

Combination therapy of primary liver cancer with portal vein tumor thrombus

ZHENG Jia-sheng*, SUN Bin, SHENG Shou-peng, CUI Xiong-wei, LI Rui, SHI Qin-sheng, GAO Wen-feng, LI Jian-jun, YUAN Chun-wang
(Center of Oncology and Hepatobiliary Minimally Invasive Interventional Radiology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[Abstract] Objective To evaluate the clinical curative effect of transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE), radiofrequency ablation (RFA) and, when necessary, combined with percutaneous ethanol injection (PEI) or three dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) in the treatment of primary liver cancer patients with portal vein tumor thrombus (PVTT). **Methods** Thirty-eight patients with primary liver cancer invading portal vein were treated with TACE and RFA guided by CT as well as combined with PEI and/or 3D-CRT when necessary. The clinical effect was evaluated through the standard of mRECIST. **Results** The rate of complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD) of the combination therapy was 42.11% (16/38), 15.79% (6/38), 2.63% (1/38) and 39.47% (15/38), respectively. **Conclusion** TACE+RFA and, when necessary, combined with PEI or 3D-CRT is safe and effective in the treatment of primary liver cancer patients with PVTT.

[Key words] Liver neoplasms; Portal vein; Chemoembolization, therapeutic; Radiofrequency ablation

合并门静脉癌栓的原发性肝癌的综合介入治疗

郑加生*, 孙斌, 生守鹏, 崔雄伟, 李睿, 史勤生, 高文峰, 李建军, 袁春旺
(首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤肝胆微创介入中心, 北京 100069)

[摘要] 目的 评价 CT 引导下经皮射频消融(RFA)+经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)为主,必要时联合经皮无水乙醇注射(PEI)及三维适形放疗(3D-CRT)治疗合并门静脉癌栓(PVTT)的原发性肝癌的疗效。**方法** 对 38 例侵犯门静脉的原发性肝癌患者先行 TACE 治疗,再行 CT 引导下 RFA 治疗,根据肿瘤位置以及是否侵犯门静脉主干,联合应用 PEI 或 3D-CRT 治疗。以 mRECIST 标准为评价指标。**结果** 联合治疗侵犯门静脉的原发性肝癌总体完全缓解(CR)率为 42.11%(16/38),部分缓解(PR)率为 15.79%(6/38),稳定(SD)率为 2.63%(1/38),进展(PD)率为 39.47%(15/38)。**结论** 以 TACE+RFA 治疗为主,必要时联合 PEI 和 3D-CRT 治疗侵犯门静脉的原发性肝癌,方法安全,疗效显著。

[关键词] 肝肿瘤;门静脉;化学栓塞,治疗性;射频消融

[中图分类号] R735.7; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2011)02-0086-04

原发性肝癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,早期诊断困难,发现时多属中晚期。对伴有门静脉癌栓

(portal vein tumor thrombus, PVTT)的原发性肝癌,至今仍缺乏有效的治疗手段^[1]。本文采用经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)+经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA),必要时联合应用经皮无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)及三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)治疗侵犯门静脉的原发性肝癌,取得明显疗效,现报告如下。

[基金项目] 首都医学科研发展基金(2007-2049)。
[作者简介] 郑加生(1957—),男,北京人,大专,主任医师。研究方向:肿瘤微创介入治疗。
[通讯作者] 郑加生,首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤肝胆微创介入中心,100069。Email: zhengjiasheng6@163.com
[收稿日期] 2010-11-16 **[修回日期]** 2010-12-20

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2005 年 10 月—2009 年 5 月我院 38 例原发性肝癌侵犯门静脉患者,其中 8 例经病理诊断,其余均符合临床诊断标准^[2];男 34 例,女 4 例;年龄 30~78 岁,平均(53.9±11.2)岁。全部患者肝功能 Child-Pugh 分级均为 A 级;15 例甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)正常,23 例 AFP 升高。38 例中,巨块型 15 例,结节型 18 例,侵犯一叶的弥漫型 5 例;可测量病灶总数 67 个,病灶直径(9.12±5.36)cm。根据治疗需要,将肿瘤侵犯门静脉的范围分 4 级:Ⅰ级:肿瘤侵犯门静脉段级分支;Ⅱ级:肿瘤侵犯门静脉左支或右支及其分支;Ⅲ级:肿瘤侵犯门静脉左支或右支及其相应分支和侵犯门静脉主干;Ⅳ级:肿瘤侵犯门静脉左支和右支及其分支并侵犯门静脉主干。本组患者中,Ⅰ级 15 例;Ⅱ级 16 例;Ⅲ级 7 例;无Ⅳ级病例。本组患者共接受 TACE 治疗 207 次,RFA 治疗 141 次共 459 点,平均每例患者接受 TACE 治疗 5.45 次,RFA 治疗 3.71 次共 12.08 点。侵犯门静脉主干的 7 例患者中,6 例接受门静脉主干癌栓 3D-CRT 治疗。全部患者中,9 例共接受 16 次 PEI 治疗。

1.2 设备 采用 Siemens AXIOM Artis dTA 平板数字减影机,GE HiSpeed 螺旋 CT 机,RITA 1500X 型射频发生器及射频电极针 StarBurst™ XL、Valleylab 的 Cool-tip™ RF 系统;SGS-I 立体定向伽玛射线全身治疗系统。

1.3 治疗方法 先行 TACE 治疗,其后 2 周左右行 CT 导引下肿瘤 RFA。

1.3.1 TACE 采用 Seldinger 技术,经右股动脉插管,采用 5F 肝导管在肝固有动脉造影,明确肿瘤的位置、大小及滋养动脉。使用导管、微导管尽可能超选择至肿瘤滋养动脉,注入羟基喜树碱 20 mg,吡柔比星 20 mg 和氟尿嘧啶 1000 mg;随后给予超液化碘化油及明胶海绵颗粒进行栓塞。

1.3.2 RFA CT 扫描定位。首先在导引针引导下电极针沿门静脉走行穿刺至肝内 PVTT 处行 RFA 治疗;然后消融与肝组织交界区肿瘤组织,防止肿瘤进一步侵犯肝组织;最后消融残余部分肿瘤组织区,尽量消融 PVTT 分布区的全部肿瘤组织。对于邻近重要组织器官的肿瘤,联合 PEI 治疗或在肿瘤与重要脏器之间进行注水保护。对门静脉主干癌栓联合采用 3D-CRT 治疗:以 50%~60% 等剂量曲线包绕靶区,400 cGy/次,共 10 次,每日 1 次,每周 5 次,总剂量 4000~4200 cGy。

1.4 疗效评价的方法和标准 所有患者均定期来我院随访治疗,联合治疗结束后第 1 个月及第 3 个月复查肝脏三期 CT 扫描以评价治疗效果,以后每 3 个月复查一次,随访截至 2009 年 5 月。肿瘤测量及疗效评价参考 mRECIST 标准^[3]。目标病灶的评价标准:完全缓解(complete response, CR):所有目标病灶消失超过 4 周;部分缓解(partial response, PR):基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 超过 4 周;病变进展(progressive disease, PD):基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶;病变稳定(stable disease, SD):基线病灶长径总和和有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。非目标病灶的评价:CR:所有非目标病灶消失和肿瘤标志物水平正常;SD:一个或多个非目标病灶和(或)肿瘤标志物高于正常持续存在;PD:出现一个或多个新病灶和(或)存在非目标病灶进展(表 1)。

表 1 mRECIST 疗效评价标准

目标病灶	非目标病灶	新病灶	总体疗效
CR	CR	无	CR
CR	SD	无	PR
PR	非 PD	无	PR
SD	非 PD	无	SD
PD	任何	有/无	PD
任何	PD	有/无	PD
任何	任何	有	PD

1.5 统计学处理 采用 SPSS 10.0 统计软件进行统计学处理。计数资料采用 χ^2 检验进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

联合治疗侵犯门静脉的原发性肝癌的总体疗效:CR 16 例(16/38,42.11%),PR 6 例(6/38,15.79%),SD 1 例(1/38,2.63%),PD 15 例(15/38,39.47%)。联合治疗对肿瘤侵犯门静脉Ⅰ级的总体疗效:CR 率:66.67%、PD 率:33.33%;对侵犯门静脉Ⅱ级的总体疗效:CR 率:25.00%、PR 率:25.00%、SD 率:6.25%、PD 率:43.75%;对侵犯门静脉Ⅲ级的总体疗效:CR 率:28.57%、PR 率:28.57%、PD 率:42.86%(图 1,表 2)。

肿瘤侵犯门静脉Ⅰ级的患者 CR 率明显高于Ⅱ级患者($P < 0.001$);肿瘤侵犯门静脉Ⅱ级与Ⅲ级的患者总体疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。

总体疗效为 PD 的患者中,2 例出现骨转移,4 例出现肺转移,2 例出现肝门淋巴结及腹腔种植转移,1 例失访,8 例死亡(其中 1 例死于肺鳞癌并肺部感染)。

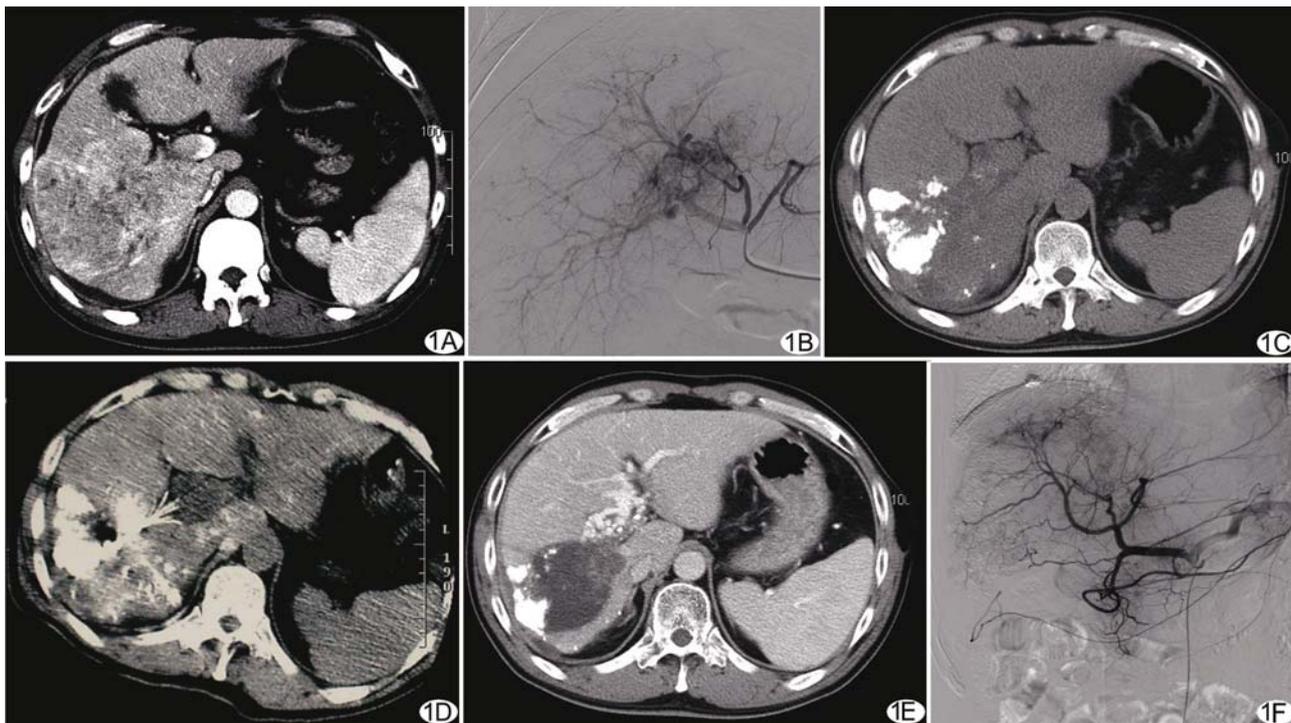


图 1 患者男,44 岁,原发性肝癌合并门静脉癌栓治疗前后 A. 2008 年 3 月 4 日 CT 示肝右叶巨块型肝癌,右侧门静脉及门静脉主干癌栓; B. 2008 年 3 月 7 日肝动脉造影示肝右叶肿瘤染色,右侧门静脉及门静脉主干癌栓显影; C. 2008 年 4 月 24 日 CT 示 TACE 术后碘化油少量沉积; D. 2008 年 5 月 5 日接受 CT 引导下右侧门静脉癌栓 RFA 治疗; E. 2008 年 9 月 10 日 CT 示肿瘤及门静脉右支癌栓坏死; F. 2008 年 9 月 19 日血管造影示肿瘤及门静脉右支癌栓无染色

本组 RFA 治疗的主要并发症:少量气胸 1 例,自行吸收;胆道损伤 3 例;阻塞性黄疸 2 例,接受经皮经肝胆道引流术及支架植入术后症状缓解;无因治疗死亡的病例。

表 2 联合治疗对肿瘤侵犯门静脉 I ~ III 级的总体疗效(例)

肿瘤侵犯门静脉分级	CR	PR	SD	PD
I 级 (n=15)	10	0	0	5
II 级 (n=16)	4	4	1	7
III 级 (n=7)	2	2	0	3
合计 (n=38)	16	6	1	15

3 讨论

原发性肝癌一旦侵犯门静脉并形成 PVTT 已属病变晚期,患者的中位生存期仅为 2.7 个月^[4]。目前对合并 PVTT 的原发性肝癌的治疗方法仍存在争议。

单纯 TACE 造成肿瘤完全坏死率仅为 20.3%^[5]。TACE 治疗并发 PVTT 的原发性肝癌的完全坏死率更低,原因如下:①肿瘤为肝动脉及门静脉双重供血;②肿瘤通常体积较大,肿瘤侵犯门静脉主干或左、右支,累及范围广,存在肿瘤变异血管及侵犯区域的血管

供血,侧支供血广泛,不易被栓塞完全,栓塞后的肿瘤血管也可再通;③PVTT 常伴发肝动脉-门静脉短路。因此,单纯 TACE 很少能使合并 PVTT 的肿瘤组织完全坏死。

本研究采用先行 TACE 后行 RFA 的方法治疗侵犯门静脉分支的原发性肝癌。TACE 可发现微小卫星灶、标记肿瘤的范围和大小,为 RFA 治疗提供依据^[6]。在 RFA 治疗前 1~2 周行 TACE 治疗,造成肿瘤局部缺血,可以防止癌细胞的扩散,降低“热沉降效应”,缩短 RFA 治疗时间,扩大组织凝固坏死范围^[7],同时可以减少术中出血的概率。

PVTT 有相对独特的血供及生长方式。程树群等^[8]观察癌栓生长方式,发现癌栓是以门静脉壁作为支架,呈离心式向门静脉主干方向生长蔓延。Toyosaka 等^[9-10]通过病理、影像形态学研究 PVTT 形成和播散机制,认为门静脉是癌栓生长蔓延的血管,而非肿瘤供血血管,且这一现象在肿瘤发生在肝硬化基础上时更为明显;治疗时可通过使近心端位于门静脉主要分支及主干内的癌栓失去血液供应而坏死萎缩。RFA 治疗 PVTT 应注意以下几点:①对 PVTT 的近心端进行消融治疗,消融癌栓的同时亦消融了 PVTT 的供

血动脉,使近心端的癌栓缺血坏死,阻止 PVTT 进一步向门静脉主干及其他分支蔓延;②优先消融肿瘤与肝脏组织交界缘,阻止肿瘤进一步侵犯肝组织;③优先消融 TACE 治疗后碘化油沉积差及残存的肿瘤区域;④肿瘤较大时,应分次分层叠加消融治疗,不遗留存活肿瘤组织;⑤RFA 治疗的范围要覆盖整个受侵犯的门静脉所属的肝段或肝叶,因为 PVTT 癌细胞脱落可经门静脉播散,可能导致以后的转移和复发^[11];⑥对符合 RFA 适应证的患者,RFA 治疗间隔时间可以尽量缩短,在患者体能及肝功能允许的情况下尽量增加单次肿瘤消融的体积,使消融肿瘤组织量大于新生的肿瘤组织量,肿瘤才可逐渐缩小;⑦联合 TACE、PEI 或 3D-CRT 治疗。在 RFA 治疗期间要适时进行 TACE 治疗,间隔时间一般在 3 周左右;对邻近重要脏器的肿瘤边缘区可进行 PEI 治疗^[12];对于癌栓已经侵犯门静脉主干的患者应联合 3D-CRT 治疗。本组对 6 例癌栓侵犯门静脉主干的患者联合应用 3D-CRT 治疗,效果良好。TACE 及 RFA 治疗后,门静脉癌栓大部坏死,促使 G0 期的癌细胞进入增殖期,乏氧细胞再充氧,有助于减轻放射治疗的负荷并提高放射敏感性,同时有利于缩小放射野,减少对周围组织的损伤^[13]。

肿瘤侵犯门静脉 I 级的患者 CR 率明显高于 II 级患者($P < 0.001$),说明早期治疗效果明显。II 级与 III 级的患者疗效差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 3D-CRT 治疗门静脉主干癌栓有效。但目前肿瘤侵犯门静脉主干患者病例较少,平均治疗时间及临床观察时间短,需进一步临床观察及研究。

总之,对合并 PVTT 的原发性肝癌以 TACE+RFA 治疗为主,对邻近重要脏器的原发性肝癌辅以 PEI 治疗,对门静脉主干癌栓联合采用 3D-CRT 治疗,是安全、有效的治疗方法。

[参考文献]

- [1] 程树群,吴孟超,陈汉,等.癌栓分型对肝细胞性癌合并门静脉癌栓治疗及预后的指导意义.中华医学杂志,2004,84(1):3-5.
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准.中华肝脏病杂志,2001,9(6):324.
- [3] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis, 2010,30(1):52-60.
- [4] Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. Ann Surg, 2001,233(3):379-384.
- [5] Livraghi T, Coldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. Radiology, 2000,214(3):761-768.
- [6] 朱一宁.肝动脉栓塞化疗联合经皮射频消融治疗肝癌.肝胆胰外科杂志,2005,17(2):120-122.
- [7] Dodd GD III, Soulen MC, Kane RA, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. Radiographics, 2000,20(1):9-27.
- [8] 程树群,吴孟超,程红岩,等.原发性肝癌门静脉癌栓生长特征的研究.中国现代普通外科进展,2003,6(2):103-105.
- [9] Toyosaka A, Okamoto E, Mitsunobu M, et al. Pathologic and radiographic studies of intrahepatic metastasis in hepatocellular carcinoma, the role of efferent vessels. HPB Surg, 1996,10(2):97-103.
- [10] Toyosaka A, Okamoto E, Mitsunobu M, et al. Intrahepatic metastasis in hepatocellular carcinoma: evidence for spread via the portal vein as an efferent vessel. Am J Gastroenterol, 1996,91(8):1610-1615.
- [11] 董磊,李新民,刘兰芬,等.肝动脉血流灌注与门静脉逆流是肝癌肝内转移的重要因素.中华普通外科杂志,2001,16(4):251-252.
- [12] 魏洪芬,林礼务,薛恩生,等.超声引导下经皮注射无水乙醇量化治疗老年原发性肝癌的临床价值.中国医学影像技术,2010,26(10):1908-1911.
- [13] 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003,57(1):113-119.