



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.006
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3949.shtml

· 肝肿瘤专题研究 ·

¹²⁵I 放射性粒子治疗原发性肝癌的疗效研究

韦长元, 杨伟萍, 覃庆洪, 卢振盛, 练斌, 向邦德, 欧盛秋, 李挺

(广西医科大学附属肿瘤医院 普通外科, 广西南宁 530021)

摘要

目的: 评价 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗原发性肝癌的临床疗效。

方法: 回顾性分析 2009 年 6 月—2012 年 8 月 84 例接受 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肝癌患者的临床资料。

结果: 84 例患者共植入粒子 3 630 粒, 其中肿瘤 ≤ 3.5 cm 患者平均 17 粒; 肿瘤 > 3.5 cm 患者平均 46 粒, 所有患者均一次性植入成功。患者植入治疗后疼痛明显减轻或消失, 达完全缓解 (CR) 者为 40 例, 部分缓解 (PR) 36 例, 疾病稳定 (SD) 8 例, 总有效率 (CR+PR) 为 90.5%。术后随访 3~45 个月, 患者平均生存率期为 16.5 个月, 1、2 年生存率分别为 64.3%、31.0%。

结论: ¹²⁵I 放射性粒子瘤内植入治疗原发性肝癌疗效确切, 可作为治疗难治性、复发性、转移性肝癌的一种重要选择。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(7):893-897]

关键词

肝肿瘤 / 治疗; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法

中图分类号: R735.7

¹²⁵I radioactive seed implantation for primary liver cancer

WEI Changyuan, YANG Weiping, QIN Qinghong, LU Zhensheng, LIAN Bin, XIANG Bangde, OU Shengqiu, LI Ting

(Department of General Surgery, Affiliated Cancer Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Corresponding author: WEI Changyuan, Email: weicy63@aliyun.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical efficacy of ¹²⁵I radioactive seed implantation in treatment of primary liver cancer.

Methods: The clinical data of 84 liver cancer patients undergoing ¹²⁵I radioactive seed implantation from June 2009 to August 2012 were retrospectively analyzed.

Results: A total of 3 630 seeds were implanted in the 84 patients, with an average of 17 seeds for tumor size equal to or less than 35 cm and an average of 46 seeds for tumor size larger than 35 cm, and all patients were successfully implanted in one session. After implantation, the pain of the patients was relieved or disappeared, complete response (CR) was achieved in 40 cases, partial response (PR) was obtained in 36 cases, stable disease (SD) was seen in 8 cases, and the overall effective rate (CR+PR) was 90.5%. Postoperative follow-up ranged from 3 to 45 months, the average survival time of the patients was 16.5 months, and their 1- and 2-year survival rate was 64.3% and 31.0%, respectively.

Conclusion: Intratumoral ¹²⁵I radioactive seed implantation has demonstrable efficacy, and can be used as an

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划课题资助项目 (桂科攻 10124001A-3)。

收稿日期: 2014-03-26; 修订日期: 2014-06-03。

作者简介: 韦长元, 广西医科大学附属肿瘤医院教授, 主要从事肝癌、乳腺癌的防治方面的研究。

通信作者: 韦长元, Email: weicy63@aliyun.com

alternative treatment modality for refractory, recurrent or metastatic liver cancer.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(7):893-897]

KEYWORDS Liver Neoplasms/therapy; Iodine Radioisotopes; Brachytherapy

CLC number: R735.7

放射性粒子植入术治疗恶性肿瘤是近年新兴治疗手段,可在 B 超、CT 等引导下通过微创方法把放射性粒子植入肿瘤组织,具有疗效确切、创伤小、并发症少等特点。虽然该技术已经广泛应用于临床^[1],但在微创植入治疗肝癌方面其剂量学上却没有一个统一的标准。笔者于 2009 年 6 月—2012 年 8 月对 84 例原发性肝癌病灶进行了 ¹²⁵I 放射性粒子永久性植入治疗,现就其放射剂量学、操作技巧、安全性和近期疗效方面进行评价,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组原发性肝癌 84 例,男 68 例,女 16 例;年龄 27~79 岁,平均 48.2 岁。均为 2009 年 6 月—2012 年 8 月广西肿瘤医院、广州东方医院、广西武警医院收治的患者。临床诊断或细胞学检查确诊为原发性肝癌,其中 BCLC 分期 B 期 10 例, C 期 72 例, D 期 2 例;肝功能 Child-pugh 分级 A 级 54 例, B 级 30 例;肿瘤 ≤ 2 cm 者 3 例, >2~3.5 cm 者 18 例, >3.5~≤ 5 cm 者 39 例, >5 cm 者 24 例,其中最小直径为 1.5 cm,最大直径 6.8 cm;属于外周型肿瘤 46 例,位于肝脏深部肿瘤 38 例,其中位于大血管旁肿瘤 4 例;治疗前 75 例 AFP ≥ 400 ng/mL, 9 例 AFP 为 200~400 ng/mL。术前均未发现胸腔积液或腹水,无远处转移,符合局部植入 ¹²⁵I 放射性粒子治疗原发性肝癌的适应证。

1.2 设备与材料

仪器设备:使用 Picker CT-Twin Flash 扫描,扫描条件为 120 kV,扫描层厚均为 5 mm。计算机治疗计划系统(TPS 系统)为珠海和佳 GR-3000 型放射性粒子治疗计划系统。粒子植入器械:采用 18 G 粒子植入针和枪式植入枪, ¹²⁵I 放射性粒子由上海欣科公司生产,型号为国药准字 H20041350 6711/BT-¹²⁵I。粒子平均能量 27~35 keV,半衰期 59.6 d,放射性活度为 0.8 mCi,初始量率 7 cGy/h,组织穿透能力 1.7 cm。

1.3 治疗与方法

所有接受放射性粒子植入治疗肝癌者均之前

未接受过肝癌手术及 TACE 介入及化疗等其他相关抗肿瘤治疗。植入的 ¹²⁵I 放射性粒子放射活度为 0.8 mCi。术前以 CT 或者 B 超采集病变影像结果,将其影像结果图像输入到 TPS 系统计算所需粒子数目、剂量及空间分布。计划靶区 D90 (90% 靶体积接受的处方剂量)为 35~145 Gy,按间距 0.5~1.0 cm 布源。常规消毒、铺巾,局部浸润麻醉后,根据 CT 或是超声实时引导图像,来调整进针深度以及方向。将 18 G 植入导针自选定穿刺点经皮肤进入肝内,直至针头进入距靶肿瘤远端边缘 1.0~1.5 cm 处,取出针芯,用导针芯将粒子送入导针,取下粒子枪,再用导针芯将粒子推入肝肿瘤内,然后按设定距离自远而近逐步退针,根据治疗计划坐标植入下一粒粒子,直至“播种”完该坐标全部粒子。植入按外周密植、中间疏植的原则进行了布源,对于肿瘤直径 >3.5 cm 的肿块,每个粒子的纵横间距 1.0~1.5 cm,采用 2~4 个进针点;当肿块 ≤ 3.5 cm,采用 1~2 个进针点,作半圆锥状扇形植入粒子,每个粒子的纵横间距 1.0~1.5 cm。术后 1 周内做验证计划,比较术前、术后 D80、D90、D100、(80%、90%、100% 肿瘤体积接受的处方剂量)、V90、V100、V150、(计划靶区接受 90%、100%、150% 处方剂量的体积百分比)、mPD (最小周边剂量)、Dmean (平均吸收剂量)及 PTV 体积各组数据差异。

1.4 疗效评价

术后随访,每月常规了解患者的生存情况、临床症状及治疗相关并发症,定期复查肝功能、AFP,测定术前及术后 3、6 个月 AFP 值进行比较。

治疗后 3 个月内每个月复查 B 超、CT,判定粒子植入治疗肿瘤的效果。此后则 3 个月或半年复查 1 次,按照 RECIST (2009) 制定的可测量病变评估标准,判断疗效。分别测量术前及术后 3、6、12 个月的肿瘤体积并进行比较。计算公式为: $V = ab^2/2$ (V = 体积, a = 肿瘤长径, b = 肿瘤短径),各径线均采用 CT 图像游标卡尺由 2 名放射科医师测量为准。

根据术后 3 个月复查腹部增强 CT、AFP 值的情况判断肿瘤坏死情况,计算肿瘤完全坏死率。肿

瘤完全灭活的判断标准为 AFP 值降至 10 ng/mL 以下,腹部增强 CT 扫描未见肿瘤强化。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS 16.0 统计分析软件包进行分析。所有变量均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。对术前及术后 3、6、12 个月的肿瘤体积用随机区组设计的方差分析检验;患者术前,术后 3、12 个月的 AFP 值行配对 *t* 检验, Kaplan-Meier 生存曲线分析患者的生存时间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义的界值。

2 结果

2.1 粒子植入情况

本组 84 例共植入粒子 3 630 粒,最多植入 100 粒,最少 22 粒,其中肿瘤大小 ≤ 3.5 cm 病例平均 17 粒;肿瘤 > 3.5 cm 者平均 46 粒,所有患者均一次性植入成功,术后剂量 TPS 验证均达到 TPS 要求。

2.2 术后剂量验证

本组 84 例患者术后 1 周行 CT 或 B 超检查,将最终图象传送到治疗计划系统,行术后剂量验证。根据患者的剂量体积直方图得出病变靶区的实际受量。术前与术后 D80、D90、V150、mPD、Dmean、PTV 体积差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),而 D100、V90、V100 差

异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 疗效评价及生存率统计

2.3.1 一般情况 术后所有患者临床症状均较术前缓解。一般状况改善,食欲增加,肝区疼痛好转,乏力好转,睡眠改善,所有患者治疗后 karnofsky (KPS) 评分均在 80 分以上。术后胆红素 (TBIL)、转氨酶 (ALT) 较术前短时间明显升高,3 周后逐渐降低 (表 1)。

2.3.2 AFP 值变化 术前 84 例患者 AFP 值均不同程度增高。术后 1~6 个月,84 例患者中 AFP 不同程度下降 75 例 (89.3%)、无变化 5 例 (6.0%),升高 4 例 (4.8%)。AFP 转阴 18 例,明显下降为 37 例。术后 6 个月平均 AFP 水平较术前明显降低 ($P < 0.05$) (表 1)。

2.3.3 肿瘤体积变化 本组 84 例患者 84 个病灶中,达完全缓解 (CR) 者为 40 例,部分缓解 (PR) 为 36 例,疾病稳定 (SD) 为 8 例,总有效率为 90.5% (CR+PR)。术前和术后 3、6、12 个月的肿瘤体积分别为 (72.32 ± 18.45) cm^3 、(51.22 ± 17.33) cm^3 、(32.43 ± 11.56) cm^3 以及 (12.67 ± 8.76) cm^3 ,术后与术前比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 1)。

2.3.4 肿瘤完全坏死率 随访 6 个月后,本组总共 84 个肿瘤病灶中有 28 个病灶出现完全坏死,完全坏死率为 33.3% (表 1)。

表 1 患者治疗前后各指标比较

Table 1 Comparison of the associated parameters of the patients before and after treatment

时间	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	AFP (ng/mL)	肿瘤平均体积 (cm^3)	完全坏死数量 [n (%)]
治疗前	37.53 ± 9.86	57.87 ± 9.12	337.46 ± 56.32	72.32 ± 18.45	0 (0)
治疗后	26.13 ± 7.18	35.56 ± 6.21	87.65 ± 11.63	51.22 ± 17.33	28 (33.3)
<i>P</i>	0.021	0.014	0.000	0.003	0.000

2.3.5 生存分析 术后随访 3~45 个月,平均随访 24 个月。7 例患者失访,患者中位生存期为 12 个月,平均生存期 16.5 个月 (图 1); 1、2 年的生存率分别为 64.3%、31.0%。

2.4 并发症

84 例患者术后均有不同程度的肝功能损害。肝功能损害程度与放射性损伤、化疗药物损害的程度有关。经积极护肝治疗 1~2 周可恢复;术后因肝功能严重损害于 3 个月内死亡 1 例。无大出血、胆瘘和胰瘘等严重并发症。

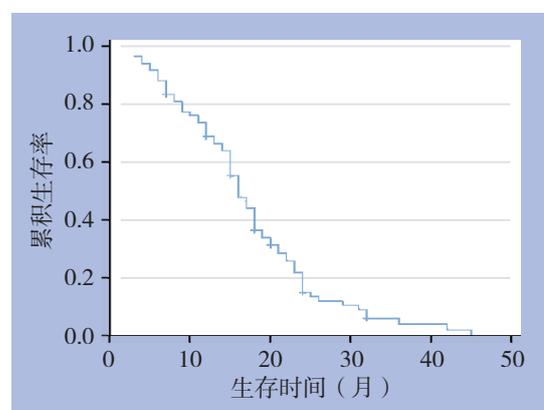


图 1 患者放 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗后生存曲线图

Figure 1 Survival curve of the patients after ¹²⁵I radioactive seed implantation

3 讨 论

原发性肝癌是我国的一种常见的恶性肿瘤，多数患者就诊时已发展至中晚期，其手术切除率仅为 20% 左右，而术后 1 年复发率高达 20%~60%，长期生存率低^[2]。所以寻求新的综合治疗措施，是提高肝癌患者生存率的有效途径。

放射性粒子植入术治疗肝癌是目前综合治疗的最新手段之一，其治疗肝癌的适应证为：(1) 未经治疗的原发癌、局部或区域性癌症的延伸扩散部分，特别是累及重要组织，难以手术切除、复发性或转移性癌症；(2) 肝功能明显损害，不适宜行肝切除术者；(3) 肿瘤直径 7 cm 以下，或超过 7 cm 以上，病情允许，可分次进行；(4) 有多处转移及侵犯范围较广，病情稳定，无重要器官功能不全，KPS 评分 >50，估计生存期 6 个月以上；(5) 局部症状严重，患者有较大痛苦，虽有远处转移，也可植入粒子；(6) 不愿意接受手术治疗者；(7) 肝切除术后复发的癌灶，不适宜或患者不愿意接受再次肝切除者等^[3-8]。

¹²⁵I 粒子植入为治疗难治性、复发性、转移性肝癌的治疗提供了新方法。李拥军等^[5]研究发现 ¹²⁵I 粒子植入治疗难治性肝癌总有效率 72.7%。李奎等^[6]研究发现 ¹²⁵I 粒子植入治疗肝癌及其转移瘤的治疗有效率为 71.1%，局部控制率为 81.5%，疼痛缓解率为 72.7%。宋琳等^[7]通过放射性 ¹²⁵I 粒子植入联合中药肝复方治疗原发性肝癌，有效率为 73%。王秀平等^[8]在 CT 引导下 ¹²⁵I 粒子治疗中晚期肝癌，患者肿瘤局部均无明显进展，近期总有效率为 70%，所有患者均无明显并发症。本组患者经 ¹²⁵I 粒子治疗均未发生手术相关死亡。84 例肝癌患者在治疗后症状均有所缓解；84 例患者 84 个病灶中，达 CR 者为 40 例，PR 为 36 例，SD 为 8 例，总有效率为 90.5%。术后胆红素与转氨酶水平经短暂升高后明显降低。术后 1~6 个月，89.3% (75/84) 患者 AFP 不同程度下降，AFP 转阴 18 例，明显下降为 37 例，平均 AFP 水平较术前明显降低。患者中位生存期为 12 个月，平均生存期 16.5 个月，1、2 年的生存率分别为 64.3%、31.0%。但是 ¹²⁵I 粒子植入治疗是内放疗的一种，与外放疗一样，在治疗前应制定详细的治疗计划，以使肿瘤靶区均能够得到给定的剂量。因此，粒子植入必需用 TPS 制定计划和计算剂量。放射治疗效果很大程度上取决于靶区照射剂量能否达到根治性剂量，而肿瘤根治剂量与计划剂量的误差可以在 $\pm 5\%$ ，否则影响

肿瘤治疗效果且易出现并发症^[9]。

通过 TPS 制定三维治疗计划的剂量是根治剂量，能够最大程度的减少剂量误差。但粒子植入受经验、技术水平，病灶的不规则性和生长部位等的影响，植入粒子的实际分布情况也有可能和植入前计划的设计有所差别，很难达到 TPS 系统的要求。鉴于肝细胞对放射剂量耐受性差，而全肝的耐受剂量仅 30 Gy，超过 35 Gy 会产生严重的放射性肝损伤，这是限制肝癌常规放疗的原因之一。本研究选用发射出 γ 射线，射线半径为 1.7 cm，半衰期为 59.6 d 的 ¹²⁵I 放射性粒子，当 ¹²⁵I 粒子植入到肿瘤病灶时，在 ¹²⁵I 半衰期内，局部组织吸收剂量可达 160~180 Gy，从而杀灭肿瘤。而正常组织对射线的作用则受 ¹²⁵I 粒子剂量与半径平方呈反比定律的影响，随距离的增加迅速衰减，因此正常组织器官吸收剂量很少。故有规则的布源，使得放射性粒子局限于肿瘤病灶内既达到了治疗肿瘤，又保护正常组织的目的^[4]。根据 ¹²⁵I 放射性粒子射线特点和剂量分布的要求，粒子植入的间距应为 1.0~1.5 cm，以期保证肿瘤组织内达到足够的放射治疗剂量。本研究达到 CR 的 40 例患者中，肿瘤病灶主要位于肝脏的右叶，而且肿瘤大小均小于 3.5 cm，因此粒子植入过程中能够在 B 超或者 CT 引导下通过 1 个或者相邻的 2 个肋间隙的 1~3 个穿刺点准确地按照植入前的 TPS 计划进行定点植入，从而使肝脏肿瘤接受的 ¹²⁵I 粒子的照射剂量分布均匀，同时周边的正常肝脏组织未受到高剂量的照射导致严重并发症，这也是本组肝癌治疗效果好的原因。

在疗效评价为 PR、SD 的 44 例患者中，肿瘤病灶的大于 3.5 cm，最大可达 6.8 cm。理论上肿瘤体积较大者，用模板进行种植 ¹²⁵I 粒子应该更易达到合理剂量。本组中有 1 例肿瘤体积为 6.8 cm × 6.6 cm × 6.0 cm，肿瘤在肋弓下可明显触及，用模板进行种植 ¹²⁵I 粒子后，术后 3 年无复发征象（图 2）。但由于肝脏的解剖结构的特殊性，病灶生长的不规则性，进针点受肋骨的影响，且大部分肝癌往往近靠重要脉管生长，担忧 ¹²⁵I 粒子毁损脉管而出现严重并发症，所以对于大肝癌种植 ¹²⁵I 粒子不能象小肝癌那样容易布源，也难完全达到术前 TPS 计划的布源要求，致使肿瘤很难得到均匀的照射剂量及匹配剂量。除剂量因素外，¹²⁵I 粒子对大肝癌疗效欠缺也与肝癌为“双重供血”有关，大肝癌周围更加富含营养供血的血管，使“富血供”肝癌有效消耗 ¹²⁵I 粒子照射剂量，所以出现 PR、SD 而不是 CR。



图2 患者治疗前后CT图像 A: 治疗前; B: 植入¹²⁵I放射性粒子后8个月; C: 植入¹²⁵I放射性粒子后36个月

Figure 2 CT images of a patient before and after treatment A: Pretreatment CT image; B: CT image at 8 months after ¹²⁵I radioactive seed implantation; C: CT image at 36 months after ¹²⁵I radioactive seed implantation

¹²⁵I粒子治疗肿瘤疗效受剂量影响,而剂量又与粒子的布源和排列有关。尽管植入前虽然有TPS制定计划和计算剂量,但实际分布情况也有可能和植入前计划的设计有所差别,这可以通过术后剂量验证。这一般在术后即刻或是1周内进行,若是超过2周或是更长的时间,因放射线杀死肿瘤细胞使病变缩小,导致粒子的集聚或稀疏。故通过术后验证与植入前计划比较可准确评价植入剂量,并且可以于剂量不足的区域补植粒子,能使肝脏肿瘤接受的¹²⁵I粒子的照射剂量分布均匀,同时尽可能使周边的正常肝脏组织免受高剂量的照射导致严重并发症。在超声引导下,可较准确把¹²⁵I放射性粒子植于瘤体内,并可避免把¹²⁵I粒子植入肝内脉管,即使¹²⁵I粒子“零距离”与血管接触,在正常剂量的¹²⁵I粒子对血管的放射性损伤也属可逆性^[10-13]。所以,植入¹²⁵I放射性粒子治疗肝癌应该是安全的。本组患者均无肝内出血、胆瘘,粒子迁移和放射性肝炎等严重并发症。仅有8例患者出现一过性转氨酶增高。未发现危及生命的严重并发症,显示了这一治疗方法的安全性。相信随着研究的深入,¹²⁵I粒子植入治疗肝癌的方法、技术与匹配剂量的进一步完善,微创下植入¹²⁵I治疗难治性、复发性、转移性肝癌的将成为又一种安全有效的肝癌治疗方法。

参考文献

- [1] 王俊杰,庄永志.放射性粒子近距离治疗肿瘤[J].中国微创外科杂志,2001,1(3):187-191.
- [2] Ikai I, Arai S, Kojiro M, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey[J]. Cancer, 2004, 101(4):796-802.

- [3] 李挺,姚波,韦长元,等.微创植入放射性粒子近距离治疗肿瘤的临床研究[J].微创医学,2006,1(2):78-81.
- [4] 申文江.放射性粒子植入的现状与进展[J].中国微创外科杂志,2007,7(2):118-119.
- [5] 李拥军,张卫华,黄洪华,等.放射性¹²⁵I粒子植入治疗难治性肝癌的临床应用[J].南通大学学报:医学版,2012,32(5):396-398.
- [6] 李奎,张福君,吴沛宏,等.原发性肝癌及肝外转移瘤的¹²⁵I粒子植入治疗[J].中国肿瘤临床,2007,34(23):1351-1353.
- [7] 宋琳,陈孟溪.放射性¹²⁵I粒子植入联合肝复方治疗原发性肝癌30例[J].江西中医药,2013,44(4):41-42.
- [8] 王秀平,邵成伟,田为中.CT引导下¹²⁵I放射性粒子植入治疗中晚期肝癌效果研究[J].实用医学影像杂志,2012,13(4):250-253.
- [9] 吕进,曹秀峰.碘-125粒子植入治疗肝细胞癌的剂量学[J].世界华人消化杂志,2008,16(29):3295-3298.
- [10] Wohlgenuth WA, Leissner G, Wengenmair H, et al. Endovascular brachytherapy in the femoropopliteal segment using ¹⁹²Ir and ¹⁸⁸Re[J]. Cardiovascular and Interventional Radiology, 2008, 31(4):698-708.
- [11] 杨伟萍,姚波,韦长元,等.超声引导下¹²⁵I放射性粒子植入治疗原发性肝癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(12):928-930.
- [12] 卢鸣剑,张福君,张亮,等.放射性粒子¹²⁵I对兔股动脉放射性损伤的实验研究[J].中国微创外科杂志,2007,7(2):134-135.
- [13] 韦长元,李挺,杨伟萍,等.放射性粒子¹²⁵I对兔大血管放射性损伤的实验研究[J].外科理论与实践,2006,11(1):59-60.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:韦长元,杨伟萍,覃庆洪,等.¹²⁵I放射性粒子治疗原发性肝癌的疗效研究[J].中国普通外科杂志,2014,23(7):893-897. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.006

Cite this article as: WEI CY, YANG WP, QIN QH, et al. ¹²⁵I radioactive seed implantation for primary liver cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(7):893-897. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.006