

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.007

TACE 联合¹²⁵I 粒子植入治疗原发性肝癌合并肝外转移的疗效分析^{*}

朱 超,刘会春,胡小四,庞 青,周 磊[△],陈石磊
蚌埠医学院第一附属医院肝胆外科,安徽蚌埠 233000

摘 要:**目的** 探讨经动脉化疗栓塞术(TACE)联合¹²⁵I 粒子植入治疗原发性肝癌合并肝外转移的安全性、有效性及影响生存时间的因素。**方法** 选取 2011 年 11 月至 2018 年 5 月在该院行 TACE 联合¹²⁵I 粒子植入治疗原发性肝癌合并肝外转移的患者 39 例,进行回顾性分析,评价其安全性、有效性并分析影响患者生存时间的因素。**结果** 39 例患者中,8 例完全缓解(CR),20 例部分缓解(PR),5 例病灶稳定(SD),6 例进展(PD),总有效率为 71.7%(28/39)。均无严重并发症,无围术期死亡。中位生存时间为 19.0 个月。3、6、12、24 个月累计生存率分别为 97.4%、84.6%、61.5%、38.5%。**结论** TACE 联合¹²⁵I 粒子植入治疗原发性肝癌合并肝外转移安全有效,疗效显著,有一定临床价值。

关键词:经动脉化疗栓塞术;¹²⁵I 粒子; 肝细胞性肝癌; 肝外转移

中图法分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)14-1969-03

Curative effect analysis of TACE combined with ¹²⁵I seed implantation for hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis^{*}

ZHU Chao, LIU Huichun, HU Xiaosi, PANG Qing, ZHOU Lei[△], CHEN Shilei
Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu
Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China

Abstract: Objective To discuss the safety, effectiveness and factors affecting survival time of transcatheter arterial chemoembolization embolization(TACE) Combined with ¹²⁵I seed implantation for hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. **Methods** Retrospectively assessed the 39 patients who had accepted the therapy of TACE combined with ¹²⁵I seed implantation for hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis in the hospital from November 2011 to May 2018 to evaluate the therapy's safety and effectiveness and analysis the factors affecting the survival time of patients. **Results** Among the 39 patients, there were 8 complete remission cases, 20 partial remission cases, 5 stable cases and 6 progressive cases, and the total effective rate is 71.7% (28/39). There were no serious complications or perioperative death. The median survival time is 9 months. The survival rates of the third month, the sixth month, the twelfth and the twenty-fourth month were 97.4%, 84.6%, 61.5% and 38.5% respectively. **Conclusion** TACE Combined with ¹²⁵I seed implantation for hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis is safe and effective, especially in clinical effect, and has certain clinical value.

Key words: transcatheter arterial chemoembolization embolization; ¹²⁵I seed; hepatocellular carcinoma; extrahepatic metastasis

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤,我国最新统计数据表明,原发性肝癌的 5 年相对生存率较低,仅为 12.1%,男性患者较女性多见,男女比例约为 3.5 : 1^[1]。随着治疗手段及水平的不断提升,原发性肝癌患者的生存效益得到了明显改善,但部分患者合并肝外转移导致其预后较差。原发性肝癌合并肝外转移一般呈多发且患者处于肝癌晚期,手术治疗不能有效

控制肿瘤的进展,化疗效果亦不佳,所以需要使用其他的治疗方式。对于不能使用手术切除治疗的中晚期肝癌患者,经动脉化疗栓塞术(TACE)是主要的治疗方式之一^[2]。¹²⁵I 粒子植入治疗恶性肿瘤已有 100 多年历史,¹²⁵I 粒子近距离照射肿瘤的疗效显著,近年来已成为一种新的微创治疗方式^[3]。笔者回顾性分析了 2011 年 11 月至 2018 年 5 月在本院行 TACE 联

^{*} 基金项目:安徽省科技攻关基金项目(1501041155);蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycxz1924)。

作者简介:朱超,男,在读硕士研究生,主要从事肝胆胰脾肿瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:13855279518@163.com。

合¹²⁵I 粒子植入治疗原发性肝癌合并肝外转移的患者 39 例,旨在评价其安全性、有效性并分析影响患者预后的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2011 年 11 月至 2018 年 5 月本院采用 TACE 联合¹²⁵I 粒子植入治疗的原发性肝癌合并肝外转移的 39 例患者纳入研究。纳入标准:(1)临床诊断为原发性肝癌合并肝外转移[根据病史、血清甲胎蛋白(AFP)水平,超声、CT、MRI、PET-CT 等];(2)凝血功能基本正常($PT \leq 17.0$ s),无出血倾向;(3)无严重肝肾功能不全。排除标准:(1)近期有消化道出血;(2)穿刺路径上有较大支气管、大血管;(3)大量腹水。男 32 例,女 7 例;年龄 41~78 岁,平均(57.4 ± 10.5)岁;肝外单发转移灶 36 例(19 例肺转移、9 例骨转移、4 例腹膜后转移、3 例肾上腺转移、1 例胸壁转移),肝外多发转移灶 3 例(2 例肺转移伴颈部转移、1 例骨转移伴腹膜后转移);AFP ≥ 400 ng/mL 16 例,AFP < 400 ng/mL 23 例;肝功能 Child-Pugh A 级 28 例,B 级 11 例;转移灶 ≥ 5 cm 15 例, < 5 cm 的 24 例。39 例患者均顺利完成 TACE 及 CT 引导下¹²⁵I 粒子植入。TACE 次数:1~16 次,平均 4.0 次;¹²⁵I 粒子植入次数:1~5 次,平均 1.4 次;¹²⁵I 粒子植入总数:5~215 粒,平均 45.6 粒。

1.2 仪器 (1)GE 公司数字减影血管造影(DSA)机,(2)18G 穿刺针,(3)¹²⁵I 粒子,放射活度为 0.5~0.8 mci/粒,半衰期为 59.43 d,(4)高压注射器,(5)西门子 32 排 CT 机。

1.3 方法 TACE:常规消毒、铺巾,采用 Seldinger 技术穿刺股动脉,在 DSA 透视下将 5F 造影导管送至腹腔干,明确肿瘤供血动脉,且无肝动静脉瘘后进行灌注化疗及栓塞。经导管缓慢推注 4 mg 雷替曲塞,在 10~20 mL 碘化油中混合 30 mg 多柔比星缓慢推注后对肿瘤供血动脉进行栓塞。¹²⁵I 粒子植入:根据 CT、MRI 对转移瘤大小和形态的测量,采用放射性粒子植入系统(TPS)制订术前计划和剂量,获得穿刺位置和粒子数。CT 扫描确定第一穿刺点,以 18G 套管针穿刺肿瘤,两针间距 1~1.5 cm,经两穿刺针分别植入放射性¹²⁵I 粒子。植入成功后,再次进行 CT 扫描,观察粒子植入情况,判断是否需要补植。术后给予止血、止痛、吸氧、监测血压。

1.4 评价标准^[4] 在¹²⁵I 粒子植入术后 1 月余行影像学检查。(1)完全缓解(CR):治疗后影像学未发现肿瘤低密度灶;(2)部分缓解(PR):治疗后影像学提示肿瘤体积缩小 $> 50\%$;(3)病灶稳定(SD):治疗后影像学提示肿瘤无任何改变;(4)进展(PD):治疗后影像学提示肿瘤体积增大 $> 25\%$ 。总有效率=(CR+PR)/

总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计分析。采用 K-M 生存曲线及单因素、多因素 Cox 模型进行预后分析,检验标准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 疗效 CR、PR、SD、PD 分别为 8、20、5、6 例,总有效率为 71.7%(28/39)。中位生存时间为 19.0 个月,3、6、12、24 个月的累计生存率分别为 97.4%、84.6%、61.5%、38.5%,见图 1。

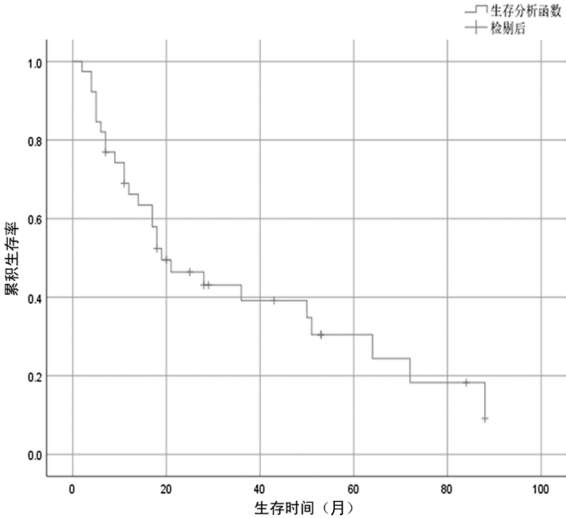


图 1 生存曲线

2.2 不良反应 TACE 术后,25.6%(10/39)的患者出现疼痛,20.5%(8/39)的患者出现恶心呕吐,15.4%(6/39)的患者出现发热;¹²⁵I 粒子植入术后有 33.3%(13/39)的患者出现疼痛,12.8%(5/39)的患者出现发热,2.6%(1/39)的患者出现咳血痰;予以对症处理后均好转;无围术期死亡病例,无气胸、肝脓肿、腹腔大出血等术后严重并发症。

2.3 预后因素分析 共纳入性别、年龄、AFP 等 6 个因素,单因素分析显示:AFP ≥ 400 ng/mL 和 Child-Pugh 分级 B 级是影响患者生存时间的因素,见表 1。对上述两个因素进行 Cox 多因素回归模型分析:AFP ≥ 400 ng/mL 和 Child-Pugh 分级 B 级是影响患者预后的独立危险因素,HR 分别为 3.181(95%CI: 1.335~7.581, $P = 0.009$)、3.575(95%CI: 1.358~9.408, $P = 0.010$)。

表 1 影响患者预后的单因素分析

变量	HR(95%CI)	P
性别(男/女)	1.186(0.404~3.483)	0.756
年龄(≥ 55 / < 55 岁)	1.334(0.610~2.921)	0.471
AFP(≥ 400 / < 400 ng/mL)	2.202(1.008~4.814)	0.048
Child-Pugh 分级(B/A)	2.444(1.059~5.640)	0.036
转移灶大小(≥ 5 / < 5 cm)	1.224(0.969~1.547)	0.090
转移灶数量(单/多发)	2.537(0.736~8.745)	0.140

3 讨 论

对于不可采用切除术治疗的原发性肝癌患者, TACE 常作为姑息性治疗方案之一。TACE 是将导管插入原发性肝癌的主要供血动脉中, 注入特定的化疗药物及碘化油乳剂, 化疗药物起拮抗作用, 其浓度在肿瘤部位增高, 可直接杀死癌细胞, 造成肿瘤坏死, 降低肿瘤生长速度。碘化油与化疗药物混合除了可以栓塞动脉, 阻断肿瘤血供外, 也可使化疗药物缓慢释放, 诱导肿瘤细胞凋亡。¹²⁵I 粒子植入是一种微创靶向治疗技术。HE 等^[5]采用¹²⁵I 粒子治疗原发性肝癌的肝外淋巴结转移灶, 12 个月和 24 个月累计生存率分别为 64.3%、43.4%, 与本研究结果相似。李科等^[6]采用 TACE 联合洛铂治疗晚期肝癌肺转移, 总有效率 20.45%, 明显低于本研究(71.7%)。BERGER 等^[7]研究表明仅接受索拉非尼治疗的肝癌合并肝外转移的患者, 中位生存时间为 7.4 个月, 同样明显低于本研究(19.0 个月)。¹²⁵I 释放的 γ 射线主要作用于肿瘤细胞中的乏氧细胞, 诱发不同细胞周期中的乏氧细胞 DNA 双螺旋断裂, 导致其永久损伤, 不可修复^[8]。¹²⁵I 近距离照射具有局部剂量高, 放射强度小, 有效距离短等优势; 与外照射相比, 肿瘤靶区具有较高放射剂量, 能有效减少肿瘤再增殖的风险; 放射剂量会随距离放射源距离的增加而迅速下降, 可以有效保护周围组织脏器, 减少并发症^[9]。因¹²⁵I 释放低能量射线, 为减少对陪护及医务人员的辐射损伤, 陪护人员应尽量与患者保持 1 m 以上的距离; 医务人员近距离操作时应在粒子植入部位覆盖含铅橡胶布或穿铅衣。TACE 及¹²⁵I 粒子植入术后, 部分患者出现疼痛、发热等不适症状, 经对症处理后均好转。无术后严重并发症及围术期死亡病例, 说明此治疗手段是安全可行的。

本研究发现术前 AFP ≥ 400 ng/mL 和 Child-Pugh 分级 B 级是影响患者生存时间的独立危险因素, 肿瘤大小不影响患者生存时间。中国原发性肝癌诊治指南支持血清 AFP 作为原发性肝癌的早期筛查手段^[10]。AFP 水平是原发性肝癌的重要预后因素^[11], Child-Pugh 分级影响原发性肝癌伴骨转移患者的预后^[12], 与本研究结果一致; 肿瘤大小也影响肝癌伴骨转移患者的预后^[12], 与本研究结果不一致。本研究病例数较少, 研究设计为回顾性研究, 无对照组, 因此结果可能存在一定的偏移, 需扩大样本量并行多中心随机对照研究。

总之, TACE 联合¹²⁵I 粒子植入治疗原发性肝癌合并肝外转移安全、有效, 具有疗效显著, 创伤小, 患者生存率高等优点, 值得临床推广应用。

参考文献

[1] 陈清, 崔富强, 樊静, 等. 中国肝癌一级预防专家共识(2018)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2090-2097.

[2] 司增梅, 钱晟, 刘嵘, 等. 微波消融同步联合 TACE 治疗大肝癌和巨块型肝癌的临床疗效分析[J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(5): 563-568.

[3] ZHANG L, LU J, WANG Z, et al. Clinical efficacy of computed tomography-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced spinal metastatic tumors[J]. Onco Targets Ther, 2015, 9(1): 7-12.

[4] 刘群铁, 李恩孝, 杨广宁. TACE 联合¹²⁵I 粒子植入对原发性肝癌的治疗价值分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(92): 7-8.

[5] HE C, LIU Y, LI Y, et al. Efficacy and safety of computed tomography-guided ¹²⁵I brachytherapy for lymph node metastatic from hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(4): 754-759.

[6] 李科, 孔轶. 进口碘化油 TACE 联合洛铂治疗晚期肝癌肺转移的临床疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(2): 244-246.

[7] BERGER Y, SPIVACK J H, HESKEL M, et al. Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: predictors of long-term survival[J]. J Surg Oncol, 2016, 114(4): 469-474.

[8] QIN Q H, HUANG B S, TAN Q X, et al. Radiobiological effect induced by different activities of (125) I seed brachytherapy in a hepatocellular carcinoma model[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5260-5267.

[9] 申文江. 放射性粒子植入的创新性临床研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(2): 1-3.

[10] ZHOU J, SUN H C, WANG Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China(2017 Edition)[J]. Liver Cancer, 2018, 7(3): 235-260.

[11] WU G, WU J, PAN X, et al. Racial disparities in alpha-fetoprotein testing and alpha-fetoprotein status associated with the diagnosis and outcome of hepatocellular carcinoma patients[J]. Cancer Med, 2019, 8(15): 6614-6623.

[12] KIM S, CHOI Y, KWAK D W, et al. Prognostic factors in hepatocellular carcinoma patients with bone metastases [J]. Radiat Oncol J, 2019, 37(3): 207-214.