

•非血管介入 Non-vascular intervention•

¹²⁵I 粒子植入与伽玛刀治疗门脉癌栓的疗效对比

李海伟, 刘 静, 李 森

【摘要】 目的 比较 ¹²⁵I 放射粒子植入与伽玛刀治疗门静脉癌栓的疗效,探讨其临床应用价值。**方法** 2009 年 1 月—2013 年 5 月的原发性肝癌合并门静脉癌栓的 60 例患者分为两组,30 例采用伽玛刀治疗,计划设计 3~10 个靶点,单次剂量 3~6 Gy,2~5 次/周,照射总量 30~50 Gy。治疗计划中 50%~70%等剂量曲线包绕计划靶区(PTV)。另 30 例采用 ¹²⁵I 放射粒子植入治疗,观察治疗后门静脉癌栓的变化。**结果** 治疗后 3 个月,伽玛刀组癌栓完全消失(CR)0 例,部分缓解(PR)8 例(26.6%),无变化(SD)17 例(56.7%),进展(PD)5 例(16.7%);粒子植入组完全消失 3 例(10.0%),部分缓解 19 例(63.4%),无变化(SD)7 例(23.3%),进展(PD)1 例(3.3%)。2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组在腹水及肝功能改善方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** ¹²⁵I 放射粒子植入治疗门静脉癌栓近期疗效优于伽玛刀,远期疗效有待于进一步研究。

【关键词】 原发性肝癌; 门静脉癌栓; 伽玛刀; ¹²⁵I 放射粒子植入

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-08-0702-04

¹²⁵Iodine seed implantation and gamma knife for the treatment of portal vein tumor thrombosis in hepatocellular carcinoma: comparison of therapeutic efficacy LI Hai - wei, LIU Jing, LI Sen.
Department of Interventional Radiology, Liaoning Provincial Cancer Hospital, Shenyang, Liaoning Province 110042, China

Corresponding author: LI Hai-wei, E-mail: lihaiwei_1999@sina.com

【Abstract】 Objective To compare the therapeutic efficacy of ¹²⁵Iodine seed implantation and gamma knife in treating portal vein tumor thrombosis (PVTT) in hepatocellular carcinoma (HCC), and to discuss their clinical applications. **Methods** Between January 2009 and May 2013, a total of 60 HCC patients associated with PVTT were encountered at authors' hospital. The patients were divided into gamma knife group ($n = 30$) and ¹²⁵Iodine seed group ($n = 30$). Gamma knife treatment was carried out for the patients of gamma knife group. A total of 3 - 10 target points were designed. Single dose of 3 - 6 Gy per fraction was used and 2 - 5 times radiotherapy every week were conducted. The total treatment dose was 30 - 50 Gy. In designing the therapeutic scheme, 50% - 70% of iso-dose curve contained PTV. ¹²⁵Iodine seed implantation was performed for the patients of ¹²⁵Iodine seed group. After the treatment, the change of PVTT size was assessed. The clinical efficacy was evaluated. **Results** Three months after the treatment, in gamma knife group complete remission (CR) was seen in 0 patient (0%), partial remission (PR) in 8 patient (26.6%), stable disease (SD) in 17 patients (56.7%) and progressive disease (PD) in 5 patients (16.7%). In ¹²⁵Iodine seed group, CR was obtained in 3 patients (10.0%), PR in 19 patients (63.4%), SD in 7 patients (23.3%) and PD in one patient (3.3%). Statistically significant differences in responding the therapy existed between the two groups ($P < 0.05$), although no significant difference in the improvement of ascites and hepatic function existed between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** For the treatment of portal vein tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma, the short-term efficacy of ¹²⁵Iodine seed implantation is much better than that of gamma knife, although its long-term effect needs to be further studied. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 702-705)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.08.012

作者单位: 110042 沈阳 辽宁省肿瘤医院介入科(李海伟、李 森);中国医科大学附属一院放射科(刘 静)

通信作者: 李海伟 E-mail: lihaiwei_1999@sina.com

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombosis; ¹²⁵Iodine seed implantation

门脉癌栓是影响肝癌预后的主要因素之一,伴发肝内转移和门脉高压的概率达 40.0% ~ 90.2%^[1]。可引起食管静脉曲张和肝功能失代偿,大大缩短患者的生存期,因此是目前原发性肝癌治疗的研究热点。¹²⁵I 放射性粒子和伽玛刀在治疗门脉癌栓方面疗效确切,均显示了良好的应用前景。本研究将 2 种方法的近期疗效进行比较,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2009 年 1 月—2013 年 5 月在我科治疗的 60 例原发性肝癌合并门脉癌栓的患者分成两组,30 例采用伽玛刀治疗(伽玛刀组),30 例采用 ¹²⁵I 放射粒子植入治疗(粒子植入组)。2 组患者在性别、年龄、Child-Pugh 分级、AFP 水平、临床分期等方面差异无统计学意义,具有可比性。患者基本情况见表 1。

表 1 原发性肝癌伴门脉癌栓患者的一般资料 (例)

| 参数 | 伽玛刀组 | 粒子植入组 | χ^2 值 | P 值 |
|---------------|------|-------|------------|-------|
| 性别 | | | 0.559 | 0.455 |
| 男 | 23 | 21 | | |
| 女 | 7 | 9 | | |
| 年龄(岁) | | | 0.390 | 0.532 |
| < 55 | 7 | 10 | | |
| ≥ 55 | 23 | 20 | | |
| Child-Pugh 分级 | | | 0.405 | 0.525 |
| A | 22 | 19 | | |
| B | 8 | 11 | | |
| 肿瘤情况 | | | 0.602 | 0.438 |
| 单发 | 14 | 12 | | |
| 多发 | 16 | 18 | | |
| 腹水 | | | 0.519 | 0.471 |
| 无 | 25 | 27 | | |
| 有 | 5 | 3 | | |
| 肿瘤大小 | | | 0.542 | 0.462 |
| < 5 cm | 6 | 8 | | |
| > 5 cm | 24 | 22 | | |
| 癌栓位置 | | | 0.592 | 0.441 |
| 门脉分支 | 20 | 18 | | |
| 分支并主干 | 10 | 12 | | |

1.2 方法

患者在进行门脉癌栓伽玛刀治疗或经皮穿刺门静脉癌栓 ¹²⁵I 放射性粒子植入前,接受经皮肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)。用药方案为奥沙利铂 100 ~ 150 mg,羟喜树碱 20 mg,氟尿苷 1.0 g。超液化碘油 10 ~ 30 ml (碘化油用量由肿瘤大小及染色程度决定)。TACE 术后 1 个月行门脉癌栓伽玛刀或 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗。

1.2.1 伽玛刀治疗方法 应用深圳海博生产的超级伽玛刀进行三维适形放疗。真空体模固定,患者

自主呼吸,做好皮肤标记,用于重复摆位,以 5 mm 层厚 CT 扫描,将影像学输入 3D 放射性粒子植入治疗计划系统(TPS)勾画出癌栓及重要功能器官(肾脏、脊髓等)的轮廓,根据癌栓的大小、形态和多少选择相应大小的准直器和适合的剂量。一般采取分割照射 8 ~ 14 次(平均 11 次),2 ~ 13 个照射弧/次,准直器直径分别为 15、25、40 mm,用 50% ~ 70%等剂量曲线覆盖靶区边缘,分割照射剂量 3 ~ 4 Gy/次(平均 3.6 Gy),门脉癌栓剂量 30 ~ 50 Gy,照射 5 次/周,总疗程 2 ~ 3 周。治疗中适当配合护肝治疗,治疗后定期保肝治疗。

1.2.2 ¹²⁵I 放射性粒子植入 依据 CT 扫描确定靶区,将图像输入计算机粒子植入 TPS。通过 TPS 确定粒子剂量分布情况、导针及粒子位置,得到最佳的剂量分布图,并计算出所需粒子数、粒子的空间分布、粒子放射性活度、匹配周边剂量等参数。使靶区 95%体积达到处方剂量,靶/体积比(给予处方剂量的总体/肿瘤的总体积)在 1.5 ~ 2.0。然后依据病变位置患者仰卧或俯卧位,再次 CT 扫描确定进针点、角度、深度等穿刺参数。依据 TPS,应用 18 G 粒子植入针和转盘式植入枪穿刺病灶,依次在肿瘤不同层面及位置植入 ¹²⁵I 粒子(天津协和医药科技有限公司,粒子长 4.5 mm,外径 0.8 mm,半衰期 59.6 d,活度 29.6 MBq)。¹²⁵I 粒子按照 5 mm 的间距沿癌栓长轴植入,粒子植入中若出现穿刺针道出血,则经穿刺针植入压缩后的明胶海绵条止血后继续行粒子植入。粒子植入完成后,拔出穿刺针,穿刺点通过压迫及腹带止血。植入过程中观察患者生命体征及一般状况,植入后常规 CT 扫描,观察有无内出血、包膜下血肿等并发症,并验证粒子数。术后常规观察 48 h,给予护肝、止血治疗。

1.2.3 疗效评价及不良反应评价标准 所有患者在行伽玛刀或 ¹²⁵I 放射性粒子植入后 3 个月复查腹部增强 CT 及肝功能以评价疗效。按实体瘤疗效评价标准修订版(mRECIST)评价门静脉癌栓的疗效,分为完全缓解(CR),指癌栓完全消退或无强化区至少 4 周以上,无新的癌栓出现;部分缓解(PR),指癌栓消退或无强化区 ≥ 50%,至少维持 4 周且无新的癌栓出现;稳定(SD),指癌栓消退或无强化区 < 50%或增大 < 25%;进展(PD),指癌栓增大 ≥ 25%或出现新的癌栓。不良反应评价标准:骨髓抑制及消化道反应根据 WHO 制定的标准分为 0 ~ 4 级。

1.3 统计学处理

用 SPSS14.0 统计学软件包进行数据处理,组间

构成比比较采用卡方检验,定量数据采用方差分析,显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

60 例患者均顺利完成 3 个月随访,未出现死亡患者。治疗后 3 个月门静脉癌栓的疗效比较见表 2,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 伽玛刀组及粒子植入组治疗后 3 个月门脉癌栓疗效比较

| 组别 | CR | PR | SD | PD |
|-------|---------|----------|----------|---------|
| 伽玛刀组 | 0(0) | 8(26.6) | 17(56.7) | 5(16.7) |
| 粒子植入组 | 3(10.0) | 19(63.4) | 7(23.3) | 1(3.3) |

伽玛刀及 ^{125}I 粒子植入治疗后,随着癌栓的缩小或消失、血流再通,腹水减少或消失。3 个月后复查增强 CT,伽玛刀治疗组治疗前腹水患者 5 例,治疗后腹水消失 2 例、减少 2 例,1 例腹水无明显变化。粒子植入组术前腹水患者 3 例,术后腹水消失者 2 例、减少 1 例,2 组间差异无统计学意义($P = 0.437$)。2 组治疗后 3 个月复查血清丙氨酸转氨酶、白蛋白及总胆红素,伽玛刀组 9 例肝功能无好转,21 例有不同程度改善。粒子植入组 4 例肝功能无好转,26 例有不同程度改善,2 组间差异无统计学意义($P = 0.394$)。

伽玛刀组患者治疗期间有不同程度消化道反应及骨髓抑制,表现为恶心、轻度呕吐、纳差,骨髓抑制为 I ~ II 级,未见严重的呕吐及 III ~ IV 级的骨髓抑制,给予对症治疗后好转。粒子植入组大多数患者只是出现穿刺区疼痛不适,给予对症处理后缓解,未出现消化道反应;2 例患者出现 I 级骨髓抑制,对症处理后恢复正常;1 例患者出现穿刺区域被膜下少量出血。未出现发热、严重出血、胆汁漏、腹腔感染等并发症。

3 讨论

合并门静脉癌栓是肝癌晚期的重要标志,患者预后极差,生存期通常低于 4 个月。门静脉癌栓的治疗方法很多,包括:肝动脉化疗栓塞术(TACE)、门静脉癌栓经皮无水乙醇注射治疗(PEI)、激光消融术(LA)、金属支架植入等,均显示有一定效果,但都有一些局限性。

伽玛刀和放射性粒子植入近年来广泛应用于门脉癌栓的治疗。伽玛刀是立体定向放射治疗的一种特殊形式,其采用旋转聚焦照射原理,能够更好地提高靶区放射剂量,降低正常组织所接受的剂

量,从而更好地保护正常组织。 ^{125}I 粒子植入最主要的特点是局部“适形”放疗,通过射线连续不断的照射肿瘤细胞,造成细胞 DNA 双链断裂,达到长期精确治疗的效果,对周围正常组织损伤轻微,具有全身不良反应小等优点。

伽玛刀及粒子植入近年来广泛应用于临床,均可有效抑制门脉癌栓,且对患者的肝功能影响较小^[2-3]。但伽玛刀存在以下缺陷:①每日照射时间仅持续数分钟,只能杀死处于细胞周期中放疗敏感期的肿瘤细胞,在照射间歇,其余细胞仍能进入有丝分裂期;②为弥补靶病灶呼吸运动的影响及每日操作误差,照射野往往较实际病灶范围有所扩大,这增加了病灶区域的辐射吸收。这些缺陷或多或少影响了伽玛刀的疗效,限制了其在临床上的推广。

本组研究中,粒子植入组治疗门脉癌栓的近期疗效优于伽玛刀组,二者差异有统计学意义。考虑原因如下:① ^{125}I 粒子将照射剂量集中在癌栓内部,局部照射剂量大,可以更有效的杀伤肿瘤细胞;伽玛刀的放射剂量仅为 30 ~ 50 Gy,对肿瘤的杀伤作用较低。②放射性粒子植入后不会受到呼吸运动的影响,可将治疗体积的损失降到最低;伽玛刀治疗时受呼吸运动的影响,门脉癌栓位置可发生改变,导致照射过程中放射剂量不均匀,影响疗效。③伽玛刀分次短时照射仅对肿瘤细胞周期部分时相的细胞起作用,照射间歇静止期细胞转为活跃期细胞,肿瘤细胞的倍增时间缩短,直接影响伽玛刀的疗效;放射性粒子能持续作用于肿瘤细胞,将细胞阻滞在 G2/M 期,细胞周期延长,使每个细胞周期总剂量增高,不断消耗肿瘤干细胞,使肿瘤细胞失去增殖能力。④肿瘤体内含有一定比例的乏氧细胞,对放射线具有抗拒性,降低外放射治疗的疗效;放射性粒子为持续短距离照射,照射时间延长,使乏氧细胞有充分的时间发生再氧合,提高照射效果。⑤植入低能量的放射性粒子,能够通过改变肿瘤细胞免疫表型来降低肿瘤的转移^[4-5]。

原发性肝癌的生物学特性相当于低分化鳞癌,外照射的有效剂量为 60 Gy 以上,可达到完全缓解^[6-7]。相对于伽玛刀,粒子植入在门脉局部放射剂量较大,本组研究中粒子植入组放射剂量为 70 ~ 80 Gy。随访期间并未发现粒子植入组出现门脉管壁损伤导致破裂出血情况发生,证明粒子植入安全。由于放射源周围剂量分布是按照与放射源距离的平方成反比的方式下降,邻近的周围组织受到的影响较小,减少了并发症的发生率。有文献报道 ^{125}I 粒子植

入对门静脉血管壁的损伤轻微且为可逆性损伤^[8]。有人在兔门脉主干植入 ^{125}I 粒子条观察其安全性,2 个半衰期内未见血管穿孔、狭窄等并发症,临近 5 mm 处可见肝细胞混浊、坏死明显,随时间延长,汇管区伴上皮细胞增生和炎性细胞浸润,远处肝组织及十二指肠均未发现明显病理损伤^[9]。目前,关于内照射治疗肝癌门静脉癌栓的安全及有效剂量尚无统一意见,本研究中并未发现严重的放射性肝损伤及重度骨髓抑制,3 个月复查时肝功能恢复良好。在一定范围内,高剂量放疗肿瘤坏死缩小率较高,但放射性肝损伤的风险也随之增加,临床个体化剂量选择及应用方面仍尚须进一步研究。

本研究中,两组患者治疗后肝功能及腹水均有不同程度的改善,但是组间差异无统计学意义,考虑可能与 2 组患者在治疗期间门脉侧支循环形成,肝功能改善有关。进一步增加样本量可能有助于鉴别二者是否有差别。

相比于伽玛刀组,粒子植入仍属于有创治疗,反复穿刺是术后不良反应的主要原因。本组研究中粒子植入组中仅 1 例患者因多次穿刺造成被膜下少量出血,但未发现胆汁漏,肠痿,门脉、肝动脉破裂出血以及腹腔感染等严重的并发症,证明 CT 引导下粒子植入术通过精细操作、避免反复穿刺,是非常安全的。

门脉癌栓的治疗应在肝癌瘤体治疗之前还是之后,目前尚无定论。有文献报道,肝癌 TACE 术后行伽玛刀治疗门脉癌栓肝功损伤比先行伽玛刀治疗再续行 TACE 治疗肝癌瘤体引起的肝损伤严重,原因是在门脉癌栓阻断门脉血流的情况下再行 TACE 术栓塞肝动脉会造成肝脏的缺血,引起肝功能的损伤。如果先行门脉癌栓治疗,部分或全部恢复肝脏门静脉血供,有利于改善肝脏功能^[10]。

本组研究显示,CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗原

发性肝癌门脉癌栓的近期疗效令人满意,与伽玛刀相比具有明显优势,是值得肯定的一种治疗手段,其远期疗效有待于更严格的临床试验进一步研究。

[参考文献]

- [1] 樊 嘉, 汤钊猷, 吴志全, 等. 门静脉微癌栓和肉眼癌栓对肝癌患者术后生存的影响 [J]. 中华外科杂志, 2005, 43: 433 - 435.
- [2] Huang YJ, Hsu HC, Wang CY, et al. The treatment responses in cases of radiation therapy to portal vein thrombosis in advanced hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73: 1155 - 1163.
- [3] Kim DY, Park W, Lim DH, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2005, 103: 2419 - 2426.
- [4] 胡鸿涛, 黎海亮, 郭晨阳, 等. ^{125}I 粒子植入联合动脉化学栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓 [J]. 中华放射学杂志, 2012, 46: 552 - 556.
- [5] 翁志成, 杨维竹, 江 娜, 等. CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗肝癌门静脉癌栓的疗效评价 [J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 535 - 539.
- [6] 曾昭冲. 肝细胞肝癌放射治疗现状与展望 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16: 961 - 965.
- [7] 曾昭冲. 肝细胞癌伴门静脉/下腔静脉癌栓放疗现状与展望 [J]. 实用肿瘤杂志, 2009, 24: 432 - 436.
- [8] 刘清欣, 颜志平, 李 说, 等. ^{125}I 粒子条联合门静脉支架及化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓 [J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 593 - 595.
- [9] 李 说, 颜志平, 张 雯, 等. 兔门静脉主干内植入连续排列 ^{125}I 粒子条的实验研究 [J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 607 - 611.
- [10] 康静波, 聂 青, 张丽萍, 等. 伽玛刀序贯 TACE 治疗肝癌伴门静脉癌栓的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16: 617 - 621.

(收稿日期:2013-12-08)

(本文编辑:俞瑞纲)