

- [5] 侯晓玮,庄兴俊,宋 谦,等. CT 引导经皮肺穿刺活检检测晚期非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22:125-128.
- [6] 王阳阳,周志刚,王 猛,等. CT 引导下非小细胞肺癌耐药后再次肺穿刺活检的可行性及突变分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:274-277.
- [7] 王生锋,鞠 建,徐晓燕.CT 引导下肺部穿刺活检后气胸形成的影响因素[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:279-282.
- [8] Grage RA, Naveed MA, Keogh S, et al. Efficacy of a dehydrated hydrogel plug to reduce complications associated with computed tomography-guided percutaneous transthoracic needle biopsy[J]. J Thorac Imaging, 2017, 32: 57-62.
- [9] Tran AA, Brown SB, Rosenberg J, et al. Tract embolization with gelatin sponge slurry for prevention of pneumothorax after percutaneous computed tomography-guided lung biopsy[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37: 1546-1553.
- [10] Wu CC, Maher MM, Shepard JA. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196: W678-W682.
- [11] 张 晶, 李 竞. 明胶海绵-蛇毒血凝酶封堵剂用于肺穿刺活检的临床效果[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18:4-7.
- [12] Turgut B, Duran FM, Bakdik S, et al. Effectiveness of autologous blood injection in reducing the rate of pneumothorax after percutaneous lung core needle biopsy[J]. Diagn Interv Radiol, 2020, 26: 470-475.
- [13] 朱延安,金剑英,张法标,等. 蛇毒血凝酶注射液对老年外科止血的临床效果探讨[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34:100-102.
- [14] 张沂南,叶雄俊,闫 伟,等. 注射用白眉蛇毒血凝酶局部应用对泌尿外科腹腔镜手术:创面止血效果的多中心研究[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2020, 12:13-20.

(收稿日期:2021-08-05)

(本文编辑:新 宇)

·临床研究 Clinical research·

¹²⁵I 粒子植入治疗肝癌多发肺转移瘤的疗效分析

杨崇双, 何 闯, 李良山, 袁 晶, 黄学全

【摘要】 目的 探讨 ¹²⁵I 粒子植入治疗肝细胞癌(HCC)多发肺转移瘤的临床疗效及其预后的影响因素。**方法** 回顾性分析陆军军医大学第一附属医院微创介入与放射性粒子诊疗中心 45 例行 CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入治疗 HCC 多发肺转移瘤患者的临床及影像资料。随访观察肿瘤近期局部疗效及并发症,用 Kaplan-Meier 法分析粒子植入后的总体生存率,用 Cox 比例风险模型对潜在危险因素进行多变量分析。**结果** 共对 177 个肺转移瘤进行粒子植入治疗,6 个月后评估近期疗效显示 46.3%的肺转移瘤为 CR、32.8%的肺转移瘤为 PR、11.3%的肺转移瘤为 SD、9.6%的肺转移瘤为 PD;DCR 为 90.4%。中位随访期为 22 个月,粒子植入后 1 年、2 年和 3 年的 OS 率分别为 71.1%、45.7%和 25.7%。血管侵犯($HR=3.01$, $95\%CI:1.26\sim7.21$, $P=0.01$)、肺转移瘤的数量($HR=2.69$, $95\%CI:1.05\sim6.89$, $P=0.04$)是粒子植入治疗 HCC 多发肺转移瘤的独立危险因素。**结论** CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入是 HCC 多发肺转移瘤患者的治疗选择,且无血管侵犯及肺转移瘤数 ≤ 3 的患者 ¹²⁵I 粒子植入治疗后的生存预后更好。

【关键词】 肝细胞癌; 肺转移瘤; ¹²⁵I 粒子; 预后因素

中图分类号:R735.7;730.55 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2022)-10-1004-04

Efficacy analysis of ¹²⁵I seed implantation for multiple pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma YANG Chongshuang, HE Chuang, LI Liangshan, YUAN Jing, HUANG Xuequan. Department of Radiology, Tongren People's Hospital, Guizhou 554300, China

Corresponding author: HUANG Xuequan, E-mail: hxuequan@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the curative effect of ¹²⁵I seed implantation in treating multiple pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma(HCC) and to analyze the factors influencing prognosis.

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.10.015

基金项目:重庆市科委资助项目(cstc-2016shms-ztx0045);重庆市技术创新与应用发展-科技扶贫专项项目(cstc2019jsx-kjfp0005)

作者单位:554300 贵州 铜仁市人民医院放射科(杨崇双);陆军军医大学第一附属医院微创介入与放射性粒子诊疗中心(何 闯、李良山、黄学全);陆军特色医学中心放射科(袁 晶)

通信作者:黄学全 E-mail: hxuequan@163.com

Methods The clinical data and imaging findings of 45 patients with multiple pulmonary metastases of HCC, who received CT-guided ^{125}I seed implantation at the Minimally Invasive Intervention and Radioactive Seed Diagnosis and Treatment Center of First Affiliated Hospital of Army Medical University of China, were retrospectively analyzed. The patients were followed up to check the short-term local curative effect and complications. Kaplan-Meier method was used to analyze the overall survival rate after ^{125}I seed implantation, and Cox proportional hazards model was adopted to make multivariate analysis for potential risk factors.

Results ^{125}I seed implantation was performed for a total of 177 pulmonary metastatic lesions. Postoperative 6-month short-term evaluation showed that complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD) and progress disease (PD) of pulmonary metastatic lesions were obtained in 46.3%, 32.8%, 11.3% and 9.6% of lesions respectively, with a disease control rate (DCR) of 90.4%. The median follow-up period was 22 months. The postoperative one-, 2- and 3-year overall survival (OS) rates were 71.1%, 45.7% and 25.7% respectively. Vascular invasion ($\text{HR}=3.01$, $95\% \text{CI}=1.26-7.21$, $P=0.01$) and number of pulmonary metastatic lesions ($\text{HR}=2.69$, $95\% \text{CI}=1.05-6.89$, $P=0.04$) were independent risk factors for ^{125}I seed implantation for multiple pulmonary metastases of HCC. **Conclusion** CT-guided ^{125}I seed implantation is a preferred treatment for multiple pulmonary metastases of HCC, especially for these patients who have no vascular invasion and in whom the number of pulmonary metastatic lesions is ≤ 3 , as in such patients an obviously better prognosis can be surely expected. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 1004-1006)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; pulmonary metastasis; ^{125}I seed; prognostic factor

肺是肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 最常见的肝外转移器官, 约有 38.4% 的 HCC 发生肺转移, 且大部分患者为多发肺转移瘤^[1]。首选的治疗方法是索拉非尼联合放疗, 但治疗后并未能获得持久缓解^[2]。对于少部分单发肺转移瘤患者, 即使根治切除或消融后, 仍会出现复发。目前, 对于多发和反复发生肺转移瘤的治疗措施有限。CT 引导下放射性 ^{125}I 粒子植入治疗具有局部控制率高、创伤小、可重复等优点^[3,4], 适合多发和反复发生肺转移瘤的局部治疗。本课题组前期对 ^{125}I 粒子植入治疗肺转移的安全性和有效性进行初步研究, 结果显示疾病控制率可达 92.6%^[5]。本研究分析了 ^{125}I 粒子植入治疗 HCC 多发肺转移瘤的临床疗效及生存预后的影响因素。

1 材料与方法

1.1 一般资料

以接受放射性 ^{125}I 粒子植入治疗的 HCC 肺转移瘤患者作为研究对象, 收集患者临床资料, 包括性别、年龄、肝硬化、Child-Pugh 评分、AFP、原发肿瘤大小、原发灶处理方式、病理分化程度、肝内病灶状态、肺转移瘤数、肺转移瘤最大直径、肺转移瘤累及范围等信息。本研究经过陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准[(B)KY2021145]。

纳入标准: ①经病理或影像诊断为 HCC, 且肝内病变控制良好或正在积极治疗; ②经影像诊断为肺转移瘤, 且至少接受一次粒子植入治疗; ③肺转移瘤数 ≥ 2 个, 且肺转移瘤最大直径 $< 5 \text{ cm}$; ④肺转移瘤除接受粒子植入治疗外, 未接受其他局部治

疗; ⑤患者年龄为 18~85 岁。排除标准: ①随访资料不全者; ②肺转移瘤除接受粒子植入治疗外, 接受其他局部治疗的患者。

1.2 ^{125}I 粒子植入治疗

患者行常规胸部 CT 检查, 确定肺转移瘤的位置、大小、形状及周边情况, 把 CT 图像导入治疗计划系统制订术前治疗计划, 处方剂量 80~140 Gy, 设计进针路径、粒子在瘤内分布及总的粒子数等。确定患者体位及穿刺点后, 对穿刺点进行常规消毒、铺巾及局部麻醉, 在 CT 引导下将粒子植入针插入肿瘤内, 间距为 0.5~0.8 cm, 后退式植入粒子, 拔出植入针后压迫止血并复查 CT 了解粒子分布及并发症情况, 术后常规止血治疗。最后进行剂量验证, 必要时补种粒子。对于同一侧肺有多个肺转移瘤的患者, 一次植入粒子数视情况而定; 对双肺均有病灶时, 至少间隔 3 d 再对另一侧病灶行粒子植入术。

1.3 其他治疗

所有患者除了接受 ^{125}I 粒子植入治疗肺转移瘤外, 均接受对症支持治疗。全身治疗方案根据美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南执行。

1.4 随访

术后 6 个月随访, 随访主要指标是局部控制, 复查 CT 并评估肿瘤状态, 采用实体瘤疗效评估标准 (RECIST), 包括完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、疾病进展 (disease stable, SD)、疾病稳定 (disease progression, PD)^[6]。疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 CR、PR 和 SD

所占百分比之和。次要指标是生存时间(overall survival, OS)及并发症, OS 是首次粒子植入治疗肺转移瘤到患者死亡或最后一次随访的时间间隔; 并发症分为轻度和重度, 放射性肺炎根据放射治疗肿瘤组的标准判断。

1.5 统计学分析

数据采用 SPSS 24.0 进行分析。计数资料以例数(%)表示, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示。采用 Kaplan-Meier 法分析患者生存状况, 单因素和多因素 Cox 分析粒子植入后患者 OS 的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料特征

共纳入 45 例患者, 男性 40 例, 女性 5 例, 年龄为(51.3 \pm 11.3)岁。27 例患者接受了全身治疗, 其中 12 例接受靶向治疗, 2 例接受免疫治疗, 13 例接受化疗。另 18 例患者因为经济原因未使用全身治疗。对于肝脏原发灶, 33 例患者行手术切除, 4 例患者行射频消融, 2 例患者行肝移植, 6 例患者行肝动脉化疗栓塞术。患者一般临床信息见表 1。

2.2 近期局部疗效

粒子植入术后 6 个月随访, 在 177 个病灶中, 有 82 个(46.3%)病灶 CR, 58 个(32.8%)病灶 PR, 20 个(11.3%)病灶 SD, 17 个(9.6%)病灶 PD。DCR 为 90.4%。

2.3 生存结果

截至随访结束, 10 例(22.2%)患者生存, 35 例(78.8%)患者死亡, 其中 26 例死于全身多发转移, 5 例死于肝内复发, 3 例死于肝功能衰竭, 1 例死于高血压脑出血。中位随访时间为 22 个月, 1、2、3 年的 OS 率分别为 71.1%、48.4%、和 25.7%。

2.4 Cox 回归分析粒子植入后患者 OS 的影响因素

表 1 一般临床资料

参数	例	(%)	参数	例	(%)
性别			HCC 最大直径		
女	5	11.1	≤ 5 cm	23	51.1
男	40	88.9	> 5 cm	22	48.9
年龄			血管侵犯		
≤ 55 岁	28	62.2	否	29	64.4
> 55 岁	17	37.8	是	16	35.6
肝硬化			肝内病灶		
否	13	28.9	无病灶	9	20
是	32	71.1	有病灶	36	80
Child-Pugh 评分			PM 的最大直径		
A	21	46.7	≤ 2 cm	22	48.9
B	24	53.3	> 2 cm	23	51.1
AFP 值			PM 累及范围		
正常	13	28.9	单肺	28	62.2
升高	32	71.1	双肺	17	37.8
原发灶分化程度			PM 数		
高分化	12	26.7	≤ 3 个	26	57.8
中分化	22	48.9	> 3 个	19	42.2
低分化	11	24.4			

AFP: 甲胎蛋白; PM: 肺转移瘤; HCC: 肝细胞癌

单因素 Cox 回归分析示, 有血管侵犯、肺转移瘤数和肺转移瘤分布范围差异有统计学意义, 将这 3 个因素纳入多因素 Cox 回归分析, 结果显示, 血管侵犯($HR=3.01$, 95%CI: 1.26~7.21, $P=0.01$)、肺转移瘤数($HR=2.69$, 95%CI: 1.05~6.89, $P=0.04$)为粒子植入后患者 OS 的影响因素。见表 2。

2.5 并发症

粒子植入治疗的主要并发症是气胸和针道出血, 气胸发生 21 例(46.7%), 其中需要闭式引流 11 例(24.4%), 经皮引流后恢复。针道少量出血 25 例(55.6%), 经保守治疗后均痊愈。咯血 5 例(11.1%), 经止血治疗后均痊愈。粒子移位 3 例(6.7%), 但没有引起相关症状。放射性肺炎 8 例(17.8%), 其中, 0 级 6 例, 1 级 2 例, 随访期间未观察到明确的放射

表 2 Cox 单因素及多因素分析

参数	单因素		多因素	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
性别	1.014(0.306~3.361)	0.982		
年龄	1.442(0.708~2.393)	0.313		
肝硬化	0.777(0.372~1.620)	0.501		
Child-Pugh 评分	1.488(0.738~3.002)	0.267		
HCC 最大直径 cm	1.854(0.909~3.781)	0.090		
病理分化程度	0.844(0.377~1.893)	0.681		
血管侵犯	4.510(2.082~9.770)	0.000	3.014(1.260~7.213)	0.013
肝内病灶	1.449(0.608~3.465)	0.403		
AFP	1.118(0.500~2.500)	0.786		
肺转移瘤数	3.289(1.522~7.109)	0.002	2.691(1.051~6.892)	0.039
肺转移瘤最大直径	1.324(0.655~2.678)	0.435		
肺转移瘤累及范围	2.153(1.039~4.465)	0.039	0.795(0.366~1.724)	0.561

性脊髓炎、心脏毒性及相关死亡并发症。

3 讨论

放射性 ^{125}I 粒子植入治疗是利用粒子连续释放的低剂量射线,诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制细胞增殖等以达到杀灭肿瘤的目的^[7]。目前该法已被用于治疗多种胸部的原发肿瘤和转移性肿瘤,其局部控制率较高,可提高患者的生存率。李鸿汀等^[8]评估了放射性 ^{125}I 粒子植入治疗 36 例肝癌肺转移瘤的临床效果,总有效率为 63.33%,疾病控制率为 90%。Ji 等^[9]报告了 92 例经粒子植入治疗后胸部恶性肿瘤患者 1 年和 3 年的 OS 率分别为 59.7% 和 22.2%。Xiang 等^[10]研究发现,放射性 ^{125}I 粒子治疗肝癌肺转移瘤患者的中位 OS 为 19 个月,1 年、2 年和 3 年的 OS 分别为 74.7%、54.8% 和 21.8%。本研究结果与文献报道一致。

本研究发现,肺转移瘤数是放射性 ^{125}I 粒子植入治疗 HCC 多发肺转移瘤的独立预后因素,肺转移瘤数也与其他恶性肿瘤肺转移瘤治疗后的生存结果相关,与文献报道结论一致^[11-12]。但转移灶最大直径不是独立的预后因素,与文献报道结论不同^[10],这可能与纳入标准或分类标准不同有关。

此外,本研究还发现血管侵犯也是放射性粒子植入治疗 HCC 多发肺转移瘤预后不良的危险因素。已有研究发现,血管侵犯是肝癌原发灶手术切除^[13]、靶向治疗^[14]以及放射性栓塞治疗^[15]预后的独立影响因素。也有研究表明,血管侵犯是放射性 ^{125}I 粒子治疗复发口腔鳞癌的预后危险因素^[16]。

既往研究显示,粒子植入后气胸的发生率为 29.5%~48.1%,其中肺压缩 30% 的发生率为 9%~18.2%^[10,17]。本研究中,气胸的发生率与文献报道的结果一致。但需要放置引流气胸的发生率稍高,可能的原因是大部分患者为多发肺转移瘤,对同一侧肺的多个病灶同时实施粒子植入,肺损伤的概率增加。

本研究存在以下不足之处,首先,为回顾性研究,不可避免的存在选择偏差;第二,样本量小,组内的变化和相互作用可能影响 Cox 模型的稳定性和准确性;第三,肺转移瘤未得到组织病理学的证实,可能纳入非肺转移瘤;第四,纳入研究的患者均处于 HCC 晚期,在接受放射性粒子植入治疗前,已接受了全身治疗,这会影响放射性粒子植入治疗效果的评价。

【参考文献】

[1] X Guo, Xu Y, Wang X, et al. Advanced hepatocellular carcinoma with bone metastases: prevalence, associated factors, and survival

estimation[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1105-1112.

- [2] Sun T, He J, Zhang S, et al. Simultaneous multitarget radiotherapy using helical tomotherapy and its combination with sorafenib for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7: 48586-48599.
- [3] 陈磊,郑传胜. 碘 125 粒子植入联合其它疗法在各期肝癌治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 910-913.
- [4] 陈玉潇,何闯,杨丽,等. CT 引导下 ^{125}I 粒子植入术治疗肝细胞癌脊柱转移的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40: 1130-1135.
- [5] Zhang L, Chen LH, Wang J, et al. CT-guided radioactive ^{125}I seed implantation treatment of multiple pulmonary metastases of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Radiol, 2014, 69: 624-629.
- [6] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [7] Wang C, Li TK, Zeng CH, et al. Iodine-125 seed radiation induces ROS-mediated apoptosis, autophagy and paraptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2020, 43: 2028-2044.
- [8] 李鸿汀,谢旺容,黄蓉,等. CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子治疗肝癌源性肺转移瘤[J]. 医学影像学杂志, 2014, 24: 392-394.
- [9] Ji Z, Jiang Y, Guo F, et al. Safety and efficacy of CT-guided radioactive iodine - 125 seed implantation assisted by a 3D printing template for the treatment of thoracic malignancies[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146: 229-236.
- [10] Xiang Z, Bai M, Li G, et al. Safety and efficacy of ^{125}I brachytherapy for bilateral lung recurrences from hepatocellular carcinoma after resection or ablation[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145: 1907-1916.
- [11] Borm KJ, Oechsner M, Schiller K, et al. Prognostic factors in stereotactic body radiotherapy of lung metastases[J]. Strahlenther Onkol, 2018, 194: 886-893.
- [12] Akhan O, Güler E, Akinci D, et al. Radiofrequency ablation for lung tumors: outcomes, effects on survival, and prognostic factors[J]. Diagn Interv Radiol, 2016, 22: 65-71.
- [13] 刘会永,万象新,符孔,等. CT 引导下经皮微波消融术与腹腔镜手术治疗原发性肝癌的疗效比较[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 991-995.
- [14] Yoshimoto T, Imura S, Morine Y, et al. The outcome of sorafenib therapy on unresectable hepatocellular carcinoma: experience of conversion and salvage hepatectomy[J]. Anticancer Res, 2018, 38: 501-507.
- [15] Ali R, Gabr A, Abouchaleh N, et al. Survival analysis of advanced HCC treated with radioembolization: comparing impact of clinical performance status versus vascular invasion/metastases[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41: 260-269.
- [16] Jie WP, Bai JY, Li BB. Clinicopathologic Analysis of oral squamous cell carcinoma after ^{125}I interstitial brachytherapy[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 171180782734.
- [17] Wang G, Zhang F, Yang B, et al. Feasibility and clinical value of CT-guided ^{125}I brachytherapy for bilateral lung recurrences from colorectal carcinoma[J]. Radiology, 2016, 278: 897-905.

(收稿日期 2021-11-09)

(本文编辑:新宇)