

·综述 General review·

TACE 治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓研究进展

孙世蒙, 郭应兴, 雷振武, 汪浩杰

【摘要】 目前以 TACE 为基础的联合介入治疗方法,均可在不同程度控制原发性肝细胞癌(PHC)进展的同时达到缓解门静脉高压、解除门静脉阻塞、控制顽固性腹水、降低上消化道出血概率的目的,从而提高患者生活质量,延长生存期。该文就近年国内外 TACE 联合其它介入方法治疗 PHC 伴门静脉癌栓研究进展作一综述,以期临床诊疗提供帮助。

【关键词】 原发性肝细胞癌; 门静脉癌栓; 经导管动脉化疗栓塞; 介入治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-07-0668-04

TACE for the treatment of primary hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombus: recent progress in research SUN Shimeng, GUO Yingxing, LEI Zhenwu, WANG Haojie.

Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai Province 810001, China

Corresponding author: LEI Zhenwu, E-mail: 569087041@qq.com

【Abstract】 At present, the combined interventional therapy that is based on transcatheter arterial chemoembolization (TACE) technique can control the progression of primary hepatocellular carcinoma (PHC) in different degrees, at the same time the clinical objectives, such as relieving portal hypertension, eliminating portal vein occlusion, controlling refractory ascites and lowering upper gastrointestinal bleeding probability, can be reliably achieved. Thus, the quality of life of the patients can be effectively improved and the survival time will be reliably prolonged. This paper aims to make a comprehensive review about the medical articles concerning TACE combined with other interventional therapies for PHC complicated by portal vein tumor thrombus, which have been published both at home and abroad in recent years, in order to provide practical help for clinical diagnosis and treatment of PHC. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 668-671)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; transcatheter arterial chemoembolization; interventional therapy.

我国原发性肝癌(PHC),近年发病率明显上升,但早期确诊仍为临床难点,确诊时患者多已伴发门静脉癌栓。门静脉癌栓是 PHC 肝内播散、复发及影响预后的重要因素,还可加重肝硬化患者门静脉压力,增加上消化道大出血、腹水及肝衰竭发生风险。早期干预门静脉癌栓有利于改善 PHC 患者预后,对提高生存期及生存质量有积极意义。目前以 TACE 为基础的联合介入治疗方法,可不同程度地控制 PHC 进展,达到缓解门静脉高压、解除门静脉阻塞、控制顽固性腹水、降低上消化道出血概率目的,从而提高生活质量,延长生存期。国内外常见 TACE 联合

其它介入治疗主要包括联合 ^{125}I 粒子、射频消融(RFA)、立体定向放疗(SRT)、门静脉支架、门静脉粒子支架、门静脉灌注化疗和高强度聚焦超声(HIFU)、三维适形放疗(3DCRT)和药物如索拉菲尼等。

1 TACE 联合 ^{125}I 放射性粒子

TACE 联合 ^{125}I 放射性粒子治疗的原理为粒子通过 γ 射线让肿瘤细胞核 DNA 双链断裂和单链断裂,损伤肿瘤细胞;同时 γ 射线使水分子发生电离,产生自由基,在 DNA 链引发 DNA 损伤^[1]。 ^{125}I 粒子辐射距离仅 1.7 cm,可在最大程度杀伤肿瘤组织的同时保护正常组织;半衰期较长,可持久破坏肿瘤繁殖能力,起到长久放疗作用;射线能量相对较低,植入后对正常脏器损伤小^[2-3]。李说等^[4]通过动

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.07.022

作者单位: 810001 西宁 青海大学研究生院(孙世蒙);青海大学附属医院介入科(郭应兴、雷振武、汪浩杰)

通信作者: 雷振武 E-mail: 569087041@qq.com

物实验表明 ^{125}I 粒子具有良好的可行性及安全性。曾德筠^[5]报道 TACE 联合 ^{125}I 粒子组患者治疗总有效率高于单纯 TACE 组,随访 1 年、2 年生存率和中位生存期均长于单纯 TACE 组。吴林霖等^[6]也得出相似结论。联合治疗增强疗效,TACE 可起栓塞化疗门静脉癌栓的作用,碘化油混合化疗药物沉积肿瘤组织可阻断肿瘤血供并对肿瘤组织化疗,而 ^{125}I 粒子则能杀死肿瘤细胞,抑制肿瘤再生与繁殖。 ^{125}I 粒子治疗还可弥补一些肝增强 CT 可见,但肝动脉造影未能发现明确供血动脉的可疑病灶治疗的不足,显然是对 TACE 的重要补充。然而,受辐射半径及半衰期所限, ^{125}I 粒子不适宜治疗体积较大的瘤体及癌栓,粒子脱落、移位所造成的放射损伤等并发症值得进一步研究。

2 TACE 联合 RFA

RFA 主要是利用热损伤引起肿瘤细胞坏死^[7]。由于创伤小、并发症少,患者痛苦少、恢复快,RFA 近年广泛应用于 PHC 不能切除患者。Giorgio 等^[8]报道采用 TACE 联合 RFA 治疗门静脉癌栓,结果显示安全可行,具有良好的局部控制率。蒋雪超等^[9]采用 TACE 联合 RFA 治疗无法手术的 PHC,结果显示 1 年、2 年生存率在单个肿瘤患者和多发肿瘤患者分别为 76.5%、29.7%和 65.2%、4.3%,在肿瘤毗邻肝脏面 $<1\text{ cm}$ 患者和 $\geq 1\text{ cm}$ 患者分别为 46.7%、13.3%和 82.2%、26.7%。可见,肿瘤大小、多发及毗邻肝脏面是影响疗效的主要因素。

3 TACE 联合 SRT

SRT 通过 CT 定位影像勾画肿瘤靶区,优点是野集束照射,剂量分布集中,靶区周边剂量梯度变化较大,靶区周边正常组织剂量很小,对 TACE 术后肿瘤周边肿瘤细胞及亚临床病灶具有一定的杀伤作用。杨学东等^[10]采用 TACE 联合 SRT 治疗 131 例 PHC 患者,结果表明近期总有效率为 83.2%,1 年、2 年生存率分别为 85.5%、52.6%,术后无严重并发症。朱中山等^[11]报道 TACE 联合 SRT 治疗 PHC 伴门静脉癌栓疗效良好,患者不良反应较轻,白细胞降低、低热、疼痛、肝功能损害、消化道不良反应等发生率与单纯 TACE 组患者相比无统计学差异,术后 12、18 个月生存率明显高于单纯 TACE 组。可见 TACE 联合 SRT 可有效改善疾病相关不适症状,提高患者生存质量并延长生存期,是治疗 PHC 伴门静脉癌栓的有效办法。

4 TACE 联合门静脉支架、粒子支架

门静脉支架治疗始于 20 世纪 90 年代并取得了一定的临床疗效。门静脉支架有助于改善正常肝组织门静脉血供,改善肝功能并增加肝功能储备,为进一步 TACE 治疗创造条件;可一定程度降低门静脉高压,降低胃底食管静脉曲张破裂出血、腹水发生概率,限制癌栓生长空间^[12]。张磊等^[13]采用 TACE 联合经皮肝门静脉内支架植入术(PTPVS)治疗 PHC 伴门静脉癌栓,结果显示中位总生存期为 6.5 个月(单纯 TACE 组为 4.5 个月),30 例患者 3、6、12、18 个月累计生存率分别为 70.0%、56.7%、10.0%、3.3%;术后 1 周内未出现手术相关并发症,远期并发症有肝性脑病 2 例(6.6%)、上消化道出血(呕血或黑便)3 例(10.0%)、肝肾综合征 1 例(3.3%);伴门静脉一级分支或门静脉主干不完全闭塞癌栓患者中位生存期比单纯 TACE 组延长约 2 个月,且安全性较好。

近年来临床开展的门静脉放射性粒子支架植入术,使 PHC 伴门静脉癌栓的治疗效果更好。Luo 等^[14]报道 TACE 联合 ^{125}I 粒子支架植入治疗 PHC 伴门静脉癌栓患者技术成功率为 100%,未发生穿刺相关并发症;术后 3、6、12 个月累计支架通畅率分别为 96.7%、83.4%、83.4%,平均生存期分别为 96.4%、67.4%、39.3%。TACE 联合粒子支架植入是一较为理想的联合治疗,但与常规支架植入术相同,不适宜于 V 型及 VI 型门静脉癌栓患者,此外费用高也是其受制约的原因。TACE 联合粒子支架植入术报道较少,多为个案或小样本研究,相信未来通过多中心、大样本随机对照试验研究可取得更可靠验证。

5 TACE 联合门静脉灌注化疗栓塞

门静脉灌注化疗栓塞是在超声或 DSA 导引下经皮肝穿刺门静脉或经皮脾穿刺脾静脉并通过导管置入相应门静脉注入化疗药物,选择性栓塞门静脉。门静脉灌注化疗栓塞可使化疗药物直达门静脉癌栓,还可阻断供应癌栓生长的门静脉血流,起到抑制瘤体生长作用^[15]。目前文献报道多中心治疗 PHC 伴门静脉癌栓多采用 TACE 为主的综合治疗^[16]。谢印法等^[17]采用 TACE 联合门静脉灌注化疗栓塞治疗 28 例 PHC 伴门静脉癌栓患者,结果总有效率为 89.3%,6 个月、1 年、2 年生存率分别为 96.4%、67.9%、32.1%。相关研究显示患侧门静脉分支栓塞,可促进患侧肝萎缩并促进健侧肝容积增大,提高肝功能储备。门静脉癌栓多为肝动脉与门静脉双重血供,因此

TACE 与门静脉灌注化疗栓塞联合应用在有效控制肝内病灶的同时,可有效阻断门静脉癌栓血供,抑制其生长。但不足之处在于两者联合对肝功能影响较大,伴有严重肝功能异常患者并不适宜。

6 TACE 联合 HIFU

HIFU 治疗 PHC 伴门静脉癌栓时患者取俯卧位或右侧卧位,可根据癌栓位置、大小设计预定靶距离、层距、点(步)距、行距,采用点累积方式(由点到线,由线到面,由面到体逐点扫描固化)进行治疗,直至覆盖整个预定的治疗靶区。王智彪等^[18]通过体外动物实验证明 HIFU 能安全有效地治疗肝肿瘤。有研究表明 HIFU 在 TACE 治疗 PHC 基础上,治疗门静脉癌栓具有较好临床效果,能有效缓解患者症状,延长生存期(3.8~25.6 个月,中位 13.4 个月),提高生存质量^[19]。李娜等^[20]报道对 26 例患者 33 支门静脉癌栓予以 HIFU 治疗,疗效良好,患者症状均有不同程度改善;认为适当有效的 HIFU 热剂量和放射剂量是治疗门静脉癌栓的重要因素。HIFU 治疗后门静脉通畅性增加,门静脉压力得以有效降低,减少了门静脉高压引起的并发症,改善了肝功能,有利于进一步综合治疗。

7 TACE 联合 3DCRT

3DCRT 采用薄层螺旋 CT 连续扫描(自膈顶上 3~5 cm 至肝脏下缘下 3~5 cm),定位后图像传输至治疗计划系统(TPS),勾画大体肿瘤体形。有研究提示 3DCRT 治疗门静脉癌栓具有较好临床效果,TACE 联合 3DCRT 治疗 PHC 伴门静脉癌栓患者生存期为 4.3~24.8 个月,中位生存期为 12.6 个月^[19]。陈大朝等^[21]报道对 32 例 PHC 伴门静脉癌栓进行 3DCRT 治疗,近期有效率为 81.3%。陈云萍等^[22]对 86 例 PHC 伴门静脉癌栓进行 3DCRT 治疗,近期有效率为 69.8%。3DCRT 技术将放射高剂量区立体分布与肿瘤立体形态相结合,可在高剂量照射肿瘤的同时,显著减少正常肝脏和周边正常器官受照射剂量,提高中晚期 PHC 伴门静脉癌栓治疗效果。

8 TACE 联合索拉非尼

索拉非尼通过作用于血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)抑制肿瘤新生血管形成,在 TACE 基础上联合索拉非尼可能会进一步提高 PHC 伴门静脉癌栓治疗效果,相关联合治疗临床研究是目前热

点之一。Zhu 等^[23]对比单纯 TACE 和联合索拉非尼治疗 PHC 伴门静脉癌栓患者的效果和安全性,癌栓分型为 I 型(门静脉主干癌栓)、II 型(一级分支癌栓)、III 型(二级分支及以下癌栓),结果显示联合治疗与单纯 TACE 治疗相比,明显改善了伴 II 型和 III 型癌栓患者中位总生存期(mOS)($P>0.05$),两组间 I 型癌栓患者 mOS 差异无统计学意义($P>0.05$)。索拉非尼通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号转导通路直接抑制肿瘤生长,通过抑制 VEGFR 和血小板衍生长因子受体(PDGFR)阻断肿瘤新生血管生成,从而抑制肿瘤细胞生长,是目前唯一获得美国食品药品监督管理局(FDA)和中国食品药品监督管理局(SFDA)批准治疗 PHC 的分子靶向药物,可联合 TACE 用于治疗中晚期 PHC^[24-25]。周学士等^[26]研究显示,TACE 联合索拉非尼和单纯 TACE 治疗 PHC 患者中位生存时间分别为 13.0、7.3 个月,中位肿瘤进展时间分别为 7.5、5.0 个月,疾病控制率分别为 48.6%、17.4%($P<0.05$),表明中晚期 PHC 可通过联合治疗改善预后。多数学者共识 TACE 是 PHC 不能手术患者姑息治疗常用的最有效手段,但其疗效,特别是远期疗效仍不够理想,且治疗后会引引起肿瘤细胞和周围组织缺氧,通过上调缺氧诱导因子增加血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达,刺激肝癌细胞生长导致或促进残存肿瘤进展、转移。

9 结语

TACE 联合其它介入手段治疗 PHC 伴门静脉癌栓越来越多受到临床重视。TACE 可控制肝内肿瘤生长,阻断肿瘤血供,为后续其它肝内病灶治疗提供明确的靶标及治疗机会,而联合其它针对门静脉癌栓的介入治疗,可一定程度上控制癌栓生长,降低门静脉压力,减少肝衰竭、肝性脑病、肝肾综合征发病概率,提高肝功能储备能力。目前尚无 TACE 联合哪一种治疗方法对患者生存期有显著优势的报道,因此有针对性地选择联合治疗方法尤为重要。我们认为,在门静脉允许植入支架情况下,采用 TACE 联合粒子支架治疗既可有效开通门静脉,又能防止短期内癌栓生长造成的支架内再狭窄,若患者肝功能尚可,可考虑联合门静脉灌注化疗栓塞进一步控制癌栓生长。在门静脉无法植入支架情况下,采用 TACE 联合消融及放射性粒子植入对于控制门静脉癌栓则更有优势,若患者肝功能 Child-Pugh 分级为 C 级,不能耐受其它治疗,TACE 术后口服索拉非尼不失为一种更好方法。近年相关文献

报道多为非随机回顾性研究, 尚需开展多中心、大样本、前瞻性随机对照研究, 并量化、细化影响癌栓生长及治疗的各种因素指标, 以利于评价各种治疗手段的近远期疗效。相信随着介入设备及载药微球推陈出新, 介入技术进一步提高, 乃至基因水平治疗开展, PHC 伴门静脉癌栓介入治疗效果将会上一个新台阶。

[参 考 文 献]

- [1] Yoon I, Yim HJ, Kim JN, et al. A case of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor invasion controlled by percutaneous ethanol injection therapy[J]. Korean J Hepatol, 2009, 15: 90-95.
- [2] Tsai AL, Burke CT, Kennedy AS, et al. Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 1377-1384.
- [3] Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18: 413-420.
- [4] 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.
- [5] 曾德筠. TACE 联合 ^{125}I 放射性粒子治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35: 2519-2521.
- [6] 吴林霖, 颜志平, 张 雯, 等. 经动脉灌注化疗联 ^{125}I 粒子条治疗原发性肝癌合并门脉癌栓的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 776-780.
- [7] 姚红响, 陈根生, 诸葛英, 等. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导射频消融序贯治疗中小肝癌的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 301-304.
- [8] Giorgio A, De Stefano G, Di Sarno A, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma extended into the portal vein: preliminary results[J]. J Ultrasound, 2009, 12: 32-37.
- [9] 蒋雪超, 崔洪霞, 张 娟, 等. TACE 联合 RFA 治疗无法手术的肝细胞癌疗效及预后分析[J]. 肿瘤药学, 2015, 10: 379-383.
- [10] 杨学东, 张志良, 马 戈, 等. 肝动脉化疗栓塞与三维立体定向放疗配合治疗原发性肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 193-195.
- [11] 朱中山, 严文辉, 彭新茂, 等. TACE 联合立体定向放疗对肝癌伴门静脉癌栓患者预后的影响[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29: 681-683.
- [12] Kulik M, Carr I, Mulcahy F, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis[J]. Hepatology, 2008, 47: 71-81.
- [13] 张 磊, 陆骊工, 李 勇, 等. 门静脉支架联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌伴门静脉癌栓的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 968-973.
- [14] 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.
- [15] Seo DD, Lee HC, Jang MK, et al. Preoperative portal vein embolization and surgical resection in patients with hepatocellular carcinoma and small future liver remnant volume: comparison with transarterial chemoembolization[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14: 3501-3509.
- [16] 任海涛, 李任飞, 王月东. 原发性肝癌合并门静脉癌栓的治疗进展[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 965-968.
- [17] 谢印法, 李 敏, 赵月环, 等. TACE+PVE 综合治疗原发性肝癌并门脉癌栓[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37: 951-952.
- [18] 王智彪, 伍 锋, 王芷龙, 等. 高强度聚焦超声对香猪肝脏组织定位损伤的研究[J]. 中国超声医学杂志, 1997, 13: 1-3.
- [19] 纪岩磊, 韩 真, 李云凌, 等. 高强度聚焦超声与三维适形放疗治疗门静脉癌栓的对比研究[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41: 1120-1124.
- [20] 李 娜, 费兴波, 周 坤, 等. 高强度聚焦超声治疗门静脉癌栓[J]. 中华医学超声杂志·电子版, 2005, 2: 162-165.
- [21] 陈大朝, 刘庆春, 陈龙华, 等. TACE 联合 3D CRT 治疗肝癌并门静脉癌栓的疗效评价[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19: 955-957.
- [22] 陈云萍, 张江灵, 罗丹凤. 三维适形放疗联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌并门静脉癌栓的临床疗效分析[J]. 四川医学, 2011, 32: 1066-1068.
- [23] Zhu K, Chen J, Lai L, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib: a retrospective controlled study [J]. Radiology, 2014, 272: 284-293.
- [24] Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers[J]. Hepatology, 2013, 57: 1426-1435.
- [25] Cabrera R, Pannu S, Caridi J, et al. The combination of sorafenib with transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34: 205-213.
- [26] 周学士, 任 雷, 彭 蕾, 等. 索拉非尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝细胞癌疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18: 59-62.

(收稿日期: 2016-09-19)

(本文编辑: 边 皓)