

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

血管内近程放疗与序贯三维适形放疗治疗
门静脉主干癌栓的疗效对比

余天柱, 罗剑钧, 颜志平

【摘要】 目的 比较血管内近程放疗(EVBT)与序贯三维适形放疗(3-DCRT)治疗门静脉主干癌栓(MPVTT)的安全性和疗效。**方法** 对 2012 年 5 月至 2014 年 6 月接受支架植入和 TACE 治疗的 176 例肝细胞肝癌合并 MPVTT 患者的病历资料进行回顾性分析,其中 123 例(A 组)同期在门脉主干内植入 ^{125}I 粒子条,余 53 例行序贯 3-DCRT(B 组)。比较两组患者的生存期、疾病无进展生存期、支架通畅期及治疗相关不良事件的发生率。**结果** 无严重治疗相关不良事件发生。平均随访(11.7±8.3)个月,A 组及 B 组的平均生存期分别为(11.7±1.2)和(9.5±1.8)个月($P=0.002$),平均疾病无进展生存期分别为(5.3±0.7)和(4.4±0.4)个月($P=0.010$),平均支架通畅期分别为(10.3±1.1)及(8.7±0.7)个月($P=0.003$)。**结论** 相对序贯 3-DCRT,EVBT 联合支架植入和 TACE 能显著延长 HCC 伴 MPVTT 患者的生存期。

【关键词】 肝细胞肝癌; 门静脉主干癌栓; 血管内近程放疗; 三维适形放疗; 支架植入

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-09-0787-06

Endovascular brachytherapy vs. sequential three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of main portal vein tumor thrombus: a comparative study YU Tianzhu, LUO Jianjun, YAN Zhiping. Department of Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China

Corresponding author: YAN Zhiping, E-mail: yan.zhiping@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Objective To compare the safety and efficacy of endovascular brachytherapy (EVBT) with those of sequential three-dimensional conformal radiotherapy (3-D CRT) in treating main portal vein tumor thrombus (MPVTT). **Methods** The clinical data of a total of 176 hepatocellular carcinoma (HCC) patients complicated by MPVTT, who were treated with portal vein stenting and TACE during the period from May 2012 to June 2014, were retrospectively analyzed. Of the 176 patients, additional EVBT by using ^{125}I seeds strand was carried out in 123 patients (group A) at the same time, and in the remaining 53 patients (group B) sequential 3-D CRT was conducted. The overall survival, progression free survival, stent patency period and the incidence of treatment-related complications were compared between the two groups. **Results** No serious treatment-related complications occurred after therapy. During a mean of (11.7±8.3) months follow-up period, the mean survival was (11.7±1.2) months in group A and (9.5±1.8) months in group B ($P=0.002$). The mean progression free survival in group A and in group B was (5.3±0.7) months and (4.4±0.4) months respectively ($P=0.010$). The mean stent patency period in group A and in group B was (10.3±1.1) months and (8.7±0.7) months respectively ($P=0.003$). **Conclusion** Compared to sequential 3-D CRT, EVBT combined with portal vein stenting and TACE can significantly improve the overall survival of patients with HCC complicated by MPVTT. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 787-792)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; main portal vein tumor thrombus; endovascular brachytherapy; three-dimensional conformal radiotherapy; stent implantation

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.09.005

基金项目: 上海市卫生计生委科研项目(201540272)、上海市卫生系统先进适宜技术推广项目(2013SY060)

作者单位: 200032 上海 复旦大学附属中山医院介入科、上海市影像医学研究所

通信作者: 颜志平 E-mail: yan.zhiping@zs-hospital.sh.cn

肝细胞肝癌(HCC)发病率高^[1],晚期 HCC 合并门脉系统癌栓的发生率可达 30%~60.2%^[2]。一旦门脉主干受癌栓累及,增加了肿瘤肝内播散机会,使继发于肝硬化基础上的门脉高压进一步恶化,导致肝功能储备受损,患者的预后极差,其自然病程仅为 2.7~4.0 个月^[3]。由于术后复发率高,门脉癌栓(MPVTT)是肝移植术的相对禁忌证;多数患者已无外科根治性手术适应证^[4]。同时,我国国情限制了 Sorafenib 及钇-90 放射性栓塞微球的应用。单纯 TACE 疗效有限,经皮穿刺门静脉支架植入可姑息性解除恶性门静脉阻塞,迅速复通门静脉血流,降低门静脉压力^[5],给患者带来一定的生存获益。但由于 MPVTT 缺乏明显供血动脉,单纯 TACE 对其抑制作用不足,随着癌栓的进展,植入的支架将很快发生闭塞。针对 MPVTT 的治疗是一个热点同时也是一个难点,近年来研究表明,血管内近程放疗(endovascular brachytherapy, EVBT)与序贯三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3-DCRT)在治疗 MPVTT 维持门静脉支架通畅方面疗效确切^[6-8],本文将两者的疗效及支架通畅情况进行比较,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病历资料 经上海中山医院伦理委员会批准,对 2012 年 5 月至 2014 年 6 月在我院接受支架植入和 TACE 治疗的 176 例 HCC 合并 MPVTT 患者的病历资料进行回顾性分析,其中 123 例(A 组)同期在门脉主干内植入 ¹²⁵I 粒子条,余 53 例行序贯 3-DCRT(B 组)。所有患者的术前资料见表 1,治疗前两组患者的基线特征无统计学差异。

1.1.2 主要器材 本研究使用的 6711 型 ¹²⁵I 粒子(新科上海)为圆柱型近程放射籽源,其活性部分是长度为 3.25 mm、表面吸附 ¹²⁵I 核素的银丝,包裹于直径为 0.8 mm、长度为(4.5±0.5) mm 钛金属壳内,单枚粒子的放射性活度为 25.9 MBq,半衰期为 59.4 d,主要发射 27.4 KeV 的 X 线及 35.3 KeV 的伽马射线,组织半值层为 17 mm,初始剂量为 7 cGy/h。本研究使用直径为 12~14 mm、长度为 60~100 mm 的镍钛合金自膨胀式支架(Bard,美国)。

1.2 方法

1.2.1 治疗前检查及评估 所有患者治疗前行肝、肾功能、血常规及凝血功能及上腹部增强 CT 或 MRI 检查(图 1①②)评价肝内病灶大小、形态、门脉

表 1 两组患者术前一般资料的比较

参数	A 组 (n=123)	B 组 (n=53)	P 值
年龄/岁(SD)	52.6(10.2)	51.7(9.3)	0.278 ^c
性别/例(男/女)	113/10	46/7	0.296 ^d
病理/例(乙肝/丙肝/酒精性/胆汁淤积性)	98/14/9/2	35/11/6/1	0.267 ^d
HCC 分型/例(结节型/弥散型)	98/25	38/15	0.247 ^d
最大病灶直径/例(cm, ≥5/<5)	79/44	34/19	0.992 ^d
癌栓位置/例(左支+主干/右支+主干)	42/81	15/38	0.447 ^d
门脉主干梗阻情况 ^a /例(狭窄/闭塞)	93/30	40/13	0.984 ^d
AFP/例(ng/ml)(>400/≤400)	80/43	33/20	0.724 ^d
Child 分级/例(A/B)	111/12	45/8	0.306 ^d
ECOG 评分/例(0/1/2)	10/82/31	4/31/18	0.491 ^d
术前治疗情况/例(无/外科切除/TACE/射频消融/综合治疗 ^b)	81/12/16/6/8	30/4/10/7/2	0.237 ^d

a: 如果增强 CT 或 MRI 提示门脉主干直径充裕缺损超过 90%则定义为门脉主干闭塞;b: 综合治疗指,外科切除后行 TACE 或者射频消融或者 TACE+射频消融;c: 独立样本 *t* 检验;d: χ^2 检验

主干梗阻情况。

1.2.2 治疗过程

1.2.2.1 A 组患者的治疗: 超声引导下,使用 22 G Chiba 针(Cook,美国),穿刺通畅的肝内门脉 2 级分支,成功后,将 0.018 英寸导丝(Cook,美国)送入门脉系统,交换 6 F NEFF 套件(Cook,美国)。经 NEFF 套件外套管,送入 0.035 英寸导丝(Terumo,日本)及 4 F VER 导管(Cordis,美国),设法通过门脉主干梗阻段进入肠系膜上静脉或脾静脉,交换入 5 F 标记猪尾巴导管行门静脉造影及测压(图 1③),测量门静脉梗阻段长度及直径。如胃冠状静脉、胃短静脉显影,则超选择进入靶血管后,使用组织胶或相应直径的弹簧圈将其闭塞。按公式 $N = \text{门脉梗阻段长度} / 4.5 + 2$,计算出需植入的 ¹²⁵I 粒子数目(N),将这些粒子排列成直线,连续封装于 4 F 无菌医用导管内,制备成 ¹²⁵I 粒子条。静脉注射肝素后,沿导丝交换入 7 F、23 cm 鞘,将 2 根 0.035 英寸、260 cm 的 Stiff 导丝(Cook,美国)经 7 F 鞘送入肠系膜上静脉内,在体外将 4 F VER 导管送入 NEFF 套件的外套管内备用,撤去 7 F 鞘,沿 2 根导丝,分别送入相应直径的支架释放系统及 VER 导管-NEFF 套件外套管进入肠系膜上静脉内,撤去 VER 导管及其通过导丝,经 NEFF 外套管注入对比剂,进行支架释放前定位,准确释放支架,经 NEFF 外套管准确植入 ¹²⁵I 粒子条(图 1④)。再次行门脉造影、测压,使用 3/30 mm 弹簧圈(Cook,美国)闭塞经皮穿肝穿刺道。

TACE 参照常规方法,将 10~50 mg/m² 表柔比星(Pfizer,美国)与 5~20 ml 超液化碘油(Laboratoire

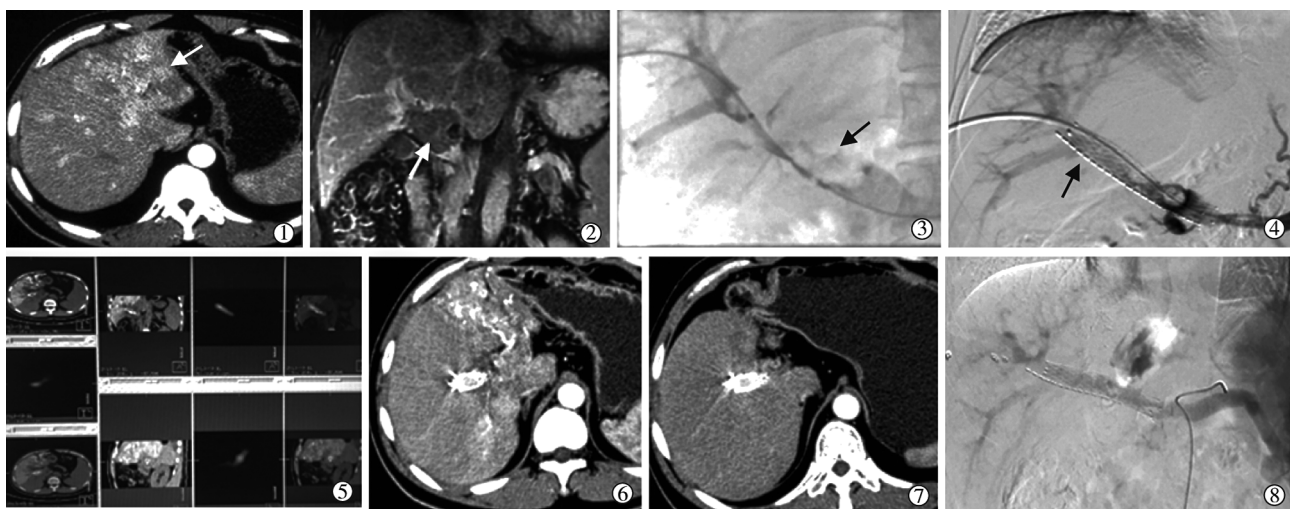
Guerbet, 法国)充分混合成乳剂,根据患者肝功能及肿瘤血供情况决定化疗药物及碘油用量。X 线透视下,经微导管,缓慢注入化疗药及碘油乳剂,直至靶血管血流淤滞,再用明胶海绵颗粒(信宜制药,上海)加强栓塞。

治疗后处理及评价给予所有患者 24 h 心电图、保肝、止酸、止吐、对症、支持治疗并给予每天 2 次、连续 3 d,皮下注射低分子肝素 4 100 U(信宜制药,上海)抗凝。治疗后 1 d,对研究组患者行 SPECT/CT 检查(图 1⑤),明确植入的 ^{125}I 粒子产生的辐射分布范围。治疗后 3 d,所有患者给予口服华法令(2.5 mg/d,信宜制药,上海)抗凝 6 个月(INR 维持在 1.8~2.0)。

1.2.2.2 B 组患者的治疗:采用与 A 组患者相同的方法,在对照组所有患者的门脉主干梗阻段植入普通自膨式支架,然后实施 TACE,术后处理除了 SPECT/CT 以外与 A 组相同。2 周后实行序贯门静脉 3-DCRT。患者螺旋 CT 薄层连续扫描后,将定位

CT 图像传输至三维治疗计划系统(3D-TPS),勾画出靶区。大体肿瘤体积(GTV)为门静脉支架范围,计划靶体积(PTV)应超出 GTV 边界 5~10 mm。通过剂量体积直方图进行治疗计划方案的优化,使 90% 的等剂量线包绕 PTV,危及器官受照剂量均严格控制在正常组织的最小耐受剂量以下。照射总量 30~60 Gy,单次照射剂量 2 Gy,5 次/周。放疗期间给予保护肝脏、支持治疗、止痛及止吐等对症处理。

1.2.3 随访 所有患者治疗后 4~6 周随访至患者死亡或至 2015 年 6 月 30 日。随访时复查肝、肾功能、血常规、凝血功能,并行腹部增强 CT 检查(图 1⑥⑦),观察 HCC 治疗后改变,支架通畅情况。使用美国肝脏病协会推荐的改良实体瘤治疗应答标准(mRECIST)^[9]完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)对 HCC 治疗后改变进行评价。如肝内病灶仍有强化或出现新发病灶,且患者耐受,再次行 TACE 治疗,治疗时行间接门脉造影(图 1⑧)评价支架通畅情况。



①增强 CT 提示肝左叶浸润性 HCC(箭头);②冠状位 MRI 提示门脉主干癌栓(箭头);③穿刺门脉右支成功,直接门脉造影显示门脉主干充盈缺损(箭头);④支架(14/100 mm)及 ^{125}I 粒子条(箭头)准确释放后门脉造影提示,门脉血流复通;⑤术后 1 d SPECT/CT,粒子条位于门脉主干梗阻段,无移位,辐射分布均匀,呈半径约 10 mm 的圆柱形;⑥术后 1 个月复查增强 CT 提示肝内病灶缩小;⑦术后 1 年复查上腹部增强 CT 提示肝内无活性病灶,肝左叶萎缩;⑧术后 1 年间接门脉造影显示门脉支架通畅

图 1 39 岁,男性,HCC 伴 MPVTT 患者行门脉支架植入+TACE+EVBT (A 组)

1.2.4 安全性及有效性评价 分别对两组患者的生存期、疾病无进展生存期、支架通畅期及治疗相关不良事件进行评价。生存期定义为:自患者接受治疗至患者死亡或至随访期内末次随访的时间间隔。研究发现:门脉主干内癌栓形成,可增加肿瘤肝内播散的机会、恶化继发于肝硬化基础上的门脉高压、损害肝功能储备,本研究将出现上述事件定义为疾病进展。疾病无进展生存期定义为:自患者接受治疗至患者死亡或至发生肿瘤肝内播散、门脉高

压性上消化道出血、肝功能失代偿,中任何一项的时间间隔。支架通畅期定义为:自植入支架致支架闭塞(上腹部增强 CT 门脉期,支架内无对比剂或间接门脉造影时,支架内无血流)的时间间隔。

1.3 统计学方法

计量资料采用均数±标准差表示,用独立样本或配对样本 t 检验进行分析;计数资料用百分比表示,用卡方检验进行比较。用 Kaplan-Meier 曲线分析生存期、疾病无进展生存期、门静脉支架通畅时

间,并用 Log-rank 检验进行比较。采用 Cox 风险比例模型对生存预后进行单、多因素分析。使用 SPSS 统计软件 19.0 进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 支架植入、 ^{125}I 粒子条、SPECT/CT 扫描、序贯门静脉 3-DCRT

支架植入前,A 组与 B 组患者门脉主干梗阻段平均长度分别为 (55.4 ± 25.8) mm $(10\sim 170)$ mm 及 (56.6 ± 23.6) mm $(10\sim 100)$ mm ($P=0.747$, 独立样本 t 检验)。支架准确植入后,A 组平均门脉压力从 (40.6 ± 5.2) cmH₂O $(28\sim 55)$ cmH₂O 降至 (34.5 ± 5.0) cmH₂O $(25\sim 44)$ cmH₂O ($P<0.001$, 配对样本 t 检验),B 组平均门脉压力从 (41.8 ± 5.8) cmH₂O $(31\sim 57)$ cmH₂O 降至 (35.3 ± 4.9) cmH₂O $(26\sim 45)$ cmH₂O ($P<0.001$, 配对样本 t 检验)。A 组患者平均植入 ^{125}I 粒子数为 (16.1 ± 5.3) 粒 $(6\sim 26)$ 粒,根据美国医用物理协会的公式^[10]及 ^{125}I 粒子辐射场强分布软件的计算结果,给予门脉癌栓的平均辐射剂量为 (162.3 ± 21.8) Gy $(81.6\sim 192.0)$ Gy。术后 1 d A 组患者接受 SPECT/CT 扫描检查,所有植入的 ^{125}I 粒子条均准确覆盖门脉主干梗阻段,无移位;产生的辐射分布均匀,呈圆柱形完全覆盖门脉癌栓。B 组患者 2~6 周的平均辐射剂量为 (51.4 ± 8.4) Gy $(20\sim 66)$ Gy。

2.2 TACE 及 HCC 治疗后改变

随访期内,A 组及 B 组患者平均接受 (3.3 ± 1.9) 次 $(1\sim 9)$ 次和 (3.6 ± 2.2) 次 $(1\sim 10)$ 次 TACE 治疗 ($P=0.231$, 独立样本 t 检验)。两组患者使用表柔比星平均剂量为 (26.7 ± 7.1) mg $(10\sim 40)$ mg 和 (26.0 ± 7.9) mg $(10\sim 40)$ mg ($P=0.557$, 独立样本 t 检验),碘油的平均剂量为 (9.5 ± 4.1) ml $(2\sim 20)$ ml 和 (9.3 ± 4.3) ml $(3\sim 16)$ ml ($P=0.771$, 独立样本 t 检验)。末次随访时两组患者肝内病灶的客观缓解率(CR+PR)分别为 19.5%和 17.0% ($P=0.693$, 卡方检验)。

2.3 相关不良事件

两组患者接受治疗后均无严重的治疗相关不良事件(如腹腔内出血、急性肝功能衰竭等)发生。大多数患者发生短期的栓塞后综合征,包括发热、呕吐、上腹部疼痛等,经对症治疗后好转。两组患者均无 3 级或以上毒性反应发生。

2.4 生存期

平均随访 (11.7 ± 8.3) 个月 $(1.2\sim 32.0)$ 个月,A 组与 B 组分别有 95(77.2%)和 48(90.6%)例患者死

亡($P=0.038$, 卡方检验)。两组的平均及中位生存期分别为 (15.1 ± 1.0) 个月 (95%CI, 13.2~17.1 个月)、 (11.7 ± 1.2) 个月 (95%CI, 9.3~14.1 个月)和 (10.4 ± 1.0) 个月 (95%CI, 8.5~12.2 个月)、 (9.5 ± 1.8) 个月 (95%CI, 5.9~13.1 个月);治疗后两组患者的 1 年及 2 年累计生存率分别为 48.7%、26.1%和 31.4%、3.4% ($P=0.002$, log-rank 检验)(图 2①)。单因素多因素分析:植入碘-125 粒子条、支架保持通畅及术后无门脉高压性上消化道出血是提示本组患者预后良好的独立因素(表 2)。

2.5 疾病无进展生存期

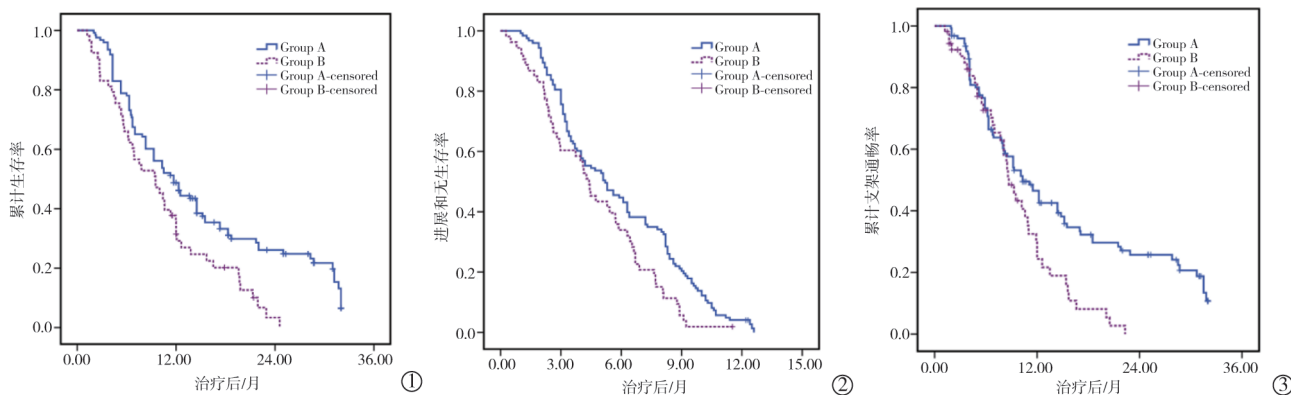
随访期内,两组患者出现肝内肿瘤播散、门脉高压性上消化道出血、肝功能不全及出现以上 2 种或以上情况的分别为 59(48.0%)例、30(24.4%)例、11(8.9%)例、12(9.5%)例及 21(39.6%)例、16(30.2%)例、7(13.2%)例、4(7.5%)例 ($P=0.752$, 卡方检验)。两组患者的平均及中位疾病无进展生存期分别为 (5.8 ± 0.3) 个月 (95%CI, 5.3~6.4 个月)、 (5.3 ± 0.7) 个月 (95%CI, 3.8~6.6 个月)和 (4.7 ± 0.4) 个月 (95%CI, 4.0~5.4 个月)、 (4.4 ± 0.4) 个月 (95%CI, 3.6~5.2 个月) ($P=0.010$, Log-rank 检验)(图 2②)。

2.6 支架通畅期

随访期内,两组分别有 87(70.7%)例和 41(77.4%)例患者出现支架闭塞($P=0.365$, 卡方检验)。两组患者平均及中位支架通畅期分别为 (14.7 ± 1.0) 个月 (95%CI, 12.7~16.8 个月)、 (10.3 ± 1.1) 个月 (95%CI, 8.1~12.5 个月)及 (9.6 ± 0.8) 个月 (95%CI, 8.1~11.2 个月)、 (8.7 ± 0.7) 个月 (95%CI, 7.4~10.0 个月);治疗后两组患者的 1 年及 2 年累计支架通畅率分别 46.5%、25.7%和 29.8%、0% ($P=0.003$, log-rank 检验)(图 2③)。

3 讨论

晚期 HCC 极易合并 MPVTT,其预后较差,目前尚无最佳治疗方法^[11]。由于 MPVTT 导致正常肝储备功能降低且缺乏明显供血动脉,单纯 TACE 治疗风险增加而疗效不理想^[12]。门脉内植入支架联合 TACE,能及时恢复门脉主干的入肝血流,提高肝功能耐受,从而使患者的生存获益^[5,13]。但 TACE 对 MPVTT 的抑制作用不足,随着癌栓的进展,植入的支架将很快发生闭塞。有研究表明在门脉支架植入的基础上,进一步针对 MPVTT 的治疗,例如同期 EVBT^[8,14]或序贯 3-DCRT^[6],可阻止和延缓肿瘤向门静脉侵入的治疗,从而延长患者的生存期。



- ①曲线分析 A(EVBT)组、B(3-DCRT)组生存期。两组的平均及中位生存期分别为(15.1±1.0)个月(95%CI,13.2~17.1个月)、(11.7±1.2)个月(95%CI,9.3~14.1个月)及(10.4±1.0)个月(95%CI,8.5~12.2个月)、(9.5±1.8)个月(95%CI,5.9~13.1个月);治疗后两组患者的1年及2年累计生存率分别为48.7%、26.1%及31.4%、3.4%($P=0.002$,log-rank 检验)
- ②曲线分析 A(EVBT)组、B(3-DCRT)组疾病无进展生存期。两组患者的平均及中位疾病无进展期分别为(5.8±0.3)个月(95%CI,5.3~6.4个月)、(5.3±0.7)个月(95%CI,3.8~6.6个月)及(4.7±0.4)个月(95%CI,4.0~5.4个月)、(4.4±0.4)个月(95%CI,3.6~5.2个月)($P=0.010$,log-rank 检验)
- ③曲线分析 A(EVBT)组、B(3-DCRT)组支架通畅期。两组患者平均及中位支架通畅期分别为(14.7±1.0)个月(95%CI,12.7~16.8个月)、(10.3±1.1)个月(95%CI,8.1~12.5个月)及(9.6±0.8)个月(95%CI,8.1~11.2个月)、(8.7±0.7)个月(95%CI,7.4~10.0个月);治疗后两组患者的1年及2年累计支架通畅率分别46.5%、25.7%及29.8%、0%($P=0.003$,log-rank 检验)

图2 Kaplan-Meier 生存曲线分析

表2 单因素及多因素分析

参数	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄/岁(≥ 55 / <55)	1.080	0.775~1.506	0.649			
性别(男/女)	1.042	0.576~1.884	0.893			
HCC 分型(结节型/弥散型)	0.735	0.488~1.107	0.140			
乙肝基础(有/无)	0.955	0.755~1.209	0.703			
最大病灶直径(cm)(≥ 5 / <5)	1.054	0.743~1.496	0.768			
癌栓位置(左支+主干/右支+主干)	0.958	0.673~1.363	0.811			
门脉主干梗阻情况*(狭窄/闭塞)	0.876	0.597~1.286	0.500			
AFP(ng/ml)(>400 / ≤ 400)	1.328	0.934~1.889	0.114			
Child 分级(A/B)	0.824	0.495~1.371	0.455			
ECOG 评分(0/1/2)	1.098	0.827~1.457	0.518			
术前治疗情况(有/无)	1.080	0.922~1.264	0.341			
分组(A组 EVBT/B组 3-DCRT)	0.581	0.407~0.830	0.003*	0.649	0.448~0.938	0.022*
支架通畅性(通畅/闭塞)	0.477	0.316~0.718	$<0.001^*$	0.553	0.360~0.849	0.007*
HCC 治疗情况(CR+PR/SD+PD)	0.994	0.649~1.522	0.979			
术后门脉高压性出血(有/无)	1.930	1.338~2.784	$<0.001^*$	1.907	1.316~2.763	0.001*
术后肝功能不全(有/无)	1.104	0.721~1.690	0.648			

* $P<0.05$ 提示差异有统计学意义; * 如果增强 CT 或 MRI 提示门脉主干直径充盈缺损超过 90% 则定义为门脉主干闭塞

本组研究中,A组 EVBT 采用 ^{125}I 粒子条,平均辐射剂量为(162.3±21.8) Gy 高于 B 组的(51.4±8.4) Gy,但是远低于大血管的最大安全辐射剂量 800 Gy^[15],因此患者可以耐受。两组患者均无 3 级及以上的放射治疗相关的不良反应。

相比于序贯 3-DCRT 的间歇高剂量外照射, ^{125}I 粒子带来的持续低辐射剂量的内照射有如下优势:① ^{125}I 粒子组织穿透距离仅为 17 mm,使得高剂量的辐射聚集于靶病灶内,局部照射剂量大,可以更有效地杀伤肿瘤细胞,而对周围正常组织的损伤小;②持续性、低剂量的辐射可诱导肿瘤细胞凋亡,降

低其转移能力^[16],而间歇高剂量的外照射只能杀死处于细胞周期中放疗敏感的肿瘤细胞,在照射间歇,其余细胞仍能进入有丝分裂期;③放射性粒子植入后不会受到呼吸运动的影响,可将治疗体积的损失降到最低,而 3-DCRT 治疗时受呼吸运动的影响,门脉癌栓位置可发生改变,导致照射过程中放射剂量不均匀,影响疗效;④相对于多次重复的 3-DCRT 治疗, ^{125}I 粒子的植入属于一站式操作,给患者带来便利。

尽管两组患者治疗前基线特征、肝内病灶接受 TACE 治疗后的改变无统计学差异,但由于在 A 组

患者门脉主干内同期植入的 ^{125}I 粒子条带来的持续低剂量的辐射所具备的抗肿瘤及抑制内膜增生作用,使其门脉支架的通畅性优于 B 组,并降低了患者术后因门脉高压引发的上消化道大出血的风险,同时延长了疾病无进展生存期,使得 A 组患者的生存期得到明显延长。

同期植入支架及实施 ^{125}I 粒子条治疗门脉主干癌栓的优点是:①穿刺通畅的肝内门脉 II 级分支植入支架及 ^{125}I 粒子条,避免了直接穿刺门脉主干癌栓植入 ^{125}I 粒子时可能出现的严重不良事件;②根据门脉梗阻段长度决定所植入的 ^{125}I 粒子数目、支架释放后的径向支撑力可将 ^{125}I 粒子条牢牢固定于支架与门脉壁之间,这确保对门脉主干癌栓实施完全适形的腔内近程放射治疗;③结合 ^{125}I 粒子产生的辐射所具备的抗肿瘤及抗内膜增生作用^[17],将进一步延长门脉主干支架的通畅期。

由于本研究为回顾性非随机对照研究,不可避免存在病历分布有偏倚,也导致统计结果较前瞻性研究可信度降低。

综上所述,经动脉化疗栓塞及门脉支架植入联合同期 EVBT 或序贯 3-DCRT 治疗 HCC 合并 MPVTT 是安全、有效的。相比序贯 3-DCRT,同期 ^{125}I 粒子条的植入可以延长门脉支架的通畅期及无疾病进展期,从而进一步提高了 HCC 合并 MPVTT 患者生存获益。

[参考文献]

- [1] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7: 448-458.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics[J]. JAMA, 2013, 310: 982.
- [3] Katagiri S, Yamamoto M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus [J]. Surg Today, 2014, 44: 219-226.
- [4] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53: 1020-1022.
- [5] Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, et al. Hepatocellular carcinoma invading the main portal vein: treatment with transcatheter arterial chemoembolization and portal vein stenting[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009, 32: 52-61.
- [6] Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: treatment with 3-dimensional conformal radiotherapy after portal vein stenting and transarterial chemoembolization[J]. Cancer, 2009, 115: 1245-1252.
- [7] 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.
- [8] 吴林霖, 颜志平, 张雯, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 776-780.
- [9] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [10] Nath R, Anderson LL, Luxton G, et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine[J]. Med Phys, 1995, 22: 209-234.
- [11] Zhang YQ, Fan WZ, Wang Y, et al. Sorafenib with and without transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis: a retrospective analysis[J]. Oncologist, 2015, 20: 1417-1424.
- [12] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10: 25-34.
- [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 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: 185-195.
- [15] Sindelar WF, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2003, 12: 925-942.
- [16] Liu Y, Liu R, Wang P, et al. Percutaneous implantation of (125)iodine seeds for treatment of portal vein tumor thrombosis in hepatocellular carcinoma[J]. Med Oncol, 2015, 32: 214.
- [17] Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, et al. Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine. A possible role for radiation therapy in restenosis prevention[J]. Circulation, 1995, 91: 1533-1539.

(收稿日期:2016-10-24)

(本文编辑:俞瑞纲)