

•临床研究 Clinical research•

微粒-TACE 同步治疗肝癌伴Ⅲ型门静脉癌栓 6 例

张跃伟, 刘影, 任志忠, 岳元勋, 韩东冬

【摘要】 目的 探讨应用明胶海绵微粒经肝动脉化疗栓塞(GSMs-TACE)同步治疗肝癌伴Ⅲ型门静脉癌栓患者的安全性及临床疗效。**方法** 应用 GSMs-TACE 治疗 6 例Ⅲ型伴门静脉癌栓肝癌患者。患者 Child-Pugh 分级均为 A 级。术后结合影像学改变、AFP 下降情况、肝功损伤情况、生存时间及术后不良反应综合评估安全性及临床疗效。**结果** 6 例患者共行介入 22(2~5)次 GSM-TACE, 中位介入次数为 4 次; 中位随访时间 16.5(9~33)个月, 6 个月后 6 例患者均生存, 术后均无急性肝衰竭、上消化道出血等严重并发症发生。**结论** 应用 GSMs-TACE 同步治疗 Child-Pugh 分级 A 级的肝癌伴Ⅲ型门静脉癌栓患者, 具备良好的安全性及临床疗效。

【关键词】 肝癌; 门静脉癌栓; 明胶海绵微粒; 化疗栓塞

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2018)-12-1186-04

GSMs-TACE simultaneous therapy for hepatocellular carcinoma with type III portal vein tumor thrombus; initial results in 6 patients ZHANG Yuwei, LIU Ying, REN Zhizhong, YUE Yuanxun, HAN Dongdong. Department of Hepatobiliary Intervention, Affiliated Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Corresponding author: HAN Dongdong, E-mail: surghandd@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the efficacy and safety of transarterial chemoembolization (TACE) plus gelatin sponge microparticles (GSMs) simultaneous therapy in treating patients with hepatocellular carcinoma (HCC) complicated by type III portal vein tumor thrombosis (PVTT). **Methods** Six patients with HCC complicated by type III PVTT underwent GSMs-TACE treatment. The Child-Pugh was grade A in all patients. After GSMs-TACE treatment, the safety and clinical efficacy of GSMs-TACE were comprehensively evaluated by the imaging findings, the decrease in alpha-fetoprotein (AFP) level, the injury of liver function, the survival time and the postoperative adverse reactions. **Results** A total of 22 times of GSMs-TACE procedure were carried out in the 6 patients (2-5 times per patient), the median interventions was 4 times. The median follow-up period was 16.5 months (9-33 months). The overall 6-month survival rate was 100%. No severe complications such as acute hepatic failure, upper gastrointestinal bleeding, etc. occurred in all 6 patients. **Conclusion** In treating patients with HCC of Child-Pugh grade A which is complicated by type III PVTT, TACE plus GSMs simultaneous therapy has reliable safety and clinical effect. (J Intervent Radiol, 2018, 27; 1186-1189)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombosis; gelatin sponge microparticle; chemoembolization

门静脉癌栓(PVTT)是肝癌治疗难点之一,保守治疗患者中位生存时间仅 2.7~4 个月^[1]。碘化油-TACE(c-TACE)、肝动脉灌注化疗(HAIC)、三维放

射治疗(3D-RT)、立体定向放射治疗(SBRT)、索拉非尼等均是有效的治疗手段^[2-7],近期有研究报道显示 HAIC 或 c-TACE 联合放射治疗是较好的治疗方法组合^[8]。

目前,门静脉癌栓的优化治疗模式仍需要在临床实践中不断探索完善。近 10 年,以载药微球为代表的微粒-TACE 治疗肝癌的临床疗效、安全性和经济效益比是研究热点^[8-10]。查阅文献,单纯应用微粒

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.12.016

基金项目: 国家自然科学基金(81571783)

作者单位: 102218 北京 清华大学附属北京清华长庚医院(清华大学临床医学院)肝胆介入科(张跃伟、刘影、任志忠、岳元勋)、肝胆胰外科(韩东冬)

通信作者: 韩东冬 E-mail: surghandd@163.com

型栓塞剂治疗肝癌伴发门静脉癌栓的临床研究鲜见报道。明胶海绵微粒(GSM)作为可吸收微粒型栓塞剂 TACE 治疗 BCLC B 期和 BCLC C 期取得具有良好安全性和疗效^[11-15]。本研究总结 6 例 Child-Pugh A 级肝癌伴发Ⅲ型门静脉癌栓病例,术后可见肝内肿瘤和癌栓同步坏死,初步疗效显示该方法的安全性和疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本组 6 例患者均为男性,平均年龄 58(35~70)

岁;Child-Pugh 分级均为 A 级,均有乙肝病史;AFP <400 ng/mL 3 例,≥400 ng/mL 3 例;采用程树群等^[4]门静脉癌栓分型标准,Ⅲa 型即癌栓累及门静脉主干、门静脉左右干汇合处以下不超过 2 cm 4 例,Ⅲb 型即癌栓累及门静脉主干、门静脉左右干汇合处以下超过 2 cm 2 例;肝内肿瘤平均最大直径 12.8(10~16) cm;参照 2017 年《原发性肝癌诊疗规范》^[16],全部病例经彩超、腹部增强 CT/MRI 或病理穿刺活检后证实。1 例于外院行 2 次 cTACE 治疗后肝内病灶及门静脉癌栓控制不佳,5 例治疗前未接受其他抗肿瘤治疗。患者详细资料见表 1。

表 1 患者基本资料及疗效评价结果

病例	年龄/岁	CHE/(U/L)	AFP/(ng/mL)	肿瘤最大直径/cm	癌栓分型	联合治疗	GSMs-TACE 治疗次数	随访结果/月
1	61	5 487	629	11	Ⅲa	索拉非尼	2	13(D)
2	56	5 473	48.6	12	Ⅲb	索拉非尼	5	33(D)
3	62	5 282	29	10	Ⅲb		4	18(D)
4	70	4 124	589	13	Ⅲa		4	27(D)
5	66	3 285	77.2	16	Ⅲb		4	15(A)
6	35	5 937	4 175	15	Ⅲb	肝移植+索拉非尼	3	9(A)

注: CHE: 胆碱酯酶; AFP: 甲胎蛋白; A: 存活, D: 死亡

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用 Seldinger 法穿刺右侧股动脉,DSA 引导下导入 5F-RH 肝管,常规行腹腔动脉、肝总动脉造影。对比 CT 图像根据肿瘤部位、大小及肿瘤染色是否完整等情况分析是否存在异位供血动脉,辅助行膈动脉、肠系膜上动脉、肾动脉、胸廓内动脉、肋间动脉等造影。证实肿瘤及门脉癌栓供血动脉后,根据原发灶大小选择将 10~20 mg 洛泊(海南长安国际制药有限公司)、注射用水 30 mL 和 GSM(粒径 350~560 μm)(杭州艾力康医药科技有限公司生产)混合成为微粒悬浮液,透视下经导管于肿瘤区域供血动脉内缓慢推注 GSM 与化疗药物悬浮液,栓塞停止标准是肿瘤及癌栓染色完全消失。术后常规予以保肝、对症治疗。

1.2.2 疗效评定 ①采集术前及术后 4、7 d 采集空腹静脉血,评价肝功能及 AFP 变化。②生存时间定义为首次行 GSMs-TACE 治疗至随访截止时间。

2 结果

随访截止 2018 年 8 月,中位随访时间 16.5(9~33)个月,其中 4 例因肿瘤进展死亡,分别存活 13、18、27 及 33 个月,6 个月生存率为 100%(表 1)。

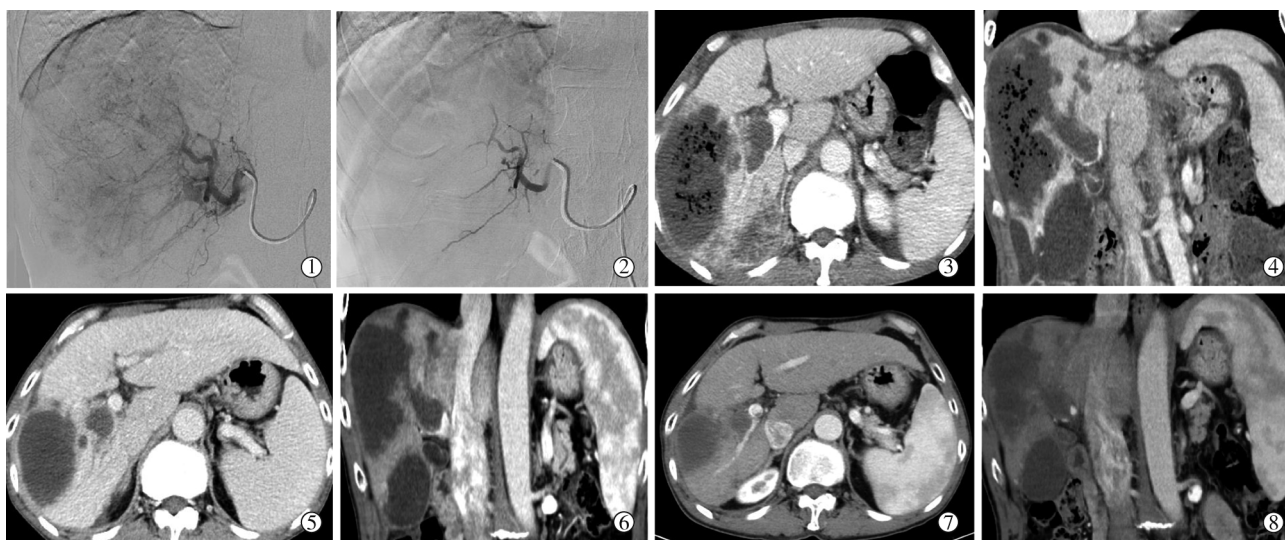
6 例患者共行介入 22(2~5)次,中位介入次数为 4 次。主要不良反应为发热、右上腹疼痛、恶心、呕吐,上述栓塞后反应均在术后 1 d 内缓解。所有患

者术后均有一过性轻度肝功能损害,经保肝治疗后 4~7 d 肝功能恢复正常。术后 4 周内未见急性肝功能衰竭、胃肠道出血、肝脓肿、胆管损伤等严重并发症;首次术后所有患者 AFP 均呈下降趋势,术后 1 个月 4 例患者 AFP 降至正常。

典型患者治疗前后影像见图 1。

3 讨论

门静脉是正常肝组织主要的供血血管,易受侵犯形成门静脉癌栓,发生率可达 62.2%~90.2%^[17]。门静脉癌栓可引起肿瘤肝内播散,同时加重肝硬化患者门脉高压,引起上消化道大出血,肝功能衰竭的危险性增加,自然生存期仅有数月^[1]。2017 版卫生部肝癌治疗指南中,来源于一定循证医学证据的 c-TACE 确定为Ⅲ型门静脉癌栓 HCC 的首选治疗手段^[16]。Chung 等^[3]应用 c-TACE 治疗 125 例肝癌伴门静脉主干癌栓患者。结果显示 c-TACE 组和对照组 Child-Pugh 分级 A 级患者中位生存期分别为 7.4 和 2.6 个月,Child-Pugh 分级 B 级患者中位生存期分别为 2.8 和 1.9 个月,两组患者术后腹水形成、上消化道出血等并发症的发生率差异无统计学意义(29%对 45%)。Niu 等^[17]应用 c-TACE 治疗 42 例Ⅲ型门静脉癌栓患者,MST 是 7.1 个月。肝动脉内药物灌注治疗门静脉癌栓同样取得良好临床疗效,Ando 等^[18]应用低剂量 5Fu 联合顺铂治疗 14 例 VP2



①②DSA 造影见肝右叶多发团块状肿瘤及条带状门静脉癌栓染色。GSMs-TACE 同步栓塞肝内肿瘤及门静脉癌栓,可见肿瘤及癌栓染色消失;③④微粒 TACE 术后 7 d 上腹部增强 CT 提示肝内肿瘤及门静脉癌栓呈低密度液化坏死;⑤⑥微粒-TACE 术后 1 个月,上腹部增强 CT 提示肝内肿瘤及门静脉癌栓明显缩小,呈低密度液化坏死;⑦⑧微粒-TACE 术后 1 个月,上腹部增强 CT 提示肝内肿瘤及门静脉癌栓进一步缩小,呈低密度液化坏死,门静脉右支显影

图 1 肝癌 GSMs-TACE 诊疗过程图例

和 34 例 Vp3 患者,中位生存时间(MST)是 10.2 个月。Ikeda 等^[19]单纯应用顺铂治疗治疗 6 例 Vp3 和 19 例 Vp4 患者,MST 是 7.1 个月,近期完成的一项前瞻性单臂 II 期临床研究,观察肝动脉内持续灌注奥沙利铂、5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合索拉非尼治疗门静脉癌栓肝癌安全性和疗效。入组患者包括 16 例 Vp3 和 19 例 Vp4 患者,3、6、12 个月疾病无进展生存(PFS)发生率为 82.9、51.4 和 22.9%。PFS 的中位数与总体生存期分别为 6.7 个月和 13.2 个月。5 例(14.3%),降期后手术切除,其中 1 例获得病理证实的 CR 疗效,未见治疗相关的临床死亡^[20]。上述临床研究虽然都证实 cTACE 治疗门静脉癌栓的安全性和有效性,但仍然存在生存时间短、术后存在肝肾功能衰竭、消化道出血等严重并发症,而且还有一定比例的围手术期死亡的疗效突破瓶颈。

我们前期应用 GSM 型栓塞剂治疗 BCLC B 期和 BCLC C 期患者,取得良好的安全性和临床疗效^[11-15]。我们探索性连续选择和观察 6 例肝脏功能和肝储备功能良好的 III 型门静脉癌栓肝癌,应用 GSM 联合洛铂栓塞取得良好疗效,中位治疗次数 4 次后,癌栓和肿瘤均获得良好疗效,行区域动脉完全栓塞,术后 7 d 肝脏功能基本恢复正常,影像学评估癌栓和肿瘤同步坏死(图 1①~⑧),术后未见肝功能衰竭等严重并发症,表明该方法具有良好的安全性。患者生存时间分别为 33 个月(死亡原因为 TACE 和索拉非尼抵抗、肿瘤进展所致肝功能衰竭)、9 个

月(术后门静脉血栓形成反复消化道出血,进行挽救性肝移植,生存至今)、13 个月(肿瘤进展所致肝功能衰竭)、18 个月(肿瘤进展所致肝功能衰竭)、27 个月(肿瘤进展肝功能衰竭)、15 个月(至今存活),初步临床结果显示该方法具有良好疗效。

本组临床研究报道单纯应用粒径 350~560 μm GSM 作为栓塞剂治疗 TACE 治疗较好肝储备功能 III 型门静脉癌栓,初步结果也显示良好的安全性和疗效,但由于入组病例少,需要更大样本量病例,进一步确定该方法的安全性和疗效。

[参考文献]

- [1] Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials[J]. Hepatology, 1999, 29: 62-67.
- [2] Silva JP, Berger NG, Tsai S, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. HPB(Oxford), 2017, 19: 659-666.
- [3] Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival[J]. Radiology, 2011, 258: 627-634.
- [4] Onishi H, Nouse K, Nakamura S, et al. Efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy in combination with irradiation for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion[J]. Hepatol Int, 2015, 9: 105-112.

- [5] He MK, Zou RH, Li QJ, et al. Phase II study of sorafenib combined with concurrent hepatic arterial infusion of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41: 734-743.
- [6] Fujino H, Kimura T, Aikata H, et al. Role of 3-D conformal radiotherapy for major portal vein tumor thrombosis combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2014, 45: 607-617.
- [7] Zhang X, Wang K, Wang M, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8: 29416-29427.
- [8] Huo YR, Eslick GD. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2015, 1: 756-765.
- [9] 杨雪玲, 于海鹏, 郭志. 载药微球在肝癌经动脉化疗栓塞治疗中的应用研究新进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96: 589-592.
- [10] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [11] Kamran AU, Liu Y, Li FE, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with gelatin sponge microparticles treated for BCLC stage B hepatocellular carcinoma: a single center retrospective study[J]. Medicine(Baltimore), 2015, 94: e2154.
- [12] Liu Y, Zhang Y, Bautista D, et al. Trans-arterial p53-gene-embolization with gelatin sponge microparticles for hepatocellular carcinoma with BCLC stage B: single-center experience[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 71: 99-104.
- [13] 张跃伟, 刘影, 徐克, 等. 明胶海绵微粒经导管肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌疗效分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21: 637-638.
- [14] 周军, 张跃伟, 赵广生, 等. 微粒联合重组人 P53 腺病毒注射液栓塞治疗晚期肝癌疗效观察[J]. 中华医学杂志, 2014, 94: 660-663.
- [15] Zhou J, Liu Y, Ren Z, et al. Transarterial chemoembolization with gelatin sponge microparticles for Barcelona clinic liver cancer Stage C and large hepatocellular carcinoma: initial clinical experience[J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13: 767-772.
- [16] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33: 1419-1431.
- [17] Niu ZJ, Ma YL, Kang P, et al. Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new classification[J]. Med Oncol, 2012, 29: 2992-2997.
- [18] Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases[J]. Cancer, 2002, 95: 588-595.
- [19] Ikeda M, Shimizu S, Sato T, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial [J]. Ann Oncol, 2016, 27: 2090-2096.
- [20] He MK, Zou RH, Li QJ, et al. Phase II study of sorafenib combined with concurrent hepatic arterial infusion of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41: 734-743.

(收稿日期:2018-08-11)

(本文编辑:俞瑞纲)