

## 肝细胞癌合并血管侵犯专家共识（讨论稿）

中国医疗保健国际交流促进会 肝脏肿瘤分会

肝细胞癌合并血管侵犯是影响肝细胞癌预后的重要因素。血管侵犯分为大血管侵犯(macrovascular invasion)和微小血管侵犯(microvascular invasion, 以下简称 mVI)。大血管侵犯指门静脉及其主要分支形成的癌栓(portal vein tumor thrombus, 以下简称 PVTT)。而 mVI 尚无明确统一定义, 多指癌栓位于门静脉终末分支(portal radicle vein), 癌灶包膜血管, 有内皮细胞衬覆的血管腔(vascular space lined by endothelial cells)内及远离肿瘤部位的血管(distance from the invaded vessel to tumor edge, 即“异位”癌栓)等<sup>[1]</sup>。

## 1 循证医学证据, 依据循证医学证据分级的 GRADE 系统<sup>[2]</sup>

共识中的推荐意见共分 5 个级别和 3 个证据等级, 详见表 1、2。

表 1 推荐意见分级

推荐意见分级	定义
I 级推荐	现有证据支持或专家倾向于认为该种治疗措施对患者有益或有效
II 级推荐	现有证据或专家意见对某种治疗措施是否对患者有益/有效尚不能达成一致
II a 级推荐	现有证据支持或专家倾向于认为某种诊断和治疗措施有益或有效
II b 级推荐	没有足够证据证明某种治疗有益或有效(或专家意见认为尚不能肯定)
III 级推荐	现有证据支持或专家倾向于认为某诊断和治疗措施无益/无效甚至可能有害

表 2 证据等级

证据等级	描述
A	多中心/随机临床试验或 meta 分析
B	单中心临床验证或非随机研究结果
C	仅来自专家意见/病例分析或诊断和常规治疗

## 2 PVTT 的诊断及分型

2.1 影像学诊断 PVTT 的影像学诊断必须结合血清学检查和病理学诊断。对于 PVTT 的诊断, 必须结合肝癌的诊断。PVTT 的影像学检查方法包括: B 超、CT (平扫及增强)、MRI (T1WI、T2WI、

DWI 及增强)、DSA 等。

如果肝细胞癌诊断明确, 有以下影像学征象将提示 PVTT: ①超声表现为门静脉内充满或部分充盈异常回声团, 多为低回声, 彩色多普勒显示为动脉频谱, 超声造影示门静脉内占位有强化。Tarantino 等<sup>[3]</sup>报告彩色多普勒超声诊断 PVTT 的特异性达 100%, 超声造影诊断 PVTT 的敏感性为 88%, 特异性为 100%。②CT 和 MRI 表现为门静脉腔内占位, CT 平扫呈低或等密度, MR 的 T1WI 呈低或等信号, T2WI 为中等及略高信号, 扩散成像(diffusion weighted imaging, 简称 DWI)呈高信号, 增强扫描 PVTT 有不同程度的强化, 与平扫相比一般 CT 值增高 $\geq 20\text{HU}$ , MR 增强 $\geq 15\%$ <sup>[4]</sup>。特别是对于造影剂过敏或肾功能较差无法增强扫描的患者, MRI 的 DWI 图像表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, 简称 ADC)对鉴别栓子的良、恶性有帮助, 当栓子的信号与原发肝细胞癌的信号相似, 加上栓子的 ADC 值与原发癌灶的 ADC 值比值 $< 2$ 时, 考虑为 PVTT<sup>[5]</sup>。③门静脉扩张: 门静脉内栓子导致门静脉扩张, Shah 等<sup>[6]</sup>研究报道如门静脉主干管径 $\geq 1.8\text{cm}$ , 门静脉右支管径 $\geq 1.6\text{cm}$ , 门静脉左支管径 $\geq 1.8\text{cm}$ , 以及同一肝叶内同级门静脉分支异常扩张, 均高度考虑为 PVTT。门静脉扩张加上栓子的强化, CT 诊断 PVTT 的敏感性达 86%, 特异性为 100%<sup>[6,7]</sup>。④血管造影表现为门静脉内条状充盈缺损, 占据全部或部分管腔, 无或有造影剂通过充盈缺损。⑤ PET/PET-CT 在诊断 PVTT 上作用有限, 建议进行临床研究<sup>[8-10]</sup>。

2.2 鉴别诊断 PVTT 需与门静脉血栓鉴别。由于血栓见于 4.5% ~ 26% 的慢性肝病患者<sup>[11,12]</sup>, 42% 的肝细胞癌患者<sup>[13]</sup>, 并有血栓与 PVTT 共存<sup>[11-13]</sup>, 因此, 血栓与 PVTT 鉴别至关重要。除以上影像学征象外, 更主要的还是结合血清肿瘤标记物等实验

室检查及临床病史。

可以从以下3个方面鉴别：①无明确肝细胞癌病史，门静脉栓子多考虑为血栓。②肝细胞癌患者近期行肝细胞癌切除加脾脏切除者，若癌灶较小或已根治性手术，术后出现门静脉栓子者，应首先考虑为血栓；若癌肿较大或术前已诊断合并PVTT者，术后出现栓子，应首先考虑为PVTT。③肝细胞癌术后，即使肝内无明确癌灶，出现门静脉栓子，应首先考虑PVTT。

**2.3 分型** 根据PVTT的发展程度（即侵犯门静脉不同部位），日本肝细胞癌研究会<sup>[14]</sup>将PVTT分为4型：VP1，PVTT局限于二级分支以远的门静脉分支；VP2，PVTT累及门静脉二级分支；VP3，PVTT累及门静脉一级分支；VP4，PVTT侵犯门静脉主干或对侧一级分支。程树群等<sup>[15]</sup>将癌栓分为I<sub>0</sub>~IV型：镜下门静脉微癌栓为I<sub>0</sub>型；癌栓累及二级及二级以上门静脉分支者为I型；累及一级门静脉分支者为II型；累及门静脉主干者为III型；累及肠系膜上静脉者为IV型。仔细分析，上述两种分型方法大致相同，日本的分型方法更加广为接受，为便于交流，推荐使用日本分型。

### 3 PVTT的治疗选择

#### 3.1 外科治疗

**3.1.1 手术切除** 虽然合并门静脉癌栓肝细胞癌的手术切除技术难度高，获益有限。但是合并门静脉癌栓肝细胞癌属于局限晚期，仍有可以根治的机会，多数亚洲中心倾向于更积极地治疗，尤其是外科切除。亚太肝脏病学会（APSAL）推荐对于所有可切除的肝细胞癌患者给予切除治疗，只要门静脉主干通畅，即使是双侧的门静脉受侵仍在推荐切除之列<sup>[16]</sup>。

我国的多数医疗工作者认为对于合并PVTT的肝细胞癌患者，外科手术仍是唯一可能的治愈性手段。樊嘉等<sup>[17]</sup>报道了147例VP3或VP4的患者，其中18例保守治疗，18例行肝动脉结扎术和门静脉灌注化疗（PVI），79例行肝切除术，32例肝切除术后行TACE或HA1或PVI辅助治疗，4组的5年生存率分别为0%、0%、16.6%、26.8%，中位生存期分别为2个月、5个月、12个月和16个月。

以手术为主的多模式综合治疗逐渐成为肝细胞癌合并PVTT的首选治疗方案。综合各文献报道，各型PVTT患者的术后中位生存期为8.9~33个月，手术死亡率为0%~5.9%<sup>[18-22]</sup>。

对于VP1、VP2、VP3型肝细胞癌合并门静脉癌栓患者，如果PVTT可与主瘤一并完整切除，多数外科医生会施行手术治疗。一项纳入了160例肝细胞癌合并门静脉癌栓患者的meta分析<sup>[23]</sup>认为，VP1~VP3型手术疗效优于介入治疗。为了提高术后生存率，我们提倡解剖性切除并保证足够的切缘（>1mm）<sup>[24]</sup>。日本学者<sup>[25]</sup>总结了5种PVTT的切除方法：①将原发灶连同PVTT所在的门静脉段一并切除；②气囊导管取栓法，从肝断面的门静脉断端或肝外门静脉切开一小口，伸进气囊导管取出癌栓，可配合吸引器刮、吸癌栓；③搭桥术，切除PVTT所在门静脉段，用自体血管在脐静脉和门静脉主干之间搭桥；④门静脉端端吻合术；⑤门静脉开窗取栓术。不管哪种方法取癌栓，妥善控制门静脉血流很重要，既可减少出血，又可减少取栓时癌细胞脱落随血流漂移种植。Inoue等<sup>[26]</sup>比较了两种PVTT切除的方法，一组病例纵行切开门静脉壁，将癌栓剥离去除，配合气囊导管取栓，另一组病例是将癌栓所在门静脉段整块切除再吻合，结果两组的5年生存率（39%比41%）和5年无瘤生存率（23%比18%）的差异并无统计学意义，认为去除癌栓时应该使用更简单和更保守的切除方法，而不必过分扩大根治切除范围。

门静脉癌栓分型越高，越接近门静脉主干，预后越差。随着对PVTT有效的非手术治疗近年来的报道增多，对于PVTT累及门静脉主干（VP4）的患者，是否手术存在争议。Kondo等<sup>[24]</sup>人报道，PVTT侵入门静脉主干的患者（ $n=5$ ）与PVTT局限于门静脉一级分支以远（VP1~VP3）的患者（ $n=43$ ）相比，手术效果较差，中位生存期分别是248天和395天。Ikai等<sup>[27]</sup>人的研究发现，合并门静脉一级分支癌栓（VP3）的病人（ $n=19$ ）的5年生存率为11%，与29例合并门静脉主干癌栓（VP4）的病人（ $n=29$ ）无显著差异（4%）。手术可以降低门静脉压力，改善肝功能，延长生存

期和提高生活质量。PVT 累及门静脉主干, 手术在技术上是可行的, 肝部分切除的同时行门静脉切开取栓或门静脉切除重建, 但手术的并发症率和死亡率较高。VP1、VP2 和 VP3 型 PVT 的患者行手术治疗有较高的术后生存率和较低的并发症率。

手术指征: ①患者一般情况较好, 无明显心、肺、肾等重要脏器器质性病变; ②肝功能属于 Child-Pugh A 或 B 级; ③肝储备功能在可耐受手术切除范围内; ④无远处转移; ⑤估计切除原发灶的同时可一并切除主支癌栓或可经门静脉残断或切开主干能取净癌栓; ⑥癌栓延伸至肠系膜上静脉或脾静脉、累及下腔静脉建议进行临床研究。

预防术后复发是肝癌合并 PVT 术后管理的重点。Chen 等<sup>[28]</sup>报道了 438 例肝癌伴 PVT 手术效果, 其中 286 例癌栓位于肝切除区域内 (A 组), 152 例癌栓延伸至门静脉主干 (B 组), 术后 1 年两组复发率分别为 33.8%、78.8%。预防术后复发的措施有: 术后口服索拉非尼和辅助 TACE。东方肝胆医院的回顾性研究<sup>[2]</sup>表明, PVT 患者术后口服索拉非尼, 第 6、12、18、24 个月生存率分别为 61.0%、38.0%、13.0%、6.0%, 认为术后索拉非尼治疗可提高疗效。另一项中国台湾 II 期研究<sup>[29]</sup>纳入 31 例手术后高复发风险的肝癌患者, 中位随访时间 19 个月, 结果发现, 相比于对照组, 术后索拉非尼辅助治疗组中位复发时间明显延长 $[(21.45 \pm 1.98) \text{ 个月 vs. } (13.44 \pm 2.66) \text{ 个月}, P = 0.006]$ , 复发率明显降低 (29.4% vs. 70.7%,  $P = 0.032$ )。李波等<sup>[30]</sup>发表的研究纳入 81 例肝癌术后、BCLC C 期患者, 发现术后联合索拉非尼较单纯手术生存期有所延长 (17.6 vs. 10.4 个月,  $P = 0.019$ )。李强等<sup>[31]</sup>发表的研究纳入 78 例肝癌术后高危复发的患者, 发现相较于对照组, 术后联合索拉非尼显著降低死亡率 (28.1% vs. 60.9%,  $P = 0.004$ )。因此, 对于术后发现微血管浸润的肝细胞癌患者, 可酌情使用索拉非尼或其他药物进行辅助治疗。Peng 等<sup>[32]</sup>报道的 PVT 根治术后辅助 TACE 的研究, 纳入的 104 患者中 51 例行术后 TACE、53 例未行 TACE (对照组), 结果显示: 相较对照组, TACE 组中位生存期明显升高 (13 个月 vs. 9 个月,  $P < 0.05$ ), 1、

3、5 年生存率明显升高 (分别为 50.9%、33.8%、21.5% vs. 33.3%、17.0%、8.5%,  $P < 0.05$ )。

3.1.2 术前放疗降期后手术治疗 综合手术风险及生存获益, 我们建议对 VP4 型 PVT 的患者可先采取术前治疗使 PVT 降级, 再评估手术适应证。术前放疗可使门静脉瘤栓缩小, 从而为根治性手术创造机会并提高生存。Kamiyama 等<sup>[33]</sup>报道了 43 例 VP3 或 VP4 患者, 其中 15 例行术前放疗, 28 例单纯手术, 2 组的 5 年生存率分别为 34.8% 和 13.1%, 中位生存期分别为 19.6 个月和 9.1 个月。上海东方肝胆医院<sup>[2]</sup>的前瞻性研究纳入 82 例肝细胞癌合并门静脉主干癌栓 (VP4 型) 接受手术治疗的, 其中术前放疗 37 例, 单纯手术 45 例, 结果显示术前放疗组的两年生存率显著高于单纯手术组 (45.9% vs. 8.9%,  $P = 0.023$ ), 认为术前放疗可降低术后复发率及提高总生存率。

3.1.3 肝移植 对于合并 PVT 的肝细胞癌患者, 国外绝大多数移植中心将其排除在肝移植适应证之外。肝移植能有效延长 PVT 患者的生存期, 陈洪磊等<sup>[34]</sup>报道 128 例肝细胞癌合并 PVT 患者肝移植的疗效, 术后中位存活时间为 13.0 个月, 术后 6 个月、1 年、2 年累积存活率分别为 78.1%、51.6% 和 29.7%。但肝移植的远期疗效尚不满意, 现阶段在供肝严重短缺的情况下应谨慎选择病例。

#### 推荐:

- (1) VP1、VP2、VP3 型的肝细胞癌合并门静脉癌栓患者建议选择手术治疗 (I, B), 术后口服索拉非尼和预防性介入以期降低复发率 (II a, C);
- (2) VP4 型患者先采取放疗使 PVT 降级, 再行手术治疗 (II a, C);
- (3) 肝细胞癌合并 PVT 适宜的患者可考虑肝移植治疗 (III, C)。

#### 3.2 经血管介入治疗

3.2.1 HCC 合并 PVT 的 TACE 治疗 经血管的介入治疗是不可手术切除 HCC 重要的姑息治疗手段之一, 其中 TACE 是公认的最常用、最有效的治疗方式<sup>[35-37]</sup>。HCC 合并 PVT 是否适合采用 TACE 治疗, 国内外各项指南存在一定的差异。在



美国 NCCN 肝细胞癌指南推荐中 TACE 的禁忌证包括：门静脉主干栓子形成或 Child-Pugh 分级 C 级，相对禁忌证是患者胆红素  $> 3 \text{ mg/dl}$ ；欧洲（EASL, AASLD）的主要肝细胞癌指南中，建议开展伴有 PVTT 的 HCC 患者应用 TACE 治疗的临床研究；亚太肝脏病学会（APSL）指南中认为：门静脉主要分支的癌栓是 TACE 治疗的禁忌证。门静脉癌栓被认为是 TACE 治疗的禁忌证，主要原因是在门静脉已被癌栓阻塞的情况下，对肝动脉的栓塞有可能引起肝段的缺血性坏死，进而导致严重的肝功能衰竭<sup>[38,39]</sup>。在我国，相当多的 HCC 患者就诊时已经伴有不同程度的门静脉癌栓形成。有研究认为：患者肝功能尚可且肝门区已经形成门静脉侧支循环，就可以接受介入治疗<sup>[40,41]</sup>。我国《原发性肝癌规范化诊治专家共识》推荐：门静脉高压伴逆向血流以及门静脉主干完全阻塞，侧支血管形成较少者是 TACE 治疗的禁忌证（若肝功能基本正常可采用超选择性导管技术对肿瘤靶血管进行分次栓塞）；门静脉主干未完全阻塞者仍可接受 TACE 治疗。《专家共识》特别指出：TACE 非常重要，单纯给予肝动脉化疗是不够的。

一项纳入 164 例 HCC 合并 PVTT 患者的研究结果显示<sup>[42]</sup>：TACE 组患者与保守治疗组患者 12 个月和 24 月的生存率分别为 30.9%、9.2% 和 3.8%、0%，TACE 组患者生存率明显优于保守治疗组（ $P < 0.001$ ）；伴有分支癌栓或主干癌栓患者，TACE 组生存率均明显优于保守治疗组（ $P = 0.002$ ）。一项纳入了 8 项对照研究结果的 meta 分析<sup>[23]</sup>表明：HCC 合并 PVTT 患者，TACE 组患者 6 个月和 12 个月的生存率均明显高于保守治疗组患者；亚组分析结果显示 TACE 对于门静脉分支和主干癌栓都有效。相关研究表明<sup>[43]</sup>：HCC 合并 PVTT 行 TACE 治疗，肝功能为 Child A 级的患者中位生存期为 15 个月，Child B 级患者为 5 个月；对 TACE 治疗有应答的患者中位生存期为 13 个月，TACE 治疗无应答的患者中位生存期为 5 个月；治疗时伴有腹水的患者中位生存期为 6 个月，没有腹水的患者中位生存期则为 13 个月；TACE 治疗的应答（ $P < 0.001$ ）、腹水（ $P < 0.05$ ）和肝功能

Child-Pugh 分级（ $P < 0.05$ ）是决定患者预后的重要因素。近年来，载药微球栓塞治疗 HCC 在临床逐步开展，真正实现了“化疗药物缓释”的功能，相比传统 TACE 治疗取得了更好的疗效。目前，载药微球栓塞治疗 HCC 在国内尚处于初步应用阶段，其在 HCC 合并 PVTT 治疗方面的价值还有待评估。

**3.2.2 HCC 合并 PVTT 的 TARE 治疗** 近年来，关于 90Y 微球经肝动脉放射栓塞（TARE）治疗 HCC 合并 PVTT 的研究相继展开。已有研究结果显示 TARE 治疗患者耐受性良好，其疗效与 TACE 治疗相当，TARE 治疗副作用发生率更低。一项前瞻性研究<sup>[44]</sup>结果显示：肝功能为 Child-Pugh A 级的患者，癌栓局限于门静脉分支及以上者 TARE 治疗后中位生存时间为 16.6 个月，癌栓位于门静脉主干者为 7.4 个月；肝功能为 Child-Pugh B 级的患者，TARE 后中位生存时间仅为 5.6 个月。108 例 HCC 患者 90Y 微球 TARE 治疗后结果分析<sup>[45]</sup>显示：伴有门静脉主干癌栓合并肝硬化患者不良反应高，尚不考虑采用 90Y 微球 TARE 治疗；伴有肝叶或相关分支门静脉癌栓（门静脉主干不受累）的患者可能是治疗指征。目前，90Y 微球在国内尚未上市，相关研究大多来自于国外学者，TARE 对于 HCC 合并 PVTT 的疗效还有待于国内学者开展更多的研究进一步证实。

**3.2.3 HCC 合并 PVTT 术后的 TACE 治疗** HCC 合并 PVTT 已成为公认的手术后肿瘤复发和转移的高危因素，后续治疗方式日益成为研究热点，预防性 TACE 治疗也是研究的重点。HCC 伴 PVTT 术后预防性 TACE 治疗，目前尚缺乏统一的标准，现有的 TACE 治疗模式为各中心依据自身经验进行的探索性研究。TACE 多在术后 4 ~ 6 周进行，治疗中使用化疗药物种类及剂量与 HCC 常规 TACE 治疗相同或略有减少，栓塞剂的剂量主要根据 TACE 治疗前 DSA 检查情况确定。多只进行 1 次 TACE 治疗，治疗后定期行影像学复查。HCC 合并 PVTT 术后预防性 TACE 治疗的价值，有待于多中心、大样本后续研究的进一步评价。

**3.2.4 HCC 合并 PVTT 以 TACE 为基础的综合治疗** 经皮肝门静脉内支架植入术（PTPVS）联合

TACE 治疗 HCC 合并 PVTT 取得了较为满意的疗效。国内学者研究<sup>[46]</sup>发现：在肝细胞癌合并门静脉一级分支或（和）门静脉主干不完全闭塞癌栓患者中，治疗组（PTPVS 术后行 TACE 治疗）中位总生存期为 6.5 个月，对照组（单独 TACE 治疗）中位总生存期为 4.5 个月，两组间差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

<sup>125</sup>I 粒子植入联合 TACE 治疗 HCC 合并 PVTT 也可以使患者获得较好的生存获益。研究<sup>[47]</sup>显示：联合治疗组平均和中位生存时间分别为（ $221.7 \pm 16.3$ ）天（95% CI: 189.8 ~ 253.6 天）和（ $210.0 \pm 17.5$ ）天（95% CI: 175.8 ~ 244.2 天），单独 TACE 治疗组则分别为（ $155.1 \pm 7.9$ ）天（95% CI: 139.6 ~ 170.5 天）和（ $154.0 \pm 11.2$ ）天（95% CI: 133.2 ~ 176.0 天），两组间差异有显著性（ $P = 0.000$ ）。

索拉非尼联合 TACE 治疗可延长合并 PVTT 的 HCC 患者的生存期。一项回顾性研究<sup>[48]</sup>报道：在 91 例合并 PVTT 的 HCC 患者中，46 例接受 TACE 联合索拉非尼治疗，45 例患者接受单独的 TACE 治疗；联合治疗组中患者合并门静脉一级分支、二级或更小分支癌栓时，中位生存时间均较单独治疗组延长（13 个月比 6 个月， $P = 0.002$ ；15 个月比 10 个月， $P = 0.003$ ）。索拉非尼联合 TACE 治疗合并 PVTT 的 HCC 疗效，尚需要更多的，循证医学证据等级更高的临床研究加以证实。

#### 推荐：

- (1) 对于不可手术切除的 HCC 合并 PVTT 患者，PVTT 为 I、II、III 型，肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级者，可以进行 TACE 治疗（II，B）；
- (2) PVTT 为 I、II、III 型，Child-Pugh 分级为 B 级者，可酌情进行 TACE 治疗（II，B）；
- (3) PVTT 为 IV 型者应用 TACE 治疗建议进行临床研究，可酌情口服索拉非尼治疗（III，C）；
- (4) 对于不可手术切除的 HCC 合并 PVTT 的患者，应考虑 TACE 为基础的综合治疗（II b，C）。

3.3 放射治疗 随着放疗技术的进步，三维适形放疗（3DCRT）、三维适形调强放疗（IMRT）和立体定向放疗（SBRT）的发展可以使靶区剂量提

高的同时，最大限度的保护正常组织。

文献报道，放疗对于 PVTT 的总有效率为 25.2% ~ 62.3%，1 年总生存率为 25.0% ~ 57.6%，中位生存期为 3.8 ~ 13.9 月<sup>[49-53]</sup>。来自韩国的大样本的研究<sup>[52]</sup>中，共入组 412 例肝细胞癌伴 PVTT 的病例，接受 12 ~ 60 Gy/2 ~ 5 Gy 放疗，有效率 39.6%，中位生存 10.6 个月。Rim 等人的研究<sup>[54]</sup>中，45 例入组，CR、PR 率分别为 6.7% 和 55.6%。研究结果显示，对放疗敏感的病例中位生存期为 10.7 ~ 22 个月，预后优于无效病例 5 ~ 7.2 个月。Zhang 等<sup>[55]</sup>对 45 例 PVTT 患者进行门静脉支架植入术联合 TACE 治疗，其中 16 例患者续行 3DCRT，结果显示放疗组的门静脉再通率和 1 年生存率均显著高于未放疗组。Zeng 等回顾性分析<sup>[56]</sup>了 158 例肝细胞癌合并 PVTT/IVCTT 的疗效，其中放疗组 44 例，中位放疗剂量 50 Gy，常规分割；114 例未接受放疗者作为对照组。研究结果显示放疗组的有效率为 45.5%，中位生存期 8.0 个月，显著高于对照组的 4.0 个月（ $P < 0.001$ ）。Koo 等<sup>[57]</sup>前瞻性比较了 3DCRT 联合 TACE 与单纯 TACE 治疗 IVCTT 的疗效，其中联合治疗组 42 例，放疗剂量 45 Gy/15F；单纯 TACE 组 29 例。该研究显示，联合治疗组与单纯 TACE 组的有效率分别为 42.9%、13.8%，1 年生存率分别为 47.7%、17.2%，中位生存期分别为 11.7 个月、4.7 个月（ $P < 0.01$ ）。Choi 等人报道<sup>[58]</sup>了放疗联合 TACE 治疗的结果，研究发现放疗联合 TACE 治疗肝细胞癌合并 PVTT 的 CR、PR 率分别为 11.1% 和 50%。由上述研究可见，放疗对于肝细胞癌合并 PVTT 有效率高，并且显著改善生存。

靶区定位建议采用 CT 和 MRI 图像融合技术，或结合 TACE 后的碘油沉积来确定肝细胞癌大体肿瘤（GTV）的范围。临床肿瘤体积（CTV）为 GTV 外加 5 ~ 10mm。PTV 外放范围，应结合内靶区移动度、各中心摆位误差以及随机误差确定。放疗的范围目前尚存争议，应视情况决定靶区。有的学者认为放疗仅针对 PVTT 进行，有的学者认为放疗应包括原发灶和 PVTT。我们认为，对于原发灶小并且紧邻 PVTT，放疗则应包括原发

灶和 PVTT。既往研究认为这类病例总有效率可达 45.5% ~ 50%。如果原发肿瘤体积大或者远离 PVTT, 则亦可考虑单独进行 PVTT 放疗。

放疗最佳的剂量和分割目前尚无足够证据。回顾性的队列研究中, 结果认为不论分割如何, 放疗总剂量与预后呈正相关。一些研究结果显示 SBRT 和 IMRT 治疗 PVTT 的疗效值得期待。Xi 等<sup>[59]</sup> 使用 SBRT 技术治疗 41 例 PVTT 患者, 中位放疗剂量 36 Gy (30 ~ 48 Gy), 分 6 次照射, 全组 1 年总生存率为 50.3%, 中位生存期 13.0 个月, 显示了满意的疗效和良好的安全性。

放疗相关重要的损伤为放射性肝病 (RILD)。避免 RILD 发生的关键是在设计放疗计划时, 把正常肝脏受照剂量限制在能够耐受的范围内。我国肝细胞癌患者肝脏的放射耐受剂量显著低于国外的报告, 因为我国的肝细胞癌多数具有肝硬化的基础。根据国内的资料, 肝脏的耐受剂量 (全肝平均剂量) 是: Child A 级患者为 23Gy, Child B 级患者可能仅为 6Gy。RILD 高危因素包括原有的肝脏功能差, 如肝脏功能为 Child B 级; 正常肝脏的受照体积大、剂量高; 患者同时伴发血管的癌栓, 如门静脉和下腔静脉的癌栓。如果同时使用 TACE, 则 TACE 和肝脏放疗的间隔时间短于 1 个月。另外, 在放疗期间出现急性肝功能损坏的患者, 如  $\geq$  RTOG II 级的肝损伤, 如继续放疗, 则以后发生 RILD 的几率可高达 60%。因此, 对此类患者应停止放疗, 以避免治疗后 RILD 出现。

#### 推荐:

- (1) 对于患者一般情况好、肝功能 Child A 级、不可手术切除肝细胞癌伴 PVTT、射野外有足够正常肝体积, 可行放疗。放疗技术和剂量: ①靶区包括原发灶和 PVTT, ② 3DCRT/IMRT 95%PTV 40 ~ 60Gy/2 ~ 3Gy, ③ SBRT 36 ~ 40Gy/5 ~ 6Gy (I, A)。
- (2) 对于患者一般情况好、肝功能 Child A 级、计划行手术或者 TACE 治疗患者, 可行术前放疗。放疗技术和剂量: ①靶区包括原发灶和 PVTT 或仅 PVTT, ② 3DCRT/IMRT 95%PTV 40 ~ 50Gy/2 ~ 3Gy, ③ SBRT 30 ~ 36Gy/5 ~ 6Gy (I, A)。

3.4 药物治疗 索拉非尼是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂, 可阻断肿瘤血管生成, 同时可阻断 RAF/MEK/ERK 通路抑制肿瘤细胞增殖。已批准用于治疗晚期肝细胞癌<sup>[60]</sup>。

两项大型研究确立了索拉非尼在晚期肝细胞癌治疗中的作用。一项是 SHARP 研究<sup>[61]</sup>: 试验入组 602 例患者, 分别接受索拉非尼 400mg 每日 2 次或者安慰剂口服。结果显示: 索拉非尼与安慰剂组的中位生存期分别是 10.7 个月和 7.9 个月 ( $P < 0.001$ ), 疾病进展时间分别是 5.5 个月和 2.8 个月 ( $P < 0.001$ )。同时亚组分析显示, 无论患者是否存在大血管侵犯和肝外转移, 索拉非尼组均有获益。存在大血管侵犯时, 索拉非尼和安慰剂组的总生存期分别是 8.1 个月和 4.9 个月 (HR: 0.68, 0.49 ~ 0.93), 疾病进展时间是 4.1 个月和 2.7 个月 (HR: 0.57, 0.39 ~ 0.84)。

Oriental 研究<sup>[62,63]</sup> 是另一项在亚洲进行的多中心 III 期临床研究, 共入组 226 例晚期肝细胞癌患者, 按 2 : 1 随机接受索拉非尼单药或者安慰剂治疗。结果显示: 两组的总生存期分别是 6.5 个月和 4.2 个月 ( $P = 0.014$ ), 中位疾病进展时间分别是 2.8 个月和 1.4 个月 ( $P < 0.001$ )。亚组分析<sup>[62]</sup> 也显示, 无论患者是否存在大血管侵犯和肝外转移, 索拉非尼组均有获益。179 例患者存在大血管侵犯, 其中 118 例接受索拉非尼治疗, 和安慰剂组比较, 中位总生存时间分别为 5.6 个月和 4.1 个月, 疾病进展时间分别为 2.7 个月和 1.3 个月。

晚期肝细胞癌患者化疗方面, 由我国学者担任主要研究者 (PI) 的一项大型国际多中心临床研究 (EACH)<sup>[64]</sup> 证实: 含奥沙利铂为主的方案治疗肝细胞癌安全有效, 可以为晚期肝细胞癌患者带来病情的局部控制和生存获益。该研究共入组 371 例局部晚期或转移性肝细胞癌患者, 包括我国大陆和台湾地区、韩国和泰国等医学中心, 随机接受 FOLFOX 4 联合方案或多柔比星治疗。结果: FOLFOX 4 组的中位总生存时间 (mOS) 为 6.40 个月, 中位无进展生存时间 (mPFS) 为 2.93 个月, 客观有效率 (RR) 为 8.15%; 明显优于多柔比星组的 mOS 4.90 个月, mPFS 1.77 个月和 RR 2.67%。



除了索拉非尼, 各国学者还对包括 Brivanib, Linifanib 在内的多种分子靶向药物及吉西他滨等化疗药物在 PVT 患者中的应用进行了探索, 但疗效有限, 对合并大血管侵犯的肝细胞癌患者的治疗尚未出现突破性的进展。

#### 推荐:

- (1) 对肝功能 Child-Pugh A/B 级, ECOG 评分 0~2, 无明显腹水、消化道出血风险的患者推荐使用索拉非尼 (I, A)。
- (2) 对不适合索拉非尼治疗, 无化疗禁忌的患者可选择含奥沙利铂、氟尿嘧啶等的全身化疗 (II, A)。
- (3) 对于肝功能 Child-Pugh C 级, 合并大量腹水或消化道出血、肝性脑病表现的患者建议进行临床研究, 仅行最佳支持治疗 (II, C)。

#### 4 肝细胞癌合并血管侵犯的内科对症支持治疗

肝细胞癌合并血管侵犯的内科治疗主要涉及三个方面: 门静脉高压、HBV/HCV 相关肝癌抗病毒和肝衰竭。后两部分在《HBV HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识》<sup>[65]</sup> 有阐述, 不在此赘述。

肝细胞癌合并门静脉癌栓的并发症多为门静脉高压所致, 常见的有上消化道出血、腹水、脾功能亢进、肝肾综合征、肝功能衰竭等, 其治疗方法可以参考门静脉高压症相关并发症的处理<sup>[66-68]</sup>。

上消化道出血多为食管胃底静脉曲张破裂出血, 少数为门静脉高压性胃病所致, 对于急性的上消化道出血, 可联合应用血管收缩药物和内镜下止血<sup>[69-71]</sup>, 常用药物包括血管加压素、生长抑素或者奥曲肽等。对内科保守治疗无效的病人可使用内镜下硬化剂止血或者套扎法, 对急性出血有效率达 95%, 如出血部位不易判定的, 可在内镜下喷洒凝血酶止血<sup>[71]</sup>。合并门静脉癌栓的患者, 在第一次出血后, 再出血的风险极高。对于存在明显食管胃底静脉曲张的患者, 建议采用内镜下治疗 (包括套扎和硬化剂注射), 可以明显减少再次出血的风险。

腹水是合并 PVT 肝细胞癌患者常见并发症之一, 应联合利尿治疗、补充白蛋白/血浆, 控制继发腹腔感染等综合治疗, 利尿剂推荐联合使用保钾和排钾利尿药, 或者联合使用作用于肾脏不同部位

的利尿药, 以达到最佳的利尿效果, 注意纠正电解质紊乱。大量或顽固性腹水时, 可采取放腹水治疗, 但是有诱发肝性脑病的风险, 感染的机会也会增加<sup>[70]</sup>。

针对肝细胞癌合并门静脉癌栓引起的脾大伴有明显脾功能亢进时, 若病人无上消化道出血史, 可在针对肿瘤进行 TACE 治疗同时, 行选择性脾动脉部分栓塞以缩小脾脏, 减轻脾亢<sup>[70]</sup>。

#### 推荐:

- (1) 上消化道出血: 急性上消化道出血, 建议联合应用血管收缩药物 (血管加压素、生长抑素或者奥曲肽) 和内镜下止血 (包括套扎和硬化剂注射) (I, A)。再次出血的预防建议采用内镜下治疗 (包括套扎和硬化剂注射) 或者  $\beta$  受体阻滞剂 (如心得安等) (I, A)。
- (2) 有少量研究表明采用门静脉支架 (联合内放射或消融) 或者 TIPS 治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓, 对改善肝功能, 减少出血、延长生存时间有一定帮助 (II b, C)。
- (3) 腹水: 应联合利尿治疗、补充白蛋白/血浆, 控制继发腹腔感染等综合治疗, 大量或顽固性腹水时, 可采取放腹水治疗 (I, A)。
- (4) 脾功能亢进: 可在针对肿瘤进行 TACE 治疗同时, 行选择性脾动脉部分栓塞以缩小脾脏, 减轻脾亢 (II b, C)。

#### 5 微血管侵犯

**5.1 微血管侵犯的定义** 肝癌血管侵犯包括大、中血管侵犯和微血管侵犯 (microvascular invasion, mVI)。大、中血管侵犯指较大脉管的侵犯, 最好发的是门静脉内癌栓, 是肝癌预后差的因素之一。mVI 是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到肿瘤细胞实性巢团。mVI 可见于肿瘤内间质、肿瘤包膜内及肿瘤旁, 最常见于癌旁肝组织内的门静脉分支, 这与门静脉血流动力学紊乱, 成为肝癌主要的流出血管有关<sup>[21,72]</sup>; 肝静脉分支作为肝癌次要的流出血管也可发生 mVI, 当两者在组织学上不易区分时, 只需诊断 mVI 即可; 偶可于显微镜下见到肝癌细胞侵犯肝动脉、胆管以及淋巴管等脉管分支, 应单独另报<sup>[1,73,74]</sup>。如果确定是否是 mVI 有

困难时,可以做免疫组织化学染色,包括CD34, CD31, SMA, D2-40等。

**5.2 微血管侵犯的临床意义** mVI是肝癌患者预后的重要预测指标,在对20个研究、总共6360例肝癌meta研究中发现mVI的发生率为15%~57.1%<sup>[19]</sup>。mVI与肝癌患者不良预后,包括复发风险增加和远期生存率降低密切相关。mVI是肝癌切除后和肝移植术后复发和不良预后的独立预后因子<sup>[75,76]</sup>。王黎明等多因素分析<sup>[77]</sup>,肿瘤直径、卫星结节、脉管瘤栓、术后肝功能不全是影响肝癌患者术后复发的独立预后因素。Esnaola等<sup>[78]</sup>分析了245例肝细胞癌手术标本,mVI的发生率33%,mVI与肿瘤大小、数目及组织学分化明显相关。大量的文献也得到了相似的结果。但并不是所有的mVI都有预后价值, Lee等<sup>[79]</sup>分析了38例肝细胞癌肝移植的病例,发现肿瘤数目、mVI并没有影响肿瘤的复发。因而应对mVI进行综合评估和分级。

肝癌根治手术或肝移植手术前进行mVI预测非常重要,mVI与肿瘤大小、数目、生长方式、影像学、血清肿瘤标记物及分子基因改变有关。mVI的发生与肝癌瘤体大小呈正相关。Pawlik等<sup>[80]</sup>研究发现,mVI的发生率在瘤体直径 $\leq 3$  cm、3.1~5cm、5.1~6.5cm和 $> 6.5$ cm的肝癌中分别为25%、40%、55%和63% ( $P < 0.005$ );而且肝癌瘤体越大,癌细胞分化也越差,mVI发生率越高。日本肝癌研究合作组<sup>[81,82]</sup>把肝癌分为3组,一组为单个结节,包膜完整,mVI的发生率17%,第二组为单个结节,伴结节外生长,mVI的发生率25%,第三组融合多结节,mVI的发生率53%。但是这种分类法未得到西方国家认可。影像学CT、MRI不能很好地预测mVI,但18F-FDG PET可以预测mVI和移植后肿瘤的复发<sup>[83]</sup>。血清中AFP水平及DCP的水平与mVI及移植后无复发生存时间明显相关<sup>[84]</sup>。一些基因CTNNB1和p53突变,N-cadherin的低表达等可以预测mVI的发生。术前mVI的预测技术还不成熟,需要多中心进一步研究。

**5.3 微血管侵犯的病理评估** Roayaie等的一项多因素分析显示,mVI发生在具有平滑肌壁脉管侵

犯以及mVI数量在5个以上时与术后复发率显著相关,mVI发生于癌旁肝组织 $> 1$ cm范围与术后生存率显著相关<sup>[85]</sup>。Sumie等<sup>[86]</sup>根据mVI的数量分为无mVI组、轻度mVI组(1~5个mVI)和重度mVI组( $> 5$ 个mVI)。结果显示,mVI分组越高,患者的疾病特异性生存期和无复发生存期越短。

**5.4 卫星结节与微血管侵犯** 卫星结节通常指主瘤旁肝组织内出现的小瘤结节。Roayaie等<sup>[85]</sup>将卫星结节定义为距主瘤 $\leq 2$ cm范围内出现直径 $\leq 2$ cm的瘤结节。Lim等<sup>[87]</sup>将主瘤所在的同一肝段内出现的肝内转移称为卫星结节。研究表明,卫星结节的发生与mVI的形成相关,卫星结节的数量与肿瘤大小和不良预后有关。Chiche等<sup>[88]</sup>人的研究显示,无论是单因素还是多因素分析,卫星结节均是术后复发的重要预测因素之一。

#### 推荐:

- (1)取材:根据目前对肝癌异质性和微环境特点的认识,肝癌的外周区域是肿瘤异质性的代表性区域、是高侵袭性细胞群体分布的集中区域、是微血管侵犯和卫星结节形成的高发区域、也是影响转移、复发和预后的高风险区域。为此,应特别重视在癌与癌旁交界处取材,以便相互对照时客观评估肝癌的生物学特性。推荐以下“7点”基线取材方案:①选取出血坏死少、组织完整的剖面,分别在肿瘤的12点、3点、6点和9点的位置上于癌与癌旁交界处取材,癌与癌旁肝组织的比例约为1:1,以着重观察肿瘤对包膜、微血管以及邻近肝组织的侵犯情况;②在肿瘤无出血和坏死的部位至少取材1块,以供分子病理学检查之用,对质地和色泽有差异的肿瘤区域还应增加取材;③对距肿瘤 $\leq 1$ cm(近癌旁或切缘)和 $> 1$ cm(远癌旁或切缘)处的肝组织分别取材,以观察肿瘤卫星结节、异型增生结节以及肝组织背景病变(肝纤维化和肝硬化)等情况(I,A)。
- (2)mVI计数:应将全部组织切片内的mVI进行计数,并根据mVI的数量和分布情况进行复发风险分级:M0:未发现mVI;M1(低危组): $\leq 2$ 个mVI,且发生于近癌旁区域( $\leq 1$ cm);M2