

· 非血管介入 Non-vascular intervention ·

门静脉癌栓微波消融及射频消融治疗 80 例分析

伍 路, 杨业发, 申淑群, 葛乃建, 张一军, 朱俊军, 刘 学, 石志勇, 黄 剑, 吴孟超

【摘要】 目的 报道两种针对肝癌门静脉癌栓的治疗技术, 并比较其疗效。**方法** 本研究共纳入 162 例肝癌合并门脉癌栓的患者。治疗组中 80 例患者在经肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)基础上接受了直接微波消融术、射频消融等治疗方案, 对照组 82 例患者仅接受 TACE 术。结合文献报道及医疗实践, 我们探讨了合理的标准手术流程并分析了临床结果。**结果** 未观察到严重并发症。术后 3 个月时复查肝脏增强 MRI 显示 5 例(6.2%)患者静脉癌栓完全消失, 14 例(17.5%)患者静脉癌栓明显缩小, 43 例(53.8%)静脉癌栓稳定, 18 例(22.5%)静脉癌栓进展。治疗组门静脉癌栓进展显著慢于对照组($P < 0.001$)。**结论** 直接微波消融术用于肝内段门静脉癌栓, 经皮肝穿刺门静脉消融导管术用于肝外段门静脉癌栓上较为安全有效。

【关键词】 射频消融; 肝癌; 门静脉癌栓

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-06-0510-05

Percutaneous microwave ablation and radiofrequency ablation for the treatment of portal vein tumor thrombus: clinical analysis of 80 cases WU Lu, YANG Ye-fa, SHEN Shu-qun, GE Nai-jian, ZHANG Yi-jun, ZHU Jun-jun, LIU Xue, SHI Zhi-yong, HUANG Jian, WU Meng-chao. Minimally-Invasive Interventional Center, Affiliated Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: YANG Ye-fa, E-mail: electchina@163.com

【Abstract】 Objective To introduce two treatment techniques for portal vein tumor thrombus of hepatocellular carcinoma (HCC), and to compare their curative effects. **Methods** A total of 162 HCC patients with portal vein tumor thrombus were included in this study. After having transcatheter arterial chemoembolization (TACE), patients of the study group ($n = 80$) received additional direct percutaneous microwave ablation (PMWA), radiofrequency catheter ablation, and other therapies; while patients of the control group ($n = 82$) received TACE only. Combined with literature reports and medical practice, the reasonable standard operation procedure was discussed and the clinical results were analyzed. **Results** No severe complications were observed. Contrast-enhanced MRI performed at 3 months after the treatment showed that complete disappearance of portal vein tumor thrombus was achieved in 5 patients (6.2%) and obvious shrinkage of portal vein tumor thrombus in 14 patients (17.5%), stable portal vein tumor thrombus was seen in 43 patients (53.8%) and progression of portal vein tumor thrombus in 18 patients (22.5%). The progression of portal vein tumor thrombus in the study group was significantly slower than that in the control group ($P < 0.001$). **Conclusion** It is safer and more effective to use direct percutaneous microwave ablation for portal vein tumor thrombus within intrahepatic segment and to use percutaneous liver puncture portal catheter radiofrequency ablation for portal vein tumor thrombus within extrahepatic segment. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 510-514)

【Key words】 radiofrequency ablation; hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.06.011

【基金项目】 国家自然科学基金(81301302)及上海市科委医学引导类科技项目(15411966100)、上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12014112)

作者单位: 200438 上海 第二军医大学附属东方肝胆医院微创介入中心(伍 路、杨业发、申淑群、葛乃建、张一军、朱俊军、刘 学、石志勇、黄 剑)、肝外一科(吴孟超)

通信作者: 杨业发 E-mail: electchina@163.com

肝细胞癌是常见的恶性肿瘤^[1]。国家卫计委统计,我国肝癌死亡率在各种癌症中居第 2 位,严重威胁人民的身体健康,其防治形势十分严峻。

肝细胞癌恶性程度高,侵袭性强,几乎所有肝癌患者的自然病程都会出现不同程度的门静脉癌栓。临床实践及文献报道均提示,大肝癌患者有 40.0%~90.2%在门静脉主干或主要分支内形成癌栓;即使是小肝癌患者,门静脉癌栓形成率也相当高^[2]。2003 年,Chau 等^[3]报道 37 例直径<2 cm 的肝癌手术切除标本中镜下门静脉癌栓发生率为 40.5%,而 115 例直径为 2.1~4.0 cm 的肝癌手术切除标本中肉眼门静脉癌栓发生率高达 49.6%。肝癌静脉癌栓不仅发生率高,而且也是影响肝癌预后的主要因素。世界各国及 WHO 都认为,肝癌一旦合并静脉癌栓即为晚期^[4]。

尽管通过近半个多世纪的不断努力,特别是肝脏外科的进步,以及以化疗栓塞(TACE)、微波消融(MWA)、射频消融(RFA)为代表的微创介入治疗的兴起,肝癌的治疗已有了长足的进展,早、中期肝癌通过手术切除、肝移植及局部消融等治疗可以痊愈。但针对肝癌门静脉癌栓的治疗方法不多,且疗效十分有限,已成为肝癌治疗的瓶颈^[5]。有一定循证医学证据支持的欧美 BCLC 肝癌诊治指南推荐,治疗肝癌合并门静脉癌栓的标准方案为单纯口服分子靶向药物索拉非尼,但患者生存获益有限,且价格昂贵^[6]。我国卫计委推荐的肝癌临床诊治指南认为,肝癌合并门静脉癌栓可依据患者具体病情行外科手术取栓、TACE、放射治疗及中医中药治疗等,但实践证明疗效十分有限,甚至患者无生存获益。因此,积极开展肝癌门静脉癌栓的治疗研究已成为临床亟待解决之重要课题。

在临床实践中,我中心综合结合国内外文献资料,对于肝内段静脉癌栓,采用能量更大的直接 MWA 术。而对于肝外段静脉癌栓,为避免门静脉出血等风险,则采用经门静脉癌栓导管消融术。现将初步研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料 根据欧洲肝病协会(EASL)诊断标准^[6]及 2009 年版《原发性肝癌规范化诊治的专家共识》^[7],162 例患者的临床表现、体征、影像学及化验结果均符合原发性肝癌的诊断(见表 1)。

表 1 患者背景资料

项目	实验组(n=80)	对照组(n=82)	P 值
年龄/岁			
<65	69(86.3)	64(78.0)	0.220
≥65	11(13.7)	18(22.0)	
性别			
男	57(71.4)	61(74.4)	0.725
女	23(28.6)	21(25.6)	
病因学			
HBV	63(78.8)	71(86.6)	0.216
HBV+酗酒史	17(21.2)	11(13.4)	
肝硬化			
有	51(63.8)	56(68.3)	0.619
无	29(36.2)	26(31.7)	
静脉癌栓分期			
肝内段	34(42.5)	39(47.6)	0.532
肝外段	46(57.5)	43(52.4)	
甲胎蛋白(μg/L)			
≤200	29(36.3)	38(46.3)	0.206
>200	51(63.7)	44(53.7)	
总胆红素(μmol/L)			
<34	74(92.5)	77(93.9)	0.764
34~50	6(7.5)	5(6.1)	
白蛋白(g/L)			
>35	69(86.3)	72(87.8)	0.818
28~35	11(13.7)	10(12.2)	
Child-Pugh 肝功能分期			
A	69(86.3)	71(86.6)	1.0
B	11(13.7)	11(13.4)	
BCLC 分期			
C	80(100)	82(100)	

HBV:乙型肝炎病毒;BCLC:巴塞罗那肝癌分期系统

1.1.2 主要仪器和设备 经皮门静脉癌栓 RFA 中使用丹麦 PBN 医疗公司所生产的 Angiotech Introducer Set、日本 Terumo 公司的软导丝、8 F 导管鞘(RADIFOCUS 鞘组,日本 Terumo 公司)以及 5 F Cobra 导管(日本 Terumo 公司)实施门静脉系统穿刺置管。使用 0.035 英寸的超硬导丝(Cook 公司)将 HabibTMVesOpen 导管电极部位送至癌栓位置;连接射频发生器(RITA),设置功率 10 W 消融治疗。

双极射频探头直径有 5 F 和 3 F 2 种,长度为 110 cm,内部可穿过 0.035 英寸的导丝。导管顶端有 2 个距离 8 mm 的环状不锈钢电极,远端电极距离引导边缘 5 mm。导管可与功率 2~50 W 的合适发生器连接使用,双极模式中,高频电流在两个电极之间流动产生热量,从而烧灼癌栓。本研究中射频发

生器(1 500RF generator; RITA Medical Systems Inc, Fremont, Calif) 传输的能量为频率 450 kHz, 功率 10 W, 时间 2~10 min。

经皮肝穿刺肝脏肿瘤 MWA 术中使用南京康友微波能应用研究所生产的 KY-2 000 型微波冷循环辐射器, 发射频率为 2 450 MHz, 最大输出功率 150 W, 有 2 支输出电极, 连续可调。穿刺部分长 18 cm、直径 0.19 cm, 辐射部分长 1.5 cm, 为单泄漏孔式, 可直接穿刺使用, 传输功率 80 W, 最大可承受功率 100 W。

1.2 方法

1.2.1 分组 将 162 例患者分为两组, 治疗组 80 例, 对照组 82 例。治疗组采取 TACE 术联合 MWA 术或 RFA 术的治疗方案, 对照组仅采用 TACE 术。

1.2.2 治疗方案

1.2.2.1 术前准备: 所有患者均进行血常规、凝血酶原时间(PT)及活动度、肝肾功能、血生化、心肺功能等检查。术前超声检查明确癌栓的部位、大小、与周围脏器组织的解剖关系、穿刺部位及途径。术前禁食、禁水 8 h, 酌情予以肠道准备。

1.2.2.2 操作方法: 对照组接受 TACE 术。常规采用经股动脉改良 Seldinger 技术插管至腹腔干或肝总动脉, 必要时选择胃左动脉或经肠系膜上动脉造影, 将导管超选至左、右肝动脉或亚段肝动脉, 根据肿瘤大小、血供及肝功能情况, 夹心法注入超液化碘油 2~30 ml, 吡柔比星 40 mg, 奥沙利铂 100 mg, 尽量使碘油在肿瘤内完全充填, 对血供丰富的肿瘤加用明胶海绵颗粒(350~1 400 μm)或微球颗粒(100~700 μm)栓塞近端肿瘤供血动脉。

治疗组 TACE 术操作过程同对照组。经皮肝穿刺门静脉癌栓 MWA 术, 均采用利多卡因局部麻醉, 术前 30 min 均予以肌肉注射阿托品或山莨菪碱、血凝酶, 并予托烷司琼、哌替啶。对有药物过敏或禁忌者禁用。术中规范操作, 在超声引导下选取最佳穿刺点及路径进行经皮肝穿刺插入肝肿瘤体中心, 微波输出功率均设置 80 W, 采用单次或多次进针、单点或多点消融, 力求凝固范围完全覆盖门静脉癌栓。治疗结束时拔除微波穿刺针, 超声查看有无针道出血或腹腔出血。腹带加压包扎。术中全程心电监护、持续吸氧。术后第 2~3 天复查肝脏增强 MRI, 证实门静脉癌栓完全消融时则视为完成 MWA 术。否则于超声引导下再次对门静脉癌栓残留活性区进行消融治疗, 直至肝脏增强 MRI 证实门静脉癌栓完全消融为止。

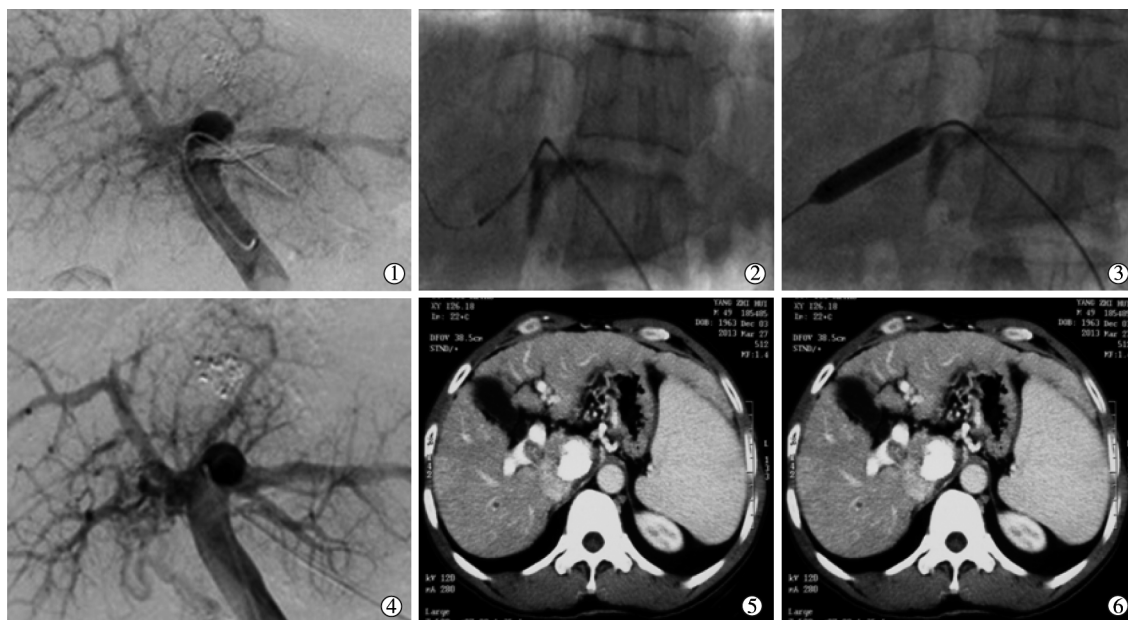
经皮门静脉癌栓导管 RFA 术: 患者平卧于 DSA 手术床上, 行腹部超声检查, 确定穿刺入路。常规消毒、铺巾, 穿刺点以 2% 盐酸利多卡因局部麻醉后, 在超声引导下, 采用 EV 针穿刺未受累肝段的门静脉分支成功后, 拔出针芯, 将黑泥鳅超滑软导丝置入门静脉, 沿着导丝置入 8 F 导管鞘(RADIFOCUS 鞘组, 日本 Terumo 公司)。沿着导丝将 5 F Cobra 导管(日本 Terumo 公司)置入脾静脉或肠系膜上静脉造影, 以明确癌栓位置和累及范围。在 DSA 引导下, 黑泥鳅导丝超选穿过门静脉癌栓, 将 Cobra 导管沿导丝导入癌栓; 撤出黑泥鳅导丝, 使用 0.035 英寸的超硬导丝(Cook 公司)将 HabibTMVesOpen 导管电极部位送至癌栓位置; 连接射频发生器(RITA), 设置功率 10 W 消融治疗, 消融时间, 约每 25 mm 消融 2 min。消融完毕, 撤出 HabibTMVesOpen 导管, 沿导丝将 5 F 球囊导管(Cook 公司)气囊部位送至癌栓狭窄位置进行球囊扩张成形术, 球囊充气 2 min, 重复 2 次。撤出球囊导管, 最后缓慢拔出导管, 用无菌敷料加压覆盖穿刺部位, 稳定观察 48 h 之后, 患者可以出院。另外, 需强调的是, 对肝内肿瘤的控制是通过 TACE 治疗实现, 是肝癌门静脉癌栓治疗之基础, 不可忽视。

1.2.3 术后处理 术后卧床并禁食、禁水 6 h。严密监测生命体征变化及腹部体征变化, 常规给予保肝、抑酸、止血、预防感染等对症支持治疗。如合并高血压、糖尿病等病史者, 监测血压、血糖等指标, 根据监测结果调整降压、降糖等对症治疗。

1.2.4 随访 所有患者均获定期随访。术后 1 d 复查肝功能、血生化、血常规, 30~60 d 后复查肝脏 MRI 或 CT、血清肿瘤指标。其后再按每 60~90 天定期随访, 了解与微波或射频导管消融治疗相关的近、远期并发症的发生与预后。

2 结果

治疗组中 42 例接受门静脉癌栓直接 MWA 术, 38 例接受门静脉癌栓 RFA 术。术后半年进行规范随访, 未观察到严重并发症。术后 3 个月时复查肝脏增强 MRI 显示 5 例(6.2%)患者静脉癌栓完全消失(图 1), 14 例(17.5%)静脉癌栓明显缩小, 43 例(53.8%)静脉癌栓稳定, 18 例(22.5%)静脉癌栓进展。与对照组相比, 治疗组静脉癌栓进展显著较慢(见表 2)。随访期间, 在超声、CT 或者 MRI 上未观察到 MWA 或 RFA 相关的并发症。



①直接门静脉造影显示门静脉局部充盈缺损,符合门静脉癌栓改变;②门静脉置入消融导管;③球囊扩张;④完成门静脉导管消融术后再次行门静脉直接造影显示门静脉血流再通;⑤术前评估为肝外段门静脉癌栓;⑥术后1个月复查肝脏增强CT示门静脉癌栓消失

图1 Cobra导管置入脾静脉或肠系膜上静脉再次造影检查门静脉再通情况

表2 门静脉进展情况评估 $n(\%)$

癌栓结果	治疗组($n=80$)	对照组($n=82$)	$P<0.001$
完全消失	5(6.25%)	0(0%)	
明显缩小	14(17.5%)	0(0%)	
稳定	43(53.8%)	39(47.6%)	
进展	18(22.5%)	43(52.4%)	

3 讨论

肝癌在其自然病程中,具备侵犯肝内静脉系统形成癌栓的倾向。静脉癌栓一旦形成,即会极大加重肝内外转移风险。同时,门静脉癌栓可能减少,或者甚至阻断肝脏门静脉血流灌注,严重影响肝脏储备功能。此外,门静脉癌栓可引起继发性门静脉高压,增加患者消化道出血风险。肝癌伴门静脉癌栓患者常得不到积极有效的治疗,生存期极短、病死率极高。

临床上对肝癌静脉癌栓尚无确定的治疗方法。我们基于癌栓的生长规律及肝癌静脉解剖特点,建立了一个肝癌静脉癌栓分型标准。在我中心试行2年来,对于肝癌静脉癌栓的诊治起到了一定的指导作用。目前国内外对肝癌静脉癌栓的治疗仍处于探索阶段,受到关注的方案主要包括外科手术治疗和姑息性治疗。其中大多数患者由于癌栓范围广泛等原因无法或不宜行外科手术治疗。姑息性治疗包括TACE、门静脉灌注化疗、 ^{125}I 粒子植入、外放射治疗等。根据肝癌门静脉癌栓分期系统,在本研究中我

们采用直接MWA治疗肝内段静脉癌栓,RFA治疗肝外段门静脉癌栓的方案来再通门静脉,为进一步治疗肝内肿瘤及静脉癌栓创造条件。

本研究中,我们发现针对肝癌门静脉癌栓的直接MWA安全有效。原因在于,首先肝内段门静脉癌栓位于肝内,直接穿刺导致静脉大出血的风险较低;其次MWA可能存在热凝止血之效果。而直接MWA在杀灭癌栓同时,亦可破坏相邻肿瘤组织。实践证明安全有效。国外学者也做过相应的临床研究,Thanos等^[8]报道,对肝癌导致的门静脉癌栓行直接RFA,16个月后门静脉仍保持通畅。Giorgio等^[9]经皮肝穿刺RFA治疗肝内肿瘤和门静脉癌栓,随访患者生存率有了很大的提高。

血管内RFA的治疗原理是:电极中的高频交变电流导致细胞内离子快速运动,电极周围的组织均匀生成热量并凝结。移除RFA导管,紧接着行球囊扩张血管,可以有效重塑管腔并增加血管腔内直径。动物实验已显示该射频热能血管成形术能安全并有效扩大血管内径^[10]。该法理论上可毁坏癌组织,通畅门静脉。即使堵塞仍部分存在,但癌栓缩小,门静脉血流增多,可以改善肝功能,从而使患者具有接受TACE、肝内肿瘤RFA、外科手术切除或化放疗的可能性。当然,进一步行肝内肿瘤治疗,门静脉疏通才更有意义,否则肿瘤继续生长,不可避免地再次形成癌栓堵塞。直接MWA术和RFA术比较而言,前者具有能量大,消融彻底等优点,但对于肝外门静脉癌

栓,则有导致门静脉出血之风险。而后者能量相对较低,但对于肝外门静脉癌栓,尤其是范围较广的门静脉癌栓,可以沿门静脉内壁进行消融,较为安全。这两种技术在肝癌静脉癌栓的治疗中具有相互补充的作用。

本研究中,通过直接门静脉造影证实,治疗组患者不同程度上因癌栓造成门静脉栓塞。本研究报道了 38 例肝癌伴门静脉癌栓患者接受经皮穿刺门静脉 RFA 新技术重新疏通门静脉的方法,初步观察该技术安全可靠,但评价其临床有效性尚需加大研究样本量及延长随访时间。同时,也需对照其他的门静脉癌栓治疗方案,如门静脉支架及腔内植入¹²⁵I 粒子条^[7]等。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] 程树群, 李楠, 吴孟超. 门静脉癌栓分型与治疗选择[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19: 240-242.
- [3] Chau GY, Lui WY, Wu CW. Spectrum and significance of microscopic vascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2003, 12: 25-34.
- [4] Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62: 394-399.
- [5] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2012, 379: 1245-1255.
- [6] Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, et al. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56: 908-943.
- [7] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 中华医学信息导报, 2009, 24: 22-23.
- [8] Thanos L, Sotiropoulou E, Tanteles S, et al. Direct radiofrequency ablation of portal vein tumor thrombus in continuity with hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 285-288.
- [9] Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, et al. Hepatocellular carcinoma with cirrhosis: are patients with neoplastic main portal vein invasion eligible for percutaneous radiofrequency ablation of both the nodule and the portal venous tumor thrombus?[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193: 948-954.
- [10] 葛乃建, 杨业发, 申淑群, 等. 经皮穿刺射频消融治疗门静脉癌栓 15 例[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 883-886.

(收稿日期:2015-05-22)

(本文编辑:俞瑞纲)