

肝细胞癌合并门静脉癌栓的临床评估进展

王雯^{1,2}, 别文海^{1,2}, 周留馨², 王志鑫^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月9日; 录用日期: 2022年12月3日; 发布日期: 2022年12月14日

摘要

肝细胞癌是临床中常见的恶性肿瘤疾病, 因其临床症状隐匿, 待发现时已经入中晚期, 而门静脉癌栓是影响肝细胞癌患者预后的重要因素之一。门静脉癌栓其肿瘤学特征特性较强, 极易发生肝外转移, 并发门脉高压, 导致消化道出血或肝衰竭, 引起死亡。因此, 在早期能够及时预测患者有无发生门静脉癌栓的风险并及时予以对症治疗就显得尤为重要。本文旨在回顾肝细胞癌合并门静脉癌栓相关文献, 对肝细胞癌合并门静脉癌栓的临床特点及危险因素进行总结。

关键词

肝细胞癌, 门静脉癌栓, 临床特点, 危险因素, 研究进展

Progress in Clinical Evaluation of Hepatocellular Carcinoma Complicated with Portal Vein Tumor Thrombus

Wen Wang^{1,2}, Wenhai Bie^{1,2}, Liuxin Zhou², Zhixin Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 9th, 2022; accepted: Dec. 3rd, 2022; published: Dec. 14th, 2022

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor in clinic. It has entered the middle and late stage because of its hidden clinical symptoms, and portal vein tumor thrombus is one of

*通讯作者。

the important factors affecting the prognosis of patients with HCC. Portal vein tumor thrombus has strong oncological characteristics, which is prone to extrahepatic metastasis and portal hypertension, resulting in gastrointestinal bleeding or liver failure, resulting in death. Therefore, it is particularly important to predict the risk of portal vein tumor thrombus in early stage and give symptomatic treatment in time. The purpose of this paper is to review the related literature of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus and summarize the clinical characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Portal Vein Tumor Thrombus, Clinical Characteristics, Risk Factors, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种临床常见的恶性肿瘤,具有发病率高,死亡率高的特点。门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)是肝细胞癌的常见临床并发症,该病的发生为肿瘤细胞侵犯门静脉系统所致。据流行病学调查发现 40%~90.2%的晚期肝癌患者初诊时门静脉主干或分支存在 PVTT [1] [2] [3], 这些患者预后差,病死率高。既往研究表明,门静脉侵犯的患者如果不治疗,中位生存期仅为 2.7~4.0 个月[4]。近年来,肝细胞癌伴门静脉癌栓发病率出现逐步上升趋势,且其肿瘤生物学特性强,易发生肝外侵袭,并发门静脉高压,导致消化道出血或肝衰竭,引起死亡[1],预后欠佳。因此,对于肝细胞癌患者更应明确肝细胞癌发生门静脉癌栓的危险因素,从而做到早诊断,早干预、早治疗,为患者争取更长的生存时间。早期,对于肝细胞癌发生门静脉癌栓的危险预测主要集中在分子生物学分析,例如 Chen 等[5]发现 miR-449a 在肝癌细胞和组织中显著降低,特别是在门静脉癌栓的肝癌细胞和组织中,miR-449a 下调是伴有 PVTT 的肝细胞癌患者的常见事件。通过直接靶向抑制 FOS 和 Met 的表达来减弱上皮间质转化的过程,从而抑制 PVTT 形成。但这些都需要在实验室经过仪器精确分析从而得来,无法在临床工作中简单进行。因此,通过临床可获得的常规数据来预测肝细胞癌发生门静脉癌栓就具有了非常重要的意义。

2. 诊断标准及影像学特点

2021 版肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识[6]指出诊断 PVTT 首先需明确有肝癌病史,又有 PVTT 的影像学诊断: CT/MRI 各期门静脉内出现实性占位性病变,部分动脉期可见强化,门静脉期出现充盈缺损,则肝细胞癌合并 PVTT 的诊断成立。临床上, PVTT 需与门静脉血栓相鉴别,王等[7]收集门静脉血栓病历 8 例及门静脉癌栓病例 10 例进行影像学对比分析发现门静脉血栓与门静脉癌栓首先有基础病变的区别,门静脉血栓多继发于肝硬化病史或腹部手术病史,而门静脉癌栓多继发于肝癌病史。其次还有病变位置区别: 血栓的好发部位依次为主干、右支、左支,以门静脉主干占比最高,而癌栓好发部位依次是右支、左支、主干,且癌栓位置与肿瘤位置具有相对对应性。最后增强 CT 的最主要区别为: 血栓的影像学主要表现为血栓游离缘呈低密度或等密度的光滑的新月形充盈缺损,而癌栓则表现为毛糙的高密度新月形。程树群教授等[8]分析了 130 例门静脉癌栓患者的影像学特点,通过观察癌栓的生长方

式、速度及病人的自然病程，发现多数癌栓以主瘤作为基部在肿瘤同侧门静脉内生长少数癌栓在肿瘤对侧门静脉内生长。肝癌门静脉癌栓生长具有离心、同侧和快速发展的特征。

3. 分型

3.1. 病理分型

目前临床把门静脉癌栓类型为变性坏死型和增殖型两种。但孙保木等[9]将门静脉癌栓分为增殖型、坏死型、混合型、机化型四种类型。其中增殖型中增殖力强的肿瘤组织占大多数；而坏死型中增生的肿瘤组织占小部分；混合型中的增生性肿瘤组织与坏死性组织比例相差不大；但是机化型是增生的门静脉癌栓部分出现纤维化改变。在所有 PVTT 中，增殖型约占 46.7%、坏死型约占 18.7%、混合型约占 28%、机化型占 6.7%，如此一来将门静脉癌栓分型更加细化，为后期临床治疗方式的选择提供依据。

3.2. 临床分型

PVTT 发生的部位和范围与预后密切相关，目前针对 PVTT 的分型标准有日本肝癌研究学会的 Vp 分型[10]和我国程树群教授提出的程氏分型[11] [12]。见表 1。

Table 1. PVTT common clinical classification
表 1. PVTT 常见临床分型

日本 Vp 分型	
Vp 0	没有门静脉癌栓
Vp 1	癌栓存在于远端，不在门静脉主干的二级分支
Vp 2	二级分支存在癌栓
Vp 3	一级分支存在癌栓
Vp 4	主干、主干对侧或两者均有癌栓
程氏分型	
I 型	肝叶或肝段的门静脉分支存在癌栓
II 型	门静脉左支或右支存在癌栓
III 型	门静脉主干存在癌栓
IV 型	肠系膜上静脉上有癌栓
IO 型	术后的病理诊断有微血管栓子

我国学者的研究表明，程氏分型较日本 Vp 分型更适于中国 PVTT 患者的病情评估、治疗选择和预后判断[13] [14] [15]。中国作为肝癌大国，如果严格按照国外制定的分期、治疗方案，往往会导致诸多病人失去接受治疗的机会。而既往研究表明，程氏分型可初步为肝细胞癌门脉癌栓治疗提供更精细的预后判断[16]。因此，笔者认为程氏分型具有更好的临床适用性。

4. 发病特点

4.1. 局部解剖学特点

周存才教授等[17]通过对门静脉癌栓患者肝脏标本解剖揭示门静脉癌栓的形成机制：1) 肿瘤直接侵

犯、破坏门静脉壁在门静脉腔内生长，称之为“长入成栓”，相同的一个肿瘤甚至能在门静脉壁多处侵入，形成多处癌栓。此种癌栓质地较硬，进展较慢。2) 肿瘤侵犯、破坏门静脉壁之后，因其生长速度快，瘤内压力高，肿瘤组织持续向门静脉腔内充填，因而形成的癌栓，可称之“充填成栓”。此种癌栓质地较软，进展也较快。

4.2. 血流动力学特点

正常情况下，入肝血管分为门静脉(75%)和肝动脉(25%)，共同回流至肝小叶的中央静脉，最终汇流至肝静脉成回心血流。由于肝脏特殊的供血途径，使得血道转移成为肝细胞癌最常发生的转移方式，肝小叶中央静脉无结缔组织，肿瘤结节一旦被压迫，就会导致闭塞，使得肝细胞癌患者肝脏局部血流发生了改变。一旦如此血液则不能通过肝叶中央静脉回流，只能通过门静脉回流，从而形成肝窦外动脉-门静脉瘘。肝细胞癌常有不同程度的肝硬化，从而不同程度地加重肝动脉-门静脉瘘，因此门静脉从供应血管变为出瘤血管[18]。在压力作用下，癌细胞由肝动脉进入门静脉系统，除此之外门静脉血管变成脉的血流富含来自胰腺、胃、肠中的各种营养物质、胰高血糖素、胰岛素及生长抑素等[19]。因此，局部血流缓慢的门静脉区出瘤血中的肝肿瘤细胞更有可能停留并植入营养丰富、高粘度、低流量的门静脉，并迅速增殖形成 PVTT [8]。

5. 门静脉癌栓形成血清学相关危险因素

PVTT 通常通过成像或手术探查来诊断。早期应用血清生物标志物检测 PVTT 在外科实践中具有重要意义。然而，用于检测与肝癌相关的 PVTT 的常见生物标志物并不能达到令人满意的敏感性和特异性。截止目前尚未发现灵敏度及特异度均较高的诊断 PVTT 的血清标志物，且相关研究也并不多。

维生素 K 缺乏诱导的凝血酶原(PIVK A-II)是肝癌细胞分泌的一种无凝血活性的凝血酶原(PT)前体，已被证明是微血管侵袭(MVI)的预测因子[20] [21]。血清 PIVKA-II 水平在肝细胞癌患者中显著升高，并在亚洲被用作诊断标记物[21] [22]，到目前为止，Pivka-II 已被用作诊断肝癌的 AFP 的替代肿瘤标志物。目前的研究表明，PIVKA-II 也可以作为肝细胞癌患者 PVTT 的标志物。PIVKA-II 诊断肝细胞癌门静脉血栓形成的最佳临界值为 221.26 mU/ml，敏感性为 83.70%，特异性为 69.20% [23]。有门静脉血栓形成的肝癌患者血浆 D-二聚体水平较无门静脉血栓形成的肝癌患者升高，有研究分析有门静脉血栓形成的肝癌患者的 D-二聚体平均水平显著高于无门静脉血栓形成的肝癌患者。单因素分析显示，血清 D-二聚体水平升高是 PVTT 发生的独立危险因素[23]。Liu 等[24]认为，肝细胞癌分期越晚期，甲胎蛋白升高幅度越大。甲胎蛋白水平在门静脉血栓形成患者中往往升高，因此 AFP 值以 20,000 ng/ml 为临界值可作为诊断肝细胞癌合并 PVTT 的可能性显著高于临界值。有报道指出纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)-2 的低表达是合并 PVTT 一种新的标记物，PAI-2 低表达是肝细胞癌门静脉癌栓和预后不良的新指标[25]，PAI-2 的敏感性高达 96.0%，但特异性仅为 38.8%，使其对于临床应用有所局限。低氧，低氧促进肝癌合并门静脉癌栓的形成[26]。通过一系列过程抑制 T 细胞增殖并促进免疫抑制性 Treg 细胞的扩增，形成了一个免疫抑制的肿瘤微环境，来促进 PVTT 的形成。有研究利用大量的临床样本和动物模型，从肿瘤微环境的角度阐明了 HBV 感染在肝细胞癌门静脉癌栓形成过程中的重要作用，揭示了肝细胞癌门静脉癌栓形成的新机制，为肝癌的治疗提供了新的潜在靶点。

6. 预测门静脉癌栓的临床意义

近几年，有不少对门静脉癌栓的治疗、术后生存预测等的研究，但少有对患病前的预测，PVTT 是导致肝细胞癌肝内转移以及影响患者生存和预后的最重要因素，是临床上的一个重点及难点，仍是对肝

细胞癌合并 PVTT 患者的治疗。晚期肝癌初诊时大多数患者已合并 PVTT，此类患者术后复发率、病死率极高。若能在患者未发展成门静脉癌栓时就能通过其实验室检查指标预测有无发生的风险，并嘱托患者按时复查，及时予以临床干预，降低发生门静脉癌栓的风险。因此，评价肝细胞癌合并门静脉癌栓的临床特点及危险因素对于患者早诊断、早治疗、为患者争取良好的预后具有重要意义。

参考文献

- [1] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 肝癌伴门静脉癌栓形成与食管胃底静脉曲张程度及出血的关系[J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(5): 31-33.
- [2] 吴孟超, 陈汉, 沈锋. 原发性肝癌的外科治疗 5524 例报告(英文) [J]. 中华外科杂志, 2001, 39(6): 4-8.
- [3] Shim, J.H., Jun, M.J., Han, S., *et al.* (2015) Prognostic Nomograms for Prediction of Recurrence and Survival after Curative Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*, **261**, 939-946. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000747>
- [4] Zhu, K., Chen, J., Lai, L., *et al.* (2014) Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: Treatment with Transarterial Chemoembolization Combined with Sorafenib—A Retrospective Controlled Study. *Radiology*, **272**, 284-293. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131946>
- [5] Chen, S.P., Liu, B.X., Xu, J., *et al.* (2015) MiR-449a Suppresses the Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Multiple Targets. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 706. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1738-3>
- [6] 中国医师协会肝癌专业委员会. 中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南(2021 年版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(4): 243-254.
- [7] 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, 32(6): 129-132.
- [8] 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, 6(2): 103-105.
- [9] 孙保木, 罗明, 吴孟超. 门静脉癌栓及其治疗[J]. 肝脏, 2009, 14(1): 56-58.
- [10] Ikai, I., Yamamoto, Y., Yamamoto, N., *et al.* (2003) Results of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Involving Major Portal and/or Hepatic Veins. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **12**, 65-75. [https://doi.org/10.1016/S1055-3207\(02\)00082-0](https://doi.org/10.1016/S1055-3207(02)00082-0)
- [11] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 肝癌门静脉癌栓分型的影像学意义 [J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(4): 200-201.
- [12] Cheng, S.Q., *et al.* (2007) Tumor Thrombus Types Influence the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma with the Tumor Thrombi in the Portal Vein. *Hepatogastroenterology*, **54**, 499-502.
- [13] Shi, J., Lai, E.C., Li, N., *et al.* (2010) Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Annals of Surgical Oncology*, **17**, 2073-2080. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0940-4>
- [14] Shi, J., Lai, E.C., Li, N., *et al.* (2011) A New Classification for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **18**, 74-80. <https://doi.org/10.1007/s00534-010-0314-0>
- [15] Niu, Z.J., Ma, Y.L., Kang, P., *et al.* (2012) Transarterial Chemoembolization Compared with Conservative Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: Using a New Classification. *Medical Oncology*, **29**, 2992-2997. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0145-0>
- [16] 杨柳, 朱曦龄, 金帅, 等. 程氏分型对肝细胞癌伴门脉癌栓放疗预后的指导价值[J]. 肝癌电子杂志, 2020, 7(3): 7-11.
- [17] 周存才, 张小芳, 魏小勇, 等. 对门静脉癌栓的新认识与新实践[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(15): 764-768.
- [18] 周俭, 樊嘉, 肖永胜. 肝细胞癌门静脉癌栓形成机制[J]. 实用肿瘤杂志, 2009, 24(5): 425-428.
- [19] 谢国斌. 手术治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓疗效的探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(8): 1046-1048+51.
- [20] Fujikawa, T., Shiraha, H., Ueda, N., *et al.* (2007) Des-Gamma-Carboxyl Prothrombin-Promoted Vascular Endothelial Cell Proliferation and Migration. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 8741-8748. <https://doi.org/10.1074/jbc.M609358200>
- [21] Pote, N., Cauchy, F., Albuquerque, M., *et al.* (2015) Performance of PIVKA-II for Early Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Prediction of Microvascular Invasion. *Journal of Hepatology*, **62**, 848-854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.005>
- [22] Wang, X., Zhang, W., Liu, Y., *et al.* (2017) Diagnostic Value of Prothrombin Induced by the Absence of Vitamin K or

- Antagonist-II (PIVKA-II) for Early Stage HBV Related Hepatocellular Carcinoma. *Infectious Agents and Cancer*, **12**, 47. <https://doi.org/10.1186/s13027-017-0153-6>
- [23] Li, T., Yu, Y., Liu, J., *et al.* (2019) PIVKA-II Level Is Correlated to Development of Portal Vein Tumor Thrombus in Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Infectious Agents and Cancer*, **14**, 13. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0229-6>
- [24] Liu, Y., Wang, X., Jiang, K., *et al.* (2014) The Diagnostic Value of Tumor Biomarkers for Detecting Hepatocellular Carcinoma Accompanied by Portal Vein Tumor Thrombosis. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **69**, 455-459. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9817-7>
- [25] Zhou, L., Jin, Y., Cui, Q.C., *et al.* (2013) Low Expression of PAI-2 as a Novel Marker of Portal Vein Tumor Thrombosis and Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Surgery*, **37**, 608-613. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1866-8>
- [26] Ye, L.Y., Chen, W., Bai, X.L., *et al.* (2016) Hypoxia-Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma Induces an Immunosuppressive Tumor Microenvironment to Promote Metastasis. *Cancer Research*, **76**, 818-830. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0977>