

经动脉灌注化疗联合 ^{125}I 粒子条治疗原发性肝癌合并门脉癌栓的疗效分析

吴林霖, 颜志平, 张雯, 刘清欣, 瞿旭东, 刘凌晓, 王小林, 罗剑钧

【摘要】目的 比较肝动脉化疗栓塞(TACE)联合腔内植入 ^{125}I 粒子条治疗原发性肝癌合并门脉广泛癌栓的疗效。**方法** 对 72 例接受 TACE 治疗的原发性肝癌合并门静脉癌栓患者的资料进行回顾性分析,其中 32 例(A 组)在门静脉内植入 ^{125}I 粒子条,同时行 TACE 治疗肝脏原发灶;40 例(B 组)仅行 TACE 治疗。分别对两组患者的门脉癌栓情况、生存期及相关不良事件进行分析。对治疗前后各测量值的改变采用配对样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,用 Kaplan-Meier 法分析生存时间。**结果** 门静脉内植入 ^{125}I 粒子条的技术成功率为 100%,无严重相关不良事件发生。两组患者中位生存期分别为 210 d(A 组)及 141 d(B 组), $P=0.012$,差异有统计学意义。**结论** 门静脉内植入 ^{125}I 粒子条能显著延长原发性肝癌伴门静脉广泛癌栓患者的生存期。

【关键词】 原发性肝癌;肝动脉化疗栓塞;腔内植入; ^{125}I 粒子条;门静脉;广泛癌栓

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-09-0776-05

Transcatheter arterial chemoembolization combined with endovascular ^{125}I seed strip implantation for primary hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombus: analysis of curative effect WU Lin-lin, YAN Zhi-ping, ZHANG Wen, LIU Qing-xin, QU Xu-dong, LIU Ling-xiao, WANG Xiao-lin, LUO Jian-jun. Department of Oncology, Tengzhou Municipal Central People's Hospital, Tengzhou, Shandong Province 277500, China

Corresponding author: LUO Jian-jun, E-mail: luo.jianjun@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】Objective To investigate the curative effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with endovascular ^{125}I seed strip implantation for the treatment of primary hepatocellular carcinoma (PHC) complicated by extensive portal vein tumor thrombus. **Methods** The clinical data of 72 patients with PHC complicated by extensive portal vein tumor thrombus were retrospectively analyzed. The patients were divided into group A ($n=32$) and group B ($n=40$). TACE combined with endovascular ^{125}I seed strip implantation was performed for the patients of group A, while only TACE was employed for the patients of group B. The changes of portal vein tumor thrombus, the survival time and procedure-related adverse events were recorded. The preoperative and postoperative measured values were compared using paired samples t test, the count data were evaluated by χ^2 test, and the survival time was analyzed with Kaplan-Meier method. **Results** Technical success rate of portal vein ^{125}I seed strip implantation was 100%. No serious procedure-related adverse events occurred. The median survival periods of group A and group B were 210 days and 141 days respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P=0.012$). **Conclusion** For the treatment of primary hepatocellular carcinoma complicated by extensive portal vein tumor thrombus, TACE combined with endovascular ^{125}I seed strip implantation can significantly improve the patient's survival time. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 776-780)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; hepatic arterial chemoembolization; endovascular implantation; ^{125}I seed strip; portal vein; extensive tumor thrombus

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.09.009

基金项目:上海市卫计委先进适宜技术推广项目(2013SY060)

作者单位:277500 山东滕州市中心人民医院肿瘤科(吴林霖);复旦大学附属中山医院介入科(颜志平、张雯、刘清、瞿旭东、刘凌晓、王小林、罗剑钧)

通信作者:罗剑钧 E-mail: luo.jianjun@zs-hospital.sh.cn

晚期原发性肝癌(PhC)合并门脉系统癌栓的发生率可达 30%~60.2%。多数患者已经失去了手术机会,单纯的肝动脉化疗栓塞(TACE)疗效有限。PhC 极易侵犯门静脉形成癌栓,直接导致患者生存期大为缩短。自 2008 年来,上海中山医院介入科开创了门脉内植入支架及 ^{125}I 粒子条联合 TACE 治疗 PhC 合并门脉主干癌栓,取得了良好的疗效^[1-3]。但部分患者因门脉系统癌栓广泛,二级分支不通畅而无法植入支架,我们采取单纯植入 ^{125}I 粒子条的手段^[4],为进一步明确门静脉内植入 ^{125}I 粒子条联合 TACE 治疗 PhC 合并门静脉癌栓的疗效,我们回顾性分析

两组疗效。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料 经上海中山医院伦理委员会批准,对 2011 年 4 月至 2013 年 4 月在我院接受 TACE 治疗的 PhC 合并门静脉广泛癌栓患者的资料进行回顾性分析。72 例患者,其中 32 例(A 组)行 TACE 治疗同时在门静脉内植入 ^{125}I 粒子条,40 例(B 组)仅行 TACE 治疗。两组患者术前一般资料差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况及术中情况

| 组别 | 合计 | 性别 | | 肝功能分级 | | 门脉分支栓塞情况 | | 主瘤形态 | | | 穿刺分支 | |
|------------|----|-------|----|-------|----|------------|------------|-------|------|-----|-------|----|
| | | 男 | 女 | A | B | 癌栓侵犯 1 级分支 | 侵犯 2 级以上分支 | 弥漫型 | 多结节型 | 巨块型 | 右 | 左 |
| A 组 | 32 | 27 | 5 | 13 | 19 | 20 | 12 | 11 | 15 | 6 | 20 | 12 |
| B 组 | 40 | 28 | 12 | 16 | 24 | 24 | 16 | 19 | 20 | 11 | 24 | 16 |
| χ^2 值 | | 0.021 | | 0.011 | | 0.185 | | 1.268 | | | 0.271 | |
| P 值 | | 0.886 | | 0.916 | | 0.669 | | 0.264 | | | 0.604 | |

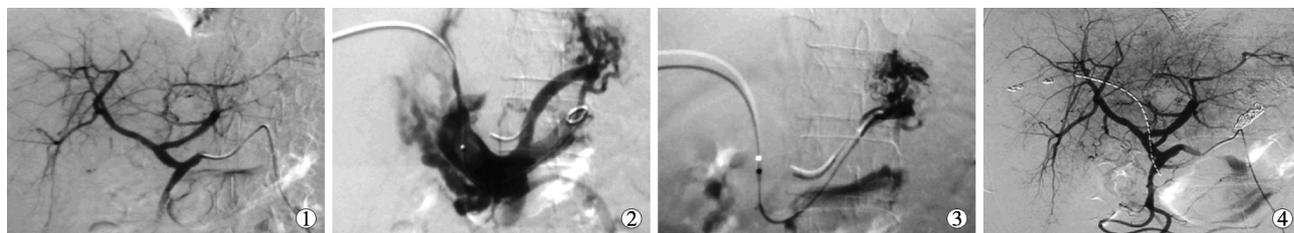
1.1.2 主要器材 6711 型放射性 ^{125}I 粒子(上海欣科医药有限公司)放射性活度为 25.9 MBq/枚,单枚粒子有效长度为 3.0 mm,组织穿透能力为 1.7 cm,半衰期为 60.2 d,外包装钛金属壳长度为 4.5 mm,直径为 0.8 mm。

1.2 方法

1.2.1 术前检查 所有患者术前均行常规生化、凝血功能、肿瘤标志物检查;根据上腹部增强 CT 或 MRI 图像测量肿瘤大小、确定门静脉系统受累程度,同时术前均行上腹部超声检查,以测量门脉栓塞程度及确定穿刺入路。

1.2.2 治疗过程 A 组 32 例患者在超声引导下,确定穿刺点,利多卡因局部麻醉后,采用 21 G 超声穿刺针刺肝内门静脉 2 级分支。成功后送入 0.018

英寸导丝,设法通过梗阻段进入门静脉主干,并入肠系膜上静脉或脾静脉。沿 0.018 英寸导丝送入 6 F NEFF 外套管。并将 0.035 英寸导丝沿外套管送至肠系膜上静脉,交换送入 5 F 鞘。然后将 5 F 标记猪尾巴导管送至脾静脉行门静脉造影及测压,测量门静脉梗阻段长度。植入 ^{125}I 粒子的数量按公式:梗阻段长度(mm)/(4.5+2)计算,以确保植入的 ^{125}I 粒子产生的辐射完全覆盖门静脉梗阻段。将所需的粒子连续封装入 4 F 无菌医用导管内,制成呈直线排列的 ^{125}I 粒子条。经 5 F 长鞘,将 ^{125}I 粒子条推送至门静脉梗阻段并释放。释放完毕后,使用 3 mm×30 mm 弹簧圈闭塞经皮肝穿刺道。然后按常规方法给予肝动脉造影并对肿瘤动脉进行药物治疗和栓塞(图 1)。B 组患者:仅对病灶行 TACE 治疗。



①肝动脉造影;②5 F 标记猪尾导管送至脾静脉行门脉造影;③植入粒子条过程;④植入 ^{125}I 粒子条并栓塞胃底曲张静脉,粒子条准确定位于门脉段
图 1 手术过程图像

1.2.3 TACE 参照常规方法,根据 DSA 造影情况及术前肝功能情况,使用药物及剂量为 FUDR 500~1 000 mg,奥沙利铂 100~150 mg,表阿霉素 30~50 mg+超液化碘油 5~15 ml,并用或不用不同直径的 Embosphere 微球或 PVA 颗粒混合乳剂栓塞;随

后再用 1 mm×3 mm 明胶海绵小颗粒加强栓塞。栓塞程度根据瘤体大小及术前肝功能情况而定。

1.2.4 术后处理 术后给予心电图监护,并行保肝、水化、止吐抑酸等对症处理,术后 1 d, A 组患者行 SPECT/CT 检查以观察植入 ^{125}I 粒子条的辐射分布情

况。术后 3 d 起,所有患者给予口服华法令(2.5 mg/d)抗凝,按凝血功能调整华法令剂量(凝血酶原时间国际正常化比值 INR 在 2.0 左右)。

1.2.5 随访 所有患者随访至死亡或研究成文(2014 年 6 月)。术后每 30~45 d 复查肝肾功能、血常规、凝血功能,使用美国国立癌症研究所的通用毒性标准对不良事件进行分级(CTC3.0);同时行上腹部增强 CT 检查以了解患者肝内病灶治疗后改变及门静脉癌栓情况;观察粒子条覆盖范围内门静脉的通畅情况,根据对比剂充盈程度判定门静脉主干的通畅程度。肝内病灶治疗后变化采用美国肝脏研究协会提出的改良实体肿瘤应答评估标准(mRECIST)^[5]进行评价,对于完全缓解(CR)的患者每月随访 1 次连续 3 个月或至进展;对于部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD)的患者,在耐受情况下,可再次实施 TACE,并同时行间接门静脉造影评价门脉癌栓情况。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理。两组患者的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,对治疗前、后各测量值的改变采用配对样本 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,使用 Kaplan-Meier 法分析生存时间及累积生存率。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 门静脉穿刺和植入 ¹²⁵I 粒子条

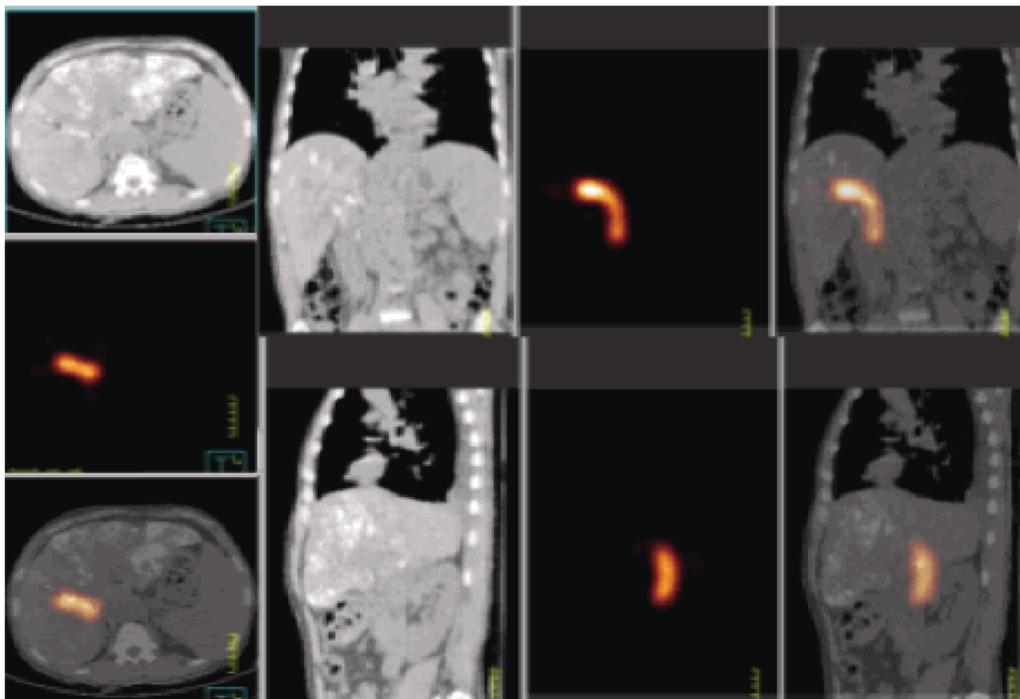
A 组患者门静脉内植入粒子条的成功率为 100%,无严重的并发症发生。在 A 组患者体内平均植入(19.8±3.3)枚粒子(14~27 枚)。术后 1 d 的 SPECT/CT 检查显示,植入的 ¹²⁵I 粒子条均准确位于门静脉梗阻段,无移位。¹²⁵I 粒子条辐射分布均匀,呈半径约 17 mm 的圆柱形,完全覆盖门脉癌栓区域(图 2)。术后随访中发现 1 例患者粒子条向肠系膜上静脉方向移位 2 cm。¹²⁵I 粒子条植入后 3 个月复查癌栓,部分可见癌栓逐渐缩小,门静脉血流复通(图 3)。门静脉复通 7 例,复通率为 21.9%。

2.2 不良反应事件与实验室检查

72 例患者中,67 例(93.1%)患者随访时间超过 60 d,患者肝肾功能、血常规与术前值比较差异无统计学意义;A、B 组各有 4 例和 2 例患者分别出现轻度血清胆红素升高、3 例和 4 例患者分别出现轻度白蛋白、白细胞计数下降,两组患者术后不良事件发生率差异无统计学意义(表 2)。

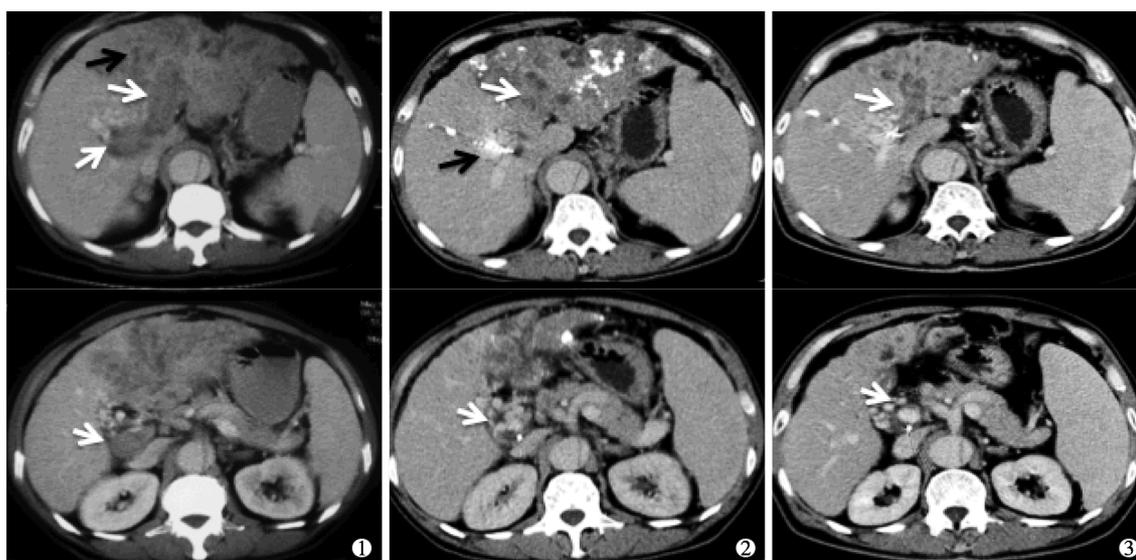
2.3 对于肝内病灶

至术后第 1 次随访时,CR 0 例(0%),PR 37 例(51.4%),SD 22 例(30.1%),PD 13 例(18.1%)。两组患者肝内病灶评价差异无明显统计学意义。至末次随访时,两组患者分别进行 TACE 的次数,有明显统计学差异。(表 3)



粒子条位于门脉主干梗阻段,无移位。¹²⁵I 粒子条辐射分布均匀,呈半径约 10 mm 的圆柱形

图 2 SPECT/CT 检查



①术前肝癌伴广泛门脉癌栓,白箭示门脉癌栓,黑箭示肝内病灶;②治疗后1个月肝癌体积稍缩小,门脉内见粒子条(黑箭),门脉主干局部分通畅(白箭);③治疗后5个月肝内肿瘤继续缩小,门脉主干通畅(白箭)

图3 术后CT随访

表2 术后不良反应发生率

| 组别 | 术后发生不良反应 | | | | |
|-------------------|----------|--------------------|----------------------|-----------|-----------|
| | 合计 | TB升高 <50 μmol/L | TB升高 50~75 μmol/L | 白蛋白 下降 | 白细胞 减少 |
| A组(32) | 5 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| B组(40) | 7 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| $\chi^2=0.019$ | | $\chi^2=0.343$ | | | |
| $P=0.891, P>0.05$ | | $P=0.952, P>0.05$ | | | |

表3 随访评价和TACE次数

| 组别 | 例数 | CR | PR | SD | PD | 1次 | 2次 | 3次 | 4次 | 5次 | 6次 |
|----------------|----|-------------------|----|-----------------|----|-------------------|----|----|----|----|----|
| A组 | 32 | 0 | 18 | 10 | 4 | 2 | 6 | 12 | 8 | 3 | 1 |
| B组 | 40 | 0 | 19 | 12 | 9 | 9 | 15 | 13 | 2 | 1 | 0 |
| $\chi^2=1.237$ | | $P=0.593, P>0.05$ | | $\chi^2=12.798$ | | $P=0.013, P<0.05$ | | | | | |

2.4 生存分析

观察至患者死亡或至研究成文时间,随访率100%。A组患者20例生存,12例死亡,生存率为62.5%。死亡患者中,3例死于上消化道出血,5例肝功能衰竭、3例梗阻性黄疸,1例发生肺转移;B组患者16例生存,24例死亡,生存率为40.0%。死亡患者中,7例死于上消化道出血,11例发生肝功能衰竭,2例发生梗阻性黄疸,4例肺转移。2组患者的平均生存时间分别为A组:(245.0±21.7)d(95%CI:202.5~287.5d);B组(156.3±13.3)d(95%CI:130.1~182.4d),中位生存时间分别为A组:(210.0±29.7)d(95%CI:151.8~268.2d);B组:(141.0±19.0)d(95%CI:103.7~178.3d),术后90、150、210d累计生存率分别为90.6%、71.8%、37.5%(A组)和70.0%、15.0%、2.5%(B组)。对两组资料使用log-rank检验: $\chi^2=$

6.375, $P=0.012, P<0.05$, 差异有统计学意义(图4)。

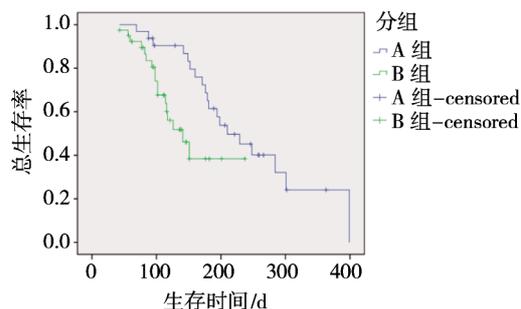


图4 两组患者生存时间比较

3 讨论

晚期的PHC极易合并门脉主干癌栓,此时针对肝脏原发病灶的TACE治疗,往往由于正常肝脏的血供减少,导致肝储备功能降低,同时亦存在无法缓解的门脉高压,治疗风险增加而疗效很差。针对门脉癌栓的治疗,成为了肝癌治疗领域一大难点及热点。近年来,多位学者使用¹²⁵I粒子的植入治疗实体肿瘤及门脉癌栓^[6-9]。粒子植入的优点在于其辐射距离短,集中高剂量辐射于癌栓内,周围正常肝组织的损伤小;并且,辐射半衰期较长,电离辐射可持续作用于肿瘤细胞的分裂各期,抑制细胞增殖,并改变肿瘤的免疫表型而减少肿瘤转移的发生^[10-12]。从2008年起,上海中山医院介入科陆续开展的关于腔内植入¹²⁵I粒子条及支架联合TACE治疗PHC合并门静脉主干癌栓的一系列研究取得了良好的疗效。李说等^[13]针对¹²⁵I粒子条的安全性及适形性进

行了相关动物实验,研究发现 ^{125}I 粒子条植入后 2 个半衰期内未见兔门脉系统发生血管穿孔、血管狭窄等并发症,粒子周围 5 mm 处可见肝细胞混浊肿胀、坏死明显。随植入时间延长,汇管区发生上皮细胞增生和炎性细胞浸润,但远处肝组织及十二指肠均未发现明显损伤,证明了 ^{125}I 粒子条具有良好的适形性和安全性,为临床应用提供了保证。与单纯植入支架相比, ^{125}I 粒子条能够对癌栓进行持续的抑制,抗内膜增生的作用延长了支架的通畅时间,从而延长了患者的生存期,提高了疗效。而由于部分患者合并了广泛性的 PVTT 而无法放置支架以开通门静脉,我们采用 B 超引导下经皮穿刺门静脉腔内 ^{125}I 粒子条联合 TACE 来治疗 PHC 合并门脉癌栓。本研究中,按梗阻段长度(mm)/4.5+2 计算植入 ^{125}I 粒子的数目;将需植入的 ^{125}I 粒子排列成直线,连续封装于 4 F 医用导管内,制成 ^{125}I 粒子条;相比在门脉内植入散在单个粒子。该方法的优点在于:① 仅需 1 次穿刺即可完成所有粒子的植入,减少了传统的多点、多次的粒子植入方法对门脉、胆道、肝动脉可能造成的损伤,大大减少了术后出血、胆漏、穿刺道种植等并发症;② 封装于 4 F 导管内的 ^{125}I 粒子能够更好的固定在门脉癌栓梗阻段,减少了粒子脱落、移位的机会;③ 植入的 ^{125}I 粒子条呈条形排列,与门脉走行相仿,所产生的辐射范围,半径为 17 mm、长度超过梗阻段 9 mm,可完全覆盖门脉梗阻段;④ 植入的 ^{125}I 粒子条分布均匀,辐射剂量能够得到保证,解决了散在粒子分布不均,疗效不等的问题。

本研究中,两组患者术前资料无显著差异,存在可比性。A 组患者门脉内植入 ^{125}I 粒子条的成功率为 100%,术后 180 d(^{125}I 粒子 3 个半衰期后),无 3 或 4 级毒性反应出现,两组患者随访期内的实验室检查值之间无显著差异。这些提示门脉内植入 ^{125}I 粒子条不增加患者的风险,联合 TACE 治疗肝癌合并门脉广泛癌栓安全、可行。

综上所述,采用腔内植入 ^{125}I 粒子条联合 TACE 治疗原发性肝癌伴门脉广泛癌栓安全性高、并发症少、能显著延长患者的生存期,但其远期疗效仍有待于进一步的多中心、大样本量的前瞻性随机对照

研究来证实。

[参考文献]

- [1] Luo J, Yan Z, Liu Q, et al. Endovascular placement of iodine-125 seed Strand and stent combined with chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in main portal vein[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22: 479-489.
- [2] 吴林霖, 罗剑钧, 颜志平, 等. 门静脉支架及经动脉药物治疗栓塞联合或未联合血管内植入碘-125 粒子条治疗肝癌合并门静脉主干癌栓的比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20: 915-919.
- [3] 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.
- [4] 方主亨, 颜志平, 罗剑钧, 等. 腔内植入 ^{125}I 粒子条联合经肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌合并广泛性门静脉癌栓的疗效观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21: 146-149.
- [5] Shimizu T, Saijo N. Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment[J]. Nihon Rinsho, 2003, 61: 937-942.
- [6] 蒋 鼻, 王忠敏, 张丽云, 等. ^{125}I 粒子持续照射对 Sw1990 及 Panc-1 细胞生物学效应的影响[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 490-493.
- [7] 刘 健, 张福君, 吴沛宏, 等. CT 导向下 ^{125}I 粒子植入治疗肝门区肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 606-609.
- [8] 张 辉, 莫日根. TACE 联合 CT 导向下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 702-704.
- [9] Monajemi TT, Clements CM, Sloboda RS. Dose calculation for permanent prostate implants incorporating spatially anisotropic linearly time-resolving edema[J]. Med Phys, 2011, 38: 2289-2298.
- [10] Zhang FJ, Li CX, Jiao DC, et al. CT guided ^{125}I iodine seed implantation for portal vein tumor thrombus in primary hepatocellular carcinoma[J]. Chin Med J(Engl), 2008, 121: 2410-2414.
- [11] Nag S, DeHaan M, Scruggs G, et al. Long-term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64: 736-744.
- [12] 吕 进, 曹秀峰. 碘-125 粒子植入治疗肝细胞癌的剂量学[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16: 3295-3298.
- [13] 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.

(收稿日期:2015-02-04)

(本文编辑:俞瑞纲)