

原发性肝细胞癌合并门静脉癌栓的临床研究现状

赵亚林¹, 何玲玲¹, 杜林林¹, 张柯², 于浩¹, 江宇泳¹, 杨志云^{1,3} (1.首都医科大学附属北京地坛医院 中西医结合中心, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 外科, 北京 100015; 3.首都医科大学重大传染病防治协同创新中心, 北京 100015)

摘要: 门静脉癌栓是影响原发性肝细胞癌患者预后的重要因素之一。本文通过综述原发性肝细胞癌合并门静脉癌栓的发病机制、临床诊断特点及综合治疗进展, 以便为临床治疗提供有效参考。

关键词: 原发性肝细胞癌; 门脉癌栓; 临床治疗

Overview of clinical research on primary hepatic carcinoma with portal vein tumor thrombus

ZHAO Ya-lin¹, HE Ling-ling¹, DU Lin-lin¹, ZHANG Ke², YU Hao¹, JIANG Yu-yong¹, YANG Zhi-yun^{1,3}

(1.Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2.Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 3.Collaborative Innovation Center of Infectious Diseases, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Portal vein tumor thrombus is one of the important factors that affect the prognosis of patients with primary liver carcinoma. This paper reviews the pathogenesis of primary hepatic carcinoma with portal vein tumor thrombus, clinical diagnosis and comprehensive treatment progress, so as to provide effective reference for clinical treatment.

Key words: Primary liver carcinoma; Portal vein tumor thrombus; Clinical treatment.

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)侵犯门静脉形成门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)是形成肝细胞癌肝内及远端转移的重要原因, 被认为是预后差的主要指标之一。目前, 对于门脉癌栓形成的机制研究除了从门脉血流动力学因素、门脉系统局部解剖学特点、分子生物学等方面外, 其他尚不十分清楚。在治疗方面, 在肝功能及患者一般情况允许的条件下, 探讨创伤小、有效和患者易于接受的非手术综合疗法已成为近年来研究的热点。本文通过对近年来原发性肝癌合并门静脉癌栓的发病机制、临床诊断特点、综合治疗方法的研究进展进行综述, 以便为临床治疗提供有效参考。

1 PVTT的部分发病机制

1.1 血流动力学因素 肝脏是由门静脉和肝动脉供血, 原发性肝癌形成的癌结节压迫窦状隙和中央静脉, 使其变窄或闭塞, 肝动脉、门静脉形成交通支, 在压力作用下, 癌细胞由肝动脉进入门静脉系统, 静脉壁作为支架使癌栓离心式

向门静脉主干方向生长^[1]。Herber S在肿瘤病灶处直接注射造影剂, 观察肿瘤包膜表面的血管, 结果显示门静脉分支显影快速而且充分, 肝静脉没有显影, 肝癌由肝硬化发展而来的这种现象更明显^[2]。

1.2 分子生物学 目前发现大量分子生物学标志物与肝细胞癌的转移有关。一部分是与细胞恶性表型相关的分子标志物: PCNA、MIA、Ki-67、MIB1、Mcm2, P53基因及其相关分子MD、M2等这些与细胞增殖有关; cyclin A、cyclin E、cyclin D、cdc2、p73、p27等与细胞周期有关; Fas/FasL、端粒酶等是癌细胞凋亡的相关因子; ras、HGF、c-myc、C-met、erb-B受体家族成员等与癌基因及其受体有关^[3]。

另一面是参与肿瘤侵袭转移过程的分子。例如有黏附分子家族, 如E-cadherin、catenins、CD44variants等; 血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源内皮细胞生长因子(PD-ECGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板反应素(TSP)等与血管生成相关^[4]。在这些分子标志物中研究者发现E-CD低表达而Bcl-2、PCNA、VEGF、 β -Catenin高表达时发生肝癌转移的机率更高^[5,6]; 也有研究者发现血栓调节素(TM)能阻止肿瘤细胞黏附于门静脉的内皮细胞并

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.03.006

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目(No.7142081); 首都中医药研究专项课题(No.14ZY05); 北京卫生系统高层次人才培养项目(No.2013-3-026); 北京中医药“125”人才培养项目

通讯作者: 杨志云 Email: yangzhiyun66@163.com

抑制PVTT的形成和肝内转移。血浆TM可作为PVTT形成的生物学标志^[3]。

1.3 PVTT形成的其他说法 另有报道称肿瘤大小、包膜是否完整以及组织分化程度与PVTT的发生相关性明显,而肝细胞癌组织学分型、是否肝硬化以及肿瘤的数目相关性不明显。血清AFP水平与癌栓的发生相关性还不是很清楚,需要进一步研究^[7]。

2 PVTT的临床诊断

2.1 彩色超声检查 B超以其无创、检出率高成为诊断PVTT的首选。不同临床类型的癌栓有其特殊的超声影像学特点:例如①阻塞型:当某支门静脉管腔中显示条索状等回声或低回声团,无回声区消失,管壁回声基本正常。所以当门静脉被癌细胞广泛浸润时,原来的门静脉正常结构消失,而门静脉形成的癌栓呈椭圆形或不规则形,附着在血管壁上形成菜花状或乳突状。②部分阻塞型:癌栓在门静脉主干或分支内显现孤立均匀且边界清晰的低回声或等回声团块,管腔内径可正常或局部扩张。团块周围有彩色血流信号,狭窄处明显的地方其在收缩期峰值血流速度会增快^[8]。

2.2 增强CT检查 增强CT在诊断PVTT有其较独特的优势,但侵犯门脉系统癌栓及血栓的鉴别是诊断中的难点。有学者将CT诊断中门静脉血栓与癌栓的特点作如下比较:①病变位置:血栓常见于主干、脾静脉和肠系膜上静脉,门静脉主干所占比例高达83%。癌栓常见于右支、左支、主干肠系膜上静脉及脾静脉,癌栓位置与癌灶部位有明显的对应性;②栓子影像学特点:血栓多呈低密度或等密度,血栓增强扫描显示新月形充盈缺损,这是典型的门静脉主干血栓的表现。而癌栓常呈低密度,密度低于变窄静脉管腔,呈毛糙的高密度新月形,并有挤压移位表现;③受累门静脉管腔改变:血栓很少出现受累管腔局部扩张,血管壁光滑连续。而在癌栓中多门静脉扩张,管壁常不光滑连续,呈波浪状或花边状,形成外突结节。④邻近脏器和血管表现:血栓多继发于肝硬化,侧支循环多为食管胃丛,脾丛为主;而癌栓时常有动-静脉瘘出现,动-静脉之间形成短路。这种征象是癌栓特有的,也是肿瘤破坏血管的直接证据。故只要在栓子周围发现有动-门静脉瘘,首先应考虑癌栓的可能^[9]。

2.3 磁共振成像(MRI)检查 在MRI平扫上表现为门脉主干及其分支增粗,其内失去正常流空信号,这是直接征象。门脉癌栓的信号强度与肝癌信号几乎无明显差异,这是其重要特征。肝门区见较多点状及条状异常流空血管影,这是其间接征象^[10]。

2.4 磁共振门脉造影(MRP) 诊断门脉癌栓时,MRP检查有很高的特异性和敏感性,是PVTT诊断的重要方法。图像显示为:高信号在门脉突然中断,梗阻端有火柴头状、杯口状等不规则形状,侧支有丰富的血管形成^[10]。

3 PVTT的治疗

目前对于原发性肝癌合PVTT的临床治疗主要有手术治疗、介入治疗、放射治疗。

3.1 手术治疗 梅铭惠等^[11]认为,治疗前PVTT程度的评估

使治疗方案的选择更加合理。他将PVTT的程度由轻至重分为5级:I级:患侧门静脉一级分支,及门静脉右干(RPV)或左干(LPV)受累;II级:RPV或LPV和门静脉主干(TPV)被侵犯;III级:LPV,RPV,TPV均有癌栓;IV级:在III级基础上,肠系膜上静脉(SMV)或脾静脉(SV)有癌栓形成;V级:I~IV级任何级合并肝外淋巴结或组织肿瘤的转移。按照上述分级采用不同术式可防止术中癌栓的扩散转移:I级PVTT:局限在半肝行肝叶或段的肿瘤被切除时,在肝门部的病侧门静脉一级分支可暂时嵌闭。II级PVTT:应行半肝切除,此时可以先将健侧的门静脉分支暂时阻断,术中探查和B超证实肿瘤切除后无癌栓,使健侧门静脉血供恢复。III级PVTT:在II级PVTT处理的基础上切开门静脉主干,癌栓取出。右肝叶肿瘤切除的病例更加适合^[12,13]。

3.2 介入治疗

3.2.1 经肝动脉化疗栓塞术(TACE) TACE的疗效临床上已广泛认可,PVTT患者如果没有严重肝硬化及肝功能失代偿,TACE治疗可以促进癌栓坏死。Luo等^[14]选取164例患者做前瞻性对照研究:分为保守组和TACE两组,前者患者80例,后者84例(平均行1.9次TACE)。结果显示进行TACE治疗的患者比保守治疗的生存期明显延长($P < 0.001$),进一步分析发现,门脉癌栓伴有不同分支的患者,保守组不如TACE组。

王徽等^[15]对12例门脉癌栓患者进行经皮穿刺植入¹²⁵I粒子持续照射2个月,采用彩超造影、增强CT及血管造影复查,结果2例门脉癌栓完全没有强化且栓子明显缩小,7例癌栓缩小而且里面肿瘤的血管显著减少,3例癌栓没有变化,门脉内没有血流通过。12例患者粒子植入6个月复查,肝内肿瘤无播散。所以有学者提出在CT引导下,植入¹²⁵I粒子治疗门脉癌栓,这种治疗创伤小,肝内转移几率小,对门脉癌栓治疗效果明显。

3.2.2 门静脉金属支架置入 目前门静脉支架置入主要有三种方式:①经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPSS):适合肝硬化导致食管胃底静脉曲张至有出血倾向者;②经皮肝穿门静脉支架置入(PTHPVS):主要应用于门脉主干癌栓导致恶性狭窄;③经皮脾穿门静脉支架置入术(PTSPVS):操作困难,技术要求高,多为PTHPVS的替代方式。姜在波等^[16]运用TIPSS治疗16例门静脉癌栓伴有门脉高压患者,11例门脉压力由术前4.9 kPa降至2.4 kPa,5例失败。故有学者提出TIPSS在治疗门脉癌栓引起的上消化道大出血和顽固性腹水有很好的疗效。

3.2.3 激光消融技术与射频消融术 激光单色性极好,发散度小,而且可以达到很高的亮度,使激光在杀伤组织的时候有很好的分界性,肿瘤组织的热耐受性比正常组织高,激光消融法治疗门脉癌栓过程中既可以杀灭癌栓中的肿瘤细胞,同时不损伤周围正常的组织。

射频消融术是给予一定范围的电磁波,通过热效应使肿瘤细胞固缩坏死。其产生的热量对周围组织有一定的损伤。陆正华等^[17]对24例肝癌伴有门静脉癌栓者的门静脉癌栓

采用激光消融治疗,术后6个月的存活率是66.7%。

3.3 放射疗法

3.3.1 外放射疗法 有报道对肝癌伴有门静脉癌栓者有一定疗效,但多数研究发现肝细胞癌对放疗不敏感。Ishikura等^[18]对16例肝癌合并门静脉癌栓者行肝动脉化疗栓塞加放射治疗,5周内给予放射剂量50 Gy,结果只有10例有效。16例中1年生存率只有25%,中位生存期513个月。特别是肝硬化较重、肝功能差的患者,选用放疗时应该慎重。

3.3.2 内放射治疗 把放射性物质定向性的注入肝动脉或瘤体内,可以靶向性的杀死肿瘤及其门静脉癌栓周围散在的肿瘤细胞及其分支的癌栓。临床上治疗PVTT的核素常用的有⁹⁰Y、¹³³I、¹²⁵I、³²P。吴少平等^[19]经肝动脉灌注¹³¹I-HAb18F(ab')₂治疗8例合并门脉癌栓的晚期肝癌患者,结果显示1例弥漫型肝癌患者治疗后病灶减少;余7例中,瘤体增大5例、缩小2例。Sun等^[20]将激光消融和放疗作对比,21例激光消融组接受直接经皮激光消融超声引导,随后直接注射到门静脉,化疗药物包括丝裂霉素C(MMC)和氟尿嘧啶(5-FU)。22例放疗组在三维适形放疗(3DCRT),每天一次,共10天。与放疗组相比,激光消融组的术后并发症如肢体乏力,腹水,上消化道溃疡,出血等减少。两组整体缓解率[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)]分别为61.9%(13/21)和31.8%(7/22),激光消融组和放疗组有显著差异($P < 0.05$)。激光组的临床症状明显改善,而且延长平均生存时间最高达19.5个月($P < 0.002$)。所以经皮激光消融门静脉癌栓的治疗较放疗更好,是一种有效,安全,简单的治疗方法并已被证实存在原发性肝癌合并门静脉癌栓的患者中有显著的临床治疗效果。

4 分子靶向药物的应用

分子靶向治疗目前已成为肿瘤研究的热点,索拉非尼是目前治疗原发性肝癌的主要分子靶向药物,其是一种多激酶抑制剂,可抑制肝癌细胞增殖及新生血管生成。Irtan等^[21]报道了2例肝细胞癌合并PVTT患者服用索拉非尼10~12个月后,肿瘤病灶明显缩小,PVTT消失。虽然缺乏大样本研究结果,但索拉非尼为肝细胞癌晚期伴PVTT形成的患者带来了治疗的希望。

5 展望

综上所述,肝细胞癌合并PVTT发生率高、手术完全切除成功率低、易复发,一直以来是肝癌治疗中临床面临的难题。对于PVTT形成的机制是多因素共同参与的结果,业内进行了广泛研究,但仍不十分明确;临床诊断技术相对比较成熟;治疗上则推荐采用因人而异、多学科、多方法的联合治疗模式,对改善患者生存质量,提高中远期疗效更为有益。

参考文献

- [1] 程树群,吴孟超,程红岩,等.原发性肝癌门静脉癌栓生长特征的研究[J].中国现代普通外科进展,2003,02:103-105.
- [2] Herber S, Pitton M, Mönch C, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) of the hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with portal vein thrombosis - experiences[J]. Zentralbl Chir,2007,132:306-315.
- [3] 陈怡.肝癌伴门脉癌栓形成的生物学特征及研究进展[J].天津医科大学学报,2004,01:154-157.
- [4] 陈孝平,袁法祖,吴在德,等.肝细胞癌门静脉癌栓形成的分子生物学机制研究[J].中华实验外科杂志,2005,09:1056-1058.
- [5] 李华,潘承恩,刘青光,等. Bcl-2、C-myc在肝细胞癌中表达及其临床意义[J].西安医科大学学报(中文版),2000,02:152-155.
- [6] 姚忠强,欧超,朱波,等. β -Catenin, cyclinD1及c-myc在肝细胞癌中的表达[J].肿瘤防治研究,2006,12:849-852.
- [7] 薛峰.肝癌切除患者门静脉癌栓的分布状况及手术预后分析[D].第二军医大学,2004.
- [8] 罗淑荣,段云友,赵柏山,等.彩超诊断门脉癌栓[J].中国医学影像技术,2002,01:59-60.
- [9] 王和平,刘金贵. CT对门静脉系血栓与癌栓的诊断鉴别[J].昆明医学院学报,2011,06:129-132.
- [10] 孔祥泉,徐海波,彭振军,等.门静脉癌栓的MRI及其门静脉造影的诊断价值[J].中华放射学杂志,1999,10:40-42.
- [11] 梅铭惠,陈谦,杨景红,等.肝癌合并门静脉癌栓的临床病例分级意义[J].中华肝胆外科杂志,2006,12:374-377.
- [12] Ohkubo T, Yamamoto J, Sugawara Y, et al. Surgical results for hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein tumor thrombosis[J]. J Am Coll Surg,2000,191:657-660.
- [13] 樊嘉,吴志全,周俭,等.肝细胞癌伴门静脉癌栓不同治疗方法的比较[J].中华肿瘤杂志,2000,03:71-73.
- [14] 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.
- [15] 王徽,王纯,张北光,等. ¹²⁵I粒子植入联合TACE治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓[J].当代医学,2011,30:49-50.
- [16] 姜在波,单鸿,关守海,等. TIPSS技术在门脉癌栓性门脉高压中的应用[J].介入放射学杂志,2002,02:102-105.
- [17] Lu ZH, Shen F, Yan ZL, et al. Treatment of portal vein tumor thrombus of hepatocellular carcinoma with percutaneous laser ablation[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2009,135:783-789.
- [18] Ishikura S, Ogino T, Furuse J, et al. Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. Am J Clin Oncol,2002,25:189-193.
- [19] 吴少平,卢武胜,徐大伟,等.经肝动脉灌注¹³¹I-HAb18F(ab')₂治疗肝癌合并门静脉癌栓疗效分析[J].介入放射学杂志,2007,08:560-562.
- [20] Sun B, Luo M, Lu Z, et al. Clinical studies of laser ablation in treatment of primary liver carcinoma-associated portal vein tumor thrombus[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2010,16:694-697.
- [21] Irtan S, Chopin-Laly X, Ronot M, et al. Complete regression induced by sorafenib of locally advanced HCC allowing curative resection[J]. Liver Int,2011,31:740-743.

收稿日期:2015-04-21