

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

张子寒^{1,2} 罗剑钧^{1,2Δ} 颜志平^{1,2} 刘清欣^{1,2} 张雯^{1,2} 刘凌晓^{1,2} 王建华^{1,2}

(¹ 复旦大学附属中山医院介入科 上海 200032; ² 上海市影像医学研究所 上海 200032)

【摘要】 目的 评价血管内近程放疗(endovascular brachytherapy, EVBT)联合支架植入及经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)治疗肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门脉主干癌栓(main portal vein tumor thrombus, MPVTT)的安全性及疗效。**方法** 对2009年1月至2014年12月在复旦大学附属中山医院接受支架植入及TACE治疗的289例HCC合并MPVTT患者的病例资料进行回顾性分析,其中194例(研究组)同期在门脉主干内植入碘-125粒子条,余95例未接受EVBT的患者作为对照组。对两组患者的生存期、无疾病进展生存期、支架通畅期及治疗相关不良事件的发生率进行比较。**结果** 所有碘-125粒子条及支架均准确植入门脉主干梗阻段,无严重治疗相关不良事件发生。平均随访(10.1 ± 5.2)个月,研究组及对照组的中位生存期分别为(9.3 ± 1.1)及(4.9 ± 0.5)个月($P < 0.001$),中位无疾病进展生存期分别为(6.0 ± 0.3)及(3.0 ± 0.1)个月($P < 0.001$),中位支架通畅期分别为(11.0 ± 1.1)及(4.8 ± 0.3)个月($P < 0.001$)。**结论** 血管内EVBT联合支架植入及TACE治疗HCC合并MPVTT安全、有效。

【关键词】 肝细胞肝癌; 门脉主干癌栓; 碘-125粒子条; 支架植入; 近程放疗

【中图分类号】 R 735.7 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2016.01.001

Endovascular brachytherapy combined with stent placement and transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus

ZHANG Zi-han^{1,2}, LUO Jian-jun^{1,2Δ}, YAN Zhi-ping^{1,2}, LIU Qing-xin^{1,2}, ZHANG Wen^{1,2},
LIU Ling-xiao^{1,2}, WANG Jian-hua^{1,2}

(¹ Department of Interventional Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

² Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of endovascular implantation of iodine-125 (¹²⁵I) seeds strand and stent combined with transarterial chemoembolization (TACE) to treat hepatocellular carcinoma (HCC) with main portal vein (MPV) tumor thrombus (MPVTT). **Methods** Data on treatment with intra-portal vein stent placement and TACE in 289 consecutive HCC patients with MPVTT, from Jan., 2009 to Dec., 2014 in Zhongshan Hospital of Fudan University were analyzed retrospectively. Synchronal implantation of ¹²⁵I seeds strand in MPV was performed in 194 patients (study group). The remaining 95 patients who refused endovascular brachytherapy served as

control (control group). The overall survival, free of disease progression survival, stent patency period and procedure-related adverse events were compared between the two groups. **Results** All ^{125}I seeds strand and stent were implanted in obstructed MPV correctly without serious procedure-related adverse events. During a mean of (10.1 ± 5.2) months' follow-up, the median survival was (9.3 ± 1.1) months in study group, while it was (4.9 ± 0.5) months in control group, respectively ($P < 0.001$). Median free of disease progression survival in study and control group was (6.0 ± 0.3) months and (3.0 ± 0.1) months ($P < 0.001$). Median stent patency period was (11.0 ± 1.1) months in study group and (4.8 ± 0.3) months in control group, respectively ($P < 0.001$). **Conclusions** These findings suggested that endovascular implantation of ^{125}I seeds strand and stent combined with TACE was potentially a safe and effective treatment option for patients with HCC and MPVTT.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; main portal vein tumor thrombus; iodine-125 seeds strand; stent placement; brachytherapy

* This work was supported by the Project of Advanced and Appropriate Technique Generalization from Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (2013SY060), the Youth Project of National Natural Foundation of China (81201170) and the Project of Scientific Research from Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (20124188).

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发病率高^[1], 约 40% 的中、晚期 HCC 患者合并门脉癌栓^[2]。一旦门脉主干受癌栓累及, 将增加肿瘤肝内播散、使继发于肝硬化基础上的门脉高压进一步恶化、阻碍入肝门脉血流, 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, 门脉癌栓是肝移植术的相对禁忌证^[4]; 70%~80% 的 HCC 患者在就诊时已无外科根治性肝切除的适应证^[5]; 研究发现^[6]: 口服 Sorafenib 可使得血管受侵犯的 HCC 患者生存获益, 但目前高昂的治疗费用限制了该药物在临床上的广泛使用; 外放疗可有效抑制门脉癌栓的进展^[7], 但受阻的入肝门脉血流无法及时得到恢复; 支架植入后可迅速恢复受阻的门脉血流^[8], Meta 分析^[9]提示: 即使对于门脉主干梗阻的 HCC 患者, 采用经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 治疗, 仍可使其生存获益, 然而门脉主干癌栓 (main portal vein tumor thrombus, MPVTT) 往往缺乏明显的供血动脉, 单纯行 TACE 对 MPVTT 的抑制作用不足。近年来, 实验^[10]及临床研究^[11]验证了血管内植入-125 粒子条的安全性。为探讨门脉主干内同时植入碘-125 粒子条及支架联合 TACE 治疗 HCC 合并 MPVTT 的安全性及疗效, 进行本研究。

资 料 和 方 法

病例资料 经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准, 对 2009 年 1 月至 2014 年 12 月入我院行介入治疗的 HCC 合并 MPVTT 患者的病例资料进行回顾性分析。对这些患者实施支架植入联合 TACE 治疗的适应证为: (1) 成年患者, 年龄 18~70 岁; (2) 经病理学确诊或符合我国卫生部颁布的原发性肝癌诊疗规范 2011 版 (简称 2011 版规范) 临床诊断标准的原发性 HCC 患者; (3) 根据 2011 版规范, 患者不适合接受外科手术、肝移植或局部消融治疗; (4) 腹部增强计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 或磁共振 (magnetic resonance, MR) 检查证实门脉主干内癌栓形成, 且至少肝内一叶的门脉 2 级分支通畅; (5) 患者肝功能为 Child A 或 B 级; (6) 美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 状态评分 < 2 。排除标准: (1) 既往因门脉恶性梗阻接受过外放疗或支架植入; (2) 肝内门脉完全闭塞, 或癌栓累及肠系膜上静脉或脾静脉; (3) 肝功能 Child C 级; (4) ECOG 状态评分 > 2 ; (5) 合并 TACE 禁忌证 (如总胆红素 $> 51 \mu\text{g/L}$ 、AST/ALT > 5 倍正常上限、白蛋白 $< 28 \text{ g/L}$ 、HCC 范围超过肝脏体积的 70%、高流量肝内动静脉分流、白细胞计数 $< 2.0 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板计数 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 、凝血酶原时间较正

常值延长 6 s 以上、肌酐 $>115\ \mu\text{mol/L}$)。治疗前,对所有符合入组标准的患者本人及家属详细解释血管内植入碘-125 粒子条近程放疗的获益及可能出现的不良事件,所有接受治疗的患者签署知情同意书。

2009 年 1 月至 2014 年 12 月共 289 例 HCC 合并 MPVTT 的患者在我院接受门脉支架植入及 TACE 治疗,其中 194 例同时在门脉主干内植入碘-125 粒子条的患者作为研究组,95 例不愿接受血管内近程放疗的患者作为对照组。所有患者的术前资料见表 1,治疗前两组患者的基线特征差异无统计学意义。

表 1 两组患者术前一般资料的比较

Tab 1 Baseline characteristics of patients of the groups

Characteristics	Group A (n = 194)	Group B (n = 95)	P
Age (y, $\bar{x} \pm s$)	53.68 \pm 10.3	55.13 \pm 11.0	0.274 ^b
Sex (male/female)	178/16	83/12	0.165 ^c
Etiology of cirrhosis (HBV/HCV/alcoholic/cholestasis)	166/16/10/2	75/10/8/2	0.144 ^c
HCC morphology (multifocal/diffuse)	152/42	79/16	0.212 ^c
HCC maximum Diameter (cm) ($>5/\leq 5$)	130/64	62/33	0.433 ^c
Location of TT (LIPV + MPV/RIPV + MPV)	58/136	30/65	0.436 ^c
Degree of MPVTT ^a (stenosis/occlusive)	144/50	74/21	0.299 ^c
AFP (ng/mL) ($>400/\leq 400$)	106/88	53/42	0.477 ^c
Child-Pugh grade (A/B)	166/28	85/10	0.228 ^c
ECOG PS (0/1/2)	26/122/46	10/54/31	0.115 ^c
Previous treatment (surgical resection /TACE/ RFA/combined)	14/27/9/13	7/11/5/12	0.230 ^c

AFP: Alpha-fetoprotein; ECOG PS: Eastern cooperative oncology group performance status; HBV: Hepatitis B virus; HCC: Hepatocellular carcinoma; HCV: Hepatitis C virus; LIPV: Left intrahepatic portal vein; MPV: Main portal vein; RIPV: Right intrahepatic portal vein; RFA: Radiofrequency ablation; TACE: Transarterial chemoembolization; TT: Tumor thrombus. ^a MPV was arbitrarily defined as occlusive when more than 90% of its lumen was involved by tumor thrombus; ^b Independent *t* test was used; ^c Chi square test was used. Group A: Stent with ¹²⁵I seed strand; Group B: Stent only.

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 MR

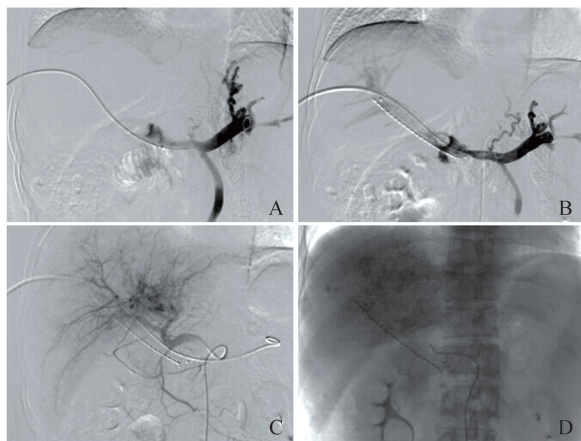
检查评价肝内病灶大小、形态、门脉主干梗阻情况。

碘-125 粒子及支架 本研究使用的 6711 型碘-125 粒子(上海欣科医药有限公司)为圆柱型近程放射籽源,其活性部分是长度为 3.25 mm、表面吸附碘-125 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 天,主要发射 27.4 KeV 的 X 线及 35.3 KeV 的 γ 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(美国 Bard 公司)。

研究组患者的治疗 超声引导下,使用 22G Chiba 针(美国 Cook 公司)穿刺通畅的肝内门脉 2 级分支,成功后,将 0.018 英寸导丝(美国 Cook 公司)送入门脉系统,沿导丝送入 6F NEFF 套件(美国 Cook 公司)。经 NEFF 套件外套管送入 0.035 英寸导丝(日本 Terumo 公司)及 4F VER 导管(美国 Cordis 公司),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 5F 标记猪尾巴导管(美国 Cook 公司),行门脉造影,测门脉梗阻段长度、直径及门脉主干压力,如胃冠状静脉、胃短静脉显影,则超选择进入靶血管后,使用相应直径的弹簧圈(美国 Cook 公司)将其闭塞。按公式 $N = \text{门脉梗阻段长度}(\text{mm})/4.5 + 2$,计算出需植入的碘-125 粒子数目(N),将这些粒子排列成直线,连续封装于 4F 无菌医用导管内,制备成碘-125 粒子条。静脉注入肝素(50 U/kg,上海信宜制药公司)后,沿导丝交换入 7F、23 cm 鞘,将 2 根 0.035 英寸、260 cm 的 Amplatz 导丝(美国 Cook 公司)经 7F 鞘送入肠系膜上静脉内,在体外将 4F VER 导管送入 6F NEFF 套件的外套管内备用,撤去 7F 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 导管及其通过的导丝,经 NEFF 外套管注入对比剂,进行支架释放前定位,释放支架,经 NEFF 外套管送入碘-125 粒子条,后撤 NEFF 外套管释放粒子条。再次行门脉造影、测压,使用 3/30 mm 弹簧圈(美国 Cook 公司)闭塞经皮穿肝穿刺道(图 1 A、B)。

局麻后,穿刺右侧股动脉,为尽可能明确所有的肿瘤供血动脉,使用 5F RH 导管(美国 Cook 公司)分别行腹腔动脉、肠系膜上动脉、胃左动脉、双侧膈动脉造影。明确肿瘤供血动脉后,使用 2.7F 微导

管(美国 Boston Scientific 公司),超选择进入靶血管。将 $10\sim 50\text{ mg/m}^2$ 表柔比星(美国 Pfizer 公司)与 $5\sim 20\text{ mL}$ 超液化碘油(法国 Laboratoire Guerbet 公司)充分混合成乳剂,根据患者肝功能及肿瘤供血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(1 mL/min),直至靶血管血流瘀滞,再用明胶海绵颗粒(上海信宜制药公司)加强栓塞(图1 C、D)。



A: 5-F calibrated pigtail catheter was placed in the main portal vein and showed the tumor thrombus in proximal MPV; B: A self-expandable stent and ^{125}I strand were placed precisely in obstructed MPV. And ^{125}I strand was fixed steadily between the stent and MPV; C: Hepatic artery angiography showed that tumor stain in the posterior segment of right hepatic lobe; D: After embolization of the feeding artery for the tumor.

图1 粒子条与支架植入过程

Fig 1 ^{125}I seed strand and stent placement

对照组患者的治疗 采用与治疗组患者相同的方法,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。

治疗后处理及评价 给予所有患者 24 h 心电监护、保肝、止酸、止吐、对症、支持治疗,并给予每天 2 次、连续 3 天,皮下注射低分子肝素 $4\ 100\text{ U}$ (上海信宜制药公司)抗凝。治疗后 1 天,对研究组患者行单光子激发断层扫描(single photon emission computer tomography, SPECT)检查,明确植入的碘-125 粒子产生的辐射分布范围。治疗后 3 天,所有患者给予口服华法令(2.5 mg/d ,上海信宜制药公司)抗凝 6 个月(INR 维持在 $1.8\sim 2.0$)。

随访 所有患者治疗后每 30~45 天门诊或电话随访至患者死亡或至 2014 年 12 月 31 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,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(modified response evaluation criteria in solid tumor, mRECIST)^[12]: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, 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评价支架通畅情况。

安全性及有效性评价 分别对两组患者的生存期、无疾病进展生存期、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后,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、阻碍入肝门脉血流,导致肝功能储备受损。本研究将出现上述事件定义为疾病进展,并将其作为两种治疗方法比较的指标。无疾病进展生存期定义为: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。因本研究使用的 6711 型碘-125 粒子的半衰期为 59.4 天,约 87.5% 的辐射能量将在植入后 180 天内释放,故采用美国国立癌症研究所的通用毒性标准(0~4 级)对治疗后 180 天的实验室检查结果进行分析,评价植入碘-125 粒子条对研究组患者肝、肾功能、造血及凝血功能的影响。

统计学处理 使用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 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 χ^2 检验进行比较。用 Kaplan-Meier 曲线分析生存期、无肝外转移进展生存期、无梗阻相关症状生存期,并用对数秩检验进行比较;采用 Cox 风险比例模型对生存预后进行单、多因素分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

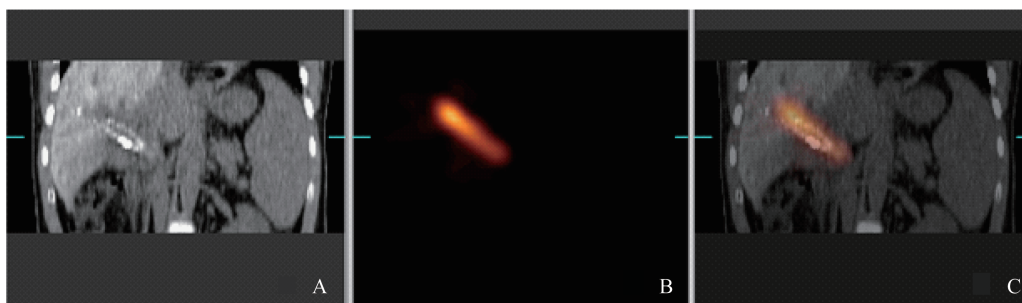
结 果

植入支架及碘-125 粒子条 植入支架前,研究组与对照组患者门脉主干梗阻段平均长度分别为

(58.2 ± 1.9)mm ($48.2 \sim 71.0$ mm) 及 (59.7 ± 2.0)mm ($49.1 \sim 71.3$ mm) ($t = 0.586, P = 0.558$), 门脉主干压力分别为 (40.5 ± 5.3)cm 水柱 ($24 \sim 65$ cm 水柱) 及 (41.8 ± 5.4)cm 水柱 ($27 \sim 45$ cm 水柱) (配对 t 检验, $P = 0.465$)。所有支架均准确植入门脉梗阻段, 植入支架后, 研究组和对照组患者门脉主干压力分别降至 (34.0 ± 4.9)cm 水柱 ($17 \sim 32$ cm 水柱) 及 (15.5 ± 5.0)cm 水柱 ($12 \sim 29$ cm 水柱)。研究组患者门脉主干内平均植

入(16.8 ± 4.5)枚($6 \sim 31$ 枚)碘-125 粒子, 根据美国医用物理协会的公式^[13] 及碘-125 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 (160.3 ± 32.7) Gy ($67.3 \sim 190.70$ Gy)。

SPECT/CT 扫描 术后 1 天, 研究组患者接受 SPECT/CT 扫描检查, 所有植入的碘-125 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 (图 2)。

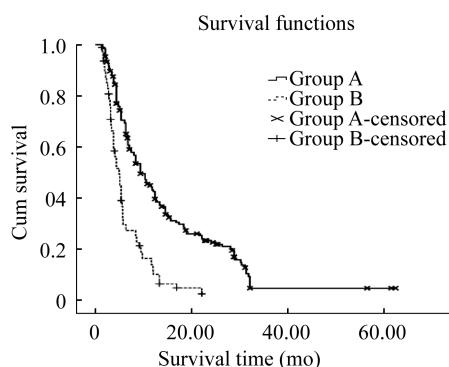


A: SPECT-CT showed that the stent and ^{125}I seed strand were placed in the obstructed MPV correctly. B and C: ^{125}I seed strand presented a cylindrical shape with a diameter of 17 mm covering the target lesion completely.

图 2 植入碘-125 粒子条后 SPECT-CT 检查结果

Fig 2 SPECT-CT image after placement of ^{125}I strand

TACE 及 HCC 治疗后改变 随访期内, 研究组及对照组患者平均接受 (3.9 ± 2.0) 次 ($1 \sim 9$ 次) 及 (4.2 ± 2.2) 次 ($1 \sim 9$ 次) TACE 治疗 ($t = 1.527, P = 0.128$); 两组患者平均使用表柔比星剂量分别 (31.73 ± 10.4) mg ($10 \sim 50$ mg) 及 (30.5 ± 11.6) mg ($10 \sim 60$ mg) ($t = 0.890, P = 0.374$), 平均碘油用量为 (8.7 ± 4.8) mL ($3 \sim 20$ mL) 及 (9.5 ± 4.4) mL ($5 \sim 20$ mL) ($t = 1.397, P = 0.163$)。末次随访时两组患者肝内病灶的客观缓解率 (CR + PR) 分别为 37.8% 及 31.4% ($\chi^2 = 1.409, P = 0.242$)。



Group A: Stent with ^{125}I seed strand; Group B: Stent only.

图 3 患者生存分析

Fig 3 Analysis on survival time of patients

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。研究组患者治疗后 180 天的实验室检查结果与治疗前无显著差异, 无 3 级或以上毒性反应发生。

生存期 平均随访 (10.1 ± 5.2) 个月 ($1.3 \sim 62.2$ 个月), 研究组与对照组分别有 163 例 (84.0%) 及 90 例 (94.7%) 患者死亡 ($P = 0.010$)。研究组及对照组的平均及中位生存期分别为 (14.7 ± 1.2) 个月 (95% CI: $12.7 \sim 17.2$ 个月)、(9.3 ± 1.1) 个月 (95% CI: $7.2 \sim 11.4$ 个月) 及 (6.2 ± 0.5) 个月 (95% CI: $5.2 \sim 7.3$ 个月)、(4.9 ± 0.5) 个月 (95% CI: $4.0 \sim 5.8$ 个月); 治疗后 6 及 12 个月, 研究组及对照组的累计生存率分别为 69.4%, 42.5% 及 29.5%, 10.0% ($\chi^2 = 47.998, P < 0.001$, 图 3)。单因素分析提示: 肝功能分级、是否植入碘-125 粒子条、支架通畅性、梗阻相关症状是否重现、是否进展与本组患者的预后密切相关。多因素分析结果显示: 植入放射性支架、支架通畅性及肝功能分级是提示本组患者预后良好的独立因素 (表 2)。

无疾病进展生存期 随访期内, 研究组与对照组中分别有 153 例 (78.9%) 和 79 例 (84.0%) 患者

表2 单因素及多因素分析

Tab 2 Predictors for survival in univariate and multivariate analysis

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Age (years) (≥ 55 / <55)	0.962	0.747-1.293	0.764	-	-	-
Sex (male/female)	1.081	0.703-1.662	0.723	-	-	-
HCC maximum diameter (cm) (≥ 5 / <5)	0.924	0.702-1.216	0.573	-	-	-
HCC morphology (multifocal/diffuse)	1.021	0.733-1.421	0.904	-	-	-
Location of TT (LIPV+MPV/RIPV+MPV)	0.988	0.712-1.323	0.812	-	-	-
Degree of MPVTT (stenosis/occlusive) ^a	1.293	0.947-1.765	0.106	-	-	-
AFP (ng/mL) (≥ 400 / <400)	0.821	0.634-1.064	0.821	-	-	-
Child-Pugh Grade (A/B)	0.337	0.708-1.98	0.001	-0.590	0.558-0.816	0.001
ECOG PS (0 and 1/2)	0.814	0.613-1.082	0.156	-	-	-
Previous treatment (Yes/No)	0.901	0.690-1.176	0.442	-	-	-
Endovascular brachytherapy (Yes/No)	0.388	0.293-0.514	0.000	0.384	0.283-0.523	0.000
Stent (patent/occlusive)	0.507	0.375-0.684	0.000	0.498	0.361-0.687	0.000
Variceal bleeding after therapy (Yes/No)	0.764	0.500-1.168	0.214	-	-	-
Liver function decompensation after therapy (Yes/No)	0.655	0.503-0.853	0.002	-	-	-

AFP: Alpha-fetoprotein; CI: Confidence interval; CR: Complete response; ECOG PS: Eastern cooperative oncology group performance status; HCC: Hepatocellular carcinoma; HR: Hazard ratio; MPV: Main portal vein; MPVTT: Main portal vein tumor thrombus; PD: Progressive disease; PR: Partial response; SD: Stable disease; TT: Tumor thrombus. ^a MPV was arbitrarily defined as occlusive when more than 90% of its lumen was involved by tumor thrombus.

出现肝内肿瘤播散($P=0.389$), 12例(6.2%)及15例(16.0%)患者出现门脉高压性上消化道出血($\chi^2=0.742$, $P=0.008$)、57例(29.4%)及45例(47.9%)患者出现肝肝功能失代偿($\chi^2=9.034$, $P=0.003$)。两组患者平均及中位无疾病进展生存期分别为(8.3 ± 0.6)个月(95% CI: 7.2~9.4个月)、(6.0 ± 0.4)个月(95% CI: 5.3~6.7个月)及(4.8 ± 1.4)个月(95% CI: 2.0~7.5个月)、(3.0 ± 0.1)个月(95% CI: 2.7~3.3个月), 治疗后6及12个月, 两组累计无疾病进展生存率分别为46.8%, 25.1% (研究组)及17.2%, 0% (对照组) ($\chi^2=34.434$, $P<0.001$, 图4)。

随访期内, 研究组与对照组中分别有118例(60.8%)及75例(78.9%)患者的门脉支架闭塞($\chi^2=9.441$, $P=0.002$), 两组患者平均及中位支架通畅期分别为(19.8 ± 1.9)个月(95% CI: 16.1~23.5个月)、(11.0 ± 1.1)个月(95% CI: 8.8~13.1个月)及(7.2 ± 0.7)个月(95% CI: 5.8~8.6个月)、(4.8 ± 0.3)个月(95% CI: 4.2~5.4个月) ($\chi^2=43.719$, $P<0.001$)。治疗后6及12个月, 两组累计无梗阻症状生存率分别为72.1%, 46.6% (研究组)及30.8%, 14.7% (对照组) ($\chi^2=17.622$, $P<0.001$, 图5)。

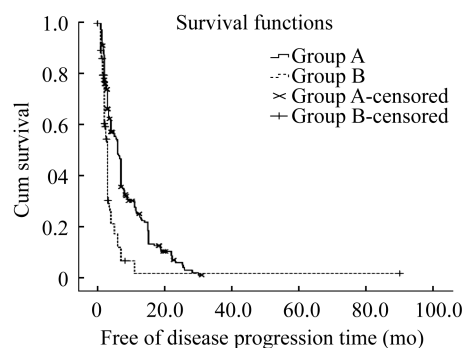
Group A: Stent with ¹²⁵I seed strand; Group B: Stent only.

图4 两组患者无病生存分析

Fig 4 Analysis on free of disease progression time of the two groups

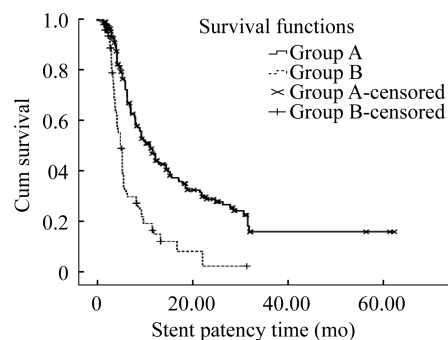
Group A: Stent with ¹²⁵I seed strand; Group B: Stent only.

图5 两组支架通畅期分析

Fig 5 Analysis on stent patency time of the two groups

讨 论

尽管全身性及局部治疗取得了很大的进步,但 HCC 合并门脉癌栓患者的预后仍较差,尤其对于合并 MPVTT 的患者,目前仍无最佳的治疗方案^[3]。近期的一些研究结果提示:与 TACE 比较,根治性外科切除术未能明显延长肝癌合并 MPVTT 患者的生存期^[14]。单独使用 TACE^[15]或 Sorafenib 治疗^[16] HCC 合并 MPVTT,患者的中位生存期分别为 4.1 及 3.1 个月;TACE 联合 Sorafenib 治疗 HCC 合并 MPVTT 患者的中位生存期为 3.0~5.8 月^[17-18]。这些结果提示:及时恢复门脉主干的入肝血流,有效抑制癌栓进展,应能进一步提高 HCC 合并 MPVTT 患者的生存获益。门脉内植入支架联合 TACE 治疗 HCC 合并门脉主干癌栓已在临床上广泛开展,但由于门脉癌栓缺乏明显供血动脉,单纯使用 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。

植入碘-125 粒子治疗肝内门脉分支癌栓^[19]取得了良好的效果。碘-125 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,对周围正常组织的损伤小;研究发现: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^[19];植入的碘-125 粒子产生的辐射不受患者呼吸运动影响。实验^[11]及临床研究验证了血管内植入碘-125 粒子条的可行性及安全性,植入碘-125 粒子条可避免放射性粒子植入后发生移位,同时可确保对靶病灶进行均匀、持续的辐射治疗,因而采用 TACE 治疗肝内病灶、植入支架恢复受阻的入肝门脉血流、利用植入碘-125 粒子条产生的持续辐射抑制癌栓进展的联合治疗方法,将进一步提升 HCC 合并 MPVTT 患者的获益。

同期植入支架及实施近程放射治疗 MPVTT 的优点是:(1)穿刺通畅的肝内门脉 2 级分支植入支架及碘-125 粒子条,避免了直接穿刺 MPVTT 植入碘-125 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碘-125 粒子数目、支架释放后的径向支撑力可将碘-125 粒子条固定于支架与门脉壁之间,确保对 MPVTT 实施完全适形的腔内近程放射治疗;(3)结合碘-125 粒子产生的辐射所具备的抗内膜增生作用^[19],将进一步延长门脉主干支架的通畅期。

本研究中所有碘-125 粒子条及支架均准确植入于门脉主干梗阻段,治疗后 1 天的 SPECT/CT 扫描证实所植入的碘-125 粒子条未发生移位。研究^[20]发现:大血管可耐受的最大安全辐射剂量为 800 Gy,显然,本研究给予门脉癌栓的平均剂量 $(142.1 \pm 39.9)\text{Gy}$ 是安全的。虽然这一剂量要高于文献报道的外放疗治疗门脉癌栓的平均剂量 $(36 \sim 45\text{Gy})$,但由于碘-125 粒子产生的辐射呈低剂量率、组织穿透距离短的特征,因而研究组患者治疗后 180 天的实验室检查结果与治疗前无显著差异,亦无 3 级或以上的毒性反应发生。

虽然两组患者治疗前基线特征、肝内病灶接受 TACE 治疗后的改变差异无统计学意义,但由于在研究组患者门脉主干内同期植入的碘-125 粒子条所具备的抗肿瘤及抑制内膜增生作用,使得研究组门脉支架的通畅性优于对照组,并降低了疾病进展的发生率,研究组患者的生存期得到明显的延长。与既往文献报道的结果比较,本研究中接受血管内 EVBT 治疗患者的生存获益明显优于使用 TACE^[15]、Sorafenib^[16]或 TACE 联合 Sorafenib^[17-18]治疗 HCC 合并 MPVTT 患者,这与同期植入支架及碘-125 粒子条可及时恢复入肝门脉血流、有效抑制癌栓进展密切相关。

综上所述,门脉内同期植入支架及碘-125 粒子条近程放疗联合经动脉化疗栓塞治疗 HCC 合并 MPVTT 安全、可行。与单纯使用支架植入联合 TACE 比较,该新颖的治疗方法显著延长门脉支架的通畅期、降低了疾病进展的发生率、进一步提高了 HCC 合并 MPVTT 患者的生存获益。

参 考 文 献

- [1] YANG JD, ROBERTS LR. Hepatocellular carcinoma: a global view[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7 (8): 448 - 458.
- [2] HYUN YW, JEONG H. New perspectives on the management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2015, 21 (2): 115 - 121.
- [3] KATAGIRI S, YAMAMOTO M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus[J]. *Surg Today*, 2014, 44 (2): 219 - 226.
- [4] BRUIX J, SHERMAN M. AASLD practice guideline: management of hepatocellular carcinoma; an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53 (3): 1020 - 1022.

- [5] CHEN X, LIU HP, LI M, *et al.* Advances in non-surgical management of primary liver cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (44): 16630 - 16638.
- [6] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (4): 378 - 390.
- [7] LEE DS, SEONG J. Radiotherapeutic options for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. *Liver Cancer*, 2014, 3 (1): 18 - 30.
- [8] YAMAKADO K, TANAKA N, NAKATSUKA A, *et al.* Clinical efficacy of portal vein stent placement in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein [J]. *J Hepatol*, 1999, 30 (4): 660 - 668.
- [9] XUE TC, XIE XY, ZHANG L, *et al.* Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 8 (13): 60 - 68.
- [10] ZHANG W, YAN Z, LUO J, *et al.* Iodine-125 seeds strand for treatment of tumor thrombus in inferior vena cava: an experimental study in a rabbit model [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36 (5): 1371 - 1382.
- [11] 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 (4): 479 - 489.
- [12] TAKADA J, HIDAKA H, NAKAZAWA T, *et al.* Modified response evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Res Notes*, 2015 (8): 609.
- [13] PODDER TK, BEAULIEU L, CALDWELL B, *et al.* AAPM and GEC-ESTRO guidelines for image-guided robotic brachytherapy: Report of task group 192 [J]. *Med Phys*, 2014, 41 (10): 101501.
- [14] KOJIMA H, HATANO E, TAURA K, *et al.* Hepatic Resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal vein [J]. *Dig Surg*, 2015, 32 (6): 413 - 420.
- [15] JEONG SW, JANG JY, SHIM KY, *et al.* Practical effect of sorafenib monotherapy on advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis [J]. *Gut Liver*, 2013, 7 (6): 696 - 703.
- [16] PAN T, LI XS, XIE QK, *et al.* Safty and efficacy of transarterial chemoembolization plus sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal venous tumour thrombus [J]. *Clin Radiol*, 2014, 69: e553-e561.
- [17] LIU L, ZHANG C, ZHAO Y, *et al.* Transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: prognostic factors in a single-center study of 188 patients [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 194278.
- [18] HU H, DUAN Z, LONG X, *et al.* Sorafenib combined with transarterial chemoembolization versus transarterial chemoembolization alone for advanced-stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e96620.
- [19] LIU Y, LIU RB, WANG P, *et al.* Percutaneous implantation of ¹²⁵iodine seeds for treatment of portal vein tumor thrombosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2015, 32 (8): 1-5.
- [20] SINDELAR WF, KINSELLA TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003, 12 (4): 925 - 942.

(收稿日期: 2015-08-26; 编辑: 王蔚)