

·综述·

肝细胞癌合并门静脉癌栓的治疗现状及进展

张凤博 张春娇 姜洪池

哈尔滨医科大学附属第一医院肝脾外科中心 150001

通信作者:姜洪池, Email:jianghc@vip.163.com

【摘要】 肝细胞癌是全世界第五大常见恶性肿瘤,也是肿瘤导致病人死亡的第二大主要原因,每年新发和死亡病例>50%发生在中国。血管浸润是肝细胞癌的重要生物学特性之一,肝细胞癌合并门静脉癌栓是影响病人预后的重要因素,其治疗方式目前仍存在较大争议。笔者结合国内外相关文献,对肝细胞癌合并门静脉癌栓治疗现状及进展进行综述,探讨其治疗方式。

【关键词】 肝肿瘤; 门静脉癌栓; 治疗; 现状; 进展

基金项目:中华医学基金会项目(08-894)

Current status and progress of treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

Zhang Fengbo, Zhang Chunjiao, Jiang Hongchi

Center of Hepato-splenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Jiang Hongchi, Email: jianghc@vip.163.com

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancers worldwide, which ranks as the second of cancer-related death. Each year, more than half of the new and death cases occur in China. Vascular invasion is one of the important biological characteristics of HCC. HCC with portal vein tumor thrombus is closely related to the prognosis of patients, but there is no consensus on the best treatment method. Based on domestic and foreign literatures, the authors discuss the current status and progress of treatment for HCC with portal vein tumor thrombus, in order to explore the optimal treatment.

【Key words】 Liver neoplasms; Portal vein tumor thrombus; Treatment; Current status; Progress

Fund program: China Medical Board (08-894)

门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)是肝细胞癌(以下简称肝癌)大血管浸润的主要形式,发生率为10%~40%^[1]。PVTT与肿瘤体积、肿瘤数目、肿瘤分级、肝功能Child-Pugh分级和血清AFP水平相关。合并PVTT的肝癌病人通常由于肝功能储备受损、门静脉高压症、恶性腹腔积液、不耐受抗肿瘤治疗等综合因素导致病情进展迅速,预后不良。不采取干预措施,合并PVTT肝癌病人的中位生存时间仅为2.7~4.0个月^[2]。无PVTT肝癌病人的中位生存时间为9.6~24.4个月^[1]。PVTT是肝癌病人长期预后不良的独立预测因子。巴塞罗那临床肝癌(Barcelona

clinic liver cancer, BCLC)分期将肝癌合并PVTT病人归为C级,推荐索拉非尼为唯一治疗方法。索拉非尼单药治疗虽能延长病人生存时间,但生存获益有限,且不良反应及耐药发生率较高,亟需找到其他有效替代治疗方法。笔者结合国内外相关文献,对肝癌合并PVTT治疗现状及进展进行综述,探讨其治疗方式。

一、PVTT形成机制

PVTT多发生于肿瘤原发灶附近,早期认为PVTT为肿瘤直接浸润扩散所致,但有部分癌栓却远离原发病灶。PVTT形成机制尚不完全清楚,目前主要有以下几种学说:

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210302-00105

收稿日期 2021-03-02

引用本文:张凤博,张春娇,姜洪池.肝细胞癌合并门静脉癌栓的治疗现状及进展[J].中华消化外科杂志,2021,20(5):568-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210302-00105.



(1)直接浸润。门静脉分支的血管壁较薄,外周肿瘤组织直接浸润并穿透静脉壁,在门静脉腔内生长。(2)PVTT与门静脉逆流相关。其机制为肝癌病人的动静脉瘘和肝小叶重建导致门静脉压力明显增加,肿瘤中供血动脉与门静脉和肝窦的小分支相通,因门静脉血流速度慢、黏度高、富含营养,利于肿瘤细胞停留及生长,这也可能是多数微血管癌栓沿癌灶周围门静脉系统发生的原因^[3]。(3)肝癌病人可通过上调血清基质金属蛋白酶-2的表达,抑制PVTT起源肝癌细胞凋亡并促进肿瘤细胞转移和侵袭^[4]。(4)FOXM1-microRNA135a-MTSS1信号通路与PVTT形成密切相关^[5]。MicroRNA135a下调转移抑制因子MTSS1的表达,其介导的RMP蛋白可以促进Kupffer细胞产生IL-6,从而促进肝癌和PVTT形成。MicroRNA135a和RMP蛋白可能成为治疗肝癌病人新靶点。

二、PVTT诊断及分型

(一)PVTT诊断

肝癌病人合并PVTT影像学表现主要有:(1)彩色多普勒超声检查门静脉出现充盈性低回声占位性病变,占位性病变中有血流且呈动脉性频谱。(2)超声造影检查灵敏、费用低,可诊断肿瘤是否侵犯血管。其与CT检查比较,诊断性能更好(灵敏度为88%~100%,特异度为94%~96%)^[6]。增强CT检查示动脉期可见门静脉早期显影及细线样强化,提示有动静脉瘘或PVTT供血动脉;MRI检查示门静脉占位性病变T1加权成像中呈腔内等或低信号,质子像及T2加权成像中呈条状高信号,MRI增强检查示充盈缺损^[7]。MRI检查门静脉成像与其他方法比较具有明显优势,空间分辨率高。与CT检查比较,其可较早发现肝内小分支微小癌栓,为PVTT提供更精准诊断,已得到广泛应用。临床上需注意PVTT与门静脉血栓鉴别,后者行CT增强扫描检查无强化,且病人多有外科手术史或血液高凝状态,如脾脏切除、抗磷脂综合征、高同型半胱氨酸血症等^[8]。门静脉血栓在抗凝治疗后可消退或好转,而癌栓不会发生改变。此外,门静脉血栓多由肝外向肝内进展,部分合并脾静脉血栓,而PVTT多由肝内向肝外发展。当影像学检查无法区分肿瘤或非肿瘤性血栓时,可考虑行EUS细针穿刺活组织病理学检查^[3]。

(二)PVTT分型

PVTT发生部位、范围与病人临床症状及预后密切相关。临床常用肝癌分期如BCLC分期、TNM分期、意大利肿瘤学会分期、日本综合分期、香港中文大学评分等均认可PVTT的重要性,但未对其细分。常用PVTT分型主要有日本肝癌学会提出的VP分型和我国程树群教授提出的程氏分型。VP分型中VP0型为无PVTT,VP1型为癌栓局限于二级分支以远的门静脉分支;VP2型为癌栓累及门静脉二级分支;VP3型为癌栓累及门静脉一级分支(门静脉左支或右支);VP4型为癌栓累及门静脉主干。同时根据是否累及肝静脉分为3个亚型:Vv1型为肝静脉分支癌栓;Vv2型为肝静脉主干癌栓;Vv3型为癌栓到达右心房。程氏分型根据

PVTT侵犯门静脉范围分为:I型,癌栓侵犯肝叶或肝段的门静脉分支(即VP分型VP1型+VP2型);II型,癌栓侵犯至门静脉左支或右支(VP3型);III型,癌栓侵犯至门静脉主干(VP4型);IV型,癌栓侵犯至肠系膜上静脉。由于我国肝癌病人发现时多属中晚期,程氏分型较日本VP分型更适用于中国PVTT病人的病情评估、治疗指导及预后判断。

三、PVTT治疗

(一)手术治疗

PVTT是否应行手术治疗一直存在争议,BCLC分期将合并PVTT的肝癌病人归为晚期(BCLC 3期),推荐索拉非尼为唯一治疗手段。美国肝病研究协会(AASLD)和欧洲指南多以BCLC分期为标准。使用索拉非尼单药治疗可改善病人生存情况,中位生存时间可延长约6.5个月。由于亚洲国家与欧洲国家或美国病人PVTT形成机制有较大差别:亚洲国家肝癌病人多合并HBV感染,欧洲国家或美国肝癌病人通常合并HCV感染及酒精性肝硬化。HBV相关肝癌与HCV相关肝癌比较,进展更快、预后更差、病人对索拉非尼治疗不良反应发生率更高。PVTT范围从小节段浸润到门静脉主干完全闭塞,其预后迥异,治疗干预措施均用索拉非尼尚值得商榷。随着外科技术和围术期治疗的发展进步,越来越多的外科医师提出手术治疗程氏分型I型及II型PVTT。手术治疗的优点包括:(1)可切除原发病灶防止其对门静脉持续浸润。(2)可降低门静脉压力,减少食管胃底静脉曲张破裂风险。(3)通过改变门静脉血流改善肝功能,延长病人生存时间和提高生命质量。(4)后续可同其他治疗手段一起延长病人生存时间。有研究结果显示:对于局限于门静脉主干一级分支或以上的PVTT肝癌病人(程氏分型I型、II型),与非手术治疗比较,手术治疗具有更好的生存结果^[9]。中国医师协会肝癌专业委员会推荐程氏分型I型、II型肝癌病人首选手术切除,并有可能获得根治^[10]。Zhang等^[11]建立EHBH-PVTT评分系统,回顾性分析≤3分程氏分型I型和II型肝癌病人,手术治疗组病人总体生存时间明显长于非手术治疗组,同时该评分系统也可准确预测不同分值I型和II型PVTT病人行手术治疗的预后。Zheng等^[12]的研究结果显示:对于程氏分型I型和II型PVTT病人,手术治疗效果优于TACE。Hatano等^[13]的研究结果显示:对于门静脉主干癌栓(程氏分型III型),行手术治疗亦有益,术后联合其他治疗如肝动脉灌注化疗仍会改善此类病人的无病生存时间和总体生存时间。日本学者研究结果显示:PVTT从Vp2型进展至Vp3型的时间为8.2 d(4.4~22.8 d),Vp3型进展至Vp4型的时间为11.5 d(5.8~28.6 d);PVTT程度是生存的独立影响因素,PVTT生长速度不是病人生存的独立影响因素^[14]。这表明即使对于PVTT快速增长的肝癌病人,如果在PVTT进展之前适当地进行手术干预,也可使病人生存获益。

肝癌合并PVTT常用手术方式包括(1)肝段切除术:PVTT限于门静脉节段分支(I型和部分II型),与肝癌限于

同一节段,可将其整块切除。(2)半肝切除术:PVT位于右支或左支门静脉甚至门静脉主干(Ⅱ型和Ⅲ型),肝癌位于同侧。(3)肝切除术经肝断面门静脉取栓、门静脉切开取栓并内膜剥脱术。一项研究结果显示:整块切除术与剥离切除术比较,前者病人的生存更优^[14]。(4)门静脉切除及重建:主门静脉壁被侵犯,难以单独切除门静脉癌栓,将受侵犯的门静脉与PVT一并切除,然后采用可吸收缝合线进行端端吻合。如果切除的门静脉过长,可以移植自体静脉或人造血管。但PVT极易通过门静脉引起肝内扩散,手术切除面临的主要问题是术后复发,应考虑采取相应的预防策略,如围术期应用靶向药物、免疫治疗、消融或放疗等手段,实现肿瘤降期、转化切除及精准切除,同时降低复发风险,延长病人生存时间,提高病人生命质量。

(二)分子靶向治疗

目前,分子靶向治疗已成为肝癌的重要治疗手段之一。索拉非尼是一种具有抗肿瘤活性的多靶点激酶抑制剂,通过阻断酪氨酸激酶受体(包括VEGF、血小板衍生生长因子和c-Kit)发挥其抗肿瘤活性,从而抑制Raf/MEK/ERK介导的信号转导。欧美国家指南基于BCLC分期,认为合并PVT已属肝癌晚期,索拉非尼是唯一推荐的治疗方法,也被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于晚期肝癌的一线治疗。由于肝癌切除术后的高复发率,术后应用分子靶向药物作为辅助疗法已在临床广泛应用。Zhuang等^[15]的研究结果显示:辅助治疗可延长病人无病生存时间和总体生存时间。肝癌切除术后病理学检查诊断为微血管侵犯的病人采用索拉非尼辅助治疗也将获益^[16]。近期一项大型研究结果显示:采用索拉非尼可显著延长肝癌切除术后病人无病生存时间和总体生存时间^[17]。Bruix等^[18]的研究结果显示:对于晚期肝癌不能行手术治疗的PVT病人,行索拉非尼治疗组和安慰剂治疗组病人中位生存时间分别为8.1个月和4.9个月。

索拉非尼治疗肝癌可使病人获益,但并不持久,32%的病人因发生不良反应或耐药导致治疗中断或失败^[19]。新型靶向治疗药物仑伐替尼是继索拉非尼之后,经肝动脉灌注化疗批准的肝癌一线用药。相关研究结果显示:与索拉非尼比较,仑伐替尼治疗PVT分型为Ⅱ~Ⅳ型肝癌病人预后更佳、不良反应发生率更低、病人耐受性更好^[20]。随着瑞戈非尼、卡波替尼Ⅱ期、Ⅲ期临床试验的阳性结果,瑞戈非尼、卡波替尼可用于索拉非尼治疗失败后的二线用药。一项随机、双盲Ⅲ期临床试验(RESORCE试验)结果显示:瑞戈非尼对索拉非尼治疗失败或不耐受的病人仍然有效^[21]。这项研究结果证实了二线靶向药物治疗肝癌的潜力,开启序贯治疗篇章。

(三)免疫治疗

近年来免疫治疗发展迅速,主要包括免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor t-cell immunotherapy, CAR-T)肿瘤疫苗、过继细胞免疫治疗

等。2013年,《Science》将肿瘤免疫疗法评为“年度突破”。

免疫检查点分子主要有程序性死亡受体-1(programmed death protein-1, PD-1)、程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)等,肿瘤细胞的免疫检查点蛋白与T细胞特异性结合,从而防止T细胞杀死肿瘤。应用免疫检查点抑制剂会阻断肿瘤免疫逃逸。CheckMate-040和KEYNOTE-224试验研究评估了纳武利尤单抗克隆抗体和派姆单抗克隆抗体治疗晚期肝癌的有效性及安全性,为肝动脉灌注化疗联合免疫治疗作为肝癌二线治疗提供基础^[22-23]。从单药治疗到联合治疗,肝癌的免疫治疗有巨大空间。由于抗PD-1、抗PD-L1和抗CTLA-4治疗作用于不同的免疫检查点,联合治疗可能产生协同作用。在黑色素瘤中,纳武利尤单抗克隆抗体和伊匹单抗克隆抗体的联合用药可显著改善病人疾病无进展生存时间,两者联合治疗延长病人疾病无进展生存时间是单用纳武利尤单抗克隆抗体治疗的2倍,单用伊匹单抗克隆抗体治疗的4倍^[24]。这表明免疫联合治疗肿瘤有广阔的应用前景,同时也为肝癌合并PVT病人的治疗提供更多选择。联合瑞戈非尼等多激酶抑制剂可以调节肿瘤微环境,增强肿瘤抗原性及免疫原性,促进树突状细胞成熟以及T细胞启动、激活^[25]。抑制血管生成可导致黏附分子在肿瘤内皮细胞上表达增加、肿瘤内免疫细胞运输和浸润增加,从而增加免疫治疗的有效性^[26]。免疫治疗联合靶向治疗可为晚期肝癌病人提供希望。阿替利珠单抗克隆抗体(靶向PD-L1)联合贝伐珠单抗克隆抗体(靶向VEGF)治疗病人生存时间与单用索拉非尼比较,可获得更好生存(6.8个月比4.3个月)^[27]。免疫检查点抑制剂与其他治疗(如消融、放疗和经动脉栓塞)的协同作用也在研究中。消融和放射治疗会诱发炎症反应,进而刺激肿瘤相关抗原释放入血液,产生协同作用,增强免疫治疗效果^[28]。

CAR-T在治疗复发性及难治性B细胞淋巴瘤取得巨大进步,被认为是一种有前途的技术^[29]。目前很多相关研究旨在将其应用扩展到实体瘤。在肝癌中,研究最多的是指导T细胞识别磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(Glypican-3, GPC3),如NCT02905188试验。72%的肝癌病人可以检测到GPC3表达,但在正常肝细胞、肝硬化及良性肝脏肿瘤中极少检测到GPC3表达,为其成为适合的靶抗原提供了理论基础^[30]。已有研究尝试将GPC3衍生的抗体用于治疗肝癌,但临床试验未显示出期望的结果^[31]。最近一项研究中,为防止PD-1和PD-L1 T细胞相互作用介导的免疫逃逸,构建了含PD-1-CH3融合蛋白的GPC3特异性CAR-T细胞,对肝癌的治疗显示出希望^[32]。目前研究GPC3特异性CAR-T结果令人鼓舞,但仍需临床试验进一步验证其是否可作为治疗肝癌的新疗法。其他如NK细胞疗法,针对肝癌抗原的肽疫苗也已进入Ⅰ和Ⅱ期临床研究。免疫治疗在晚期肝癌尤其肝癌合并PVT病人中显示出广阔的发展空间。

(四)介入治疗

介入治疗主要有TACE和肝动脉灌注化疗。动脉栓塞技术包括常规的经动脉化疗栓塞、药物洗脱微球经动脉化疗栓塞和经动脉栓塞,TACE曾被认为是肝癌合并PVTT病人的相对禁忌证,因其减少肝脏供血,可能加重肝功能损伤甚至引起肝衰竭。对伴有严重并发症的肝功能Child-Pugh C级病人不建议行TACE。越来越多的研究结果显示:对于肝功能良好,门静脉建立侧支循环的病人,可以行TACE,风险较低,对于无法行手术且肝功能良好的PVTT病人,TACE已成为首选的姑息治疗方法,TACE阻塞肝动脉,减少肿瘤和PVTT的血液供应,使肿瘤组织缺血性坏死和PVTT缩小降期^[33-37]。Xue等^[38]的荟萃分析比较1601例肝功能Child-Pugh A级或B级肝癌合并PVTT病人,TACE组病人6个月和1年生存时间均优于支持治疗组。TACE还可联合索拉非尼综合治疗:TACE缺氧可以增强血管生成因子的释放同时索拉非尼具有抗血管生成活性(抗VEGF-2,抗血小板衍生生长因子受体)并抑制肿瘤增殖。

日本以顺铂为基础的肝动脉灌注化疗已被广泛用于索拉非尼的替代疗法。Nouso等^[39]比较476例接受肝动脉灌注化疗联合5-氟尿嘧啶和顺铂治疗的肝癌合并PVTT病人和1466例行支持治疗病人临床疗效,结果显示:前者病人中位生存时间长于后者(14.0个月比5.2个月, $P<0.001$)。尽管索拉非尼是欧洲国家或美国指南唯一推荐对肝癌合并PVTT病人有效的治疗方法,但肝动脉灌注化疗有望成为晚期肝癌的替代疗法。同时肝癌合并PVTT病人术后极易通过门静脉引起肝内扩散,影响病人总体预后。为抑制术后早期复发,部分医疗中心将重点放在术后辅助肝动脉灌注化疗,并取得良好效果^[12]。索拉非尼联合肝动脉灌注化疗比单独采用索拉非尼治疗更有益于晚期肝癌。因为肝动脉灌注化疗可有效减轻肿瘤负荷,索拉非尼在低肿瘤负荷病人中具有更好的治疗效果。He等^[40]的Ⅲ期临床试验结果显示:索拉非尼联合肝动脉灌注化疗组和单独采用索拉非尼组病人3、6、9个月总体生存率分别为96%、82.4%、65.6%和87.7%、59.0%、24.6%,总体生存时间分别为13.37个月和7.13个月,联合治疗组总体生存率和总体生存时间分别提高87.5%和延长6.24个月,且与单独采用索拉非尼组比较,联合治疗组未明显增加不良反应。虽然介入治疗可以改善病人生存率,但单纯的介入治疗难以达到理想的治疗效果,联合其他手段综合治疗是介入技术的发展方向。

(五)放射治疗

放射治疗曾很少用于肝癌病人,因为肝细胞属于放射敏感性细胞,放射治疗的肝毒性可能导致不可逆转的肝损伤,但同时也为肝癌放射治疗提供了理论基础。随着放射治疗技术的发展,特别是三维适形放疗、增强放疗、立体定向放疗、质子束放疗、碳粒子束放疗、术中放疗等应用,放疗的靶目标点更精确,更具有选择性,为治疗肝癌特别是合并PVTT难以行手术治疗的病人提供新治疗方向^[41-43]。肝癌

合并PVTT病人可能比未合并PVTT病人具有更好的放疗敏感性,可减少放疗持续时间,降低不良反应发生率^[44]。放射治疗联合其他治疗方式为肝癌合并PVTT病人带来光明。如TACE通过减少动脉血流供应确定肿瘤血栓坏死,并刺激G0期细胞进入肿瘤增殖期,联合放射治疗可以增加其抗肿瘤作用。Yoon等^[45]采用放射治疗联合TACE作为肝癌合并PVTT一线治疗的随机临床试验结果显示:与索拉非尼组比较,放射治疗联合TACE病人总体生存时间显著改善(55.0周比43.0周),显著提高病人无瘤生存时间。Su等^[46]发现放射治疗单一疗法或放射治疗联合TACE可使肝癌合并PVTT病人,尤其是不能行手术治疗病人生存获益。与辅助放疗比较,新辅助放疗也可提高肝癌病人的长期生存率。前瞻性随机研究结果也显示:肝癌合并PVTT病人采用新辅助放疗可降低术中残留肿瘤或门静脉中扩散可能,且有较低不良反应发生率,与单独行肝切除术比较,新辅助放疗显著改善病人总体生存时间和无病生存时间^[47]。

钇-90放射栓塞治疗,也称为选择性内部放射治疗,对原发性和转移性肝癌是一种有前途的治疗选择。载有钇-90的微球通过肝动脉输送至供应肿瘤的血管,由于肝脏的双重血液供应和肿瘤血管生成的独特过程,微球优先沉积在肿瘤血管中,使局部产生高剂量辐射,从而有效地诱导肿瘤坏死,同时最大程度减少对邻近正常肝实质的影响,相比TACE引起肝脏缺血风险较低。肝癌合并PVTT病人可从放射栓塞中获益,接受放射栓塞的病人发生严重不良反应率较低(放射栓塞组为3%~18%,索拉非尼组为16%~45%),生命质量更高^[48]。但行放射治疗前应对病人做全面预处理评估,以减少放射诱发其他并发症的风险。对于不可切除晚期肝癌合并PVTT病人行放射性栓塞有较高价值,应用前景广阔^[49]。

(六)其他治疗

其他治疗方法包括如RFA、无水酒精治疗、电化学治疗等^[50]。

四、小结

肝癌合并PVTT的诊断与治疗 and 临床研究近年取得长足进步。随着手术经验的积累和外科技术的发展,对于部分病人,手术治疗是提高肝癌合并PVTT病人长期生存率和实现良好预后重要治疗手段。部分医疗中心已充分认识到手术切除是部分肝癌合并PVTT病人的有效替代治疗方法,且正朝着扩大BCLC手术适应证的方向发展,欧洲肝病研究协会和AASLD最近颁布的指南也反映这一趋势^[51]。中国和日本的多项临床研究及指南已经证实了I和(或)II型肝癌病人手术治疗疗效,虽然手术存在明显技术困难,但由于其安全性,应为I和(或)II型肝癌且肝功能良好的病人提供更大的手术治疗空间^[10,52-53]。III和(或)IV型手术能否真正获益仍存在争议,对于主干或对侧分支中具有PVTT的病人,单一治疗手段效果有限,可以考虑肝动脉灌注化疗、TACE、索拉非尼、分子靶向药物治疗等手段相结合以改善

病人预后,或采用多学科综合治疗,经验丰富的外科医师与肿瘤科医师、放射介入科医师共同评估,制订合适的治疗方案^[10]。

针对肝癌合并PVTT诊断与治疗中的难题,应从临床问题出发,结合国内病人实际情况,基于经验和教训,积极开展临床研究,设计多中心前瞻性或随机对照试验,建立最佳治疗策略,最大限度提高肝癌合并PVTT病人的治疗效果,改善其生命质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Leandro LC, Chung J, Klass D, et al. Ablative transarterial radioembolization improves survival in patients with hcc and portal vein tumor thrombus [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43(3): 411-422. DOI: 10.1007/s00270-019-02404-5.
- [2] Zhang ZM, Lai EC, Zhang C, et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Int J Surg, 2015, 20: 8-16. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.009.
- [3] 朱焕兵, 李江涛. 肝细胞癌合并门静脉癌栓的诊治进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(24): 2161-2166. DOI: 10.11569/wcjd.v25.i24.2161.
- [4] Wang JC, Xia AL, Xu Y, et al. Comprehensive treatments for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1062-1070. DOI: 10.1002/jcp.27324.
- [5] Liu S, Guo W, Shi J, et al. MicroRNA-135a contributes to the development of portal vein tumor thrombus by promoting metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56(2): 389-396. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.008.
- [6] Berzigotti A, Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension - part 2 - and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension[J]. Ultraschall Med, 2012, 33(1): 8-32; quiz 30-31. DOI: 10.1055/s-0031-1299145.
- [7] 张学文, 戴朝六. 肝细胞癌合并门静脉癌栓治疗现状与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4): 899-904. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.043.
- [8] Manzano-Robledo Mdel C, Barranco-Fragoso B, Uribe M, et al. Portal vein thrombosis: what is new? [J]. Ann Hepatol, 2015, 14(1): 20-27.
- [9] Zhang XP, Wang K, Guo WX, et al. Is sorafenib an optimal treatment for hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease? [J]. Hepatology, 2018, 68(2): 786. DOI: 10.1002/hep.29862.
- [10] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018版)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(1): 8-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.002.
- [11] Zhang XP, Wang K, Wei XB, et al. An eastern hepatobiliary surgery hospital microvascular invasion scoring system in predicting prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and microvascular invasion after R0 liver resection: a large-scale, multicenter study[J]. Oncologist, 2019, 24(12): e1476-e1488. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0868.
- [12] Zheng N, Wei X, Zhang D, et al. Hepatic resection or transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(26): e3959. DOI: 10.1097/MD.0000000000003959.
- [13] Hatano E, Uemoto S, Yamaue H, et al. Significance of hepatic resection and adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the first branch of portal vein and the main portal trunk: a project study for hepatic surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(9): 395-402. DOI: 10.1002/jhbp.574.
- [14] Gon H, Kido M, Tanaka M, et al. Growth velocity of the portal vein tumor thrombus accelerated by its progression, alpha-fetoprotein level, and liver fibrosis stage in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Surgery, 2018, 164(5): 1014-1022. DOI: 10.1016/j.surg.2018.06.025.
- [15] Zhuang L, Wen T, Xu M, et al. Sorafenib combined with hepatectomy in patients with intermediate-stage and advanced hepatocellular carcinoma[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(6): 1383-1393. DOI: 10.5114/aoms.2017.71066.
- [16] Huang Y, Zhang Z, Zhou Y, et al. Should we apply sorafenib in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after curative hepatectomy? [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 541-548. DOI: 10.2147/OTTS187357.
- [17] Zhang XP, Chai ZT, Gao YZ, et al. Postoperative adjuvant sorafenib improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after R0 liver resection: a propensity score matching analysis[J]. HPB (Oxford), 2019, 21(12): 1687-1696. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.04.014.
- [18] Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial[J]. J Hepatol, 2012, 57(4): 821-829. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.014.
- [19] Piscaglia F, Ogasawara S. Patient selection for transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: importance of benefit/risk assessment[J]. Liver Cancer, 2018, 7(1): 104-119. DOI: 10.1159/000485471.
- [20] Chuma M, Uojima H, Hiraoka A, et al. Analysis of efficacy of lenvatinib treatment in highly advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the main trunk of the portal vein or tumor with more than 50% liver occupation: A multicenter analysis[J]. Hepatol Res, 2021, 51(2): 201-215. DOI: 10.1111/hepr.13592.
- [21] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064): 56-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [22] Montal R, Andreu-Oller C, Bassaganyas L, et al. Molecular portrait of high alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: implications for biomarker-driven clinical trials[J]. Br J Cancer, 2019, 121(4): 340-343. DOI: 10.1038/s41416-019-0513-7.
- [23] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check Mate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.

- [24] Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1270-1271. DOI: 10.1056/NEJMc1509660.
- [25] Tsai AK, Khan AY, Worgo CE, et al. A multikinase and DNA-PK inhibitor combination immunomodulates melanomas, suppresses tumor progression, and enhances immunotherapies[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(9): 790-803. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0009.
- [26] Kudo M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing clinical trials[J]. *Oncology*, 2017, 92 Suppl 1: 50-62. DOI: 10.1159/000451016.
- [27] Finn RS, Qin SK, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [28] Gretten TF, Sangro B. Targets for immunotherapy of liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2017, S0168-8278(17)32287-0. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.007.
- [29] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
- [30] Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(1): 89-97. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00689-9.
- [31] Abou-Alfa GK, Puig O, Daniele B, et al. Randomized phase II placebo controlled study of codrituzumab in previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(2): 289-295. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.004.
- [32] Pan Z, Di S, Shi B, et al. Increased antitumor activities of glypican-3-specific chimeric antigen receptor-modified T cells by coexpression of a soluble PD1-CH3 fusion protein [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(10): 1621-1634. DOI: 10.1007/s00262-018-2221-1.
- [33] Wang JC, Xia AL, Xu Y, et al. Comprehensive treatments for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1062-1070. DOI: 10.1002/jcp.27324.
- [34] 于晓双, 石娜, 毛中鹏, 等. 经动脉化疗栓塞联合射频消融法治疗对较大原发性肝癌疗效分析[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(5): 30-34. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2019.05.007.
- [35] 夏景林. 肝癌伴肝功能不全患者的介入治疗: 策略与哲学思想[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2018.01.001.
- [36] 孙军辉, 周坦洋, 张岳林, 等. 门静脉支架联合 ^{125}I 粒子链植入序贯肝动脉灌注化疗法栓塞治疗肝癌伴门静脉癌栓[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(1): 25-29. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.01.010.
- [37] 周传力, 田世超, 陈晓理, 等. 微波消融联合经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓的效果及影响因素[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(10): 2220-2224. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.018.
- [38] Xue TC, Xie XY, Zhang L, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 60. DOI: 10.1186/1471-230X-13-60.
- [39] Nouse K, Miyahara K, Uchida D, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(7): 1904-1907. DOI: 10.1038/bjc.2013.542.
- [40] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 953-960. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.
- [41] 傅奎, 易竹君, 龚建平. 原发性肝癌合并门静脉癌栓的诊断与治疗进展[J]. *中国现代普通外科进展*, 2017, 20(5): 413-416. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.05.026.
- [42] 方强, 汪华霖, 龚建平. 肝癌合并门静脉癌栓的研究进展[J]. *中国现代普通外科进展*, 2014, 17(10): 838-840. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2014.10.030.
- [43] 曾昭冲, 陈一兴. 原发性肝癌放射治疗专家共识(2020年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 296-301. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.010.
- [44] Cerrito L, Annicchiarico BE, Iezzi R, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with portal vein tumor thrombosis: Beyond the known frontiers[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(31): 4360-4382. DOI: 10.3748/wjg.v25.i31.4360.
- [45] Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): 661-669. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5847.
- [46] Su F, Chen KH, Liang ZG, et al. Comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and hepatic resection in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4387-4395. DOI: 10.1002/cam4.1708.
- [47] Wei X, Jiang Y, Zhang X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a randomized, open-label, multicenter controlled study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24): 2141-2151. DOI: 10.1200/JCO.18.02184.
- [48] Kim PH, Choi SH, Kim JH, et al. Comparison of radioembolization and sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy[J]. *Korean J Radiol*, 2019, 20(3): 385-398. DOI: 10.3348/kjr.2018.0496.
- [49] 程树群, 卫旭彪. 肝细胞癌伴门静脉癌栓的降期治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(2): 263-266. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.004.
- [50] 罗文, 帖君. 肝癌合并门静脉高压的局部消融治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3): 515-521. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.005.
- [51] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 358-380. DOI: 10.1002/hep.29086.
- [52] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(1): 1-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.01.001.
- [53] 樊强, 高强. 肝癌分子分型指导精准诊断与治疗的研究前沿[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(1): 28-31. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.01.003.