

- [13] Bernsen MLE, Goldhoorn RJB, van Oostenbrugge RJ, et al. Equal performance of aspiration and stent retriever thrombectomy in daily stroke treatment[J]. J Neurointerv Surg, 2019, 11: 631-636.
- [14] Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2019, 50: e344-e418.
- [15] Guo X, Xiong Y, Huang X, et al. Aspiration versus stent retriever for posterior circulation stroke: a meta-analysis[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29: 525-537.
- [16] Jankowitz B, Grandhi R, Horev A, et al. Primary manual aspiration thrombectomy (MAT) for acute ischemic stroke: safety, feasibility and outcomes in 112 consecutive patients [J]. J Neurointerv Surg, 2015, 7: 27-31.
- [17] Mokin M, Sonig A, Sivakanthan S, et al. Clinical and procedural predictors of outcomes from the endovascular treatment of posterior circulation strokes [J]. Stroke, 2016, 47: 782-788.
- [18] Gao P, Wang T, Wang D, et al. Effect of stenting plus medical therapy vs medical therapy alone on risk of stroke and death in patients with symptomatic intracranial stenosis: the CASSISS randomized clinical trial [J]. JAMA, 2022, 328: 534-542.
- [19] Gerber J, Daubner D, Kaiser D, et al. Efficacy and safety of direct aspiration first pass technique versus stent-retriever thrombectomy in acute basilar artery occlusion: a retrospective single center experience [J]. Neuroradiology, 2017, 59: 297-304.
- (收稿日期: 2023-12-24)
(本文编辑: 茹 实)

• 临床研究 Clinical research •

超声引导下微波消融联合¹²⁵I 粒子植入治疗结直肠肝转移癌的效果

韩 彬, 孟 艳, 杭 菁

【摘要】 目的 探讨超声引导下微波消融联合¹²⁵I 粒子植入治疗巨大肝转移癌的效果。**方法** 纳入 2017 年 1 月至 2021 年 1 月在溧阳市人民医院确诊的巨大肝转移癌患者 76 例, 根据治疗方法分为两组, 每组 38 例。对照组行超声引导下微波消融术, 观察组采用超声引导下微波消融术联合¹²⁵I 粒子植入治疗。比较两组患者治疗 6 个月的疾病控制率, 治疗前和治疗 6 个月的肿瘤标志物[糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 153 (CA153)]和肝功能指标 (AST、ALT、TBil), 并记录患者 2 年内的无进展生存期 (PFS)。**结果** 观察组的疾病控制率高于对照组, 治疗后的肿瘤标志物水平均低于对照组, 治疗后两组患者的肝功能指标均高于治疗前, 且观察组 PFS 比对照组延长, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。两组治疗后的肝功能指标相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 超声引导下微波消融联合¹²⁵I 粒子植入治疗巨大肝转移癌可提高临床疗效, 延长患者生存期。

【关键词】 超声引导下微波消融; ¹²⁵I 放射性粒子; 巨大肝转移癌; 疾病控制率

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2024)-12-1325-05

The efficacy of ultrasound-guided microwave ablation combined with ¹²⁵I seed implantation for the treatment of liver metastases from colorectal cancer HAN Bin, MENG Yan, HANG Jing. Department of Ultrasound, Liyang Municipal People's Hospital, Liyang, Jiangsu Province 213300, China

Corresponding author: HANG Jing, E-mail: 396933897@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2024.12.011

基金项目: 江苏省基础 Research 计划 (青年基金) 项目 (BK20210081)

作者单位: 213300 江苏溧阳 溧阳市人民医院超声科 (韩 彬); 江苏省中西医结合医院超声科 (孟 艳); 江苏省人民医院超声科 (杭 菁)

通信作者: 杭 菁 E-mail: 396933897@qq.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical efficacy of ultrasound-guided microwave ablation (MWA) combined with ^{125}I seed implantation for the treatment of huge liver metastases from colorectal cancer. **Methods** A total of 76 patients with huge liver metastases, whose diagnosis was confirmed at the Liyang Municipal People's Hospital of China from January 2017 to January 2021, were enrolled in this study. According to the therapeutic scheme, the patients were divided into study group ($n = 38$) and control group ($n = 38$). Ultrasound-guided MWA was adopted for the patients of the control group, while ultrasound-guided MWA combined with ^{125}I seed implantation was carried out for the patients of the study group. The postoperative 6-month disease control rate (DCR), the preoperative and postoperative 6-month tumor marker levels (including CA125 and CA153), and liver function indicators (including AST, ALT and TBiL) were compared between the two groups. In addition, the 2-year progression-free survival (PFS) of both groups was calculated. **Results** In the study group the DCR was higher than that in the control group, the postoperative tumor marker levels were lower than those in the control group. After treatment, the liver function indicators in both groups were increased when compared with the preoperative values, and PFS in the study group was longer than that in the control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). No statistically significant differences in the postoperative liver function indicators existed between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For the treatment of huge liver metastases, ultrasound-guided MWA combined with ^{125}I seed implantation can improve the clinical therapeutic efficacy and prolong patient's survival time.

【Key words】 ultrasound-guided microwave ablation; ^{125}I radioactive seed; huge liver metastasis; disease control rate

肝转移癌是晚期恶性肿瘤,治疗难度较大^[1]。传统治疗方法包括手术切除、化疗和放疗。然而,手术切除并不适用于所有患者,特别是体积较大或多灶性转移的肿瘤。此外,部分患者难以耐受化疗,而且化疗对某些患者的效果有限。随着医学技术的进步,超声引导下的微波消融术因其精确性高、创伤小、恢复快等优点成为治疗肝脏肿瘤的重要手段之一^[2]。然而,对于体积较大的肝转移癌,单一的微波消融治疗可能难以彻底消灭肿瘤细胞,容易复发。近年来, ^{125}I 粒子植入可通过释放持续的低剂量辐射,有效破坏残留的肿瘤细胞,增强治疗效果^[3]。有学者指出,这种局部持续的辐射治疗能够有效覆盖微波消融可能遗漏的肿瘤边缘区,减少复发概率,且对周围健康组织的损伤较小^[4]。超声引导下微波消融联合 ^{125}I 粒子植入,在有效控制大体积肝转移癌的同时,还可通过精确治疗改善肝功能,提高患者的生存质量。本研究比较了超声引导下单一微波消融与微波消融联合 ^{125}I 粒子植入这两种治疗方法的临床效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

纳入 2017 年 1 月至 2021 年 1 月在溧阳市人民医院确诊的巨大肝转移癌患者 76 例,根据治疗方法

分为两组,每组 38 例。对照组行超声引导下微波消融术,观察组采用超声引导下微波消融术联合 ^{125}I 粒子植入治疗。

纳入标准:①符合《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[5]中肝转移癌的诊断标准,从原发肿瘤部位通过血液或淋巴系统扩散到肝脏,在肝脏形成新的癌性病灶,且通过影像学检查确认为肝转移癌;②已完成原发癌治疗,病情稳定;③肝内转移灶为新生病灶。排除标准:①存在免疫系统疾病或血液系统疾病;②肝转移灶数目 >3 个;③患者临床资料不完整,或依从性较差;④接受过射频消融、微波消融、肝动脉栓塞等局部治疗。本研究经医院医学伦理委员会审核通过(2021003),患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组行超声引导下微波消融:使用飞利浦 EPIQ5 超声诊断仪(飞利浦)对穿刺点和肝脏肿瘤病灶进行扫描和标记。扫描后将微波消融针穿刺至病灶区域。消融过程中,初始功率为 40 W,根据需要在脉冲模式下调整至最大功率 120 W,确保肿瘤及周围 0.5~1.0 cm 内组织彻底灭活,再次进行超声检查。

观察组在对照组基础上联合 ^{125}I 粒子植入,使用由中国原子能科学研究所生产的 ^{125}I 粒子,放射性活

度为 22.2~29.6 MBq,直径 0.8 mm,长度 4.8 mm。物理半衰期 59.43 d,发射 27.4~31.4 keV 的 X 射线和 35.5 keV 的 γ 射线,初始计量率 7.7 cGy/h。上腹部 CT 平扫及增强扫描,确定肿瘤位置、周围解剖结构及重要血管的关系。使用治疗计划系统(treatment plan system,TPS),将 CT 图像进行三维重建,依据肿瘤大小及与周边正常组织的关系勾画靶区给出剂量处方。通过 TPS 计算靶区体积和肿瘤匹配周缘剂量,并根据每粒¹²⁵I 粒子的放射性活度计算所需粒子数量和空间分布。局部麻醉后,在 CT 或超声引导下,根据 TPS 指示的进针点、方向及深度进行粒子植入,每例患者平均使用粒子数为 25 粒,粒子间距 1.0~1.5 cm。术后进行剂量验证以确保治疗精确度,评估治疗效果及监测可能的并发症。

1.3 观察指标

疾病控制率^[6]:评估患者 6 个月后的临床疗效,完全缓解(CR)指病灶完全消失且未出现新发病灶;部分缓解(PR)指病灶体积缩减 $\geq 50\%$;疾病稳定(SD)指肿瘤病灶体积减少 $<50\%$ 或增加 $<25\%$;病情进展(PD)指病灶体积增加 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。疾病控制率为 CR、PR 和 SD 的总占比。

肿瘤标志物^[7]:于治疗前和治疗 6 个月取患者外周静脉血,通过电化学发光分析法测定糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)。

肝功能^[8]:于治疗前和治疗 6 个月取患者空腹静脉血,利用生化分析仪测定 AST、ALT,化学氧化法测 TBil 水平。

无进展生存期(PFS)^[9]:通过住院、门诊及电话等方式随访患者,治疗结束后的 2 年内要求患者每 3 个月复查实验室指标和影像学。记录两组患者 2 年内的 PFS。PFS 为从治疗结束开始到肿瘤发生、进展或死亡或最后 1 次随访时间。

1.4 统计学分析

数据处理采用 SPSS 27.0 软件。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较

两组患者基本资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较

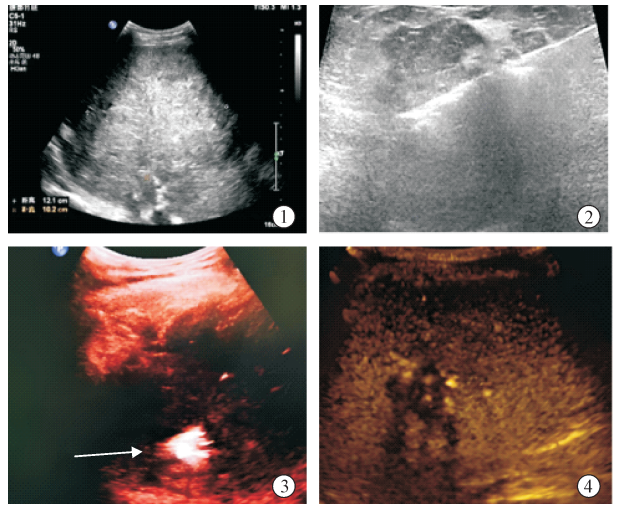
项目	对照组(<i>n</i> = 38)	观察组(<i>n</i> = 38)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(例)			0.482	0.488
男	23	20		
女	15	18		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	52.2 \pm 6.0	52.6 \pm 6.2	0.250	0.803
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.39 \pm 3.06	23.51 \pm 3.13	0.169	0.866
血钙(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.16 \pm 0.31	2.14 \pm 0.29	0.290	0.772
肌酐(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	76.50 \pm 7.47	76.21 \pm 7.24	0.172	0.864
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.67 \pm 1.25	4.56 \pm 1.23	0.387	0.700
原发癌治疗方法(例)			0.477	0.490
手术切除	16	19		
化疗或放疗	22	19		
肿瘤最大直径(cm, $\bar{x}\pm s$)	19.78 \pm 2.15	19.66 \pm 2.12	0.245	0.807
肿瘤平均直径(cm, $\bar{x}\pm s$)	12.62 \pm 1.78	12.49 \pm 1.66	0.329	0.743
原发肿瘤位置(例)			0.351	0.839
左半结肠	16	17		
右半结肠	14	15		
直肠	8	6		

2.2 疾病控制率比较

治疗 6 个月后观察组的疾病控制率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.029, P = 0.025$),见表 2。1 例直肠癌肝转移患者的影像学表现见图 1。

表 2 两组患者临床疗效对比[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病控制率
对照组	38	9(23.68)	13(34.21)	9(23.68)	7(18.42)	31(81.58)
观察组	38	15(39.47)	17(44.74)	5(13.16)	1(2.63)	37(97.37)



①超声示直肠癌肝转移病灶 121 mm \times 102 mm;②对病灶实施微波消融;③微波消融术后超声造影示,病灶边缘区域局部强化(箭头所示),对该区域植入¹²⁵I 粒子;④微波消融联合¹²⁵I 粒子植入术 6 个月后超声造影示,病灶明显缩小且无增强区域

图 1 直肠癌肝转移患者的影像学表现

2.3 治疗前后肿瘤标志物水平

治疗前,两组患者肿瘤标志物差异无统计学意

义($P>0.05$);治疗后,观察组患者肿瘤标志物水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后两组患者肿瘤标志物水平比较(U/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CA125		CA153	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	89.42±9.23	57.26±6.22*	70.36±7.37	52.21±5.72*
观察组	38	89.61±9.45	33.94±4.07*	70.49±7.59	31.10±3.96
<i>t</i> 值		0.089	19.339	0.076	18.705*
<i>P</i> 值		0.930	<0.05	0.940	<0.05

* 与本组治疗前相比, $P<0.05$

2.4 治疗前后肝功能比较

治疗前,两组肝功能差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组肝功能指标均增加,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),观察组与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.5 PFS 比较

所有患者均完成随访,观察组和对照组 2 年内的 PFS 分别为(18.92±1.22)个月和(14.63±1.10)个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

巨大肝转移癌是指原发性肿瘤细胞转移到肝脏并形成较大体积的肿瘤,其可导致肝功能衰竭、腹水和门脉高压等并发症^[10]。超声引导下微波消融因其具有微创、精确、安全等优点,已用于不适合手术的肝转移癌患者,对小至中等体积肿瘤有明显的治疗效果^[11]。但微波消融治疗有较高的局部复发率,而且可能对周围组织造成热损伤^[12]。¹²⁵I 粒子植入的优势在于能够持续释放低剂量辐射,直接作用于肿瘤细胞,同时减少对周围正常肝组织的损伤^[13]。将微波热消融技术与¹²⁵I 粒子植入联合应用,通过局部消融与持续辐射的双重作用可进一步提高治疗效果。本研究结果显示,两种方法联合应用的观察组患者 6 个月后的疾病控制率高于仅接受热消融治疗的对照组。Xiao 等^[14]的研究显示,微波热消融能通过局部产生的高温直接破坏肿瘤细胞,同时释放肿瘤抗原,促进免疫系统识别和攻击肿瘤细胞。但其热扩散范围有限,并受热沉效应影响,可能遗留未

被消融的肿瘤。Kang 等^[15]指出,在肿瘤血供丰富的区域,热能会被周围血液迅速带走,降低局部温度,从而影响治疗效果。随着时间推移,这些残留的肿瘤细胞可能再生长和扩散。¹²⁵I 粒子植入则通过持续放射低能量 X 射线,直接破坏肿瘤细胞 DNA,引发细胞凋亡。Zhang 等^[16]的研究结果显示,通过¹²⁵I 粒子植入治疗肝癌残留病灶,肿瘤完全缓解率可达到 81.8%,这是因为其辐射范围均匀,能够覆盖微波消融遗漏的区域。此外,热消融诱导的肿瘤细胞凋亡可增强抗原呈递细胞如树突状细胞的功能,进而激活特异性 T 细胞反应,¹²⁵I 粒子植入则通过持续放射低剂量辐射直接作用于 DNA^[17-18]。因此,联合治疗策略不仅实现了肿瘤的彻底消融,还通过释放更多肿瘤抗原进一步提高了疾病控制率。

糖类抗原如 CA19-9、CA125 等,是由肿瘤细胞异常合成的糖蛋白或糖脂,其表达与肿瘤的生长显著关联^[19]。在肝转移癌中,肿瘤细胞从原发部位通过血液或淋巴系统转移到肝脏,肿瘤细胞表面的糖类抗原表达增加,导致血液中糖类抗原水平升高。此外,肿瘤细胞的异常分泌和细胞膜完整性的破坏也促进了肿瘤标志物进入血液循环^[20]。本研究治疗后观察组肿瘤标志物水平更低,表明联合治疗对肿瘤细胞的抑制效果更好。这主要归因于¹²⁵I 粒子放射性治疗进一步消除了由于热消融范围限制而遗留的肿瘤组织。Lin 等^[21]指出,肿瘤在肝脏内的生长不仅通过直接扩张对周围正常肝组织造成物理性压迫,还可能通过侵袭性增殖破坏肝细胞和肝组织结构,影响肝脏的正常代谢和解毒功能。此外,肿瘤释放的细胞因子和代谢产物还可引发局部及全身的炎症反应,进一步损伤肝功能。微波治疗的局部热损伤可能导致周围正常肝组织的暂时性损伤,ALT 和 AST 水平暂时性升高。如果治疗影响到胆管,可能会导致胆红素水平升高,表现为黄疸。本研究治疗后患者的肝功能指标比治疗前增加。也有研究表明,¹²⁵I 粒子植入造成的辐射可能对肝组织造成额外损伤。但本研究治疗后两组的肝功能指标无明显差异,说明粒子植入的安全性较高,不会对患者造成额外肝损伤。同时,观察组患者 PFS 的延长也进一步

表 4 治疗前后两组患者肝功能对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	AST(U/L)		ALT(U/L)		TBil(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	39.26±4.52	48.73±5.59*	41.67±7.21	80.85±9.32*	18.42±3.27	22.48±4.02*
观察组	38	39.43±4.65	51.05±5.82*	41.38±7.40	84.14±9.54*	18.19±3.39	23.98±4.81*
<i>t</i> 值		0.162	1.772	0.173	1.521	0.301	1.475
<i>P</i> 值		0.872	0.080	0.863	0.133	0.764	0.144

* 与本组治疗前相比, $P<0.05$

体现了联合治疗的优势,联合治疗通过直接破坏肿瘤细胞,减少肿瘤负荷并增强机体清除残余肿瘤细胞的能力,有效延缓了肿瘤复发进展,提高了患者的长期生存率^[22]。

综上所述,微波消融联合¹²⁵I 粒子植入治疗,可提高巨大肝转移瘤的治疗效果,改善患者肝功能和生存质量。然而,联合治疗方法可能存在高成本、高技术要求和潜在的并发症风险,未来还需通过大规模研究和技术改进,以提升治疗安全性和有效性。

[参 考 文 献]

- [1] 于 军,任东栋,任春玲,等. 对比 PET/MRI 与 PET/CT 检出肝转移瘤效能[J]. 中国医学影像技术, 2021;1609-1613.
- [2] Meng Y, Jiang B, Yan K, et al. Evaluation of the safety and efficacy of ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and liver metastases adjacent to the gallbladder[J]. Int J Hyperthermia, 2023, 40;2182748.
- [3] 高福磊,黄祥忠,王 浩,等. ¹²⁵I 粒子植入治疗寡转移非小细胞肺癌 106 例分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30;1250-1255.
- [4] Zhai Y, Shao Y, Li Q. Case report: a case of radioactive iodine-refractory thyroid cancer accompanying cervical lymph node metastasis treated with US-guided RFA combined with ¹²⁵I seed implantation[J]. Front Oncol, 2022, 12;987484.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9;324.
- [6] 邵梦扬. 实体瘤疗效综合评定标准[A]. 全国第三届中医肿瘤学术年会[C]. 北京:中国中医药学会, 2001;64-66.
- [7] Pang C, Ma Y, Shi W, et al. Prognostic significance of serum tumor markers in various pathologic subtypes of gastric cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2024, 28;694-702.
- [8] Qin S, Wang J, Yuan H, et al. Liver function indicators and risk of hepatocellular carcinoma: a bidirectional mendelian randomization study[J]. Front Genet, 2023, 14;1260352.
- [9] Zhang J, Sun Z, Yuan H, et al. Alternatives to the Kaplan-Meier estimator of progression-free survival[J]. Int J Biostat, 2020, 17;99-115.
- [10] Hoshino T, Naganuma A, Furusawa A, et al. A case of conversion hepatectomy for huge hepatocellular carcinoma with adrenal metastasis and vascular invasion after atezolizumab-bevacizumab treatment[J]. Clin J Gastroenterol, 2022, 15;776-783.
- [11] 王文轩,张福洲,徐晓雪,等. 对比 TACE 联合射频消融与联合微波消融治疗原发性肝细胞癌效果:Meta 分析[J]. 中国介入影像与治疗学, 2023, 20;467-472.
- [12] Tucci C, Trujillo M, Berjano E, et al. Mathematical modeling of microwave liver ablation with a variable-porosity medium approach[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2022;106569.
- [13] Song M, Zhou X, Hou R, et al. CT-guided radioactive ¹²⁵I seeds brachytherapy for lung oligometastases from colorectal cancer: initial results[J]. BMC Cancer, 2024, 24;265.
- [14] Xiao W, Huang H, Zheng P, et al. The CXCL10/CXCR3 pathway contributes to the synergy of thermal ablation and PD-1 blockade therapy against tumors[J]. Cancers (Basel), 2023, 15;1427.
- [15] Kang TW, Lim HK, Cha DI. Percutaneous ablation for perivascular hepatocellular carcinoma: Refining the current status based on emerging evidence and future perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24;5331-5337.
- [16] Zhang H, Wang J, Li W, et al. Microwave ablation combined with ¹²⁵I seed implantation for treatment of residual lesions of liver cancer after TACE[J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18;1392-1396.
- [17] Müller M, Reguzova A, Löffler MW, et al. Orf virus-based vectors preferentially target professional antigen-presenting cells, activate the sting pathway and induce strong antigen-specific t cell responses[J]. Front Immunol, 2022, 13;873351.
- [18] Tan L, Chen Z, Wang W, et al. Analysis of the influencing factors of tumor volume, body immunity, and poor prognosis after ¹²⁵I particle therapy for differentiated thyroid cancer[J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023;8130422.
- [19] Zhu HQ, Wang DY, Xu LS, et al. Diagnostic value of an enhanced MRI combined with serum CEA, CA19-9, CA125 and CA72-4 in the liver metastasis of colorectal cancer[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20;401.
- [20] Vaidya M, Sugaya K. DNA associated with circulating exosomes as a biomarker for glioma[J]. Genes (Basel), 2020, 11;1276.
- [21] Lin J, Rao D, Zhang M, et al. Metabolic reprogramming in the tumor microenvironment of liver cancer[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17;6.
- [22] Zhu W, Zhang X, Yu M, et al. Radiation-induced liver injury and hepatocyte senescence[J]. Cell Death Discov, 2021, 7;244.

(收稿日期:2024-04-15)
(本文编辑:新 宇)