

# <sup>125</sup>I 粒子植入联合肝动脉灌注化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效分析

张文文 郝珊瑚 王治国 纪立秋 李根 王有超 葛香妍 张国旭

北部战区总医院核医学科, 沈阳 110016

通信作者: 张国旭, Email: zhangguoxu502@sina.com

**【摘要】 目的** 探讨<sup>125</sup>I 粒子联合经导管动脉化疗栓塞(TACE)治疗原发性肝癌的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 12 月北部战区总医院 40 例原发性肝癌患者的资料(男 26 例、女 14 例, 年龄 41~82 岁), 其中治疗组 21 例, 行<sup>125</sup>I 粒子联合 TACE 治疗; 对照组 19 例, 行 TACE 治疗。比较 2 组患者甲胎蛋白(AFP)水平, 分析 2 组患者的有效率、疾病控制率(DCR), 观察患者的总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)。采用 Mann-Whitney *U* 检验、 $\chi^2$  检验、Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验分析数据。**结果** <sup>125</sup>I 粒子植入后 2 个月, 治疗组与对照组的有效率分别为 76.19%(16/21) 和 8/19, 差异有统计学意义( $\chi^2=4.83, P=0.028$ ); DCR 分别为 90.48%(19/21) 和 11/19( $\chi^2=4.21, P=0.040$ )。2 组患者 AFP 均明显下降, 治疗组下降率大于对照组[0.87(0.84, 0.90) 与 0.66(0.65, 0.67)];  $z=5.42, P<0.001$ ]。2 组患者均未发生严重不良反应。治疗组与对照组中位 OS 分别为 18.2 和 10.6 个月( $\chi^2=10.98, P=0.037$ ); 2 组中位 PFS 分别为 8.4 和 6.1 个月( $\chi^2=7.54, P=0.041$ )。**结论** <sup>125</sup>I 粒子联合 TACE 治疗原发性肝癌可发挥协同增效作用。

**【关键词】** 肝肿瘤; 近距离放射疗法; 碘放射性同位素; 化学栓塞, 治疗性; 肝动脉; 治疗结果

**基金项目:** 辽宁省民生科技计划联合计划(2021JH2/10300098)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221114-00343

## Efficacy analysis of <sup>125</sup>I seeds implantation combined with transcatheter arterial chemoembolization therapy for primary liver cancer

Zhang Wenwen, Hao Shanhu, Wang Zhiguo, Ji Liqiu, Li Gen, Wang Youchao, Ge Xiangyan, Zhang Guoxu

Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China

Corresponding author: Zhang Guoxu, Email: zhangguoxu502@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical efficacy of <sup>125</sup>I seeds implantation combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary liver cancer. **Methods** A retrospective analysis of data from 40 patients with primary liver cancer at the Northern Theater General Hospital from January 2018 to December 2020 (26 males, 14 females, age 41 to 82 years) was performed. Among them, 21 patients were in treatment group and underwent <sup>125</sup>I seeds implantation combined with TACE treatment, while 19 patients were in control group and received TACE treatment. Alpha-fetoprotein (AFP) levels between the two groups were compared, effective rate and disease control rate (DCR) of the two groups were analyzed, and overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were observed. Data were analyzed by using Mann-Whitney *U* test,  $\chi^2$  test, Kaplan-Meier method and log-rank test. **Results** Two months after <sup>125</sup>I seeds implantation, the effective rates of treatment group and control group were 76.19% (16/21) and 8/19, respectively ( $\chi^2=4.83, P=0.028$ ); the DCRs were 90.48% (19/21) and 11/19, respectively ( $\chi^2=4.21, P=0.040$ ). AFP levels in both groups decreased significantly, with treatment group showing a greater decrease rate (0.87(0.84, 0.90) and 0.66(0.65, 0.67));  $z=5.42, P<0.001$ . No serious adverse reaction was observed in either group. The median OS of treatment group and control group were 18.2 and 10.6 months, respectively ( $\chi^2=10.98, P=0.037$ ); the median PFS of the two groups were 8.4 and 6.1 months, respectively ( $\chi^2=7.54, P=0.041$ ). **Conclusion** <sup>125</sup>I seeds implantation combined with TACE treatment can exert a synergistic and enhancing effect in the treatment of primary liver cancer.

**【Key words】** Liver neoplasms; Brachytherapy; Iodine radioisotopes; Chemoembolization, therapeutic; Hepatic artery; Treatment outcome

**Fund program:** Liaoning Minsheng Science and Technology Plan Joint Program (2021JH2/10300098)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221114-00343

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率 及死亡率均居前列。根据中国肝癌的分期方案

(China liver cancer staging, CNLC) 可分为 I、II、III、IV 期<sup>[1]</sup>。原发性肝癌发病隐匿, I、II 期疾病无典型症状, 影像学未见血管癌栓和肝外转移; 但多数患者发现时已属于 III、IV 期, 更严重者出现肝外转移。经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗是 III、IV 期原发性肝癌非手术治疗的首选方法, 但仍有相当一部分患者疗效不佳。近年来,<sup>125</sup>I 粒子组织间植入术被广泛用于多种实体肿瘤的治疗, 并取得显著疗效<sup>[2-4]</sup>。本研究将<sup>125</sup>I 粒子植入及 TACE 联合应用于原发性肝癌的治疗, 探讨两者联合治疗的临床疗效及安全性。

### 资料与方法

1. 一般资料。收集 2018 年 1 月至 2020 年 12 月就诊于北部战区总医院核医学科的 40 例原发性肝癌患者的临床资料, 行回顾性分析。其中男 26 例、女 14 例, 年龄 41~82(61.4±14.2) 岁, 肿瘤最大径 2.1~4.5 cm。

纳入标准: (1) 符合《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》中相关诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 经病理学检查确诊为原发性肝癌; (3) 肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级, 东部肿瘤学协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体力状态评估评分为 0~2 分; (4) 无明显的凝血功能障碍, 未合并其他恶性肿瘤; (5) 预计生存期>3 个月; (6) 无 TACE 及<sup>125</sup>I 粒子植入治疗的禁忌证。排除标准: (1) 肝癌自发性破裂出血、腹腔积液难以控制及肝氨基转移酶高于正常值上限 3 倍以上; (2) 有碘过敏史、糖尿病、重度脂肪肝; (3) 合并严重心、脑、肾疾病; (4) 有认知功能障碍。本研究经医院伦理委员会批准(伦理号: YL2021-07), 所有患者签署知情同意书。

2. 患者分组。按照简单随机分组, 将患者分为治疗组和对照组。治疗组 21 例, 行<sup>125</sup>I 粒子植入联合 TACE 治疗, 其中男 15 例、女 6 例, 年龄 41~80(59.8±15.6) 岁, 肿瘤最大径 2.6~4.5 cm; 对照组 19 例, 单纯行 TACE 治疗, 其中男 11 例、女 8 例, 年龄 45~82(63.1±12.9) 岁, 肿瘤最大径 2.1~4.2 cm。末次随访时间为 2021 年 1 月。

3. 治疗方法。术前常规检查血尿粪便常规、凝血功能、肝肾功能、肝炎八项、心肌酶、心电图、全腹部增强 CT 及 MRI 等, 签署 TACE 治疗、粒子植入手术等知情同意书。(1) 对照组。单纯行 TACE 治疗, 数字减影血管造影证实肝癌病灶供血动脉, 选择插管到肝右或左动脉的肿瘤供血动脉分支内, 灌注

化疗药物(表阿霉素、丝裂霉素、顺铂), 具体剂量根据肿瘤大小、血供丰富程度及患者体表面积和肝功能情况而定, 栓塞剂为碘化油栓塞肿瘤血管。术后针对性予以患者保肝、降酶、消炎、止痛等对症治疗。

(2) 治疗组。先行 TACE 治疗, 方法、药物及治疗间隔时间同对照组。TACE 治疗后 4~6 周复查, 增强 CT 示病灶动脉期显影处提示有活动病灶, 行<sup>125</sup>I 粒子植入术。根据粒子治疗计划系统(treatment planning system, TPS) 设计进针路线、进针角度、植入针数、粒子排布、计算粒子数目。粒子源由北京原子高科股份有限公司生产提供, 粒子直径 0.8 mm, 长 4.5 mm, 外壳为钛金属全封闭, 粒子活度 22.2~29.6 MBq, 半衰期 59.6 d, 平均每例患者使用 15 粒。粒子分布计划按照 TPS 计划, 根据文献[6]处方剂量为 120~160 Gy。

4. 疗效观察指标。根据改良实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST), 疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable response, SD)、疾病进展(progressive response, PD)。治疗后每 2~4 个月进行评估, 观察治疗组与对照组患者的总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS), 分析有效(CR+PR) 率和疾病控制(disease control rate, DCR; CR+PR+SD) 率。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 29.0 软件进行数据分析, 符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用两独立样本 *t* 检验分析数据; 不符合正态分布的定量资料采用  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验分析数据。定性资料用频数或率表示, 采用  $\chi^2$  检验进行分析。生存曲线绘制采用 Kaplan-Meier 法, 并行 log-rank 检验比较 2 组间 OS 与 PFS。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. <sup>125</sup>I 粒子联合 TACE 治疗的疗效评价。治疗组与对照组患者的一般资料(年龄构成、肝硬化情况、HBV 感染情况) 的差异均无统计学意义( $t = 3.47$ ,  $\chi^2$  值: 0.50~0.90; 均  $P > 0.05$ ), 具有可比性。<sup>125</sup>I 粒子治疗后 6 个月, 治疗组 CR 6 例、PR 10 例、SD 3 例、PD 2 例; 对照组 CR 3 例、PR 5 例、SD 3 例、PD 8 例。治疗组与对照组的有效率分别为 76.19%(16/21) 和 8/19, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.83$ ,  $P = 0.028$ ); 2 组 DCR 分别为 90.48%(19/21) 和 11/19, 差异亦有统计学意义( $\chi^2 = 4.21$ ,  $P = 0.040$ )。治疗组患者治疗前

后影像学图像见图 1。2 组治疗前后甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 结果见表 1。治疗后 2 组 AFP 均明显下降,且治疗组的下降率大于对照组 ( $z=5.42$ ,  $P<0.001$ )。2 组患者均未发生严重不良反应。

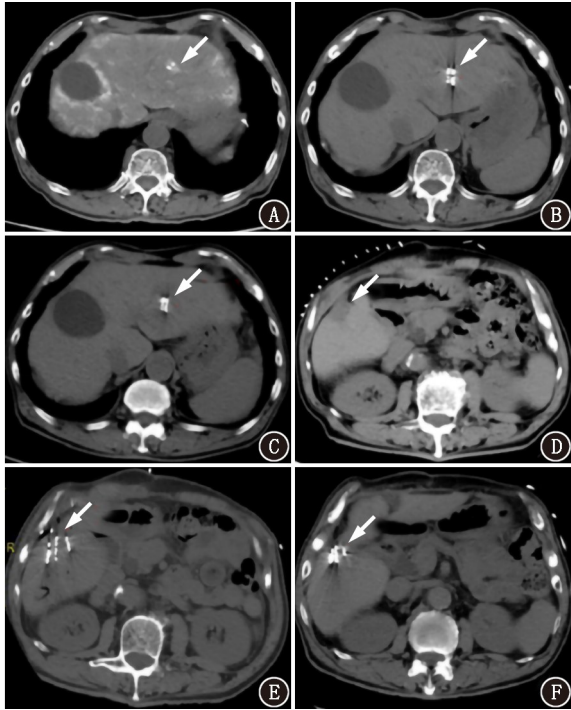


图 1 肝细胞癌术后患者(男,55 岁)CT 平扫图像。A.肝 S2 段肿瘤区域碘油沉积欠佳;B.肝 S2 段粒子植入术后,共植入<sup>125</sup>I 粒子 10 颗;C.治疗后 1 年复查,肝 S2 段病灶较前明显减小;D.肝 S6 段肿瘤区域碘油沉积不良;E.肝 S6 段粒子植入术后,共植入<sup>125</sup>I 粒子 15 颗;F.治疗后 1 年复查,肝 S6 段病灶较前明显减小;红箭头示<sup>125</sup>I 粒子植入后明显变小的病灶

2. <sup>125</sup>I 粒子联合 TACE 治疗患者的生存期分析。40 例患者均完整随访,中位随访 11.6 个月。至随访结束,死亡 26 例,均为肝癌发展恶化所致。14 例生存患者中,治疗组 9 例、对照组 5 例。治疗组与对照组中位 OS 分别为 18.2 和 10.6 个月,OS 生存分布差异有统计学意义 ( $\chi^2=10.98$ ,  $P=0.037$ ); 2 组中位 PFS 分别为 8.4 和 6.1 个月,生存分布差异亦有统计学意义 ( $\chi^2=7.54$ ,  $P=0.041$ )。

## 讨 论

肝细胞癌通常为富血供肿瘤,TACE 治疗可阻

断肿瘤血供,且在肿瘤局部聚集高浓度的化疗药物,从而杀伤肿瘤细胞。但 TACE 疗效与病灶位置及血供情况密切相关,受多种因素影响,而<sup>125</sup>I 粒子通过粒子衰变释放  $\gamma$  射线产生内放射治疗作用,不依赖肿瘤血供<sup>[7]</sup>。<sup>125</sup>I 粒子已广泛应用于原发性肝癌的治疗<sup>[8-10]</sup>,TACE 术后应用<sup>125</sup>I 粒子可发挥协同作用<sup>[9]</sup>。另外,TACE 治疗后致肿瘤血管内皮生长因子上调,刺激肝脏肿瘤细胞生长,联合<sup>125</sup>I 粒子植入可抑制新生血管形成,两者联合有增效作用<sup>[11]</sup>。本研究纳入 40 例原发性肝癌患者,分别行 TACE 治疗和<sup>125</sup>I 粒子植入联合 TACE 治疗。结果显示,治疗组与对照组有效率分别为 76.19% (16/21) 和 8/19,2 组 DCR 分别为 90.48% (19/21) 和 11/19,表明<sup>125</sup>I 粒子植入联合 TACE 治疗原发性肝癌发挥了协同增效作用。这是因为 TACE 术后残余肿瘤迅速进入分裂期,此时对放射线更敏感,且 TACE 术后肿瘤缩小,可减少植入粒子数量并提高有效照射。

血清 AFP 常被用作早期诊断原发性肝癌的灵敏指标,也可作为评价临床疗效的指标<sup>[12]</sup>。本研究中治疗组与对照组患者术后 AFP 水平均较术前降低,且治疗组下降率大于对照组,提示<sup>125</sup>I 粒子植入联合 TACE 治疗原发性肝癌可更有效地控制 AFP 水平。Yu 等<sup>[13]</sup>的研究表明,腔内近距离放疗同步门静脉支架联合 TACE,可以改善肝细胞癌总体生存率。研究者们采用支架植入结合 TACE 联合或未联合血管内<sup>125</sup>I 粒子植入治疗肝细胞癌患者,生存时间分别为 (9.3±0.9) 与 (4.9±0.5) 个月<sup>[14-15]</sup>。本研究治疗组中位 OS 与 PFS 均高于对照组 (OS:18.2 和 10.6 个月;PFS:8.4 和 6.1 个月)。上述结果表明,<sup>125</sup>I 粒子植入联合 TACE 治疗在延缓肿瘤进展和延长肝癌患者生存期等方面具有良好的临床效果。

本研究存在局限性。在收集联合治疗的患者数据时,主要纳入病灶最大径小于 5 cm 者,缺少了肿瘤最大径 ≥10 cm,边界不规则,或靠近肝包膜、重要血管、膈顶、胆囊等危险区域的巨块型肝癌病灶;没有深入分析原发性肝癌中的碘油沉积对<sup>125</sup>I 粒子的空间分布及剂量分布的影响。以上有待在今后研究中加以解决。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

表 1 对照组与治疗组 40 例肝细胞癌患者治疗前后的甲胎蛋白结果 [ $M(Q_1, Q_3)$ ]

组别	例数	治疗前 (kU/L)	治疗后 (kU/L)	下降率
对照组	19	346.05 (93.90, 475.05)	112.27 (49.65, 208.54)	0.66 (0.65, 0.67)
治疗组	21	360.54 (97.19, 470.95)	45.90 (13.71, 119.22)	0.87 (0.84, 0.90)

注:对照组采用肝动脉灌注化疗栓塞 (TACE) 治疗,治疗组采用<sup>125</sup>I 粒子植入联合 TACE 治疗

作者贡献声明 张文文:研究设计、论文撰写;郝珊瑚、纪立秋、李根:统计学分析;王治国:数据采集;王有超、葛香妍:数据解释;张国旭:研究指导、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] 刘洋,李有国,邢颖,等.肝恶性肿瘤的分型与分期[J].中国临床医生杂志, 2022, 50(5): 509-511. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2022.05.002.  
Liu Y, Li YG, Xing Y, et al. Classification and staging of liver malignant tumors[J]. Chin J Clinicians, 2022, 50(5): 509-511. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2022.05.002.
- [2] 徐杰,胡亚辉,王雪伟,等.放射性<sup>125</sup>I 粒子联合骨水泥椎体成形术治疗脊柱成骨性转移瘤的临床价值[J].实用癌症杂志, 2021, 36(9): 1545-1549. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2021.09.040.  
Xu J, Hu YH, Wang XW, et al. Clinical application of <sup>125</sup>I radioactive particles combined with bone cement implantation treating osteoblastic spinal metastases[J]. Pract J Cancer, 2021, 36(9): 1545-1549. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2021.09.040.
- [3] 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<sup>125</sup>I 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. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200825-00324.  
Zhang YW, Liu ZZ, Liang YS, et al. Analysis of the short-term efficacy of <sup>125</sup>I seed implantation for recurrent cervical metastatic lymph nodes of esophageal squamous cell carcinoma after external beam radiation therapy[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(1): 27-30. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200825-00324.
- [4] 曹国辉,王娟,王泽阳,等.<sup>125</sup>I 粒子植入治疗放疗后进展肺癌患者的临床疗效及影响因素分析[J].中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(1): 16-19. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210625-00210.  
Cao GH, Wang J, Wang ZY, et al. Clinical efficacy and influencing factors of <sup>125</sup>I seeds implantation in the treatment of patients with advanced lung cancer after radiotherapy and chemotherapy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(1): 16-19. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210625-00210.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53. DOI:10.12151/JMCM.2022.02-04.  
National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2022 edition) [J]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version), 2022, 8(2): 16-53. DOI:10.12151/JMCM.2022.02-04.
- [6] 张大为.放射性<sup>125</sup>I 粒子治疗中晚期肝癌的剂量学分析[D].唐山:华北理工大学, 2018.  
Zhang DW. Dosimetric analysis of radioactive <sup>125</sup>I particles for the treatment of intermediate to advanced hepatocellular carcinoma[J]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2018.
- [7] 中国医师协会介入医师分会.中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗临床实践指南[J].中华介入放射学电子杂志, 2019, 7(3): 178-184. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2019.03.002.  
Chinese College of Interventionalists. Clinical practice guidelines for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma in China[J]. Chin J Inter Rad (Electronic Edition), 2019, 7(3): 178-184. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2019.03.002.
- [8] 薛丹,陈晓琦,张传雷,等. CT 引导下放射性<sup>125</sup>I 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.  
Xue D, Chen XQ, Zhang CL, et al. Clinical evaluation of CT-guided <sup>125</sup>I seed implantation in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Radiol, 2021, 40(9): 1785-1789.
- [9] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. LBA38\_PR-CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J]. Ann Oncol, 2019, 30 Suppl 5: v874-v875. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.029.
- [10] 袁倩倩,胡苗苗,马艳丽,等. CT 引导下<sup>125</sup>I 粒子植入治疗原发性肝癌疗效及预后影响因素分析[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(11): 666-671. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210421-00133.  
Yuan QQ, Hu MM, Ma YL, et al. Efficacy and prognostic factors analysis of CT-guided <sup>125</sup>I seeds implantation for primary hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(11): 666-671. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210421-00133.
- [11] 王永华,吴庭苗.经导管肝动脉化疗栓塞术联合<sup>125</sup>I 放射性粒子治疗肝癌的临床应用现状及进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(2): 112-115. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.013.  
Wang YH, Wu TM. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization combined with <sup>125</sup>I radioactive particles[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(2): 112-115. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.013.
- [12] 蔡联明,曾红学,王琪,等.肝动脉热灌注化疗栓塞联合<sup>125</sup>I 放射性粒子植入治疗原发性肝癌的临床疗效研究[J].现代诊断与治疗, 2020, 31(23): 3760-3762.  
Cai LM, Zeng HX, Wang Q, et al. Clinical efficacy of hepatic artery hyperthermic perfusion chemoembolization combined with <sup>125</sup>I radiation particle implantation in the treatment of primary liver cancer[J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2020, 31(23): 3760-3762.
- [13] Yu TZ, Zhang W, Liu QX, et al. Endovascular brachytherapy combined with portal vein stenting and transarterial chemoembolization improves overall survival of hepatocellular carcinoma patients with main portal vein tumor thrombus [J]. Oncotarget, 2017, 8(7): 12108-12119. DOI:10.18632/oncotarget.14520.
- [14] Luo JJ, Zhang ZH, Liu QX, et al. Endovascular brachytherapy combined with stent placement and TACE for treatment of HCC with main portal vein tumor thrombus[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 185-195. DOI:10.1007/s12072-015-9663-8.
- [15] Rungsakulkij N, Suragul W, Mingphruedhi S, et al. Prognostic role of alpha-fetoprotein response after hepatocellular carcinoma resection[J]. World J Clin Cases, 2018, 6(6): 110-120. DOI:10.12998/wjcc.v6.i6.110.

(收稿日期:2022-11-14)