

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180112

血管内近程放疗联合经动脉化疗栓塞及索拉非尼治疗肝细胞肝癌合并门脉主干癌栓的疗效分析

周永杰^{1,2}, 马婧焱^{1,2*}, 罗剑钧^{1,2}, 颜志平^{1,2}, 瞿旭东^{1,2}, 张子寒^{1,2}, 刘清欣^{1,2}, 张 雯^{1,2}

1. 复旦大学附属中山医院介入治疗科, 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(EVBT)联合经动脉化疗栓塞(TACE)及索拉非尼治疗原发性肝细胞肝癌(HCC)合并门脉主干癌栓(MPVTT)的安全性及有效性。**方法:** 对68例依据巴塞罗那肝癌分期(BCLC)分型不适合行手术切除、射频消融或肝移植的原发性HCC合并MPVTT患者的临床资料进行单中心回顾性分析。所有患者的Child-Pugh分级为A或B级, 美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0~2分。其中, 37例患者接受支架置入的EVBT联合TACE及索拉非尼治疗(A组), 31例患者仅接受TACE和索拉非尼治疗(B组)。运用倾向性评分评估疾病进展时间(TTP)和总生存期(OS)。**结果:** A组6、12、24个月生存率分别为88.9%、54.3%、14.1%; B组6、12、24个月生存率分别为45.8%、0、0。A组中位OS匹配前后分别为12.3、10.3个月, 均明显长于B组(5.2、6.0个月, $P < 0.001$); A组中位TTP匹配前后均为9.0个月, 明显长于B组(匹配前后均为3.4个月, $P < 0.001$)。多变量Cox分析显示, EVBT联合TACE和索拉非尼治疗是延长OS的独立影响因素($HR = 0.18$, $P < 0.001$)。**结论:** EVBT联合TACE及索拉非尼可能是HCC合并MPVTT安全有效的姑息治疗方式。

[关键词] 肝细胞肝癌; 经动脉化疗栓塞术; 血管内近距离放射治疗; 门脉主干癌栓; 索拉非尼

[中图分类号] R 815 **[文献标志码]** A

Efficacy analysis of combined endovascular brachytherapy, sorafenib, and transarterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus

ZHOU Yong-jie^{1,2}, MA Jing-qin^{1,2*}, LUO Jian-jun^{1,2}, YAN Zhi-ping^{1,2}, QU Xu-dong^{1,2}, ZHANG Zi-han^{1,2}, LIU Qing-xin^{1,2}, ZHANG Wen^{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 combined endovascular brachytherapy (EVBT), transarterial chemoembolization (TACE), and sorafenib for the treatment of primary hepatocellular carcinoma (HCC) patients with main portal vein tumor thrombus (MPVTT). **Methods:** Sixty-eight primary HCC patients with MPVTT were included in the single-center retrospective study, who were unfit for surgical resection, percutaneous frequency ablation, and liver transplantation according to the BCLC classification. All patients had Child-Pugh classification grade A or B, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2. The patients received either EVBT with stent placement, TACE, and sorafenib (group A, $n = 37$), or TACE with sorafenib (group B, $n = 31$). The time to progression (TTP) and overall survival (OS) were evaluated by propensity score analysis. **Results:** The 6-, 12-, and 24-mo survival rates were 88.9%, 54.3%, and 14.1% in group A, and 45.8%, 0, and 0 in group B, respectively. The median values of OS in group A were 12.3 and 10.3 months before and after matching respectively, which were longer than those in group B (5.2 and 6.0 months, $P < 0.001$). And the median values of TTP in group A were both 9.0 months before and after matching, which were longer than those in group B (both were 3.4 months before and after matching, $P < 0.001$). Multivariate Cox analysis revealed that the EVBT combined with TACE and sorafenib strategy was an independent predictor of favorable OS ($HR = 0.18$, $P < 0.001$). **Conclusions:** EVBT combined with TACE and sorafenib might be a safe and effective palliative treatment option for

[收稿日期] 2018-01-28

[接受日期] 2018-10-18

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目(16411968600), 上海市青年科技英才扬帆计划(17YF1417500), 复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(2016ZSLC17)。Supported by Scientific Research Program of Shanghai Science and Technology Commission (16411968600), Shanghai Sailing Program (17YF1417500) and Special Fund for Clinical Research of Zhongshan Hospital, Fudan University (2016ZSLC17)。

[作者简介] 周永杰, 硕士生, 住院医师。E-mail: zhou.yongjie@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990-2922; E-mail: ma.jingqin@zs-hospital.sh.cn

HCC patients with MPVTT.

[Key Words] hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; endovascular brachytherapy; main portal vein tumor thrombus; sorafenib

肝细胞肝癌(HCC)是全世界第5位常见恶性肿瘤^[1]。HCC早期诊断困难,大部分患者发现时已是中晚期,晚期HCC合并门脉系统癌栓的发生率为30.0%~60.2%^[2],而门静脉癌栓(PVTT)是影响肝癌预后的重要因素。HCC合并门脉主干癌栓(MPVTT)的自然病程仅为2.7~4.0个月^[3]。

索拉非尼被推荐为进展期HCC[巴塞罗那肝癌分期(BCLC)C期]的一线治疗方案,但其疗效较弱^[4]。国内指南^[5]推荐,将经动脉化疗栓塞(TACE)与索拉非尼联合用于治疗进展期HCC。有研究^[6-7]报道,碘-125粒子条联合门脉支架及TACE治疗HCC合并MPVTT安全、有效。陈立洲^[8]研究报道,碘-125粒子条联合门脉支架及TACE序贯索拉非尼可延长HCC合并MPVTT患者的生存期。因此,本研究将碘-125粒子条血管内近程放疗(EVBT)联合门脉支架植入、TACE及索拉非尼用于治疗HCC合并MPVTT患者,并与TACE联合索拉非尼治疗的疗效相比较,分析其安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2009年1月至2015年12月在我院诊治的HCC合并MPVTT患者68例的临床资料,患者筛选过程见图1。MPVTT根据三期动态计算机断层扫描(图2)发现门静脉主干内低密度团块且局部管腔扩张,和(或)门静脉主干的充盈缺损来诊断。其中37例接受碘-125联合支架植入、TACE及索拉非尼治疗(A组),余31例接受TACE联合索拉非尼治疗(B组)。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 患者入选及排除标准 入选标准:(1)年龄18~75岁;(2)依据BCLC分期,无法手术切除或不适宜进行肝移植及射频消融;(3)患者肝功能Child-Pugh分级为A级或B级;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)状态评分0~2分;(5)治疗前7d,影像学检查显示MPVTT形成。

排除标准:(1)既往接受过手术、局部治疗(射频消融、经皮无水乙醇注射,碘-125粒子条植入)、

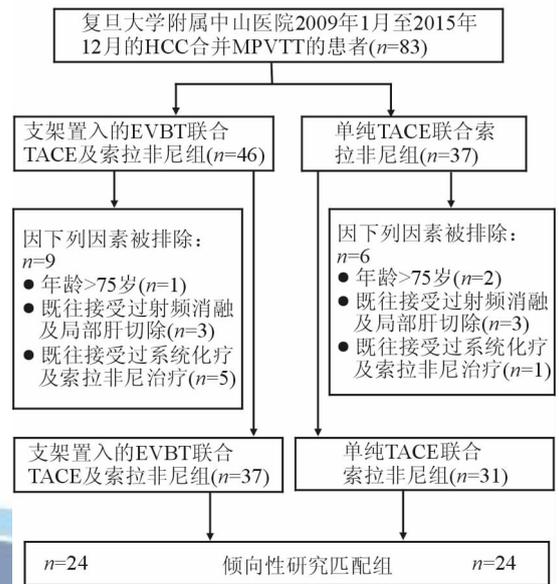


图1 患者筛选过程

HCC:肝细胞肝癌;MPVTT:门脉主干癌栓;EVBT:血管内近程放疗;TACE:经导管动脉化疗栓塞

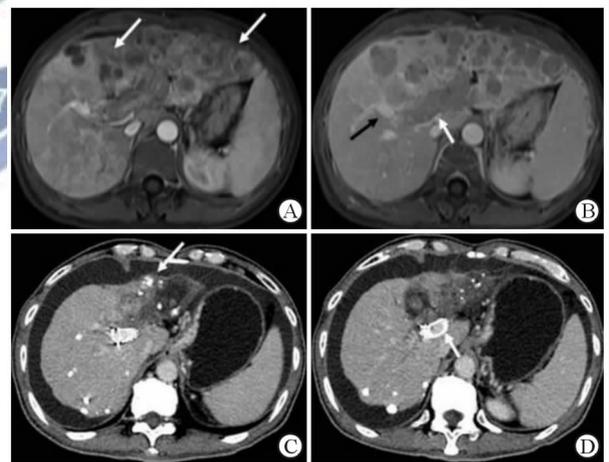


图2 HCC合并MPVTT典型影像表现

患者男性,50岁。A:术前增强MRI,肝左叶可见弥漫性HCC(白色箭头);B:术前门脉右支的二级分支(黑色箭头)通畅,门脉主干、门脉左支、门脉右支第一分支(白色箭头)可见癌栓;C:术后增强腹部CT,可见肿瘤内碘沉积及肝左叶萎缩(白色箭头);D:术后支架通畅(白色箭头)

肝移植、索拉非尼治疗、系统化疗、动脉灌注化疗术及TACE;(2)严重并发症,如脑病、腹腔积液或严重出血倾向;(3)目前及既往患有除HCC外的恶性肿瘤;(4)癌栓完全阻塞门脉主干及肝内门脉分支,或

癌栓蔓延至肠系膜上静脉或脾静脉;(5)晚期肝病;(6)TACE禁忌证(HCC负荷>总肝体积的70%或高流量性动静脉瘘)。

1.3 门脉主干支架及粒子条植入 使用镍钛合金自膨式支架,直径12~14 mm、长度60~100 mm。近距离放射治疗源为钛包裹的6711型碘-125粒子条(上海新科医院有限公司),有效长度3.25 mm,放射剂量和半衰期分别为25.9 MBq和59.4 d,X射线和 γ 射线的初始剂量分别为31.4 keV和35.5 keV。用基于美国医学物理学家协会TG43U1推荐的近距离治疗计算公式的辐射场分布计算软件(版本0.1,复旦大学放射医学研究所)计算距离碘-125粒子源束轴($Z=0, r=10$ mm)10 mm处的240 d累计剂量。

在超声引导下,使用21 G Chiba针穿刺通畅的肝内门脉二级分支,随后将0.018 in(1 in=2.54 cm)导丝送入门脉系统,交换6 F Neff套件。经Neff套件外套管,送入0.035 in导丝及4 F VER导管,通过门脉主干梗阻段进入肠系膜上静脉或脾静脉,用5 F标记的猪尾导管行门脉造影。测量门脉梗阻段的长度及直径。如胃冠状静脉、胃短静脉显影,则在超选择进入靶血管后,使用组织胶或相应直径的弹簧圈将其闭塞。

根据以下公式计算要植入的碘-125粒子的数量: $N = \text{门脉梗阻段的长度(mm)} / 4.5 + 4$ 。将这些粒子线性排列并连续密封到4 F导管中,构建碘-125粒子条。静脉推入肝素(50 U/kg)后,通过7 F鞘将2根0.035 in、260 cm的导丝送入肠系膜上静脉内;撤出7 F鞘后,沿2根导丝,分别将相应直径的支架释放系统及Neff外套管送入肠系膜上静脉内;经Neff外套管注入对比剂,准确定位后释放支架;再经Neff外套管准确植入碘-125粒子条。再次行门脉造影并测压,使用弹簧圈闭塞经皮肝穿刺道。

1.4 TACE 植入碘-125粒子条及支架(图3)后,由有经验的介入医师立即进行TACE。对于单叶及双叶HCC,均用5 F导管进行化疗栓塞所有肝脏供血血管,包括腹腔干、动脉、肠系膜上动脉、胃左动脉、双侧膈下动脉。用2.7 F微导管超选择靶动脉。在X线透视下,通过微导管,以0.5~1 mL/m的速率将10~50 mg/m²表柔比星和5~20 mL碘油栓塞靶动脉,至靶动脉血流瘀滞。最后,再用明胶海绵颗粒栓塞肿瘤的供血动脉。

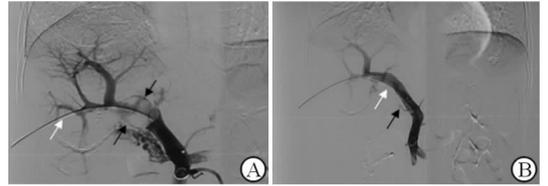


图3 碘-125粒子及植入支架造影

A:插管至通畅的门脉左支二级分支后,5 F猪尾导管(白色箭头)插管至脾静脉,门脉造影清晰显示位于门脉主干远端的癌栓(黑色箭头)及门脉右支的矢状段;B:将14 mm×80 mm自膨式支架(黑色箭头)和碘-125粒子(白色箭头)准确放置在门脉主干阻塞处

1.5 术后处理及随访 患者第1次TACE术后3 d起按照推荐剂量(200 mg/次,每日2次)服用索拉非尼(多吉美,拜耳公司)。行TACE术期间停用索拉非尼3 d,然后按照上述剂量继续服用。术后给予常规心电监护,并行保肝、水化、止吐、抑酸等对症处理。术后第1天,A组患者行SPECT/CT扫描,以评估植入的碘-125粒子条的辐射分布(图4)。患者一般住院5~7 d,发生3~4级不良事件时适当延长。出院后每30 d对所有患者进行随访1次,至患者死亡或研究终点(2016年3月1日)。

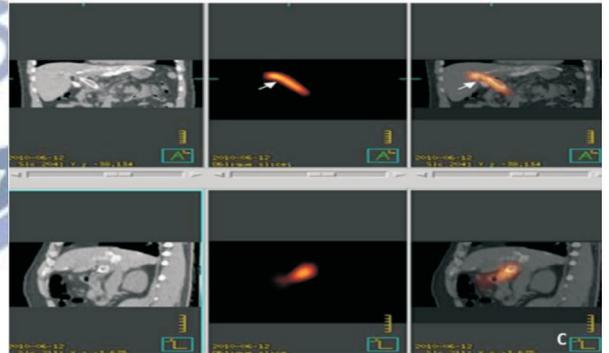


图4 碘-125粒子条辐射分布(白色箭头)

1.6 评估指标 根据改良实体肿瘤应答评估标准(mRECIST)^[9]评估治疗的有效性,评估指标包括总生存期(OS)和疾病进展时间(TTP)。OS定义为自患者接受手术治疗至死亡或末次随访的时间间隔;疾病进展时间(TTP)定义为自患者接受手术治疗至影像学发现肝实质肿瘤进展的时间间隔。HCC患者的疾病控制率(DCR)定义为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和疾病稳定(SD)患者所占的百分比;疾病客观缓解率(ORR)定义为完全缓解(CR)和部分缓解(PR)患者所占的百分比。耐受性和不良事件被视为次要终点。运用常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0版^[10]评估索拉非尼和TACE相关的不良反应。评估肝内HCC的转移、静脉曲张

出血和肝功能失代偿情况。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 22.0 进行统计分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。分类变量以率(%)表示,组间比较采用卡方检验。使用 Kaplan-Meier 曲线和对数秩检验分析 OS 和 TTP。使用 Cox 比例风险模型进行多变量生存分析。采用回归模型分析患者生存的独立危险因素。倾向模型中纳入性别、年龄、肿瘤类型、HCC 最大直径、MPVTT 程度、Child-Pugh 分级、ECOG 状态、肝病病因学、血清甲胎蛋白水平和肝外转移情况因素,采用最近邻匹配法,两组匹配比例为 1:1,卡钳值为 0.2。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者与肿瘤的基线特征 结果(表 1、表 2)显示:评分匹配前,两组患者基线资料差异均无统计学意义;倾向得分匹配后,两组获得 24 对匹配患者,基线资料差异均无统计学意义。

表 1 所有入组患者的基线特征

特征	A 组(N=37)	B 组(N=31)	n (%)
性别			
男性	34 (91.9)	26 (83.9)	
女性	3 (8.1)	5 (16.1)	
年龄			
≥ 55 岁	18 (48.9)	14 (45.2)	
< 55 岁	19 (51.4)	17 (54.8)	
肿瘤类型			
结节型	30 (81.1)	29 (93.5)	
弥漫型	7 (18.9)	2 (6.5)	
HCC 最大径			
≥ 5 cm	26 (70.3)	19 (61.3)	
< 5 cm	11 (29.7)	12 (38.7)	
MPVTT 严重程度			
狭窄	31 (83.8)	24 (77.4)	
阻塞	6 (16.2)	7 (22.6)	
Child-Pugh 分级			
A	33 (89.2)	24 (77.4)	
B	4 (10.8)	7 (22.6)	
ECOG 评分			
0/1 分	33 (89.2)	26 (83.9)	
2 分	4 (10.8)	5 (16.1)	
HCC 病因			
HBV	35 (94.6)	29 (93.5)	
其他	2 (5.4)	2 (6.5)	
血清 AFP			
≥ 400 ng/mL	20 (54.1)	17 (54.8)	
< 400 ng/mL	17 (45.9)	14 (45.2)	
肝外转移	3 (8.1)	3 (9.7)	

A 组:碘-125 联合支架植入、TACE 及索拉非尼治疗;B 组:TACE 联合索拉非尼治疗。HCC:肝细胞肝癌;MPVTT:门脉主干癌栓;HBV:乙型肝炎;ECOG:美国东部肿瘤协作组;AFP:甲胎蛋白

表 2 倾向性匹配患者的基线特征

特征	A 组(N=24)	B 组(N=24)	n (%)
性别			
男性	22(91.7)	23(95.8)	
女性	2(8.3)	1(4.2)	
年龄			
≥ 55 岁	14(58.3)	9(37.5)	
< 55 岁	10(41.7)	15(62.5)	
肿瘤类型			
结节性	21(87.5)	22(91.7)	
弥漫型	3(12.5)	2(8.3)	
HCC 最大径			
≥ 5 cm	16(66.7)	17(70.8)	
< 5 cm	8(33.3)	7(29.2)	
MPVTT 严重程度			
狭窄	21(87.5)	19(79.2)	
阻塞	3(12.5)	5(20.8)	
Child-Pugh 分级			
A	20(83.3)	21(87.5)	
B	4(16.7)	3(12.5)	
ECOG 评分			
0/1 分	20(83.3)	22(91.7)	
2 分	4(16.7)	2(8.3)	
HCC 病因			
HBV	22(91.7)	23(87.5)	
其他	2(8.3)	1(12.5)	
血清 AFP			
≥ 400 ng/mL	12(50.0)	10(41.7)	
< 400 ng/mL	12(50.0)	14(58.3)	
肝外转移	1(3.8)	3(11.5)	

A 组:碘-125 联合支架植入、TACE 及索拉非尼治疗;B 组:TACE 联合索拉非尼治疗。HCC:肝细胞肝癌;MPVTT:门脉主干癌栓;HBV:乙型肝炎;ECOG:美国东部肿瘤协作组;AFP:甲胎蛋白

2.2 手术结果 A 组患者平均植入(17.2 \pm 4.9)枚(10~31 枚)碘-125 粒子;门脉主干平均压力由(38.1 \pm 5.8) cmH₂O(23~46 cmH₂O)下降至(32.0 \pm 5.6) cmH₂O(16~37 cmH₂O, $P=0.002$)。根据美国医用物理协会推荐的公式及碘-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(62.9 \pm 2.3)Gy(57.4~65.3 Gy)。9 例(24.3%)患者发生支架阻塞,中位支架通畅时间为(22.1 \pm 6.1)个月[95%置信区间(CI) 9.5~34.7]。两组患者 TACE 术及 A 组患者门脉植入碘-125 粒子条及支架成功率均为 100%。

2.3 两组 OS 和 TTP 比较 匹配前,A 组、B 组中位随访时间分别为 12.7 个月、5.9 个月,6、12、24 个

月生存率分别为 88.9%、54.3%、14.1% 和 45.8%、0.0。结果(图 5)表明:A 组中位 OS 匹配前后分别为 12.3、10.3 个月,均明显长于 B 组(5.2、6.0 个

月;A 组中位 TTP 匹配前后均为 9.0 个月,明显长于 B 组(匹配前后均为 3.4 个月)。两组匹配前后中位 OS、TTP 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。

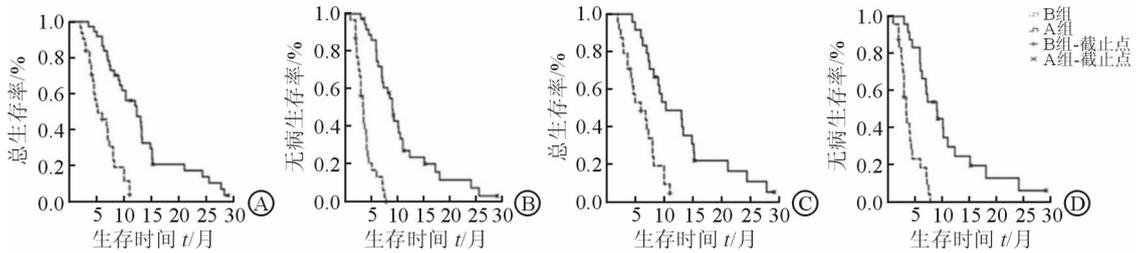


图 5 两组匹配前后 OS 和 TTP 比较

A,B: 匹配前;C,D: 匹配后。A 组:碘-125 联合支架植入、TACE 及索拉非尼治疗;B 组:TACE 联合索拉非尼治疗。OS: 总生存期;TTP: 疾病进展时间

2.4 Cox 模型分析 OS 的预测因素 时序检验结果(表 3)表明:治疗方法影响 HCC 合并 MPVTT 患者的 OS($P < 0.001$)。Cox 模型分析显示:EVBT 联合支架、TACE 及索拉非尼治疗是延长 HCC 合并 MPVTT 患者 OS 的独立影响因素(HR=0.18, 95%CI 0.09~0.35; $P < 0.001$)。

表 3 生存期相关因素的时序检验

因素	n	P 值
治疗方案		<0.001
EVBT-支架-TACE-索拉非尼	37	
TACE-索拉非尼	31	
肿瘤类型		0.466
结节型	59	
弥漫型	9	
HCC 最大径		0.320
≥5 cm	45	
<5 cm	23	
Child-Pugh 分级		0.298
A	57	
B	11	
ECOG 评分		0.125
0/1 分	59	
2 分	9	
是否肝外转移		0.742
是	62	
否	6	
血清 AFP		0.586
≥400 ng/mL	37	
<400 ng/mL	31	

A 组:碘-125 联合支架植入、TACE 及索拉非尼治疗;B 组:TACE 联合索拉非尼治疗。EVBT: 血管内近程放疗;TACE: 经动脉化疗栓塞;HCC: 肝细胞肝癌;ECOG: 美国东部肿瘤协作组;AFP: 甲胎蛋白

2.5 HCC 和 MPVTT 的治疗应答 A 组、B 组患者分别接受(4.4 ± 3.2)次、(2.9 ± 1.2)次 TACE。A 组 ORR 和 DCR 明显高于 B 组(ORR: 45.9% vs 16.1%, $P = 0.009$; DCR: 67.6% vs 29.0%, $P = 0.002$)。A 组 MPVTT 相关并发症肝内转移(40.5%)、静脉曲张出血(16.2%)、肝功能失代偿(29.7%)发生率均低于 B 组(71.0%、58.1%、80.6%, $P < 0.001$)。

2.6 治疗相关的不良事件 结果(表 4)表明:62 例(91.2%)患者发生 140 例次索拉非尼相关的不良事件。其中,7 例患者因 3 级手足皮肤反应(4.2%)或 3 级腹泻(5.3%)将索拉非尼剂量改为每日 1 次(400 mg),不良反应消退后恢复用法;1 例患者因发生 4 级高血压停药 20 d。两组共发生 49 例与 TACE 相关的不良事件。B 组腹腔积液、肝衰竭及消化道出血的发生率明显高于 A 组($P < 0.05$)。

表 4 两组患者索拉非尼及 TACE 相关的不良事件

不良事件	n(%)		
	A 组(N=37)	B 组(N=31)	P 值
索拉非尼相关			
手足皮肤反应			
1~2 级	26 (92.9)	27 (96.4)	0.143
3~4 级	2 (7.1)	1 (3.6)	0.593
腹泻			
1~2 级	23 (88.5)	18 (94.7)	0.994
3~4 级	3 (11.5)	1 (3.6)	0.620
高血压			
1~2 级	8 (21.6)	6 (19.4)	0.818
3~4 级	1 (3.2)	0	1.000
脱发			
1~2 级	2 (7.1)	4 (12.9)	0.400
3~4 级	0	0	

续表 4

不良事件			n(%)
	A组(N=37)	B组(N=31)	P值
乏力			
1~2级	9 (24.3)	4 (12.9)	0.354
3~4级	0	0	
声音改变			
1~2级	0	1 (3.6)	0.464
3~4级	0	0	
鼻腔出血			
1~2级	2 (7.1)	2 (6.5)	1.000
3~4级	0	0	
TACE相关			
新发腹腔积液	4 (10.8)	11 (35.5)	0.020
肝功能障碍	2 (16.2)	15 (48.4)	<0.000
消化道出血	0	8 (25.8)	0.001
肝肾综合征	0	2 (6.5)	0.204
肝脓肿	0	0	-
自发性细菌性腹膜炎	0	0	-
腹股沟血肿	0	0	-
肺/脑异位栓塞	0	0	-

A组:碘-125联合支架植入、TACE及索拉非尼治疗;B组:TACE联合索拉非尼治疗。TACE:经动脉化疗栓塞

3 讨论

HCC合并PVTT的治疗在临床比较棘手,这类患者往往预后不佳。TACE治疗可以控制肝内肿瘤生长,阻断肿瘤血供;但对于合并MPVTT的患者,由于门脉血流受阻,肝内血供减少,单用TACE的应用不佳^[11-12]。以TACE为基础联合其他方式的治疗可以延长合并PVTT的HCC患者的生存期,改善患者的预后^[13-14]。索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂,亦为多靶点信号转导抑制剂,能阻断肿瘤细胞增殖、抑制血管生成,而且还能诱导肿瘤细胞凋亡,具有良好的抗肿瘤活性,是目前第1个在肝癌治疗上获得良好疗效的分子靶向药物^[15]。索拉非尼被推荐为合并MPVTT或转移HCC患者的标准药物^[16]。TACE联合索拉非尼具有治疗合并门脉一级及以上分支而非MPVTT的HCC患者的确切疗效。然而,一项倾向得分匹配研究^[17]报道,索拉非尼组患者的生存率明显低于放疗组。

MPVTT会加重肝硬化门脉高压,导致静脉曲张破裂出血、腹腔积液等,同时肝内门脉血流减少会进一步损害肝功能,继而导致肝衰竭。门脉支架

联合TACE,既能打通闭塞的门脉,降低门脉压力,恢复肝内门脉血流,改善肝功能,又能阻断肿瘤血供,控制肝内病灶生长。但是,随着疾病的进展,瘤栓进一步生长或内皮增生均可能导致支架闭塞进而失去功能。有文献^[7]报道,碘-125粒子联合门脉支架及TACE治疗HCC合并MPVTT,能够抑制支架内瘤栓生长,延长支架通畅期,抑制周围肿瘤病灶生长,进而延长患者生存期。碘-125粒子联合门脉支架及TACE治疗HCC合并MPVTT主要有以下优点:(1)门脉支架能快速恢复门脉血流,降低门脉压力,减少门脉高压相关并发症的发生;(2)碘-125的半衰期为59.4d,粒子组织穿透距离仅为17mm,这种持续低剂量照射可有效诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的生长与转移,同时减少正常组织的辐射损伤^[18];(3)低剂量的连续辐射还可改变肿瘤的免疫表型,进而减少肿瘤转移的发生;(4)肝门脉血流灌注恢复后,可使HCC合并PVTT从TACE的禁忌证转变为TACE的适应证,从而有利于更好地控制肝内肿瘤病灶,延长患者TTP及OS。

既往研究^[19]报道,接受EVBT联合TACE及索拉非尼治疗患者的OS明显长于接受EVBT联合TACE治疗的患者。研究^[20]发现,碘-125粒子联合支架植入及TACE的成功率为88.5%,同时患者OS(8.9个月 vs 5.7个月)与TTP(7.9个月 vs 5.3个月)明显长于接受门脉支架植入联合TACE治疗的患者。本研究中,碘-125粒子联合门脉支架植入、TACE及索拉非尼分别将患者的OS、TTP延长到10.3、9.0个月,对合并MPVTT的进展期HCC患者疗效较好。本研究患者虽然出现了中等的索拉非尼相关不良反应,但均得到妥善处理,其中1例患者因无法耐受而停药。

综上所述,EVBT联合门脉支架植入、TACE及索拉非尼对于HCC合并MPVTT患者安全、有效。但本研究是单中心回顾性研究,可能存在患者选择性偏移,也未进行成本-效益分析,仍有待进一步完善。

参考文献

- [1] PARKIN D M, BRAY F, FERLAY J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005,55(2):74-108.
- [2] KATAGIRI S, YAMAMOTO M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus[J]. Surg Today, 2014,44(2):219-226.
- [3] MINAGAWA M, MAKUUCHI M. Treatment of

- hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12 (47): 7561-7567.
- [4] OMATA M, LESMANA L A, TATEISHI R, et al. Asian Pacific Association for the study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Int*, 2010, 4(2):439-474.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7):635-647.
- [6] LUO J J, ZHANG Z H, LIU Q X, et al. Endovascular brachytherapy combined with stent placement and TACE for treatment of HCC with main portal vein tumor thrombus[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1):185-195.
- [7] 吴林霖, 罗剑钧, 颜志平, 等. 门静脉支架及经动脉药物治疗栓塞联合或未联合血管内植入碘-125 粒子条治疗肝癌合并门静脉主干癌栓的比较[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(12):915-919.
- [8] 陈立洲. 125I 粒子条联合门静脉支架及 TACE 序贯索拉非尼治疗肝癌合并门静脉主干癌栓[D]. 苏州大学, 2017.
- [9] LENCIONI R, LLOVET J M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1):52-60.
- [10] BASCH E, DUECK A C, ROGAK L J, et al. Feasibility of implementing the patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events in a multicenter trial; NCCTG N1048 [J]. *J Clin Oncol*, 2018;JCO2018788620.
- [11] FAN J, WU Z Q, TANG Z Y, et al. Multimodality treatment in hepatocellular carcinoma patients with tumor thrombi in portal vein[J]. *World J Gastroenterol*, 2001, 7(1):28-32.
- [12] 胡世兵, 顾建平, 吴四明, 等. 原发性肝癌肝外供血动脉 TACE 治疗的可行性评估[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2016, 37(1):89-92.
- [13] ZHANG Y F, GUO R P, ZOU R H, et al. Efficacy and safety of preoperative chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a prospective comparative study[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(7): 2078-2088.
- [14] 唐芳, 白琛, 杨茹, 等. 肝动脉化疗栓塞联合立体伽玛刀治疗乙型肝炎相关性原发性肝癌的疗效及其对肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2015, 41(5):27-32.
- [15] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [16] JEONG S W, JANG J Y, SHIM K Y, et al. Practical effect of sorafenib monotherapy on advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis[J]. *Gut Liver*, 2013, 7(6):696-703.
- [17] NAKAZAWA T, HIDAKA H, SHIBUYA A, et al. Overall survival in response to sorafenib versus radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: propensity score analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14:84.
- [18] CHUAN-XING L, XU H, BAO-SHAN H, et al. Efficacy of therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: chemoembolization and stent combined with iodine-125 seed [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12 (10): 865-871.
- [19] 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.
- [20] JELIC S, SOTIROPOULOS G C. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5):v59-v64.

[本文编辑] 姬静芳