

# 原发性肝癌合并门静脉癌栓治疗近况

谢万桃,彭慈军,熊坤

(遵义医学院附属医院肝胆外科,贵州 遵义 563003)

**摘要:**肝癌包括肝细胞性肝癌胆管细胞性肝癌,门静脉癌栓是影响其预后及引起复发的重要因素。笔者就原发性肝癌合并门静脉癌栓的治疗近况做一综述。

**关键词:**肝癌;门静脉癌栓;治疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.005

## Current status of treatment of primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

XIE Wantao, PENG Cijun, XIONG Kun

(Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

**Abstract:** Liver cancer is divided into hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Portal vein tumor thrombus is an important factor influencing the prognosis and recurrence of HCC. The author makes a summary of the treatment of primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma; Portal vein tumor thrombus; Treatment

原发性肝癌是肝脏恶性肿瘤中最常见的肿瘤,是指发生于肝细胞或肝内胆管细胞的肿瘤,是目前主要致死原因之一,常见恶性肿瘤中肝癌位居世界第5<sup>[1]</sup>。肝癌病人早期临床表现很不典型,通常被发现时大多为中晚期病人。而中晚期病人常常并发门静脉癌栓(PVTT),造成绝大多数肝癌病人预后较差。未经任何治疗的肝癌合并PVTT病人中位生存率仅2.7月<sup>[2]</sup>,目前临床治疗疗效也未能取得重大改善。其治疗方式多种多样,包括手术切除、经肝动脉栓塞化疗(TACE)、经肝动脉灌注化疗(HAIC)、射频消融(RFA)、全身放化疗、靶向治疗、肝移植等治疗。笔者系统综述肝癌合并PVTT的治疗近况。

### 1 PVTT

PVTT是中晚期肝癌常见并发症之一,是影响肝癌预后的重要因素,PVTT形成会加重门脉高压、引起肝内扩散。其形成机制尚不清楚,可能与解剖基础、血流动力学、分子生物基础等多因素有关。随着影像技术、医疗技术发展,PVTT研究学者们有了更多的认识。PVTT根据巴塞罗那分期,归为肝

癌晚期Ⅲ期,日本肝癌小组<sup>[3]</sup>对肉眼可见的PVTT进行分型分为VP<sub>0</sub>~VP<sub>4</sub>,VP<sub>0</sub>:无PVTT;VP<sub>1</sub>:癌栓存在于远端,但不侵犯门静脉2级分支;VP<sub>2</sub>:癌栓存在于门静脉二级分支;VP<sub>3</sub>:癌栓存在于门静脉一级分支;VP<sub>4</sub>:癌栓存在于门静脉主干。程树群等<sup>[4]</sup>和吴东波等<sup>[5]</sup>根据癌栓侵犯门静脉程度将其分为I~IV型,I:累及二级或二级以上门静脉分支;II:累及一级门静脉分支;III:累及门静脉主干IV:累及肠系膜或下腔静脉。根据我国情况通常我们采用程式分型法。

### 2 PVTT的治疗

**2.1 手术治疗** 过去认为肝癌合并PVTT是手术禁忌,通常采取对症支持治疗,但随着科学技术发展及医务人员对疾病的不断认识,手术切除对于PVTT不在是手术禁忌。外科治疗手段对可切除的PVTT病人优点在于可切除其原发病灶,降低门脉高压,减轻其肝脏负担、为后续治疗提供机会。刘玉斌等<sup>[6]</sup>认为手术切除指征应涵盖:(1)病人一般情况好,无严重心肺肾等基础疾病;(2)无远处转移;(3)Child-Pugh评分为A级或B级;(4)剩余肝脏能代偿,可耐受大手术。Yaomaoka等<sup>[7]</sup>对肝癌合并PVTT总结出5种手术方式(1)半肝切除术:原发病灶与PVTT所在门静脉段一同切除;(2)气囊导管

取栓术;(3)全肝血流阻断,门静脉开窗取栓术;(4)切除癌栓所侵犯的门静脉,行门静脉端端吻合术;(5)切除癌栓所侵犯的门静脉,于自体血管脐门静脉主干之间搭桥术。Inoue 等<sup>[8]</sup>、Ban 等<sup>[9]</sup>对于 PVTT 处于 VP3 及 VP4 病人行手术切除其 5 年生存率分别为 39.0% ( $n=20$ )、22.4% ( $n=45$ ),日本肝癌研究小组 Ikai 等<sup>[10]</sup>在 1 021 例病人处于 VP3 或 VP4 行手术切除,其 5 年生存率为 18.3%,Chen 等<sup>[11]</sup>回顾性研究中门静脉处于 VP1-2 ( $n=286$ ) 行手术切除 5 年生存率为 18.1%,VP3-4 病人的 5 年生存率为 0。Shi 等<sup>[12]</sup>回顾性分析 441 例病人行手术切除 1、2、3 年生存率根据分型分别为 I 型:54.87%、33.97%、26.7%; II 型:36.47%、24.97%、16.9%; III 型:25.97%、12.97%、3.7%; IV 型:11.17%、0、0。王志明等<sup>[13]</sup>回顾性分析 335 例肝癌合并 PVTT 病人,其中 273 例行外科手术治疗,其中位生存期为 4.46 个月,结果表明其手术切除安全可行,表明其手术并不是其禁忌。综上所看肝癌合并 PVTT 并不是手术禁忌,对提高病人生存率有一定改善,但是其远期疗效并不是很可观,可能跟病人术前肝功、肿瘤大小、癌栓位置有一定关系。综合国内外文献可以看出肝癌合并 PVTT,其癌栓侵犯在 VP1-2 或 I ~ II 型间 1、2、3、5 年生存率可改善,VP3-4 或 III ~ IV 型病人疗效不一,但其并发症仍然很高,达 32.8% ~ 44.0%<sup>[14]</sup>,因此对于可切除的肝癌合并癌栓的病人,通过提升医疗条件、医疗技术需要进一步提高,减少并发症,获得远期更好的疗效。

**2.2 TACE** 临床上对于不可切除的肝癌合并 PVTT 的病人,TACE 是其中一种主要治疗方式。TACE 是经肝动脉注射栓塞剂、化疗药物来阻断肿瘤血供,杀伤肿瘤细胞,同时也可引起 PVTT 坏死。因 TACE 治疗可引起肝功能衰竭,理论上作为肝癌合并 PVTT 的禁忌证,Min 等<sup>[15]</sup>报道由于其侧枝循环的存在,TACE 治疗 PVTT 就算存在于门静脉主干也是安全可靠的。Luo 等<sup>[16]</sup>将 164 例肝癌合并 PVTT 病人分为 TACE 组和支持治疗组,其 TACE 组较治疗效果优于支持治疗。Paul 等<sup>[17]</sup>采用 TACE (多柔比星 50 mg、顺铂、100 mg、碘化油 10 ~ 20 mL、明胶海绵)治疗 71 例 PVTT 病人,其 1、2 年生存率分别为 60.8%、34.4%,优于支持治疗组。一项大数据 Meta 分析<sup>[18]</sup>包括了 600 例肝癌合并 PVTT 病人,其中 335 例接受 TACE,226 例保守支持治疗,结果表明 TACE 相比保守支持治疗,其 TACE 对于病人一年生存率优于保守治疗组。因此对于不能切

除的肝癌合并 PVTT 病人,TACE 作为姑息性治疗方式是一种十分有效的治疗方式,但是目前对于 TACE 治疗的化疗药物、剂量、稀释浓度、输入速度仍然没有标准化的治疗,因此今后仍需要大量的随机对照试验完善治疗,结合病人预后及治疗后可能出现的并发症制定相应的规范化治疗。

**2.3 放射治疗** 因为正常肝脏对放射剂量较低,而肝癌合并 PVTT 放射治疗所需剂量又远远高于正常肝脏所耐受剂量,造成其放疗效果明显受限,随着放射技术从二维到三维多维的发展,可以提高病灶区域的放射剂量,杀伤其肿瘤细胞同时又可以最大程度保护正常肝脏,突破了这一难题。目前临床上放疗方式主要包括外放疗与内放疗。临床上目前广为应用的有三维适形放射治疗(3DCRT)、图像引导放射治疗(IGRT)、调强放射治疗(IMRT)等精准放射治疗。Kamiyama 等<sup>[19]</sup>对 HCC 合并 PVTT 病人行随机对照试验分为放疗组与保守治疗组的 1、3、5 年生存率分别为 86.2%、43.5%、34.8%; 39.0%、13.1%,其放疗组优于保守治疗组,且术后病理证实 83.3% 癌栓已经完全坏死。Toya 等<sup>[20]</sup>将 38 例病人行 3DCRT 治疗,其中位生存期为 9.6 月,结果表明其可延长肝癌合并 PVTT 病人生存期。Kim 等<sup>[21]</sup>针对不可切除的肝癌合并 PVTT 病人行 3DCRT 放射治疗,病人中位生存期为 12.9 月,认为其有一定效果。Huang 等<sup>[22]</sup>报道采用 3DCRT 或 IMRT 治疗 326 例病人,其中位生存期约为 13 月。Rim 等<sup>[23]</sup>报道 45 例肝癌合并 PVTT 病人采用 3DCRT 治疗,其中位生存期约 16.7 月。可见放射治疗对于肝癌合并 PVTT 病人与未经任何治疗的病人中位生存期 2 ~ 4 月相比都有一定的效果,但是目前并没有明确的剂量用于规范化治疗肝癌合并 PVTT,因此还需要长期大量的随机对照试验来制定规范化的放射治疗,同时需要个体化治疗。

**2.4 局部消融治疗** 目前局部消融治疗小肝癌或作为肝移植前期治疗已有相关的治疗指南,目前临床上采用的方法有:化学消融(如无水乙醇注射消融)、射频消融、高强度聚焦超声消融等。各种消融治疗方法均是使肿瘤细胞及癌栓坏死。何秀婷等<sup>[24]</sup>回顾性分析 97 例小肝癌病人行手术切除与射频消融治疗共随访满 2 年的病人有 63 例(手术切除 34 例,射频 29 例),疗效比较表明具有相同治疗效果。因此对于小肝癌合并 PVTT 的病人射频治疗与手术切除也可以做一定的相应的研究,在一定程度上对某些病人可以采用射频消融替代手术治疗的一种较为理想的治疗方法;葛乃建等<sup>[25]</sup>将 15 例

病人行经皮穿刺射频消融治疗 PVTT,结果表明其可行性,可以作为相应肝癌合并 PVTT 的治疗手段;Zheng 等<sup>[26]</sup>回顾性分析 134 例肝癌合并 PVTT 病人行 TACE 联合 RFA 治疗,其中位生存期约 29.5 月,表明其 RFA 可延长病人生存期;总体上讲局部消融治疗肝癌合并 PVTT 的病人其短时间可取得一定疗效,但短期内可出现癌栓再次形成的可能,虽然可以多次重复,但是可能因多次治疗造成其伴行的门静脉损伤。因此临床应用仍需做大量进一步的研究。

**2.5 靶向治疗** 靶向治疗是在细胞分子水平上,针对相应位点(可以是癌组织细胞内部的一个蛋白,也可以是一个基因片段)来设计相应治疗的药物,从而使肿瘤发生特异性死亡,对正常组织细胞没有影响。目前研究肝癌合并 PVTT 较为热点的药物是索拉菲尼,它是一种通过抑制 RAF 激酶的活性,从而阻断 RAS/RAF/MEK/ERK 信号传导通路,直接抑制肿瘤细胞增殖,同时通过抑制其与新生血管生成和肿瘤发生发展有关的酪氨酸激酶受体的活性,影响新生血管生成,间接起到抗肿瘤的作用。

欧美国家 SHARP 研究<sup>[27]</sup>将病人随机分为安慰剂组和索拉菲尼组,共纳入 602 例病人,两组分别为 299 例和 303 例。其研究表明索拉菲尼组和安慰剂组总生存期分别为 10.7 月和 7.9 月,至进展时间分别为 5.5 月和 2.8 月,结果表明索拉菲尼治疗晚期肝癌病人可延长其生存期。Cheng 等<sup>[28]</sup>研究在亚洲进行的一项多中心、Ⅲ期临床研究,共纳入 226 例病人按 2:1 随机分为索拉菲尼组(150 例)和安慰剂组(76 例),结果表明其总生存期分别为 6.5 月和 4.2 月,至症状进展时间为 2.8 月与 1.4 月,同样说明了其索拉菲尼组疗效优于其安慰剂组。Kumar 等<sup>[29]</sup>报道 2 例肝癌合并 PVTT 的病人行索拉菲尼治疗后 12 月和 10 月后其癌栓消失,肿块直径变小,随后行手术切除分别随访 12 月及 16 月未见复发。Kim 等<sup>[30]</sup>回顾性分析 30 例肝癌合并 PVTT 病人行索拉菲尼治疗,结果表明其总生存期和进展时间分别为 3.1 月和 2 月,提示其单药治疗效果虽然差,但是其进一步研究是有必要的。可见索拉菲尼对肝癌合并 PVTT 可延长其生存时间,可作为不能行手术治疗的首选药物,靶向治疗是目前抗肿瘤治疗的研究热点,对于肝癌合并 PVTT 索拉菲尼虽可延长其生存时间,但其远期生存率也并不是很可观,仍然需要大量临床研究发现新的靶向点。癌组织中存在广泛表达的致癌性 mircoRNAs,目前以 miRNAs 为靶向治疗大多为单一 miRNA,最近我国第二军医

大学东方肝胆医院及国家肝癌研究人员 Li 等<sup>[31]</sup>建立了一种能够同时干扰多种致癌性 mircoRNAs 功能从而影响多种癌症信号传导途径的肿瘤治疗新策略,该策略克服了针对单一 miRNA 治疗缺陷,在肝癌治疗上取得了重大突破,同时本策略可为其他肿瘤提供借鉴。

**2.6 综合治疗** 随着医学技术的发展,肝癌合并 PVTT 治疗措施各种各样,大多对其延长其生存时间均有一定效果,但都未能达到学者们的理想目标,因此临床上也采用了多种模式联合治疗,并取得较单一治疗更好的效果。Peng 等<sup>[32]</sup>回顾性分析将 126 例肝癌合并 PVTT 病人分为手术切除联合 TACE 组及单一手术切除组,结果表明联合组中位生存期为 13 个月及 1、3、5 年生存率分别为 50.9%、33.8%、20.1%,单一手术切除中位生存期为 9 个月,1、3、5 年生存率分别为 33.3%、17.0%、8.5%,二者统计学分析有统计学意义,表明其联合组优于其单一手术切除。START 研究<sup>[33]</sup>将全球 31 家中心共 192 例病人,其中中国有 7 例行索拉菲尼联合 TACE 治疗,其无进展期约达 13 个月,至进展时间约 14 个月。王高卿等<sup>[34]</sup>对比分析 78 例病人(41 例索拉菲尼联合 TACE,37 例 TACE),其联合组和单纯 TACE 组疾病进展时间为 6 个月和 5 个月,总生存时间分别为 19 个月及 15 个月,表明联合组优于单纯 TACE 组。Zheng 等<sup>[26]</sup>将 134 例肝癌合并 PVTT 病人行 TACE + RFA 治疗,其中位生存期明显延长,约 29.5 个月。俞初爱等<sup>[35]</sup>回顾性分析 68 例病人,将其分为联合组(手术切除 + TACE = 50 例)和索拉菲尼组(18 例),联合组中门静脉二级及二级以上分支受侵犯和一级分支受侵犯总生存期分别为 16 个月和 12 个月,索拉菲尼组总生存期为 9 个月,表明其联合组优于其单纯索拉菲尼组。这些研究可以看出多学科综合治疗明显延长病人生存期,相比单一治疗有更好的疗效,多种治疗方式联合治疗此病对病人预后有利。

### 3 小结

原发性肝癌恶性程度高,是造成死亡主要肿瘤之一,在我国仅次于肺癌,位居第 2 位,其中就有 62.2% ~ 90.2% 的病人合并 PVTT,其治疗方式虽然多种多样,均有不同程度对病人生存时间有一定改善,但不是非常可观。全国肝癌合并癌栓诊治研究协作组在 2016 年 5 月 1 日形成了肝癌合并 PVTT 多学科诊治专家共识,但其循证级别低<sup>[36]</sup>。肝癌合并 PVTT 病人,对于病灶单一,癌栓侵犯范围在二级及二级以上分支或一级分支,首

选手术治疗,同时术后可联合栓塞化疗,对于侵犯门静脉主干,根据病人病灶情况,可考虑手术治疗或介入、射频治疗,若下腔静脉或肠系膜受侵犯的,通常采用对症支持治疗,总的来说手术治疗目前是治疗肝癌合并PVTT的主要治疗方案,虽然我国形成了相关专家共识,但是总的来说肝癌合并门静脉癌栓的病人其预后与生存仍然是一个非常棘手的问题。多学科、多模式治疗是其一个必然的趋势,对于未来肝癌合并PVTT的病人的治疗,需要从肝癌合并PVTT的各种基因、分子等机制深入研究,通过大量的基础研究及随机对照试验寻找更多更有效的治疗方案,从而改善其预后及远期生存率。

### 参考文献

- [1] EL-SERAG HB. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(12):1118-1127.
- [2] TAKIZAWA D, KAKIZAKI S, SOHARA N, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: clinical characteristics, prognosis, and patient survival analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(11):3290-3295.
- [3] KATAGIRI S, YAMAMOTO M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus[J]. *Surg Today*, 2014, 44(2):219-226.
- [4] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 癌栓分型对肝细胞性肝癌合并门静脉癌栓治疗及预后的指导意义[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(1):3-5.
- [5] 吴东波, 黄顺荣, 吴鸿根. 肝细胞癌合并门脉癌栓的形成分型与手术治疗进展[J]. *中国临床新医学*, 2009, 2(10):1110-1113.
- [6] 刘宇斌, 简志祥, 区金锐, 等. 原发性肝癌合并门静脉癌栓的外科治疗方式选择[J]. *中华外科杂志*, 2005, 43(7):436-438.
- [7] YAMAOKA Y, KUMADA K, INO K, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma (HCC) with direct removal of tumor thrombi in the main portal vein[J]. *World J Surg*, 1992, 16(6):1172-1176.
- [8] INOUE Y, HASEGAWA K, ISHIZAWA T, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Surgery*, 2009, 145(1):9-19.
- [9] BAN D, SHIMADA K, YAMAMOTO Y, et al. Efficacy of a hepatectomy and a tumor thrombectomy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus extending to the main portal vein[J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(11):1921-1928.
- [10] IKAI I, ITAI Y, OKITA K, et al. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer[J]. *Hepato Res*, 2004, 28(1):21-29.
- [11] CHEN XP, QIU FZ, WU ZD, et al. Effects of location and extension of portal vein tumor thrombus on long-term outcomes of surgical treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(7):940-946.
- [12] SHI J, LAI EC, LI N, et al. A new classification for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, 18(1):74-80.
- [13] 王志明, 胡宽, 陶一明. 伴门静脉癌栓的原发性肝癌外科治疗: 附335例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(7):928-932.
- [14] SHI J, LAI EC, LI N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8):2073-2080.
- [15] MIN L J, KUK JB, JIN LY, et al. Survival outcomes of hepatic resection compared with transarterial chemoembolization or sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2016(1):160-167.
- [16] 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.
- [17] PAUL SB, GAMANAGATTI S, SREENIVAS V, et al. Trans-arterial chemoembolization (TACE) in patients with unresectable Hepatocellular carcinoma: Experience from a tertiary care centre in India[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2011, 21(2):113-120.
- [18] LENG JJ, XU YZ, DONG JH. Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis[J]. *ANZ J Surg*, 2016, 86(10):816-820.
- [19] KAMIYAMA T. Efficacy of preoperative radiotherapy to portal vein tumor thrombus in the main trunk or first branch in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2007, 12(5):363-368.
- [20] TOYA R, MURAKAMI R, BABA Y, et al. Conformal radiation therapy for portal vein tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2007, 84(3):266-271.
- [21] KIM JY, YOO EJ, JANG JW, et al. Hypofractionated radiotherapy using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8:15.
- [22] HUANG YJ, HSU HC, WANG CY, et al. The treatment responses in cases of radiation therapy to portal vein thrombosis in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(4):1155-1163.
- [23] RIM CH, YANG DS, PARK YJ, et al. Effectiveness of high-dose three-dimensional conformal radiotherapy in hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(8):721-729.
- [24] 何秀婷, 高普均, 徐宝达, 等. 手术切除与射频消融治疗小肝癌的疗效比较[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(8):585-587.
- [25] 葛乃建, 杨业发, 申淑群, 等. 经皮穿刺射频消融治疗门静脉癌栓15例[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23(10):883-886.
- [26] ZHENG JS, LONG J, SUN B, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation can improve survival of patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: extending the indication for ablation[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(6):e253-e263.
- [27] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.