

原发性肝癌及肝外转移瘤的 ^{125}I 粒子植入治疗

李 奎 张福君 吴沛宏 黄金华 范卫君 卢鸣剑 吴月霞 焦德超
华南肿瘤学国家重点实验室 中山大学肿瘤防治中心影像及介入中心 (广州市 510060)

摘要 目的: 评价 CT 导向下 ^{125}I 粒子植入术治疗原发性肝癌及肝外转移瘤的临床价值及疗效。方法: 本组病例 31 例, 病灶总数为 65 个, 平均直径为 3.5cm, 其中肝内病灶 20 个, 肺转移瘤 25 个, 淋巴结转移 15 个, 骨转移瘤 5 个。全部病例经 CT、MRI 检查或病理穿刺活检证实。术前采用治疗计划系统(TPS) 计算布源, 术中将活度为 0.8mCi 的 ^{125}I 粒子在 CT 导向下植入肿瘤内。粒子按照 0.5~1.0cm 平面插植。肿瘤周边匹配剂量(MPD) 100~150Gy。结果: 2 个月后 CT 复查, 完全缓解(CR) 4 例; 部分缓解(PR) 18 例; 无变化(NC) 3 例; 进展(PD) 6 例, 总有效率 71.1%(22/31), 疼痛缓解率 72.7%(8/11)。65 个病灶中完全缓解(CR) 18 个; 部分缓解(PR) 35 个; 无变化(NC) 8 个; 进展(PD) 4 个, 局部控制率 81.5%(53/65)。2 例患者死于远处转移, 3 例死于肝功能衰竭。2 个月随访过程中发现 8 颗粒子在肝脏内游走, 5 颗粒子迁徙至肺内; 2 例出现气胸, 肺压缩在 30% 以下, 术后 2 例患者出现轻度白细胞下降, 白细胞计数 $3.0 \times 10^9/\text{L}$, 经保守治疗后均恢复正常。所有手术均顺利完成, 未见放射性肺炎、大出血、胆汁瘘、胰瘘等严重并发症。结论: ^{125}I 粒子植入术治疗原发性肝癌及肝外转移瘤疗效确切, 创伤小, 并发症少。

关键词 原发性肝癌 转移瘤 近距离组织间放疗 放射性粒子 评价研究

^{125}I Radioactive Seed Implantation for Patients with Primary Hepatic Carcinoma with Extrahepatic Metastases

Li Kui Zhang Fujun Wu Peihong et al

State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou Department of Imaging and Interventional Radiology, Cancer Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou

Abstract Objective: To investigate the effect of CT-guided ^{125}I radioactive seed implantation on primary hepatic carcinoma and extrahepatic metastases. Methods: Data from 31 patients with 65 total lesions (mean diameter of 3.5 cm) were collected. There were 20 lesions in the liver, 25 metastatic lesions in the lung, 15 lymph node metastases and 5 osseous metastases. The diagnosis of each of the 31 cases was verified by CT, MRI or biopsy. ^{125}I seeds of 0.8 mCi were implanted into the 65 lesions at an interval of 0.5- 1.0cm according to treatment plan system (TPS). Matching perimeter dosage (MPD) was 100- 150 Gy. Results: After 2 months, CT examination showed complete remission (CR) in 4 patients, partial remission(PR) in 18 patients, no change(NC) in 3 patients, and progressive disease(PD) in 6 patients. The response rate was 71.1%(22/31) and the rate of pain amelioration was 72.7%(8/11). Among the 65 lesions, we observed CR in 18, PR in 35, NC in 8, and PD in 4. The local control rate was 81.5%(53/65). Two patients died of metastasis and 3 patients died of liver failure. Two months after the operation, 8 seeds had migrated into the liver, and 5 seeds had migrated into the lung. Pneumothorax was seen in 2 cases, and the lung was compressed to less than 30% of its normal size. WBC count decreased slightly in 2 cases after the operation, but the count was still over $3.0 \times 10^9/\text{L}$. Complications like radiation pneumonia, haemorrhage, biliary fistula and pancreatic fistula were not observed. Conclu-

sion: CT-guided ^{125}I radioactive seed implantation has good clinical effects with minimal damage and few complications for treating primary hepatic carcinoma and metastatic hepatic carcinoma.

Key words Primary hepatic carcinoma Metastatic tumor Brachytherapy
Radioactive particle

我国是世界上肝癌的高发区之一,肝癌占我国恶性肿瘤发病率的第二位,肝癌的理想治疗方法是肿瘤根治性切除术,但临床上肝癌经发现时多已中晚期,能手术切除者仅占10%~15%^[1,2]。肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗肝癌近期缓解率高,被认为是非手术疗法的首选,但远期疗效不够理想,而放射疗法由于受肝癌对放射线不敏感和正常肝组织放射耐受性差等因素的影响,一直未被广泛应用^[3]。放射性粒子植入治疗恶性肿瘤是近年新兴的恶性肿瘤治疗手段,具有疗效确切,创伤小,并发症少的特点,现在已经广泛应用于临床。我们于2004年9月~2006年6月对31例中晚期肝癌进行了CT引导下放射性粒子植入治疗,就其使用方法、安全性和近期疗效方面进行评价,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料

本组病例31例,男27例,女4例;年龄33~74岁,中位年龄为43岁。全部病例经CT、MRI检查或病理穿刺活检证实,无再次外科手术指征,并且所有病灶直径 $\leq 5\text{cm}$ 。31例患者病灶总数为65个,病灶平均直径为3.5cm。粒子植入术前,AFP升高者20例。

1.2 方法

1.2.1 仪器设备 使用以色列 Elscint 生产的 Picker CT-Twin Flash 扫描,扫描条件为120kV,扫描层厚均为5mm。计算机治疗计划系统(TPS系统)为珠海和佳 HGGR-3000 型放射性粒子治疗计划系统。粒子植入器械:采用18G粒子植入针和转盘式植入枪; ^{125}I 放射性粒子由上海欣科公司生产,型号为[国药准字 H20041350] 6711/BT- ^{125}I 。

1.2.2 治疗方法 治疗前先行CT扫描获得肿瘤情况,相关数据输入计算机立体TPS系统,勾画出肿瘤轮廓进行治疗计划设计。根据肿瘤靶体积的大小,采用TPS计算出粒子数目及剂量,在实际手术操作中,按间距0.5~1.0cm布源(^{125}I 粒子在1.7cm内具有杀灭肿瘤的作用);对残留厚度1.0cm肿瘤平面植入;为防止手术并发症术前常规检查项目有:血常规、肝功能、肾功能、心电图、凝血功能。术前2h患者需禁食、水,术前给予镇静剂和局部麻醉,术中还应监测生命体征。手术时在CT导向下确定进针点位置及数目后,将粒子按TPS计划植入肿瘤体内。操

作完成后拔出植入针,包扎、压迫。术后3天常规使用抗生素及止血药物预防术后感染、出血。术后一个月内行CT扫描在TPS上行术后剂量验证,不足时补充粒子治疗。

1.2.3 疗效评价 客观疗效的评价参考WHO实体肿瘤评价标准进行影像学评价。把治疗前后影像学上两个相互垂直的肿瘤最大直径的乘积进行比较。疗效评价标准为:1)完全缓解(CR):肿瘤完全消失,影像学检查不能显示肿瘤或仅有聚集的金属粒子影。2)部分缓解(PR):肿瘤缩小,乘积比治疗前减小 $\geq 50\%$ 。3)无变化(NC):乘积比治疗前减小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$ 。4)进展(PD):乘积比治疗前增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。每月复查AFP、肝功能作为预后判断及术后随访指标。

症状缓解的评价以疼痛变化作为评价指标。疗效评价标准^[4]为:1)完全缓解(CR):治疗后完全无痛。2)部分缓解(PR):疼痛较治疗前明显缓解,睡眠不受干扰,能正常生活。3)轻度缓解(MR):疼痛较治疗前缓解,但仍感明显疼痛,睡眠仍受干扰。4)无效(NR):疼痛较治疗前无明显缓解。

2 结果

2.1 粒子植入情况

31例患者共植入粒子858颗,37人次的粒子植入手术有34人次手术一次植入成功,达到TPS要求,有3人次经验证未达到TPS要求补种粒子。每个患者植入粒子10~100颗不等,平均植入27.7颗/人,粒子分布满意率为93%。

2.2 临床疗效

客观疗效:全部病例手术均顺利完成,所有患者术后均随访2个月,31例患者中,完全缓解(CR)4例;部分缓解(PR)18例;无变化(NC)3例;进展(PD)6例,总有效率71.1%(22/31),65个病灶中完全缓解(CR)18个;部分缓解(PR)35个;无变化(NC)8个;进展(PD)4个,局部控制率81.5%(53/65)。2个月后复查AFP,20例AFP升高的患者中,术后AFP下降者为10例,平均每例患者下降25ng/ml。

症状缓解:伴有明显疼痛的11例患者,粒子植入后2~3周完全缓解(CR)5例,部分缓解(PR)3例,疼痛缓解率72.7%(8/11),生活质量明显改善。所有患者中2例死于远处转移,3例死于肝功能衰竭,其余病例仍生存,在随访中。

2.3 并发症

31 例患者均顺利完成手术,肺转移瘤在手术穿刺过程中肺内产生少量渗出,有 2 例出现气胸,肺体积压缩在 30% 以内,因症状轻微,未行特殊治疗自愈。手术中 3 例出现少量渗血,未影响手术操作,术后给予抗炎、止血等保守治疗好转。术后 2 周 2 例患者出现轻度白细胞下降,白细胞计数 $3 \times 10^9/\text{L}$ 。术后 2 个月的影像学检查发现 8 颗粒子在肝脏内游走,5 颗粒子迁移至肺内。所有患者心、肝、肾功能术后均未见明显改变,未出现放射性肺炎、大出血、胆汁瘘、胰瘘等严重并发症。

3 讨论

3.1 ^{125}I 粒子植入治疗的原理

放射性核素 ^{125}I 的物理半衰期为 59.6 天,当 ^{125}I 粒子永久植入到肿瘤病灶时,微型粒子发射出持续低能量的 X 线和 γ 射线,在 ^{125}I 半衰期内,局部组织吸收剂量可达 160~180Gy,从而杀灭肿瘤^[5]。 ^{125}I 粒子杀伤范围为 1.7cm,因半径平方反比定律,剂量随距离的增加迅速衰减,因此正常组织器官吸收剂量很少,约为肿瘤受量的 25% 以下。这就达到了治疗肿瘤,同时保护正常组织的目的^[6,7]。

3.2 ^{125}I 粒子植入治疗肝癌的优点

肝癌对化疗均不敏感,近年来各种综合治疗手段的采用对肝癌的治疗有效率有一定的提高,但总的来说效果并不理想,同时增加了治疗的副反应。练祖平等^[8]采用吉西他滨加顺铂化疗联合中草药治疗肝癌有效率 40.1%(11/27) 低于本研究,同时伴有常见的化疗副作用。王文玲等^[9]采用肝动脉栓塞化疗、三维适形放疗及联合斯普林治疗中晚期肝癌取得了 71.4% 的有效率,有效率与本研究相似,但伴有明显的胃肠道反应、发热及肝功能的损害。本研究共 31 例患者接受 ^{125}I 粒子植入治疗,通过影像学检查及临床症状进行随访,肝癌及其转移瘤的治疗有效率为 71.1%(22/31),局部控制率为 81.5%(53/65),疼痛缓解率为 72.7%(8/11),效果令人满意。传统肝癌治疗方法难以控制的晚期肝癌肝外转移灶及肝内播散灶, ^{125}I 粒子局部植入也有很好的疗效,同时无放射性肺炎、肝功能损害、骨髓抑制等常见的放化疗并发症。对于顽固的门脉癌栓也有一定的疗效,同时还具有很好的止痛效果,明显改善了患者的生活质量。

3.3 不良反应及注意事项

本研究在 CT 导向下,肿瘤周围危险血管、器官显示清楚,有效保证了植入针的深度、位置,避开了肠道、重要血管及胆管,手术过程中并未出现大出血、肠瘘、胆汁瘘、胰瘘等严重并发症。手术中少量出血者 3 例,均为肺内少量渗血。分析因为肝癌终末

期患者肝脏合成凝血因子的功能下降,患者往往合并有凝血功能异常所致。因此手术之前应常规行凝血功能检测。为了避免放射性损伤,对于重要脏器如肠管、重要大血管等,粒子植入间距最好大于 1cm。当合并黄疸时,宜先行 PTCD 术,缓解黄疸症状,改善肝功能,减轻瘤周水肿,再考虑行放射性粒子植入治疗。在行肺转移瘤粒子植入时,为了减少气胸的发生,在 CT 扫描下定位及选择进针路径时应尽量选择经过肺组织最少的入路进针^[9~11]。另外患者手术后,最好留院观察 3~5 天,术后预防使用凝血酶、抗生素可以有效的降低术后出血、感染的发生率。

总之,CT 导向下放射性粒子植入治疗肝癌及其转移瘤,可直观地了解粒子植入针的位置,保证粒子的正确植入,具有安全、微创、高效、治疗时间短和可重复治疗等优点,因而可被认为是一种较好的局部治疗方法。但是,肝癌为全身性疾病如何将局部治疗与全身治疗相结合以进一步提高治疗疗效,也是今后研究的方向。

参考文献

- 1 廖凯兵,韩 琼,梁惠民.原发性肝癌介入治疗的现状及评价[J].放射学实践,2005,20(6):555~557
- 2 王 恺,王 刚,黄明文,等.大肝癌规则性肝段切除与不规则肝切除临床疗效的对比研究[J].中国肿瘤临床,2007,34(6):330~333
- 3 张可领,孟幼华,肖作平,等.放疗联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌的研究进展[J].现代肿瘤医学,2005,13(5):717~719
- 4 万德森,主编.临床肿瘤学[M].北京:科学出版社,2005.110~130
- 5 Williamson JF, Coursey BM, DeWerd LA, et al. Guidance to users of Nycomed Amersham and North American Scientific, Inc. I-125 interstitial sources: dosimetry and calibration changes: recommendations of the American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Ad Hoc Subcommittee on Low-Energy Seed Dosimetry[J]. Med Phys, 1999, 26(4): 570~573
- 6 Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, et al. Limited resection for non-small cell lung cancer: observed local control with implantation of I-125 brachytherapy seeds [J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(1): 237~243
- 7 张福君,吴沛宏,赵 明,等.CT 导向下 ^{125}I 粒子植入治疗胰腺癌[J].中华医学杂志,2006,86(14):223~227
- 8 练祖平,陆运鑫,侯恩存,等.吉西他滨加顺铂化疗配合中药治疗晚期肝癌疗效观察[J].现代肿瘤医学,2006,14(6):725~726
- 9 王文玲,文小平,杨晓峰,等.肝动脉栓塞化疗、三维适形放疗与斯普林联合治疗中晚期肝癌的临床探索[J].肿瘤,2006,26(5):480~483
- 10 张福君,吴沛宏,顾仰葵,等.CT 导向下 ^{125}I 粒子植入治疗肺转移瘤[J].中华放射学杂志,2004,38(9):906~907
- 11 金普乐,王 敏,郭丽娟.气道内置入 ^{125}I 粒子治疗癌性肺不张[J].中国肿瘤临床,2006,33(12):696~698

(2007-05-18 收稿)(2007-08-06 修回)

(王展宏校对)