

# 门静脉系统癌栓的来源及诊疗进展

胡牧仁, 葛步军

(上海市同济医院 普外科, 上海 200065)

**摘要:**门静脉系统癌栓是影响恶性肿瘤患者治疗方式以及预后的重要因素之一,门静脉系统癌栓的早期诊断和治疗对于改善患者预后具有重要意义,然而现阶段针对门静脉系统癌栓的诊断及治疗仍未形成规范、统一的指南。就门静脉系统癌栓的来源及诊疗进展进行综述。

**关键词:**肿瘤; 栓塞; 门静脉; 诊断; 治疗学

中图分类号:R735

文献标志码:A

文章编号:1001-5256(2018)10-2069-07

## Source of portal vein tumor thrombosis and advances in its diagnosis and treatment

HU Muren, GE Bujun. (Department of General Surgery, Shanghai Tongji Hospital, Shanghai 200065, China)

**Abstract:** Portal vein tumor thrombosis is one of the important factors that affect the treatment and prognosis of patients with malignancies. The early diagnosis and treatment of portal vein tumor thrombosis is of great significance to improve the prognosis of patients. However, at present, there is no standard and unified guideline for the diagnosis and treatment of portal vein tumor thrombosis. This article reviews the source as well as the advances in diagnosis and treatment of portal vein tumor thrombosis.

**Key words:** neoplasms; embolism; portal vein; diagnosis; therapeutics

由于门静脉的血流动力学特点以及特殊的解剖位置,导致癌细胞极易侵犯门静脉及其分支,从而形成门静脉系统癌栓(portal vein tumor thrombosis, PVTT),引起门静脉高压、食管静脉曲张、术后高复发、转移风险等<sup>[1-2]</sup>。现有研究<sup>[3-5]</sup>发现,包括肝癌、胆囊癌、胃癌在内多种恶性肿瘤均可引起PVTT,其中,原发性肝癌患者PVTT的发生率可达44.0%~62.2%,预后差,未经治疗的患者其平均生存时间仅为2~4个月,因此,PVTT的早期诊断、治疗对于改善恶性肿瘤患者预后具有重大的临床意义。现阶段针对PVTT的治疗手段主要有手术、化疗、放疗以及分子靶向治疗等,但目前国际上尚无统一的诊治标准,仍存在较大争议。本文重点针对肝癌引起的PVTT进行综述。

## 1 PVTT的形成

现有研究<sup>[4-6]</sup>认为,肝细胞癌(HCC)是PVTT形成的主要原因之一,包括胃癌、结直肠癌、胆囊癌在内

的多种恶性肿瘤均可远处转移形成PVTT,PVTT是多因素、多环节综合作用的结果,但具体机制尚不十分明确,一般认为包括以下几个方面。

**1.1 生理解剖学基础** 正常情况下,肝脏主要由门静脉和肝动脉供血,于肝内回流至肝小叶中央静脉,而肝小叶中央静脉缺乏结缔组织支撑,易受肿瘤压迫引起管腔闭塞,导致局部血流不能有效回流至中央静脉而逆流入门静脉,形成局部动-门静脉瘘,肿瘤引起的广泛肝硬化使门静脉内呈高动力状态,加剧肝内动-门静脉瘘的形成,导致门静脉逐渐成为出瘤血管<sup>[7-8]</sup>。此外,由于人体内肝门静脉缺乏静脉瓣膜、左支横部与矢状部存在一定夹角且血流速度较慢,易形成逆流。异常增生的肿瘤组织血管壁不完整,癌细胞易穿过血管入血,在低流速的门静脉内逐渐增殖形成PVTT<sup>[9]</sup>。

**1.2 分子生物学基础** PVTT形成的分子机制尚不完善,涉及微血管生成、门静脉内微环境、肿瘤细胞之间以及与胞外基质的黏附、降解、趋化转移等多因素调控。

新生微血管在PVTT的形成中具有重要作用,有研究<sup>[10]</sup>发现,PVTT形成后,血管内皮细胞生长因子的mRNA表达量显著上调。李哲夫等<sup>[11]</sup>的研究也发

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.006

收稿日期:2018-06-04;修回日期:2018-06-22。

作者简介:胡牧仁(1992-),男,主要从事消化系统肿瘤、微小RNA、肥胖外科干预方面的研究。

通信作者:葛步军,电子信箱:gebujun@126.com。

现,肝癌合并 PVTT 时,血小板衍生生长因子和 *survivin* 基因过度表达。纤维母细胞生长因子可促进内皮细胞增殖,刺激微血管生成,亦被报道与 PVTT 的形成以及肿瘤远处转移密切相关<sup>[12]</sup>。

肿瘤细胞与基质细胞、门静脉内皮细胞黏附增强,而与肿瘤细胞间黏附能力减弱,有利于肝癌细胞入血并在门静脉内局部滞留形成 PVTT,现已报道多种黏附因子与 PVTT 的形成密切相关<sup>[13-14]</sup>。钙离子依赖的细胞黏附素家族是一种重要的细胞黏附分子,其中 E-cadherin 被报道在肝癌组织中低表达<sup>[15]</sup>,使细胞黏附力减弱;细胞间黏附分子 I 型在肿瘤细胞内高表达,Zhu 等<sup>[16]</sup>的研究发现,抑制细胞间黏附分子 I 型可显著降低肿瘤转移。

细胞外基质破坏是肿瘤细胞侵袭、转移的必备条件,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)被报道可降解细胞间质、破坏基底膜,使肿瘤细胞沿缺损向外浸润性生长。Chen 等<sup>[17]</sup>的研究发现,HCC 合并 PVTT 的患者,其 MMP-2、MMP-9 表达量较未发生 PVTT 的患者显著上调,表明 MMP 在 PVTT 的形成中可能扮演重要角色。尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)可降解细胞外基质蛋白,Halankova 等<sup>[18]</sup>的研究认为,u-PA 蛋白的高表达与包括 PVTT 在内的多种肿瘤的转移、复发密切相关。

此外,趋化因子介导的细胞迁移、代谢相关基因的异常表达、肿瘤微环境异常等都被越来越多的报道参与 PVTT 的形成<sup>[19]</sup>。

## 2 PVTT 的诊断

**2.1 PVTT 的诊断方法** 目前 PVTT 的诊断主要依靠影像学技术,PVTT 的部位及生长程度直接影响患者预后,因此,PVTT 的定位、定性诊断具有重要的临床意义。现阶段 PVTT 的诊断方法主要包括 B 超、CT 血管造影、磁共振血管成像等。B 超由于其无创性、可动态观察、检出率高等优点,是 PVTT 诊断的首选方式,可明确 PVTT 的位置、大小及其所属分支的血流情况,主要表现为门静脉内的低回声占位<sup>[20]</sup>。CT 扫描是诊断 PVTT 的重要方法之一,在 CT 增强时可见门静脉局部扩张、局部低密度充盈缺损影,部分伴有动门静脉瘘的征象,然而临床中 PVTT 常不表现出特征性增强,存在一定的漏诊率<sup>[21]</sup>。磁共振血管成像为 PVTT 的一种辅助检查手段,表现为 T1 加权时门静脉

内低信号,T2 加权时呈高信号,磁共振成像空间利用率高,对早期门静脉小分支内的栓子有诊断意义,对 PVTT 分型有直接指导作用<sup>[22]</sup>。此外,PET-CT、数字减影血管造影、经动脉门静脉造影 CT、超声引导下经皮肝穿刺门静脉造影等方法也用于 PVTT 的诊断,其中经动脉门静脉造影 CT 对微小肝癌的诊断尤为敏感,然而由于这些方法均存在较高的假阳性和假阴性率,故常结合 B 超、CT 以及磁共振等检查共同应用于 PVTT 的诊断。临床上,PVTT 常需要与静脉血栓相鉴别<sup>[23]</sup>,两者也存在并存的情况,PVTT 多为完全性阻塞,多伴局部静脉扩张,血栓则多为不完全性阻塞;PVTT 多存在血管壁侵犯,而血栓所在血管壁较为完整、光滑,此外,PVTT 存在动脉供血情况,有强化表现,与 HCC 表现相似,而血栓则没有强化表现。

**2.2 PVTT 的分型** HCC 合并 PVTT 具有异质性,不同类型的 PVTT 患者可能有不同的预后结局。目前提倡 PVTT 的个性化治疗,PVTT 的分型对制订指导治疗策略尤为重要。现阶段国际上尚无统一公认的细化分型,较为常用的分型主要有依据门静脉分级的日本 VP 分型以及我国依据癌栓侵犯门静脉范围的程氏分型<sup>[24]</sup>,程氏分型分为 4 型,I 型:侵犯二级以上门静脉分支;II 型:侵犯一级门静脉分支;III 型:侵犯门静脉主干;IV 型:侵犯肠系膜上静脉、下腔静脉。在 VP 分型中,VP0:无门静脉癌栓;VP1:癌栓侵及 III 级门静脉分支;VP2:癌栓侵及 II 级门静脉分支;VP3:癌栓侵及 I 级门静脉分支;VP4:癌栓侵及门静脉主干。目前,我国临床上主要应用程氏分型,准确判断 PVTT 分型对于治疗方案的制订、疗效分析以及预后评估等具有重要指导意义。

## 3 PVTT 的治疗

目前,针对原发性肝癌合并 PVTT 的治疗主要包括手术切除、经肝动脉化疗栓塞(TACE)、化疗、放疗、射频消融以及介入治疗、分子靶向治疗等多种方式<sup>[25]</sup>。现阶段临床上多种方式综合治疗已成为 PVTT 治疗的一种趋势。

**3.1 手术治疗** HCC 合并 PVTT,尤其是 PVTT 侵犯主要或对侧门静脉,可进一步发展并阻塞整个静脉腔,导致肝衰竭或危及生命的静脉曲张出血。临床常用的手术方式包括肝部分切除伴癌栓所在门静脉段切除、肝部分切除伴门静脉切除重建术、肝切除伴癌栓取出、肝脏移植等,其中,肝移植在理论上可将病变

肝组织以及癌栓全部切除,具有临床根治性,然而在 HCC 合并 PVTT 中的应用却存在很大争议,有研究<sup>[26]</sup>认为,PVTT 是肝移植的禁忌证之一,PVTT 患者肝移植术后复发率高、长期生存率低。郑树森等<sup>[27]</sup>的研究发现,在 24 例 HCC 合并 PVTT 的患者中,肝移植术后 2 年生存率为 23.6%,优于传统手术切除组以及保守治疗组。郑虹等<sup>[28]</sup>的研究认为,癌栓未侵及门静脉主干的 2 年生存率优于癌栓侵及门静脉主干组,HCC 合并 PVTT 进行肝移植术的长期预后仍较差,且现阶段肝脏资源严重短缺,故临床上不做首选推荐。原发灶的手术切除是目前首选治疗方式,在 Ban 等<sup>[29]</sup>的一项研究中,对 979 例 HCC 合并 PVTT 的患者进行了评估,其中 45 例为 VP3 或 VP4 型的 PVTT。他们接受肝部分切除伴癌栓切除术,其中 VP3 和 VP4 组的 3、5 年生存率分别为 35.3%、41.8% 和 21.2%、20.9%。Chok 等<sup>[30]</sup>的一项研究中,将患者分为 3 组,第 1 组 71 例同侧 PVTT,行肝部分切除术;第 2 组 10 例 PVTT 累及门静脉主要分支,行肝部分切除伴门静脉切除重建术;第 3 组 7 例 PVTT 累及或超出门静脉分支,行癌栓切除术。结果显示:3 组总的中位生存时间分别为 10.91、9.4、8.58 个月,且 3 组的住院病死率、复发率无显著差异。

很多研究表明,手术治疗后患者 1、3、5 年的生存率显著高于非手术治疗。然而,现阶段仍然没有大量的高质量随机对照试验数据来确定哪种术式最优,手术切除范围大,可预防肝内复发及远期转移,但若合并肝硬化伴肝功能不全时,结合患者全身情况又不宜大范围肝切除。因此,术式选择取决于患者个体情况以及 PVTT 细化分型等因素。

**3.2 经肝动脉化疗栓塞(TACE)** TACE 是 HCC 合并 PVTT 不可手术切除时的常用治疗方法。传统观点<sup>[31-32]</sup>认为,TACE 用于治疗 HCC 合并 PVTT 累及主干或门静脉一级左右分支的患者存在由于缺血引起的肝功能不全的潜在风险。然而目前越来越多的研究<sup>[33]</sup>表明,在有足够侧支循环的情况下进行 TACE 治疗是安全的。

Chung 等<sup>[34]</sup>研究了 TACE 治疗 HCC 合并 PVTT 的有效性和安全性,在 TACE 治疗 4 周后,无治疗相关的死亡病例报告,TACE 治疗组与对照组不良反应发生率无显著差异,其总的中位生存期为 3.7 个月,TACE 治疗组的中位生存期为 5.6 个月,显著长于中位

生存期为 2.2 个月的对照组,其中 Child - Pugh 分级是影响患者预后的独立预后因素。Luo 等<sup>[35]</sup>针对 TACE 治疗 PVTT 的安全性、有效性进行了一项前瞻性研究,TACE 治疗组的中位生存期为 7.1 个月,对照组的中位生存期为 4.1 个月,治疗类型、PVTT 分型、肿瘤大小和血清胆红素水平是多因素生存分析的独立预后因素。Xue 等<sup>[36]</sup>的 Meta 分析研究也表明,TACE 对合并 PVTT 的晚期肝癌患者有生存获益。

目前,TACE 用于治疗 PVTT 尚未形成统一的诊疗规范,TACE 主要作用于肝内肿瘤,而对 PVTT 的直接治疗作用较为有限。现有研究也表明,TACE 并不能较大幅度改善 PVTT 患者中位生存时间,因此,仍需大量研究来明确 TACE 对 PVTT 患者中位生存期的改善以及规范 TACE 用于 PVTT 的治疗。

**3.3 放射治疗** 目前常用的放射治疗方法有三维适形放射治疗(3DCRT)、质子束治疗、调强放疗和立体定向放射治疗等方法。Bae 等<sup>[37]</sup>报道了 3DCRT 用于 47 例 HCC 合并 PVTT 患者的研究结果,其中位生存期为 8 个月,1 年生存率为 15%,有效率为 40%。Chai 等<sup>[38]</sup>的研究发现 3DCRT 治疗后,其研究患者有 6.7% 的完全缓解率、55.6% 的部分缓解率、31% 的稳定疾病率和 6.7% 的进展性疾病发生率。其他类似的研究<sup>[39]</sup>也表明,放疗有良好的安全性并可以延长 PVTT 患者的总生存期。

动脉内注射钇-90 负载微球作为动脉内放射源的一种经动脉途径的近距离放射治疗,是近年来一种新的治疗 PVTT 的方式。在一项基于钇-90 放射性栓塞治疗 PVTT 的队列研究<sup>[40]</sup>中,患者平均中位生存时间为 8(3~18)个月,1、2、3 年的总生存率分别为 38%、26% 和 14%。Jia 等<sup>[41]</sup>的一项基于钇-90 放射性栓塞治疗安全性及有效性的临床研究表明,722 例 PVTT 患者的中位肿瘤进展时间为 5.6 个月,中位疾病控制率为 74.3%,中位完全缓解率、部分反应率和病情稳定率分别为 3.2%、16.5%、31.3%,患者平均中位生存期为 9.7 个月,常见的毒副反应为不需要临床干预的疲劳、恶心、呕吐和腹痛。Liao 等<sup>[42]</sup>的研究表明,用钇-90 进行放射性栓塞治疗 PVTT 可能是一种安全有效的方法。然而,值得注意的是,目前的数据都是基于回顾性研究或非受控前瞻性研究,该方法的进一步临床推广仍然需要大量样本的随机对照试验。

**3.4 系统化疗** 系统化疗对 HCC 合并 PVTT 的治疗效果较差,仅适用于不能手术以及其他治疗的 PVTT 患者。传统的细胞毒性化疗,如阿霉素或以阿霉素为基础的组合,会导致显著的肝毒性。近年来,一些新的全身化疗方案越来越多的应用于临床,其中,奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙的组合,被称为 FOLFOX4 方案<sup>[43]</sup>。目前研究<sup>[44]</sup>认为,在亚洲人群中,FOLFOX4 方案与传统阿霉素化疗在改善患者预后方面并无显著差异。Chan 等<sup>[45]</sup>的研究发现,FOLFOX4 方案可小幅改善我国 PVTT 患者生存率。已有少数病例报告和系列报道显示,细胞毒性化疗可改善 PVTT 的严重程度,但尚无专门的前瞻性研究来验证 PVTT 治疗中全身化疗的效果。此外,全身化疗的毒性在肝功能受损和门静脉高压的情况下更高,这也进一步限制了其在 PVTT 治疗中的临床应用。

**3.5 靶向治疗** 靶向治疗为针对已明确的致癌位点设计药物,特异性杀灭肿瘤细胞而对正常组织细胞无影响的治疗方式。索拉非尼是一种具有针对血管内皮生长因子受体特异活性的多靶向性小分子药物。Llovet 等<sup>[46]</sup>的研究发现,与安慰剂相比,索拉非尼可延长 HCC 合并 PVTT 患者的中位生存时间约 2 个月。韩国一家中心发表了一项回顾性研究<sup>[47]</sup>,该研究分析了 6 例 VP3 型患者和 24 例 VP4 型 PVTT 患者应用索拉非尼治疗的结局,结果显示仅有 10% (3 位患者)有血运重建的部分缓解,中位总生存期为 3.1 个月。Giorgio 等<sup>[48]</sup>的研究发现,在 99 例 HCC 合并 PVTT 的患者中,接受索拉非尼联合射频消融治疗的患者,其 1、2、3 年的总生存率分别为 60%、35%、26%,明显高于仅接受索拉非尼治疗的患者(37%、0、0)。一项比较多西他赛 + 吡柔比星 + 环磷酰胺(TAC)方案和索拉非尼治疗 HCC 合并 PVTT 的研究发现<sup>[49]</sup>,TAC 较索拉非尼有着更高的疾病控制率( $P < 0.001$ )以及更长的中位总生存时间(7.1 个月 vs 5.5 个月, $P = 0.011$ )。现有的证据表明索拉非尼单药疗效差于其他单一疗法或联合疗法,主要作为姑息治疗,用于不适合更积极治疗的 VP3 或 VP4 期患者。

**3.6 支架治疗** 门静脉支架置入可以增加门静脉血流量,缓解包括静脉曲张出血在内的门静脉高压相关并发症,为 HCC 合并 PVTT 的治疗提供新的选择。日本一项研究<sup>[50]</sup>发现,在 21 例门静脉放置支架后,给予 TACE 或经动脉输注化疗的 PVTT 患者中,门静脉压

下降约 3 mm Hg,门静脉 1 年通畅率为 53.6%,平均通畅期为 12.4 个月,仅有 1 例支架植入术后假性动脉瘤报告。法国一项研究<sup>[51]</sup>记录了 54 例置入支架的 PVTT 患者,其中,20% 的患者出现以肝衰竭为主的门静脉支架术后并发症,7% 的患者在支架置入后 30 d 内死亡。血胆红素水平  $> 30 \mu\text{mol/L}$  与开放性手术方式是短期高病死率的重要因素。48% 的患者在支架置入术后行 TACE 治疗,其 12 个月的存活率为 44%。目前认为,门静脉支架的放置理论上是可行的,然而存在抗凝期的出血风险以及支架置入过程可能导致肿瘤播散转移等问题,支架治疗仍备受质疑。

**3.7 消融治疗** 近年来,随着消融治疗技术的不断发展,其在 HCC 合并 PVTT 的治疗中应用越来越多,常用的消融技术主要有射频、激光、超声、冷冻、纳米刀等。Hirooka 等<sup>[52]</sup>的研究发现,射频消融治疗联合 TACE 治疗较单纯应用 TACE 治疗可显著改善患者预后。Chen 等<sup>[53]</sup>的研究也认为,射频消融治疗 HCC 合并 PVTT 是有效的,并可显著延长患者术后生存时间;经皮无水酒精注射治疗主要适用于 PVTT 所致严重门静脉高压,但由于酒精肝内弥散范围有限,对门静脉完全阻塞性 PVTT 的治疗效果较差;超声消融治疗为利用低频高能聚焦超声波定位杀灭癌细胞,具有无创性、耐受性良好的优点,其临床适应证较为广泛,但由于其受限于超声定位,易受患者体位影响而不能准确定位;激光消融术可通过调节激光大小、范围从而破坏癌组织,具有良好的分界性,避免肿瘤周围的正常组织受损,多与化疗联合应用于 PVTT 的治疗<sup>[54-55]</sup>。由于消融技术具有定位精准、疗效确切、安全性高、手术时间短、适应证广泛、对正常组织影响较小的优点,具有广阔的应用前景,但目前仍存在肿瘤组织残留,定位不准确,剂量范围有时难以把握等问题,临床多联合化疗、靶向治疗等手段共同应用于 PVTT 的治疗,最大限度杀灭肿瘤细胞的同时,尽可能保护正常组织。

**3.8 基于手术的综合治疗** 对于大部分 HCC 合并 PVTT 的患者,手术治疗较单用 TACE/TAC、放疗、钇-90 放射性栓塞、索拉非尼或非手术联合治疗能提供更好的疗效。然而,单纯肝切除术后患者的长期总生存率仍然不能令人满意。肿瘤复发率高,无病生存率低。肝部分切除术可以消除原发性肿瘤结节和 PVTT,而 TACE、放疗等非手术治疗可以降低复发风险、改善肝功

能,帮助患者耐受多种疗法。因此,越来越多的研究<sup>[56-57]</sup>认为,基于外科手术的綜合治疗是未来 PVTT 治疗的趋势。Li 等<sup>[58]</sup>的研究中,45 例 PVTT 患者接受手术治疗辅以 3DCRT 治疗,50 例患者仅单纯手术治疗,基于手术的綜合治疗组患者的复发率以及病死率显著低于单纯手术组。Peng 等<sup>[59]</sup>的研究也发现,手术治疗联合 TACE/TAC 其 HCC 复发率以及病死率优于单纯手术切除组。因此,未来 PVTT 的治疗研究应该进一步探索基于外科的多态治疗。

**3.9 非手术的联合治疗** 对于不能手术的 HCC 合并 PVTT 的患者,联合治疗尤为重要。这种治疗模式创伤小,病死率低,恢复快,但另一方面,它们只是姑息治疗<sup>[60]</sup>。目前常用的治疗方案主要有索拉非尼联合射频消融术、索拉非尼联合 TACE/TAC、放疗联合 TACE,以及 TACE 联合微波或乙醇消融等,其中 TACE 与放射治疗相结合是最常用的非手术多手段联合治疗方法<sup>[61-63]</sup>。然而,不同的组合疗法的相对疗效是难以评估的,因为较难平行比较,并且由于患者自身存在的差异,跨研究的比较是不可靠的。因此,仍需大量临床随机对照试验数据来评估各种多手段联合治疗的安全性以及有效性。

#### 4 展望

综上所述,现阶段针对 HCC 合并 PVTT 尚未形成国际统一的诊疗规范。多手段联合治疗方法是治疗 PVTT 的一种趋势。未来仍需大量临床试验明确各个联合治疗模式的治疗时机、剂量以及组合方式的安全性以及有效性,最大限度改善患者预后。随着医疗技术的不断提高,PVTT 的发生、发展以及转归等将会得到更加全面的揭示,新的治疗手段也将会不断涌现,为 PVTT 的治疗提供新的思路。

#### 参考文献:

- [1] CHAN SL, CHONG CC, CHAN AW, et al. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016 [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32): 7289-7300.
- [2] RINGE B, PICHLMAYR R, WITTEKIND C, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients [J]. *World J Surg*, 1991, 15(2): 270-285.
- [3] LLOVET JM, BUSTAMANTE J, CASTELLS A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials [J]. *Hepatology*, 2010, 29(1): 62-67.
- [4] ARAKI T, SUDA K, SEKIKAWA T, et al. Portal venous tumor thrombosis associated with gastric adenocarcinoma [J]. *Radiology*, 1990, 174(1): 811-814.
- [5] KANEKO T, NAKAO A, ENDO T, et al. Intraportal tumor thrombus of gallbladder carcinoma: Detection with intravascular ultrasonography [J]. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91(6): 1268-1269.
- [6] MATSUMOTO J, KOJIMA T, HIRAGUCHI E, et al. Portal vein tumor thrombus from colorectal cancer with no definite metastatic nodules in liver parenchyma [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16(5): 688-691.
- [7] SIMONETTI RG, LIBERATI A, ANGIOLINI C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Ann Oncol*, 1997, 8(2): 117-136.
- [8] AOKI T, KUBOTA K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: consensus and controversy [J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(9): 439-445.
- [9] HEMMING AW, REED AI, HOWARD RJ, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy [J]. *Ann Surg*, 2003, 237(5): 691-693.
- [10] WANG X, INTERVENTION DO. Effect of serum HIF-1 $\alpha$  and VEGF levels on the prognosis of patients with HCC intervention [J]. *J Med Imaging*, 2017. [Epub ahead of print]
- [11] LI ZF, CHEN XP, ZHANG WG. Significance of expression of platelet derived growth factor and survivin of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. *Chin J Bases Clin General Surg*, 2007, 14(1): 46-48. (in Chinese) 李哲夫, 陈孝平, 张万广. 肝细胞癌合并门静脉癌栓组织中 PDGF 和 survivin 表达的意义 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2007, 14(1): 46-48.
- [12] XUE Q, YANG ZQ, XU CW, et al. Prognostic factors of resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *Modern Prevent Med*, 2018, 45(2): 360-363. (in Chinese) 薛谦, 杨中秋, 徐春伟, 等. 可切除肝癌伴门静脉癌栓的预后影响因素分析 [J]. *现代预防医学*, 2018, 45(2): 360-363.
- [13] XU HW. Prospect in effect of cell adhesion and cell adhesion molecules on invasion of carcinoma [J]. *World Chin J Dig*, 2005, 13(17): 2057-2060. (in Chinese) 许洪卫. 细胞黏附力和黏附分子对癌侵袭性影响的研究展望 [J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(17): 2057-2060.
- [14] GIANNELLI G, PIERRI F, TREROTOLI P, et al. Occurrence of portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma affects prognosis and survival: A retrospective clinical study of 150 cases [J]. *Hepatol Res*, 2002, 24(1): 50-59.
- [15] KANAI Y, USHIJIMA S, HUI AM, et al. The E-cadherin gene is silenced by CpG methylation in human hepatocellular carcinomas [J]. *Int J Cancer*, 2015, 71(3): 355-359.
- [16] ZHU XW, GONG JP. Expression and role of icam-1 in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(3): 1579-1583.
- [17] CHEN R, CUI J, XU C, et al. The significance of MMP-9 over MMP-2 in HCC invasiveness and recurrence of hepato-

- cellular carcinoma after curative resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (Suppl 3): s375 – s384.
- [18] HALAMKOVA J, KISS I, PAVLOVSKY Z, et al. Clinical relevance of uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 tissue expression and plasma PAI 1 level in colorectal carcinoma patients[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2011, 58(112): 1918 – 1925.
- [19] KLOECKNER R, MAEHRINGER – KUNZ A, SANTOS DPD, et al. Portal vein tumor thrombosis has a direct impact on liver function[J]. *J Hepatol*, 2018, 68: s209 – s210.
- [20] FURUSE J, MATSUTANI S, YOSHIKAWA M, et al. Diagnosis of portal vein tumor thrombus by pulsed Doppler ultrasonography[J]. *J Clin Ultrasound*, 2010, 20 (7): 439 – 446.
- [21] ZHANG FJ, LI CX, JIAO DC, et al. CT guided 125iodine seed implantation for portal vein tumor thrombus in primary hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121 (23): 2410 – 2414.
- [22] YANG WB, LU CY, YANG HY, et al. The value of MRI in identifying portal vein tumor thrombus and portal venous thrombosis in hepatocellular carcinoma patient[J]. *China Mod Doct*, 2016, 54(11): 92 – 95. (in Chinese)  
杨伟斌, 卢陈英, 杨宏远, 等. MRI 在原发性肝细胞癌门静脉癌栓与血栓鉴别中的应用价值[J]. *中国现代医生*, 2016, 54 (11): 92 – 95.
- [23] LI C, HU J, ZHOU D, et al. Differentiation of bland from neoplastic thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: Application of susceptibility – weighted MR imaging[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 1 – 7.
- [24] 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.
- [25] TANG ZY, WANG W, DU G, et al. Analysis of several therapeutic methods to treat primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2015, 21(1): 18 – 88. (in Chinese)  
唐振宇, 王伟, 杜刚, 等. 原发性肝癌合并门静脉癌栓不同治疗方法的疗效分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(1): 18 – 88.
- [26] MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334 (11): 693 – 699.
- [27] ZHENG SS, XU X, YU J, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombi[J]. *Chin J Pract Surg*, 2004, 24(9): 540 – 542. (in Chinese)  
郑树森, 徐骁, 俞军, 等. 肝移植治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓的临床价值[J]. *中国实用外科杂志*, 2004, 24(9): 540 – 542.
- [28] ZHEN H, GAO W, ZHU ZJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2009, 30(8): 484 – 486. (in Chinese)  
郑虹, 高伟, 朱志军, 等. 肝移植治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓的疗效评价[J]. *中华器官移植杂志*, 2009, 30(8): 484 – 486.
- [29] 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]. *Gastroenterology*, 2009, 13(11): 1921 – 1928.
- [30] 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.
- [31] FORNER A, LLOVET JM, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1245 – 1255.
- [32] 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(2): 439 – 474.
- [33] LEE HS, KIM JS, CHOI IJ, et al. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study [J]. *Cancer*, 2015, 79(11): 2087 – 2094.
- [34] CHUNG GE, LEE JH, KIM HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival[J]. *Radiology*, 2011, 258(2): 627 – 634.
- [35] 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.
- [36] XUE TC, XIE XY, LAN Z, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta – analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13(1): 60.
- [37] BAE BK, KIM JC. The response of thrombosis in the portal vein or hepatic vein in hepatocellular carcinoma to radiation therapy[J]. *Radiat Oncol J*, 2016, 34(3): 168 – 176.
- [38] CHAI HR, 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.
- [39] LEE D, LEE HC, AN J, et al. Comparison of surgical resection versus transarterial chemoembolization with additional radiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein invasion[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 56(3): 1 – 9.
- [40] BIEDERMAN DM, TITANO JJ, TABORI NE, et al. Outcomes of radioembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: resin versus glass microspheres[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(6): 812 – 821. e2.
- [41] JIA Z, JIANG G, TIAN F, et al. A systematic review on the safety and effectiveness of yttrium – 90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2016, 22(5): 353 – 359.
- [42] LIAO YY, ZHONG JH, PENG NF, et al. Is radioembolization or sorafenib the best option for patients with hepatocellular

- carcinoma and portal vein invasion? [J]. *Liver Int*, 2016, 36(11):1715.
- [43] CHEN DS, WU GX, CHEN DX. Chemotherapy of FOLFOX 4 combined with radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *China Prac Med*, 2014, 9(15): 13–15. (in Chinese).  
陈东升, 吴光兴, 陈德雄, 等. FOLFOX4 方案化疗联合射频消融治疗原发性肝癌[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(15): 13–15.
- [44] QIN S, BAI Y, LIM HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3501–3508.
- [45] CHAN SL. Drug development for hepatocellular carcinoma; knowing the past helps to understand the future[J]. *Oncologist*, 2014, 19(11): 1115–1117.
- [46] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 378–390.
- [47] JEONG SW, JANG JY, SHIM KY, et al. Practical effect of sorafenib monotherapy on advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis [J]. *Gut Liver*, 2013, 7(6): 696–703.
- [48] GIORGIO A, MEROLA MG, MONTESARCHIO L, et al. Sorafenib combined with radio-frequency ablation compared with sorafenib alone in treatment of hepatocellular carcinoma invading portal vein: A western randomized controlled trial [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(11): 6179–6183.
- [49] SONG DS, SONG MJ, BAE SH, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(4): 445–454.
- [50] YAMAKADO K, TANAKA N, NAKATSUKA A, et al. Clinical efficacy of portal vein stent placement in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein [J]. *J Hepatol*, 1999, 30(4): 660–668.
- [51] VIBERT E, AZOULAY D, CUNHA AS, et al. Portal stenting for hepatocellular carcinoma extending into the portal vein in cirrhotic patients. [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(7): 696–701.
- [52] 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]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(2): 221–226.
- [53] CHEN ZW, LIN ZY, CHEN YP, et al. Clinical efficacy of endovascular radiofrequency ablation in the treatment of portal vein tumor thrombus of primary hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(1): 145–149.
- [54] 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(6): 694–697.
- [55] MEARINI L. High intensity focused ultrasound, liver disease and bridging therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(43): 7494–7499.
- [56] ZHONG JH, RODRÍGUEZ AC, KE Y, et al. Hepatic resection as a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma involving a single large tumor, multiple tumors, or macrovascular invasion [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(3): e396.
- [57] CHITAPANARUX T, PHORNPHUTKUL K. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma in Thailand [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2015, 3(3): 182–188.
- [58] LI N, FENG S, XUE J, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy [J]. *HPB*, 2016, 18(6): 549–556.
- [59] 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(3): 313–318.
- [60] 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(1): 284–293.
- [61] LONG J, ZHENG JS, SUN B, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis after transarterial chemoembolization: a prospective study [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 175–184.
- [62] NAGAI H, MUKOZU T, OGINO YU, et al. Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(4): 2269–2277.
- [63] KANG W, WEI XG, MIN SC, et al. Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A large-scale, multicenter, propensity matching score analysis [J]. *Medicine*, 2016, 95(11): e3015.

引证本文: HU MR, GE BJ. Source of portal vein tumor thrombosis and advances in its diagnosis and treatment [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(10): 2069–2075. (in Chinese)  
胡牧仁, 葛步军. 门静脉系统癌栓的来源及诊疗进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(10): 2069–2075.

(本文编辑:王亚南)