

## ·综述 General review·

## 原发性肝癌合并门静脉癌栓的治疗进展

任海涛, 李任飞, 王月东

【摘要】近年来,随着以肝功能损害程度、肿瘤直径大小和其他相关因素为背景的肝癌各种治疗方法出现,治疗效果评价也逐渐转向以循证医学的模式。目前临床对于肝癌合并门静脉癌栓的治疗方法较多,然而单一治疗方法效果较差,中位生存期较低,合理的治疗原则一直尚未建立。本文通过综述肝癌合并门静脉癌栓的最新治疗进展,以便为临床治疗提供有效参考。

【关键词】原发性肝癌; 门静脉癌栓; 治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-11-0965-04

Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus REN

Hai-tao, LI Ren-fei, WANG Yue-dong. Department of Vascular Intervention, the Fourth Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang Province 150001, China

Corresponding author: LI Ren-fei, E-mail: li\_rf@163.com

【Abstract】Traditionally, the clinical therapeutic scheme for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombus has been based on the degree of liver function damage, the size of tumor and other relevant factors. Recently, the therapeutic design has tuned to the evidence-based model. There are many therapeutic means to deal with hepatocellular carcinoma complicated by portal vein tumor thrombus. However, the use of single therapeutic means has poor curative effect and shorter median survival time. In addition, a reasonable therapeutic principle has not established yet. This paper aims to make a comprehensive review concerning the recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in order to provide useful reference for clinical practice. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 965-968)

【Key words】hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; treatment

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的恶性肿瘤之一。目前治疗策略较多,有效控制了肝内和肝外病变的进展,改善了患者的预后。然而,对于合并门静脉癌栓(PVTT)的肝癌患者,预后仍不佳,病死率远高于无癌栓的肝癌患者,如不进行治疗干预,中位生存期平均为 2.7 ~ 4.0 个月<sup>[1]</sup>。虽然目前关于肝癌合并 PVTT 的治疗方法较多,然而合理的治疗方案一直未被制定,大都是建立在试验研究的基础上。本文通过对近年来关于肝癌合并 PVTT 的相关文献进行总结,对相关研究进展进行综述,以便为临床治疗方案的制订提供参考依据。

## 1 PVTT 的分型

目前逐渐被接受的分型方式是根据癌栓侵犯门静脉的部位不同将癌栓分为 I ~ IV 型: I 型是指癌栓累及二级及二级以上门静脉分支; II 型是指癌栓累及一级门静脉分支; III 型是指癌栓累及门静脉主干; IV 型是指癌栓累及肠系膜上静脉或下腔静脉<sup>[2-3]</sup>。癌栓分型的制定对评估患者病程进展、治疗方案的选择及预后的评价提供了较为科学的依据和指导,使临床治疗方案的选择更加规范化。

## 2 PVTT 的治疗

### 2.1 手术治疗

肝癌根治性切除联合 PVTT 取栓术是治疗肝癌合并 PVTT 最有效的方法之一,也是目前最有可能达到治愈的方法。Shi 等<sup>[4]</sup>报道 406 例肝癌合并 PVTT 患者行手术切除,术后 1、3 年总生存率分别

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.11.022

作者单位: 150001 黑龙江 哈尔滨医科大学附属第四医院介入血管科

通信作者: 李任飞 E-mail: li\_rf@163.com

为 34.4%、13.0%，提出 I 型 PVTT 患者选择手术切除可以取得较好疗效。Shi 等<sup>[3]</sup>回顾 441 例肝癌合并 PVTT 行手术切除治疗的患者，发现 I ~ IV 型癌栓患者术后 3 年生存率分别是 26.7%、16.9%、3.7% 和 0，提出 I 型和 II 型癌栓应积极施行手术治疗，但对于 III 型和 IV 型癌栓手术治疗效果较差。Peng 等<sup>[5]</sup>回顾性分析了 201 例肝癌合并 PVTT 初始治疗选择手术切除的患者，术后 1、3、5 年的整体生存率分别为 42%、14.1% 和 11.1%，通过多因素分析显示 PVTT 类型和初始治疗方式是影响整体生存率的重要因素。虽然肝癌切除联合 PVTT 取出术日趋成熟，术后病死率有所改善，但并发症发生率仍高达 32.8% ~ 44.0%<sup>[4,6]</sup>，因此手术技术及医疗条件还有待进一步提高。

## 2.2 化疗

**2.2.1 全身静脉化疗** 肝癌晚期患者由于癌细胞对于传统化疗药物产生了较高耐药性，且药物毒性大及多数患者肝功能差，因此传统化疗模式有效率较低，大多数学者不予认可。但 Nagano 等<sup>[7]</sup>对 102 例肝癌合并门静脉主要分支及其以上癌栓患者行干扰素- $\alpha$  联合 5-氟尿嘧啶 2 个周期以上化疗，结果显示有效率达 39.2%，仅 7.9% 的患者无效。Kasai 等<sup>[8]</sup>报道了 59 例中晚期肝癌合并 PVTT 患者联合使用 5-氟尿嘧啶和聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗的效果，24 个月累积生存率为 44%，中位生存期达 29.9 个月，并无严重并发症和治疗相关的死亡出现。对于这一化疗方案取得的疗效值得关注，但尚需大量临床研究进一步验证。

**2.2.2 灌注化疗** 灌注化疗是指通过插管至胃十二指肠动脉或胃网膜右静脉埋置肝动脉或门静脉化疗泵，对肿瘤或癌栓行局部化疗药物灌注或栓塞，取得了较好的效果。Choti 等<sup>[9]</sup>对研究组 32 例肝癌合并 PVTT 患者行 TACE 联合经皮肝穿刺门静脉化疗 (PVC)，对照组 27 例患者仅行 TACE 治疗，结果显示研究组和对照组 PVTT 消失及缩小率分别为 68.8% 和 22.2%，3 年生存率分别为 39.1% 和 20.5%，表明双灌注栓塞化疗对于肝癌合并 PVTT 患者的治疗要优于单纯 TACE 治疗。Zhang 等<sup>[10]</sup>将 97 例肝癌合并 PVTT 行手术切除的患者随机分成 TACE 组、PVC 组及 TACE-PVC 组，结果显示 TACE-PVC 组 1、2、3 年累积生存率明显高于 TACE 组及 PVC 组。

## 2.3 TACE

TACE 被公认为肝癌合并 PVTT 患者诸多治疗中较有效的方法之一。Luo 等<sup>[11]</sup>将 164 例肝癌合并

PVTT 患者分成 TACE 组和保守治疗组，结果显示 TACE 组疗效明显优于保守治疗组，TACE 组 1、2 年的生存率分别为 30.9% 和 9.2%。Schwarz 等<sup>[12]</sup>提出对于无法手术切除的中晚期肝癌合并 PVTT 患者行 TACE 仍是标准治疗手段，但把门静脉主干癌栓 (MPVTT) 排除在治疗范围之外。然而，Kim 等<sup>[13]</sup>报道了 110 例肝癌合并 MPVTT 患者行 TACE 和肝动脉灌注化疗 (TACI) 的疗效和安全性，二者病死率是接近的，TACE 组中位生存期为 14.9 个月，而 TACI 组为 4.4 个月，提出对于存在门静脉侧支循环的肝癌合并 PVTT 患者行 TACE 也是安全有效的。近期，Niu 等<sup>[14]</sup>对 150 例肝癌合并 PVTT 患者中的 115 例行 TACE 治疗，另外 35 例行保守治疗，结果显示 TACE 组不同类型 PVTT 亚组较保守组生存时间更长，I ~ IV 型 PVTT 患者的整体中位生存期分别为 12、8.3、5 个月和 2.43 个月。认为对于肝癌合并 PVTT 行 TACE 治疗更应该注重患者的个体化，若患者肝功能储备良好、无腹水及门静脉侧支循环形成，即使是 III 型、IV 型 PVTT 也是可行 TACE 治疗的，还应注意对于存在动脉-门静脉瘘的患者行超选择栓塞或不栓塞，以防术后出现严重并发症。

## 2.4 放射治疗

放射治疗是肝癌合并 PVTT 患者的有效治疗方法之一，尤其对于门静脉主干完全堵塞的患者是一种较好的治疗方式。放疗方式总体可分为 2 种：外放射治疗和内放射治疗。外放射治疗中以三维适形放射治疗 (3D-CRT) 较常用并取得较好效果。Zeng 等<sup>[15]</sup>对 136 例肝癌合并门静脉和 (或) 下腔静脉癌栓患者进行放疗，结果显示 41 例患者癌栓完全缓解，36 例患者癌栓部分缓解，中位生存期 9.7 个月，1 年生存率为 31.8%。Yoon 等<sup>[16]</sup>报道了 412 例肝癌合并 PVTT 行 TACE 和 3D-CRT 联合治疗的患者，中位生存期 10.6 个月，1、2 年生存率分别为 42.5% 和 22.8%，提出放疗对于肝癌合并 PVTT 患者是安全有效的。<sup>125</sup>I 粒子因其具有短距离照射、不良反应小及可持续放射治疗等优点成为内放射治疗常用方式之一。翁志成等<sup>[17]</sup>将 58 例肝癌合并 PVTT 患者中 26 例归为治疗组，行 TACE 联合 <sup>125</sup>I 粒子治疗，另外 32 例为对照组行单一 TACE 治疗，结果显示中位生存期分别是 15.5 个月和 7.5 个月，提出 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗可明显延长肝癌合并 PVTT 患者的生存期。胡鸿涛等<sup>[18]</sup>对 23 例肝癌合并 II 型或 III 型 PVTT 患者行 TACE 和 <sup>125</sup>I 粒子联合治疗，3、6、12 个月整体生存率分别为 91.3%、69.6%、60.9%，中位生

存期为 18 个月。

## 2.5 局部消融治疗

局部消融治疗具有高效、快速、可重复性强的特点,可直接作用于肿瘤及其周围组织,目前临床应用较多。Yamamoto 等<sup>[19]</sup>对 50 例肝癌合并 PVTT 患者在 TACE 治疗后 1 ~ 2 周行无水乙醇注射 (PEI) 治疗, 癌栓部分和完全坏死率达到 90%。Hirooka 等<sup>[20]</sup>对 20 例肝癌合并 PVTT 患者采用射频消融 (RFA) 联合 TACE 治疗, 结果显示疗效明显优于单纯行 TACE 治疗的患者, 中位生存期达 953 d。另外, 激光消融治疗 (LA)、高强度聚焦超声治疗 (HIFU) 在 PVTT 的治疗中也取得了较好效果。局部消融治疗 PVTT 在术后较短时间内可获得很好的疗效, 但短期内可出现癌栓再次形成的可能, 虽具有可重复操作性, 但是也增加了损伤与门静脉伴行胆管的风险。

## 2.6 与门静脉支架植入术相关治疗

门静脉支架植入术 (PTPVS) 目前主要应用于未发生远处广泛转移的肝癌合并 MPVTT 患者。支架植入后可使闭塞的门静脉局部再通, 增加了肝脏的门静脉供血, 同时也为 TACE、3D-CRT、<sup>125</sup>I 粒子等其他治疗争取了机会。Zhang 等<sup>[21]</sup>报道了 58 例肝癌合并 MPVTT 行 PTPVS 联合 TACE 治疗的患者, 支架中位通畅时间达  $(639 \pm 310)$  d, 中位生存期为  $(113 \pm 27)$  d, 提出 PTPVS-TACE 可以有效控制肝癌侵犯门静脉主干。Zhang 等<sup>[22]</sup>后续报道了 45 例肝癌合并 MPVTT 患者, 所有患者行 PTPVS-TACE 后, 16 例 (A 组) 接受 3D-CRT 治疗, 另外 29 例 (B 组) 未接受放疗, 支架平均通畅时间分别是  $(475 \pm 136)$  d 和  $(199 \pm 61)$  d, 360 d 累积生存率分别为 32.5% 和 6.9%, 表明 PTPVS-TACE-3D-CRT 序贯治疗是肝癌合并 MPVTT 的有效治疗方法。近期, Wu 等<sup>[23]</sup>回顾性分析了 106 例肝癌合并 MPVTT 患者, 所有患者行 PTPVS-TACE 后, 56 例行 MPVTT 内植入 <sup>125</sup>I 粒子条 (A 组), 其余 50 例未行 <sup>125</sup>I 粒子条治疗 (B 组), 结果显示 A 组比 B 组有较高的中位生存期 (335 d 比 146 d), 支架平均通畅时间分别是 400 d 和 190 d, 提出 PTPVS-TACE 联合 <sup>125</sup>I 粒子条植入治疗可提高肝癌合并 MPVTT 患者的生存率。

## 2.7 分子靶向药物的应用

近年来广大学者对肝癌患者的药物治疗进行了深入研究, 其中分子靶向药物逐渐成为研究热点, 目前应用于治疗肝癌的药物主要有索拉非尼。Llovet 等<sup>[24]</sup>在采取多中心、双盲及随机对照的 III 型

临床研究发现索拉非尼治疗组较安慰组明显延长患者中位生存期。Irtan 等<sup>[25]</sup>报道了 2 例肝癌合并 PVTT 患者服用索拉非尼的治疗效果, 患者在服用药物 10 ~ 12 个月后肝癌癌灶明显缩小, PVTT 消失, AFP 恢复至正常值, 后通过手术顺利切除癌灶。索拉非尼的应用为晚期肝癌患者的治疗带来了希望, 同时也为肝癌合并 PVTT 患者其他治疗方法的应用创造了机会。

## 2.8 综合治疗

虽然肝癌合并 PVTT 的治疗方法较多, 但是单一的治疗方法还是难以达到较理想的效果。目前临床上多采用多种方法联合模式应用于肝癌合并 PVTT 患者的治疗并取得较好疗效。Peng 等<sup>[26]</sup>将 126 例肝癌合并 PVTT 患者随机分为手术切除联合 TACE 治疗组 (TACE 组) 和单一手术切除组 (对照组), 结果显示 TACE 组和对照组的中位期生存期分别为 13 个月和 9 个月, 5 年生存率分别为 21.5% 和 8.5%。此外, Tang 等<sup>[27]</sup>将 371 例肝癌合并 PVTT 患者分为放疗组和手术组, 在放疗或手术后均行 TACE 治疗, 结果显示两者中位生存期分别是 12.3 个月和 10 个月, 3 年整体生存率分别是 19.9% 和 13.6%。对于目前肝癌合并 PVTT 患者的治疗, 随着发病机制研究的深入及新技术的应用, 采取多学科及多种方法联合治疗已成为必然趋势, 治疗过程中更应该注重患者的个体化治疗, 只有采取合理的联合方式才能更好的延长患者生存期。

综上所述, 目前虽然对于肝癌合并 PVTT 的形成机制进行了广泛研究, 但治疗效果仍然不佳, 尚需进一步探索。肝癌合并 PVTT 由于发生率高、早期检出率低、手术切除率低及术后易复发等因素, 仍是临床面临的一道难题。在今后的的研究中, 应注重提高早期 PVTT 的检出率以便提高手术切除率, 对于无法手术切除或术后复发的患者更应注重采取多学科、多方法的联合治疗模式。治疗方案应有针对性, 因人而异, 为患者选择合理治疗方案以提高治疗疗效并改善预后。

## [参考文献]

- [1] Lau WY, Lai EC, Yu SC. Management of portal vein tumor thrombus [M]//Wy L ed. Hepatocellular carcinoma. Singapore: World Scientific Publishing Co, 2008: 1 - 24.
- [2] Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein [J]. Hepatogastroenterology,

- 2007, 54: 499 - 502.
- [3] 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: 74 - 80.
- [4] Shi J, Lai EC, Li N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17: 2073 - 2080.
- [5] Peng ZW, Guo RP, Zhang YJ, et al. Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. Cancer, 2012, 118: 4725 - 4736.
- [6] Yoshidome H, Takeuchi D, Kimura F, et al. Treatment strategy for hepatocellular carcinoma with major portal vein or inferior vena cava invasion: a single institution experience[J]. J Am Coll Surg, 2011, 212: 796 - 803.
- [7] Nagano H, Wada H, Kobayashi S, et al. Long-term outcome of combined interferon- $\alpha$  and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis [J]. Oncology, 2011, 80: 63 - 69.
- [8] Kasai K, Ushio A, Kasai Y, et al. Therapeutic efficacy of combination therapy with intra - arterial 5 - fluorouracil and systemic pegylated interferon  $\alpha$ -2b for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion [J]. Cancer, 2012, 118: 3302 - 3310.
- [9] Choti MA, Geschwind JF. Preoperative sequential TACE and PVE to increase resectability in the cirrhotic patient with HCC [J]. Gastrointest Cancer Res, 2008, 2: 47 - 48.
- [10] Zhang HH, Sun SB, Han CJ, et al. A 3-year-follow-up study on the prognosis of 'two-route chemotherapy' on liver Cancer patients with portal vein tumor thrombus[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2012, 33: 1181 - 1183.
- [11] 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: 413 - 420.
- [12] Schwarz RE, Abou-Alfa GK, Geschwind JF, et al. Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular Cancer: expert consensus statement[J]. HPB (Oxford), 2010, 12: 313 - 320.
- [13] Kim JH, Yoon HK, Kim SY, et al. Transcatheter arterial chemoembolization vs. chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29: 1291 - 1298.
- [14] Niu ZJ, Ma YL, Kang P, et al. Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new classification[J]. Med Oncol, 2012, 29: 2992 - 2997.
- [15] Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. Prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein or inferior vena cava tumor thrombi receiving external - beam radiation therapy[J]. Cancer Sci, 2008, 99: 2510 - 2517.
- [16] Yoon SM, Lim YS, Won HJ, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82: 2004 - 2011.
- [17] 翁志成, 杨维竹, 江娜, 等. CT引导下<sup>125</sup>I放射性粒子植入治疗肝癌门静脉癌栓的疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 535 - 539.
- [18] 胡涛涛, 黎海亮, 郭晨阳, 等. <sup>125</sup>I粒子植入联合动脉化学栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓 [J]. 中华放射学杂志, 2012, 46: 552 - 556.
- [19] Yamamoto K, Masuzawa M, Kato M, et al. Evaluation of combined therapy with chemoembolization and ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Semin Oncol, 1997, 24: S6 - 50.
- [20] Hirooka M, Koizumi Y, Kisaka Y, et al. Mass reduction by radiofrequency ablation before hepatic arterial infusion chemotherapy improved prognosis for patients with huge hepatocellular carcinoma and portal vein thrombus[J]. Am J Roentgenol, 2010, 194: 221 - 226.
- [21] 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.
- [22] Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus; treatment with 3 - dimensional conformal radiotherapy after portal vein stenting and transarterial chemoembolization[J]. Cancer, 2009, 115: 1245 - 1252.
- [23] Wu LL, Luo JJ, Yan ZP, et al. Comparative study of portal vein stent and TACE combined therapy with or without endovascular implantation of iodine-125 seeds Strand for treating patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein tumor thrombus [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2012, 20: 915 - 919.
- [24] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378 - 390.
- [25] Irtan S, Chopin-Laly X, Ronot M, et al. Complete regression of locally advanced hepatocellular carcinoma induced by sorafenib allowing curative resection[J]. Liver Int, 2011, 31: 740 - 743.
- [26] Peng BG, He Q, Li JP, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus [J]. Am J Surg, 2009, 198: 313 - 318.
- [27] Tang QH, Li AJ, Yang GM, et al. Surgical resection versus conformal radiotherapy combined with TACE for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a comparative study[J]. World J Surg, 2013, 37: 1362 - 1370.

(收稿日期:2013-06-14)

(本文编辑:俞瑞纲)