

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

应希慧 张登科 陈丽 吴发宗 赖林强 宋晶晶 翁巧优 涂建飞 纪建松

浙江省影像诊断与介入微创研究重点实验室 浙江大学丽水医院, 丽水 323000

通信作者: 纪建松, Email: lschrjjs@163.com

【摘要】目的 探讨病灶直径在 3~5 cm 的原发性肝癌(HCC)射频消融(RFA)后联合 ^{125}I 放射性粒子植入治疗的临床价值及适合人群。**方法** 回顾性分析 2012 年 2 月至 2017 年 9 月丽水市中心医院 100 例临床或病理诊断 HCC 患者的临床资料, 其中男 89 例、女 11 例, 年龄 18~80(57±11)岁, 巴塞罗那(BCLC)分期为 B 期及部分 C 期患者, 所有患者均行 RFA 治疗, 对照组(RFA, $n=67$)根据影像学检查予随访观察; 联合组(RFA+ ^{125}I , $n=33$)序贯行 ^{125}I 放射性粒子植入治疗, 主要研究终点是肿瘤无进展生存期(PFS), 次要研究终点为总生存(OS)与治疗相关的不良事件。采用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析, Log-rank 检验比较生存曲线差异。**结果** 末次随访时间为 2017 年 12 月 30 日, 两组资料中位随访时间 38 (6~55)个月。联合组 PFS 明显长于对照组[(23.0±4.7)比(12.0±1.6)个月], 差异有统计学意义($P=0.015$)。联合组中位生存时间较对照组有延长趋势[(42.0±7.9)比(38.0±2.8)个月], 但差异无统计学意义($P=0.444$)。进一步亚组分析提示, RFA 后有残留存活病灶联合粒子治疗组和对照组中位 PFS 时间分别为 18 和 9 个月($P=0.025$), 而消融后病灶坏死组两组差异无统计学意义($P=0.685$), 两组中位 OS 差异均无统计学意义。**结论** 病灶直径在 3~5 cm 的 HCC RFA 后联合粒子植入可延长 PFS。

【关键词】 肝癌; 射频消融术; ^{125}I ; 近距离放疗

基金项目: 浙江省医药卫生重大科技计划重点项目(WKJ-2J-1932); 浙江省基础公益研究计划(LGF18H220001); 浙江省医药卫生科技计划面上项目(201825360); 丽水市医学重点学科建设项目(2017ZDXK05)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200225-00447

Differential population screening and efficacy analysis of ^{125}I implantation after radiofrequency ablation of primary liver cancer

Ying Xihui, Zhang Dengke, Chen Li, Wu Fazong, Lai Linqiang, Song Jingjing, Weng Qiaoyou, Tu Jianfei, Ji Jiansong

Key Laboratory of Imaging Diagnosis and Minimally Invasive and Intervention Research of Zhejiang Province, Lishui Hospital of Zhejiang University, Lishui 323000, China

Corresponding author: Ji Jiansong, Email: lschrjjs@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy radiofrequency ablation (RFA) combined with ^{125}I radioactive seed implantation in treatment of hepatocellular carcinoma HCC with the tumor diameter 3–5 cm. **Methods** One hundred patients with HCC diagnosed clinically or pathologically with Barcelona staging of B or C in Lishui Central Hospital from February 2012 to September 2017 were retrospectively analyzed. Of the included 100 cases, 89 were males and 11 were females with the mean age of 18–80(57±11)years old. According to the treatment modality, the subjects were divided into control group (RFA, $n=67$) and combined group (RFA+ ^{125}I , $n=33$). Patients in control group were only received RFA and cases in combined group received RFA plus sequenced with ^{125}I implantation therapy. The prognosis of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) between the two groups were compared through the Kaplan-Meier curve and Log-rank test. **Results** The median follow-up time period was 6–55 months in the last follow-up time point of Dec 30, 2017. The median PFS were 4–55(23.0±4.7) and 1–53(12.0±1.6) months for combined and control groups respectively with significant statistical difference ($P=0.015$). The median OS were 6–55(42.0±7.9) and 2–55(38.0±2.8) months for combined and control groups with the trend of improvement in combined group, but without statistical difference ($P=0.444$). Subgroup analysis further

indicated that the PFS was significantly improved in patients with residual tumor lesions who received the combined treatment (PFS: 18 vs 9 months, $P=0.025$). However, there was no statistical difference for PFS between the control and combined treatment groups for cases without residual tumor lesions after RAF treatment ($P=0.685$). **Conclusions** PFS was obviously increased in HCC patients (tumor diameter 3–5 cm) who received ^{125}I implantation after radiofrequency ablation, especially for cases with residual tumor lesions.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation; Iodine-125; Brachytherapy

Fund program: Medical Major Project of Science and Technology of Zhejiang Province (WKJ-2J-1932); Basic Public Welfare Research Project of Zhejiang Province (LGF8H220001); Medical Project of Science and Technology of Zhejiang Province (201825360); Project of Major Branch Construction of Lishui (2017ZDXK05)
DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200225-00447

射频消融(RFA)已成为治疗早中期肝癌患者的一线治疗手段之一^[1-2],但对于病灶直径 3.0~5.0 cm 的肝癌采用 RFA 治疗,病灶缓解率仅为 52.2%^[3-4]。2018 年 CSCO 指南指出虽然采用多点覆盖或者联合肝动脉化疗栓塞术可以提高消融疗效,但病灶临近大血管、邻近肝包膜、膈肌等位置的肿瘤消融存在不彻底或者远处转移等现象^[1,5-6]。近年来,以三维适形放疗为代表的外放射和 ^{125}I 粒子植入为代表的内放射逐渐成为治疗肝细胞癌(HCC)的主流技术之一^[7]。而 RFA 之后联合 ^{125}I 粒子治疗,持续放疗能显著降低肿瘤微血管的生成,同时还可最大程度地避免对邻近器官的照射,达到精准治疗的目的^[8]。我们在前期研究也证实对于 3 cm 以上的病灶射频联合粒子植入能提高肿瘤无进展时间^[9],但对于哪一类人群更能从中获益未作进一步研究。本研究拟通过病灶直径在 3~5 cm 的 HCC 患者消融之后联合治疗的回顾性研究,探讨放射性粒子植入在 RFA 之后的临床价值和适合人群,现报道如下。

对象与方法

一、对象

1. 患者:回顾性分析丽水市中心医院 2012 年 2 月至 2017 年 9 月期间病灶直径在 3~5 cm 的中晚期 HCC 患者 100 例。诊断标准参考《原发性肝癌诊疗规范(2017 版)》。根据治疗方式分为 RFA 组和 RFA+ ^{125}I 放射性粒子植入组。研究经医院伦理委员会批准,患者知情同意。

2. 纳入标准:(1)符合 HCC 诊断标准,初治、复治患者均可;(2)RFA 前 CT 图像上可观察评价的可测量病灶 3~5 cm;(3)治疗前 1 个月内接受过 TACE 和 RFA 治疗,但未接受放疗、静脉化疗、分子靶向治疗;(4)Child-Pugh 评分 A 级或 B 级;(5)巴塞罗那

(BCLC)分期 B 期或 C 期。

3. 排除标准:(1)妊娠、哺乳期妇女或计划生育的育龄患者;(2)白细胞 $<3.0 \times 10^9/\text{L}$ 或血小板计数 $<80 \times 10^9/\text{L}$ 者;(3)急性感染或慢性感染急性期;(4)伴其他部位恶性肿瘤(5)C 期患者门静脉主干癌栓形成、BCLC 分期 D 期。

二、方法

1. 消融设备和放射粒子:美国 RITA 射频仪 1500 型、和佳 HGGR-3000 型放射性粒子治疗计划系统(TPS)。 ^{125}I 放射性粒子:天津赛德生物制药有限公司生产,粒子源活度 0.6~0.8 mCi,半衰期为 59.6 d。

2. 治疗方法及分组:根据手术方式分为联合组和对照组,消融采用 CT 引导,采用单针消融多点叠加治疗,有效消融范围超过肿瘤边缘 0.5~1.0 cm^[9]。所有患者在 RFA 术后 1 周~1 个月内予腹部增强 MRI/CT 检查,评估消融后疗效,若肿瘤存活病灶直径在 1 cm 以上则再次 RFA 治疗。反之则根据患者情况予以随访或者放射性粒子植入。亚组设计:根据影像学检查结果,继续将患者分成消融后存活组和完全坏死组(图 1)。放射性粒子植入一般在 RFA 术后 1~4 周内植入。所有植入在 CT 精确引导下植入,单颗粒子间隔距离 0.5~1.0 cm。术后检查手术环境中无粒子脱落、丢失,做好粒子使用记录。

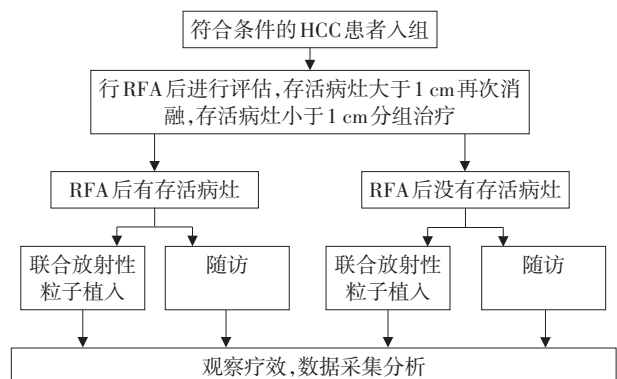


图1 原发性肝癌患者消融治疗后存活组和完全坏死组分组流程图

3. 治疗效果评估:影像学的评估标准采用实体瘤改良的RECIST标准(mRECIST)^[10]。术后第1个月复查腹部增强动态CT/MRI。随后每2个月给予影像学复查,了解病灶复发或新发情况,直至患者死亡或者病灶进展。若随访发现原发存活肿瘤直径明显增大或有新发病灶,后续则联合TACE或者消融治疗,也可以联合靶向药物治疗。主要研究终点是肿瘤无进展生存期(PFS),次要研究终点为总生存(OS)与治疗相关的不良事件。

4. 统计学方法:采用SPSS16.0统计软件,两组患者间临床指标的比较用*t*检验及秩和检验,治疗前后的相关指标用配对的*t*检验或秩和检验。Kaplan-Meier法行生存曲线分析,Log-rank检验分析生存率差异有无统计学意义,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基本资料:总共入组100例HCC患者,其中男89例、女11例,年龄18~80(57 ± 11)岁,本组入组了C期患者和多发肿瘤,但两组肿瘤数目、年龄、肝炎病毒、甲胎蛋白及临床分期等基本临床特征差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表1)。

2. 肿瘤无进展时间分析:所有患者顺利完成治疗,末次随访时间2017年12月30日,全组共随访2~55个月,中位随访时间38个月。联合组1、2、3、4年的肿瘤无进展生存率分别为72.2%、47.9%、34.2%、25.7%。而对照组1、2、3、4年的肿瘤无进展生存率则为44.1%、27.8%、20.3%、20.3%。联合组中位PFS[4~55(23.0 ± 4.7)个月]明显长于对照组[1~53(12.0 ± 1.6)个月]($P=0.015$,图2)。

3. 总生存时间分析:联合组1、2、3、4年总生存率分别为93.8%、66.8%、60.1%、37.6%。对照组1、2、3、4年总生存率分别为90.6%、69.4%、50.5%、30.6%。联合组中位生存时间较对照组有延长趋势[6~55(42.0 ± 7.9)比2~55(38.0 ± 2.8)个月, $P=0.444$](图3)。

4. 亚组分析:(1)病灶存活组:最终分析共纳入42例,其中随访组29例,男25例、女4例,平均年龄47~63(54 ± 11)岁;治疗组13例,其中男12例、女1例,平均年龄59~66(63 ± 12)岁。粒子植入手术均顺利完成,共使用457颗¹²⁵I粒子,每个患者平均剂量(35 ± 21)mCi(24~39颗)。所有患者中位随访时间为25(9~61)个月,随访组和治疗组中位PFS时间

表1 原发性肝癌患者一般临床资料

项目	射频+粒子组(n=33)	射频组(n=67)	P值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	59±11	56±11	0.127
年龄分布(岁)			0.081
≤60	16	44	
>60	17	23	
性别			0.999
男	29	60	
女	4	7	
HBsAg			0.999
阳性	30	51	
阴性	3	16	
AFP值(μg/L)			0.419
≤400	26	48	
>400	7	19	
复发			0.619
是	9	16	
否	24	51	
巴塞罗那分期			0.454
B	20	46	
C	13	21	
Child-Pugh 分级			0.999
A	30	59	
B	3	8	
肿瘤数目(个)			0.572
1	8	16	
2	11	30	
≥3	14	21	
肿瘤大小(cm, $\bar{x}\pm s$)	3.9±1.2	3.6±1.4	0.196

为9和18个月($P=0.025$,图4A),中位OS分别为28和33个月($P=0.441$,图4B)。(2)病灶坏死组:纳入58例患者,随访组38例,其中男35例、女3例,平均年龄28~78(59 ± 10)岁;联合组20例,其中男17例、女3例,平均年龄18~80(56 ± 12)岁。治疗组共植入630颗¹²⁵I粒子,每个患者平均剂量(28 ± 13)mCi(10~31颗)。中位随访时间23(8~63)个月,随访组和治疗组中位PFS分别为14和21个月($P=0.685$,图4C),中位OS分别为41和42个月($P=0.947$,图4D)。

5. 不良反应:在对照组中最常见并发症为疼痛、恶心呕吐及发热等,对症治疗后均好转。射频前和射频后1周复查ALT、AST、PLT差异有统计学意义(均 $P<0.05$),联合组粒子治疗前后RBC和DBIL差异有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2),两组均未发生大出血、胃肠穿孔、术中死亡等严重并发症以及针道种植性转移事件。

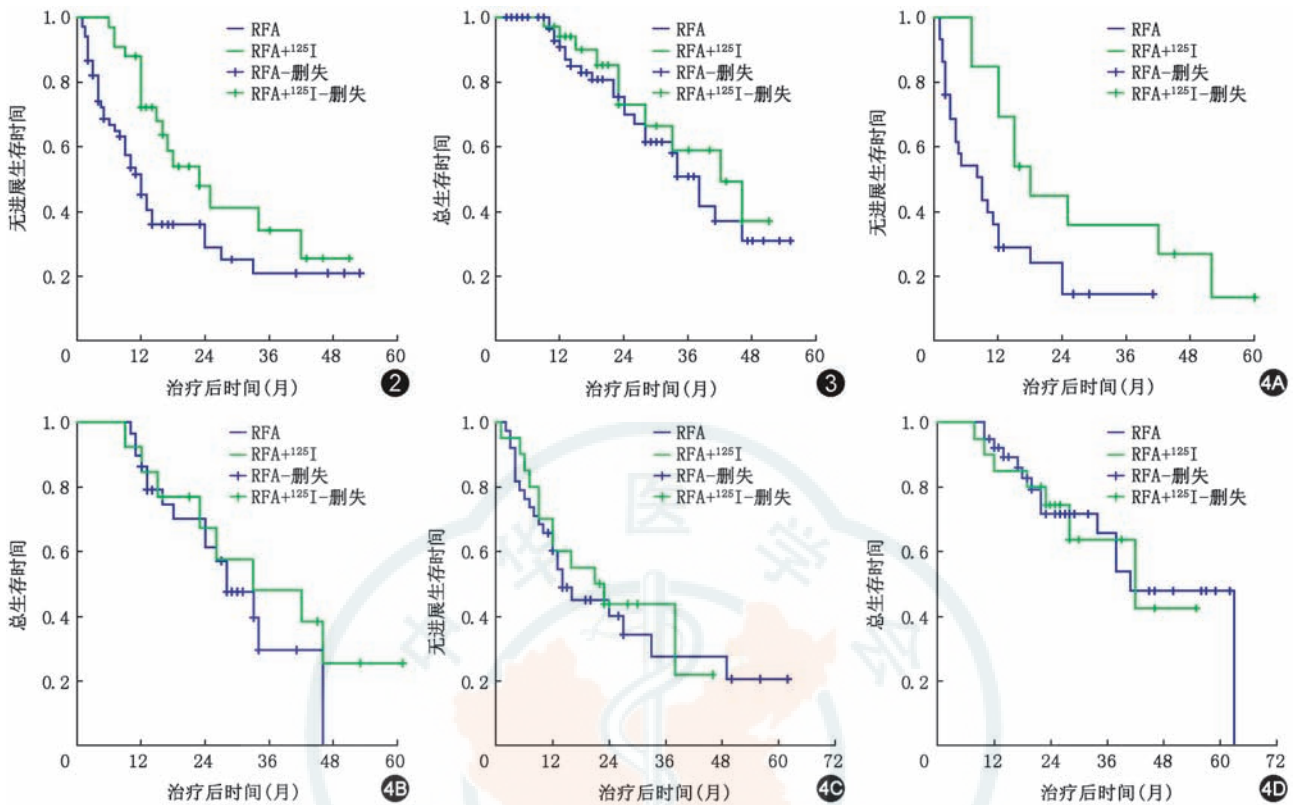


图2 原发性肝癌患者治疗后无进展生存期分析 图3 原发性肝癌患者治疗后总生存期分析 图4 病灶存活和坏死组随访组和治疗组比较 A. 病灶存活组随访组和治疗组中位无进展生存期(PFS), B. 病灶存活组随访组和治疗组中位总生存期(OS), C. 病灶坏死组随访组和治疗组中位PFS, D. 病灶坏死组随访组和治疗组中位OS

表2 原发性肝癌患者治疗前后血常规和肝功能的变化

项目	射频组(n=67)				射频+粒子组(n=33)			
	治疗前	治疗后	Z值	P值	治疗前	治疗后	Z值	P值
白细胞($\times 10^9/L$)	5.6(4.4,6.6)	5.8(4.5,7.9)	-0.863	0.388	5.0(3.6,5.6)	4.8(3.6,7.7)	-0.730	0.465
红细胞($\times 10^{12}/L$)	3.8(3.5,4.2)	3.8(3.5,4.2)	-1.703	0.089	3.8(3.4,4.2)	3.7(3.4,4.0)	-1.978	0.048
血小板($\times 10^9/L$)	98.0(73.0,144.5)	120.0(70.0,159.5)	-2.898	0.004	106.0(66.0,142.0)	130.5(72.0,171.0)	-1.763	0.078
丙氨酸转氨酶(U/L)	40.0(28.0,73.5)	83.5(50.8,116.5)	-4.536	<0.001	37.0(23.5,64.0)	41.0(25.8,65.0)	-0.021	0.984
天冬氨酸转氨酶(U/L)	43.0(29.5,54.5)	68.0(43.2,107.0)	-5.056	<0.001	40.0(31.5,63.5)	42.0(28.2,54.0)	-0.185	0.853
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	15.7(12.6,23.2)	16.6(13.2,24.3)	-0.677	0.498	13.7(10.8,18.9)	16.2(9.5,24.9)	-0.524	0.601
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	6.0(4.7,9.2)	6.3(4.8,11.1)	-1.430	0.153	5.4(3.8,8.2)	6.0(3.9,12.0)	-2.132	0.033
总胆汁酸	16.3(6.4,28.9)	16.2(9.4,31.6)	-0.629	0.530	18.5(8.2,43.2)	13.4(9.0,29.5)	-0.944	0.345

讨论

对于 3 cm 以上肝癌病灶,本研究联合 ^{125}I 放射性粒子植入应用于 HCC, 治疗更方便有效^[5,9]。本研究提示联合组患者肿瘤中位 PFS 明显优于对照组,一方面是因为对于部分病灶采取随访,后续明显进展后再治疗有关,其次是联合粒子植入可使肿瘤细胞的 DNA 失去增殖能力^[11],同时抑制新生血管形成,对 RFA 周边的肿瘤潜在区域有杀伤作用^[12],从而显著提高了 PFS。但本研究联合组中位 OS 较对照组有延长趋势($P=0.444$),这同 Chen 等^[8]

的前瞻性研究不同,理论上由于肿瘤局部复发率降低,可以提高患者的总生存期,但本组并未延长,可能同本组患者样本偏少有关,其次和病灶直径、患者分期有关。

对于 RFA 后选择粒子植入的适合人群,目前鲜有文献报道。本研究显示病灶存活组 RFA+ ^{125}I 组中位 PFS 时间为 18 个月,较随访组 9 个月差异有统计学意义,而病灶坏死组两组差异则无统计学意义。表明若存在肿瘤消融不足,此类患者更能从放射粒子植入中带来获益。对于消融后选择粒子植入,其优势主要有:(1)消融不足容易导致病灶进展加快,

特别是高危区域,再次 RFA 存在很大的限制,而粒子植入由于其相对安全性和有效性;(2)粒子植入可以持续杀伤消融后病灶周边的新生血管形成,进而提高了肿瘤局部控制率。对于消融之后预防性粒子植入的思考,一是参考 Chen 等^[8]前瞻性研究设计,二是外科切除外科手术中结合 ¹²⁵I 粒子植入,可有效减少术后复发,提高患者生存率^[13]。但遗憾的是本研究发现,在 RFA 之后给予预防性粒子植入病灶周边,并不能给患者带来获益,可能同本组在粒子植入前影像学评估更加精准,其次是由于病灶较大,周边粒子植入有一定盲区有关。

本组研究存在不足,首先是回顾性研究,本组有 34 例 C 期患者,一方面是因为我们临床发现 TACE 之后联合射频对于一支的门静脉癌栓也是有效的,其次我们在后期也会针对门静脉癌栓行粒子植入,但对结果有一定的干扰。此外粒子组样本量相对较小,导致统计学偏倚。

综上所述,RFA 联合 ¹²⁵I 植入是安全有效的,可延长患者 PFS。亚组分析显示对于消融后病灶存活的患者更能带来获益,而预防性粒子植入并不能延长患者的 PFS。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 唐喆,马宽生. 消融技术在肝癌外科治疗中的规范化应用[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(31): 2407-2410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.31.003.
- [2] Iezzi R, Pompili M, Posa A, et al. Combined locoregional treatment of patients with hepatocellular carcinoma: state of the art[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(6): 1935-1942. DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.1935.
- [3] Tateishi R, Shiina S, Akahane M, et al. Frequency, risk factors and survival associated with an intrasubsegmental recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e59040. DOI: 10.1371/journal.pone.0059040.
- [4] Zhang R, Shen L, Zhao L, et al. Combined transarterial chemoembolization and microwave ablation versus transarterial chemoembolization in BCLC stage B hepatocellular carcinoma[J]. Diagn Interv Radiol, 2018, 24(4): 219-224. DOI: 10.5152/dir.2018.17528.
- [5] 方世记,高瑞杰,郑丽云,等. ¹²⁵I 放射性粒子植入在肝动脉化疗栓塞序贯射频消融治疗包膜下肝癌的临床价值[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(47): 3853-3857. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.47.008.
- [6] Lencioni R, de Baere T, Martin RC, et al. Image-guided ablation of malignant liver tumors: recommendations for clinical validation of novel thermal and non-thermal technologies - a western perspective[J]. Liver Cancer, 2015, 4(4): 208-214. DOI: 10.1159/000367747.
- [7] 牛焕章,肖全平,李东民,等. ¹²⁵I 粒子植入联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的近期疗效[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(11): 776-781. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.11.014
- [8] Chen K, Chen G, Wang H, et al. Increased survival in hepatocellular carcinoma with iodine-125 implantation plus radiofrequency ablation: a prospective randomized controlled trial[J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1304-1311. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.026.
- [9] 涂建飞,纪建松,涂朝勇,等. 射频联合放射免疫或近距离放疗治疗不可切除的肝癌[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(5): 390-391. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.05.020.
- [10] 高杰,朱继业. 卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011 版)》解读[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(8): 693-695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2012.08.034.
- [11] 应希慧,纪建松,涂建飞,等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(3): 226-230. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.03.011.
- [12] 中华医学会放射肿瘤学分会,中国医师学会放射治疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤微创治疗分会粒子治疗学组,等. CT 引导放射性 ¹²⁵I 粒子组织间永久植入治疗肿瘤专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(15): 1132-1139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.15.005.
- [13] 陈磊,郑传胜. 碘 125 粒子植入联合其他疗法在各期肝癌治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(9): 910-913. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.09.023.

(收稿日期:2020-02-25)

(本文编辑:刘雪松)