

TACE治疗肝癌合并PVTT的研究进展

齐梦剑^{1,2}, 王志鑫^{1*}

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: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月8日

摘要

肝癌是常见的恶性肿瘤之一。肝细胞癌(HCC)是最常见的病理分型, 乙型肝炎病毒是HCC发展的最显著风险因素。晚期肝细胞癌易发生血管侵犯, 以门静脉侵犯最为多见(PVTT), PVTT患者预后极差, 死亡率极高。TACE广泛应用于中晚期肝细胞癌, 目前有着大量的单独TACE或TACE联合其他方法治疗门静脉癌栓的文章。本文对肝细胞癌合并PVTT的TACE治疗进展作一综述。

关键词

肝细胞癌, 门静脉癌栓, TACE, 治疗

Progress of TACE for Hepatocellular Carcinoma Combined with PVTT

Mengjian Qi^{1,2}, Zhixin Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Jan. 8th, 2023; accepted: Jan. 28th, 2023; published: Feb. 8th, 2023

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the common malignancies. Hepatocellular carcinoma is the most common pathological strain, and hepatitis B virus is the most significant risk factor for HCC development. Advanced hepatocellular carcinoma is prone to vascular invasion, most commonly portal vein tumor thrombus (PVTT), and patients with PVTT have an extremely poor prognosis and high mortality rate. TACE is widely used in intermediate and advanced hepatocellular

*通讯作者。

carcinoma, and there are numerous articles on TACE alone or TACE combined with other methods to treat portal vein thrombosis. This article reviews the progress of TACE treatment for hepatocellular carcinoma combined with PVTT.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Portal Vein Tumor Thrombus, TACE, Treatment

Copyright © 2023 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

肝癌是全球常见恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别为第6位和第3位[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的病理分型,约占90%。乙型肝炎病毒(HBV)感染是HCC发展的最显著风险因素,约占病例的50% [2],非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH)被视为HCC发病率增长最快的病因,尤其是在西方国家[3]。早期肝细胞癌无明显临床症状,发现时多为晚期。晚期肝细胞癌易发生血管侵犯,以门静脉侵犯最为多见。既往报道显示,门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)的发病率约为44%~62.2% [4]。肝细胞癌合并PVTT患者预后极差,自然中位生存期约为2.7个月[5],原因是PVTT可导致肿瘤广泛分布于整个肝脏,导致肝功能明显恶化[6]。TACE广泛应用于中晚期肝细胞癌,目前有着大量的单独TACE或TACE联合其他方法治疗门静脉癌栓的文章。本文就肝细胞癌合并门静脉癌栓的TACE治疗进展作一综述。

2. PVTT分型

目前PVTT的分型主要为日本的Vp分型[7]和我国的程式分型[8]。日本Vp分型:1) Vp1型:累及三级分支或以上。2) Vp2型:累及二级分支。3) Vp3型:累及一级分支。4) Vp4型:累及门静脉主干或对侧一级分支。中国程式分型:I型:癌栓侵犯肝叶或肝段的门静脉分支。II型:癌栓侵犯至门静脉左支或右支。III型:癌栓侵犯至门静脉主干。IV型:癌栓侵犯至肠系膜上静脉。术后病理诊断微血管癌栓为I₀型。

3. TACE

对于无法切除的肝细胞患者,TACE一直是首选的姑息治疗。而在过去,由于TACE后缺血导致肝衰竭的潜在风险,TACE被认为是HCC合并PVTT患者的禁忌症。随着医学的发展,这种观点正在逐渐改变。近年来,许多研究表明,PVTT形成缓慢,其部分供血也来自肝动脉,因此在大多数情况下,PVTT不能完全阻断门静脉血流。随着PVTT的形成,经常出现丰富的侧支循环,肝脏仍能接受门静脉和肝动脉的供血。由于肝动脉供应同时为HCC和PVTT供血,TACE治疗的可行性逐渐被接受。一项回顾性研究探索了TACE在HCC合并PVTT患者中的安全性及疗效,共纳入125例病例(83例接受TACE,42例接受支持治疗),结果表明,与支持治疗组相比,TACE组的中位生存期显著增加(7.4个月和2.6个月;P<0.001)。提示TACE可以提高HCC合并PVTT患者的总生存期,且安全性可控[9]。另一项前瞻性研究也证实了TACE比支持治疗更能提高PVTT患者的总生存期[10]。基于这些研究,对于经过精心选择的

肝功能良好且侧支循环良好的 HCC 合并 PVTT 患者, TACE 比支持治疗更能改善患者预后。

由于单独 TACE 治疗 PVTT 的疗效不理想, TACE 联合其他方式治疗 HCC 合并 PVTT 患者可能是一种更好的治疗方式。一项涉及 2577 名患者的 Meta 分析显示, TACE 联合 RT 的中位生存期明显优于单独 TACE (22.7 个月 vs 13.5 个月; $P < 0.001$), 接受 TACE + RT 的患者 1 年生存率显著提高(OR, 1.36 [95% CI, 1.19~1.54])。但与单独接受 TACE 的患者相比, 接受 TACE + RT 的患者胃十二指肠溃疡的发生率增加, 丙氨酸转氨酶和总胆红素水平升高。提示 TACE 联合 RT 治疗 HCC 合并 PVTT 比单独 TACE 治疗更有益 [11]。另一项 meta 分析也提示 RT + TACE 方案治疗 HCC 合并 PVTT 是非常有效且安全的 [12]。一项倾向性匹配研究探索了 TACE 联合 HAIC 对比 TACE 治疗 HCC 合并 PVTT 患者的安全性及疗效, 收集了 2011 年 1 月至 2016 年 12 月的 155 例病例, 其中 TACE 加 HAIC 组 86 人, TACE 组 69 人, 研究终点是总生存期和无进展生存期。结果表明, 在匹配的队列中, cTACE-HAIC 组的总生存期(9.0 个月)和无进展生存期(6.0 个月)明显长于 cTACE 组的总生存期(5.0 个月)和无进展生存期(2.0 个月), 且两组在 3 级或 4 级不良事件方面没有差异。提示 cTACE-HAIC 在肝细胞癌和 PVTT 患者的 OS 和 PFS 方面优于单独使用 cTACE 治疗。治疗相关毒性通常耐受性良好 [13]。最近的一项随机对照试验研究了 TACE 术前联合 RT (RT + TACE 组)对比 TACE 术后联合 RT (TACE + RT 组)治疗 HCC 合并 PVTT 的疗效, 结果表明, 与 TACE + RT 组相比, RT + TACE 组在 1、2、3 年的 OS 率显著提高(61.7%、27.4%、15.6% 比 45.0%、16.1% 和 4.7%), 与 TACE + RT 患者相比, RT + TACE 患者的中位 OS 增加, 但意义不大(15.4 个月 vs 11.5 个月, $P = 0.054$)。提示对于肝细胞癌和 PVTT 患者, 在 TACE 之前应用放疗比 TACE 后放疗提供更好的生存结局, 这可以作为一种优化的区域模式 [14]。一项回顾性匹配队列研究探索了 TACE 联合碘-125 粒子植入治疗乙型肝炎病毒性肝炎相关的 HCC 合并 PVTT 患者的生存获益, 结果表明, TACE-碘 125 组和 TACE 组的中位生存时间分别为 11.0 个月和 7.5 个月($P < 0.001$)。TACE-碘 125 和 TACE 组 1 年、2 年和 3 年时的存活率分别为 50%、14.5%、14.5% 和 25%、9% 和 5% ($P < 0.001$)。多因素分析显示, III 型 PVTT 和 APS 是预后不良的独立预测因子。提示 TACE 联合碘 125 种子植入可能是某些乙型肝炎病毒性肝炎相关的 HCC 合并 PVTT 患者的不错选择 [15]。一项回顾性对照研究探索了 TACE 联合索拉非尼治疗 HCC 合并 PVTT 患者的疗效, 共纳入 91 名患者(46 例患者接受 TACE + 索拉非尼治疗, 45 例患者接受 TACE 治疗), 结果表明, 与 TACE 相比, TACE + 索拉非尼组的中位总生存期显著提高(13 个月 vs 6 个月, $P = 0.002$), 但 TACE + 索拉非尼相关的 3 级或 4 级不良事件增多。提示与单独 TACE 的患者相比, TACE + 索拉非尼可能会进一步提高 HCC 合并 PVTT 患者的总生存期且副作用是可以接受的 [16]。另一项前瞻随机研究对比了 TACE + 仑伐替尼与 TACE + 索拉非尼治疗肝细胞癌合并 PVTT 患者的疗效及安全性, 结果表明, 接受 TACE + 仑伐替尼组患者的中位 TTP 明显长于接受 TACE + 索拉非尼组的患者(4.7 比 3.1 个月, $P < 0.01$), TACE + 仑伐替尼组的中位总生存期也显著高于 TACE + 索拉非尼组(14.5 比 10.8 个月, $P < 0.05$), TACE + 仑伐替尼组的平均 ORR 明显高于 TACE + 索拉非尼组(53.1 比 25.0%; $P = 0.039$)。在 TACE + 仑伐替尼组的 32 例患者中, 53.1% ($n = 17$)实现了部分缓解, 37.5% ($n = 12$)病情稳定, 9.4% ($n = 3$)病情进展。相比之下, 在 TACE + 索拉非尼组的 32 例患者中, 25% ($n = 8$)实现了部分缓解, 40.6% ($n = 13$)病情稳定, 34.4% ($n = 11$)病情进展。提示 TACE 加仑伐替尼是安全的, 耐受性良好, 与 TACE+索拉非尼相比, TACE 加仑伐替尼在伴有 PVTT 和肿瘤负荷大的晚期 HCC 患者中疗效更好 [17]。一项多中心回顾性研究探索了 TACE + 酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼治疗 HCC 合并 PVTT 患者的疗效及安全性, 共纳入 188 名患者(85 例接受 TACE + 阿帕替尼治疗, 103 例接受 TACE 治疗), 结果表明, 在 I 型和 II 型 PVTT 患者中, 与单独使用 TACE 相比, TACE + 阿帕替尼的中位生存期显著更高(13.7 vs 7.2 个月和 12.2 vs 7.5 个月, 均 $P < 0.001$)。提示 TACE + 阿帕替尼可能对未侵犯门静脉主干的晚期肝细胞癌患者是安全有效的 [18]。

肝细胞癌合并 PVTT 患者发病率约为 44%~62.2%，且生存期仅为 2.7 个月。TACE 是最常用的姑息方法，常规 TACE 治疗肝细胞癌合并 PVTT 的疗效可能并不如人意。因此，TACE 联合其他方法(RT、HAIC、碘-125、索拉非尼、仑伐替尼和阿帕替尼等)治疗 PVTT 患者可能是更优的方案。其中 TACE 联合索拉非尼的中位总生存期可达到 13 个月；TACE 联合仑伐替尼的中位生存期为 14.5 个月，且 ORR 显著高于 TACE 联合索拉非尼(53.1%比 25.0%)；TACE 联合阿帕替尼的中位生存期为 13.7 个月，但仅在程式 I 型和 II 型患者中疗效显著；TACE 联合 RT 是常用的治疗方案，其中位生存期可高达 22.7 个月，与 TACE 术后联合 RT 相比，术前 RT 联合 TACE 更能改善患者预后；TACE 联合 HAIC 的中位生存期为仅 9 个月；TACE 联合碘-125 粒子放射治疗提供了 11 个月的中位生存期。根据目前研究来看，RT 联合 TACE 可能提供了更高的中位生存期，且安全性可控。对于肝功能正常的不可切除的肝细胞癌合并 PVTT 患者，在进行 TACE 治疗时，尽可能联用其他治疗方式。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., *et al.* (2017) The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncology*, **3**, 1683-1691.
- [3] Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., *et al.* (2018) Modeling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Demonstrates an Exponential Increase in Burden of Disease. *Hepatology*, **67**, 123-133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>
- [4] Cabibbo, G., Enea, M., Attanasio, M., *et al.* (2010) A Meta-Analysis of Survival Rates of Untreated Patients in Randomized Clinical Trials of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **51**, 1274-1283. <https://doi.org/10.1002/hep.23485>
- [5] Zhang, Z.M., Lai, E.C., Zhang, C., *et al.* (2015) The Strategies for Treating Primary Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *International Journal of Surgery*, **20**, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.05.009>
- [6] Zhang, Z., Lai, E.C., Zhang, C., *et al.* (2015) The Strategies for Treating Primary Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *International Journal of Surgery*, **20**, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.05.009>
- [7] Ikai, I., Yamamoto, Y., Yamamoto, N., Terajima, H., *et al.* (2003) Results of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Invading 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)
- [8] 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.
- [9] Chung, G.E., Lee, J.H., Kim, H.Y., *et al.* (2011) Transarterial Chemoembolization Can Be Safely Performed in Patients with Hepatocellular Carcinoma Invading the Main Portal Vein and May Improve the Overall Survival. *Radiology*, **258**, 627-634. <https://doi.org/10.1148/radiol.10101058>
- [10] Luo, J., Guo, R.P., Lai, E.C., *et al.* (2011) Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: A Prospective Comparative Study. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 413-420. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1321-8>
- [11] Huo, Y.R. and Eslick, G.D. (2015) Transcatheter Arterial Chemoembolization plus Radiotherapy Compared with Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, **1**, 756-765. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2189>
- [12] Li, M.F., Leung, H.W., Chan, A.L., *et al.* (2018) Network Meta-Analysis of Treatment Regimens for Inoperable Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **14**, 1157-1168. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S162898>
- [13] Liu, B.J., Gao, S., Zhu, X., *et al.* (2021) Combination Therapy of Chemoembolization and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis Compared with Chemoembolization Alone: A Propensity Score-Matched Analysis. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6670367. <https://doi.org/10.1155/2021/6670367>
- [14] Guo, L., Wei, X., Feng, S., *et al.* (2022) Radiotherapy Prior to or after Transcatheter Arterial Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology International*, **16**, 1368-1378. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10423-7>

- [15] Huang, M., Lin, Q., Wang, H., *et al.* (2016) Survival Benefit of Chemoembolization plus Iodine125 Seed Implantation in Unresectable Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma with PVTT: A Retrospective Matched Cohort Study. *European Radiology*, **26**, 3428-3436. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4198-x>
- [16] 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>
- [17] Ding, X., Sun, W., Li, W., *et al.* (2021) Transarterial Chemoembolization plus Lenvatinib versus Transarterial Chemoembolization plus Sorafenib as First-Line Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Prospective Randomized Study. *Cancer*, **127**, 3782-3793. <https://doi.org/10.1002/cncr.33677>
- [18] Fan, W., Yuan, G., Fan, H., *et al.* (2019) Apatinib Combined with Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Vein Tumor Thrombus: A Multicenter Retrospective Study. *Clinical Therapeutics*, **41**, 1463-1476. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.036>