

论 著

CT引导下¹²⁵I粒子植入联合TACE+射频消融治疗肝包膜下小肝癌的价值*王健庄¹ 崔创撑^{2,*}

1.三二〇一医院核医学科(陕西 汉中 723000)

2.西安市第九医院放射医学科

(陕西 西安 710054)

【摘要】目的 探讨计算机断层扫描(CT)引导下放射性¹²⁵I粒子植入联合肝动脉化疗栓塞(TACE)+射频消融治疗肝包膜下小肝癌的价值。**方法** 选取2020年1月-2022年2月收治的80例肝包膜下小肝癌患者,随机分为观察组和对照组各40例,对照组采用TACE+射频消融术治疗,观察组在对照组的基础上采用CT引导下¹²⁵I粒子植入治疗,比较两组客观缓解率(ORR)、肝功能[谷丙转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TBil)]、血清肿瘤标志物[甲胎蛋白(APF)、癌胚抗原(CEA)]、不良反应以及无进展生存率。**结果** 观察组ORR高于对照组(85.00% vs 62.50%, $\chi^2=5.230$, $P<0.05$);两组ALT、AST、TBil水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组APF、CEA水平低于对照组($t=7.616$; $t=8.938$, $P<0.05$);两组不良反应水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组1年无进展生存率为80.00%,高于对照组的50.00%(Log Rank $\chi^2=7.487$, $P<0.05$)。**结论** CT引导下¹²⁵I粒子植入联合TACE+射频消融治疗肝包膜下小肝癌的疗效显著,可有效降低血清肿瘤标志物水平,提高无进展生存率,且安全性较好。

【关键词】 小肝癌;放射性¹²⁵I粒子;
肝动脉化疗栓塞;射频消融术

【中图分类号】R735

【文献标识码】A

【基金项目】陕西省重点研发计划项目
(2021SF-044)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.02.035

Value of CT-guided ¹²⁵I Seed Implantation Combined with TACE+ Radiofrequency Ablation in the Treatment of Subcapsular Small Liver Cancer*WANG Jian-zhuang¹, CUI Chuang-cheng^{2,*}.

1.Department of Nuclear Medicine, 3201 Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi Province, China

2.Department of radiology, the Ninth Hospital Of Xi'an, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of computed tomography (CT)-guided radioactive ¹²⁵I seed implantation combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) + radiofrequency ablation in the treatment of subcapsular small liver cancer. **Methods** A total of 80 patients with subcapsular small liver cancer were enrolled as the research objects between January 2020 and February 2022. They were randomly divided into observation group and control group, 40 cases in each group. The control group was treated with TACE+ radiofrequency ablation, while observation group was additionally treated with CT-guided ¹²⁵I seed implantation. The objective remission rate (ORR), liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil)], serum tumor markers [alpha-fetoprotein (APF), carcinoembryonic antigen (CEA)], adverse reactions and progression-free survival (PFS) were compared between the two groups. **Results** The ORR in observation group was higher than that in control group (85.00% vs 62.50%, $\chi^2=5.230$, $P<0.05$). There was no significant difference in ALT, AST or TBil between the two groups ($P>0.05$). After treatment, APF and CEA in observation group were lower than those in control group ($t=7.616$; $t=8.938$, $P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The 1-year progression-free survival rate in observation group was higher than that in control group (80.00% vs 50.00%, Log Rank $\chi^2=7.487$, $P<0.05$). **Conclusion** The curative effect of CT-guided ¹²⁵I seed implantation combined with TACE+ radiofrequency ablation is significant on subcapsular small liver cancer, which can effectively reduce levels of serum tumor markers and improve progression-free survival rate, with good safety.

Keywords: Small Liver Cancer; Radioactive ¹²⁵I Seed; Transcatheter Arterial Chemoembolization; Radiofrequency Ablation

肝癌是中国高发的恶性肿瘤之一,其早期无明显症状,中晚期才会出现肝脏疼痛、发热、乏力等症状^[1]。肝癌的发生与饮酒、病毒性肝炎、食用发霉食物、遗传等均有一定的相关性^[2-3]。肝动脉化疗栓塞(TACE)、射频消融和微波消融是肝癌局部治疗的主要方法。研究显示,TACE联合局部放疗可有效杀灭肿瘤细胞,提高肿瘤控制率和生存获益,且不增加毒性^[4]。但对于特殊部分小肝癌,如肝门、胃肠、膈肌、心脏、肝包膜下肝癌结节,TACE联合射频消融治疗仍存在着临床疗效有限、复发率高等问题^[5-6]。计算机断层扫描(CT)引导下¹²⁵I粒子植入是一种靶向放疗方法,目前,放射性¹²⁵I粒子植入已广泛应用于肺癌、前列腺癌、骨癌等肿瘤的治疗^[7-8]。本研究分析CT引导下¹²⁵I粒子植入联合TACE+射频消融治疗肝包膜下小肝癌的临床价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年2月收治的80例肝包膜下小肝癌患者作为研究对象。

纳入标准:符合原发性肝癌诊断标准^[9],单个病灶直径 ≤ 5 cm或2~3个病灶均 ≤ 3 cm,且肝癌肿块边缘距离肝脏包膜 <1 cm;患者知情并签署同意书;Child-Pugh分级A~B级。排除标准:原发性肝癌发生转移;肝癌破裂出血;合并其它肿瘤;严重心、肺、肾部疾病;认知障碍或精神疾病。随机分为观察组和对照组各40例,观察组年龄34~79岁,平均 (57.56 ± 7.28) 岁;男31例,女9例;Child-Pugh分级:A级18例,B级22例;单发病灶11例,多发病灶29例。对照组年龄33~79岁,平均 (58.91 ± 7.73) 岁;男26例,女14例;Child-Pugh分级:A级15例,B级25例;单发病灶7例,多发病灶33例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组采用TACE+射频消融术治疗。TACE:采用Seldinger法由右侧股动脉穿刺插管,行DSA造影,明确病灶的具体情况。将微导管插入肿瘤主要供血动脉后,缓慢注入氟脲苷(国药准字H20058002,广东岭南制药)0.5g和奥沙利铂(国药准字H20103275,扬子江药业)100mg,再注入碘化油15~20mL和表柔比星10~20mg混合乳化剂,再次造影,确认肿瘤血供被阻断后退出导管。TACE术后2周以后,进行射频消融术治疗。采用美国RITA1500型射频治疗仪,先行腹部CT增强扫描,根据病灶的大小和位置确定穿刺点、穿刺角度以及穿刺深度,并进行标记,确保消融范围 $>$ 肿瘤边缘0.5~1.0cm。在CT引导下将射频消融针经皮穿刺至肿瘤边缘,依据肿瘤体积选择消融时间,必要时采取多点叠加治疗。观察组在此基础上联合CT引导下¹²⁵I粒子植入治疗:于射频消融术后2~3d植入¹²⁵I粒子,使用珠海和佳HGGR-3000型放射性粒子治疗计划系

【第一作者】王健庄,男,住院医师,主要研究方向:CT介入。E-mail: 13186346166@163.com

【通讯作者】崔创撑,男,副主任医师,主要研究方向:放射科。E-mail: 151781948@qq.com

统。在CT引导下将植入活度为0.6mCi的¹²⁵I 粒子输送至肿瘤组织，并根据粒子分布和出血情况酌情给予补充。两组均在治疗结束后1个月进行复查，每2~3个月进行门诊随访，截止随访时间为2023年3月。

1.3 观察指标 (1)统计分析两组临床疗效，按照mRECIST评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。客观缓解率(ORR)=CR+PR。(2)统计分析两组治疗前和治疗1个月后肝功能，采用OlmplusAU5100生化分析仪检测血清ALT、AST和TBil水平。(3)统计分析两组血清肿瘤标志物水平，采用酶联免疫吸附法检测APF、CEA水平。(4)统计分析两组不良反应。(5)统计分析两组术后1年无进展生存率。

1.4 统计学处理 采用SPSS 20.0分析数据，计数资料以n(%)表示，采用 χ^2 检验；计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，两组肝功能、肿瘤标志物比较采用t检验，采用Kaplan-Meier法分析无进展生存率，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 观察组的ORR为85.00%(34/40)，高于对照组的62.50%(25/40)($\chi^2=5.230$, $P<0.05$)，见表1。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]						
组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组	40	9(22.50)	25(62.50)	5(12.50)	1(2.50)	34(85.00)
对照组	40	4(10.00)	21(52.50)	12(30.00)	3(7.50)	25(62.50)
χ^2						5.230
P						0.022

2.2 两组肝功能比较 两组ALT、AST、TBil水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表2。

表2 两组肝功能比较							
组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBil(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	31.01 $\pm$ 3.62	70.92 $\pm$ 7.97	31.32 $\pm$ 2.36	54.46 $\pm$ 7.92	16.55 $\pm$ 2.19	19.48 $\pm$ 3.72
对照组	40	29.87 $\pm$ 3.80	69.31 $\pm$ 7.46	30.85 $\pm$ 2.55	52.11 $\pm$ 6.86	17.06 $\pm$ 2.44	18.23 $\pm$ 3.60
t		1.374	0.933	0.856	1.418	0.984	1.527
P		0.173	0.354	0.395	0.160	0.328	0.131

2.3 两组血清肿瘤标志物比较 治疗后，观察组APF、CEA水平低于对照组($t=7.616$; $t=8.938$, $P<0.05$)，见表3。

2.4 两组不良反应比较 两组不良反应水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表4。

2.5 两组无进展生存率比较 观察组术后1年无进展生存率为80.00%，高于对照组的50.00%(Log Rank $\chi^2=7.487$, $P<0.05$)，表5，图1。

表3 两组肿瘤标志物比较					
组别	例数	APF(ng/mL)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	251.73±39.85	55.69±9.48	109.80±25.31	39.44±7.23
对照组	40	244.15±38.60	74.40±12.31	112.54±22.75	58.02±10.98
t		0.864	7.616	0.509	8.938
P		0.390	0.000	0.612	0.000

表4 两组不良反应比较[n(%)]						
组别	例数	出血	恶心	低热	上腹部疼痛	总发生率
观察组	40	2(5.00)	3(7.50)	5(12.50)	3(7.50)	13(32.50)
对照组	40	3(7.50)	5(12.50)	6(15.00)	4(10.00)	18(45.00)
χ^2						1.317
P						0.251

表5 两组术后1年无进展生存率比较[n(%)]				
组别	例数	6m	9m	12m
观察组	40	97.50(39/40)	92.50(37/40)	80.00(32/40)
对照组	40	87.50(35/40)	72.50(29/40)	50.00(20/40)
Log Rank χ^2				7.487
P				0.006

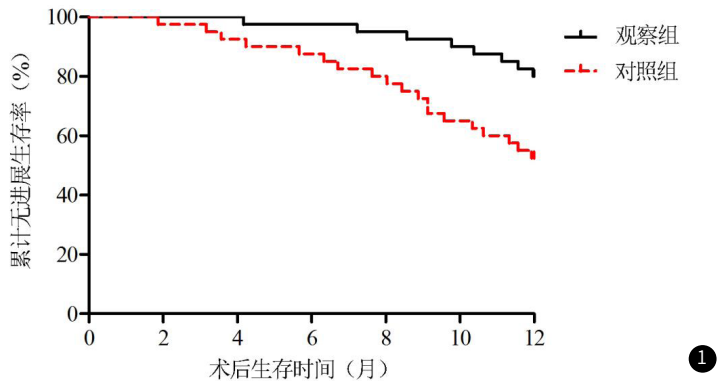


图1 两组1年无进展生存曲线。

3 讨 论

近年来,通过接种疫苗、抗病毒治疗以及早期筛查,肝癌的发病率有降低的趋势,但我国依然是肝癌高发国家,且约有80%的初诊患者不能行根治性治疗^[10]。肝包膜下小肝癌由于其位置特殊,常规局部治疗存在穿刺出血和肿瘤向肝外扩散的风险,其效果和安全性仍存在争议^[11-12]。基于此,本研究分析CT引导下¹²⁵I粒子植入联合TACE+射频消融治疗肝包膜下小肝癌的安全性和有效性,旨在为临床肿瘤学获益提供参考。

本研究中,观察组的客观缓解率(ORR)高于对照组,提示放射性¹²⁵I粒子植入联合疗法可显著提高临床效率。CT引导下¹²⁵I粒子植入利用放射性粒子释放的低能量 γ 射线影响细胞进程,在提高局部肿瘤组织的杀伤效果的同时也降低了机体的整体反应,有利于缩小肿瘤体积,提高疗效。王丽君等研究也指出了,放射性粒子植入在缩小肝门区肿瘤和抑制淋巴结转移,提高近期疗效方面的作用^[13]。

ALT是一种氨基酸代谢酶,主要由肝细胞受到损伤后分泌到血液,AST是一种氨基转移酶,AST主要参与肝脏代谢和生化转化,可两者水平结合可用于肝功能以及肝癌预后的评估^[14-15]。TBil是肝脏中的一种代谢产物,正常情况下可由肝脏转化为无毒物质排除体外,当肝功能受损时,其水平可显著升高^[16]。两组ALT、AST、TBil水平比较无显著差异,提示放射性¹²⁵I粒子植入联合疗法对肝功能的影响较小。究其原因,主要是因为¹²⁵I粒子是低剂量、持续性释放的 γ 射线,正常肝脏可在其耐受范围内,因而其对周围肝脏的影响较小。

APF是人类发现的第一个肿瘤标志物,主要由儿卵黄囊和肝脏合成分泌,其水平与肝细胞受损程度相关,当血清AFP ≥ 400 ng/mL,高度提示肝癌^[17]。CEA为消化系统肿瘤标志物^[18]。观察组APF、CEA水平低于对照组,分析其原因,可能是因为¹²⁵I粒子植入通过增加在病灶内持续释放 γ 射线,有助于精准灭杀病灶的肿瘤细胞,进而显著降低APF、CEA水平。两组出血、恶心、低热、上腹部疼痛等不良反应水平比较无显著差异,提示CT引导下¹²⁵I粒子植入联合TACE+射频消融治疗的安全性较好。¹²⁵I单个粒子的射线照射距离只有1~2cm,其对周围正常组织的损伤极小^[19]。

以往的研究显示,常规TACE联合局部消融治疗对特殊部位的治疗效果有限,术后复发率高达20~50%^[20-23]。Kaplan-Meier分析显示,观察组1年无进展生存率为80.00%,高于对照组的50.00%,提示CT引导下¹²⁵I粒子植入可显著提高无进展生存率。¹²⁵I粒子植入可使靶区病灶及周围17mm的组织得到最大范围的杀伤,进而扩大消融效果,提高PFS。

综上所述,CT引导下¹²⁵I粒子植入联合TACE+射频消融治疗肝包膜下小肝癌的疗效显著,可有效降低血清肿瘤标志物水平,提高无进展生存率。但本研究的样本量较小,随访时间较短,后续可仍需加大样本量,并分析其对术后肿瘤复发以及远期生存率的影响,以验证其有效性。

参考文献

[1] Lin L, Yan L, Liu Y, et al. The burden and trends of primary liver cancer caused by specific etiologies from 1990 to 2017 at the global, regional, national, age, and sex level results from the global burden of disease study 2017[J]. Liver Cancer, 2020, 9 (5): 563-582.

[2] 童伟钊, 刘伟, 胡国信. 促红细胞生成素产生肝细胞受体在肝纤维化、肝癌发病机制中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37 (11): 2663-2666.

[3] 庾麒, 李琴, 蒋凯, 等. 原发性肝癌的发病机制和BUB1表达的临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25 (4): 322-327.

[4] 刘剑飞, 李枫, 王凝芳, 等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融对中晚期肝癌患者生存率、肝功能和T淋巴细胞亚群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (9): 1669-1672, 1701.

[5] 张杰, 夏友宏, 鲁东, 等. ¹²⁵I粒子植入与射频消融对TACE术后AFP阳性中晚期肝细胞癌干预效果的对比分析[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17 (3): 149-152.

[6] 黄海林, 杜玉清, 徐仕康, 等. 320排容积CT一站式扫描对肝癌患者TACE术后评估指导价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14 (6): 64-66.

[7] 应希慧, 张登科, 陈丽, 等. 放射性粒子植入在原发性肝癌射频消融后应用人群的初步探讨[J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (17): 1310-1314.

[8] 张玉卫, 刘泽洲, 梁岩松, 等. 食管鳞状细胞癌颈部转移淋巴结放疗后复发¹²⁵I粒子植入治疗的近期疗效分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42 (1): 27-30.

[9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30 (4): 376-388.

[10] 刁欣欣. 超声引导下射频消融术联合靶向治疗对晚期肝癌患者生命质量的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (11): 55-56, 69.

[11] 薛丹, 陈晓琦, 张传雷, 等. CT引导下放射性(¹²⁵I)粒子植入治疗特殊部位小肝癌的临床疗效评价[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40 (9): 1785-1789.

[12] 郑玉劲, 吴庆德, 何旭霞, 等. 呼吸针控联合病灶最大面积投影用于CT引导下经皮经肺穿刺近膈肝肿瘤微波消融术[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29 (11): 1094-1099.

[13] 王丽君, 贾云涛, 官树芝. CT引导下(¹²⁵I)放射性粒子植入治疗肝门区肝癌的防护及护理干预措施[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32 (11): 1940-1942.

[14] 周连杰, 张怀亮, 张丽, 等. 阿帕替尼联合TACE术治疗原发性肝癌患者的疗效评价[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (7): 59-60.

[15] 吴佳, 李钟声, 姚寒晖. 胃癌患者术前血清丙氨酸氨基转移酶及天冬氨酸氨基转移酶比值与其预后的关联[J]. 中华全科医学, 2022, 18 (11): 1854-1856, 1932.

[16] 陈显荣, 肖兵容, 成浩. B超与血清D-二聚体、白蛋白和总胆红素水平评价肝硬化和向原发性肝癌转化时的临床价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30 (20): 2489-2491.

[17] 张笑时, 吕少诚, 潘飞, 等. 甲胎蛋白水平与肿瘤总体积比值对肝癌肝移植患者预后的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27 (3): 215-217.

[18] 段慧. 联合检测血清甲胎蛋白、癌胚抗原和糖类抗原125、糖类抗原19-9水平对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33 (2): 224-227.

[19] 朱俊军, 葛乃建, 杨业发. 恶性肿瘤植入放射性(¹²⁵I)粒子出现迁移的研究现状与展望[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31 (4): 257-262.

[20] 杨双林. 肝动脉化疗栓塞联合微波消融术治疗包膜下肝癌的安全性和疗效观察[J]. 中国医疗设备, 2022, 37 (3): 56-70.

[21] 曾庆劲, 李凯, 吴宇轩, 等. 超声引导下经皮非接触式热消融治疗邻近腹壁肝包膜下肝细胞癌[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8 (1): 58-62.

[22] 龚姝卉, 李绍东, 孙丽. 基于术后增强MRI的纹理分析对肝癌TACE联合微波消融术后的早期疗效价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (1): 107-109, 128.

[23] 翟焕阁, 肖正红, 杨双林. CT引导下氩氦刀冷冻消融术辅助治疗原发性肝癌对肿瘤组织血流变化的影响[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (9): 96-99, 110.

(收稿日期: 2023-05-12)

(校对编辑: 孙晓晴)