

双途径化疗对合并门静脉癌栓肝癌患者预后的影响(3 年随访报告)

张焕虎 孙胜波 韩传吉 孙绍伟

【摘要】 目的 探讨双途径化疗[经 DDS 泵门静脉化疗(PVC)联合肝动脉插管化疗栓塞(TACE)]预防术后肝细胞肝癌和门静脉癌栓复发的临床疗效及安全性。**方法** 将 2009 年 1 月至 2011 年 1 月威海市立医院收治的 87 例有手术指征肝癌合并门静脉癌栓患者随机分成 3 组,切除肿瘤并取癌栓后 A 组行 TACE, B 组行经 DDS 泵 PVC, C 组行经 DDS 泵 PVC 联合 TACE。随访 3 组患者术后 6 个月及 1、2、3 年无瘤生存率及累积生存率,并进行统计学分析。**结果** 术后 6 个月及 1、2、3 年无瘤生存率及累积生存率 C 组均高于 A、B 组。术后 6 个月、1 年时差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 2、3 年时差异有统计学意义($P < 0.01$)。上消化道出血的发生率 C 组与 A、B 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 肝细胞肝癌合并门静脉癌栓患者手术切除肿瘤并取癌栓后,行经 DDS 泵 PVC 联合 TACE 较单独 PVC 或 TACE 有效提高其远期无瘤生存率及累计生存率,且不增加上消化道出血的发生率。

【关键词】 肝细胞肝癌; 门静脉癌栓; 肝动脉插管化疗栓塞; 门静脉化疗

A 3-year-follow-up study on the prognosis of 'two-route chemotherapy' on liver cancer patients with portal vein tumor thrombus ZHANG Huan-hu, SUN Sheng-bo, HAN Chuan-ji, SUN Shao-wei. Department of General Surgery, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, China
Corresponding author: ZHANG Huan-hu, Email: ssbwh76@126.com

【Abstract】 Objective To study the achievements and safety of Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) associated Portal Vein Chemo-therapy (PVC) per- drug delivery system (DDS) program in preventing the recurrence of hepatic cell cancer (HCC) and Portal Vein Tumor Thrombus (PVTT). **Methods** 97 cases with HCC and PVTT were treated from January 2009 to January 2011. Patients with tumor or tumor thrombus were resected on all the cases and randomly divided into 3 groups. TACE, PVC per-DDS TACE and PVC per-DDS were given to group A, group B, and group C, respectively. Patients in the 3 groups were followed and compared on the Disease Free Survivals (DFS) and the accumulative survival rates, at 6 months, 1 year and 2 years after the operation. **Results** After the surgery was completed in June, the 1-year, 2-year, 3-year survival rates and cumulative survival rate in group C was higher than in group A or group B. Significant differences did not appear in June but did show in 1 year after the surgery ($P > 0.05$) as well as in both 2 and 3 years, after the surgery ($P < 0.01$). **Conclusion** Patients with HCC and PVTT, the TACE chemotherapy in association with PVC per-DDS could increase both the DFSs and accumulative survival rates, when compared to the either single TACE or PVC per-DDS, after the tumor or tumor thrombus were resected.

【Key words】 Hepatic cell cancer; Portal vein tumor thrombus; Transcatheter arterial chemoembolization; Portal vein chemotherapy

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,年病死率仅次于肺癌,位居恶性肿瘤病死率的第 2 位^[1]。部分肝癌患者并发门静脉癌栓,有研究表明将近 15.5% 肝癌患者伴有肉眼可见的门静脉癌栓,59.0% 的患者伴有镜下门静脉癌栓^[2]。门静脉癌栓可直接导致肿瘤肝内播散、加重门脉高压并影响肝功能。

伴发肉眼癌栓的肝癌患者如不经治疗,大多数患者在确诊 3~4 个月内,出现食管胃底曲张静脉破裂出血或肝功能衰竭死亡^[3]。目前认为只要条件允许,应行手术切除肿瘤,同时取出门静脉癌栓,再配合肝动脉、门静脉化疗栓塞或灌注化疗、超声介入治疗、放射治疗以及免疫治疗等方法。本研究对比分析肝癌肿瘤切除并取门静脉癌栓后单行肝动脉插管化疗栓塞(TACE)及联合行经 DDS 泵门静脉化疗(PVC)和 TACE 对患者预后的影响。

对象与方法

1. 研究对象:2009年1月至2011年1月收治的87例有手术指征肝癌合并门静脉癌栓患者随机分成3组,均行肿瘤切除并取门静脉癌栓。A组30例,其中男23例,女7例,年龄37~74(平均53.2)岁,单行TACE;B组26例,其中男19例,女7例,年龄40~71(平均56.1)岁,单行经DDS泵PVC;C组31例,其中男25例,女6例,年龄41~75(平均54.7)岁,联合行经DDS泵PVC和TACE。病例入选条件:①肝功能child pugh分级B级以上;②肿瘤单发且直径≤5 cm或肿瘤不超过2个,最大直径之和≤5 cm且位于同一半肝内;③肿瘤未发生破裂及出血;④病理证实为肝细胞肝癌。

2. 研究方法:

(1)手术操作:3组患者均术中切除肿瘤,经肝断面门静脉断端取栓并向门静脉内注入丝裂霉素10 mg;B组及C组经胃网膜右静脉置入DDS泵的化疗管与泵体连接,泵体埋于切口附近皮下脂肪内,推注肝素盐水抗凝。术后排除出血倾向后即给予低分子量肝素钙(立迈青)4100 U皮下注射每日1~2次,预防化疗管堵塞及附壁血栓形成。

(2)化疗方案:①门静脉化疗:术后3周如无化疗禁忌症,则开始经DDS泵PVC;亚叶酸钙0.2 g(第1天);替加氟1.0 g/d维持10 h持续匀速泵入(第1~5天);丝裂霉素10 mg(第5天)。间隔6周左右重复,共4周期。②肝动脉插管化疗栓塞:术后6周如无禁忌症,则开始TACE。经股动脉穿刺插管,超选肝固有动脉后给药(表柔比星40 mg,卡铂0.1~0.2 g,氟尿苷1 g,丝裂霉素10 mg),栓塞剂为进口碘化油。药物种类和剂量根据患者年龄、肝肾功能、全身情况、术中肿瘤情况略有调整。间隔6周左右重复,如无肿瘤复发只做4周期。化疗期间需监测血常规、肝肾功能,并根据化疗反应调整疗程。

3. 随访及评估:术后6个月内每月检查肝功能、甲胎蛋白(AFP)、B超、胸片,适时行肝脏CT、核磁共振血管造影(MRA),半年后每隔2个月复查,1年后延长至3个月。如影像学(CT、MRA)发现肿瘤复发或影像学未发现肿瘤复发但AFP≥400 ng/L均视为肿瘤复发。一旦发现肿瘤复发或转移及时行进一步治疗。

结 果

术后6个月、1年无瘤生存率及累积生存率C组

高于A及B组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后2、3年无瘤生存率及累积生存率C组高于A及B组,差异有统计学意义($P<0.01$),结果见表1。术后上消化道出血发生率C组与A、B两组的差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表2。因此对肝癌合并门静脉癌栓的患者,手术切除肿瘤并取癌栓后行经DDS泵PVC联合TACE较单独PVC或TACE可有效提高其无瘤生存率及累积生存率,远期效果愈加明显,且不增加上消化道出血的发生概率。

表1 3组肝癌合并门静脉癌栓患者术后不同时间无瘤生存率(%)及累积生存率(%)比较

术后生存率	A组	B组	C组	χ^2 值	P值
6个月无瘤生存率	83.3(25/30)	88.5(23/26)	93.5(29/31)	2.59(1.53)	>0.05
6个月累积生存率	93.3(28/30)	92.3(24/26)	96.8(30/31)	0.66(1.96)	>0.05
1年无瘤生存率	70.0(21/30)	69.2(18/26)	80.6(25/31)	3.02(3.46)	>0.05
1年累积生存率	76.7(23/30)	84.6(22/26)	87.1(27/31)	3.65(0.93)	>0.05
2年无瘤生存率	16.7(5/30)	15.4(4/26)	41.9(13/31)	15.33(17.18)	<0.01
2年累积生存率	30.0(9/30)	26.9(7/26)	54.8(17/31)	12.59(16.11)	<0.01
3年无瘤生存率	3.3(1/30)	3.8(1/26)	29.0(9/31)	24.31(23.16)	<0.01
3年累积生存率	20.0(6/30)	15.4(4/26)	45.2(14/31)	14.45(21.02)	<0.01

注: χ^2 值括号外数据为A组与C组比较,括号内数据为B组与C组比较

表2 3组肝癌合并门静脉癌栓患者术后不同时间上消化道出血发生率(%)比较

术后时间(年)	A组	B组	C组	χ^2 值	P值
0.5	0	0	0	-	-
1	3.33(1/30)	3.85(1/26)	0	1.66(2.15)	>0.05
2	13.33(4/30)	19.23(5/26)	16.13(5/31)	0.31(0.33)	>0.05
3	20.00(6/30)	19.23(5/26)	22.58(7/31)	0.20(0.35)	>0.05

注:同表1

讨 论

目前对肝癌合并门静脉癌栓首选治疗方案为手术切除肿瘤并行门静脉癌栓摘除。樊嘉等^[4]报道111例肝癌并发门静脉癌栓患者手术治疗生存率比非手术治疗高。可见外科治疗可延长肝癌伴门静脉癌栓患者的生存期,提高患者的生存质量。TACE是肝癌术后常见的化疗方法。研究表明肝癌<3 cm有38.5%为双重供血,≥3 cm的肝癌有75.3%为双重供血^[5]。且肝癌的血管并不与肝动脉直接沟通,而是与瘤体的末梢门静脉和肝窦相通,从肝动脉灌注的药物是经这些吻合支先到门静脉再进入肿瘤组织^[6]。由于门静脉压力远低于肝动脉,血供不能深入到肿瘤中心,故TACE后肿瘤难以完全坏死。

对伴有门静脉癌栓的肝癌患者其手术属姑息性,血液中及门静脉壁上残留大量肿瘤细胞,易致术后肿瘤及癌栓再发。Kumada等^[7]研究认为肝癌患

者术前可能已存在微小癌栓及微小转移灶。门静脉癌栓术后1年内死亡率相对较高与癌栓通过门静脉转移至对侧肝叶有关,因此给予门静脉癌栓术后定期化疗可提高生存率^[8]。童颖等^[9]报道TACE联合PVC治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓患者生存率明显高于单纯TACE治疗。有研究报道原发性肝癌根治性切除术后联合TACE和PVC可明显降低术后复发率^[10],提高术后生存率,其效果优于单行TACE。故肝癌合并门静脉癌栓患者术后PVC联合TACE对预防肝癌复发及门静脉癌栓有重要临床价值。

DDS泵的应用避免了门静脉穿刺带来的创伤及出血等并发症,经皮下泵体给药,操作简单易行。虽然DDS泵植入后有皮下积液、局部感染、药物性皮炎等并发症,但是通过妥善固定泵体可预防周围渗漏,治疗结束后肝素盐水封管等可以避免导管阻塞。治疗过程中每日给予低分子量肝素钙(立迈青)皮下注射,可有效预防导管管壁附壁血栓形成。DDS泵的植入方式有很多种^[11]。本研究选择简单易行的经胃网膜右静脉置管。樊嘉等^[12]比较不同化疗模式及不同给药途径对肝癌合并门静脉癌栓术后化疗的作用及疗效后发现,持续灌注化疗疗效明显优于推注化疗。故本研究选用门静脉持续匀速泵入灌注化疗,以提高疗效。

我国肝癌患者大部分患有病毒性肝炎、肝炎后肝硬化及门静脉高压,后者可引起胃底食管静脉曲张而发生上消化道出血。一旦发生上消化道出血,患者死亡率极高,本研究中发生上消化道出血的患者全部死亡。所以上消化道出血的发生概率是衡量治疗方法的一个重要指标。化疗药物会导致大量炎症介质及血管活性物质的释放,可造成肝动静脉及门静脉的收缩而造成门静脉压力升高。有部分学者在肝动脉门静脉化疗(HAPVC)对自由门静脉压力(free portal pressure, FPP)影响的研究中发现HAPVC将造成FPP明显升高,特别在化疗后的前5天最为明显,之后FPP逐渐缓慢下降,大部分在化疗后的2~3周恢复到化疗前水平,但也有少数患者FPP始终不能恢复至化疗前水平^[13,14]。本研究采用术后化疗方法属于HAPVC的一种,故在理论上也可能明显加重门静脉高压,进而造成肝功能损伤及上消化道出血的发生。但是经统计学分析发现该方法较单行TACE或PVC并不增加上消化道出血发生概率,但是否加重肝肾功能损害尚待进一步研究。

综上所述,本研究3年的随访结果表明,对合并门静脉癌栓的肝癌患者,术后行经DDS泵PVC联合

TACE化疗是一种有效、安全的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Wu MC. Liver surgery. 2nd ed. Shanghai: Shanghai Science and Technology Literature Publishing House, 2000:306. (in Chinese) 吴孟超. 肝脏外科学. 2版. 上海:上海科学技术文献出版社, 2000:306.
- [2] Yamamoto N, Sugano N, Morinaga S, et al. Massive portal vein tumor thrombus from colorectal cancer without any metastatic nodules in the liver parenchyma. *Rare Tumor*, 2011, 4(3): 147-151.
- [3] Matsumoto J, Kojima T, Hiraguchi E, et al. Portal vein tumor thrombus from colorectal cancer with no definite metastatic nodules in liver parenchyma. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sur*, 2009, 16(5): 688-691.
- [4] Fan J, Wu ZQ, Zhou J, et al. Hepatocellular carcinoma with Portal vein tumor thrombi in comparison of different treatment methods. *Chin J Oncol*, 2000, 22: 247-249. (in Chinese) 樊嘉, 吴志全, 周俭, 等. 肝细胞癌合并门静脉癌栓不同治疗方法的比较. *中华肿瘤杂志*, 2000, 22: 247-249.
- [5] Li Q, Du J, Guan P, et al. Estimation and prediction of incidence, mortality and prevalence on liver cancer, in 2008. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(6): 554-557. (in Chinese) 李倩, 杜佳, 关鹏, 等. 中国2008年肝癌发病、死亡和患病情况的估计与预测. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(6): 554-557.
- [6] Takahashi Y, Inoue T, Fukusato T. Protein induced by vitamin K absence or antagonist II - producing gastric cancer. *World J Sur Oncol*, 2010, 4(1): 621-626.
- [7] Kumada K, Ozawa K, Okamoto R, et al. Hepatic resection for advanced hepatocellular carcinoma with removal of portal vein tumor thrombi. *Surgery*, 1990, 108: 821-827.
- [8] Tomimaru Y, Sasaki Y, Yamada T, et al. Liver metastasis originating from colorectal cancer with macroscopic portal vein tumor thrombosis: a case report and review of the literature. *Cognitive Neuropsychol*, 2010, 4(1): 382-388.
- [9] Tong Y, Yang JM, Xu F, et al. Primary liver cancer with portal vein tumor thrombus TACE + PVC combination therapy. *Chin J M Sur*, 2004, 1(5): 678-681. (in Chinese) 童颖, 杨甲梅, 徐峰, 等. 原发性肝癌伴门静脉癌栓的TACE+PVC联合治疗. *中华现代外科学杂志*, 2004, 1(5): 678-681.
- [10] Liu YH, Wang YC, Zhang W, et al. Pringle combined liver resection of inferior vena cava occlusion in liver cancer experience. *Chin Med*, 2012, 7(2): 56-59. (in Chinese) 刘亚辉, 王应超, 张威, 等. Pringle法联合肝下腔静脉阻断切除大肝癌体会. *中国医药*, 2012, 7(2): 56-59.
- [11] Chen JG, Lu JH, Zhu YR, et al. A thirty-one year prospective follow-up program on the HBsAg carrier state and primary liver. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(7): 721-726. (in Chinese) 陈建国, 陆建华, 朱源荣, 等. 乙型肝炎病毒感染与肝癌发生的31年随访研究. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(7): 721-726.
- [12] Fan J, Zhou J, Wu ZQ, et al. Comparative study of different chemotherapy mode and different routes of administration of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus postoperative chemotherapy. *J Hepato Sur*, 2003, 9(6): 334-337. (in Chinese) 樊嘉, 周俭, 吴志全, 等. 不同化疗模式及不同给药途径对肝癌合并门静脉癌栓术后化疗作用的比较研究. *中华肝胆外科杂志*, 2003, 9(6): 334-337.
- [13] Shimoda M, Iso Y, Tomita S, et al. Middle bile duct cancer with portal vein tumor thrombus. *World J Sur Oncol*, 2008, 6(1): 634-641.
- [14] Wang JH, Luo JJ. Hepatic cancer complicated with portal vein, hepatic vein and inferior vena cava cancer thrombus of interventional therapy. *J Pract Oncol*, 2009, 24(5): 429-431. (in Chinese) 王建华, 罗剑钧. 肝癌合并门静脉、肝静脉和下腔静脉癌栓的综合性介入治疗. *实用肿瘤杂志*, 2009, 24(5): 429-431.

(收稿日期:2012-06-30)

(本文编辑:张林东)