

## ·非血管介入 Non-vascular intervention·

经皮射频消融联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术治疗肝恶性肿瘤的疗效分析

王舒婷, 陈海波, 施昌盛, 施振静, 虞希祥, 孙志超

**【摘要】** 目的 评价经皮射频消融(RFA)与  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术联合治疗直径  $>5\text{ cm}$  的乏血供肝恶性肿瘤的临床效果。方法 回顾分析 2013 年 1 月至 2016 年 6 月行微创介入治疗的乏血供肝恶性肿瘤患者 80 例,根据治疗方式分为两组,RFA 联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术(联合治疗组)47 例,单纯行 TACE(对照组)33 例,比较两组的疗效、总生存期(OS)和不良反应。结果 联合治疗组的客观缓解率(ORR,87.2%)及疾病控制率(DCR,95.7%)均高于对照组(ORR 66.7%,DCR 81.8%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );联合治疗组患者 1 年的生存率(80.9%)高于对照组(75.8%)( $P<0.05$ )。结论 经皮 RFA 联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术对治疗直径  $>5\text{ cm}$  的乏血供肝恶性肿瘤有较好的临床疗效,可以提高客观缓解率和疾病控制率,延长患者的近中期生存时间。

**【关键词】** 肝恶性肿瘤;经皮射频消融; $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术;微创治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-06-0587-04

**Radiofrequency ablation combined with  $^{125}\text{I}$  radioactive seed implantation for the treatment of liver cancer: analysis of curative effect** WANG Shuting, CHEN Haibo, SHI Changsheng, SHI Zhenjing, YU Xixiang, SUN Zhichao. Interventional Ward, Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang Province 310006, China

Corresponding author: SUN Zhichao, E-mail: szdoctor@163.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the clinical effect of radiofrequency ablation (RFA) combined with  $^{125}\text{I}$  radioactive seed implantation in treating poor blood supply hepatic malignant tumors with diameter greater than 5 cm. **Methods** The clinical data of 80 patients with poor blood supply hepatic malignant tumor, who received minimally-invasive interventional therapy from January 2013 to June 2016, were retrospectively analyzed. According to the therapeutic method, the patients were divided into the combination group ( $n=47$ , receiving RFA plus  $^{125}\text{I}$  radioactive seed implantation) and the control group ( $n=33$ , receiving simple transcatheter arterial chemoembolization). The curative effect, overall survival (OS) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The objective remission rate (ORR) and the disease control rate (DCR) in the combination group were 87.2% and 95.7% respectively, which were remarkably higher than 66.7% and 81.8% respectively in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The one-year survival rate in the combination group was 80.9%, which was significantly higher than 75.8% in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** For the treatment of poor blood supply hepatic malignant tumors with diameter greater than 5 cm, RFA combined with  $^{125}\text{I}$  radioactive seed implantation has a good clinical effect. It can improve the ORR and the DCR, and prolong the patient's short-term and mid-term survival time. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 587-590)

**【Key words】** hepatic malignant tumor; percutaneous radiofrequency ablation;  $^{125}\text{I}$  radioactive seed implantation; minimally-invasive treatment

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.06.013

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目面上项目(2019KY663、2020KY297、2020KY671)、浙江省中医药科技计划项目(2020ZB091)、浙江省瑞安市科技计划项目(YY2014017)

作者单位:310006 杭州 浙江中医药大学附属第一医院医学影像科介入病房(王舒婷、陈海波、孙志超);温州医科大学附属第三医院介入科(施昌盛、施振静);温州市人民医院介入血管外科(虞希祥)

通信作者:孙志超 E-mail: szdoctor@163.com

TACE 是肝恶性肿瘤非手术治疗最常用方法之一,临床上广泛应用。乏血供肝恶性肿瘤供血动脉细小,新生血管密度低,常规 TACE 中化疗药和栓塞剂较难充分进入瘤灶,且易反流栓塞正常肝动脉,增加术后肝功能损害、胃肠道反应等并发症,是介入治疗的难点。经皮 RFA 近年来广泛应用于乏血供肝恶性肿瘤的治疗,但对于直径  $>5$  cm 的肿瘤难以完全消融<sup>[1]</sup>。<sup>125</sup>I 放射性粒子植入术可对经皮 RFA 后的残余病灶进行内放射治疗,两者联合给直径  $>5$  cm 的乏血供肝恶性肿瘤患者提供有效的局部治疗方法。本研究对 RFA 联合 <sup>125</sup>I 放射性粒子植入术与单纯 TACE 治疗乏血供肝恶性肿瘤进行对比分析,综合评价两者的治疗效果和不良反应。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

回顾分析 2013 年 1 月至 2016 年 6 月在浙江中医药大学附属第一医院行微创介入治疗的乏血供肝恶性肿瘤患者 80 例的诊治经过,其中男 54 例,女 26 例,中位年龄为 67 岁(45~82 岁)。包括肝胆管细胞癌 14 例,肝转移性肿瘤 66 例(原发肿瘤于结直肠癌 32 例,胃癌 20 例,乳腺癌 9 例,胆囊癌 5 例)。根据治疗方式分为两组,RFA 联合 <sup>125</sup>I 放射性粒子植入术(联合治疗组)47 例,单纯行 TACE(对照组)33 例。

1.1.1 纳入标准 ①随访资料完整;②无合并或并发其他严重疾病;③肝功能 Child A 级或 B 级;④患者术前增强 CT 或增强 MRI 表现为乏血供肝恶性肿瘤(指在 CT 或 MRI 动态增强扫描三期扫描中均未见明显强化或仅有轻度强化,DSA 术中肿瘤无或轻度染色,无或仅可见少许细小肿瘤动脉),肿瘤最大直径  $>5$  cm,包括肝胆管细胞癌及肝转移性肿瘤。

1.1.2 排除标准 ①肿瘤远处转移;②治疗期间联合靶向治疗、手术切除等方式;③肝功能 Child C 级;④肾功能障碍。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 手术方法

1.2.1.1 联合治疗组 全身麻醉后,CT 引导下经 RFA,CT 平扫确定肿瘤病灶的位置、大小,选择最佳穿刺部位,确定进针路径、深度。将 RFA 电极针(美国 RITA 公司)经皮插入肿瘤预定位置,根据病灶大小及位置,将消融针展开合适的直径消融,必要时多个位置重叠消融,消融范围超出肿瘤边缘 0.5~1 cm,消融完毕边退针边消融穿刺道,再次 CT 平扫评估消融效

果。对消融残余病灶补充植入 <sup>125</sup>I 放射性粒子,根据 CT 导引的角度和深度,以 18 G 粒子植入针穿刺,根据残余肿瘤范围布针,将 <sup>125</sup>I 放射性粒子(天津赛德,活度 0.6~0.8 mCi)植入肿瘤内。术毕进行 CT 平扫确定粒子植入情况以及有无出血、气胸等并发症。

1.2.1.2 对照组:局部麻醉后穿刺右侧股动脉,选择性插入 4 F RH 导管至腹腔干及其他肿瘤供血动脉,造影评估肿瘤位置、大小、数目及是否存在动静脉瘘;超选择插入 2.7 F 微导管到肿瘤供血动脉,缓慢灌注化疗药物 5-FU(750 mg/m<sup>2</sup>)和奥沙利铂(60 mg/m<sup>2</sup>),再注入碘化油与表柔比星(20 mg/m<sup>2</sup>)混合乳剂适量栓塞肿瘤末梢血管,必要时加用 Embosphere 微球和明胶海绵颗粒。术后 1 周内行 CT 平扫评估碘油沉积情况。

1.2.2 随访 所有患者术后 1~2 周内复查血常规、生化、凝血及肿瘤类等检验资料,并与术前比较。术后 1~2 个月内复查增强 MRI,评估手术疗效,之后每 3~6 个月复查增强 MRI 进行疗效评价,依据 mRECIST 评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。评价客观缓解率(ORR,CR+PR),计算疾病控制率(DCR,CR+PR+SD)。随访至死亡或截至 2019 年 6 月,以 RFA 联合 <sup>125</sup>I 放射性粒子植入术(联合治疗组)或首次 TACE 治疗(对照组)开始至死亡或末次随访时间作为总生存期(OS)。比较两组 1、2、3 年的生存率差异。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料(年龄、肿瘤最大直径)以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验,计数资料(临床特征、ORR、DCR、术后不良反应)采用  $\chi^2$  检验。Log-Rank 比较两组间 OS,生存曲线用 Kaplan-Meier 分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

联合治疗组与对照组在性别、年龄、肿瘤数量、Child-Pugh 分级以及肿瘤最大直径差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 1)。

### 2.2 疗效评价

应用 mRECIST 标准进行疗效评价。两组的疗效评价结果见表 2, ORR、DCR 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 生存分析

联合治疗组与对照组的中位 OS 分别为 34 个

表 1 联合治疗组与对照组的临床特征比较

参数	联合治疗组 (n=47)	对照组 (n=33)	$\chi^2$ 值	P 值
性别			0.124	0.725
男	31	23		
女	16	10		
年龄/岁	66.79±8.80	65.30±9.40	-0.722 <sup>a</sup>	0.472
肿瘤数量/例			0.151	0.098
单发	25	19		
多发	22	14		
Child-Pugh 分级/例			0.052	0.820
A	42	30		
B	5	3		
肿瘤最大直径/cm	7.81±2.02	8.44±2.36	1.285 <sup>a</sup>	0.203

<sup>a</sup>:为 T 值

表 2 联合治疗组与对照组患者治疗后的疗效比较 例(%)

结果	联合治疗组(n=47)	对照组(n=33)	$\chi^2$ 值	P 值
CR	23(48.9)	9(27.3)		
PR	18(38.3)	13(39.4)		
SD	4(8.5)	5(15.1)		
PD	2(4.3)	6(18.2)		
ORR	41(87.2)	22(66.7)	4.901	0.027
DCR	45(95.7)	27(81.8)	4.178	0.041

月、28 个月,联合治疗组的 1、2 和 3 年的生存率分别为 80.9% (38/47)、57.4% (27/47)、40.4% (19/47),对照组的 1、2 和 3 年的生存率分别为 75.8% (25/33)、51.5% (17/33)、30.3% (10/33),联合治疗组患者 1 年的生存率高于对照组 ( $P=0.046$ ),两组患者 2 年和 3 年生存率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (图 1)。

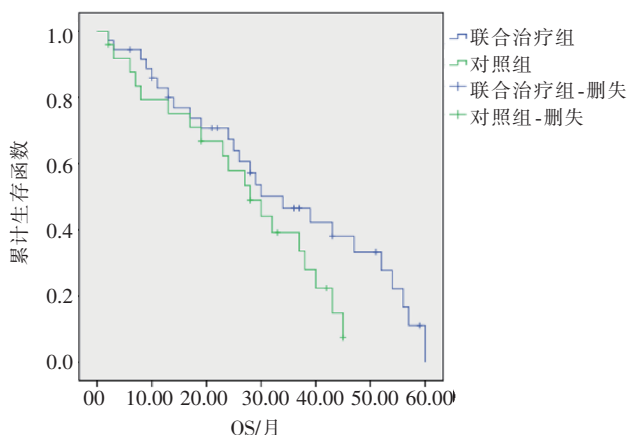


图 1 联合治疗组和对照组的总生存期生存曲线

#### 2.4 不良反应发生率

联合治疗组患者未出现大出血、血气胸、消化道穿孔、胆心反射、粒子迁移、重度感染等严重并发症;对照组患者未出现与化疗药物相关的神经系统病变及严重药物不良反应。两组相比,对照组腹痛、发热、血小板减少、白蛋白降低等不良反应发生率

较高 ( $P<0.05$ ) (表 3)。

表 3 联合治疗组与对照组患者术后不良反应比较 例(%)

结果	联合治疗组 (n=47)	对照组 (n=33)	$\chi^2$ 值	P 值
腹痛	9(19.1)	13(39.4)	3.986	0.046
发热	5(10.6)	12(36.4)	7.667	0.006
恶心呕吐	6(12.8)	8(24.2)	1.769	0.184
乏力	7(14.9)	10(30.3)	2.751	0.097
血小板减少	3(6.4)	8(24.2)	5.214	0.022
转氨酶升高	10(21.3)	11(33.3)	1.456	0.228
白蛋白降低	4(8.5)	9(27.3)	5.015	0.025
总胆红素升高	0	5(15.2)	—	—
凝血酶原时间延长(3s 以上)	0	1(3.0)	—	—
腹腔积液	1(2.1)	0	—	—

### 3 讨论

经皮 RFA 和  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术与常规 TACE 相比,可以避免化疗药物的不良反应,减轻栓塞后综合征<sup>[2]</sup>,具有疗效好、创伤小、并发症少等优点。RFA 通过传递电磁能引起热损伤导致肿瘤细胞脱水发生凝固性坏死,达到即时杀伤肿瘤的目的<sup>[3]</sup>。 $^{125}\text{I}$  放射性粒子通过对肿瘤细胞释放低能量的  $\gamma$  射线,抑制增殖,诱导凋亡,降低转移<sup>[4-5]</sup>。因此,这两种非血管微创介入治疗成为乏血供肝恶性肿瘤常用的治疗方式。

两种治疗方法均对治疗肿瘤以直径小于 3~5 cm 疗效较轻<sup>[6]</sup>,单独使用一种方法易造成肿瘤病灶残留。两种或两种以上的介入治疗联合应用和序贯治疗,在改善患者预后上取得进展<sup>[2]</sup>。本研究将 RFA 与  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术两种治疗联合应用,用于治疗 >5 cm 的乏血供肝恶性肿瘤,先用 RFA 热损伤导致肿瘤坏死,最大限度地损毁病灶,再在消融边缘或不适合消融的区域植入  $^{125}\text{I}$  放射性粒子,杀伤消融难以完善的亚临床病灶,避免热沉降效应和肝内重要血管、胆管受损所致的严重并发症<sup>[7]</sup>,明显提高治疗效果并保护正常组织。

本研究回顾分析了 RFA 联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术治疗 >5 cm 的乏血供肝恶性肿瘤的疗效,并与单纯行肝 TACE 对比分析。研究发现,联合治疗组的 ORR 和 DCR 均高于单纯 TACE 组,RFA 联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术,起到最大程度杀伤肿瘤细胞的作用,获得了较好的疗效,起到了取长补短的效果。单纯 TACE 很难达到满意效果,有研究表明 TACE 术后肿瘤坏死率仅为 32%<sup>[8]</sup>,并随着肿瘤组织的增大,坏死率降低。两组治疗均未出现严重并发症,联合治疗组患者术后出现轻微的不良反应,如腹痛、发热、恶心呕吐、乏力及转氨酶升高,经对

症处理后好转,转氨酶升高在术后 3~7 d 恢复正常,提示这是一种安全有效的治疗方法。对照组在腹痛、发热、血小板减少、白细胞降低等较联合组明显,由于化疗药物引起骨髓抑制导致白细胞降低、血小板减少及碘化油等栓塞剂栓塞肿瘤供血动脉引起栓塞后综合征相关,经治疗后多在 1 周内改善。术后生存分析示联合治疗组 1 年的生存率高于对照组,RFA 联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术有较好的近中期临床疗效。

综上所述,RFA 联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术治疗 >5 cm 的乏血供肝恶性肿瘤,有较好的客观缓解率和疾病控制率,近中期疗效佳,具有创伤小、并发症少、患者易于接受、治疗效果肯定等优势。但本研究为回顾性分析,且病例数较少,仍需要大样本、多中心、前瞻性临床研究进一步探索。

#### [参 考 文 献]

[1] 国家肿瘤微创治疗产业技术创新战略联盟专家委员会,中国医师协会介入医师分会消融治疗专家工作指导委员会,北京医师协会介入医师分会.影像引导肝脏肿瘤热消融治疗技术

临床规范化应用专家共识[J].中华医学杂志,2017,97:2420-2424.

- [2] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1:70-76.
- [3] Lau WY, Lai ECH. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2019, 2:43-46.
- [4] 沈颖甜,朱海东,陈 荔,等.肝内胆管细胞癌诊疗研究进展[J].介入放射学杂志,2018,27:285-289.
- [5] 王 龙,张 勇,王亚运,等. $^{125}\text{I}$ 粒子联合经导管动脉化疗栓塞治疗肝细胞肝癌伴门静脉癌栓临床有效性与安全性 meta 分析[J].介入放射学杂志,2018,27:419-426.
- [6] Gao F, Li C, Gu Y, et al. CT-guided  $^{125}\text{I}$  brachytherapy for mediastinal metastatic lymph nodes recurrence from esophageal carcinoma: effectiveness and safety in 16 patients[J]. Eur J Radiol, 2013, 82:70-75.
- [7] Qu A, Wang H, Li J, et al. Biological effects of  $^{125}\text{I}$  seeds radiation on A549 lung cancer cells: G2/M arrest and enhanced cell death[J]. Cancer Invest, 2014, 32: 209-217.
- [8] Allard MA, Sebah M, Ruiz A, et al. Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation?[J]. J Hepatol, 2015, 63:83-92.

(收稿日期:2019-12-31)

(本文编辑:俞瑞纲)