

肝切除术对比免疫治疗在门静脉癌栓的肝细胞癌中的临床疗效

李皓冉^{1,2}, 王继洲^{1,2*}

¹安徽医科大学附属省立医院普外科, 安徽 合肥

²中国科学技术大学附属第一医院普外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年3月27日; 录用日期: 2025年4月22日; 发布日期: 2025年4月28日

摘要

目的: 免疫治疗被认为是治疗肉眼可见门静脉癌栓(PVTT)的肝细胞癌(HCC)患者的一线药物。本研究进行回顾性分析, 以评估肉眼可见PVTT患者的最佳一线治疗方案。方法: 纳入接受肝切除术和接受免疫治疗的PVTT的HCC患者。比较每种PVTT类别的两种治疗方式之间的治疗结果。结果: 接受肝切除术的I型、II型和III型PVTT患者的中位生存期(MST)分别为43.1、32和17.2个月; 接受免疫治疗的I型、II型和III型PVTT患者的MST分别为18.3、12.7和11.0个月, I型和II型的PVTT患者差异具有显著统计学意义($P < 0.001$)。在Cox比例风险模型中, 单因素分析显示, 最大直径、PVTT分型、治疗方式、病灶数目与总生存期相关, 多因素分析显示, 最大直径、PVTT分型、治疗方式与总生存期相关。结论: 肝切除术可延长HCC伴有肉眼可见PVTT患者的生存期。

关键词

肝切除术, 肝细胞癌, 门静脉癌栓, 免疫治疗

The Clinical Efficacy of Hepatectomy Compared to Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis

Haoran Li^{1,2}, Jizhou Wang^{1,2*}

¹Department of General Surgery, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei Anhui

*通讯作者。

文章引用: 李皓冉, 王继洲. 肝切除术对比免疫治疗在门静脉癌栓的肝细胞癌中的临床疗效[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3242-3248. DOI: 10.12677/acm.2025.1541292

²Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei Anhui

Received: Mar. 27th, 2025; accepted: Apr. 22nd, 2025; published: Apr. 28th, 2025

Abstract

Objective: Immunotherapy is considered as the first-line drug for hepatocellular carcinoma (HCC) patients with visible portal vein tumor thrombus (PVTT). This study conducted a retrospective analysis to evaluate the best first-line treatment for patients with macroscopic PVTT. **Methods:** HCC patients with PVTT who received hepatectomy and immunotherapy were included to compare the treatment results between the two treatment methods for each PVTT category. **Results:** The median survival time (MST) of patients with type I, type II and type III PVTT undergoing hepatectomy was 43.1, 32 and 17.2 months respectively. The MST of patients with type I, type II and type III PVTT who received immunotherapy was 18.3, 12.7 and 11.0 months, respectively. There was significant difference between type I and type II PVTT patients ($P < 0.001$). In Cox proportional hazard model, univariate analysis showed that the maximum diameter, PVTT classification, treatment method and the number of lesions were related to the overall survival, and multivariate analysis showed that the maximum diameter, PVTT classification and treatment method were related to the overall survival. **Conclusion:** Hepatectomy can prolong the survival time of HCC patients with macroscopic PVTT.

Keywords

Hepatectomy, Hepatocellular Carcinoma, Portal Vein Tumor Thrombus, Immunotherapy

Copyright © 2025 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

肝癌是全球第六大常见癌症,也是导致癌症相关死亡的第三大原因[1]。当肝细胞癌侵犯并阻塞门静脉时,会导致门静脉癌栓形成(PVTT),PVTT与预后不良相关联。根据AASLD指南,已将免疫治疗作为诊断为PVTT的HCC患者的一线治疗方案。但部分患有肝细胞癌(HCC)并伴有宏观门静脉癌栓(PVTT)的患者会选择肝切除(HR)手术,肝切除术被认为是特定HCC PVTT患者的潜在治疗选择,特别是当肿瘤血栓位于门静脉第一分支(Vp3)或门静脉主干(Vp4)时,虽然HR手术能够提供完全切除肿瘤的可能性,但它仍然是一项技术上颇具挑战性的手术[2]。

目前临床在HCC合并PVTT患者的治疗上分歧最大的观点是是否应该对选定的患者进行肝切除术。根据西方指南(如EASL、BCLC),合并PVTT的HCC是肝切除术的禁忌症,推荐阿替利珠单抗联合贝伐单抗,2023年美国AASLD更新的指南也仅将Vp1-2型PVTT患者纳入手术切除指证,同时推荐T+A方案或度伐利尤单抗联合替西木单抗治疗。然而,东亚国家的许多大型肝脏手术中心已经证明肝切除术对HCC合并PVTT疾病患者有潜在的益处。尽管这些结果似乎优于免疫治疗,但患者群体的异质性和治疗之间的偏倚排除了肝切除术作为有效治疗选择的确凿证据。

因此,我们研究的目的是比较一系列HCC伴有PVTT患者的结果,这些患者在诊断为可切除的、未经治疗的单发HCC并伴有PVTT后,接受了手术干预或免疫治疗作为初始治疗。

2. 材料与方法

2.1. 纳入标准

回顾性分析了中国科学技术大学附属第一医院收治的行手术治疗或免疫治疗的 HCC 伴 PVTT 患者的临床资料。该研究已获得安徽医科大学附属省立医院医学伦理委员会批准(2023-RE-418)。整个实验过程遵循知情同意的原则, 患者或其家属已被提供有关研究的信息。

1043 名患者被确定为 HCC 并伴有 PVTT。本研究包括以下患者: (1) 可切除的肝脏肿瘤; (2) 术前影像学、术中肉眼观察及病理检查证实存在 PVTT; (3) 肝功能 Child-Pugh 分级 A 级或 B 级。排除标准:

(1) 既往有其他癌症病史的患者; (2) 严重的全身性疾病并存; (3) Child-PughC 级肝功能; (4) IV 型的 HCC 伴 PVTT 患者; (5) 曾接受过放疗、化疗或其他有创性癌症治疗。(6) 失访或缺乏临床病理资料。其中, 我们入组了 216 例以 PVTT 为主的 HCC 患者, 并回顾性分析了他们的临床资料。

2.2. 随访

在 HR 组中, 第一次随访是 HR 后 3 周。免疫治疗组在治疗后 3 周进行第一次随访。根据 AFP 水平以及对比计算机断层扫描(CT)或磁共振成像结果监测患者的肿瘤复发或进展。此后, HR 组和免疫治疗组每 3 个月进行一次对比 CT 扫描进行监测, 直至疾病进展, 同时包括血常规、肝肾功能、凝血功能、血清肿瘤标记物的检查, 对于 HR 后出现癌症复发的患者, 采取适当的局部治疗, 如 TACE、射频消融(RFA)或再次手术。免疫治疗每 3 周进行一次, 治疗方案包括静脉注射阿替利珠单抗 1200 mg、信迪利珠单抗 200 mg、卡瑞利珠单抗 200 mg、度伐利尤单抗 1500 mg、帕博利珠单抗 200 mg 和替雷珠单抗 200 mg, 可与或不与 TACE 和靶向药物治疗联合使用。根据并发症的类型和严重程度, 允许免疫治疗的剂量减少或治疗中断。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 27.0 对数据进行统计分析处理, 对于单变量分析, 对连续数据使用方差分析检验, 对分类数据使用卡方检验和双尾 Fisher 精确检验。使用 Kaplan-Meier 方法估计生存曲线, 并通过对数秩检验评估组间差异。通过 Cox 比例风险回归分析评估预后相关性。P < 0.05 的值被认为是显著的。

3. 结果

3.1. 患者基线特征

两组患者临床资料见表 1, 尽管无法获得每位患者的完整数据, 但对所有可用数据进行了分析。我们的分析中总共纳入了 216 名患有 PVTT 的 HCC 患者; 88 名患者接受 HR, 128 名患者接受免疫治疗作为初始治疗。三组患者的临床特征总结于表 1 中。三组资料无显著差异, 其中, 病灶数目存在显著差异。

3.2. 所有研究对象的治疗结果

两组患者的生存期比较见表 2。对于 PVTT I 型肝切除组、免疫治疗组的中位生存时间分别为 43.1、18.3 个月(P < 0.001)。肝切除组的中位生存期与免疫治疗组有显著差异(P < 0.001)。肝切除组的 1 年生存率 80.8%, 免疫治疗组 1 年生存率 60%。对于 PVTT II 型肝切除组、免疫治疗组的中位生存时间分别为 32 个月、12.7 个月(P < 0.001)。肝切除组的中位生存期与免疫治疗组有显著差异(P < 0.001)。肝切除组 1 年生存率 66.9%, 免疫治疗组 1 年生存率 33.9%。对于 PVTT III 型肝切除组、免疫治疗组的中位生存时间分别为 17.2、11.0 个月(P = 0.116)。肝切除组的中位生存期与免疫治疗组有存在差异的趋势, 但尚无统计学意义(P = 0.167)。肝切除组 1 年生存率 54.3%, 免疫治疗组 1 年生存率 31.1%。

Table 1. Baseline characteristics of the study cohort**表 1.** 研究队列的基线特征

变量	总数(n = 230)	手术(n = 88)	免疫(n = 142)	P
年龄, M(Q ₁ , Q ₃)	57.00 (52.00, 64.00)	56.00 (51.75, 64.00)	57.00 (53.00, 63.75)	0.432
BMI, Mean ± SD	22.38 ± 3.41	22.39 ± 3.18	22.37 ± 3.56	0.966
肌酐, M(Q ₁ , Q ₃)	60.00 (54.00, 68.75)	60.00 (54.50, 71.50)	59.00 (53.50, 68.00)	0.294
性别, n(%)				0.905
男	202 (87.83)	77 (87.50)	125 (88.03)	
女	28 (12.17)	11 (12.50)	17 (11.97)	
ChildPugh 等级, n(%)				0.180
A	191 (89.67)	71 (93.42)	120 (87.59)	
B	22 (10.33)	5 (6.58)	17 (12.41)	
血红蛋白, n(%)				0.487
<90 g/L	10 (4.76)	2 (2.70)	8 (5.88)	
>90 g/L	200 (95.24)	72 (97.30)	128 (94.12)	
病灶数目, n(%)				0.002
≤2 个	118 (56.73)	54 (71.05)	64 (48.48)	
>2 个	90 (43.27)	22 (28.95)	68 (51.52)	
有无脾肿大, n(%)				0.096
无	124 (59.33)	52 (66.67)	72 (54.96)	
有	85 (40.67)	26 (33.33)	59 (45.04)	

Table 2. Comparison of overall survival**表 2.** 生存期比较

生存期比较				
门静脉类型	组别	中位生存时间(月)	P 值	1 年生存率
I 型	肝切除组	43.1	P < 0.001	80.8%
	免疫治疗组	18.3		60%
II 型	肝切除组	32	P < 0.001	66.9%
	免疫治疗组	12.7		33.9%
III 型	肝切除组	17.2	P = 0.167	54.3%
	免疫治疗组	11.0		31.1%

3.3. 影响预后的因素

为探索可能影响预后的因素, 我们采用了 Cox 比例风险模型对预后因素进行单因素及多因素分析, 构建多因素 cox 比例风险模型, 见表 3。

Table 3. Univariate and multivariate analysis of overall survival rate
表 3. 总生存率的单变量和多变量分析

变量	单因素		多因素	
	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)
肌酐	0.069	0.99 (0.97~1.00)		
最大直径	0.002	1.01 (1.01~1.01)	<0.001	1.01 (1.01~1.01)
门静脉癌栓程氏分型				
I 型		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)
II 型	0.020	1.74 (1.09~2.76)	0.020	1.92 (1.11~3.34)
III 型	<0.001	2.27 (1.41~3.67)	0.006	2.28 (1.27~4.10)
治疗方式				
手术		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)
免疫	<0.001	2.33 (1.64~3.30)	<0.001	2.34 (1.57~3.49)
Child 肝功能				
A		1.00 (Reference)		
B	0.195	1.43 (0.83~2.45)		
病灶数				
≤2 个		1.00 (Reference)		
>2 个	0.015	1.53 (1.08~2.15)		

4. 讨论

I 型及 II 型 PVTT 的 HCC 患者，肝切除术比免疫治疗具有更好的生存益处，但对于 III 型 PVTT 的 HCC 患者，肝切除术与免疫治疗的疗效的相差甚微。本研究尚未纳入 IV 的 PVTT 患者之间的比较，原因在于这部分患者在临床上很少应用肝切除术。

PVTT 是一个不良预后因素，因为它不仅会导致肿瘤在整个肝脏中广泛播散，还会导致肝功能明显恶化。还会导致肿瘤在肝脏内的广泛播散，增加肝脏内肿瘤的数量和大小。这种扩散会显著加重肝脏的负担，使得肝功能逐渐恶化。具体而言，PVTT 可以导致肝脏血流受到阻碍，影响正常肝脏功能，进而引发肝衰竭的风险。目前针对 PVTT 的分型标准有我国程树群教授提出的程氏分型和日本的 Vp 分型。程氏分型依据 PVTT 侵犯门静脉范围分为：I 型为癌栓局限于肝叶或肝段的门静脉分支；II 型为癌栓扩展至门静脉的左支或右支；III 型为癌栓侵犯门静脉主干；IV 型为癌栓侵犯至肠系膜上静脉。此外，术后病理诊断的微血管癌栓被定义为 IO 型[3] [4]。此外，血管栓塞的存在还可能影响肝脏的治疗效果，限制了手术切除或其他治疗手段的可行性，进一步降低患者的生存率。合并 PVTT 的 HCC 被归类为 BCLCC 期，系统治疗是 BCLC 分类中唯一推荐的治疗方法[5]。目前仍缺乏一种普遍接受的 HCC 合并 PVTT 治疗方法。HCC 的治疗选择因患者的肝功能、肿瘤负荷、身体状况和合并症而异。对于晚期肝细胞癌，ICIs 和 VEGF 抑制剂的联合治疗效果优于索拉非尼，阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合用药(T + A)目前被定位为晚期肝细胞癌患者的一线治疗。在 REFLECT 试验中，仑伐替尼对 Vp3 PVTT 的 MST 为 11.5 个月，在 IMbrave 150 试验中，阿替利珠单抗和贝伐单抗对 Vp4 PVTT 的 MST 为 7.6 个月。尽管这些结果似乎手术切除优

于免疫治疗, 但患者群体的异质性和治疗之间的偏倚排除了肝切除术作为有效治疗选择的确凿证据[6]。因此, 需要进一步研究以评估伴有 PVTT 的晚期 HCC 的最佳治疗策略。

在本研究中, I 型和 II 型门静脉癌栓通常表现为癌栓局限于肝脏或门静脉较为局限的部分, 这种类型的患者肝功能通常相对较好, 且肝脏结构未受到广泛损伤。因此, 肝切除治疗可以通过切除肝脏病灶, 直接去除肿瘤和癌栓, 从而有效缓解肝脏血流受阻的问题。肝切除不仅可以减少肿瘤负担, 还能够恢复肝脏的部分功能, 改善患者的生理状态和生活质量, 延长生存期。对于 I 型和 II 型患者, 手术治疗的优点在于可以完全切除癌栓, 减少局部肝脏复发的机会, 治疗效果显著。然而, III 型门静脉癌栓通常伴随肝脏广泛的肿瘤侵袭, 且癌栓已经扩展至更广泛的门静脉和甚至肝外血管。这类患者肝功能受损较为严重, 且由于癌栓扩展, 肝切除治疗可能无法彻底切除所有肿瘤, 术后复发的风险较高。在这种情况下, 免疫治疗通过调节患者的免疫系统, 激活机体自身的免疫功能, 能够有效地对抗肿瘤细胞的生长, 尤其是在肝脏局部病变无法完全切除的情况下, 免疫治疗可以延缓肿瘤的进一步进展。因此, III 型患者在治疗中肝切除和免疫治疗的疗效相当, 两者在改善患者生理功能和延长生存期方面具有类似的效果。

针对 I 型和 II 型门静脉癌栓患者, 肝切除治疗更具优势, 主要是因为这些患者的病变相对局限, 肝脏功能尚未严重受损, 且手术切除能够实现对肝脏的局部治疗, 减少肿瘤负担。肝切除术通过直接切除癌栓及其周围受累的肝组织, 从根本上缓解了门静脉系统的梗阻, 改善了局部血流, 这对于恢复肝脏功能至关重要。在手术过程中, 切除癌栓后, 门静脉的阻塞得到解除, 血流得以恢复, 从而促进肝脏的血液供应, 减轻了肝脏缺血的程度。这种改善的血流状态能够帮助肝脏维持正常的代谢功能, 减轻因癌栓引起的肝脏压力, 进而促进患者的生理功能恢复, 改善其临床表现。而对于 III 型患者, 通常表现出肝脏功能的广泛损害, 尤其是肝脏的血流供应受到严重影响。由于癌栓已经扩展到多个肝脏区域, 导致肝脏的部分或整体区域处于缺血状态, 肝细胞受到损害, 代谢功能显著下降。尽管手术能够缓解局部的门静脉梗阻, 改善部分肝脏区域的血流, 但由于癌栓通常已扩展至门静脉的远端甚至更大范围, 甚至可能涉及到肝脏的主要血管和分支血管。这种广泛的血管侵袭使得手术难度大大增加, 完全切除癌栓并恢复整个肝脏的血流几乎是不可能的。因此, 虽然手术可以缓解一部分局部梗阻, 改善血流, 但对肝脏整体功能的恢复仍存在较大的局限性。肝脏整体血流和代谢功能的广泛受损, 术后肝脏恢复的潜力受到限制[7]。癌栓的广泛扩展和肝脏功能的损害使得单纯的手术切除难以达到理想的治疗效果, 此时免疫治疗作为一种新兴的治疗手段, 能够通过免疫调节发挥治疗作用, 延缓肿瘤进展, 改善患者的生活质量。免疫治疗通过多种机制参与治疗门静脉癌栓, 主要包括通过免疫检查点抑制剂解除肿瘤对免疫系统的抑制, 激活免疫细胞增强抗肿瘤的细胞毒性反应, 改变肿瘤微环境, 抑制肿瘤的免疫逃逸机制, 并改善肝脏功能。此外, 免疫治疗能够提高肿瘤特异性免疫反应, 并在一定程度上抑制肿瘤的血管生成[8][9]。

本研究存在一定的局限性, 首先, 本研究为回顾性研究设计, 其次, 可能存在选择偏差, 因为肝功能相对较好、易于切除的患者可能会被纳入肝切除组, 第三, 我们的样本量仅限于中国, 由于基础肝病不同, 我们的研究结果可能不适用于其他国家的 PVTT 肝癌患者。

对于肝功能良好的 I 型, II 型 PVTT 可切除的 HCC 患者, 作为首选治疗方案的肝切除术或许比免疫治疗有更好的治疗效果, 提供更好的长期生存率, 然而, 当门静脉癌栓侵犯到主干, 手术切除对比免疫治疗的益处不太明显。综上所述, 肝切除术可以延长肉眼可见 HCC 伴有 PVTT 患者的生存期, 尤其是对于那些肝功能储备良好并且可以充分制定手术计划的患者。

参考文献

- [1] 陈倩倩, 芮法娟, 倪文婧, 等. 原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展[J]. 中国全科医学, 2024, 27(6): 637-642.

- [2] 陈婷, 许祯滢, 马佳曼, 等. 肝细胞癌合并门静脉癌栓的治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(9): 474-479.
- [3] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 沈锋, 杨家和, 丛文铭, 王培军, 赵玉祥. 癌栓分型对肝细胞性肝癌合并门静脉癌栓治疗及预后的指导意义[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(1): 3-5.
- [4] 贾中芝, 顾晓诚, 蒋国民. 门静脉癌栓分型对肝细胞性肝癌治疗方法的选择及患者预后的影响[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(10): 944-947.
- [5] 程树群, 孙居仙, 石洁. 肝癌合并门静脉癌栓治疗的瓶颈与对策[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(5): 426-429.
- [6] 余飞宏, 熊舜禹, 李家兆, 等. 阿替利珠单抗治疗肝细胞癌有效性和安全性的系统评价再评价[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(12): 1442-1447.
- [7] 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.
- [8] 袁梦, 仲经亚, 程树群. 免疫治疗在肝癌合并门静脉癌栓中的治疗现状与展望[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(9): 1727-1732.
- [9] 韩瑞瑞, 张锦, 马立翠, 等. 原发性肝癌合并门静脉癌栓免疫治疗进展[J]. 肝脏, 2021, 26(2): 213-216.