DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-03-029

·论 著·
·ORIGINAL ARTICLE·

TACE 联合碘-125 粒子治疗多中心型肝癌的临床效果

游琴章,丘博文,吴伟宝
(龙岩市第二医院介入科,龙岩 364000)

摘要 目的 探究经导管动脉化疗栓塞(TACE)联合碘-125 粒子治疗多中心型肝癌的效果。**方法** 选取 60 例多中心型肝癌患者,随机分为两组,对照组采用 TACE 进行治疗,观察组采用 TACE 和碘-125 粒子进行治疗。比较两组的临床疗效、甲胎蛋白(AFP)以及肝功能指标。**结果** 治疗前,两组各项指标比较,均无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,观察组治疗有效率高于对照组,AFP、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平均低于对照组,以上差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TACE 联合碘-125 粒子治疗多中心型肝癌可有效改善肝功能指标,具有较好的临床治疗效果。

关键词:经导管动脉化疗栓塞;碘-125 粒子;多中心型肝癌;临床疗效;肝功能
中图分类号:R735.7 **文献标志码**:A **文章编号**:1008-2409(2024)03-0186-06

Clinical efficacy of TACE combined with iodine-125 particles in the treatment of multicentric hepatocellular carcinoma

YOU Qinzhang, QIU Bowen, WU Weibao
(Department of Interventional, the Second Hospital of Longyan, Longyan 364000, China)

Abstract Objective To investigate the clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with iodine-125 particles in the treatment of multicentric hepatocellular carcinoma. **Methods** 60 patients with multicenter liver cancer were selected and randomly divided into two groups. The control group were treated with TACE, while the observation group were treated with TACE and iodine-125 particles. The clinical efficacy, alpha fetoprotein (AFP), and liver function indicators were compared between two groups. **Results** Before treatment, there was no statistically significant difference in each indicator between two groups ($P>0.05$). After treatment, the effective rate in the observation group was higher than that in the control group, and the levels of AFP, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and total bilirubin (TBIL) were all lower in the observation group than those in the control group, showing a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** TACE combined

基金项目:龙岩市科技计划项目(2022LYF17053)。
第一作者:游琴章,本科,副主任医师,研究方向为多中心型肝癌的治疗,yqinzhang126@163.com。

with iodine-125 particles can effectively improve liver function indicators in the treatment of multicentric hepatocellular carcinoma, and has a good clinical therapeutic effect.

Keywords: transcatheter arterial chemoembolization; iodine-125 particles; multicentric hepatocellular carcinoma; clinical efficacy; liver function

肝癌病人被确诊时通常已处于晚期,预后较差。据统计,90% 以上的原发性肝癌来源于肝细胞[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病人的预后存在较强的异质性,主要受肿瘤负荷、基线肝功能、临床表现以及治疗方案等多方面的影响。在 HCC 患者中,多结节患者占 12%~19%[2]。临床治疗 HCC 患者时,外科手术是治疗的主要方法,但部分患者由于处于中晚期,已错过最佳手术时间,且还有少数患者机体无法耐受手术治疗,对于此类患者,经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是首选的治疗手段[3]。TACE 作为一种有效的治疗方法,通过将化疗药物置入病灶位置达到阻断肿瘤血液供应的目的,进而可实现杀死肿瘤组织的治疗效果,同时还能有效地抑制肿瘤细胞的转移,改善病人的生存质量,少数患者甚至可能因此而获得手术机会。但由于 HCC 患者病灶血供丰富,TACE 无法对所有分支进行栓塞,导致仍有残留的肿瘤细胞,容易复发,需多次进行 TACE,这会加重化疗药物对患者机体的伤害,因此,临床应用 TACE 治疗 HCC 患者时,常辅助应用放射性粒子植入治疗。碘-125 粒子可以杀伤癌细胞,对 HCC 也具有较好的治疗效果[4]。鉴于此,本研究将探讨 TACE 联合碘-125 粒子治疗多中心型肝癌的临床疗效,以期为临床多中心型肝癌的治疗提供新的参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2022 年 6 月至 2023 年 11 月龙岩市第二医院收治的多中心型肝癌患者 60 例,随机分为两组,每组 30 例。采用 TACE 进行治疗的为对照组,采用 TACE 和碘-125 粒子进行治疗的为观察组。对照组男 16 例,女 14 例;平均年龄(60.1±5.5)岁;平均最大肿瘤直径(4.35±0.62)cm;Child-Pugh 分级 A 级 14 例,B 级 16 例。观察组男 17 例,女 13 例;平均年龄(59.6±5.4)岁;平均最大肿瘤直径(4.26±0.64)cm;Child-Pugh 分级 A 级 12 例,B 级 18 例。两组一般资料比较,无统计学差异(P>0.05),具有可比性。本研究经龙岩市第二医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:①符合 HCC 的诊断标准[5];②经相关检查及穿刺病理确诊为多中心型肝癌;③Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级;④首次接受治疗。

排除标准:①存在肝癌细胞远处转移;②不能耐受经皮穿刺手术;③存在严重心肺功能不全;④合并其他恶性肿瘤;⑤肿瘤体积占全肝的 70%以上[6]。

1.2　方法

治疗前,所有病人均接受常规检查血常规、肝肾功能等项目,并通过增强 CT 明确病变情况。

对照组单纯应用 TACE 进行治疗。应用改良 Seldinger 经股动脉穿刺技术,将 5F 导管头放置于肿瘤部位的肝动脉或肿瘤的靶血管中。应用奥沙利铂(剂量为 100~150 mg)、氟尿嘧啶(剂量为 1.0 g)灌注化疗,表柔比星(剂量为 50 mg)与超液态碘化油均匀混合后行栓塞化疗。术后,使用造影剂验证肿瘤供血动脉栓塞效果,增强 CT 提示,对肿瘤血供丰富者给予 2 周期 TACE 治疗后,定期复查。

观察组联合应用 TACE 和碘-125 粒子进行治疗。TACE 同对照组,在 TACE 治疗后 2~3 周进行 CT 检查,以残余肿瘤体积及碘油沉积状况为依据,通过 TPS 放射性粒子植入计划系统制定个体化的治疗方案。对肿瘤靶区进行 CT 扫描,选择肿瘤中心层面,测量进针深度、角度,两针之间距离为 1 cm,平行排列,进针至肿瘤远端 0.5 cm 处(以肺窗为界)。所有粒子针布置完毕后,退针同时植入碘-125 粒子,每层之间间隔 1 cm,逐层植入。所有植入完成后,再次进行 CT 扫描,以确定是否成功植入。治疗后 6 个月,进行相关指标的复查。

1.3　观察指标

①临床疗效。完全缓解(CR):肿瘤完全消失且持续 1 个月以上,未见肿瘤低密度影像。部分缓解(PR):肿瘤体积缩小>50%且持续 1 个月以上,肿瘤影像缩小。稳定(SD):肿瘤体积缩小<50%或未缩小,且肿瘤影像无明显变化。进展(PD):肿瘤体积

增大>25%，或出现新病灶[7]。治疗有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。②甲胎蛋白水平。分别于治疗前、治疗后 6 个月复查所有病人血清甲胎蛋白(AFP)水平。③肝功能指标。分别于治疗前、治疗后 6 个月通过生化仪复查所有病人的肝功能，记录丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平[8]。

1.4　统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据，计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验；计数资料以样本量 n、样本量占比(%)表示，采用 χ^2 检验。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

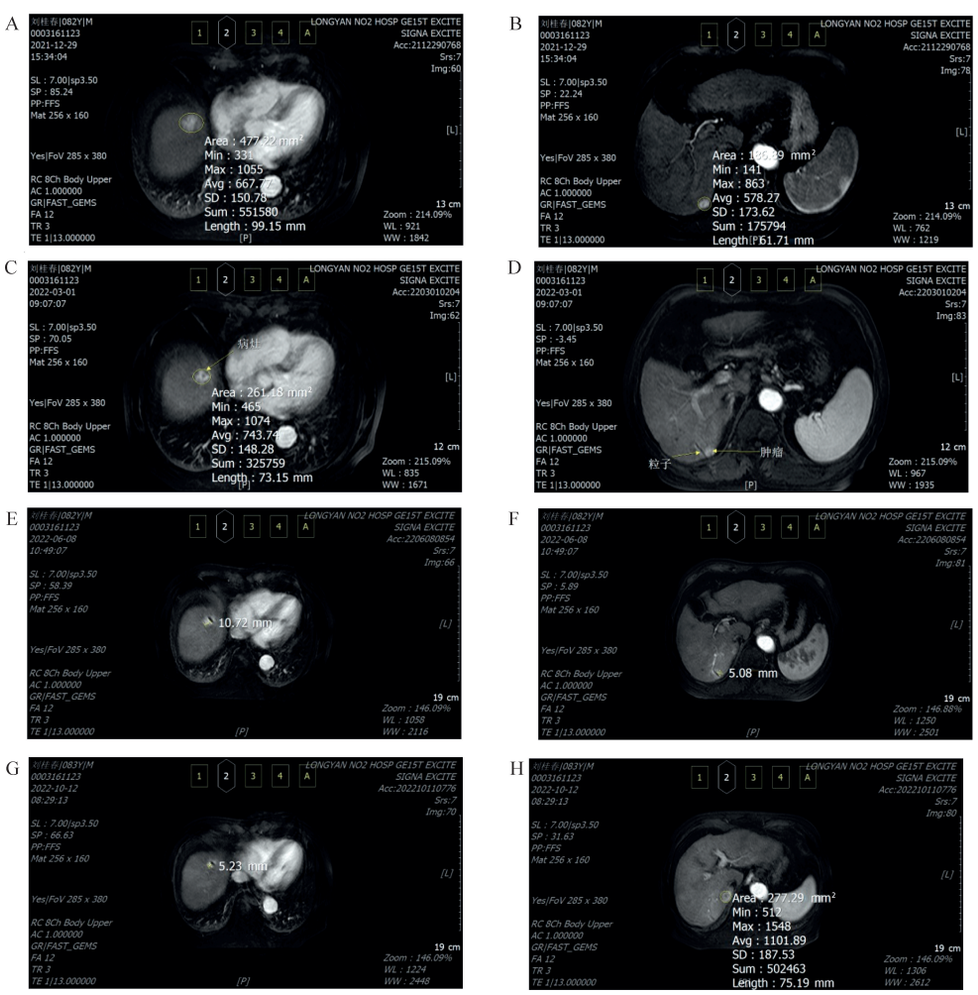
2　结果

2.1　临床治疗效果

观察组治疗有效率高于对照组(P<0.05)，结果如表 1 所示。TACE 联合碘-125 粒子治疗后不同时期的磁共振结果如图 1 所示，随着时间推移，可见肿瘤体积明显缩小。

表 1　两组临床疗效比较

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%
观察组	30	12	17	1	0	96.67
对照组	30	9	13	6	2	73.33
χ^2						4.706
P						<0.05



注：A.磁共振图片(于 2021-12-29 拍摄)；B.磁共振图片(于 2021-12-29 拍摄)；C .磁共振图片(于 2022-03-01 拍摄)；D.磁共振图片(于 2022-03-01 拍摄)；E .磁共振图片(于 2022-06-08 拍摄)；F.磁共振图片(于 2022-06-08 拍摄)；G.磁共振图片(于 2022-10-12 拍摄)；H. 磁共振图片(于 2022-10-12 拍摄)。

图 1　TACE 联合碘-125 粒子治疗后不同时期的磁共振图片

2.2　AFP、肝功能指标

治疗前,两组 AFP、肝功能指标比较,均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,相比于对照组,观察组 AFP、ALT、AST、TBIL 的水平均显著降低($P<0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 两组 AFP、肝功能指标比较

组别	n	AFP/(ng/mL)		ALT/(U/L)		AST/(U/L)		TBIL/(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	545.34±102.94	232.85±51.26	110.36±34.52	63.94±30.61	103.72±42.95	50.67±32.19	96.42±36.28	32.64±18.52
对照组	30	550.38±110.39	287.65±55.64	112.64±35.19	88.65±35.28	102.98±44.69	68.85±34.53	97.12±37.58	42.95±20.07
t		0.183	3.968	0.253	2.898	0.065	2.109	0.073	2.068
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3　讨论

根治性手术切除是治疗 HCC 的常见方法,但多数病人在确诊时已处于晚期,无消融、移植等治疗指征,且肝功能差和肿瘤侵入血管和胆管,从而错失手术机会[9-10]。目前,TACE 是不可手术切除的 HCC 的首选治疗方式,也是针对中晚期 HCC 患者最主要的姑息性疗法[11]。实施 TACE 治疗后,栓塞药物会沉积在肿瘤血管、病灶位置以及邻近肝脏组织,对肝脏的局部血液供应产生一定的抑制作用;并且栓塞药物在病变部位滞留时间较长,从而会导致肝脏肿瘤因长期处于缺血缺氧状态,最终凝固、坏死。同时,此种治疗手段的临床疗效取决于栓塞药物的沉积量和沉积时间。肝内若无碘油沉积或少量、短暂地沉积,肿瘤将无法被阻隔坏死,从而无法达到理想的治疗效果。另外,由于肝脏有大量的分支供血,实施 TACE 治疗后,栓塞药物沉积区域还有可能获得来自其他支脉的血液供应,从而也会导致治疗效果不佳或术后复发,这也是导致需要 TACE 反复多次进行治疗的关键因素。而多次 TACE 治疗可能会导致肝功能恶化,致使病人预后不良,从而远期效果不佳[12-13]。因此,在临床上,多通过放射性粒子植入、微波消融、靶向药物等手段进一步增强对癌细胞的杀伤作用[14]。碘-125 粒子作为最常用的微粒来源之一,广泛用于治疗不同的实体肿瘤[15]。碘-125 粒子作为一种新型的放射性核素,植入肿瘤细胞后,粒子通过衰变不断释放 γ 射线,对病灶位置进行放射治疗,通过破坏肿瘤细胞的 DNA 链,导致肿瘤细胞受损,并减少凋亡抑制蛋白的表达,诱导细胞发生凋亡。且碘-125 粒子半衰期长,植入靶区后可在较长时间内发挥治疗作用,还能避免对周边正常组织造成损伤。同时,碘-125 粒子还可以利用放射性将水分子离子化,生成氧自由基,杀伤肿瘤细胞,降低肿瘤细胞的数量,抑制癌细胞的增殖。碘-125 粒子与 TACE 联合应用,可以更好地杀死癌细胞,并能更加有效地抑制癌细胞中肿瘤相关凋亡分子的表达。近年来,TACE 序贯放射性碘-125 粒子植入肝脏瘤内治疗 HCC 取得了较好的效果,且安全性较好。

在本研究中,观察组治疗有效率高于对照组,表明 TACE 联合碘-125 粒子治疗多中心型肝癌患者的临床效果优于单纯应用 TACE 治疗的效果。这是由于碘-125 粒子治疗属于内放射疗法的一种,每个碘-125 粒子形如太阳,中心区域的放射性最强,在影像引导下植入碘-125 粒子可通过粒子的衰变不断释放 γ 射线,使辐射剂量在靶区持续叠加,高效、持久地破坏癌细胞的 DNA 链,进而对癌细胞的分化及迁移能力也产生破坏作用,并对处于不同分裂阶段的肿瘤细胞及周边乏氧细胞也均能产生杀伤作用;同时,碘-125 粒子中心区域的高辐射特性也可有效提高放疗的靶向性,减轻对周边正常组织的辐射损害[16]。此外,碘-125 粒子可弥补 TACE 治疗后肿瘤细胞无法彻底清除的不足,可更好地发挥抑制及杀伤肿瘤细胞的作用,进一步促进肿瘤细胞灭活。因此,联合应用碘-125 粒子治疗具有更好的临床效果。万品文

等[17]研究表明,放射性粒子植入联合 TACE 治疗肝癌患者临床效果更佳,与本研究结果相似。

AFP 是当前最常用的肝癌诊断及预后指标。AFP 作为一种主要由肝脏和卵黄囊合成的糖蛋白,其可调控细胞的增殖、迁移、凋亡以及免疫逃避等。AFP 在正常人体内的表达水平较低,而在肝癌患者中则明显升高,其表达水平与肝癌的发生发展关系密切[18]。本研究结果显示,治疗后,相较于对照组,观察组 AFP、ALT、AST、TBIL 的水平均降低,提示将 TACE 与碘-125 粒子植入治疗相结合,对于肿瘤标志物和肝功能的改善效果更明显。分析原因为:TACE 具有可重复和创伤小等优点,适合于晚期癌症患者的治疗。TACE 以碘化油为基础,通过与栓塞药物的复合,阻断肿瘤病灶组织的血液供应,达到抑制肿瘤细胞活性的目的。然而,TACE 术后,由于肿瘤组织局部缺氧、坏死等因素的作用,导致血管内皮生长因子的大量表达,进而促进肿瘤新生血管的形成,从而提高了术后复发的风险。因此,单独应用 TACE 治疗的远期效果并不理想[19]。而放射性粒子植入技术具有创伤小、高剂量、低损伤等优点,对正常组织无明显损害。碘-125 粒子植入可以抑制辐射敏感 G2/M 期的细胞周期,从而杀死肿瘤细胞。在 TACE 的基础上,联合碘-125 粒子植入进行治疗,不仅可有效阻止肿瘤细胞的生长和转移,还能进一步使 TACE 后残余肿瘤细胞失去活性,使疾病得到更彻底地控制。同时,还可避免 TACE 碘化油沉积不良、需多次治疗等不足,从而减轻 TACE 对肝脏的损害,改善肝功能,且于 CT 引导下进针更精确,可在一定程度上减少对周边组织的损害,有利于病人肝脏功能的恢复。袁少华等[20]也证明了对于原发性肝癌合并门静脉癌栓患者,采用 TACE 与碘-125 粒子植入联合治疗,能显著降低患者血清中肿瘤标志物的含量,明显减轻肝功能损伤。

4　结论

TACE 联合碘-125 粒子治疗多中心型肝癌可显著降低 AFP 水平,有效改善肝功能指标,具有较好的临床疗效。

参考文献

[1] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020,1873(1):188314.

[2] 陈春妙,陈炜越,杨伟斌,等.基于 CT 和 MRI 的多模式影像学检查在多中心性肝细胞癌术前精准诊断中的应用价值[J].温州医科大学学报,2020,50(7):563-567.

[3] CHANG Y, JEONG S W, YOUNG JANG J, et al. Recent updates of transarterial chemoembolilzation in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(21):8165.

[4] 田永巍,蒋强,李宁,等.^{125}I 粒子植入联合 TACE 治疗原发性肝癌的效果及对患者 IL-8 和 IFN-γ 水平的影响[J].实用癌症杂志,2022,37(3):451-454.

[5] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)[J].中华医学杂志,2023,103(27):2037-2074.

[6] 王万胜,王晨,沈健,等.复合^{125}I 粒子植入技术联合 TACE 治疗肝癌合并门静脉癌栓[J].介入放射学杂志,2021,30(7):680-686.

[7] 胡鸿,廖运国,魏欣,等.^{125}I 粒子植入或 3DCRT 联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌患者临床疗效对比研究[J].实用肝脏病杂志,2020,23(2):268-271.

[8] 杜倩影,严循成,戴志京,等.经皮导管动脉化疗栓塞联合碘 125 放射粒子植入治疗中晚期原发性肝癌的疗效[J].医学临床研究,2021,38(1):47-50.

[9] GAO F L, WANG Y, HUANG X Z, et al. I-125 seeds brachytherapy with transcatheter arterial chemoembolization for subcapsular hepatocellular carcinoma[J]. BMC Gastroenterol, 2022,22(1):273.

[10] 何翠瑛,苏贞栋,陈燕红,等.阿帕替尼联合 TACE 治疗原发性肝癌复发生存的影响因素分析[J].中西医结合肝病杂志,2023,33(4):298-302.

[11] 王曦,冯苏,李红,等.免疫检查点抑制剂联合 TACE 在肝癌治疗中的研究进展[J].介入放射学杂志,2023,32(1):90-93.

[12] KUDO M, UESHIMA K, IKEDA M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: tactics trial[J]. Gut, 2020,69(8):1492-1501.

[13] 李元洪,应立平,方晶晶.射频消融联合化疗对原发性肝癌患者血清甲胎蛋白、基质金属蛋白酶水平的影

响[J].中国医刊,2021,56(8):873-876.

[14] 凌冰,韩绪生,杨勇,等.阿帕替尼联合 TACE 治疗肝癌疗效及对患者血管内皮生长因子和甲胎蛋白的影响[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(12):1585-1590.

[15] YANG C S, XIAO Y H, DU Y X, et al. Iodine-125 seeds inhibit carcinogenesis of hepatocellular carcinoma cells by suppressing epithelial-mesenchymal transition via TGF-β1/smad signaling[J]. Dis Markers, 2022,2022:9230647.

[16] WIRTZ T H, LOOSEN S H, SCHULZE-HAGEN M, et al. Macrophage migration inhibitory factor predicts an unfavorable outcome after transarterial chemoembolization for hepatic malignancies[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(5): 1853-1863.

[17] 万品文,万春,马彦高.放射性粒子植入联合 TACE 对肝癌患者免疫分子及肿瘤相关凋亡分子表达的影响[J].实用癌症杂志,2021,36(3):447-451.

[18] 钱丽媛,李长菲,罗云敬,等.甲胎蛋白在肝癌的诊断和治疗中的研究进展[J].生物工程学报,2021,37(9):3042-3060.

[19] 陈泳松,王德芬. 索拉非尼联合 TACE 对晚期肝癌患者肝功能及血清 VEGF 水平的影响[J].重庆医学,2022(S1):51.

[20] 袁少华,顾朋,王薇,等.肝动脉化疗栓塞术联合碘 125 粒子植入对原发性肝癌合并门静脉癌栓患者血清 TSGF、TK-1、s B7-H3 水平的影响[J].现代生物医学进展,2023,23(21):4071-4075.

[**收稿日期**:2023-12-20]

[**责任编辑**:郭海婷　**英文编辑**:李佳睿]