



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.003
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.003
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):928-932.

· 肝肿瘤专题研究 ·

伴门静脉癌栓的原发性肝癌外科治疗：附 335 例报告

王志明, 胡宽, 陶一明

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 探讨合并门静脉癌栓(PVTT)的肝癌手术治疗的指征与价值。

方法: 回顾性分析 335 例伴 PVTT 肝癌患者临床病理及随访资料, 其中 273 例行手术治疗, 包括规则性或非规则性肝切除术(HR)+PVTT 清除术(HR 组), 62 例采用肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗(TACE 组)。比较两组患者治疗后的生存情况。

结果: HR 组及 TACE 组中位生存期分别为 4.46 个月和 5.65 个月, 差异无统计学意义($P=0.455$); 6、12 个月生存率分别为 30.7%、38.7% 与 12.1%、19.2%, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

结论: 肝癌合并 PVTT 不是手术禁忌证, 实施 HR 安全可行, 但预后改善不明显, 故要遵循个体化标准, 慎重选择手术治疗。随着肝癌多学科协作(MDT)治疗及未来精准医学治疗模式的发展, 以期能提高其整体治疗水平。

关键词

肝肿瘤; 门静脉; 肿瘤细胞, 循环; 肝切除术; 化学栓塞, 治疗性
中图分类号: R735.7

Surgical treatment strategy for primary liver cancer with portal vein tumor thrombus: a report of 335 cases

WANG Zhiming, HU Kuang, TAO Yiming

(Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Objective: To investigate the indication and value of surgical treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombus (PVTT).

Methods: The clinicopathologic and follow-up data of 335 patients with HCC and PVTT were retrospectively analyzed. Of the patients, 273 cases underwent surgical treatment that included anatomic or non-anatomic liver resection (HR) plus PVTT removal (HR group), and 62 cases were subjected to transcatheter arterial chemoembolization (TACE) treatment (TACE group). The post-treatment survival between the two groups of patients was compared.

Results: The median survival time for HR group and TACE group was 4.46 and 5.65 months, respectively, which had no significant difference ($P=0.455$); the 6- and 12-month survival rate for HR group was 30.7% and 12.1%, for TACE group was 38.7% and 19.2% respectively, which also showed no significant difference (both $P>0.05$).

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81372630, 81372631); 湖南省发改委科研基金资助项目(湘发改高技[2013]1199); 中南大学湘雅医院 2014 年度临床科研基金资助项目(2014L07)。

收稿日期: 2015-04-25; **修订日期:** 2015-06-14。

作者简介: 王志明, 中南大学湘雅医院主任医师, 主要从事肝癌外科、肝移植与门静脉高压临床与基础方面的研究。

通信作者: 陶一明, Email: yimingtao@163.com

Conclusion: Concomitant PVTT in HCC is not a surgical contraindication, for which HR is safe and feasible, but offers no obvious survival advantage, so the option of surgical treatment should be considered cautiously according to the individualized assessments. The overall therapeutic effectiveness on this condition can be improved by the development of multi-disciplinary team (MDT) and precise medicine model in HCC treatment.

Key words Liver Neoplasms; Portal Vein; Neoplastic Cells, Circulating; Hepatectomy; Chemoembolization, Therapeutic; portal vein tumor thrombus.

CLC number: R735.7

肝细胞癌(以下简称肝癌, hepatocellular carcinoma, HCC)具有较为恶劣的肿瘤生物学行为,侵袭转移能力极强,尤其易侵犯肝内的门静脉,形成门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT),表现出多种不利特征,如肝内肿瘤播散、早期治疗失败或肝功能恶化等,治疗结局一直不够理想^[1-4]。2002年10月—2008年12月,中南大学湘雅医院肝脏外科成功进行了273例伴PVTT肝癌肝切除术(HR),回顾性分析临床病理及随访资料,笔者体会伴PVTT肝癌不是手术禁忌证,HR也安全可行,但整体预后改善不明显,故伴PVTT肝癌实施HR,要遵循个体化原则,慎重选择手术。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2002年10月—2008年12月湘雅医院普外科行HR或肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗335例伴PVTT肝癌患者临床资料,其中接受HR的273例(HR组),约占同期HR的42.3%;男257例,女16例;HBsAg阳性者为238例,约为87.1%;肿瘤最大直径<3 cm 23例,3~5 cm 41例,5~10 cm 120例,>10 cm 89例。不适宜手术切除的62例(TACE组),男55例,女7例;HBsAg阳性者为57例,约为91.9%;肿瘤最大直径<3 cm 3例,3~5 cm 7例,5~10 cm 19例,>10 cm 33例。两组患者临床病理特征资料对比见表1。

1.2 治疗方法

1.2.1 HR组 术中采用选择性或Pringle法阻断入肝血流,行规则性或非规则性HR后。癌栓的处理包括两种方式:(1)门静脉断端取栓,即切除肿瘤后,暂时阻断门静脉主干及对侧门静脉血流,通过胆道取石钳或其他器械、吸引器吸出等方法去除门静脉内的癌栓(图1A-B);确认无残留病灶后

无损伤血管缝线连续缝合关闭门静脉断端。(2)若经肝断面癌栓难以取出或取净,分离显露门静脉主干或一级分支,自前壁或右侧壁纵行切开约1.5~2.0 cm,直接取出癌栓(图1C)。癌栓取出后用生理盐水反复冲洗,然后再开放第一肝门,将癌栓碎片随门静脉血流从门静脉断端冲出后缝合关闭。

1.2.2 TACE组 采用Seldinger技术,选用化疗药物为表柔比星10 mg,5-氟尿嘧啶1 000 mg,丝裂霉素10 mg,栓塞剂超液化碘油10 mL。TACE间隔1.5~2个月重复应用,每例患者行TACE次数平均为2.5次。

表1 HR组和TACE组肝癌患者临床病理资料[n(%)]
Table 1 The clinicopathologic data of HCC patients in HR group and TACE group[n(%)]

变量	HR组(n=273)	TACE组(n=62)	P
年龄(岁)	49.3 ± 15.6	45.6 ± 12.3	0.564
性别			
男	257 (94.1)	55 (88.7)	0.127
女	16 (5.9)	7 (11.3)	
HBsAg			
阳性	238 (87.2)	57 (91.9)	0.297
阴性	35 (12.8)	5 (8.1)	
γ-GT(U/L)	99.4 ± 101.2	113.5 ± 97.8	0.362
血清AFP(ng/mL)			
< 20	128 (46.9)	22 (35.5)	0.103
≥ 20	145 (53.1)	40 (64.5)	
肿瘤大小(cm)			
≤ 3	23 (8.4)	3 (4.8)	0.025
> 3~5	41 (15.0)	7 (11.3)	
> 5~10	120 (44.0)	19 (30.6)	
> 10	89 (32.6)	33 (53.2)	
肿瘤数量			
单个	174 (63.7)	35 (56.5)	0.031
多个	99 (36.3)	27 (43.5)	
肿瘤包膜			
有	112 (41.0)	21 (33.9)	0.299
无	161 (59.0)	41 (66.1)	
淋巴结转移			
有	12 (4.4)	2 (3.2)	0.678
无	261 (95.6)	60 (96.8)	

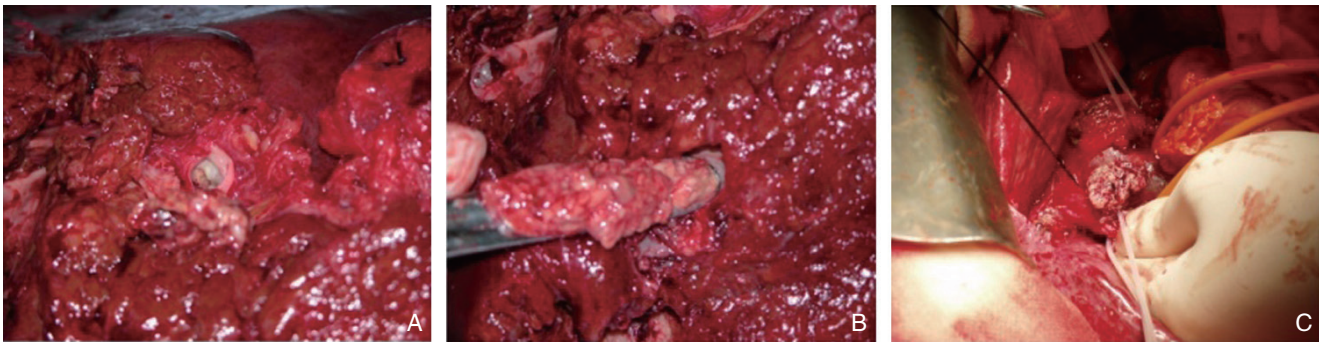


图 1 PVTT 处理 A, B: 门静脉断端取栓; C: 门静脉切开取栓

Figure 1 PVTT removal A, B: Tumor thrombus removal from the cutting surfaces of the portal vein; C: Tumor thrombus removal by portal vein incision

1.3 随访和观察指标

HR和TACE术后2年内所有患者均每隔2~3个月复查胸片、AFP及肝脏超声检查，2年后复查间隔延长至6个月。对有可疑复发病灶行增强CT及MRI检查。335例患者中位随访期10.5（3~24）个月。采用Kaplan-Meier法计算生存曲线，比较通过Log-rank检验观察存活率。

1.4 统计学处理

计量资料比较采用方差分析或Kruskal-Wallis检验；计数资料组间比较采用 χ^2 检验，统计分析均由软件SPSS 16.0完成。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

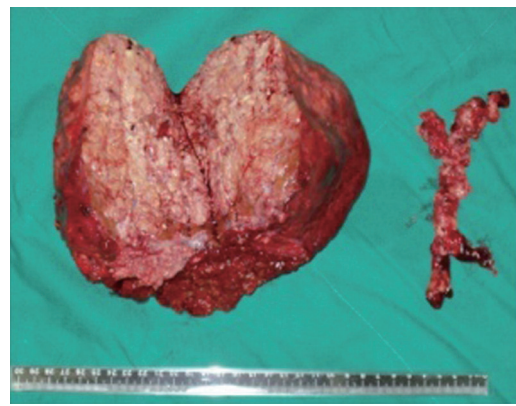


图 2 呈“铸型”状癌栓标本

Figure 2 Cast-like tumor thrombus

2 结果

2.1 治疗结果

HR组273例术后病理组织学均证实为肝细胞癌，门静脉和癌灶一同切除的135例，非规则性HR和门静脉断端栓取除121例，HR附加门静脉主干切开取栓17例，其中1例门静脉主干或第一级分支内的癌栓呈条索状、机化的癌栓间质中还有纤维组织，呈“铸型”状（图2）；HR组1例死于手术中凝血功能障碍，6例在术后3个月内死于肝、肾功能衰竭。HR组和TACE组一般资料主要在肿瘤大小和肿瘤数目两方面存在统计学差异（均 $P < 0.05$ ）（表1）。

2.2 随访及生存比较

临床随访后，比较两组的生存状况显示，中位生存期分别为4.46个月和5.65个月，组间差异无统计学意义（ $P = 0.455$ ）；HR组与TACE组6、12个月生存率分别为30.7%、38.7%与12.1%、19.2%，组间差异亦无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）（表2）（图3）。

表 2 两组患者生存时间与生存率的比较

Table 2 Comparison of survival time and survival rate of patients between two groups

组别	n	中位生存时间 (月)	生存率 (%)		
			6个月	12个月	24个月
HR组	273	4.46	30.7	12.1	0
TACE组	62	5.65	38.7	19.2	0
χ^2		5.86	3.333	3.106	—
P		0.455	0.067	0.078	—

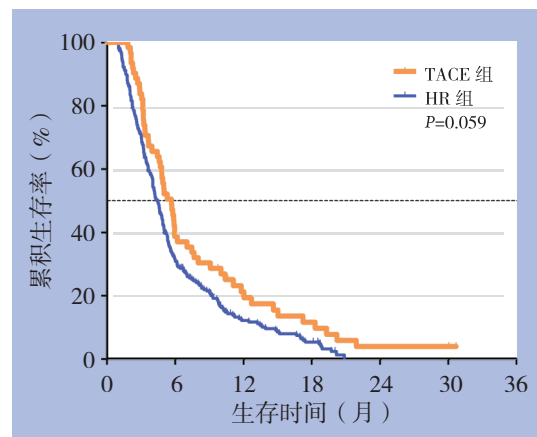


图 3 两组患者生存曲线

Figure 3 Survival curves of the two groups of patients

3 讨论

3.1 PVTT是影响肝癌预后的主要因素

PVTT是晚期肝癌或肝胆管恶性肿瘤的常见瘤旁病变。其发生发展过程涉及肿瘤的快速生长导致肿瘤细胞向外“挤压方式”迁移^[5];细胞外基质降解和上皮间质转化^[6-7],局部肿瘤微环境缺氧以及肿瘤代谢信号通路的异常活化^[8];肿瘤异质性发生的自噬性坏死^[9]等作用机理。合并PVTT的患者常表现出多种不利特征,如早期肝内肿瘤播散、早期治疗失败或肝功能恶化等,治疗结局也一直不够理想^[10-11]。有研究^[12]将患者的PVTT分为3种类型:A型(癌栓位于门静脉主干);B型(癌栓位于门静脉右支或左支一级分支);C型(癌栓位于门静脉二级或三级分支)。联合HR和TACE治疗的B型或C型PVTT生存率为57%,显著高于TACE单独治疗组13%。但在A型PVTT患者中,两组的疾病控制率无统计学差异。由此可见,PVTT的部位和程度可作为评估肝癌预后的主要风险变量。

3.2 伴PVTT的肝癌外科治疗指征

既往认为肝癌合并PVTT是外科手术禁忌证,仅给予保守治疗,但全身化疗效果不佳,平均生存时间仅3.9个月,而局部区域性化疗平均生存时间也仅为9.2个月^[13]。对于伴PVTT肝癌,HR是唯一有可能将肿瘤从肝实质和门静脉完全去除的方法,并能减少了肿瘤的负荷和肝内转移;降低门静脉压力,减少门脉高压引起的并发症,改善肝脏功能;肿瘤切除后,为以后的进一步综合治疗提供了机会与条件^[14-16]。随着手术技术的进步及医学的发展,手术的安全性不断提高,手术治疗相比保守治疗的优势越来越被大家所认识。但是,肝癌合并PVTT的单一手术治疗的效果并不理想,Chok等^[17]评估肝癌伴门静脉癌栓患者采用不同外科方法的治疗结局,对于晚期肝癌合并PVTT的患者而言,接受HR、癌栓清除及整块切除联合门静脉重建3种方法治疗后的生存情况、并发症发生率及复发情况均相似。本研究中1例尽管术中门静脉主干癌栓经完整去除,但术后存在很快复发,鉴于本研究队列的复发率较高,笔者体会PVTT不是手术禁忌证,HR也安全可行,但整体预后改善不明显,故伴PVTT肝癌实施HR术,要遵循个体化原则,慎重选择手术。建议探索有效的辅助治疗

方案,提高患者的远期存活率,以减少复发。

3.3 伴PVTT肝癌多学科治疗策略

目前,TACE能否用于治疗晚期原发性肝癌合并门静脉癌栓,意见尚未达成一致,循证证据也不够充分^[18-20]。多个指南推荐BCLC分期系统及肝癌治疗策略 BCLC指南定义门脉侵犯为C期患者,推荐索拉非尼作为标准治疗^[21]。研究显示,TACE能够诱导肝内肿瘤的广泛坏死,而索拉非尼可靶向作用于PVTT,同时能抑制TACE治疗后初始应答部位的血管化,从而提高局部肿瘤控制率,延缓其疾病进展,带来显著的生存获益,但不推荐将TACE联合索拉非尼治疗用于合并门静脉主干癌栓的晚期肝癌患者。近年来,外照射放疗(EBRT)在HCC合并PVTT中的应用日益广泛^[22]。使用EBRT靶向于HCC患者的PVTT治疗可使门静脉恢复开放,抑制肿瘤进一步生长或扩散至肝内或血管内区域。尤其是一系列EBRT新技术,如三维适形放疗(3D-CRT)、调强放疗(IMRT)、影像引导放疗(IGRT)技术的发展,更是使大剂量和高度集中的EBRT得以实施的同时,将严重毒性的风险降至最低^[23-24]。姚华雄等^[25]进一步联合运用TACE及3D-CRT治疗合并PVTT肝癌患者,取得了较为肯定的疗效。笔者认为,放疗领域进展迅速,EBRT作为非侵入性手段,当前文献显示其疗效确切、可能给患者带来获益。随着个体化医疗和精准医学理念的引入,以手术为主的多学科综合治疗模式(MDT)逐渐成为PVTT-HCC的首选治疗方案。未来以期MDT综合治疗模式和个体化治疗能提高其整体治疗效果。

参考文献

- [1] Vitale A, Burra P, Frigo AC, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3):617-624.
- [2] 周钧,钟德件,戴卫东,等.肝癌并门静脉癌栓的外科治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(3):270-272.
- [3] Shaohua L, Qiaoxuan W, Peng S, et al. Surgical Strategy for Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal/Hepatic Vein Tumor Thrombosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130021. doi: 10.1371/journal.pone.0130021.
- [4] Liu PH, Lee YH, Hsia CY, et al. Surgical resection versus

- transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a propensity score analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(6):1825-1833.
- [5] Marinari E, Mehonic A, Curran S, et al. Live-cell delamination counterbalances epithelial growth to limit tissue overcrowding[J]. *Nature*, 2012, 484(7395):542-545.
- [6] Zhang J, Pan YF, Ding ZW, et al. RMP promotes venous metastases of hepatocellular carcinoma through promoting IL-6 transcription[J]. *Oncogene*, 2015, 34(12):1575-1583.
- [7] Chen JS, Wang Q, Chen XL, et al. Clinicopathologic characteristics and surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *J Surg Res*, 2012, 175(2):243-250.
- [8] Lan SH, Wu SY, Zuchini R, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma through degradation of microRNA-224[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2):505-517.
- [9] Yang P, Li QJ, Feng Y, et al. TGF- β -miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3):291-303.
- [10] Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, et al. Post-hepatectomy survival in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(1):246-253.
- [11] Sakamoto T, Kobayashi S, Tomimaru Y, et al. Long-term survival of a patient with multiple advanced hepatocellular carcinomas with portal vein tumor thrombus[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(12):1816-1818.
- [12] Xu JF, Liu XY, Wang S, et al. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a novel classification[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13:86. doi: 10.1186/s12957-015-0493-x.
- [13] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3):1020-1022.
- [14] 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(19):4725-4736.
- [15] 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.
- [16] Aldrighetti L, Pulitanò C, Catena M, et al. Liver resection with portal vein thrombectomy for hepatocellular carcinoma with vascular invasion[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(5):1254.
- [17] Chok KS, Cheung TT, Chan SC, et al. Surgical outcomes in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis[J]. *World J Surg*, 2014, 38(2):490-496.
- [18] 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 tumour thrombosis: extending the indication for ablation?[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(6):e253-263.
- [19] Xue TC, Xie XY, Zhang L, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13:60. doi: 10.1186/1471-230X-13-60.
- [20] 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.
- [21] 江中海, 邓新, 钟永福. 肝癌合并门静脉癌栓的TACE治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(1):116-120.
- [22] Lee DS, Seong J. Radiotherapeutic options for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(1):18-30.
- [23] Lee JH, Kim DH, Ki YK, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombosis alone in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Radiat Oncol J*, 2014, 32(3): 170-178.
- [24] Ogino R, Hosono M, Ishii K, et al. A dose-volume intercomparison of volumetric-modulated arc therapy, 3D static conformal, and rotational conformal techniques for portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma[J]. *J Radiat Res*, 2013, 54(4):697-705.
- [25] 姚华雄, 王超, 李崇健, 等. TACE联合放疗治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓疗效研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(7):893-895.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 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. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.003

Cite this article as: WANG ZM, HU K, TAO YM. Surgical treatment strategy for primary liver cancer with portal vein tumor thrombus: a report of 335 cases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(7):928-932. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.003