生变性和凝固性坏死治疗肿瘤,目前已成为小肝癌治愈性手段之一。研究表明,单纯 RFA 治疗 HCC,肿瘤完全消融率为 56.6% ~ 98.9%<sup>[4-5]</sup>,随着肿瘤体积加大,肿瘤完全坏死率呈下降趋势,原因是目前单针 RFA 肿瘤消融范围直径多在 3 ~ 5 cm,从理论上讲,小于 3 cm 的肿瘤应该能达到完全消融,然而在实际工作中,由于呼吸运动、肿瘤形态、肿瘤位置等因素影响,部分小的肿瘤也可能达不到完全灭活。大肿瘤需要单针多点叠加治疗,多点之间往往难以达到完全适形消融,有射频漏空、肿

瘤残留的可能,过多增加 RFA 点数则会加重患者肝功能损伤。邻近大血管的肿瘤,血液流动造成冷却效应,可降低 RFA 效率。射频针直径较粗,穿刺时出血风险相对大,限制了一些位于重要结构旁肿瘤的穿刺等,这些因素都能影响到 RFA 的治疗效果。

近年来,TACE 联合 RFA 治疗已成为 HCC 的主要治疗方法<sup>[6]</sup>。在两者联合应用中,RFA 对 TACE 后没有完全坏死肿瘤进行直接杀灭。TACE 栓塞后肿瘤缩小,再进行 RFA,使 RFA 在大肝癌治疗中得以有效运用。肿瘤血管的栓塞作用可减少 RFA 时血液流动的热损失,能提高 RFA 的热凝固效率,TACE 联合 RFA 治疗 HCC 肿瘤完全坏死率为 68.7% ~ 98%,临床疗效得以提高<sup>[7-8]</sup>。在 TACE 联合 RFA 治疗中,仍有一定比率的肿瘤达不到完全坏死,特别在大肿瘤这一比率较高,原因是 TACE 后没有完全坏死的肿瘤,在 RFA 射频漏空时同样出现残留,或部分病灶 TACE 后由于部位(邻近大血管、胆囊、肝表面或靠近肠管)等原因限制 RFA 的进行,肿瘤不能达到完全灭活,这些因素影响 TACE 联合 RFA 治疗的效果,亟待解决。

对 TACE、RFA 或 TACE 联合 RFA 治疗后没有完全坏死的 HCC,目前有局部穿刺注射无水乙醇或乙酸进行化学消融等治疗技术<sup>[9]</sup>,但此类方法的不足之处是需要反复多次进行,无水乙醇等在肿瘤内存留作用时间短,弥散范围有限。

长期以来,由于肝脏对放射线的耐受性差,全肝放疗耐受剂量仅为 30 Gy,全肝放疗量超过 40 Gy 时,



75%患者会出现肝功能受损,而 HCC 最小治疗剂量需 60 Gy,所以 HCC 的放射治疗受到限制。近几年来,随着放疗技术的进展,一方面采用三维立体定向放疗(3DCRT),特别是 3DCRT 联合 TACE 治疗 HCC,降低了肝脏的放射损伤,并取得良好进展<sup>[2]</sup>。另一方面,采用 <sup>125</sup>I 粒子植入技术,将 <sup>125</sup>I 粒子通过超声、CT 等手段直接植入 HCC 病灶内进行内放疗,也取得了肯定的临床效果。<sup>125</sup>I 粒子半衰期为 59.6 d,粒子的活性达 200 d,作用时间长,能使肿瘤得到有效杀灭,同时 <sup>125</sup>I 粒子组织穿透距离仅为 1.7 cm,靶区周围放射剂量陡降,周围肝组织损伤小,对肝功能几无影响,基于以上因素,本组设计了 TACE、RFA 联合 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗 HCC。本研究中,对大部分病灶采用在 TACE 后进行 RFA 治疗,对 RFA 治疗的同一肿瘤区域再补充植入一定数目的 <sup>125</sup>I 粒子,目的是利用 <sup>125</sup>I 粒子的作用,进一步杀灭 TACE 和 RFA 治疗后可能残留的癌细胞,以减少肿瘤的复发和转移,同时考虑到在 TACE 联合 RFA 治疗时肿瘤的大部分已经得到杀灭,此类患者粒子植入时的处方剂量按照 HCC 最小治疗剂量(60 Gy)进行设定,在保证治疗效果同时又能减少植入粒子的数目。在这些病例操作中,我们在 RFA 快要结束时利用已经进入肿瘤内的射频针作为引导,将粒子针引入肝内或肿瘤内,减少了粒子针穿刺操作过程和时间,提高了操作的安全系数。本组中,对在 TACE 后不能行 RFA 的另一部分病灶,则直接进行粒子植入,为了保证疗效,这部分病例的设定处方剂量为 100 Gy。在这部分病例的操作过程中,同样可以利用对肝内其他病灶进行 RFA 的射频针将粒子针引入肝内,或在 CT 引导下直接穿刺完成粒子植入,对靠近大血管等重要部位的病灶,粒子针细小,穿刺相对安全。本组大多数患者在一次 CT 引导下同时完成 RFA 和粒子植入,减少了分次治疗给患者增加的痛苦和费用。

本组病例中,利用 TACE、RFA 和 <sup>125</sup>I 粒子植入三重作用对 HCC 进行治疗,肿瘤完全坏死率达 96%,取得了良好的临床效果。三重技术联合是 HCC 的一种治疗新尝试,其中的每一种技术、每一个环节都要完成十分精细,如 TACE 技术中血管栓

塞情况、碘油沉积程度,RFA 技术中消融的准确性、多点消融有效叠加方式,粒子植入技术中 <sup>125</sup>I 粒子在肿瘤内的分布情况,有无粒子冷区等。RFA 治疗后即刻由于肿瘤区域出现气化、凝固坏死灶,环形反应带等改变,目前 CT、MRI 包括 PET-CT 对 RFA 治疗后即刻是否存在残留肿瘤,特别是 2~3 mm 的微小肿瘤的灵敏度、特异度和准确度有限<sup>[10]</sup>,本组设计的 TACE、RFA 联合 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗,是建立在 TACE、RFA 后可能存在残留肿瘤的推测情况下的一种治疗方案,因此,对 RFA 后即刻的肿瘤残留情况的准确判断、RFA 治疗后残余肿瘤 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗有效靶区的确定、<sup>125</sup>I 粒子植入有效内放疗剂量设定等很多方面需要进一步的研究。另外,三重技术联合治疗的长期的临床疗效也需要进一步的观察。

#### [参考文献]

- [1] 宋进华,顾建平,楼文胜,等. <sup>125</sup>I 粒子植入联合肝动脉栓塞化疗治疗肝癌[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42: 802 - 806.
- [2] 杨学东,张志良,马一戈,等. 肝动脉化疗栓塞与三维立体定向放疗配合治疗原发性肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 193 - 195.
- [3] 吴沛宏,张福君,赵明,等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融术中、晚期肝癌的评价[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37: 901 - 904.
- [4] 陈敏山,张耀军,李锦清,等. 射频消融治疗肝脏恶性肿瘤 803 例分析[J]. 中华外科杂志, 2007, 45: 1469 - 1471.
- [5] 许炯,蔡兵,吴鹏西. 经皮穿刺冷循环射频消融治疗肝癌疗效分析[J]. 肝胆胰外科杂志, 2007, 19: 34 - 35.
- [6] 郑加生,李建军. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 导向下射频消融术治疗肝癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 324 - 327.
- [7] 韦传军,李彦豪,陈勇,等. 肝动脉化疗栓塞术后联合射频热凝治疗大肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 246 - 248.
- [8] 蔡东顺,朱望东,李哲. 超选择性肝动脉栓塞与射频消融术联合治疗小肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 218 - 219.
- [9] 刘德鑫,李华东,李新丰,等. 肝动脉化疗栓塞联合射频及无水乙醇注射治疗中晚期肝癌的评价[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 389 - 391.
- [10] 刘兆玉,王传卓,杨智慧,等. 正常犬肝脏射频消融后 CT、正电子发射计算机断层成像-CT 与病理表现的比较[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44: 424 - 429.

(收稿日期:2010-08-07)