

·临床研究 Clinical research·

门脉粒子支架联合载药微球栓塞治疗肝癌 7 例

吴志远, 丁晓毅, 黄蔚, 刘钦, 王子寅, 刘晶晶, 顾俊玮,
费晓燕, 王忠敏

【摘要】 目的 探讨门静脉放射性粒子支架植入联合载药微球经肝动脉化学栓塞术(DEB-TACE)治疗肝细胞肝癌(HCC)伴门静脉主干癌栓(MPVTT)的可行性和安全性。方法 前瞻性单臂研究,7例确诊患者顺序入组接受治疗,比较门静脉支架植入前后门静脉压力变化,术前和术后 1~3 d、4 d 和 5~7 d 肝功能变化的差异,总结并发症发生情况。结果 7例患者均为 BCLC-C 期,Child-Pugh A~B 级。均为巨块型肝癌,左肝 1 例,右肝 6 例,门静脉左支癌栓 1 例,右支癌栓 6 例,均伴有 MPVTT。所有患者均顺利进行放射性粒子支架门静脉内植入联合 DEB-TACE 治疗。支架植入前后门静脉平均压力分别为 15.3 和 10.2 cmH₂O,压力下降明显。血清总胆红素(TB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)术后一过性增高,3~4 d 后逐渐下降,TB 恢复较 ALT、AST 慢。2 例患者伴心肌损害,2~3 d 后逐渐恢复。结论 联合应用放射性粒子支架门静脉内植入和 DEB-TACE 治疗 HCC 合并 MPVTT 是安全可行的,远期疗效需进一步研究。

【关键词】 肝细胞肝癌; 门静脉支架; ¹²⁵I 放射性粒子; 经肝动脉化学栓塞; 载药微球

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2017)-02-0161-05

Portal ¹²⁵I seed stent implantation combined with drug-loaded microsphere embolization for the treatment of HCC: initial results in 7 patients WU Zhiyuan, DING Xiaoyi, HUANG Wei, LIU Qin, WANG Ziyin, LIU Jingjing, GU Junwei, FEI Xiaoyan, WANG Zhongmin. Department of Interventional Radiology, Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: WANG Zhongmin, E-mail: wzm0722@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility and safety of portal ¹²⁵I seed stent implantation combined with doxorubicin-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) associated with main portal vein tumor thrombus (MPVTT). **Methods** Prospective single-arm study was designed. Seven HCC patients with MPVTT were sequentially enrolled in this study to receive treatment. Portal pressure before and after portal vein stent implantation were determined, the liver function were tested before and 1-3 days, 4 days, 5-7 days after portal vein stent implantation, the results and the postoperative complications were analyzed. **Results** All 7 patients were in BCLC-C stage, with Child-Pugh classification being A-B level. All patients were diagnosed as massive type HCC complicated by portal vein tumor thrombus. The lesions were located in hepatic left lobe (*n*=1) and hepatic right lobe (*n*=6), tumor thrombus in left branch of portal vein was seen in one patient and tumor thrombus in right branch of portal vein was found in 6 patients, MPVTT was observed in all 7 patients. Portal ¹²⁵I seed stent implantation plus DEB-TACE was successfully accomplished in all 7 patients. The portal pressure before and after stent implantation was 15.3 cmH₂O and 10.2 cmH₂O respectively, the postoperative pressure showed an obvious reduction. After stent implantation, a transient elevation of the serum total bilirubin (TB), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) could be observed, which gradually decreased in 3-4 days; the recovery of TB level was slower than that of ALT and AST levels. Two patients had concomitant myocardial damage, which was gradually recovered in 2-3 days. **Conclusion**

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.02.015

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射介入科

通信作者: 王忠敏 E-mail: wzm0722@hotmail.com

For the treatment of HCC associated with MPVTT, portal ^{125}I seed stent implantation plus DEB-TACE is safe and feasible, although its long-term curative effect needs to be further clarified. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 161-165)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; portal vein stent; ^{125}I seed; radioactive particle; transcatheter arterial chemoembolization; drug-loaded microsphere

肝细胞肝癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一,合并门静脉主干癌栓(main portal vein tumor thrombus, MPVTT)时往往失去手术根治的机会。TACE是肝癌非手术治疗的首选方法之一,但合并门静脉栓子是TACE治疗的相对禁忌证(NCCN Guidelines, Version 2. 2015)。已有研究显示,通过在栓塞的门静脉内植入支架,恢复门脉血流,将有望使这类患者获得TACE治疗的机会^[1-2],而放射性粒子支架门静脉内植入联合TACE治疗HCC合并MPVTT可以进一步提高支架通畅率,延长生存时间^[3-4]。传统TACE(conventional TACE, cTACE)的栓塞材料多基于碘油,近年来新型栓塞材料可加载阿霉素类的药物洗脱微球(doxorubicin-eluting beads, DEB)已有临床应用报道,初步经验表明DEB-TACE治疗HCC疗效好且毒性低^[5]。近期一种DEB产品DC Bead™(Biocompatibles UK Ltd.)已通过SFDA批准正式在国内上市。上海瑞金医院近期进行了初步临床应用研究,本文总结目前收集的病例资料,探讨其可行性和安全性,为进一步疗效评估奠定基础。

1 材料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 2016年3~4月在我科临床确诊为HCC合并MPVTT的患者,根据纳入和排除标准连续入组患者7例。

1.1.2 纳入标准 ①年龄18~70岁,性别不限;②符合HCC病理或临床诊断标准;③影像学评价门静脉癌栓累及门静脉1级分支和主干,但对侧1级分支未完全闭塞;④肝功能Child-Pugh A或B级;⑤无广泛肝外转移;⑥ECOG评分0~2;⑦患者及其家属知情同意。

1.1.3 排除标准 ①肝功能Child-Pugh C级;②合并其他严重疾病,无法完成治疗;③有出血倾向,凝血时间明显延长(>17.0 s)。

1.2 介入治疗方法

1.2.1 研究方案 本研究已获我院伦理委员会批准。实验设计为前瞻性单臂研究,所有患者顺序入组。全部先行放射性粒子支架门静脉内植入术,随

后立即行DEB-TACE治疗。术后留院保肝、对症支持治疗7~8 d,术前、术后1~3 d、4 d和5~7 d均查血常规、肾功能、电解质等指标。

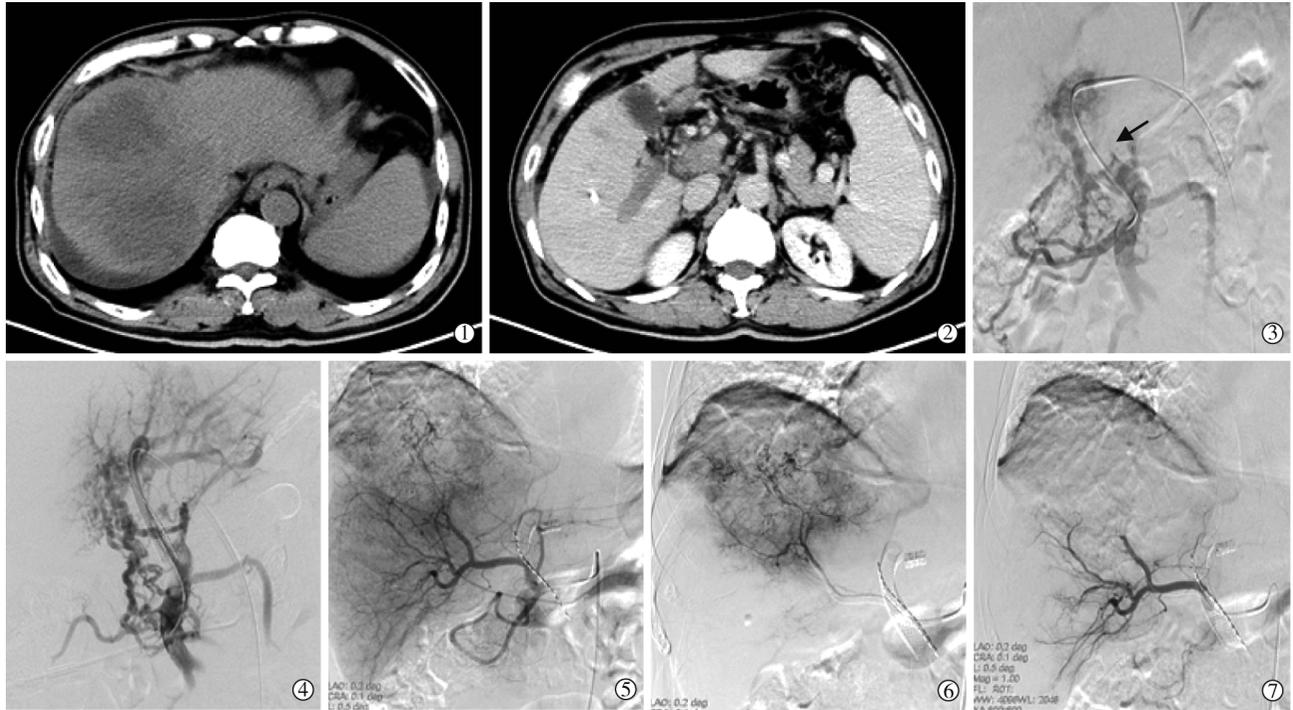
1.2.2 放射性粒子支架门静脉内植入方法 常规消毒、铺巾后,穿刺点以2%利多卡因局麻后,在超声或CT引导下用22 G针(Neff穿刺套件,美国库克公司)穿刺未受累肝段的门静脉分支,经交换后置入5 F导管鞘(RADIFOCUS鞘组,日本泰尔茂公司)。在DSA手术床(INNOVA4100血管造影机,美国通用公司),用4 F猪尾导管(美国康蒂思公司)越过门静脉狭窄段入脾静脉或肠系膜上静脉测压并造影,流率3.0 ml/s,总量15 ml,压力400 psi,根据狭窄长度确定支架的直径和长度以及所需 ^{125}I 粒子数目,支架长度以覆盖癌栓并超过两端各1 cm为适度, ^{125}I 粒子(0.6 mCi/粒,上海欣科医药有限公司)数目按公式[梗阻段长度(mm)/4.5+2]计算,以保证植入的 ^{125}I 粒子的辐射范围完全覆盖门静脉癌栓段,将所需 ^{125}I 粒子连续封装入无菌鞘管内制成粒子条备用。经导丝(Amplat Super Stiff,美国波科公司)引导和交换,置入12 F导管鞘(Check-Flo鞘组,美国库克公司)后,将适当直径和长度的血管内支架(WALLSTNET,美国波科公司)置入狭窄段门静脉(先不释放支架)。再经导丝(RADIFOCUS导丝,日本泰尔茂公司)引导,将5 F导引导管(ENVOY,美国强生公司)置入狭窄段门静脉主干,边缓慢释放支架边经导引导管将制备的粒子条植入支架与门静脉癌栓之间。释放后重新置入4 F猪尾导管,越过门静脉支架段入脾静脉或肠系膜上静脉,测压并再次造影。用弹簧圈(5 mm×5 cm,美国库克公司)封堵肝内穿刺道。

1.2.3 DC Bead制备方法 DC Bead粒径300~500 μm ,根据病灶大小使用1~2瓶,每瓶携带表柔比星(法辉瑞制药)40 mg。单向过滤注射器除去DC Bead中的缓冲溶液,灭菌注射用水溶解表柔比星,并与DC Bead混合,室温持续>30 min。DC Bead由最初的蓝色逐渐变成粉红色,最后为红色,溶解表柔比星的液体由最初的深红色逐渐变成粉红色,最后为清亮色。除去溶剂后,将携带表柔比星的DC Bead

与非离子型对比剂碘帕醇注射液(370 mg I/ml,上海博莱科信谊药业)按 1:1 混合后备用。

1.2.4 DEB-TACE 治疗方法 改良 Seldinger 技术用 4 F 鞘组(RADIFOCUS 鞘组,日本泰尔茂公司)行股动脉穿刺、置管,然后将 4 F 肝动脉型导管(美国康蒂思公司)选择性插至腹腔动脉和肠系膜上动脉开口,采用非离子型对比剂碘帕醇注射液造影,流率 4.0 ml/s,总量 30 ml,压力 800 psi,取正位像。

再根据术前影像学资料和造影图像超选择性插管至供应肿瘤的肝动脉分支,用 2.7 F 微导管(Progreat,日本泰尔茂公司)再次造影,流率 1.8 ml/s,总量 15 ml,压力 800 psi。将制备好的携载表柔比星的 DC Bead 经微导管输送至供血动脉,直到注入对比剂后显示对比剂静止和可见血管铸型为止。如所有 DC Bead 注射完仍未栓塞完全,加用明胶海绵颗粒(350~560 μm ,杭州艾力康公司)加强栓塞。(图1)。



①CT 平扫示右肝巨块型肝癌;②CT 增强示门静脉右支和主干癌栓;③门静脉造影示癌栓(箭头);④门静脉支架植入术后,左叶血供恢复;⑤腹腔动脉造影示右肝巨大肿块;⑥⑦分别超选择插管至供血动脉行 DEB-TACE

图 1 放射性粒子支架门静脉内植入联合 DEB-TACE 手术流程

1.2.5 术后处理方法 术后留院 7~8 d,予保肝、对症支持治疗,分别于术后 1~3 d、4 d、5~7 d 复查血常规、肝肾功能、电解质等生化指标。如有并发症,积极处理。

1.3 统计学方法

采用 PRISM 6.01 进行统计分析,配对 t 检验比较门静脉支架植入前后门静脉压力变化,单因素方差分析比较术前和术后各时间节点肝功能变化的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

共纳入患者 7 例,均为男性,年龄 40~63 岁,中位年龄 54 岁。根据肝癌 BCLC 分期标准,7 例患者均为 C 期。依据肝功能 Child-Pugh 分级标准,其中 Child-Pugh A 级 5 例,B 级 2 例。所有患者均为

肝内巨块型肝癌,位于左肝 1 例,右肝 6 例。门静脉左支癌栓 1 例,右支癌栓 6 例,均伴有 MPVTT。

2.2 手术情况

所有患者均顺利进行放射性粒子支架门静脉内植入联合 DEB-TACE 治疗,手术流程如图 1 所示。共植入支架 7 枚(直径 8~14 mm,长度 40~94 mm)、 ^{125}I 放射性粒子条 7 条(共 86 粒 ^{125}I 粒子,平均每条 12.3 粒)、DC Bead 12 瓶,并共用 5 瓶明胶海绵颗粒加强栓塞。每瓶 DC Bead 混合 40 mg 表柔比星,术中共注入表柔比星 480 mg。

术中门静脉造影示门静脉主干癌栓长度 17.6~52.6 mm,平均 30.3 mm,支架植入前癌栓远端门静脉平均压力 15.3 cmH_2O ,支架植入后降至 10.2 cmH_2O ,压力下降明显($t = 2.528, P = 0.045$)。

2.3 围手术期生化指标的变化

通过比较发现,血清总胆红素(TB)、丙氨酸氨

基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)这 3 项指标变化较大,反映了患者肝功能的改变,术前和术后 1~3 d、4 d、5~7 d 变化如表 1 所示。

表 1 术前和术后 1~3 d、4 d、5~7 d 主要肝功能指标的变化

参数	术前	术后 1~3 d	术后 4 d	术后 5~7 d
TB/($\mu\text{mol/L}$)	21.8	39.8	56.3	45.0
ALT/(U/L)	68.4	351.0	157.6	78.0
AST/(U/L)	118.3	707.4	212.9	96.9

在术后上述肝功能指标均一过性增高,其中 TB 在术后 4 d 和 5~7 d 与术前相比变化差异明显($F=12.19, P=0.0003$), ALT 在术后 4 d 与术前相比变化差异明显($F=10.09, P=0.0142$), AST 在术后 1~3 d 与术前相比变化差异明显($F=17.80, P=0.0026$)。总体而言,这些指标在 3~4 d 后均逐渐下降, TB 恢复较 ALT、AST 缓慢。

2.4 并发症发生情况

所有患者均未出现穿刺道出血、腹腔出血、肿瘤破裂出血、消化道出血、肝脓肿、胆汁瘤等严重并发症。术后不良反应主要为栓塞后综合征,表现为恶心、疼痛、发热和乏力,对症处理后均明显改善。2 例患者伴心肌损害,术后 24 h 内出现心前区不适和胸痛,表柔比星剂量分别为 80 mg 和 40 mg,心电图未见明显异常,AST、乳酸脱氢酶(LDH)和氨基末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro b-type natriuretic peptide, NT-proBNP)一过性增高,经吸氧、硝酸甘油含服等积极处理后,2~3 d 后心肌损害指标逐渐下降。

3 讨论

3.1 放射性粒子支架门静脉内植入的价值

门静脉癌栓是影响 HCC 患者预后的重要因素之一,合并门静脉癌栓的患者自然生存期仅 4 个月左右^[6]。MPVTT 阻断了肝脏门静脉血流灌注,对肝脏储备功能影响较大,也增加了继发性门静脉高压致消化道出血的风险。近年来,在 cTACE 治疗的基础上,联合靶向药物^[7]、放射治疗^[8]、热消融^[9]等多种方法治疗 HCC 合并 MPVTT 的研究均见报道,其中用放射性粒子支架门静脉内植入联合 TACE 显示了较多的优势^[4],提示该方法安全有效、支架通畅率高。金属支架的植入可有效降低门静脉压力,减少消化道出血概率。本研究中,支架植入前门静脉平均压力 15.3 cmH₂O,支架植入后降低至 10.2 cmH₂O,差异明显,提示 MPVTT 患者门静脉支架植入可有效降低门静脉压力,减少继发消化道出血的风险。

目前放射性粒子支架多由 ¹²⁵I 粒子条和金属支架组合而成,¹²⁵I 粒子条可持续进行血管腔内近距离放疗,较长的半衰期(60.1 d)及近距离接触肿瘤组织使 ¹²⁵I 粒子持续发出的 X 射线和 γ 射线能够破坏肿瘤细胞 DNA 双链,抑制肿瘤细胞增殖,局部辐射还可以抑制血管内皮的增生,延长支架通畅时间。本研究根据门静脉造影测量得到的癌栓长度,将适量的 ¹²⁵I 粒子封装于 3 F 扩张管内制成粒子条,然后与门静脉支架同步植入,随着支架的膨胀,¹²⁵I 粒子条被固定于癌栓部位,能有效预防其脱落及移位。本组所有患者均成功实施了门静脉支架联合 ¹²⁵I 粒子条植入术,显示了较高的可行性。

3.2 DEB-TACE 现状和价值

DEB-TACE 治疗 HCC 在国外已有多年应用,数宗临床试验证明了其安全性和有效性^[5]。DC Bead[®] 是 2014 年 8 月国内批准上市的一种载药微球,可以加载阿霉素、表柔比星和伊立替康,栓塞后可持续释放药物,并具有一定的可压缩性,从而能更好地栓塞靶血管。一项前瞻性随机对照试验(RCT)研究比较 cTACE 与 DC Bead DEB-TACE 治疗 HCC, DEB-TACE 组较 cTACE 组总体上显示了更高的完全缓解率、客观反应率和疾病控制率(27%比 22%、52%比 44%、63%比 52%),但差异不明显^[10]。但在 Child-Pugh B 级、ECOG I 级、两叶病变和复发的患者中,DEB-TACE 组的客观反应率较 cTACE 组明显增高。

最近一项 RCT 比较了单纯微球栓塞(BB 组)和阿霉素载药微球栓塞(LCB 组)治疗 HCC 的效果,结果显示普通微球和阿霉素载药微球栓塞治疗 HCC 的效果没有明显差异,阿霉素载药微球未必能提高肝癌栓塞治疗的效果,所以 DEB-TACE 的长期疗效还需进一步研究^[11]。

本组所有患者均顺利完成 DEB-TACE 治疗,显示了较好的可行性。但目前国内上市使用的微球粒径只有 300~500 μm ,在使用 2 瓶仍不能完全栓塞后,本研究用明胶海绵微粒加强栓塞,直至栓塞完全。

3.3 联合应用的可行性和安全性

在超声或 CT 引导下进行门静脉穿刺,再植入金属支架手术较为安全,有效的影像引导避免了盲目穿刺带来的血管或胆管损伤。相比 ¹²⁵I 粒子在 MPVTT 内的直接种植,预装的粒子条避免了反复多次穿刺造成的损伤,而且位置固定,减少了异位种植的风险。DEB-TACE 亦有较好的安全性,研究表

明相比 cTACE, DEB-TACE 患者耐受性更好、严重肝脏毒性明显下降,阿霉素相关不良反应明显降低^[10]。本研究初步探讨这 2 个手术联合应用的可行性,并在围手术期内检测患者血常规、凝血功能、肝肾功能等指标,以探讨 2 种手术联合应用的安全性。结果显示,所有患者均在局麻下顺利完成手术操作,患者耐受性较好,术中无严重并发症发生。术后 TB、ALT、AST 等肝功能指标一过性增高,在 3~4 d 后均逐渐下降, TB 恢复慢于 ALT、AST,考虑和栓塞后胆道损伤有关。2 例患者出现心肌损害,但经过吸氧、硝酸甘油含服处理, 2~3 d 后心肌损害指标亦逐渐下降。这 2 例患者表柔比星剂量分别为 80 mg 和 40 mg,根据患者体表面积换算剂量并未超量,提示 DEB-TACE 在加载阿霉素或表柔比星时可能具有心脏毒性,需要密切关注患者心功能变化,及时进行处理。总体而言,联合应用放射性粒子支架门静脉内植入和 DEB-TACE 治疗 HCC 合并 MPVTT 可行性强、安全性高。

本研究结果表明联合应用放射性粒子支架门静脉内植入和 DEB-TACE 治疗 HCC 合并 MPVTT 安全可行,为无法手术根治的患者带来了治疗的选择,值得进一步扩大样本研究。

[参考文献]

[1] Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, et al. Hepatocellular carcinoma invading the main portal vein: treatment with transcatheter arterial chemoembolization and portal vein stenting[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009, 32: 52-61.

[2] 张磊, 陆骊工, 李勇, 等. 门静脉支架联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌伴门静脉癌栓的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 968-973.

[3] 刘清欣, 颜志平, 李说, 等. ¹²⁵I 粒子条联合门静脉支架及化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 593-595.

[4] Luo JJ, Zhang ZH, Liu QX, 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: 185-195.

[5] Poon RT, Tso WK, Pang RW, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5: 1100-1108.

[6] Villa E, Moles A, Ferretti I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival[J]. Hepatology, 2000, 32: 233-238.

[7] Zhang YQ, Fan WZ, Wang Y, et al. Sorafenib with and without transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis: a retrospective analysis[J]. Oncologist, 2015, 20: 1417-1424.

[8] Lu XJ, Dong J, Ji LJ, et al. Safety and efficacy of TACE and gamma knife on hepatocellular carcinoma with portal vein invasion[J]. Gut, 2016, 65: 715-716.

[9] Long J, Zheng JS, Sun B, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis after transarterial chemoembolization: a prospective study[J]. Hepatol Int, 2016, 10: 175-184.

[10] Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 41-52.

[11] Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone[J]. J Clin Oncol, 2016, 34: 2046-2053.

(收稿日期:2016-06-10)

(本文编辑:俞瑞纲)