

·综述 General review·

门静脉癌栓分型对肝细胞性肝癌治疗方法的选择及患者预后的影响

贾中芝, 顾晓诚, 蒋国民

【摘要】 门静脉癌栓(PVTT)是肝细胞性肝癌(HCC)患者常见的肿瘤晚期征象,预后差。目前,PVTT的分型方法有日本的VP分型和东方肝胆分型(程氏分型),两者在PVTT分型方面有一定的区别。患者的预后与PVTT的类型存在相关性:I₀型PVTT患者预后最好,而IV型PVTT患者预后最差;不同类型的PVTT限制了治疗方式的选择,应根据PVTT的类型选择最佳的治疗方案,最大程度地控制肿瘤,使患者受益。

【关键词】 肝细胞肝癌; 门静脉癌栓; 分型; 预后

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-10-0944-04

The application of portal vein tumor thrombus classification in selecting therapeutic method for HCC patients and in estimating the prognosis JIA Zhongzhi, GU Xiaocheng, JIANG Guomin. *Department of Vascular Intervention, The Affiliated Changzhou Municipal No.2 People's Hospital with Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu Province 213003, China*

Corresponding author: JIANG Guomin, E-mail: jgm916@163.com

【Abstract】 Portal vein tumor thrombus (PVTT) is a common finding in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC), and the presence of PVTT usually indicates a poor prognosis. At present, two PVTT classifications are adopted in clinical practice; they are VP classification of Japan and eastern hepatobiliary classification (Cheng's classification). There are some differences in PVTT classification between the above two typing criterion. Certain correlation exists between patient's prognosis and PVTT typing; for example, PVTT of type I₀ carries the best prognosis, while PVTT of type IV indicates the worst prognosis. The choice of treatment plan is limited by the type of PVTT for a given patient. Therefore, the optimal therapeutic regimen should be formulated based on the type of PVTT in order to control HCC and to benefit the patient. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 944-947)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; classification; prognosis

门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)在肝细胞癌(HCC)患者中的发生率高达44%~62.2%^[1],一旦出现PVTT,患者病情发展迅速,短时间内即可发生肿瘤肝内外转移、门静脉高压、上消化道出血、腹水等。此类患者的中位生存时间较无PVTT的患者明显缩短(2~4个月和10~24个月)^[2-3]。PVTT是公认的HCC患者预后不良的危险因素^[4]。PVTT被认为是肝移植的禁忌证之一,且一般不能

外科手术治愈,PVTT导致的门静脉完全阻塞被认为是TACE的禁忌证^[5-6]。由于PVTT的治疗手段有限、疗效及预后差,所以,PVTT患者成了HCC治疗的难点。

目前,针对PVTT的治疗方法主要包括以下几种:外科切除^[1]、TACE^[5]、TACE联合¹²⁵I粒子^[7]、RFA^[5]、放疗^[8]、珈玛刀^[9]、局部无水乙醇注射(PEI)^[5]、钇-90(⁹⁰Y)微球栓塞^[10]、激光消融(LA)、索拉非尼治疗等^[11],但以上治疗方法适应证不尽相同、疗效不一^[12],并且尚无循证医学证据证明哪种治疗方法更优,所以针对PVTT的治疗方案仍存在较大的争议^[13-15]。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.10.020

作者单位:213003 江苏常州 南京医科大学附属常州市第二人民医院介入血管科

通信作者:蒋国民 E-mail: jgm916@163.com

近年来,越来越多的研究证实不同类型的PVTT与患者预后密切相关^[12,16-18]。有研究对PVTT进行了分型;同时,也出现了以PVTT类型为基础来选择治疗方法的研究报道。本文就目前PVTT的分型及其对治疗方式的选择和预后的影响进行总结,以期明确PVTT类型与治疗方式的选择及预后的关系。

1 PVTT 的分型

到目前为止,有日本的VP分型和东方肝胆分

型(又称程氏分型)两种分型方法。2003年,日本肝癌研究协会根据PVTT的临床特征、影像学表现、病理发现及手术结果将PVTT分为5型(VP0~VP4)^[19],用于指导PVTT的治疗;2007年,东方肝胆外科医院的程树群教授根据PVTT累及门静脉的范围将PVTT分为5型(I₀~IV)^[20],此分型方法为东方肝胆分型,两种分型的详细内容及对比详见表1。

两种分型均是以癌栓累及门静脉的范围为主要依据;而主要区别有如下:①VP分型未涉及显微

表1 VP分型和东方肝胆分型的对比

分型方法	VP0型和I ₀ 型	VP1型和I型	VP2型和II型	VP3型和III型	VP4型和IV型
VP分型	PV内无癌栓	累及三级及以上PV	累及二级PV	累及一级PV累	累及PV主干/肿瘤所在肝叶的对侧PV
东方肝胆分型	显微镜下癌栓	累及二级及以上PV	累及一级PV	累及PV主干	累及SMV/IVC

注:PV:门静脉;SMV:肠系膜上静脉;IVC:下腔静脉

镜下癌栓类型,而东方肝胆分型将其定义为I₀型;②VP分型未涉及癌栓累及肠系膜上静脉及下腔静脉的类型,而东方肝胆分型将其定义为IV型;③VP分型将癌栓累及肿瘤所在肝叶的对侧门静脉分支定义为VP4型,而东方肝胆分型未涉及此种情况。④东方肝胆分型将临床上难以区分的VP1型和VP2型合并为I型。

两种不同的PVTT分型哪个更具有优势呢?要回答这个问题,我们要进一步搞清楚以下问题:①如果显微镜下PVTT对患者治疗方法的选择及预后具有重要影响的话,那么显微镜下癌栓肯定是要单独分为一型的,反之,此型则是多余的;②如果癌栓累及肠系膜上静脉及下腔静脉的治疗方法和预后与癌栓累及门静脉主干无明显区别的话,那么就没有必要单独分为一型,反之,则要单独分为一型;③癌栓累及肿瘤所在肝叶的对侧门静脉分支与癌栓累及门静脉主干两种情况的治疗与预后是否相似呢?为什么VP分型把这两种情况定义为VP4型呢?而东方肝胆分型根本就没有考虑癌栓累及肿瘤所在肝叶的对侧门静脉分支这种情况,是什么原因呢?④VP1型和VP2型两种情况的治疗与预后是否相似呢?为什么东方肝胆分型把这两种情况合并为I型呢?我们将根据现有的循证医学证据及文献报道,在下面PVTT治疗与预后部分,尝试着回答以上疑问。

2 PVTT 的诊断

PVTT的诊断主要依据影像学检查,部分患者通过术后标本的显微镜观察得以诊断。影像学方法主要包括:B超、CT、MRI、DSA。对于确诊为HCC的

患者,若有以下影像学表现时则诊断PVTT成立^[4]:①B超示门静脉内填充性占位,大多呈低回声,彩色多普勒上占位性病变内有血流且呈动脉性频谱;②CT增强检查:部分患者在动脉期可见门静脉内细线样的高密度影,提示有PVTT供血动脉,门静脉期门静脉内可见条带状低密度充盈缺损影;③MRI示门静脉占位性病变T1加权像上呈腔内等或低信号,质子像及T2加权像上呈条状高信号,MRI增强示充盈缺损,与CT表现相似;④DSA在动脉中晚期可见门静脉走行区域存在细小、扭曲、紊乱的细小血管,静脉期可见门静脉走行区域条带状异常肿瘤染色,为PVTT肿瘤染色;⑤HCC术后,虽然肝内未见肿瘤转移或复发,但门静脉内有占位性病变,应首先考虑为HCC术后复发合并PVTT;⑥术后在切除的肝脏组织标本内使用显微镜观察到肿瘤侵犯门静脉。

3 不同类型PVTT治疗方式的选择

目前,国外尚无专门针对PVTT治疗的指南,2016年《全国肝癌合并癌栓诊治研究协作组》依据目前已有的循证医学证据及HCC治疗指南发表了针对PVTT治疗的中国专家共识(2016年版)^[21],该专家共识不但给出了治疗方案,还给出了治疗方案的证据等级和推荐级别,以下简要介绍一下各治疗方法的证据等级和推荐级别(采用东方肝胆分型方法)。

3.1 外科手术

ECOG评分0~1分、Child-Pugh A级、HCC可切除的患者:I/II型PVTT首选手术切除(IIb,A);III型PVTT根据情况选择手术、TACE或放疗联合

TACE 降期后行手术切除(Ⅱb,B);以上患者术后可行辅助性 TACE(Ⅱa,A)。

3.2 TAI 或 TACE

①Child-Pugh A 级、HCC 不能切除的患者:Ⅰ/Ⅱ型 PVTT 患者可行 TACE(Ⅱb,B)或联合放疗(Ⅱb,A);②Child-Pugh B 级或Ⅲ/Ⅳ型 PVTT 的患者慎用 TACE(Ⅱb,C)。

3.3 外放射治疗

HCC 不能切除、Child-Pugh A/B 级患者:①Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ型 PVTT 可行外放射治疗(Ⅱb,B);②Child-Pugh A 级患者,Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ型 PVTT 可行放疗联合 TACE(Ⅱb,A)。

3.4 内放射治疗

HCC 不能切除、Child-Pugh A 级患者:Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ型 PVTT 可行 ^{90}Y 微球栓塞(Ⅱb,B)或 ^{125}I 粒子植入(Ⅱb,B)。

3.5 局部治疗

PEI、RFA、LA 等可能成为 PVTT 的治疗选择之一,尚需进一步研究证实(Ⅲ,C);局部消融治疗可与 TACE 联用(Ⅱb,B)。

3.6 系统治疗

HBV DNA 阳性,给予抗病毒治疗,并选择强效高耐药屏障药物(Ⅰa,A);索拉非尼可作为 PVTT 患者的基本药物(Ⅰb,A),并可与其他治疗方法联用(Ⅱb,B);全身化疗适用于 Child-Pugh A/B 级患者,有肝外转移合并任何类型的 PVTT 的患者(Ⅱb,B)。

3.7 对症支持治疗

对于 Child-Pugh C 级,合并大量腹腔积液/消化道出血、肝性脑病的患者,仅行最佳支持治疗(Ⅰa,A)。

虽然近年来有关局部治疗的高质量研究逐渐增多,如使用 ^{125}I 粒子条治疗 PVTT 方面取得的系列的成果^[17-18];伍路等^[22]使用微波消融治疗 PVTT 等,均取得了一定的成果。但由于此类新技术仍属于前期阶段,尚缺乏大样本、多中心的 RCT 研究,缺乏循证医学证据,所以证据级别和推荐强度较低。相信随着时间的推移,有关局部治疗的循证医学证据越来越充足,以上治疗方式的推荐等级及强度会不断地完善。

4 不同类型 PVTT 对患者预后的影响

由于 I_0 型(显微镜下癌栓)患者均是通过术后病理检查才能确诊,所以此型患者均是采用手术治疗。樊嘉等^[23]对 3 348 例 HCC 患者术后研究发现:

显微镜下癌栓对术后生存影响的危险度为 1.421;无癌栓组的 1、3、5、10 年累积生存率分别为 85.97%、62.78%、49.88%、35.42%,中位生存时间为 59.7 个月;而微癌栓组的 1、3、5、10 年累积生存率分别为 74.42%、51.66%、39.25%、27.28%,中位生存时间为 39.1 个月;可见显微镜下癌栓是 HCC 患者预后重要的危险因素,东方肝胆分型将此型定义为 I_0 型。

Shi 等^[24]报道Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型 PVTT 患者外科术后 1、3 年生存率分别为:52.1%、38.2%、24.7%、18.3%和 25.1%、17.7%、3.6%、0($P<0.05$)。Niu 等^[25]报道 HCC 合并 PVTT 进行 TACE 治疗,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型 PVTT 患者中位生存时间分别为:19、11、7、4 个月($P<0.05$)。根据以上 2 份研究报道得出Ⅲ、Ⅳ型 PVTT 患者无论是生存率还是中位生存时间都是有区别的,也就是Ⅳ型 PVTT 预后明显差于Ⅲ型 PVTT,证明了癌栓累及肠系膜上静脉及下腔静脉与癌栓累及门静脉主干的患者预后是有差别,在这一点上东方肝胆分型优于 VP 分型。

由于 VP1 型和 VP2 型 PVTT 临床上不易区分,所以临床上多数报道都是将 VP1 型和 VP2 型 PVTT 作为一组患者来合并观察的^[26-28]。目前尚无证据证明 VP1 型和 VP2 型 PVTT 患者的治疗及预后存在差别。可以初步认为东方肝胆分型把这两种情况合并为Ⅰ型是合理的,有利于临床上对不同类型的 PVTT 鉴别。

总体来说,有 PVTT 存在的患者预后差于无 PVTT 的患者, I_0 型 PVTT 患者预后最好,而Ⅳ型 PVTT 患者预后最差^[29-30]。

PVTT 的类型与患者的预后直接相关: I_0 型 PVTT 患者预后最好,而Ⅳ型 PVTT 患者预后最差;PVTT 的类型直接影响治疗方案的选择,应根据 PVTT 的类型选择治疗方案,最大程度的控制肿瘤,使患者受益。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 7561-7567.
- [3] Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, et al. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival [J]. Gut, 2001, 48: 103-109.

- [4] 程树群, 杨甲梅, 沈 锋, 等. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治——东方肝胆外科医院专家共识[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21: 582-590.
- [5] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53: 1020-1022.
- [6] Jelic S, Sotiropoulos GC, ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5): v59-v64.
- [7] Yang M, Fang Z, Yan Z, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140: 211-219.
- [8] Yu JI, Yoon SM, Park HC, et al. Multicenter validation study of a prognostic index for portal vein tumor thrombosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res Treat*, 2014, 46: 348-357.
- [9] Lu XJ, Dong J, Ji LJ, et al. Tolerability and efficacy of gamma knife radiosurgery on hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 3614-3622.
- [10] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138: 52-64.
- [11] 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.
- [12] Katagiri S, Yamamoto M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus [J]. *Surg Today*, 2014, 44: 219-226.
- [13] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56: 908-943.
- [14] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian pacific association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2010, 4: 439-474.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 1141-1159.
- [16] Tsai AL, Burke CT, Kennedy AS, et al. Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 1377-1384.
- [17] No authors listed. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan[J]. *Jpn J Surg*, 1989, 19: 98-129.
- [18] 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.
- [19] 全国肝癌合并癌栓诊治研究协作组. 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]. 消化肿瘤杂志·电子版, 2016, 8: 130-135.
- [20] Li W, Dai Z, Yao L, et al. Chemoembolization and stenting combined with iodine-125 seed strands for the treatment of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava obstruction[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10: 973-977.
- [21] Zhang W, Yan Z, Luo J, et al. Iodine-125 seeds strand for treatment of tumor thrombus in inferior vena cava: an experimental study in a rabbit model[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36: 1371-1382.
- [22] 伍 路, 杨业发, 申淑群, 等. 门静脉癌栓微波消融及射频消融治疗 80 例分析[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 510-514.
- [23] 樊 嘉, 汤钊猷, 吴志全, 等. 门静脉微癌栓和肉眼癌栓对肝癌患者术后生存的影响[J]. 中华外科杂志, 2005, 43: 433-435.
- [24] Shi J, Lai EH, Li N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 2073-2080.
- [25] 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.
- [26] Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines) [J]. *Hepatol Res*, 2015, 45: doi10.1111/hepr.12464.
- [27] 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.
- [28] Zhu K, Chen J, Lai L, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib: a retrospective controlled study[J]. *Radiology*, 2014, 272: 284-293.
- [29] 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: 3-5.
- [30] 王海梁, 丁国善, 郭闻渊, 等. 癌栓分型对肝癌伴门静脉癌栓病人肝移植术预后的指导意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15: 745-747.

(收稿日期: 2016-05-19)

(本文编辑: 俞瑞纲)