

¹²⁵I 粒子联合高强度聚焦超声治疗肝癌门静脉癌栓的疗效评价

侯雅昕, 于晓玲, 韩治宇, 刘方义, 赵文鹏, 李华蓉
解放军总医院 介入超声科, 北京 100853

摘要: **目的** 评价放射性 ¹²⁵I 粒子植入联合高强度聚焦超声治疗肝癌门静脉癌栓的临床疗效。**方法** 选取我院 2011 年 3 月 - 2013 年 10 月收治的不同程度肝癌门静脉癌栓患者 19 例, 行 ¹²⁵I 粒子联合高强度聚焦超声治疗。¹²⁵I 放射性剂量为 80 ~ 120 Gy, 单个粒子剂量为 0.5 mCi; 高强度聚焦超声: 频率 0.85 MHz, 总治疗时间 33 ~ 70 min, 平均辐照功率 300 ~ 400 w。对疗效及不良反应进行 1 ~ 30 个月的随访评估, 评价治疗前后癌栓大小的变化、术后并发症及患者生存率等。**结果** 19 例顺利完成治疗, 未发生术后大出血、癌栓脱落及急性肝功能衰竭等严重并发症, 术后 1 个月复查, 癌栓均有不同程度缩小。随访 1 ~ 30 个月, 生存期 3 ~ 26 个月。1 年、2 年生存率分别为 47.4%(n=9)、21.1%(n=4), 平均生存期为 (11.6 ± 3) 个月, I、II、III 级中位生存期分别为 13.5 个月、7 个月、4 个月。**结论** ¹²⁵I 粒子联合高强度聚焦超声治疗肝癌门静脉癌栓, 局部疗效明显、创伤小、并发症发生率低, 是一种简单、安全、有效的治疗方法。

关键词: 肝细胞性肝癌; 门静脉癌栓; ¹²⁵I 粒子植入治疗; 高强度聚焦超声

中图分类号: R 735.7 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2015)05-0444-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.05.010

网络出版时间: 2015-01-14 18:23 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150114.1823.005.html

Therapeutic effect of hepatocellular carcinoma portal vein tumor thrombus treated by ¹²⁵I particles implantation combined with high intensity focused ultrasound therapy

HOU Yaxin, YU Xiaoling, HAN Zhiyu, LIU Fangyi, ZHAO Wenpeng, LI Huarong

Department of Interventional Ultrasonography, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: YU Xiaoling. Email: dyuxl301@aliyun.com

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect of hepatocellular carcinoma (HCC) portal vein tumor thrombus (PVTT) treated by ¹²⁵I particles implantation combined with high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy. **Methods** Nineteen patients with hepatocellular carcinoma portal vein tumor thrombus in different grading who underwent ¹²⁵I particles implantation combined with HIFU therapy in our hospital from March 2011 to October 2013 were enrolled in our study. The ¹²⁵I radioactive dose was 80 - 120 Gy, single particle radioactive dose was 0.5 mCi; HIFU: the frequency was 0.85 MHz, the total treatment time was 33 - 70 min, and the irradiation power was at an average of 300 - 400 w. 1 - 30 months of follow-up evaluation was made concerning the curative effect and adverse reaction, the tumor emboli size changes before and after treatment, postoperative complications and survival rate of the patients. **Results** All patients had undergone complete treatment, there was no postoperative bleeding, cancer plug and severe complications such as acute liver failure. After 1 month's review, all tumor embolus shrank to different extent. Following-up was done 1 to 30 months with the survival time of 3 - 26 months. 1- and 2- year survival rate were 47.4% (n=9) and 21.1% (n=4), and the average survival period was (11.6 ± 3) months, level I, II, III median survival were 13.5, 7, 4 months, respectively. **Conclusion** The local curative effect of ¹²⁵I implantation combined with high intensity focused ultrasound in treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus is obvious, with small trauma and low complication rate. It is a simple, safe and effective treatment.

Keywords: hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; ¹²⁵I particles brachytherapy; high intensity focused ultrasound

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT) 发生率为 62.2% ~ 90.2%^[1], PVTT 是影响 HCC 预后的独立因素, 会导致严重并发症, 如门脉高压、腹水、侧支静脉破裂出血等。虽然 HCC 的治疗取得了很大进展, 但大部分合并 PVTT 患者的预后差, 其自然病程仅为 2.7 ~ 4 个月^[2]。传统的外科

手术、全身化疗、外放疗等手段治疗 HCC 合并 PVTT 疗效均不理想。¹²⁵I 粒子植入治疗恶性肿瘤自 2001 年在我国开展以来发展迅速, 并随着 B 超及 CT 设备的改进而广泛应用于肝癌、胰腺癌、胃癌、肺癌等恶性肿瘤的治疗^[3]。高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 于 20 世纪 90 年代在我国开展, 是一种无创性治疗恶性肿瘤的新方法, 临床已广泛应用于肝癌、前列腺癌、胰腺癌等实体肿瘤的治疗。本院采用超声引导下经皮肝穿刺门静脉癌栓内植入放射性 ¹²⁵I 粒子联合 HIFU 治疗 HCC 伴 PVTT, 本文对其疗效进行评价。

收稿日期: 2014-10-30

作者简介: 侯雅昕, 女, 在读硕士。研究方向: 介入超声。Email: houyaxinsxm@163.com

通信作者: 于晓玲, 女, 博士, 主任医师, 教授, 副主任。Email: dyuxl301@aliyun.com

资料和方法

1 临床资料 2011年3月-2013年10月,本试验纳入HCC合并PVTT患者19例,其中男性17例,女性2例,年龄32~76岁,平均年龄50岁。所有患者根据病史、乙型或丙型肝炎病毒、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、B超、CT、MR或病理诊断为原发性肝癌合并门静脉癌栓,其中肝功能Child-Pugh A级17例,B级2例;AFP > 400 $\mu\text{g/L}$ 者7例,AFP < 400 $\mu\text{g/L}$ 者12例;卡氏评分^[4]70~80分15例,80~100分4例;巨块结节型肝癌13例,浸润型6例。预计生存期超过3个月。

2 门静脉癌栓分级 根据文献报道^[5-6],结合癌栓的发展程度(侵犯门静脉分支或主干),将癌栓分为I~III级。癌栓累及门静脉右支或左支者为I级,累及门静脉主干者为II级,累及门静脉左右支及主干者为III级。本组I级8例,II级7例,III级4例。

3 ¹²⁵I粒子植入方法 根据门静脉癌栓分级、大小及位置制订治疗计划^[7-10]。肿瘤处方剂量设定为90~120 Gy,植入粒子数30~130粒,平均80粒,活度为0.5mCi/粒。先行超声检查,选择最佳穿刺点(多为第9、10肋间隙,右腋中线附近或剑突下),体位根据癌栓位置而定,在超声引导下尽量避开肝动脉、门静脉和肝静脉,如患者有胆管扩张还应注意避开胆管。18G穿刺针进入门静脉癌栓后,采用单针、分步进针方式植入¹²⁵I粒子,植入粒子间距0.5 cm,粒子距门静脉管壁0.2~0.4 cm。术后加压包扎止血,超声或CT检查明确病灶周围及腹腔有无出血、粒子分布情况、有无遗漏。

4 高强度聚焦超声治疗 ¹²⁵I粒子植入后1周内根据患者病情,在麻醉下行原发性肝癌HIFU术治疗,使用聚焦超声肿瘤治疗系统,对门静脉癌栓及肝癌原发灶进行治疗,根据肿瘤及癌栓分级、大小及位置,制定治疗参数:频率0.85 MHz,总治疗时间33~70 min,平均辐照功率300~400 W。术后治疗区冰敷,防止局部皮肤溃烂、坏死。见表1。

5 疗效判断标准 根据治疗前后的临床症状、实验室指标及卡氏评分等进行比较,治疗后1个月,对病灶进行超声、CT或MRI检查,评价观察癌栓的分布范围、大小和门静脉血流的变化情况。疗效的判断标准:1)完全缓解(complete remission, CR):癌栓完全消失;2)部分缓解(partial remission, PR):癌栓缩小>50%;3)稳定(stabilization, SD):癌栓缩小<50%或增大<25%;

4)进展(progression, PD):癌栓增大>25%或门静脉其他分支出现新的癌栓。有效率(effective ratio, ER)=(CR + PR + SD)/(CR + PR + SD + PD)%。比较生存时间的起始点规定为患者第一次治疗的时间,随访时间为3~24个月。不良反应评价参照WHO标准。随访过程中根据患者一般情况及复查影像学情况,可重复以上治疗。

6 统计方法 统计分析使用SPSS19.0统计软件,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用Kaplan-Meier法计算患者生存率。

表1 ¹²⁵I粒子联合HIFU治疗不同分级癌栓剂量及参数
Tab. 1 Dose and parameters of ¹²⁵I particles combined with HIFU treatment regarding different grading of tumor thrombus

Grading of tumor thrombus	Amount and radioactive dose of ¹²⁵ I particles	HIFU treatment time and irradiation power
I	30 - 70 grains, 90 Gy	2 462.0 \pm 468 s, 300 W
II	40 - 90 grains, 100 Gy	3 334.5 \pm 965.5 s, 350 W
III	100 - 130 grains, 120 Gy	5 624.0 \pm 386 s, 400 W

结果

1 粒子植入情况 ¹²⁵I粒子放射性粒子植入治疗,成功率100%,成功指粒子均植入癌栓内,粒子在门静脉内未发生移位及脱落等情况,大多数患者耐受较好。

2 HIFU治疗情况 治疗中超声实时监测瘤体变化及周围正常组织情况,所有病例靶区域均出现均匀灰度增强,视为完全覆盖,结束治疗。

3 疗效 术后1个月行超声、CT或MRI检查判断疗效,19例中无CR,9例PR,4例SD,6例PD,不同分级癌栓疗效见表2。

4 生存率分析 随访1~30个月,随访截止时共有15例死亡,其中9例死于肿瘤进展,4例死于肿瘤破裂,1例死于消化道出血,1例死于肾功能衰竭。本组患者1年、2年生存率分别为47.4%、21.1%,平均生存期为(11.6 \pm 3)个月,I~III级中位生存期分别为13.5个月、7个月、4个月,最长生存时间达到24个月,最短为3个月。

5 安全性 术中及术后72 h均未发生大出血、癌栓脱落及急性肝功能衰竭等严重并发症。I~III级患者术后并发症无明显差异,最常见的并发症为治疗区疼痛(17例,89.5%),大部分是轻微疼痛,没有剧烈疼痛的情况发生;5例(26.3%)出现不同程度的体温升高:37.9~39.4 $^{\circ}\text{C}$,发生在术后2~12 h,持续2~10 d;5例(26.3%)出现恶心、呕吐

等消化道症状, 予对症处理后数天内缓解。19 例术前及术后 1 个月卡氏评分比较: 5 例分数增加, 10 例分数不变, 4 例分数减少; 术前、术后血细胞计数和肝功能情况见表 3。

表 2 门静脉癌栓不同分级疗效比较

Tab. 2 Curative effect of different grading of liver portal vein tumor thrombus

Grading	CR	PR	SD	PD	Effective ratio (n, %)
I (n=8)	0	6	1	1	7(87.5)
II (n=7)	0	3	2	2	5(71.4)
III (n=4)	0	0	1	3	1(25.0)

表 3 19 例患者术前术后血常规及肝功能比较

Tab. 3 Comparison of pre-treatment and post-treatment of routine blood and liver function in 19 patients

Item	Pre-treatment	Post-treatment	t	P
WBC ($\times 10^9/L$)	6.6 \pm 1.75	6.7 \pm 2.24	-0.235	0.817
Alb (g/L)	38.4 \pm 2.28	35.9 \pm 4.49	1.213	0.241
ALT (U/L)	58.9 \pm 17.44	49.3 \pm 19.32	1.065	0.301
AST (U/L)	75.6 \pm 35.94	78.1 \pm 34.98	-0.476	0.640
TLB (μ mol/L)	16.0 \pm 3.15	21.9 \pm 5.47	-2.678	0.015
HLT ($\times 10^9/L$)	132.1 \pm 32.91	138.7 \pm 35.14	-1.222	0.238

讨论

PVTT 是导致 HCC 复发和转移的主要因素之一, 严重影响肝癌患者预后^[4-5]。因此早期处理门静脉癌栓能有效阻止肝癌进展、缓解临床症状, 从而提高生存质量、延长生存时间。目前 HCC 合并 PVTT 治疗方法较多, 包括体外放疗、手术切除、肝动脉化疗栓塞、激光消融等, 疗效差异较大, 尤其对于门静脉分支及主干内较大癌栓的治疗较为困难。

放射性粒子 ^{125}I 植入治疗是一种将 ^{125}I 放射源植入肿瘤内部让其持续释放射线以摧毁肿瘤的治疗手段。 ^{125}I 半衰期为 59.6 d, 释放低能 γ 射线, 组织穿透能力为 1.7 cm, ^{125}I 则因半径平方反比定律, 随着距离的增加放射迅速下降^[11], 其中心附近的射线最高, 可最大限度降低对正常组织的损伤, 效果优于外放射治疗, 适合于组织间放疗。目前有学者认为, ^{125}I 的单个粒子剂量一般为 0.6 mCi 较安全, ^{125}I 粒子周边匹配剂量控制在 80 ~ 100 Gy 较为合理, 不仅能够有效杀伤肿瘤组织, 而且能尽可能降低对正常肝细胞的损伤^[12], 有文献报道^[13-15], ^{125}I 粒子植入治疗能有效治疗门静脉癌栓, 而对正常组织及血管损伤小, 有着广泛临床应用前景。结合文献, 我们提出对血管旁、肠道黏膜、神经周围、重要脏器周围等应用 0.5 mCi ^{125}I 的单个粒子剂量

更为安全, 适用于肝癌、胃癌、大肠癌、肺癌及脑内肿瘤等各系统肿瘤。有研究证实^[16], 在血管旁或大血管壁上植入高于治疗剂量的 ^{125}I 不会引起血管穿孔、破裂等损伤, 从而保证了血管的安全性。当然也存在着一些不足, ^{125}I 植入治疗属于局部内放射治疗, 对于较为分散的广泛癌栓及原发肿瘤效果较差, 影响预后。

HIFU 是近年来逐渐受到重视的一种无创性治疗恶性实体肿瘤的新方法, 其主要是利用超声波的穿透性、可聚焦性等性质, 将体外低能量超声波聚焦在人体内选定区, 利用焦点区的高能量超声波损毁靶区病灶。HIFU 能有效灭活靶组织而极少损伤周围组织。

我们将 ^{125}I 粒子与 HIFU 联合治疗门静脉癌栓, ^{125}I 粒子对门静脉左右支及主支中体积较大的癌栓作用明显, HIFU 能控制分布较为广泛或者门静脉二、三级分支内的癌栓, 同时有效控制癌栓后的原发肿瘤; 我们首次提出, 患者先行 ^{125}I 粒子植入治疗后 1 周内再行 HIFU 治疗, 能减缓 HIFU 产生的高温下降速度, 延长其高温效应作用时间, 同时 ^{125}I 半衰期长, 可以通过其较长时间的持续照射杀死残留的肿瘤细胞; 两者结合还减少了治疗盲区的出现, 有效预防了肝癌的转移和复发。在有效率方面, 本组 (68.4%) 高于体外放疗 (62.3%)、肝动脉化疗栓塞 (14%) 等疗法^[17-20]; 在 1 年生存率方面, 本组 (47.4%) 高于手术切除 (34.4%)、肝动脉化疗栓塞 (9%) 疗法^[18-19]; 在 2 年生存率方面, 本组 (21.1%) 高于激光消融 (20.6%)^[4]。

目前 ^{125}I 联合 HIFU 治疗门静脉癌栓远期效果仍缺乏前瞻性研究, 尚无统一的个体化治疗标准, 缺乏公认的治疗规范和疗效判断标准, 故临床应用还有待更深入的医疗技术、方法和设备的突破。

总之, ^{125}I 联合 HIFU 治疗肝癌门静脉癌栓有协同作用, 可以优势互补, 在一定程度上控制肿瘤的局部复发和生长, 有利于提高患者的术后生存率。 ^{125}I 联合 HIFU, 是对不能手术切除肝癌门静脉癌栓的一种有效、广泛及有应用前景的非手术治疗方法, 相信随着研究的深入, 病例例数的积累以及技术和设备的不断突破和完善, 将会有更广泛的应用前景。

参考文献

- Yang T, Lin C, Zhai J, et al. Surgical resection for advanced hepatocellular carcinoma according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138 (7): 1121-1129.

(下转封3)

(上接446页)

- 2 Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis : a prospective comparative study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18 (2): 413-420.
- 3 朱辉, 陈文直, 黎克全, 等. 超声引导药物注射结合高强度聚焦超声治疗门静脉癌栓的初步临床观察 [J]. *中国超声医学杂志*, 2004, 20 (1): 73-75.
- 4 Sun B, Luo M, Lu Z, et al. Clinical studies of laser ablation in treatment of primary liver carcinoma-associated portal vein tumor thrombus [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, 16 (6): 694-697.
- 5 Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus [J]. *Ann Surg*, 2001, 233 (3): 379-384.
- 6 Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61 (2): 432-443.
- 7 梅铭惠, 陈谦, 杨景红, 等. 肝癌合并门静脉癌栓的临床病理分级及意义 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12 (6): 374-377.
- 8 Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? [J]. *Surgery*, 2009, 145(1): 9-19.
- 9 Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion : Results of a multicenter study [J]. *Surgery*, 2005, 137 (4): 403-410.
- 10 Xi M, Zhang L, Zhao L, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e63864.
- 11 裴峰, 徐周敏, 李娜, 等. 高强度聚焦超声治疗门静脉癌栓的临床观察 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21 (11): 778-782.
- 12 黄振国, 张雪哲, 王武, 等. CT 导引下 125 I 粒子植入在治疗恶性肿瘤中的应用 [J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38 (9): 921-925.
- 13 邹雷, 罗开元, 马振桓, 等. 125I 粒子植入治疗胃癌有效性及安全性评价 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33 (4): 248-251.
- 14 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.
- 15 Rivard MJ, Coursey BM, Dewerd LA, et al. Update of AAPM task group no. 43 report : a revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations [J]. *Med Phys*, 2004, 31 (3): 633-674.
- 16 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.
- 17 Shi J, Lai EH, Li N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 (8): 2073-2080.
- 18 Chung YH, Song IH, Song BC, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis [J]. *Cancer*, 2000, 88 (9): 1986-1991.
- 19 Obi S, Yoshida H, Toune R, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion [J]. *Cancer*, 2006, 106 (9): 1990-1997.
- 20 Kim JY, Yoo EJ, Jang JW, et al. Hypofractionated radiotherapy using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8 : 15.