

- [6] Biolato M, Marrome G, Racco S, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable HCC: a new life begins?[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14: 356-362.
- [7] 张磊, 陆骊工, 李勇, 等. 门静脉支架联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌伴门静脉癌栓的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 968-973.
- [8] 谢印法, 李敏, 赵月环, 等. TACE + PVE 综合治疗原发性肝癌并门脉癌栓[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37: 951-952.
- [9] 崔林, 吴兴军, 余扬群, 等. 经皮肝穿刺门静脉化疗栓塞治疗原发性肝癌门静脉癌栓[J]. 中国癌症杂志, 2005, 15: 381-382.
- [10] 裴峰, 徐周敏, 李勇, 等. 高强度聚焦超声与伽玛刀治疗门静脉癌栓的对比观察[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37: 1127-1129.
- [11] 周宏平, 冯志洪, 赵峰, 等. 高强度聚焦超声治疗门静脉癌栓临床研究[J]. 徐州医学院学报, 2007, 27: 550-553.
- [12] 周宁宁, 钟春生, 顾葛洁, 等. 高强度聚焦超声治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓 24 例临床疗效观察[J]. 淮海医药, 2010, 28: 328-329.

(收稿日期:2014-09-16)

(本文编辑:俞瑞纲)

## ·临床研究 Clinical research·

### CT 引导下 $^{125}\text{I}$ 粒子组织间植入治疗难治性肝癌

郑家平, 邵国良, 罗君, 陈玉堂, 姚征, 曾晖, 郝伟远

**【摘要】目的** 评估 CT 引导下  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入治疗难治性肝癌的安全性和疗效。**方法** 40 例经临床或病理确诊局部未控难治性肝癌患者,其中原发性肝癌 27 例(门静脉癌栓 2 例),转移性肝癌 13 例,在 CT 导向下行  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入术。术前采用治疗计划系统(TPS)计算布源, $^{125}\text{I}$  粒子活度为 0.6~0.8 mCi,外周匹配剂量(MPD)100~140 Gy。粒子植入手术均在局麻下进行,采用经皮肝穿刺,利用单针或多针技术,平行于肿瘤/癌栓长轴方向,间隔 0.5~1 cm 逐一植入。采用 mRECIST 评估近期疗效。Kaplan-Meier 法分析中位肿瘤进展时间(mTTP)和中位总生存时间(mOS)。**结果** 手术操作成功率 100%。肿瘤直径 1.5~12.0 cm(平均 4.0 cm),共植入  $^{125}\text{I}$  粒子 1 748 枚(平均每例植入 44 枚)。近期有效率 37.5%(CR 8 例,PR 7 例),SD 37.5%(15 例),疾病控制率(DCR)75%。mTTP 7.0 个月(95%CI:4.524~9.476 个月),mOS 10 个月(95%CI:6.901~13.099 个月),手术相关不良反应包括,包膜下少量出血 2 例(5%),粒子肝内游走 2 例(5%),肝区疼痛不适 1 例(2.5%),均无需特殊处理;1 例(2.5%)术后 3 h 出现寒战高热,给予对症解热处理。**结论** CT 引导下  $^{125}\text{I}$  粒子永久性组织间植入补救治疗难治性肝癌不仅安全,且有效,值得临床进一步推广。

**【关键词】** 碘放射性核素; CT 引导下; 近距离放射疗法; 难治性肝癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2015)-03-0260-05

**CT-guided  $^{125}\text{I}$  seeds interstitial implantation for the refractory liver cancers ineffective to commonly used therapies** ZHENG Jia-ping, SHAO Guo-liang, LUO Jun, CHEN Yu-tang, YAO Zheng, ZENG Hui, HAO Wei-yuan. Department of Interventional Radiology, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: SHAO Guo-liang Email: zhengjp\_2013@126.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the safety and clinical efficacy of CT-guided  $^{125}\text{I}$  seeds interstitial implantation in treating the refractory liver cancers that show poor response to commonly used therapies.

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.03.019

基金项目:浙江省医药卫生一般资助项目(2013KYB041)

作者单位:310022 杭州 浙江省肿瘤医院介入科

通信作者:邵国良 E-mail: zhengjp\_2013@126.com

**Methods** A total of 40 patients with refractory clinically or pathologically-proved liver cancer were enrolled in this study, the diseases included primary liver cancer ( $n = 27$ , with coexisting portal vein cancerous thrombus in 2) and metastatic liver cancer ( $n = 13$ ). CT-guided  $^{125}\text{I}$  seeds interstitial implantation was performed in all patients. Preoperative plan of seeds implantation protocol was formulated by using the treatment plan system (TPS); the  $^{125}\text{I}$  seed activity was  $0.6 - 0.8 \text{ mCi}$  and the peripheral matching dose (MPD) was  $100 - 140 \text{ Gy}$ . The procedure of  $^{125}\text{I}$  seeds interstitial implantation was performed under local anesthesia in all patients. By using percutaneous trans-hepatic puncturing and single- or multiple-needle technique, the  $^{125}\text{I}$  seeds were implanted along a line parallel to the long axis of the tumor and/or tumorous thrombus with an interval of  $0.5 - 1.0 \text{ cm}$ . The short-term efficacy was evaluated by modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST), and the median time to tumor progression (mTTP) and the median overall survival time (mOS) were calculated by Kaplan and Meier method. **Results** The technical success rate was 100%. The diameter of the tumor was  $1.5 - 12.0 \text{ cm}$  (mean  $4.0 \text{ cm}$ ), and a total of 1 748  $^{125}\text{I}$  seeds were implanted in 40 patients (mean 44 seeds per patient). The short-term effective rate was 37.5% ( $n = 15$ ), including complete remission in 8 cases and partial remission in 7 cases, the stable disease was seen in 15 cases (37.5%), and the disease control rate was 75%. The mTTP was 7.0 months (95%CI: 4.524 - 9.476 months), while mOS was 10 months (95%CI: 6.901 - 13.099 months). The procedure-related adverse reactions included small amount of subcapsular hemorrhage ( $n = 2$ , 5%), intrahepatic migration of  $^{125}\text{I}$  seeds ( $n = 2$ , 5%), pain at liver area ( $n = 1$ , 2.5%); and no special treatment was needed in these patients. One patient developed high fever with chills 3 hours after the procedure, which was relieved after symptomatic and antipyretic treatment. **Conclusion** For the treatment of refractory liver cancers, CT-guided  $^{125}\text{I}$  seeds permanent interstitial implantation, used as a remedial therapy, is safe and effective. This technique is worth popularizing in clinical practice. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 260-264)

对于无法手术切除或拒绝手术切除肝癌患者而言,影像导向下介入微创治疗联合放疗或化疗是临床普遍采用的策略。然而,有部分患者虽然接受上述多种常用模式综合治疗,肿瘤局部仍未控制,我们称其为难治性肝癌,若不进行有效临床干预和控制,势必影响患者的总生存期(overall survival, OS)。因此迫切需要采取新的、安全有效的治疗手段。

影像引导下  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入已经成为治疗复发性头颈部恶性肿瘤、直肠癌、软组织恶性肿瘤等多种难治性肿瘤安全、有效的补充手段<sup>[1-3]</sup>。我们于 2008 年 5 月采用 CT 引导下  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入治疗难治性肝癌,取得了良好临床疗效。本研究旨在探讨该技术的安全性和近中期疗效。

## 1 材料与方法

### 1.1 治疗对象

2008 年 5 月—2014 年 5 月期间,40 例难治性肝癌患者(平均年龄 57 岁,37~82 岁)接受 CT 引导下  $^{125}\text{I}$  粒子组织间永久性植入术,其中原发性肝癌 27 例(门静脉癌栓 2 例),转移性肝癌 13 例。纳入回顾性研究标准:① 无法手术切除或拒绝手术治疗;② 接受综合治疗(除  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入外)肿

瘤局部未控;③ CT 平扫下肝脏肿瘤轮廓显示清楚,且有安全的穿刺路径;④ 肝内外未发现明显肿瘤证据,或肿瘤不危及生命;⑤ PS 评分 0;⑥ 肝功能 Child-Pugh A 级;⑦ 预计生存期  $\geq 3$  个月;⑧ 外周血  $\text{WBC} \geq 3.6 \times 10^9/\text{L}$ ,  $\text{PLT} \geq 60 \times 10^9/\text{L}$ , 凝血功能 PT 延长  $\leq 3 \text{ s}$ ;⑨ 无心、肾等重要脏器功能明显异常。

本组常用疗法疗效不佳的 27 例肝癌中 24 例为原发性肝癌,3 例分别来源于胆管细胞、神经内分泌和肝肉瘤。13 例为转移性癌,分别来源于结肠直肠(10 例),胰腺和肺各 1 例。40 例中 14 例曾接受 TACE 治疗;13 例为 TACE 联合 RFA 治疗;还有接受静脉化疗和外放疗等。

### 1.2 方法

1.2.1 仪器设备 ① GE CT/i 扫描仪,肝脏扫描条件为 120 kV,层厚 5 mm;② 计算机立体定位系统为上海放射医学研究所放射性粒子治疗计划系统(treatment plan system, TPS);③ 粒子植入器械:采用 18 G 粒子植入针和弹夹式植入枪;④  $^{125}\text{I}$  粒子外形为圆柱形钛合金封装体,长度为 45 mm,直径为 0.8 mm,  $^{125}\text{I}$  粒子平均能量 27~35 keV,半衰期 59.6 d,半价层 0.025 mm 铅。组织穿透能力 1.7 cm,初始量

率 7 cGy/h。

1.2.2 治疗方法<sup>[4]</sup> 治疗前 1 周内先行 CT/MRI 扫描获得肿瘤情况,相关数据输入计算机立体 TPS,勾画出肿瘤轮廓设计。根据肿瘤靶体积的 3 个互相垂直的直径,采用 TPS 计算出粒子数及剂量,在实际手术操作中,按间距间隔 0.5~1 cm 布源;计算出肿瘤匹配周边剂量(matched peripheral dose,MPD),即模拟实体肿瘤在处方剂量下的近似剂量分布,以确定植入肿瘤的导针位置、方向(坐标)及植入粒子的数目。术前常规检查项目有:血常规、凝血功能、肝肾功能、心电图等。术前 2 h 患者需禁食、水,术前 15 min 采用内科预防性止血处理。

手术均在局麻下进行,CT 定位后根据布源需要确定进针点位置及数目,通过粒子植入针在 CT 导向下按 TPS 计划将粒子源植入肿瘤体内。采用经皮肝穿刺,嘱患者在平静呼吸下屏气进针,深度及角度均按 CT 图像测得进行,再次 CT 扫描明确针尖到

达肿瘤病灶回吸无血或胆汁,操作中避开大血管、胆管。利用单针或多针技术,平行于肿瘤/癌栓长轴方向,间隔 0.5~1 cm 逐一植入。操作完成后拔出植入针,包扎、压迫。术后给予观察 4~6 h。无特殊可予以离院。

1.2.3 疗效评价 采用 mRECIST 评估近期疗效<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学方法

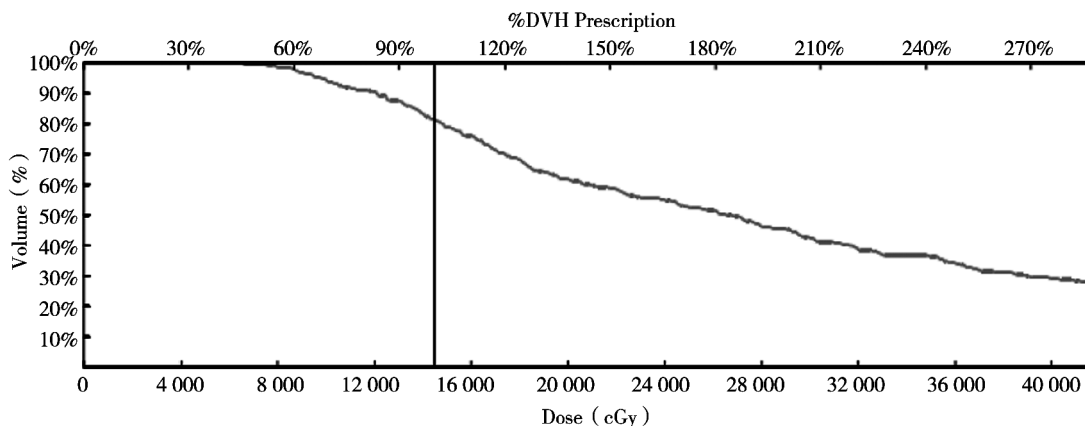
采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析。生存率采用 Kaplan-Meier 法进行分析。

## 2 结果

### 2.1 粒子植入情况

手术操作成功率 100%。肿瘤直径 1.5~12.0 cm (平均 4.0 cm),共植入粒子 1 748 枚(平均每例 44 枚)。植入后验证,<sup>125</sup>I 粒子实际 D90 为 90~160 Gy (平均 136 Gy)(图 1、2)。

### 2.2 临床疗效与随访情况



DVH Prescription: 14 500.00 cGy

Dose Level: 14 500.00 cGy

Bin Size: 100 cGy

Isotope: tianjin (Pemanent)

Activity: 0.600 mCi (1 234.23 mCi-hrs)

Number of Bins: 418

Volume Name	Volume Total (cc)	Dose Level Volume (cc)	(%)	V150 (cc)	(%)	V100 (cc)	(%)	V90 (cc)	(%)
tumor	31.2	25.3	81.2	18.3	58.6	25.3	81.2	27.3	87.5

Volume Name	D100 (cGy)	D90 (cGy)	D80 (cGy)	Min Dose	Max Dose	Mean Dose	Median Dose	Modal Dose
tumor	6 600.0	12 052.5	14 720.0	6 546.9	165 903.9	27 077.3	26 550.0	41 750.0

<sup>125</sup>I 粒子(50 枚)植入进行质量验证显示大体肿瘤靶区(GTV)的剂量体积直方图,实际 D90 的剂量为 120.525 Gy

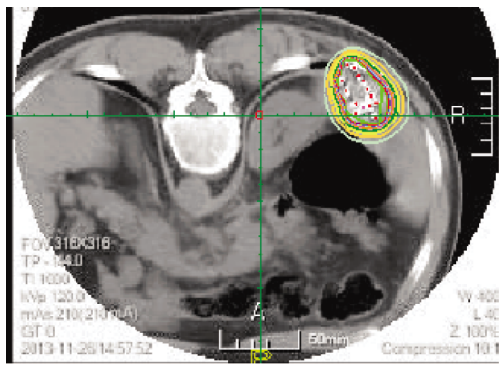
图 1 <sup>125</sup>I 粒子植入质量验证剂量直方图

随访 2~42 个月,近期有效率 37.5%(CR 8 例, PR 7 例)(图 3),SD 37.5%(15 例),疾病控制率(DCR)75%。中位肿瘤进展时间(mTTP)7.0 个月(95%CI:4.524~9.476 个月)(图 4),中位 OS(mOS)10 个月(95%CI:6.901~13.099 个月)(图 5)。14 例患

者死亡,其中肿瘤进展死亡 10 例,肝功能衰竭 4 例。36 例患者随访期内存活。

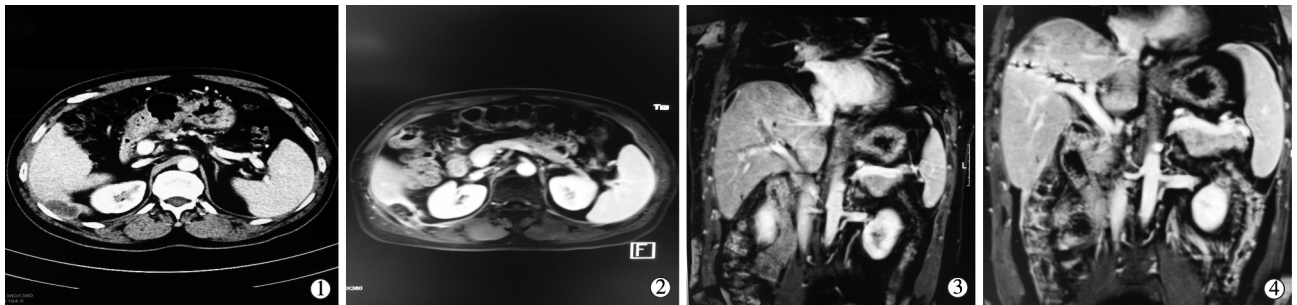
### 2.3 并发症

手术相关不良反应包括,肝脏包膜下少量出血 2 例(5%),粒子肝内游走 2 例(5%),肝区疼痛不适



等剂量曲线显示,绿色曲线代表 GTV,从内向外不同颜色曲线的剂量分别为 200,180,160,140,120,90 Gy

图 2  $^{125}\text{I}$  粒子植入质量验证等剂量曲线图



① $^{125}\text{I}$  粒子植入前 1 周,CT 扫描显示病灶位于右肝 VI 段;② $^{125}\text{I}$  粒子植入术后 8 个月复查,增强 MRI 显示病灶无强化,取得 CR 疗效;③增强 MRI 显示 PVTT 位于门静脉右支;④ $^{125}\text{I}$  粒子植入后 8 个月,PVTT 消失

图 3  $^{125}\text{I}$  粒子植入前后图像

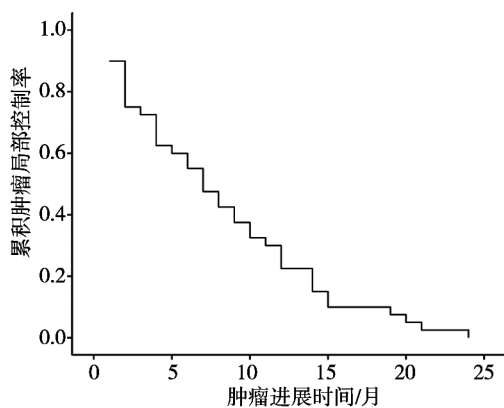


图 4 肿瘤局部控制 Kaplan-Meier 曲线图

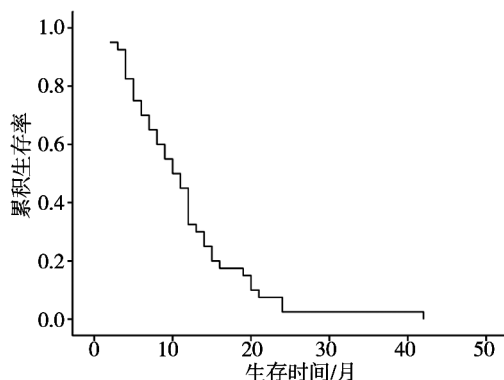


图 5 全组患者 Kaplan-Meier 生存曲线图

1 例(2.5%),均无需特殊处理;1 例(2.5%)术后 3 h 出现寒战高热,给予对症解热处理。余无气胸、骨髓抑制、大出血、胆汁漏、肠出血等严重并发症。

### 3 讨论

对于无法手术或拒绝手术切除肝癌患者而言,影像导向下介入微创治疗是临床重要治疗手段,其中包括 TACE、PEI、RFA,等。然而部分肝癌,源于肿瘤部位特殊(突出于肝脏边缘或肿瘤与胆囊、胃肠道紧密相连)和血供特殊(乏血供或肿瘤供血动脉超选择插管失败),导致综合介入治疗疗效不佳,局部肿瘤未控,我们称其为难治性肝癌。后续如何补

救临床常常面临的难题。

CT 引导下经皮穿刺组织间永久性植入放射源近距离治疗已经成为难治性恶性肿瘤重要的补救治疗手段,该技术临床上最早应用于肝脏恶性肿瘤<sup>[6]</sup>。国内普遍采用  $^{125}\text{I}$  粒子源,CT 引导下组织永久性植入  $^{125}\text{I}$  粒子确保持续 8 个月低剂量持续照射肿瘤靶区,靶区获得足够杀死癌细胞的高剂量,而周围正常组织受量非常少。该技术优势<sup>[1]</sup>:① 微创技术;② 可以准确预测剂量分配;③ 持续照射,增加了损伤肿瘤细胞进入放射敏感期;④ 治疗的不良反应轻微。

我们以往采用 CT 引导下  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入补救治疗盆腔难治性恶性肿瘤,取得满意的临床疗效<sup>[7]</sup>。本组共纳入 40 例难治性肝癌患者接受  $^{125}\text{I}$  粒子永久性组织间植入术,手术操作成功率达 100%,近期客观有效率 37.5%,DCR 达 75%,mTTP 和 mOS 分别为 7.0 和 10 个月。放射性粒子在肿瘤组织中高剂量照射足以杀死肿瘤细胞,但对周围正常组织影响较小。另外,肿瘤组织在放射性粒子的持续照射下,处于照射的敏感时相和非敏感时相细胞的比例存在再分配,这样就可能增加后续照射的杀伤机

会。连续不断的照射可以使癌细胞的损伤效应累计叠加。这些特点致使肿瘤细胞因辐射效应遭到最大程度的毁灭性杀伤,从而达到治愈的目的。

在 CT 导向下,肿瘤周围危险血管、器官显示清楚,有效保证了植入针的深度、位置,避开肠道、重要血管和胆管,所有患者均未出现骨髓抑制、大出血、胆汁漏、肠出血等严重并发症。1 例患者术后出现一过性寒战高热,回顾性分析,该患者为肝内胆管细胞癌,术前存在肝内胆管扩张,穿刺路径经过扩张胆管,术中针道有明显胆汁溢出,术中操作诱发胆汁血症,经内科解热对症处理后,症状消失。2 例患者粒子在肝脏内游走,患者病灶均邻近第一肝门。刘健等<sup>[8]</sup>报道 32 例肝门区肝癌行粒子植入后,7 例发生粒子游走,发生率高达 21.9%,推测可能粒子由于肿瘤回缩挤压进入门静脉小分支所致,可见肝门位置的肿瘤是发生粒子游走的高发区,采用明胶海绵颗粒封堵针道,提高粒子在肿瘤内的黏附度达到降低粒子游走的风险有待于进一步验证。

#### [参 考 文 献]

- [1] Meng N, Jiang YL, Wang JJ, et al. Permanent implantation of iodine - 125 seeds as a salvage therapy for recurrent head and neck carcinoma after radiotherapy [J]. Cancer Invest, 2012, 30: 236-242.
- [2] Wang H, Wang J, Jiang Y, et al. The investigation of <sup>125</sup>I seed implantation as a salvage modality for unresectable pancreatic carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2013, 32: 106.
- [3] Li J, Wang J, Meng N, et al. Image-guided percutaneous (<sup>125</sup>I) seed implantation as a salvage treatment for recurrent soft tissue sarcomas after surgery and radiotherapy [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2011, 26: 113-120.
- [4] 郝忠臣. 碘 125 放射性粒子植入治疗原发性肝癌[J]. 吉林医学, 2011, 32: 7805.
- [5] 郑家平, 邵国良, 罗 君, 等. 索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌安全性和预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 222-225.
- [6] Ricke J, Wust P, Stohlmann A, et al. CT - guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I - II results of a novel technique[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58: 1496-1505.
- [7] 郑家平, 俞炎平, 邵国良, 等. CT 引导下 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗难治性盆腔恶性肿瘤[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 343-345.
- [8] 刘 健, 张福君, 吴沛宏, 等. CT 导向下 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗肝门区肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 606-609.

(收稿日期:2014-08-19)

(本文编辑:俞瑞纲)