

·临床研究 Clinical research·

血管内近程放疗在肝癌合并门静脉一级分支癌栓中的应用

方主亭, 张雯, 马婧敏, 刘清欣, 罗剑钧, 颜志平

【摘要】 目的 评估碘-125(¹²⁵I)粒子条联合动脉化疗栓塞(TACE)治疗肝细胞肝癌(HCC)合并门静脉一级分支癌栓的安全性及有效性。方法 回顾性分析 2013 年 1 月至 2018 年 1 月就诊的 71 例 HCC 合并门静脉一级分支癌栓患者的病历资料,24 例接受门静脉一级分支 ¹²⁵I 粒子条植入术联合 TACE 术作为研究组,47 例仅接受 TACE 术作为对照组。对比分析两组患者的基本资料、生存时间及不良事件的发生率。结果 研究组 24 例患者均成功接受门静脉一级分支植入 ¹²⁵I 粒子条。两组患者平均随访时间(11.7±7.5)个月,研究组和对照组的中位生存时间分别为(24.0±4.0)和(10.7±0.7)个月($P<0.001$)。两组患者接受相应治疗后均未出现严重相关不良事件。结论 ¹²⁵I 粒子条联合 TACE 治疗 HCC 合并门静脉一级分支癌栓不仅安全而且明显延长了患者的生存时间。

【关键词】 肝细胞肝癌; 门静脉一级分支癌栓; 碘-125 粒子条; 经动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2021)-01-0074-05

Application of endovascular brachytherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization in treating hepatocellular carcinoma associated with tumor thrombus in the first-order branch of portal vein

FANG Zhuting, ZHANG Wen, MA Jinqin, LIU Qingxin, LUO Jianjun, YAN Zhiping. Department of Vascular and tumor Intervention, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian Province, 350001, China

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

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of ¹²⁵I seed strand combination with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating hepatocellular carcinoma (HCC) associated with tumor thrombus in the first-order branch of portal vein. **Methods** The clinical data of 71 patients with HCC complicated by portal vein tumor thrombus (PVTT) in the first-order branch of portal vein, who received treatment during the period from January 2013 to January 2018, were retrospectively analyzed. Twenty-four patients received ¹²⁵I seed strand implantation in the first-order branch of portal vein combined with TACE (study group), and 47 patients received only TACE (control group). The basic data, survival time and incidence of adverse events were compared between the two groups. **Results** Successful ¹²⁵I seed strand implantation in the first-order branch of portal vein was accomplished in all the 24 patients of the study group. In both groups, the mean follow-up period was (11.7±7.5) months. The median survival time in the study group and control group was (24.0±4.0) months and (10.7±0.7) months respectively ($P<0.001$). No procedure-related severe adverse events occurred in both groups. **Conclusion** For the treatment of HCC associated with tumor thrombus in the first-order branch of portal vein, ¹²⁵I seed strand implantation combined with TACE is clinically safe, and it can significantly prolong the survival time of patients. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 74-78)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; tumor thrombus in first-order branch of portal vein; ¹²⁵I seed strand; transcatheter arterial chemoembolization

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.01.018

基金项目: 福建省立医院院内优秀青年项目(2014YNQN08)、福建省卫生计生委中青年骨干人才培养项目(2017-ZQN-1)

作者单位: 350001 福州 福建省立医院(福建医科大学省立临床医学院)血管与肿瘤介入科(方主亭); 复旦大学附属中山医院介入治疗科(张雯、马婧敏、刘清欣、罗剑钧、颜志平)

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

门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus,PVTT)的发生率在 HCC 患者中较高,10%~40%的患者首次就诊时已合并 PVTT^[1]。此类患者如不接受治疗,门静脉一级分支内癌栓进展至门静脉主干进而形成门脉主干闭塞仅需要大约 6 周时间^[2]。研究表明 HCC 合并 PVTT 患者预后较差,尤其门静脉主干受侵犯时,围手术期死亡率为 0~28%,5 年生存率仅为 0~26.4%^[3,4]。

目前索拉菲尼是指南推荐的 HCC 合并 PVTT 患者的一线治疗^[5]。在亚洲范围的三期临床随机对照研究显示,索拉菲尼可以延长进展期 HCC 患者的中位生存时间至 6.5 个月,但该项研究中合并 PVTT 的患者仅占 35.4%^[6]。

TACE 是一种治疗 HCC 合并 PVTT 的有效方式,即使癌栓已经侵犯门静脉主干^[7]。研究表明,接受 TACE 治疗的 PVTT 患者中位生存时间仍然较短(7.1~9.5 个月),导致这一结果的原因是门静脉内癌栓未得到有效控制,门脉主干受侵犯更是影响患者生存的重要因素^[8]。

近年来,有研究显示,以 ¹²⁵I 粒子条植入为治疗方式的血管内近程放疗(endovascular brachy therapy, EVBT)联合支架植入及 TACE 的综合治疗方式显著延长了 HCC 合并门静脉主干癌栓患者中位生存时间^[9-11]。但此类研究仅针对癌栓已侵犯门脉主干的患者,总体中位生存时间虽有所延长,但预后仍然较差。本研究的主旨为评估在癌栓尚未侵犯门静脉主干,尚处于门静脉一级分支时采用 ¹²⁵I 粒子条早期干预的治疗方法。

1 材料和方法

回顾性分析 2013 年 1 月至 2018 年 1 月于上海中山医院治疗的 HCC 合并门静脉一级分支癌栓的患者资料。在接受治疗前首先向此类患者推荐 TACE 联合靶向治疗。如果患者拒绝,推荐 ¹²⁵I 粒子条联合 TACE 术或单纯 TACE 治疗。对所有符合入组标准的患者本人及家属详细解释门静脉植入 ¹²⁵I 粒子条联合 TACE 对于患者可能出现的获益及相关风险,所有接受治疗的患者及家属签署知情同意书。

1.1 材料

肝实质内 HCC 病灶经病理学诊断或符合我国 2017 版原发性肝癌诊疗规范^[12]临床诊断标准纳入本回顾性研究。门静脉癌栓的诊断应符合由 Shah 等^[13]提出的以下诊断标准中的一项:①门静脉栓子导致门静脉管径增粗(门静脉主干 ≥ 1.8 cm,右

支 ≥ 1.6 cm,左支 ≥ 1.8 cm);②在增强 CT 的动脉期,门静脉栓子与平扫图像相比有明显强化(≥ 20 HU)。PVTT 的分型采取 Shi 等^[14]提出的分型方法:I 型,侵犯门脉二级分支,II 型侵犯门脉一级分支,III 型侵犯门脉主干,IV 型侵犯肠系膜上静脉或脾静脉。

入组标准:①患者年龄 18~75 岁;②II 型 PVTT;③门静脉二级分支保持通畅;④门静脉一级分支单侧受累;⑤Child-Pugh A 或 B;⑥Eastern Cooperative Group performance status(ECOG)评分 0~2。排除标准:①肝外转移;②Child-Pugh C 级;③合并 TACE 禁忌证。

根据以上标准,本研究共入组 71 例患者(研究组 24 例,对照组 47 例),患者基本情况见表 1。

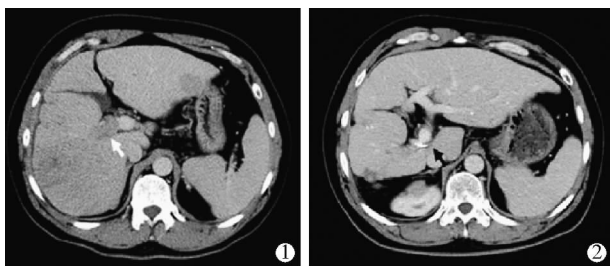
表 1 患者基本情况 n(%)

参数	研究组 (24 例)	对照组 (47 例)	P 值
性别			1.000
男	22(91.7)	42(89.4)	
女	2(8.3)	5(10.6)	
年龄			0.273
≥ 55 y	13(54.2)	33(70.2)	
< 55 y	11(45.8)	16(34.0)	
肿瘤形态			0.528
团块状	14(58.3)	31(66.0)	
弥漫状	10(41.7)	16(34.0)	
肿瘤最大直径			0.813
≥ 5 cm	16(66.7)	30(63.8)	
< 5 cm	8(33.3)	17(36.2)	
癌栓位置			0.961
门脉右支	18(75.0)	35(74.5)	
门脉左支	6(25)	12(25.5)	
CHILD 分级			0.599
A	22(91.7)	45(95.7)	
B	2(8.3)	2(4.3)	
ECOG 评分			1.000
0/1	23(95.8)	44(93.6)	
2	1(4.2)	3(6.4)	
术前 AFP 水平			0.598
≥ 400 μ g/mL	17(70.8)	36(76.6)	
< 400 μ g/mL	7(29.2)	11(23.4)	
肝动-门脉瘘			0.546
有	6(25)	15(31.9)	
无	18(75)	32(68.1)	

1.2 方法

1.2.1 治疗前检查及评估 患者介入治疗前行常规化验检查及腹部增强 CT 评价肝内病灶大小、形态、门脉受侵犯情况、癌栓长度(图 1)。

1.2.2 ¹²⁵I 粒子条制作及植入 本研究使用为 6711 型 ¹²⁵I 粒子(上海欣科医药有限公司),¹²⁵I 粒子条的制作过程:①取 4 F 透明无菌医用导管(美国 Boston

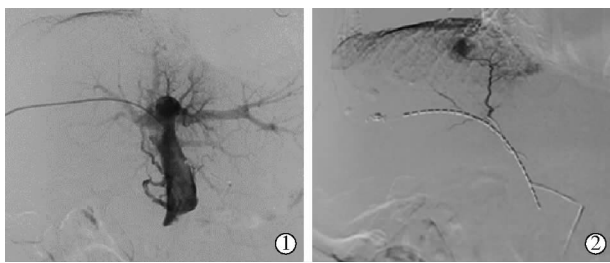


①术前增强 CT 门静脉期可见肝右叶肿瘤由肝右叶侵犯入门静脉右支(箭头为门静脉癌栓);② ^{125}I 粒子条植入术后 8 个月,癌栓未进一步侵犯入门静脉主干(箭头为 ^{125}I 粒子)

图 1 肝癌合并门脉一级分支癌栓治疗前后腹部增强 CT 图像

Scientific 公司),封闭一端;②利用粒子植入装置向导管内连续植入所需 ^{125}I 粒子,所需粒子数(N)计算公式: $N=\text{门脉梗阻长度}(\text{mm})/4.5+4^{[9]}$;③封闭导管另一端。

超声引导下,使用 21 G Chiba 针(美国 Cook 公司)穿刺受侵犯侧门静脉二级分支,将 0.018 英寸导丝(美国 Cook 公司)送入门静脉主干至肠系膜上静脉或脾静脉,沿 0.018 英寸导丝送入 6 F NEEF 套件(美国 Cook 公司)。经 NEEF 套件的外套管置入已制备好的 ^{125}I 粒子条,再引入套件内套管,在 DSA 透视下将 ^{125}I 粒子条推送至门静脉癌栓处, ^{125}I 粒子条到位后,后撤外套管直至 ^{125}I 粒子条完全释放出套件, ^{125}I 粒子条远心端由于肝脏弹性固定于肝实质内。最后使用 3/140 mm NESTER 弹簧圈(美国 Cook 公司)封堵肝脏穿刺道(图 2)。



①穿刺门静脉右支二级分支成功,造影示门静脉右支充盈缺损,即将进入门静脉主干;②于门静脉右支至主干植入 ^{125}I 粒子条,并以 3/140 mm NESTER 弹簧圈封堵穿刺道

图 2 患者植入 ^{125}I 粒子条图像

1.2.3 TACE 研究组患者完成 ^{125}I 粒子条植入后,即行 TACE 术。取右侧股动脉为穿刺点,使用 5 F RH 导管(美国 Cook 公司)于肿瘤相关动脉造影,明确责任血管后,引入微导管至责任血管,将化疗药物与碘化油混合,DSA 透视下缓慢注入,后再加用明胶海绵颗粒加强栓塞。

对照组患者采用与研究组患者相同的方法单

纯行 TACE 术。

1.2.4 术期处理 所有患者 24 h 心电监护、保肝、抑酸、预防感染及对症治疗,术后 3~5 d 行实验室检查(肝肾功能、血常规、出凝血功能等)。研究组患者术后第 1 日行单光子激发断层扫描(single photon emission computer tomography, SPECT)检查,评估植入 ^{125}I 粒子条辐射分布范围。研究组术后每 12 h 皮下注射低分子肝素 4 100 U(上海信宜公司)抗凝,连续给予 3 d,后给予口服华法林 2.5 mg/d(上海信宜制药公司)抗凝 6 个月(INR 维持在 1.8~2.0)。

1.2.5 随访及重复 TACE 治疗 所有患者首次治疗后 30~45 d 门诊随访至患者死亡或 2018 年 12 月 31 日。随访内容包括详细病史、常规化验、腹部增强 CT。所有患者如出现肝内病灶进展或新发病灶,且患者符合 TACE 适应证,再次以上述同样方式行 TACE 术。

1.2.6 安全性及疗效评价 肝内 HCC 病灶治疗后评价采用美国肝脏病协会推荐改良实体瘤治疗应答标准(modified response evaluation criteria in solid tumor, mRECIST)^[15]。肝内病灶控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+SD。门静脉癌栓控制率定义为:癌栓未侵犯门脉主干患者数/该组患者数。

对两组患者生存时间(overall survival, OS)、不良事件发生率进行比较。OS 定义为自患者接受首次介入治疗到死亡或随访期内末次随访的时间间隔。不良事件采用常见不良反应标准(Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE) version 4.0^[16]进行评估。另外分别对两组患者肝内转移、上消化道出血及肝功能失代偿(Child-Pugh C)的发生率及发生时间进行比较。

1.3 统计分析

采用 SPSS 22.0 进行统计分析,连续的变量以均值 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的差异比较采用 t 检验。分类变量比较采用卡方检验。检验水准(α)为 0.05。使用 Kaplan-Meier 曲线和对数秩检验分析 OS。

2 结果

2.1 治疗情况

研究组患者均成功植入 1 根 ^{125}I 粒子条,平均每例患者植入 (17.9 ± 4.7) (10~25)枚 ^{125}I 粒子,根据线装排列 ^{125}I 粒子源剂量计算软件^[17],计算得出平均目标剂量为 (62.1 ± 1.6) Gy(57.5~63.6 Gy)。根据术后随访 SPECT/CT 及 CT 结果,所有研究组患者未发现明显 ^{125}I 粒子条移位。

2.2 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发生。研究组腹痛、呕吐、发热的发生率,分别为 13 例(54.2%)、12 例(50.0%)和 8 例(33.3%),对照组分别为 33 例(70.2%)、37 例(78.7%)、21 例(44.7%),两组差异无明显统计学意义($P=1.000$),均经过对症治疗后好转。术后 6 个月实验室检查显示无 3 级或以上不良反应发生。研究组患者未出现放射治疗相关不良事件,例如放射性肝损伤、放射性肠炎等。

2.3 肿瘤缓解

研究组及对照组分别有 2 例(8.3%)及 34 例(72.3%)患者门静脉癌栓由一级分支侵入门静脉主干。研究组及对照组门静脉癌栓疾病控制率(DCR)分别为 91.7%及 27.7%($P<0.001$)。

研究组发生肝内转移、上消化道出血及肝功能失代偿的患者例数分别为 3 例(12.5%)、2 例(8.3%)和 5 例(20.8%),对照组分别为 32 例(68.1%)、24 例(51.1%)和 42 例(89.4%),($P<0.001$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.001$)。

2.4 生存分析

研究组及对照组平均随访时间分别为(16.1±10.3)个月和(9.5±4.1)个月。研究组死亡 7 例(29.2%),对照组死亡 39 例(83.0%)。研究组 4 例(16.7%)死于肿瘤进展,1 例(4.2%)死于上消化道出血,2 例(8.3%)死于肝功能衰竭,对照组上述死亡原因分别为 8 例(17.0%)、20 例(42.6%)和 19 例(40.4%)。

研究组 OS 为(24.0±4.0)个月,对照组为(10.7±0.7)个月,差异有显著统计学意义($P<0.001$)。(图 3)

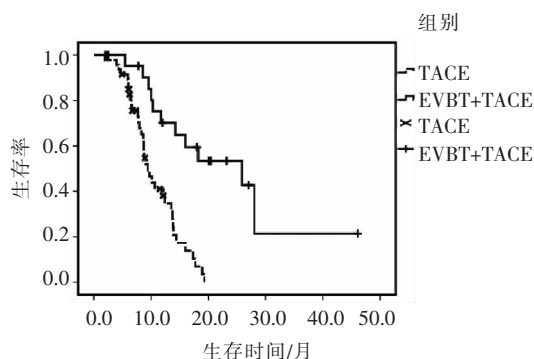


图 3 两组患者生存时间

3 讨论

本研究结果显示门静脉植入 ^{125}I 粒子条联合 TACE 治疗 HCC 合并门静脉一级分支受侵安全、有效。既往研究显示门静脉主干癌栓形成后,可增加肝内肿瘤播散、恶化继发于肝硬化基础上的门脉高

压、阻碍入肝门脉血流导致肝功能储备受损,从而出现腹水、上消化道出血、肝功能衰竭等一系列并发症^[3]。本研究对照组中,大部分患者死亡原因为上消化道出血和肝功能衰竭。而导致这一结果的主要原因正是门静脉癌栓进展导致门静脉主干梗阻(34 例患者发生门静脉主干侵犯)。而研究组于患者受侵犯的门静脉一级分支内植入 ^{125}I 粒子条有效地抑制了癌栓的进展,很大程度上避免了癌栓进展导致的门静脉主干梗阻(2 例患者发生门静脉主干侵犯),显著降低了上述事件的发生率,延长患者生存时间的同时明显改善了患者的生活质量。另外,保持门静脉主干及健侧门静脉分支的通畅为患者正常的肝功能储备奠定了基础,使得患者有足够的肝功能储备接受更多次数的 TACE 治疗控制肝内病灶。良好的肝内病灶治疗进一步延长了患者的生存时间。

Huang 等^[18]提出 CT 引导下直接穿刺门静脉癌栓植入 ^{125}I 粒子治疗门静脉癌栓。但此研究的操作过程需要反复穿刺门静脉及调整穿刺针角度。一方面我国大部分 HCC 患者有肝硬化背景,肝脏弹性较差,另一方面门静脉周围并行肝动脉及胆道,反复穿刺门静脉一级分支会增加穿刺道或肝动脉出血及胆道损伤的风险。而本研究的操作过程只需穿刺一次门静脉二级分支,同时操作结束后以弹簧圈封堵穿刺道,较直接穿刺植入 ^{125}I 粒子更为安全。

使用钇-90 微球经动脉栓塞在治疗肝癌合并门静脉癌栓中取得了一定的效果,但国内尚未开展^[19]。外放疗也同样被视为一种治疗肝癌合并门静脉癌栓的有效手段,但据报道^[20-21]例如肝功能受损、十二指肠溃疡、白细胞减少等放射相关并发症发生率明显高于本研究利用的管内近程放疗,从而进一步说明血管内近程放疗是一种更为安全的治疗肝癌合并门静脉癌栓的治疗方式。

本研究尚存在一些不足:①本研究虽然使用了倾向性评分匹配降低了病例选择性偏移,但仍属回顾性研究;②样本量有限。本中心拟进一步开展单中心及多中心前瞻性研究,进一步提高循证级别,为 HCC 合并门静脉癌栓患者提供更多的获益。

综上所述 ^{125}I 粒子条联合 TACE 的综合治疗方法明显降低了门脉主干侵犯的发生率,从而明显延长了患者的生存时间,提高了患者的生存质量。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.

- [2] Ohnishi K, Okuda K, Ohtsuki T, et al. Formation of hilar collaterals or cavernous transformation after portal vein obstruction by hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 1984, 87: 1150-1153.
- [3] Ikai I, Hatano E, Hasegawa S, et al. Prognostic index for patients with hepatocellular carcinoma combined with tumor thrombosis in the major portal vein[J]. *J Am Coll Surg*, 2006, 202: 431-438.
- [4] Wu CC, Hsieh SR, Chen JT, et al. An appraisal of liver and portal vein resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi extending to portal bifurcation[J]. *Arch Surg*, 2000, 135: 1273-1279.
- [5] 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 25-34.
- [6] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390.
- [7] 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.
- [8] Georgiades CS, Hong K, D'angelo M, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16: 1653-1659.
- [9] 张子寒, 罗剑钧, 颜志平, 等. 血管内近程放疗联合支架植入及经动脉化疗栓塞治疗肝细胞肝癌合并门脉主干癌栓[J]. *复旦学报(医学版)*, 2016, 43: 1-8.
- [10] 周永杰, 马婧崧, 罗剑钧, 等. 血管内近程放疗联合经动脉化疗栓塞及索拉菲尼治疗肝细胞肝癌合并门脉主干癌栓的疗效分析[J]. *中国临床医学*, 2019, 26: 46-52.
- [11] 吴林霖, 颜志平, 张 雯, 等. 经动脉灌注化疗联合¹²⁵I 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.
- [12] 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]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37: 705-720.
- [13] Shah ZK, McKernan MG, Hahn PF, et al. Enhancing and expansile portal vein thrombosis: value in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with multiple hepatic lesions[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188: 1320-1323.
- [14] Shi J, Lai EC, Li N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 2073-2080.
- [15] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 52-60.
- [16] Colevas AD, Setser A. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 is the new standard for oncology clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14 Suppl): 6098.
- [17] 杨敏捷, 罗剑钧, 刘清欣, 等. ¹²⁵I 粒子条剂量分布研究[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 59-63.
- [18] Huang M, Lin Q, Wang H, et al. Survival benefit of chemoembolization plus Iodine125 seed implantation in unresectable hepatitis B-related hepatocellular carcinoma with PVTT: a retrospective matched cohort study[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26: 3428-3436.
- [19] Jia ZZ, Jiang GM, Tian F, et al. A systematic review on the safety and effectiveness of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2016, 22: 353.
- [20] Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57: 113-119.
- [21] Li XL, Guo WX, Hong XD, et al. Efficacy of the treatment of transarterial chemoembolization combined with radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score analysis[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46: 1088-1098.

(收稿日期: 2019-10-16)

(本文编辑: 俞瑞纲)