

肝细胞癌伴IV型门静脉癌栓患者 经局部及靶向治疗完全缓解1例

张海娇, 刘晓民, 孙巍, 魏建莹, 陈京龙 (首都医科大学附属北京地坛医院 肿瘤诊治中心, 北京 100015)

摘要: 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 合并门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT), 尤其是IV型癌栓者难治疗、预后差。本文报道1例初诊确诊为HCC合并III型PVTT患者, 经肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 1次 + 射频消融治疗 (radiofrequency ablation, RFA) 1次 + 索拉非尼 (400 mg, 每日2次) 治疗1个月进展为HCC合并IV型癌栓, 经乐伐替尼 (12 mg, 每日1次) 治疗1个月达肿瘤降期, 再次联合TACE治疗1次 + RFA治疗1次, 肿瘤评估完全缓解 (complete remission, CR)。

关键词: 肝细胞癌; 局部治疗; 索拉非尼; 乐伐替尼

A case of complete remission of hepatocellular carcinoma with type IV portal vein tumor thrombus by local and targeted therapy

ZHANG Hai-jiao, LIU Xiao-min, SUN Wei, WEI Jian-ying, CHEN Jing-long (Center of Internal Medicine Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Patients of hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombus (PVTT), especially those with type IV PVTT were difficult to treat and the prognosis was poor. This paper reported a newly diagnosed case of HCC with type III PVTT, who was treated by transcatheter arterial chemoembolization (TACE) one time + radiofrequency ablation (RFA) one time + sorafenib (400 mg, twice per day) for one month, then the case progressed to type IV PVTT and received lenvatinib (12 mg, once per day) for one month, and the stage of tumor descended. The patient received TACE (one time) + RFA (one time) again, and the tumor assessment reached complete remission (CR).

Key words: Hepatocellular carcinoma; Locoregional therapy; Sorafenib; Lenvatinib

目前, 肝癌是我国第4位常见恶性肿瘤及第3位肿瘤致死病因^[1,2], 也是世界范围内实体瘤的重要死因之一^[3]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 合并门静脉癌栓患者的预后极差, 目前的治疗手段有手术切除、外放疗、粒子植入、靶向药物和系统化疗等^[4-11], 但效果均不尽如人意。本文报告1例HCC合并III型门静脉癌栓初治患者经局部治疗联合索拉非尼治疗进展为HCC合并IV型门静脉癌栓, 再次经乐伐替尼联合局部治疗后达完全缓解。

1 病例资料

1.1 主诉 患者女性, 70岁, 主因“发现HBsAg阳性30年, 肝占位1天”于2017年11月16日入院。

1.2 现病史 患者于30年前发现HBsAg阳性, 未诊

治。4年前因“乏力”就诊时发现ALT、AST升高, 考虑“病毒性肝炎, 慢性, 乙型”, 予阿德福韦酯10 mg, 每日1次进行抗病毒治疗, 病毒持续抑制。3年前调整为恩替卡韦0.5 mg, 每日1次, 病毒持续抑制。现为复诊行腹部超声检查, 提示肝内多发实性占位, 考虑HCC, 门脉左支栓塞。目前有乏力、肝区不适症状, 食欲可, 无腹胀、尿少及双下肢水肿现象。

1.3 既往史 患者糖尿病病史5年, 入院检查时发现“高血压3级, 极高危组”, 20年前行甲状腺切除术, 具体病因不详。家族史: 1姐姐因肝癌去世, 1子为慢性HBV感染者。流行病学史、个人及婚育史、月经史无特殊异常。

1.4 诊疗经过

1.4.1 第1次诊疗 2017年11月16日入院体格检查: 血压控制尚可, 无肝掌、蜘蛛痣, 腹软, 无压痛反跳

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.017

基金项目: 首都临床特色应用研究与成果推广 (Z161100000516141)

通讯作者: 陈京龙 Email: Chejl6412@sina.com

痛及肌紧张,双下肢无水肿。血常规、尿常规、便常规、肝功能、肾功能、凝血功能、血脂无明显异常,HBV DNA低于检测下限。AFP > 80000.0 ng/ml。胸部CT未见转移病灶。腹部增强MRI示:肝脏多发结节,T1WI低信号,T2WI高信号,动脉期不均强化,门脉期及平衡期信号减弱,门脉主干及左支充盈缺损,脾大,食管胃底静脉曲张(图1)。诊断:原发性肝癌巴塞罗那分期(BCLC)C期;肝炎肝硬化,代偿期,乙型;2型糖尿病;高血压3级,极高危组。予TACE治疗1次+RFA治疗1次+索拉非尼(400 mg,每日2次)、恩替卡韦抗病毒治疗(0.5 mg,每日1次)以及降压降糖治疗。局部治疗后出现血红蛋白I度下降,ALT III度升高,II度白蛋白下降,对症治疗后好转。

1.4.2 第2次诊疗 2017年12月25日因“肝区不适,腹胀”就诊,体格检查同前。血常规提示白细胞II度下降,血红蛋白I度下降,血小板I度下降。尿常规未见异常。多次复查便常规提示潜血阳性。ALT/AST正常,白蛋白28.5~37.7 g/L, I~II度下降。肾功能和凝血功能未见异常。HBV DNA 3.91×10^2 IU/ml。AFP > 80000.0 ng/ml。腹部增强MRI提示肿瘤进展,肝内可见恶性病灶,门静脉癌栓呈膨胀性生长,肠系膜存在上静脉充盈缺损(图2)。多次便常规提示潜血阳性,考虑原因可能为:①门静脉高压致门静脉高压性胃病,②索拉非尼所致;③食管胃底静脉曲张破裂出血,予停用索拉非尼、降低门脉压力及抑酸等治疗后,多次复查便常规潜

血阴性、血红蛋白未见明显下降,考虑出血停止。目前为HCC合并IV型门静脉癌栓。调整靶向治疗方案为乐伐替尼(12 mg,每日1次),暂不宜行局部治疗,其余治疗同前。

1.4.3 第3次诊疗 2018年3月7日门诊就诊时诉腹胀好转。体格检查同前。血常规示白细胞I度下降,中性粒细胞I度下降。肝功能和肾功能未见异常。AFP 1157.6 ng/ml。MRI腹部增强提示肝内病灶较前缩小,癌栓海绵样变,肠系膜上静脉再通。继续乐伐替尼治疗,剂量同前。其余治疗同前。

1.4.4 第4次诊疗 2018年3月20日患者诉“轻微腹胀,较前好转”,为行微创治疗入院。体格检查同前。血常规示白细胞II度下降,中性粒细胞II度下降,血小板II度下降。尿常规可见尿蛋白+,提示I度蛋白尿。便常规未见异常。ALT、AST正常,白蛋白32.2~35.7 g/L, I度下降。肾功能和凝血功能未见异常。AFP 326.9 ng/ml。予TACE治疗1次+RFA治疗1次,其余治疗同前。微创治疗后出现ALT/AST III度升高,对症治疗后好转。

1.4.5 第5次诊疗 2018年5月8日门诊就诊时诉“轻微腹胀,较前无明显变化”。体格检查同前。血常规未见异常。尿常规示尿蛋白+++。AST 41.3 U/L, ALB 26.8 g/L。肾功能未见异常。AFP 11.8 ng/ml。腹部增强MRI未见恶性肿瘤病灶,癌栓海绵样变。肿瘤病灶完全消失。治疗同前。

1.4.6 第6次诊疗 2018年5月20日患者出现不可耐受的腹胀,于当地医院完善检查提示大量腹水、低

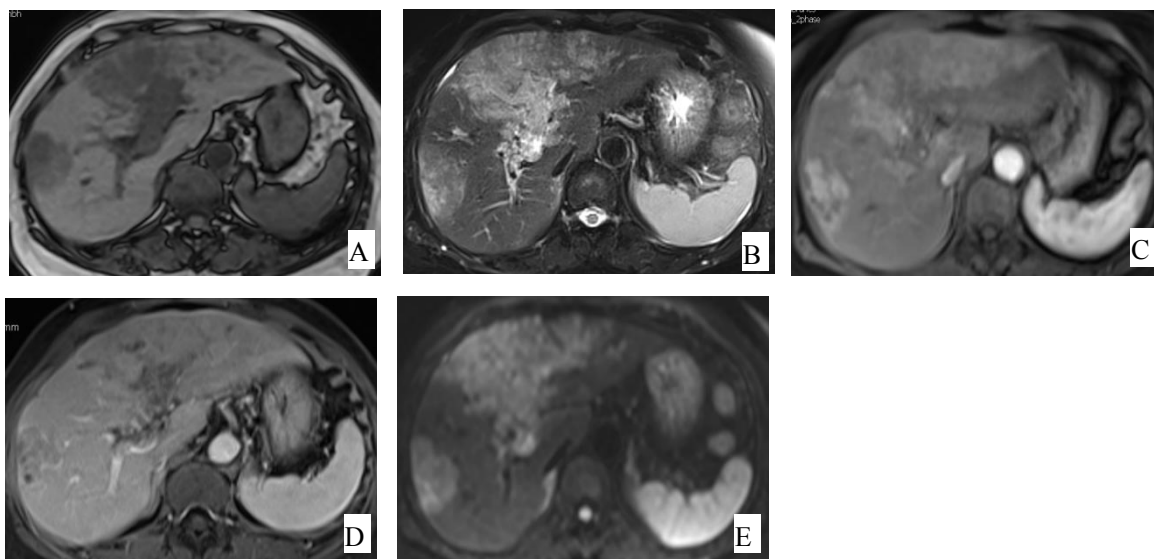


图1 第1次治疗时患者腹部增强MRI

注: MRI 示肝脏多发富血供占位,考虑肝细胞癌可能性大,伴门静脉主干及左支癌栓形成;脾大、食管下段-胃底静脉曲张。A: T1 低信号; B: T2 高信号; C: 动脉期不均强化; D: 门脉期信号减弱,门静脉主干及左支充盈缺损; E: DWI 高信号

蛋白血症，后查24 h尿蛋白定量提示Ⅱ度蛋白尿，AFP正常。嘱停用乐伐替尼，补充白蛋白利尿消腹水治疗后好转。其余治疗同前。

1.4.7 第7次诊疗 2018年6月8日患者诉“腹胀，较前好转”，为复查入本院。血常规提示白细胞Ⅰ度下降，中性粒细胞Ⅱ度下降。尿常规提示Ⅰ～Ⅱ度蛋白尿。便常规未见明显异常。ALT、AST正常，白蛋白25.6～31.4 g/L，Ⅰ～Ⅱ度下降。肾功能、

凝血功能、HBV DNA 低于检测下限。复查腹部增强MRI未见肿瘤病灶（图3）。调整乐伐替尼用量为8 mg，每日1次，其余治疗同前。

3 讨论

HCC诊断包括病理诊断和临床诊断。临床诊断标准为有乙型肝炎、丙型肝炎或其他任何原因引起的肝硬化者，发现肝内直径≤2 cm结节，动态增强MRI、动态增强CT、超声造影及普美显动态增强MRI中至

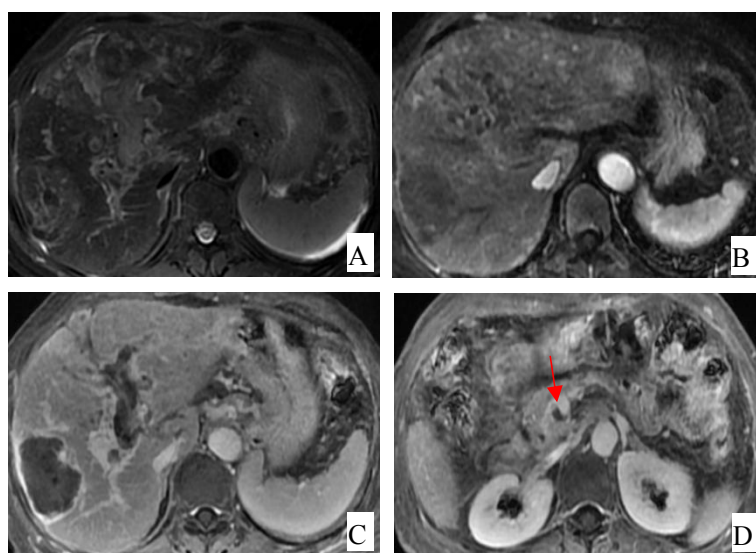


图2 第2次治疗时腹部增强MRI

注：MRI示肝脏多发占位介入，射频治疗后复查肝内仍可见多发富血供占位，考虑恶性肿瘤残存，伴门静脉主干、右支根部、左支、肠系膜上静脉血栓形成。红色箭头提示肠系膜上静脉充盈缺损。A：T2可见门静脉癌栓较前膨胀明显，B：动脉期肝左叶弥漫性强化，C：门脉期肝左叶信号不均减弱，门静脉主干、右支根部、左支充盈缺损；D：肠系膜上静脉充盈缺损

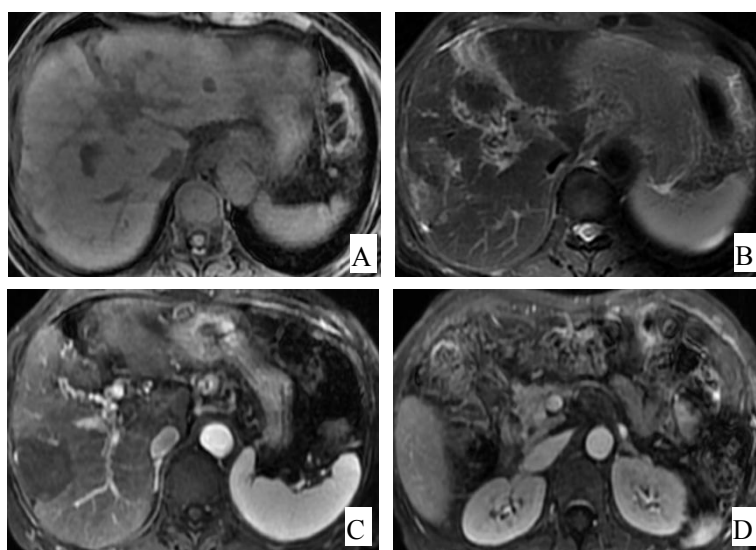


图3 第7次治疗时腹部增强MRI

注：MRI示肝脏多发占位介入、射频治疗后复查，对比2018年5月8日腹部MRI，肝右叶治疗病变新发强化结节；肝右后叶结节较前未见变化，门脉主干、左支栓塞，门脉海绵样变。A：T1序列，B：T2序列，C：图动脉期，D：图门脉期，肠系膜上静脉再通，未见典型肝癌表现病灶（T1低信号，T2高信号，动脉期不均强化，门脉期信号减弱）

少两项显示有动脉期病灶明显强化、门脉或延迟期强化下降的“快进快出”的HCC典型特征,则可做出HCC的临床诊断;对于发现肝内直径 $>2\text{ cm}$ 的结节,上述4种影像学检查中仅1项有典型HCC特征即可临床诊断为HCC^[12]。本例患者有乙型肝炎肝硬化背景,初诊时腹部增强MRI提示肝内多发占位,直径 $>2\text{ cm}$,动脉期强化,门脉及延迟期减弱,呈“快进快出”表现,符合临床诊断标准。

在HCC基础上,MRI符合门静脉占位性病变T1加权像中呈腔内等或低信号、质子像及T2加权像中呈条状高信号和增强示充盈缺损影像特征即可诊断为门静脉癌栓^[13]。门静脉癌栓常继发于肝癌,而门静脉血栓的形成通常有严重肝硬化、脾切除或门静脉切除术病史^[14],应注意对二者进行区分。根据癌栓侵犯门静脉的范围可将门静脉癌栓分为4型:I型,癌栓侵犯肝叶或肝段的门静脉分支;II型,癌栓侵犯至门静脉左支或右支;III型,癌栓侵犯至门静脉主干;IV型,癌栓侵犯至肠系膜上静脉^[15]。本例患者腹部MRI提示肝左右叶比例尚可,肝脏无显著缩小,考虑非严重肝硬化。近期无手术史,初次就诊时发现肝占位、门脉主干及左支癌栓呈膨胀性生长,T1低信号,T2高信号,门脉期充盈缺损,考虑为门静脉癌栓,非门静脉血栓。患者疾病进展后癌栓侵犯门静脉左右支、门脉主干及肠系膜上静脉,考虑为IV型门静脉癌栓。

HCC合并门静脉癌栓发生率高,为44.0%~62.2%^[16]。HCC患者一旦出现门静脉癌栓,病情进展迅速,短时间内即可发生肝内外转移、门静脉高压症、黄疸和腹腔积液,中位生存时间仅为2.7~4个月^[17-19]。近年来,国内外研究者针对HCC合并门静脉癌栓的治疗推出多种新技术和新方法,但疗效欠佳。原发肿瘤不可切除、肝功能A级、HCC合并I/II/III型门静脉癌栓者,建议行放疗结合TACE和(或)局部治疗和(或)索拉非尼治疗;合并IV型癌栓者,建议放疗联合系统化疗和(或)索拉非尼治疗。肝功能B级、HCC合并I/II型癌栓者,建议放疗和(或)系统化疗和(或)索拉非尼治疗;合并III/IV型癌栓者建议对症支持治疗^[20],但效果均不十分理想,且证据级别低。目前,索拉非尼仍是唯一公认可延长晚期肝癌患者生存时间的分子靶向药物^[21]。本例患者初诊时为HCC合并III型门静脉癌栓,经TACE+RFA+索拉非尼治疗后快速进展为HCC合并IV型门静脉癌栓,同时肝功能恶化,患者进一步治疗难度较大。

乐伐替尼是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制

剂,除抑制促肿瘤增殖的其他促血管生成因子和致癌信号通路相关酪氨酸激酶外,还可选择性抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体的激酶活性,如VEGF-1、VEGF-2和VEGF-3等^[22,23]。其对部分实体瘤有抗肿瘤活性^[24],已被批准用于局部复发或转移、进展性、放射性碘-难治性分化型甲状腺癌、晚期和(或)转移性肾细胞癌患者的治疗。在HCC的III期临床研究中,乐伐替尼治疗组在疾病进展时间、无进展生存时间和客观缓解率方面均优于索拉非尼组,其抗肿瘤活性强,可使肿瘤体积显著缩小^[25]。虽然与索拉非尼相比,并未发现乐伐替尼在改善总体生存时间的明显优势,但乐伐替尼的抗肿瘤活性较好,如乐伐替尼短时间内可使肿瘤体积缩小,同时使癌栓失活并激化再通,HCC合并IV型癌栓者可从中获益。因此,医务工作者可建议此类患者尝试使用乐伐替尼,并充分向患者介绍乐伐替尼的治疗费用、患者的获益及药物不良反应。本例患者在疾病进展为HCC合并IV型癌栓后加用乐伐替尼,达到肿瘤降期,联合微创治疗后实现肿瘤完全缓解。

HCC合并IV型癌栓者的生存期极短,生活质量严重下降。通过靶向药物治疗可使肿瘤体积快速缩小,实现肿瘤降期,同时联合局部治疗可使患者从中获益。结合本例患者的治疗经过,考虑乐伐替尼治疗HCC的III期临床研究中患者总体生存时间未显著获益,可能与剔除此类患者有关,但仍需进一步前瞻性随机对照试验提供循证医学证据。本例患者在接受乐伐替尼治疗过程中,出现白细胞、血红蛋白和血小板I~II度下降,未予药物干预即自行恢复正常。患者因出现II度蛋白尿伴白蛋白降低和不可耐受的腹胀(由大量腹水导致)而停用乐伐替尼,尿蛋白恢复至阴性,白蛋白恢复至I度下降,腹水显著减少。降低乐伐替尼使用剂量后,患者尚可耐受。此患者目前仍在继续接受治疗。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [4] 英卫东, 刘文斌. 《肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2016年版)》解读[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(7): 815-820.
- [5] Yu JI, Park HC, Jung SH, et al. Combination treatment with transarterial chemoembolization, radiotherapy, and hyperthermia

- (CERT) for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Final results of a prospective phase II trial[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32):52651-52664.
- [6] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):25-34.
- [7] 赵益, 刘涛, 沈象吉, 等. 索拉非尼治疗中晚期肝细胞肝癌的临床分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(8):601-604.
- [8] 王卫东, 范晨, 陆进, 等. 门静脉癌栓的射频治疗[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2016, 22(5):454-456.
- [9] 罗君, 郑家平, 邵国良, 等. 肝动脉化学治疗栓塞联合¹²⁵I粒子植入和索拉非尼治疗肝细胞癌门静脉癌栓的疗效比较[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(4):298-304.
- [10] 韦腾, 叶甲舟, 庞业滨, 等. 肝细胞癌合并不同类型脉管癌栓的手术疗效分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(3):285-291.
- [11] 方主亭, 颜志平, 罗剑钧, 等. 腔内植入I125粒子条联合经肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌合并广泛性门静脉癌栓的疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(2):146-149.
- [12] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政管理局. 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.
- [13] Catalano OA, Choy G, Zhu A, et al. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging[J]. *Radiology*, 2010, 254(1):154-162.
- [14] Cheng S, Chen M, Cai J. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: 2016 edition[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5):8867-8876.
- [15] 程树群, 陈汉, 杨家和, 等. 肝癌门静脉癌栓分型的影像学意义[J]. *中华普通外科杂志*, 2004, 19(4):200-201.
- [16] Zhang ZM, Lai EC, Zhang C, et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Int J Surg*, 2015, 20:8-16.
- [17] Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, et al. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients[J]. *Am J Clin Oncol*, 1998, 21(4):386-391.
- [18] Yang T, Lin C, Zhai J, et al. Surgical resection for advanced hepatocellular carcinoma according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(7):1121-1129.
- [19] Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(2):413-420.
- [20] 全国肝癌合并癌栓诊治研究协作组, 中国肿瘤科相关专家小组. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识2016年版[J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(5):411-416.
- [21] Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4):821-829.
- [22] Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage[J]. *Vasc Cell*, 2014, 6:18.
- [23] Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(3):664-671.
- [24] Yamada K, Yamamoto N, Yamada Y, et al. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8):2528-2537.
- [25] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126):1163-1173.

收稿日期: 2018-08-05

张海娇, 刘晓民, 孙巍, 等. 肝细胞癌伴IV型门静脉癌栓患者经局部及靶向治疗完全缓解1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(1):85-89.