

• 临床研究 Clinical research •

TACE 治疗肝癌伴门脉癌栓患者的预后分析

崔 鹏, 杜小丽, 周 瀚, 刘庆文, 郭 贇, 吴春苗, 刘西平

【摘要】 目的 探讨 TACE 治疗原发性肝癌(HCC)伴门脉癌栓(PVTT)患者的潜在预后因子。**方法** 对 2010 年 1 月至 2016 年 3 月间临床资料完整、HCC 伴 PVTT 接受 TACE 治疗的患者 46 例进行回顾性分析,建立病例资料数据库,对相关因素采用 Kaplan-Meier 检验进行生存率的单因素分析,COX 风险比例模型进行多因素分析,筛选出独立预后因子。应用寿命表法计算生存期。**结果** 46 例患者 6、12、18 和 24 个月的生存率分别为 51.2%、28.9%、23.4%和 10.2%,中位生存时间为 6.7 个月。根据 mRECIST 标准完全缓解者 1 例(2.1%),部分缓解者 11 例(23.9%),稳定者 16 例(34.8%),进展者 18 例(39.2%)。在多因素分析中,影响患者的独立预后因子为局部肿瘤反应、腹水、胆碱酯酶、动静脉瘘。**结论** 影响 HCC 患者生存时间的独立预后因子为局部肿瘤反应、腹水、胆碱酯酶、动静脉瘘。

【关键词】 原发性肝细胞癌; 门静脉癌栓; 肝动脉化疗栓塞; 预后因子; 生存率

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2018)-03-0266-06

Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma complicated by portal vein tumor thrombosis: prognostic analysis CUI Peng, DU Xiaoli, ZHOU Han, LIU Qingwen, GUO Yun, WU Chunmiao, LIU Xiping. Department of Interventional Radiology, Chengdu Municipal Third People's Hospital, Chengdu, Sichuan Province 610031, China

Corresponding author: LIU Xiping, E-mail: cdsyjrjrlxp@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the potential prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) complicate by portal vein tumor thrombosis (PVTT) who are treated with transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** The complete clinical data of a total of 46 patients with HCC complicate by PVTT, who were treated with TACE during the period from January 2010 to March 2016, were retrospectively analyzed. Clinical material database was established. Kaplan-Meier test was adopted to analyze the survival rate and the COX risk ratio model was used to screen out the independent prognostic factors. Life table method was employed to calculate the survival time. **Results** The 6-, 12-, 18- and 24-month survival rates were 51.2%, 28.9%, 23.4% and 10.2%, respectively. The median survival time was 6.7 months. According to mRECIST standard, complete remission (CR) was obtained in one patient (2.1%), partial remission (PR) in 11 patients (23.9%), stable disease (SD) in 16 patients (34.8%) and progress disease (PD) in 18 patients (39.2%). Multivariate analysis indicated that local tumor response, ascites, cholinesterase, and arteriovenous fistula were the independent factors affecting the prognosis. **Conclusion** The independent prognostic factors that affect the survival time of HCC patient include local tumor response, ascites, cholinesterase and arteriovenous fistula. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 266-271)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombosis; transcatheter arterial chemoembolization; prognostic factor; survival rate

肝细胞癌(HCC)是在全球恶性肿瘤患者中日益上升^[1],在中国发病率尤其突出。TACE 已是一种

成熟的治疗中晚期 HCC 的方法。而 HCC 极易侵犯门脉形成门脉癌栓(PVTT),它已经成为影响肝癌介入预后的主要因素^[2]。根据巴塞罗那分期中晚期肝癌的治疗国内外推崇 TACE 治疗,中位生存期可达 11 个月^[3-4]。本文对筛选出的 46 例患者进行多因素分析,探讨患者的预后及生存期。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.03.017

作者单位: 610031 成都市第三人民医院介入放射科(崔 鹏、周 瀚、刘庆文、郭 贇、吴春苗、刘西平); 成都市第一人民医院介入放射科(杜小丽)

通信作者: 刘西平 E-mail: cdsyjrjrlxp@sina.com

1 材料与方法

1.1 患者选取

收集 2010 年 1 月—2016 年 3 月接受 TACE 治疗的 HCC 伴 PVTT 的患者, HCC 诊断由各类临床生化检查、MRI、CT 及病理组织学检查来证实。HCC 中无病理结果的均按照卫生部制定的原发性肝癌诊断依据^[5], 最终筛选出 46 例患者。

1.2 方法

1.2.1 TACE 技术 采用飞利浦 DSA Allura Xper FD20 平板数字减影机。采用 Seldinger 技术穿刺股动脉, 成功后置入 5 F 动脉短鞘。沿鞘送入导管, 将导管送入肠系膜上动脉, 行间接门脉造影, 再将肝管送入肝固有动脉行肝动脉造影, 明确肿瘤范围及有无动静脉瘘。化疗灌注应用铂类药物, 栓塞时用表柔比星与碘油的混合乳剂。栓塞完毕再次造影, 观察肿瘤内碘油沉积情况。

1.2.2 疗效评价的方法与标准 定期随访患者, 一般间隔 4~6 周复查肝脏增强 CT 或 MRI 以评价碘油沉积情况及增强病灶范围, 根据 mRECIST 标准, TACE 术后 4 周观察患者病灶内强化范围进行分类^[6-9]。目前国内外尚无对单独癌栓的评价方式, 所以此文只对肝脏肿瘤进行评价。

1.3 统计学分析

所有资料均应用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 用 Log-Rank 法对肝癌伴门脉癌栓患者生存预后因子进行分析, 对单因素中有意义的影响因子建立 Cox 比例风险回归模型, 进行多因素分析。生存率采用寿命表推算。

2 结果

2.1 一般资料

患者共 46 例, 其中男 38 例, 女 8 例, 年龄 30~79 岁, 平均 53 岁。首发癌栓的患者 29 例, 迟发癌栓的患者 17 例, 46 例患者中, 完全缓解(CR)1 例(2.1%), 部分缓解(PR)11 例(23.9%), 稳定(SD)16 例(34.8%), 进展(PD)18 例(39.2%)。患者临床资料情况见表 1。

2.2 生存分析

46 例患者 6、12、18 和 24 个月的生存率分别为 51.2%、28.9%、23.4% 和 10.2%, 中位生存时间为 6.7 个月。通过 Log-Rank 法分析局部肿瘤反应($P < 0.001$)、胆碱酯酶(CHE)($P = 0.029$)、动静脉瘘($P = 0.005$)、腹水($P = 0.010$)与患者生存期有密切关系。

表 1 入选患者的基本情况

$n=46$

参数	值
年龄/岁	30~79, (53.2±10.2)
性别/(男:女)	38:8
肝炎病毒/例	
无	2
乙肝	37
丙肝	6
乙丙肝	1
Child-Pugh 分级/例	
A 级	36
B 级	10
肿块数量/例	
单发	20
多发	26
肿瘤边界/例	
清晰	7
不清	39
肿瘤直径/例	
≤5 mm	5
5~10 mm	16
≥10 mm	25
门脉癌栓/例	
二级分支(段支)	8
一级分支(叶支)	17
门脉主干	10
下腔静脉	6
门脉并腔静脉	3
累积肠系膜上静脉或脾静脉	2
动静脉分流/例	
无	40
有	6
门脉高压/例	
无	18
有	28
腹水/例	
无	34
少许	7
中等	5
TNM 分级/例	
3B	36
3C	4
4	6

我们对 34 项潜在预后因子进行统计学分析, 其中有 10 项因子在单因素分析中有统计学意义, 有 4 项因子在多因素分析中有意义。总生存曲线及 46 例患者的局部肿瘤反应、CHE、动静脉瘘、腹水通过 Log-Rank 方法分析如图 1~5、表 2。

2.3 Log-Rank 分析

本研究假设首发癌栓与继发癌栓的生存率有差别, Log-Rank 方法分析如图 6 所示。对不同位置的癌栓分型进行 Log-Rank 分析, 结果如图 7 所示。

3 讨论

HCC 门脉癌栓发生机制较复杂, 肝脏由肝动脉

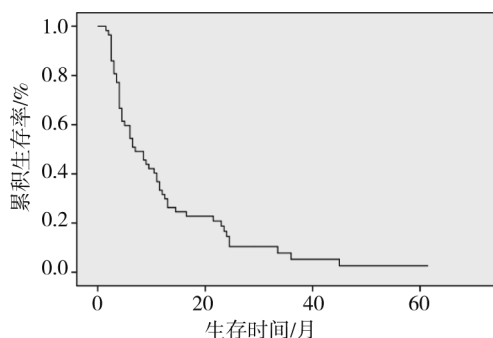


图 1 46 例肝癌伴门脉癌栓患者总生存曲线 (Kaplan-Meier 法)

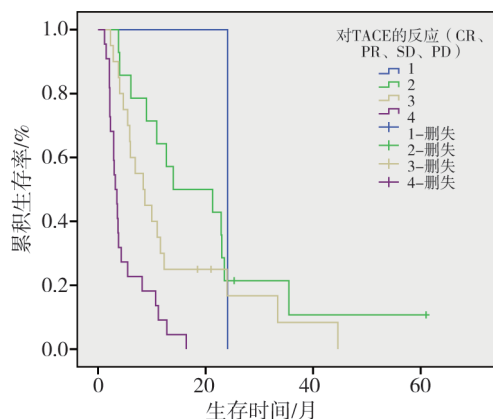


图 2 对 TACE 不同反应肝癌患者的生存曲线

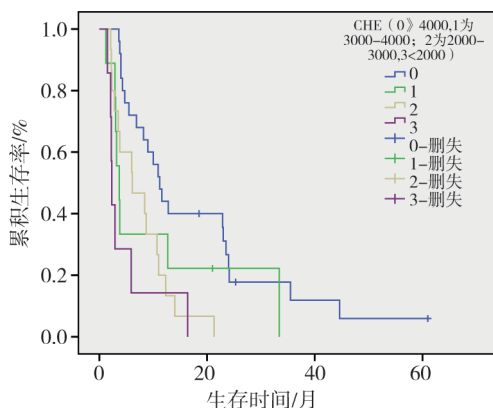


图 3 不同 CHE 肝癌患者的生存曲线

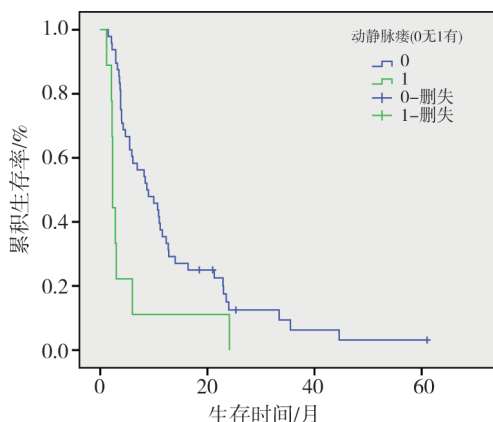


图 4 有无动静脉瘘肝癌患者的生存曲线

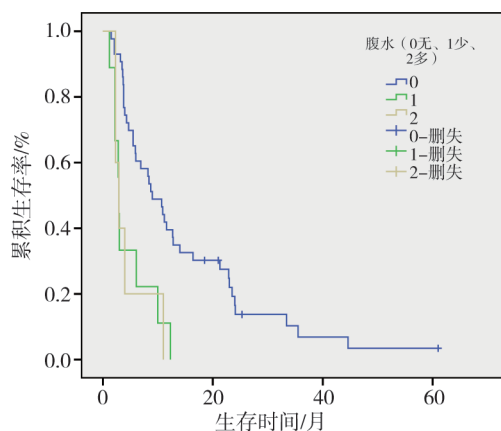


图 5 不同腹水量肝癌患者的生存曲线

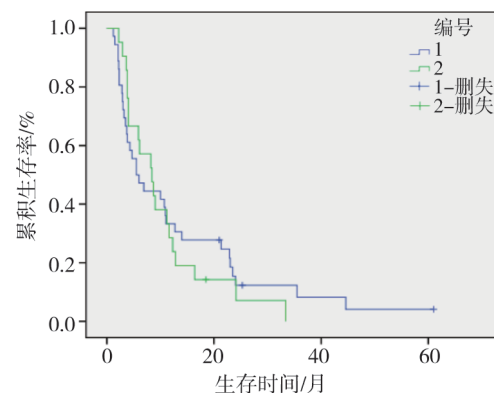


图 6 首发癌栓 (29 例) 与继发癌栓 (17 例) 患者的生存率比较 (Log-Rank 法), $P=0.748$

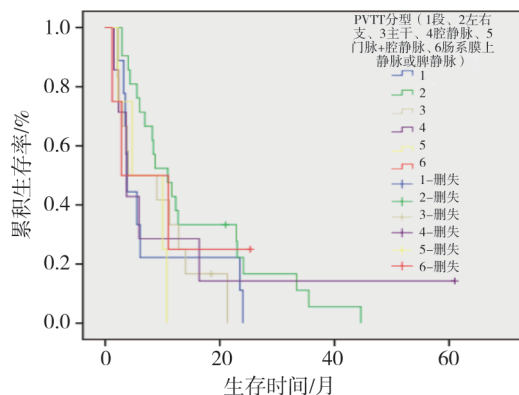


图 7 46 例患者癌栓分型的生存分析 (Log-Rank 法), $P=0.571$ 表明无意义

及门静脉双重供血,回心血流入肝静脉,肝动脉和门静脉小分支存在广泛的吻合,动、门脉血流在肝血窦内压力保持平衡。肝脏肿瘤会使肝血窦阻力增高时促使肝动脉自动调节增加流速流量,导致这些吻合支增多扩大在小分支近端^[10-13]。肝细胞与肝血窦间无严密屏障,肝癌癌栓结构又疏松,故癌组织极易通过肝血窦间结构进入肝血窦,而部分癌块可将肝静脉小分支阻塞,造成肝脏肿瘤的出瘤血管成为门静脉,肝脏肿瘤可突破肝包膜向外浸润生长,

表 2 46 名肝癌伴门脉癌栓患者的单因素及多因素分析

参数	n	均值±标准差	中位数±标准差	P 值	
				单因素	多因素
总胆红素/(mmol/L)					
<20	26	16.904±3.368	10.900±3.548	0.948	0.992
≥20	20	8.267±1.348	4.700±1.438		
前白蛋白					
≤0.1	22	7.204±1.032	4.000±1.455	0.03	0.388
0.10~0.18	13	15.718±4.213	10.700±3.910		
≥0.18	11	17.275±3.976	10.900±13.856		
ALT(IU/mL)					
<40	14	18.465±3.707	12.700±2.970	0.041	0.059
40~75	14	11.117±3.134	3.500±0.530		
>75	18	7.376±1.157	5.500±0.915		
AST(IU/mL)					
≤40	15	18.999±3.660	14.000±7.174	0.004	0.606
40~75	12	11.388±3.014	3.800±2.300		
≥75	19	6.341±0.890	4.300±1.231		
CHE/(IU/mL)					
≤2 000	5	4.757±2.015	2.200±0.141	0.002	0.029
2 000~3 000	12	7.680±1.415	6.100±2.963		
3 000~4 000	7	10.811±4.441	3.700±0.745		
≥4000	22	18.004±3.262	11.200±1.332		
腹水/例					
无	34	14.659±2.207	9.000±1.770	<0.001	0.010
少	7	4.744±1.303	2.900±0.149		
多	5	4.500±1.654	2.900±0.657		
Child 分级/例					
A	36	13.863±2.156	8.400±3.286	0.011	0.495
B	10	5.975±1.340	3.000±2.598		
动静脉瘘/例					
无	36	14.053±2.130	6.700±1.577	0.004	0.005
有	10	5.400±1.860	2.500±0.706		
TNM 分期/例					
3C	36	13.812±2.140	9.000±1.677	0.038	0.075
3B	4	6.700±4.074	3.500±1.315		
4	6	6.357±3.002	3.700±1.833		
局部肿瘤反应/例					
CR	1	24.100±0.000	24.100±0.000	<0.001	<0.001
PR	11	21.139±4.598	14.000±8.045		
SD	16	13.695±3.038	8.400±2.012		
PD	18	4.968±0.886	3.200±0.410		

而门脉血管壁较薄极易受侵犯,肝静脉壁薄压力小极易被肿瘤压闭,再加上肝脏肿瘤内与门脉内的压力差,癌细胞会向门脉里逆行生长,在有包膜包绕的肿瘤内这种情况更加明显,国外学者于肝动脉造影时发现 PVT 显影,以此推断门脉癌栓亦是由肝动脉供血,门脉小血管变为出瘤血管,以此可以给 TACE 治疗肝癌伴门脉癌栓一个依据。而部分学者在尸检中发现,门脉癌栓周围细小动脉分支延伸至瘤栓内对其有血液供应,更加充分证明 TACE 治疗可对门脉癌栓产生积极影响^[14-16]。

CHE 是一种催化酰基胆碱水解的酶类,CHE 下降程度与患者的生存期成明显正相关,其中,CHE<2 000 IU/mL 的患者中位生存期仅为(2.20±0.14)个

月。该结果显示 CHE 是此类患者重要的预后因子,监测血液中 CHE 活性简单、快捷、廉价,可在临床工作中对医师的诊断、治疗及判断预后占据重要位置^[17-19]。

在对有动静脉瘘患者的 TACE 治疗时我们要注意化疗药的用量,碘油的应用及栓塞方式的选择,对于该类患者我们通常先将瘘口堵塞,造影确认后选择更低计量的化疗药及碘油,以免引起呕吐至消化道出血,肝功能下降及胆红素升高等并发症。据报道,动静脉瘘导致肝内肿瘤血流动力学改变,导致碘油于肿瘤内沉积不良较快冲刷掉,所以部分患者应用明胶海绵颗粒混合栓塞^[20-23]。动静脉瘘同时可以加速肿瘤在肝内及血液内的转移与播

散,无静脉曲张与有静脉曲张患者的中位生存时间分别为 (6.7 ± 1.6) 、 (2.5 ± 0.7) 个月($P=0.005$)。

TACE 治疗后局部肿瘤的反应是患者的又一个重要的预后因子,本研究结果表明在单因素及多因素分析中其均是 HCC 伴 PVTT 患者评价生存预后的重要指标(P 均 <0.001)。根据 mRECIST 评价标准,完全缓解者(CR)1 例(2.1%),部分缓解者(PR)11 例(23.9%),稳定者(SD)16 例(34.8%),进展者(PD)18 例(39.2%),46 位患者 6、12、18、24 个月的生存率分别为 51.2%、28.9%、23.4%、10.2%,中位生存时间为 6.7 个月。从前认为 HCC 伴 PVTT 是 TACE 的禁忌证,后经过大量医者证明后经过 TACE 治疗的患者比未接受 TACE 治疗的患者生存期长^[24]。因此 TACE 治疗后局部肿瘤的反应对于患者生存时间有重要意义。

2004 年程树群等^[25]提出了癌栓的分型。有学者指出对于不同类型的 PVTT 患者,PVTT 侵犯程度越轻,患者的生存情况越好,对于肿瘤局限且全身状态良好的患者,PVTT 不应作为 TACE 治疗的禁忌证^[26-28],而本文研究结果 TACE 对不同癌栓分型治疗上无统计学差异,我们考虑可能是由于本研究样本量小,患者的生存期整体偏短所致,希望将来继续扩大样本量令结果更加信服。

总之,本研究证明了 TACE 治疗 HCC 伴 PVTT 与患者生存期有着密切关系,并不能将 PVTT 作为 TACE 的禁忌证。各项预后因子中对生存期具有独立影响因子的有:局部肿瘤反应、CHE、静脉曲张、腹水,在临床工作中我们对于肝功能里的 CHE 可多观察,而 TACE 治疗在首发癌栓与迟发癌栓患者中生存率无明显差别。

[参 考 文 献]

- [1] 姚雪松,闫东,曾辉英,等. TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除肝细胞癌 50 例[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 381-386.
- [2] Yoon SM, Lim YS, Won HJ, et al. Radiotherapy plus transarterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82: 2004-2011.
- [3] Nakamoto Y, Mizukoshi E, Kitahara M, et al. Prolonged recurrence-free survival following OK 432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 163: 165-177.
- [4] Chok KS, Cheung TT, Chan SC, et al. Surgical outcomes in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis[J]. World J Surg, 2014, 38: 490-496.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 实用癌症杂志, 2011, 16: 929-946.
- [6] 余文昌,张孔志,陈示光,等. 实体瘤反应评价标准、欧洲肝病学会和改良实体瘤反应评价标准评价原发性肝癌化疗栓塞效果一致性的比较[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45: 78-79.
- [7] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2012, 142: 1264-1273.
- [8] 李海伟,魏宏,罗娅红,等. 奥沙利铂介入栓塞并留管灌注联合替吉奥口服治疗胃癌术后肝转移的近期疗效[J]. 山东医药, 2014, 54: 64-65.
- [9] Kudo M, Arizumi T, Ushima K. Assessment for retreatment (ART) score for repeated transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2014, 59: 2424-2425.
- [10] 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, 2010, 115: 1245-1252.
- [11] Liu S, Guo W, Shi J, et al. MicroRNA-135a contributes to the development of portal vein tumor thrombus by promoting metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56: 389-396.
- [12] Raoul JL, Gilibert M, Piana G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a European perspective[J]. Liver Cancer, 2014, 3: 119-124.
- [13] Murphy TP. Society of Interventional Radiology 2012 presidential address[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 987-988.
- [14] 刘崎,贾雨辰,贺佳,等. 肝癌合并门脉癌栓的化疗栓塞治疗[J]. 中华放射学杂志, 2010, 29: 239.
- [15] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118: 147-156.
- [16] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [17] Shim JH, Lee HC, Kim SO, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models[J]. Radiology, 2012, 262: 708-718.
- [18] 吴建华,夏先考. 动态监测血清胆碱酯酶活性判断慢性肝病预后[J]. 广东医学, 2004, 25: 292-293.
- [19] Sano T, Sasako M, Kinoshita T, et al. Recurrence of early gastric cancer. Follow up of 1475 patients and review of the Japanese literature[J]. Cancer, 2011, 72: 3174-3178.
- [20] Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer[J]. Hepatology, 2015, 62: 440-451.
- [21] Vogl TJ, Nour-Eldin NE, Emad-Eldin S, et al. Portal vein

- thrombosis and arterio-portal shunts: effects on tumor response after chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17: 1267-1275.
- [22] 刘 昕, 吕维富. 影像学评价 TACE 治疗肝癌的疗效[J]. 中国介入影像与治疗学, 2012, 9: 136-138.
- [23] Lencioni R. Chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2012, 1: 41-50.
- [24] Xu C, Lü PH, Huang XE, et al. Efficacy of transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16: 6159-6162.
- [25] 程树群, 吴孟超, 陈 汉, 等. 癌栓分型对肝细胞性肝癌合并门静脉癌栓治疗及预后的指导意义[J]. 中华医学杂志, 2004, 84: 3-5.
- [26] 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.
- [27] 贾 佳, 祁兴顺, 韩国宏. 肝动脉化疗栓塞在肝细胞肝癌合并门静脉癌栓患者中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 352-356.
- [28] 毛晓楠, 卢再鸣, 郭启勇. 门静脉支架联合 ^{125}I 粒子条植入治疗门脉癌栓 12 例[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 1058-1064.
- (收稿日期: 2017-04-08)
(本文编辑: 俞瑞纲)

• 临床研究 Clinical research •

高海拔地区部分脾动脉栓塞术治疗脾功能亢进临床分析

雷振武, 汪浩杰, 李玉彪, 孙世蒙, 吴 玉

【摘要】 目的 探讨高海拔地区部分脾动脉栓塞术(PSE)治疗脾功能亢进(脾亢)的临床效果及意义。**方法** 回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 12 月采用 PSE 术治疗的青海省西宁市地区 66 例肝硬化门静脉高压性脾亢患者临床资料, 分别于术前 1 d 及术后 1、7、30、90 d 检测患者白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)计数变化。**结果** PSE 术技术成功率为 100%。66 例患者 PSE 术后 1、7、30、90 d 平均 WBC 计数与术前 1 d 比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 术后 1、7、30、90 d 平均 PLT 计数与术前 1 d 比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PSE 术治疗高海拔地区脾亢患者疗效肯定, 值得临床推广。

【关键词】 高海拔地区; 部分性脾动脉栓塞术; 脾功能亢进

中图分类号: R575.21 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2018)-03-0271-03

Partial splenic artery embolization for the treatment of patients with hypersplenism at high altitude region: clinical analysis LEI Zhenwu, WANG Haojie, LI Yubiao, SUN Shimeng, WU Yu. Department of Interventional Radiology; Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai Province 810001, China

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

【Abstract】 Objective To investigate the clinical curative effect and significance of partial splenic artery embolization (PSE) for the treatment of patients with hypersplenism at high altitude region. **Methods** The clinical data of 66 patients with cirrhosis complicated by portal hypertension and hypersplenism, who lived in Xining City of Qinghai Province, the high altitude region in China, and were admitted to authors' hospital during the period from March 2015 to December 2016 to receive PSE, were retrospectively analyzed. White blood cell (WBC) count, red blood cell (RBC) count and platelet (PLT) count were calculated at one day before operation as well as at one, 7, 30 and 90 days after operation. **Results** The technical success rate of PSE was 100%. The mean WBC count determined at one, 7, 30 and 90 days after PSE was obviously different from that determined at one day before PSE, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** For the treatment of patients with cirrhosis complicated by portal hypertension and

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.03.018

作者单位: 810001 西宁 青海大学附属医院介入科

通信作者: 雷振武 E-mail: 569087041@qq.com