

肝癌合并门静脉癌栓治疗的研究进展

覃 夏, 陈建发* (南部战区海军第一医院普通外科, 广东湛江 524009)

摘要: 门静脉癌栓是进展期肝癌常见并发症之一,严重影响患者生活质量和预后。除传统手术治疗外,肝动脉栓塞化疗、局部消融、放射治疗、靶向药物、免疫治疗等联合应用可取得良好效果。根据不同类型门静脉癌栓,合理选择治疗方法尚未达成共识。该文综述了肝癌合并不同分型门静脉癌栓治疗的研究进展。

关键词: 肝细胞癌; 门静脉癌栓; 多学科治疗

中图分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)04-0505-06

Treatment progress on hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

QIN Xia, CHEN Jian-fa* (Department of General Surgery, First Naval Hospital of Southern Command, Zhanjiang 524009, China)

Abstract: Portal vein tumor thrombus (PVTT) is one of common complications of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and seriously affects patient's quality of life and prognosis. Besides traditional surgery, combination of hepatic artery chemoembolization, local ablative therapy, radiotherapy, targeted drugs and immunotherapy can achieve satisfactory efficacies. According to different PVTT types, there is no consensus on the reasonable choice of treatment methods. This article reviews treatment progress on HCC with various PVTT types.

Key words: hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; multidisciplinary therapy

肝细胞癌(HCC)是世界上第六大常见恶性肿瘤,其中我国每年新发病例和死亡病例占一半以上^[1]。而在我国,肝癌的发病率和病死率在恶性肿瘤中分别高居第五和第二位^[2]。因为早期没有明显的临床症状,70%~80%的患者在诊断时已至HCC晚期。由于肝癌细胞的生物学特性和肝脏的解剖特点,肝细胞癌容易侵犯门静脉系统形成门静脉癌栓(PVTT)。在我国,肝细胞癌患者中合并PVTT的比例高达44%~62.2%^[3]。PVTT进展迅速,患者病情会急剧恶化,可引起门脉高压症、顽固性腹水、肝细胞黄疸、肝内广泛播散和肝外转移等,并且与肝癌术后复发转移密切相关,其自然病程中位生存期仅为2.7~4.0个月^[4]。因此,PVTT在HCC的临床分期和预后判断中起着重要作用^[5-6]。然而,HCC合并PVTT的治疗目前在国际上还没有达成共识。欧美等国家认为肝癌伴PVTT属于巴塞罗那肝癌临床分期(BCLC)C期,主要的治疗策略是选用索拉非尼、仑伐替尼等分子靶向药物^[7]。相比之下,包括我国在内的许多亚洲国家的专家认为

包括手术、经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)、放疗(RT)和分子靶向药物在内的多学科治疗可以获得更满意的疗效^[8]。此外,PVTT的分型与肝癌的治疗选择和预后判断密切相关^[9]。因此,本文就肝癌合并不同分型门静脉癌栓的最新治疗研究进展进行综述,旨在为临床提供参考。

1 HCC合并PVTT的诊断和分型

在HCC诊断明确的前提下,患者出现以下影像学表现可诊断PVTT:(1)B超示门静脉充盈或部分充盈性低回声占位,彩色多普勒显示占位中有呈动脉性频谱的血流;(2)CT增强示动脉期见门静脉早期显影,出现细线样高密度影,提示有动静脉瘘和PVTT供血动脉;(3)MRI示门静脉占位病变T1加权像中呈低或等信号,质子像和T2加权像中呈条状高信号,增强示充盈缺损^[10]。临床上,PVTT还需要与门静脉血栓相鉴别,后者是严重的肝硬化或脾切除术后的并发症。特别的是,门静脉血栓在动脉期不会增强,在抗凝治疗后门静脉血栓一般会逐渐消退^[11]。

目前,PVTT分型主要有两种:日本VP分型^[12]和中国程树群教授提出的程氏分型^[13]。而许多研究支持程氏分型比VP分型更适用于我国PVTT患者的疾

收稿日期: 2021-03-06; 修订日期: 2021-05-11

作者简介: 覃 夏(1994-),男,硕士,住院医师

通信作者: 陈建发(1971-),男,硕士,主任医师, E-mail: chen-jf623@163.com

病评估、治疗选择和预后判断^[13-15]。程氏分型根据癌栓侵犯门脉系统的范围分为I~IV型:癌栓侵犯二级或二级以上门静脉分支为I型;癌栓侵犯至门静脉左/右支为II型;癌栓侵犯至门静脉主干为III型;癌栓侵犯及肠系膜上静脉为IV型;只能显微镜下才能发现的微血管癌栓为I₀型。

2 I/II型PVTT患者的治疗

部分合并I/II型PVTT的HCC患者可能获得根治机会。对于肝癌原发灶及PVTT可切除且肝功能Child-Pugh A级患者,首选以手术切除为主的多学科联合治疗^[9,16-18];对于肝癌原发灶及PVTT不可切除且肝功能Child-Pugh A级患者,首选以TACE联合放射治疗^[9,27-32]。对于肝功能Child-Pugh B级患者,手术或TACE均不被推荐。在经过积极抗病毒和护肝对症支持治疗后,如果Child-Pugh B级患者肝功能改善到Child-Pugh A级,那么这些患者可以按肝功能Child-Pugh A级的相应治疗方案进行选择。而Child-Pugh C级,尤其是有大量腹水和肝性脑病的患者,主要进行对症和支持治疗。笔者认为,术前充分重视肝功能分级对HCC合并PVTT患者的治疗抉择十分重要,可有效减少各种治疗方案造成的肝功能损害,改善患者预后。

2.1 以手术切除为主的多学科联合治疗

肝癌原发灶及PVTT可切除,无肝外转移且肝功能Child-Pugh A级时,I/II型PVTT患者应当首选手术切除为主的多学科联合治疗^[9]。原发灶和PVTT的整体切除使得患者可能获得根治机会,而且手术切除治疗可以降低患者肿瘤负荷、降低门静脉压力、恢复门静脉血流、改善患者肝功能及生活质量^[16]。2017年发表的一项荟萃分析表明,I/II型PVTT患者肝切除术后总体生存率较TACE明显延长,而III/IV型PVTT患者两种治疗后的总体生存率差异较小^[17]。手术方式常见有3种:(1)肝癌原发灶切除术+门静脉癌栓切除术;(2)肝癌合并同侧PVTT的半肝切除;(3)PVTT侵犯至门静脉分叉处时,整块切除后行门静脉重建^[18]。不管哪种手术方式均要求达到R0切除并恢复门静脉血流。

复发是PVTT患者术后死亡的主要原因,而积极的术前或术后辅助治疗可以增益手术效果、减少术后并发症及降低复发。目前降低PVTT术后复发率、提高中位生存期的联合治疗主要包括术前放疗、术后辅助TACE、辅助肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、术后口服索拉非尼等。(1)

术前小剂量放疗可控制原发灶和癌栓,降低部分PVTT患者的分期,降低复发率的同时也可降低术后肝功能衰竭的风险^[19]。Wei等^[20]报道了一项包含164例可切除的HCC合并PVTT患者的多中心、随机对照研究,其中新辅助放疗+肝切除术组($n=82$)的6、12、18和24个月的总生存率分别为89.0%、75.2%、43.9%和27.4%,而单独肝切除术组($n=82$)的总生存率为81.7%、43.1%、16.7%和9.4%($P<0.01$);相应的无病生存率分别为新辅助放疗+肝切除术组:56.9%、33.0%、20.3%和13.3%;单独肝切除术组:42.1%、14.9%、5.0%和3.3%($P<0.01$)。在Cox回归分析中,与单纯手术相比,新辅助放疗显著降低了HCC相关死亡率($HR=0.35$, $P<0.01$)和复发率($HR=0.45$, $P<0.01$)。Sun等^[21]报道了一项肝癌合并PVTT患者术后辅助调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)的随机对照试验,结果表明肝部分切除术或癌栓切除术后IMRT显著改善了患者的总体生存率。(2)术后辅助TACE也可降低PVTT患者的复发率,延长其生存时间^[22-23]。此外,Liu等^[24]的研究发现,术后辅助TACE的保护效果与PVTT浸润程度和分型成明显正相关,在侵犯门静脉左、右支和主干癌栓的患者其保护作用更为明显。(3)术后辅助HAIC可有效预防复发,提高总体生存率^[25]。Gao等^[26]的一项关于晚期肝细胞癌合并PVTT的倾向评分匹配分析指出:与单独手术切除相比,术后辅助性门静脉灌注化疗可延长患者总生存时间并减少早期肿瘤复发,且术后加用索拉非尼可进一步提高临床疗效。综上所述,在手术切除的同时合理选择多学科联合辅助治疗,对增益手术效果、减少术后并发症的发生并降低复发必不可少。

2.2 TACE联合放疗

如果病灶不能切除,I/II型PVTT患者应首选TACE联合放疗^[9]。TACE是不能切除的HCC合并PVTT的主要治疗方式之一。有文献指出对于I/II型PVTT患者,TACE联合碘油治疗比TAI或支持治疗更有效^[27-28],而且栓塞剂的直径越小,对PVTT患者的疗效越好,不良反应越小^[29]。但对于III/IV型PVTT的患者或肝功能Child-Pugh B级的I/II型PVTT患者,TACE存在肝脏缺血坏死和肝功能衰竭的风险^[30]。放疗也是肝癌合并PVTT的重要治疗方式之一。近年来随着IMRT、三维适形放射治疗(three dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)和三维定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)等新技术的发展,靶区的辐射剂量大幅增加,同时更多的邻近肝组织被保护,使得放疗可以在所有类型的PVTT患者中

应用,并显著改善PVTT患者的总生存率和生活质量^[31-32]。笔者认为,在行TACE治疗前应充分评估患者肝功能和门静脉血流状态,对于肝功能较差或癌栓阻塞较重者,可先行放疗实现癌栓缩小和肝功能改善,降低TACE引起肝脏缺血坏死和肝功能衰竭的风险。

2.2.1 ACE+内放射治疗(门静脉¹²⁵I粒子植入) 内放射治疗一般通过介入或经皮肝穿刺等微创方法将放射性核素(¹²⁵I、¹³³I、³²P、⁹⁰Y等)注入瘤体内,可以同时杀死肿瘤区癌细胞和门静脉分支癌栓,并阻断部分癌栓血供。目前应用最多的是¹²⁵I粒子。Sun等^[33]报道了一项134例肝癌合并PVTT患者的回顾性研究,其中64例患者在门静脉¹²⁵I粒子植入后5~7 d接受TACE治疗,结果表明该组患者的中位生存期(11个月)较其余70例单独行TACE治疗的患者(5.8个月)明显延长($P=0.006$),两组6、12、18个月的生存率分别为65.4%、45.3%、20.8%和42.9%、15.7%、10.4%($P<0.01$)。另一项研究显示,与单独使用¹²⁵I粒子植入相比,¹²⁵I粒子植入后行TACE明显提高了患者的中位生存率($P=0.037$)和无进展生存率($P=0.002$)^[34]。Yuan等^[35]报道¹²⁵I粒子植入剂量>110Gy时对PVTT的治疗效果更好。

2.2.2 TACE+外放射治疗 TACE联合外放射治疗的治疗顺序应该根据患者实际情况而定,且二者之间的时间间隔不应超过1个月^[36]。Yoon等^[37]对90例肝癌合并PVTT患者进行前瞻性随机对照研究,其中TACE联合RT组45例,索拉非尼组45例。结果显示,TACE联合RT组的中位总生存期(OS)为12.8个月,明显高于索拉非尼组的10.0个月($P=0.04$)。Shui等^[38]研究发现对于本不适合手术或TACE的合并PVTT的肝癌患者,在大多数病例中将SBRT作为初始治疗可以使癌栓缩小并有效恢复门静脉血流,可为患者提供进一步手术切除或TACE的机会。并且,接受SBRT+TACE联合治疗的患者其OS明显长于无TACE治疗指征的单独行SBRT的患者,分别为(12.0±1.6)个月和(3.0±1.0)个月。因此,笔者认为内、外放射治疗均可联合TACE,具体方案可根据医院实际开展情况而定。

2.3 局部消融治疗

局部消融治疗包括经皮无水乙醇注射、射频消融、激光消融和微波消融等,可以降低肿瘤负荷并实现门静脉再通。一项对134例HCC合并PVTT患者采用TACE联合射频消融治疗的回顾性分析显示,治疗后中位总生存期明显延长(29.5个月),1、3、5年OS

分别为63%、40%、23%^[39]。但是我国2018年版HCC合并PVTT专家共识认为:当肝癌合并PVTT时,患者应谨慎考虑行局部消融治疗,因为存在破坏门静脉壁和胆管的风险^[9]。

2.4 免疫治疗

肝癌肿瘤微环境的免疫原性为HCC的免疫治疗提供了理论依据^[40]。Liu等^[41]指出安罗替尼联合全身免疫治疗可明显延长中晚期HCC患者的总生存时间,且不良反应率较低。近年来,免疫疗法中程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)检查点抑制剂已被批准为晚期肝癌患者的二线治疗方案^[7]。接受PD-1抑制剂治疗的晚期肝癌患者的客观应答率(ORR)为14%,中位OS为12个月^[42]。然而,有关PD-1抑制剂治疗合并PVTT的晚期HCC患者的临床试验仍较少。Yuan等^[43]的一项多中心回顾性研究指出:在接受Camrelizumab联合Apatinib治疗的63例晚期HCC合并PVTT患者中,全组ORR为44.0%,疾病控制率(DCR)为75.0%,中位OS为14.8个月,无进展生存期(PFS)为11.8个月。其中I型PVTT患者的中位OS为16.0个月,PFS为14.9个月;II型PVTT患者的中位OS为15.9个月,PFS为14.0个月,均明显好于III型PVTT(OS 5.8个月,PFS 5.0个月)。由此看出,PD-1抑制剂在I/II型PVTT中有较好的应用前景,但目前还需要进一步的前瞻性研究证实其有效性,并探讨可能的多学科联合免疫治疗方案。

3 III型PVTT患者的治疗

对于III型PVTT患者,治疗方案的选择与I/II型PVTT相似,包括手术、TACE和/或放疗、局部消融等,但是目前研究表明在同样的治疗方案里,门静脉主干侵犯是独立的预后因素,其总生存率明显低于I/II型PVTT^[44]。

3.1 以手术为主的多学科联合治疗

在原发病灶可切除时,可行肝部分切除时同时行癌栓切除术或门静脉主干切除后重建术^[9]。Li等^[19]比较了两组HCC合并III型PVTT的患者行新辅助放疗(3DCRT)后手术($n=45$)和单纯手术($n=50$)的存活率。结果表明与单纯手术组相比,新辅助放疗组显著降低了肝癌复发率和相关死亡率,风险比分别为0.36(95%CI:0.19~0.70)和0.32(95%CI:0.18~0.57),且新辅助放疗后12例患者的门静脉癌栓明显缩小,6例癌栓范围缩小至同侧门静脉内。此外,Hatano等^[25]指出III型PVTT患者行根治性肝切除术辅以HAIC也可获得较好的生存结果。所以,积极的辅助治疗可对PVTT

患者实现降期,提高手术切除率,减少术后复发。

3.2 以TACE和或放疗为主的多学科联合治疗

在原发病灶不可切除时,Ⅲ型PVTT患者可选择TACE联合放疗、靶向药物、化疗等多种联合治疗方案^[9]。Su等^[44]发现Ⅱ/Ⅲ型PVTT患者行3DCRT后总生存率与肝切除术相比没有统计学差异,两种都是可行的治疗方案。Zhu等^[45]的一项回顾性研究发现,86例Ⅲ型PVTT患者行TACE联合小剂量奥沙利铂和雷替曲塞持续肝动脉灌注化疗后,肝脏病变部分缓解或病情稳定者达65例,而病情进展者仅21例。86例患者1、2、3年OS分别为40.7%、22.1%、8.1%,中位生存期为8.7个月且并发症较少。Zhang等^[46]评估了68例不能切除的Ⅲ型PVTT患者分别接受血管内近距离放射治疗(EVBT)+支架置入+TACE+索拉非尼治疗(A组, $n=37$)和接受TACE+索拉非尼治疗(B组, $n=31$)的进展时间(time to progression, TTP)和总生存期。结果发现A组6、12、24个月存活率分别为88.9%、54.3%、14.1%,B组分别为45.8%、0、0($P<0.01$)。A组中位TTP和OS均明显长于B组(TTP:9.0个月 vs 3.4个月, $P<0.01$; OS:12.3个月 vs 5.2个月, $P<0.01$)。笔者认为还应探讨更多的非手术联合治疗方案,比较其在Ⅲ型PVTT患者中的疗效,从而发现更有意义的联合治疗方案。

4 Ⅳ型PVTT患者的治疗

Ⅳ型癌栓已侵及肠系膜上静脉,门静脉主干严重堵塞,引起较为严重的门静脉高压和顽固性腹水,患者的全身情况和肝功能均较差,故不适合采用手术、局部消融治疗等。同时由于存在肝缺血坏死和肝功能衰竭的风险,TACE也不建议用于Ⅳ型PVTT的患者^[30]。因此Ⅳ型PVTT患者建议进行RT、全身性治疗或对症支持治疗^[9]。索拉非尼和仑伐替尼被推荐为PVTT患者的一线分子靶向药物,瑞格非尼被推荐为肝功能Child-Pugh A级的PVTT患者的二线靶向药物。在西方国家进行的Ⅲ期临床试验显示索拉非尼治疗大血管侵犯(MVI)的肝癌患者的中位总生存期为8.1月,而安慰剂组为4.9个月^[47]。2018年Lancet杂志发表的一项Ⅲ期随机非劣效临床试验显示对于MVI或肝外转移的患者,仑伐替尼治疗HCC的中位总生存期不差于索拉非尼,分别为11.5、9.8个月,HR=0.87,95%CI=0.73~1.04^[48]。由此看出,靶向治疗可有效提高晚期PVTT患者的总生存时间。

除了靶向治疗外,全身性化疗方案FOLFOX 4(输注氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂)可使部分晚期肝

癌合并PVTT患者获得缓解。一项Ⅱ期前瞻性研究显示,FOLFOX4联合索拉非尼治疗对于肝功能Child-Pugh A级的肝癌患者具有更好的疗效,且对肝脏的毒性较小^[49]。免疫治疗中PD-1抑制剂近年来也开始应用于伴有MVI的晚期肝癌患者。Tsai等^[50]研究了应用PD-1抑制剂治疗的34例门静脉和下腔静脉癌栓患者,结果显示中位OS为8.9个月(95%CI:3.2~12.6个月),ORR为52.9%,有血管反应者的OS(11.1个月)明显长于无血管反应者(3.9个月)。多因素分析表明有血管反应是延长OS,改善预后的重要独立因素。综上所述,靶向治疗、化疗、免疫治疗等全身性治疗在Ⅳ型PVTT患者中均具有可行性。

5 总结与展望

PVTT在进展期HCC患者中很常见,且与患者的不良预后显著相关。虽然近年来手术、TACE、RT、局部消融和分子靶向药物等在PVTT的治疗中迅速发展,但是具体的治疗方案尚未达成共识,特别是Ⅲ/Ⅳ型PVTT患者治疗后的生存获益没有明显改善,延长总生存期、改善患者的生活质量、控制并发症仍是最重要的目标。因此,笔者认为:(1)PVTT在HCC中发生发展的分子机制还需要进一步明确,为筛选更有效的治疗方案提供理论依据;(2)HCC合并PVTT的治疗应强调局部治疗联合全身治疗,并需要更多的高等级前瞻性研究进一步比较各种方案的优劣性;(3)HCC合并PVTT患者应由多学科团队积极管理,基于外科学、肿瘤学、放射治疗学等多学科循证医学证据、临床实践指南提出更精准的个体化治疗策略。

参考文献:

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015,65(2):87-108.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132.
- [3] ZHANG Z M, LAI E C, ZHANG C, et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Int J Surg, 2015,20:8-16.
- [4] PAWARODE A, VORAVUD N, SRIURANPONG V, et al. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients[J]. Am J Clin Oncol, 1998, 21(4):386-391.
- [5] LI S H, WEI W, GUO R P, et al. Long-term outcomes after curative resection for patients with macroscopically solitary hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion and an analysis of prognostic factors[J]. Med Oncol, 2013,30

- (4):696.
- [6] LI S H, GUO Z X, XIAO C Z, et al. Risk factors for early and late intrahepatic recurrence in patients with single hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion after curative resection[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(8):4759-4763.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):182-236.
- [8] 程树群, 陈敏山, 蔡建强, 等. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2016年版)[J]. *肝癌电子杂志*, 2018, 5(2):1-7.
- [9] CHENG S Q, CHEN M S, CAI J Q, et al. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus (2018 Edition)[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(1):28-40.
- [10] CATALANO O A, CHOY G, ZHU A, et al. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging[J]. *Radiology*, 2010, 254(1):154-162.
- [11] PONZIANI F, ZOCCO M A, CAMPANALE C, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(2):143-155.
- [12] IKAI I, YAMAMOTO Y, YAMAMOTO N, et al. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003, 12(1):65-75.
- [13] SHI J, LAI E C, LI N, et al. A new classification for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, 18(1):74-80.
- [14] SHI J, LAI E C, LI N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8):2073-2080.
- [15] NIU Z J, MA Y L, KANG P, et al. Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new classification[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4):2992-2997.
- [16] 张修平, 王康, 钟承千, 等. 浅谈肝细胞癌合并门静脉癌栓的手术治疗[J]. *肝胆外科杂志*, 2017, 25(1):14-17.
- [17] ZNANG X P, WANG K, LI N, et al. Survival benefit of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):902.
- [18] CHAN A C, POON R T, CHOK K S, et al. Feasibility of laparoscopic re-resection for patients with recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg*, 2014, 38(5):1141-1146.
- [19] LI N, FENG S, XUE J, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy[J]. *HPB(Oxford)*, 2016, 18(6):549-556.
- [20] WEI X B, JIANG Y B, ZNANG X P, 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.
- [21] SUN J, YANG L, SHI J, et al. Postoperative adjuvant IMRT for patients with HCC and portal vein tumor thrombus: An open-label randomized controlled trial[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 140:20-25.
- [22] PENG B G, HE Q, LI J P, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. *Am J Surg*, 2009, 198(3):313-318.
- [23] SUN J J, WANG K, ZHANG C Z, et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after R0 hepatectomy improves outcomes of patients who have hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Ann Surgical Oncol*, 2016, 23(4):1344-1351.
- [24] LIU S, GUO L, LI H, et al. Postoperative adjuvant trans-arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7):2098-2104.
- [25] 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.
- [26] GAO Y, WANG P X, CHENG J W, et al. Chemotherapeutic perfusion of portal vein after tumor thrombectomy and hepatectomy benefits patients with advanced hepatocellular carcinoma: A propensity score-matched survival analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(16):6933-6944.
- [27] LV W F, LIU K C, LU D, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma combined with portal vein tumor thrombosis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4719-4726.
- [28] XUE T C, XIE X Y, ZHANG L, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13:60.
- [29] CHERN M C, CHUANG V P, LIANG C T, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma

- cinoma with portal vein invasion: safety, efficacy, and prognostic factors[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014,25(1):32-40.
- [30] CHAN S L, CHONG C C, CHAN A W, et al. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32):7289-7300.
- [31] TANG Q H, LI A, J YANG G M, et al. Surgical resection versus conformal radiotherapy combined with TACE for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a comparative study[J]. *World J Surg*, 2013,37(6):1362-1370.
- [32] KANG J B, NIE Q, DU R, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014,2(1):43-50.
- [33] SUN H, ZHANG M, LIU R, et al. Endovascular implantation of ¹²⁵I seed combined with transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2018,14(12):1165-1176.
- [34] LI W, DAI Z, WAN H, et al. Endovascular implantation of iodine-125 seeds strand and portal vein stenting followed by transcatheter arterial chemoembolization combined therapy with sorafenib for hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016,96(23):1838-1842.
- [35] YUAN D, GAO Z, ZHAO J, et al. ¹²⁵I seed implantation for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Brachytherapy*, 2019,18(4):521-529.
- [36] LI X L, GUO W X, HONG X D, et al. Efficacy of the treatment of transarterial chemoembolization combined with radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A propensity score analysis[J]. *Hepatol Res*, 2016,46(11):1088-1098.
- [37] YOON S M, RYOO B Y, LEE S J, 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.
- [38] SHUI Y, YU W, REN X, et al. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1):188.
- [39] ZHENG J S, LONG J, SUN B, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation can improve survival of patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: extending the indication for ablation? [J]. *Clin Radiol*, 2014,69(6):e253-263.
- [40] PINATO D J, GUERRA N, FESSAS P, et al. Immune-based therapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2020,39(18):3620-3637.
- [41] 刘洪, 林晖, 周丹, 等. 安罗替尼联合全身免疫治疗中晚期肝癌的效果观察[J]. *广东医科大学学报*, 2021,39(2): 183-185.
- [42] EI-KHOUEIRY A B, 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.
- [43] YUAN G, CHENG X, LI Q, et al. Safety and efficacy of camrelizumab combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A multicenter retrospective study[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12683-12693.
- [44] SU F, CHEN K H, LIANG Z G, 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.
- [45] ZHU L, XU S, QIAN H. Transarterial embolization and low-dose continuous hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin and raltitrexed for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus[J]. *World J Gastroenterol*, 2018,24(23):2501-2507.
- [46] ZHANG Z, LIU Q, ZHANG W, et al. Combined endovascular brachytherapy, sorafenib, and transarterial chemobolization therapy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus[J]. *World J Gastroenterol*, 2017,23(43): 7735-77345.
- [47] BRUIX J, RAOUL J, 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.
- [48] KUDO M, FINN R, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018,391(10126):1163-1173.
- [49] GOYAL L, ZHENG H, ABRAMS T A, et al. A phase II and biomarker study of sorafenib combined with modified FOLFOX in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(1):80-89.
- [50] TSAI H M, HAN M Z, LIN Y J, et al. Real-world outcome of immune checkpoint inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular tumor thrombosis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021: Doi: 10.1007/s00262-020-02845-9.