

·述评·

肝内胆管细胞癌肝移植治疗的预后分析与策略选择

吕国悦 孙大伟

吉林大学第一医院普通外科中心肝胆胰外一科, 长春 130021

通信作者: 吕国悦, Email: lvgy@jlu.edu.cn

【摘要】 肝内胆管细胞癌(ICC)是一种复杂的恶性肿瘤,预后差。早期,ICC患者肝移植后预后差,导致其曾一度被视为肝移植的禁忌证。但近年越来越多的研究对上述传统观点提出挑战,在合理选择受者或联合新辅助治疗条件下,肝移植在ICC患者中已取得较好预后。与手术切除等其他治疗措施比较,肝移植可改善ICC患者预后。与ICC肝移植预后相关的因素包括新辅助治疗、肿瘤整体负荷、肿瘤生物学行为以及移植后综合治疗措施等。基于目前临床研究,笔者针对ICC肝移植预后情况、ICC肝移植及其他治疗措施预后比较、ICC肝移植预后相关因素、ICC肝移植受者选择策略、ICC肝移植治疗的进步与挑战进行深入阐述。

【关键词】 肝肿瘤; 肝移植; 预后; 肿瘤负荷; 肿瘤生物学行为; 新辅助治疗

基金项目: 吉林省科技创新基地(平台)建设(YDZJ202202CXJD010)

Prognosis analysis and strategies selection in liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma

Lyu Guoyue, Sun Dawei

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, General Surgery Center, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Lyu Guoyue, Email: lvgy@jlu.edu.cn

【Abstract】 Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a complex malignant tumor with poor prognosis. Historically, the prognosis of ICC patients after liver transplantation is poor, which led to that it is once regarded as a contraindication of liver transplantation. However, in recent years, results of multiple studies challenge the above view. These emerging studies demonstrate that under the condition of reasonable selection of recipients or combined with neoadjuvant therapy, liver transplantation has achieved considerable prognosis in patients with ICC. In addition, compared with surgical resection and other treatments, liver transplantation can improve the prognosis of patients with ICC. The factors related to the prognosis of ICC patients who underwent liver transplantation include neoadjuvant therapy, overall tumor burden, tumor biological behavior and comprehensive treatment after transplantation, *et al.* Based on the results from currently existing clinical studies, the authors make a deep elaboration on the prognosis of ICC patients after liver transplantation, prognosis comparison between liver transplantation and other treatment measures for ICC, factors related to the prognosis of ICC patients who underwent liver transplantation, and the selection strategy of recipient of liver transplantation for ICC, and advance and challenge of liver transplantation for ICC.

【Key words】 Liver neoplasms; Liver transplantation; Prognosis; Tumor burden; Tumor biological behavior; Neoadjuvant therapy

Fund program: Platform Construction of Jilin Provincial Science and Technology Innovation Base (YDZJ202202CXJD010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221123-00707

收稿日期 2022-11-23

引用本文: 吕国悦, 孙大伟. 肝内胆管细胞癌肝移植治疗的预后分析与策略选择[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(2): 187-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221123-00707.



肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是起源于肝内胆管树的恶性侵袭性肿瘤,肿瘤主要位于肝实质内二级胆管树以上的胆管^[1]。ICC 发病率仅次于肝细胞癌,占原发性肝癌的 10%~15%;且发病率呈逐年上升趋势^[2-3]。ICC 恶性程度高,极易侵犯周围脏器、组织和神经,发生淋巴结和肝外远处转移;同时,ICC 发病隐匿、早期症状不典型、有效诊断方法有限,大部分患者确诊时已处于晚期。ICC 整体生存差,患者中位生存时间仅为 13 个月,5 年生存率仅为 13.79%^[2]。鉴于 ICC 肝移植治疗效果不佳,其曾被视为肝移植的手术禁忌证,使许多排队等待肝移植的 ICC 患者退出肝移植等候队列^[4-5]。然而,近期越来越多的临床研究对传统观点提出挑战,因为在合理选择受者(或联合新辅助治疗)条件下,肝移植在 ICC 患者中已取得较好预后^[6-7]。

肝移植在彻底清除肝脏肿瘤同时替换病变的肝脏,已成为肝细胞癌的常规治疗措施,国内外受者选择标准及对应的预后研究较多,如米兰标准、加利福尼亚大学洛杉矶分校标准、杭州标准等。尽管肝移植在肝脏肿瘤治疗上有如上理论优势,但“肝移植是否可作为 ICC 的常规治疗策略?”该问题尚无定论^[8]。此外,ICC 肝移植尚无受者选择标准,且关于 ICC 肝移植的预后研究十分有限。单纯型 ICC 肝移植患者例数相对较少,国内外大多数移植中心均是小样本量(<20 例)的研究。因此,笔者针对 ICC 肝移植预后情况、ICC 肝移植及其他治疗措施预后比较、ICC 肝移植预后相关因素、ICC 肝移植受者选择策略进行深入阐述。

一、ICC 肝移植预后情况

在万方数据库及 PubMed 数据库中检索 ICC 肝移植临床研究,万方数据库关键词为“肝内胆管细胞癌”和“肝移植”,PubMed 数据库关键词为“Intrahepatic cholangiocarcinoma”“Liver transplantation”。在该过程中,笔者主要提取的预后结果包括总生存时间和无复发生存时间。见表 1。依据时间序列,将 ICC 肝移植预后情况分为 3 个阶段:第 1 个阶段为 1988—2001 年,ICC 肝移植预后效果极差,归结原因是受者选择不恰当、未进行有效的术前降期治疗^[4,5,9]。第 2 个阶段为 2010—2016 年,ICC 肝移植预后效果有所改善,原因是受者选择具有针对性(极早期或局限进展期),同时进行有效的术前降期治疗^[6,10-14]。第 3 个阶段为 2018—2021 年,ICC 肝移植效果显著改善,即使是局部进展期患者,其肝

移植预后效果亦显著改善,原因为新辅助治疗的应用^[7,15]。2021 年日本学者 Hara 等^[16]研究基于 19 例肝移植后病理学检查偶然发现的 ICC 患者,受者移植前肿瘤分期不明确且未进行有效的术前降期及新辅助治疗。该研究结果显示:ICC 预后差,在预后分类上可归为第 2 个阶段。2022 年 Lee 等^[17]的研究基于美国国家癌症数据库 2004—2018 年早期 ICC(肿瘤长径<3 cm)。该研究结果显示:患者进行肝移植预后效果佳,在预后分类上属于第 3 个阶段。2021 年 Hue 等^[18]和 2022 年 Kim 等^[19]的研究分别基于美国国家癌症数据库 2010—2016 年非转移性 ICC 患者及 2004—2016 年临床分期为 I~III 期的 ICC 患者,该 2 项研究中受者选择相对宽泛、肝移植预后效果不佳,在预后分类上可归为第 2 个阶段。除上述分类总结,还有肿瘤负荷、肿瘤生物学特性、新辅助治疗及术后综合治疗等因素对患者预后的影响。

二、ICC 肝移植及其他治疗措施预后比较

2021 年, Hue 等^[18]分析 2010—2016 年美国国家癌症数据库 1 953 例非转移性 ICC 患者治疗及随访信息,其中手术切除组 1 879 例,肝移植组 74 例。该研究预后分析结果显示:在进行患者资料匹配性分析前,与手术切除比较,肝移植未显著改善 ICC 患者 1、3、5 年总生存率(82.6%、50.2%、33.0% 比 89.4%、53.0%、40.8%, $P=0.34$);在进行患者资料匹配性分析后,与手术切除比较,肝移植亦未显著改善 ICC 患者 1、3、5 年总生存率(82.4%、47.0%、34.9% 比 86.9%、55.4%、38.8%, $P=0.57$)。2022 年, Kim 等^[19]分析 2004—2016 年美国国家癌症数据库 1 411 例临床分期为 I~III 期 ICC 患者治疗及随访信息,其中 66 例患者接受肝移植治疗、461 例患者接受手术切除治疗、884 例患者接受单纯化疗。该研究预后分析结果显示:与手术切除比较,肝移植并未显著改善 ICC 患者 5 年总生存率(34.7% 比 36.1%, $P=0.53$);但与单纯化疗比较,肝移植显著改善 ICC 患者 5 年总生存率(5.3% 比 36.1%, $P<0.000 1$)。然而, Hue 等^[18]和 Prakash 等^[20]对上述研究结论提出质疑,原因如下:(1)美国国家癌症数据库收录 ICC 患者信息,并没有考虑到 ICC 的诊断是在移植前还是移植后病理学诊断偶然发现。(2) Hue 等^[18]报道肝移植患者术前化疗比例为 61.4%,放疗比例为 42.1%,比例均明显过高,其确切比例及有效方案有待进一步确认。2022 年, Lee 等^[17]分析 2004—2018 年美国国家癌症数据库 1 093 例早期 ICC(单发肿瘤、肿瘤长径<3 cm)

表 1 肝内胆管细胞癌患者肝移植治疗预后情况文献汇总

Table 1 Summary of literatures on prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after liver transplantation

作者	年份	国家	例数	病理学特征	降期治疗策略	总生存率(%)			无复发生存率(%)		
						1年	3年	5年	1年	3年	5年
O'Grady等 ^[4]	1988	英国	13	NA	NA	38.4	10	0	NA	NA	NA
Pichlmayr等 ^[5]	1997	德国	24	NA	NA	19.4	4.9	0	NA	NA	NA
Shimoda等 ^[9]	2001	美国	16	TNM 分期 I / II / III / IV 期 (2例/2例/3例/9例), >2处病灶(12例), 血管侵犯(3例), 淋巴结转移(2例)	NA	62	39	NA	70	35	NA
张彤等 ^[10]	2010	中国	11	TNM 分期 I / II / III A / III C 期 (3例/2例/3例/3例), 血管侵犯(3例), 淋巴结转移(4例)	局部区域治疗(8例)	50.5	50.5	NA	51.9	51.9	NA
Hu 和 Yun ^[11]	2011	中国	20	TNM分期 I / II / III期(4例/4例/12例), ≥2处病灶(11例), 大血管侵犯(12例), 微血管侵犯(16例), 淋巴结转移(9例), 肿瘤分化差(11例)	NA	84.2	32.7	21.8	55.6	28.8	18.8
Vallin等 ^[12]	2013	法国	4	进展期(4例), 血管侵犯(1例)	NA	75	75	NA	75	75	NA
Sapisochin等 ^[13]	2014	西班牙	29	进展期(21例), 大血管侵犯(2例), 微血管侵犯(3例)	局部区域治疗: TACE(8例), 射频消融治疗(3例), PEI(2例)	79	61	45	89	71	71
Takahashi等 ^[14]	2016	美国	13	肿瘤长径为 1.0~3.3 cm, 血管侵犯(1例), 肿瘤分化差(0例), 淋巴结转移(1例)	局部区域治疗: TACE(4例), RFA(1例)	NA	NA	NA	67	42	NA
Sapisochin等 ^[6]	2016	国际多中心	48	进展期(33例), 大血管侵犯(2例), 微血管侵犯(11例), 肿瘤分化差(6例)	局部区域治疗: TACE(12例), 消融治疗(8例), TACE+消融(3例)	83.3	47.9	31.3	75%	41.7	27.1
Lunsford等 ^[7]	2018	美国	6	进展期(6例), 大血管侵犯(0例), 微血管侵犯(2例), 淋巴结转移(2例), 肿瘤分化差(3例)	新辅助治疗: 顺铂为基础的化疗, 联合吉西他滨(6例)	100	83.3	83.3	50	50	50
McMillan等 ^[15]	2022	美国	18	进展期(18例), 淋巴血管侵犯(6例)	新辅助治疗: 吉西他滨为基础的化疗, 联合放射治疗和(或)局部区域治疗(18例)	100	71	57	70	52	NA
Hara等 ^[16]	2021	日本	19	术后病理学检查偶然发现	TACE(1例)	79	45	45	79	63	46
Hue等 ^[18]	2021	美国国家癌症数据库	74	非转移性	新辅助治疗(52例)	89.4	53.0	40.8	NA	NA	NA
Kim等 ^[19]	2022	美国国家癌症数据库	66	TNM分期 I ~ III期	新辅助治疗(25例)	NA	NA	36.1	NA	NA	NA
Lee等 ^[17]	2022	美国国家癌症数据库	62	早期(单发肿瘤长径<3 cm)	NA	88.9	72.9	67.9	NA	NA	NA

注: TACE 为经导管肝动脉化疗栓塞术; RFA 为射频消融术; PEI 为经皮酒精注射; 进展期为肿瘤长径>2 cm 和(或)肿瘤数目≥2个; NA 为信息缺失

患者治疗及随访信息。该研究多因素回归分析结果显示: 与手术切除治疗比较, 肝移植治疗有改善患者总生存时间的趋势($HR=0.63$, $95\%CI$ 为 $0.37\sim1.08$); 相反, 消融治疗组和非根治性治疗组患者的总生存时间均显著缩短($HR=1.93$, $95\%CI$ 为 $1.01\sim1.92$; $HR=$

3.97 , $95\%CI$ 为 $3.24\sim4.88$)。不同治疗组 ICC 患者 1、3、5 年患者总生存时间见表 2。

上述基于同一数据库的患者资料, 不同研究中患者生存率相差较大, 尤其是 Lee 等^[17]研究得出的 ICC 患者肝移植 5 年生存率 (67.9%) 明显高于 Hue

表 2 1 093 例早期肝内胆管细胞癌患者不同治疗方式
预后比较

Table 2 Comparison of prognosis of 1 093 patients
with early intrahepatic cholangiocarcinoma treated
by different methods

治疗方式	例数	1 年总生存率 (%)	3 年总生存率 (%)	5 年总生存率 (%)
肝移植	62	88.9	72.9	67.9
手术切除	464	89.0	67.5	55.9
消融治疗	113	89.1	54.3	33.2
其他治疗	454	49.4	20.3	12.9

等^[18](38.8%)及 Kim 等^[19](36.1%)的研究。笔者认为:造成上述结果差异的主要原因是 Lee 等选择的 ICC 肝移植受者肿瘤分期早(单发肿瘤、肿瘤长径<3 cm),而后面 2 项研究肿瘤分期较晚,分别是非转移性患者及临床 I~III 期 ICC 肝移植受者。然而,对于早期 ICC 患者而言,肝移植预后效果显然优于其他治疗措施。

三、ICC 肝移植预后相关因素

(一)肿瘤整体负荷

肿瘤负荷包括肿瘤大小和肿瘤数目,这 2 个因素与 ICC 肝切除术后预后密切相关^[21-22]。2011 年,严律南团队基于 22 例 ICC 肝移植患者的回顾性研究结果显示:同单发肿瘤组患者比较,肿瘤数目≥2 个组患者总生存时间($HR=24.150, P=0.024$)及无进展生存时间($HR=9.118, P=0.0047$)明显下降^[11]。2014 年, Sapisochin 等^[13]基于西班牙多家移植中心 29 例 ICC 肝移植患者提出极早期理念,即为单发肿瘤(肿瘤长径≤2 cm),且无淋巴结转移、无肝外侵犯。该研究结果显示:与单发肿瘤长径>2 cm 或肿瘤数目≥2 个组患者比较,极早期组患者肝移植后 1、3、5 年总生存率明显提高(71%、43%、34%比 100%、73%、73%),5 年肿瘤复发率明显下降(36.4%比 0, $P=0.02$)。2016 年, Sapisochin 等^[6]基于国际多家移植中心 48 例 ICC 肝移植患者在极早期理念基础上,进一步提出进展期理念,即单发肿瘤长径>2 cm 或肿瘤数目≥2 个。该研究结果显示:与进展期患者比较,极早期患者肝移植后 1、3、5 年总生存率明显提高(79%、50%、45%比 93%、84%、65%, $P=0.02$),1、3、5 年肿瘤复发率明显下降(30%、47%、61%比 7%、18%、18%, $P=0.02$)。2021 年, Ziogas 等^[23]基于 18 项研究 355 例患者及 1 项 385 例患者注册研究的荟萃分析结果显示:与进展期患者比较,极早期患者肝移植后 5 年肿瘤无复发生存率明显提高(34%, 95%CI 为 23%~46%比 67%,

95%CI 为 47%~86%)。因此, ICC 患者肿瘤负荷越大[肿瘤长径值越大和(或)肿瘤数目越多],其肝移植后预后越差。

(二)肿瘤生物学行为

肿瘤生物学行为与患者预后密切相关。因此,对于恶性程度高的 ICC 行肝移植决策时应慎重。作为肿瘤侵袭性特征之一,肿瘤分化与 ICC 患者肝移植预后密切相关。2016 年, Takahashi 等^[14]分析 13 例 ICC 肝移植患者,其中高分化组 4 例、中分化组 9 例;上述患者肝移植后进行 3 年随访,结果显示:高分化组患者无肿瘤复发,中分化组患者 7 例复发(复发率为 78%)。2016 年, Sapisochin 等^[6]进行的国际多家移植中心研究结果也显示:肿瘤分化差与 ICC 患者肝移植预后不良密切相关(单因素分析结果 $HR=3.8, 95\%CI$ 为 1.3~11.2, $P=0.01$;多因素分析结果 $HR=6.1, 95\%CI$ 为 1.9~20.2, $P=0.003$)。肿瘤侵袭性特征血管侵犯与 ICC 患者肝移植预后亦密切相关。2013 年, Vallin 等^[12]基于 4 例 ICC 肝移植患者研究,肝移植后进行 8~52 个月随访。其中 1 例伴血管侵犯患者,随访期间肿瘤复发,3 例无血管侵犯患者,随访期间均无肿瘤复发。2016 年, Sapisochin 等^[6]进行的国际多家移植中心研究结果亦显示:肿瘤微血管侵犯与 ICC 肝移植预后不良密切相关(单因素分析结果 $HR=3.5, 95\%CI$ 为 1.4~8.5, $P=0.006$;多因素分析结果 $HR=4.7, 95\%CI$ 为 1.6~13.8, $P=0.005$)。因此, ICC 患者肿瘤生物学行为越差[低分化和(或)血管侵犯],其肝移植后预后越差。

(三)移植前降期治疗

肝移植前,肿瘤降期治疗策略包括新辅助治疗和局部治疗。移植前肿瘤降期治疗在肝细胞癌移植预后中作用的相关研究较多,但肿瘤降期治疗在 ICC 肝移植预后中作用的相关研究相对有限。新辅助治疗在 ICC 治疗中具有重要作用,其不仅可以控制疾病进展,还可将部分不可切除患者转化为可行移植手术。2011 年, Hong 等^[24]基于 38 例胆管癌患者(包括 ICC 及肝门胆管癌)的研究结果首次揭示:与不接受辅助治疗患者及只接受 1 种辅助治疗(新辅助治疗或肝移植后辅助治疗)患者比较,新辅助联合肝移植后辅助治疗可显著提高患者 5 年生存率(20%、33%比 47%, $P=0.03$)。该研究中,辅助治疗方案为立体放射治疗以及肿瘤化疗(卡培他滨或 5-氟尿嘧啶为基础的化疗方案)。2018 年, Lunsford 等^[7]开展 1 项关于 6 例不可切除、局部进展期(肿瘤长径均≥3.5 cm、累计肿瘤长径为 8.1~17.9 cm、肿瘤

数目为 2~10 个、无肝外转移及血管侵犯)ICC 肝移植患者的前瞻性研究,患者等待移植期间均进行新辅助治疗(吉西他滨为基础的化疗方案或联同放射治疗),上述方案治疗后 6 个月内肿瘤处于无进展状态后进行肝移植;患者肝移植后 1、3、5 年总生存率分别为 100%、83.3%、83.3%,1、3、5 年肿瘤无复发生存率分别为 50%、50%、50%。2021 年,McMillan 等^[15] 1 项关于 18 例不可切除、局部进展期(累计肿瘤长径为 2.5~19.9 cm、肿瘤数目为 1~11 个)ICC 肝移植患者的前瞻性临床研究,患者等待期间进行新辅助治疗[吉西他滨为基础的化疗方案,联同放射治疗和(或)局部区域治疗],在接受上述方案治疗下 6 个月内肿瘤处于无进展状态后进行肝移植;患者肝移植后 1、3、5 年总生存率分别为 100%、71%、57%,1、3 年肿瘤无复发生存率分别为 70%、52%。因此,对于进展期 ICC 患者而言,积极进行降期治疗[新辅助治疗和(或)局部治疗]可以改善其肝移植预后。

(四)移植后综合治疗

美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果数据库基于 1 223 例行手术切除的 ICC 患者资料,研究结果显示:ICC 患者术后辅助化疗比例由 2000—2004 年的 33% 增长至 2010—2014 年的 41%,而中位总生存时间由 32 个月增长至 41 个月($P < 0.05$)^[25]。笔者认为:理论上,ICC 肝移植后积极进行辅助治疗,可改善患者预后。该结论也被既往研究证实,如 2011 年 Hong 等^[24] 的研究证明新辅助联合肝移植后辅助治疗可以显著提高胆管癌(包括 ICC)患者预后。2018 年 Lunsford 等^[7] 研究证明新辅助联合肝移植后辅助治疗可以显著提高 ICC 患者预后,5 年生存率达 83.3%。

而 ICC 肝移植后肿瘤复发,其治疗方式包括吉西他滨为基础的化疗方案、手术切除、放射治疗以及支持治疗。肝移植后 ICC 复发患者的靶向治疗药物包括多激酶抑制剂以及基于下一代测序技术测序结果选择的抑制剂,如成纤维生长因子受体抑制剂、IDH1 抑制剂、多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂等^[15]。但笔者未检索到免疫检查点抑制剂用于 ICC 肝移植后肿瘤复发的治疗。因此,针对 ICC 肝移植后肿瘤复发患者,靶向治疗的有效性以及免疫治疗的可行性仍有待临床研究来证明。此外,病毒性肝炎是 ICC 的主要原因之一。国内 1 项基于 928 例合并 HBV 感染的 ICC 肝切除患者的研究结果显示:与术后未行抗病毒治疗患者比较,术后行抗病毒

治疗患者 5 年总生存率及 5 年无复发生存率明显提升(20.5%、13.5% 比 43.0%、29.5%, $P < 0.001$)^[26]。抗病毒治疗在 ICC 患者肝移植后中的作用有待进一步研究验证。

四、ICC 肝移植受者选择策略

肝移植在早期(单发肿瘤、肿瘤长径 < 3 cm)及极早期(单发肿瘤、肿瘤长径 ≤ 2 cm)ICC 患者中取得满意疗效^[6,13,17]。同时肝移植在新辅助治疗(吉西他滨为基础的化疗方案,联合肿瘤局部治疗等措施)有反应(即新辅助治疗下 6 个月内肿瘤无进展)的进展期 ICC 患者中亦取得满意效果^[7,15]。但关于局部进展期肿瘤的治疗效果,目前尚无统一标准,尤其是肿瘤大小和(或)肿瘤数目的组合。肝移植在伴有血管侵犯、低分化肿瘤或未进行术前降期治疗的进展期 ICC 患者中预后不佳^[6,12-14,23]。此外,西班牙肝移植学会共识与建议亦提出:肝移植适用于具有肝脏基础疾病、极早期(肿瘤长径 ≤ 2 cm)且无血管侵犯的 ICC 患者,但肝移植不适用于排队期间有肿瘤进展的 ICC 患者(肿瘤长径 > 2 cm、新发肿瘤灶、血管侵犯、CA19-9 显著升高、肝外转移)以及肝移植后肿瘤复发者^[27]。ICC 肝移植手术适应证及禁忌证见表 3。

表 3 肝内胆管细胞癌肝移植手术适应证及禁忌证

Table 3 Indications and contraindications of liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma

适应证	禁忌证
(1)慢性肝病基础不适宜肝切除,单发病灶、肿瘤长径 ≤ 2 cm	(1)肝移植后肿瘤复发
(2)局限于肝内的局部进展期(单发肿瘤、肿瘤长径 > 2 cm;肿瘤数目 ≥ 2 个),不伴有肝外转移,不伴有血管侵犯,同时肿瘤对降期治疗(吉西他滨为基础的化疗方案,联合或不联合局部治疗措施)敏感	(2)移植等待期间肿瘤进展(肿瘤长径 > 2 cm、新发肿瘤灶、血管侵犯、CA19-9 显著升高、肝外转移)

五、ICC 肝移植治疗的进步与挑战

目前,ICC 肝移植尚无统一标准。过去数 10 年,对于 ICC 肝移植的治疗,移植外科医师一直在努力平衡 2 个目标:一是尽可能挽救不可手术切除的 ICC 患者(数量),二是尽可能获得最佳患者预后(质量)。从最初 ICC 作为肝移植手术禁忌证,到肝移植仅适用于早期及极早期 ICC,再到肝移植在新辅助治疗下有反应的局部进展期 ICC 患者中亦可以取得满意效果,ICC 肝移植取得长足进步。尤其在 2018 年后,新辅助治疗理念的引入使不可切除、局部进展期 ICC 患者获得肝移植机会,使这部分人

群的预后得到显著改善。

国内外单中心进行单纯 ICC 肝移植的例数不多,除笔者上述总结的单纯 ICC 肝移植相关临床研究外,许多学者亦在基于混合型肝内胆管细胞癌-肝细胞癌或混合型肝内胆管细胞癌-肝细胞癌+单纯型 ICC 患者进行肝移植相关研究。2015 年, Facciuto 等^[28]基于 32 例肝癌患者(混合型 ICC-肝细胞癌、单纯型 ICC)的肝移植信息,并与肝细胞癌患者预后比较,结果显示:满足米兰标准的情况下,与肝细胞癌患者(64 例)比较,ICC 患者 5 年生存率未见显著差别(79%比 78%, $P=0.61$);但在超米兰标准情况下,与肝细胞癌患者比较,ICC 患者 5 年生存率(78%比 48%, $P=0.1$)、5 年肿瘤无复发生存率均显著降低(78%比 32%, $P=0.04$)。2018 年, Lee 等^[29]分析 12 例混合型 ICC-肝细胞癌肝移植患者(肿瘤长径 ≤ 2 cm)信息,结果显示:与满足米兰标准的肝细胞癌患者比较,ICC 患者 5 年总生存率未见显著下降(70.3%比 63.6%, $P=0.25$),但肿瘤复发率显著升高(11%比 33.3%, $P=0.01$)。2020 年, De Martin 等^[30]1 项符合实际需要的研究纳入 75 例混合型 ICC-肝细胞癌患者(单发肿瘤、肿瘤长径 ≤ 5 cm),其中肝移植组 49 例、手术切除组 26 例,随访时间为 25(0~151)个月,结果显示:(1)与手术切除比较,肝移植可以改善混合型 ICC-肝细胞癌患者 1、3、5 年肿瘤无复发生存率(69%、45%、36%比 87%、79%、75%, $P=0.004$);但 2 种治疗方式患者 1、3、5 年总生存率比较,差异无统计学意义(92%、59%、40%比 90%、76%、67%, $P=0.165$)。(2)均行肝移植治疗,与肿瘤长径 ≤ 2 cm 患者比较,肿瘤长径为 2~5 cm 患者肝移植后 1、3、5 年总生存率未见显著下降(92%、87%、69%比 87%、65%、65%, $P=0.40$),患者肿瘤无复发生存时间亦无显著差别($P=0.43$)。(3)该研究多因素分析结果显示:肿瘤长径不是患者肝移植预后的显著影响因素,而肿瘤分化程度与患者预后密切相关。基于以上结果,该团队推荐肝移植可以用于有肝硬化病变基础、肿瘤长径 ≤ 5 cm、单发肿瘤的混合型 ICC-肝细胞癌患者治疗。该研究整体设计好且临床意义高,不仅对“ICC 不适合做肝移植”传统理念提出挑战,同时将肝移植手术适应证从“单发肿瘤长径 ≤ 2 cm”人群扩展到“单发肿瘤长径 ≤ 5 cm”人群。以上 3 位学者基于“混合型 ICC-肝细胞癌”或“混合型 ICC-肝细胞癌+单纯型 ICC”患者进行肝移植的相关研究结果显示:受者选择标准(满足米兰标准或单发肿瘤长径 ≤ 5 cm)是患者肝移植后预后密切相关的因素。

然而,为与肝细胞癌及肝内其他转移性病变区分,肝移植等待的 ICC 患者,对肝内局部进展期病变进行精确诊断并行有效的新辅助治疗十分重要。但是,术前 ICC 精确诊断比较困难,主要归因于缺乏特异性影像学诊断标准以及特异性血清学标志物。因此,新辅助前积极进行病理学检查十分重要。2018 年 Lunsford 等^[7]和 2021 年 McMillan 等^[15]的研究分别对 6 例和 18 例局部进展期 ICC 患者进行穿刺活组织病理学检查,确认 ICC 后进行新辅助治疗及后续肝移植治疗。近期,有研究提出在上述影像学、血清学以及免疫组化基础上,结合 FGFR2、IDH1 以及 BAP1 癌基因异常改变,进一步提高 ICC 的诊断准确率^[31]。但是穿刺活组织病理学检查也有其潜在并发症,包括出血及肿瘤播散;同时需要注意,穿刺活组织病理学检查由于取材的局限性,可能导致假阴性结果。此外,鉴于供肝短缺,活体肝移植可扩充供肝来源^[32-33]。面对供肝短缺的问题,移植医师也开始将活体肝移植技术应用于 ICC 治疗^[16,34-35]。活体肝移植用于治疗 ICC 的优势体现在:(1)手术时间有计划性。(2)新辅助治疗方案可依据手术规划及时终止^[35]。但是需要注意的是,即将移植的受者应对新辅助治疗有反应,由此,才能减少甚至避免对供者造成没有必要的损害^[35]。

六、结语

综上,肝移植在极早期(单发肿瘤、肿瘤长径 ≤ 2 cm)ICC 患者中预后较好。同时,肝移植已应用于对新辅助治疗敏感的局部进展期(无肝外转移、无大血管侵犯)ICC 患者,并取得令人欣慰的预后结果^[36]。因此,笔者认为:ICC 的适应证十分有希望从早期 ICC 扩展到局部进展期且对新辅助治疗敏感的 ICC 患者。然而,局部进展期的规范定义,尤其是肿瘤长径、肿瘤数目、肿瘤分化程度的最佳组合,仍有待移植同道探索验证。笔者在既往研究基础上,又进一步补充新的研究证据及观点^[37]。笔者希望:未来能有前瞻性、大样本量及设计优良的研究,探究 ICC 肝移植标准,进而更好地指导 ICC 患者的治疗和预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 65. DOI: 10.1038/s41572-021-00300-2.
- [2] Xing H, Tan B, Yang C, et al. Incidence trend and competing

- risk analysis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a population-based study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9:846276. DOI:10.3389/fmed.2022.846276.
- [3] Kubo S, Shinkawa H, Asaoka Y, et al. Liver cancer study group of Japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2022,11(4):290-314. DOI: 10.1159/000522403.
 - [4] O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, et al. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients [J]. *Ann Surg*, 1988,207(4):373-379. DOI: 10.1097/00000658-198804000-00002.
 - [5] Pichlmayr R, Weimann A, Tusch G, et al. Indications and role of liver transplantation for malignant tumors[J]. *Oncologist*, 1997,2(3):164-170.
 - [6] Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment[J]. *Hepatology*, 2016,64(4):1178-1188. DOI:10.1002/hep.28744.
 - [7] Lunsford KE, Javle M, Heyne K, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018,3(5):337-348. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30045-1.
 - [8] 科技部传染病防治重大专项课题"病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究"专家组. 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(1): 1-15. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00777.
 - [9] Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature[J]. *Liver Transpl*, 2001,7(12):1023-1033. DOI:10.1053/jlts.2001.29419.
 - [10] 张彤,傅斌生,易慧敏,等. 单中心 11 例肝内胆管细胞癌肝移植疗效分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2010,25(06):469-471. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631x.2010.06.014.
 - [11] Hu XX, Yan LN. Retrospective analysis of prognostic factors after liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma in China: a single-center experience[J]. *Hepatogastroenterology*, 2011,58(109):1255-1259. DOI: 10.5754/hge10704.
 - [12] Vallin M, Sturm N, Lamblin G, et al. Unrecognized intrahepatic cholangiocarcinoma: an analysis of 993 adult cirrhotic liver explants[J]. *Clin Transplant*, 2013,27(3):403-409. DOI:10.1111/ctr.12108.
 - [13] Sapisochin G, Rodríguez de Lope C, Gastaca M, et al. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? [J]. *Am J Transplant*, 2014,14(3):660-667. DOI:10.1111/ajt.12591.
 - [14] Takahashi K, Obeid J, Burmeister CS, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in the liver explant after liver transplantation: histological differentiation and prognosis[J]. *Ann Transplant*, 2016,21:208-215. DOI:10.12659/aot.895936.
 - [15] McMillan RR, Javle M, Kodali S, et al. Survival following liver transplantation for locally advanced, unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Am J Transplant*, 2022,22(3):823-832. DOI:10.1111/ajt.16906.
 - [16] Hara T, Eguchi S, Yoshizumi T, et al. Incidental intrahepatic cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a multi-center study in Japan[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021,28(4):346-352. DOI:10.1002/jhbp.896.
 - [17] Lee YT, Singal AG, Lauzon M, et al. Disparities in curative treatments and outcomes for early stage intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States[J]. *Cancer*, 2022,128(20):3610-3619. DOI:10.1002/cncr.34436.
 - [18] Hue JJ, Rocha FG, Ammori JB, et al. A comparison of surgical resection and liver transplantation in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in the era of modern chemotherapy: an analysis of the National Cancer Database[J]. *J Surg Oncol*, 2021,123(4):949-956. DOI:10.1002/jso.26370.
 - [19] Kim P, Littau M, Baker TB, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: is there a role for liver transplantation? [J]. *Surgery*, 2022,171(3):741-746. DOI:10.1016/j.surg.2021.09.034.
 - [20] Prakash GS, Amin A, Paterno F, et al. Is liver transplantation a viable option for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma? [J]. *J Surg Oncol*, 2021,124(5):906-907. DOI:10.1002/jso.26573.
 - [21] Tsimigras DI, Sahara K, Wu L, et al. Very early recurrence after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: considering alternative treatment approaches[J]. *JAMA Surg*, 2020,155(9):823-831. DOI:10.1001/jamasurg.2020.1973.
 - [22] Bagante F, Spolverato G, Merath K, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma tumor burden: a classification and regression tree model to define prognostic groups after resection[J]. *Surgery*, 2019,166(6):983-990. DOI:10.1016/j.surg.2019.06.005.
 - [23] Ziogas IA, Giannis D, Economopoulos KP, et al. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis and meta-regression of survival rates[J]. *Transplantation*, 2021,105(10):2263-2271. DOI: 10.1097/TP.00000000000003539.
 - [24] Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center[J]. *Arch Surg*, 2011,146(6):683-689. DOI:10.1001/archsurg.2011.116.
 - [25] Altman AM, Kizy S, Marmor S, et al. Adjuvant chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: approaching clinical practice consensus? [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020,9(5):577-586. DOI:10.21037/hbsn.2019.06.12.
 - [26] Lei Z, Xia Y, Si A, et al. Antiviral therapy improves survival in patients with HBV infection and intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing liver resection[J]. *J Hepatol*, 2018,68(4):655-662. DOI:10.1016/j.jhep.2017.11.015.
 - [27] Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MÁ, Sánchez-Antolín G, et al. Expanding indications of liver transplantation in Spain: consensus statement and recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation[J]. *Transplantation*, 2021,105(3):602-607. DOI:10.1097/TP.0000000000003281.
 - [28] Facciuto ME, Singh MK, Lubezky N, et al. Tumors with intrahepatic bile duct differentiation in cirrhosis: implications on outcomes after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2015,99(1):151-157. DOI:10.1097/TP.0000000000000286.
 - [29] Lee DD, Croome KP, Musto KR, et al. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2018,24(5):634-644. DOI:10.1002/lt.25052.
 - [30] De Martin E, Rayar M, Golse N, et al. Analysis of liver resection versus liver transplantation on outcome of small intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in the setting of cirrhosis[J]. *Liver Transpl*, 2020,26(6):785-798. DOI:10.1002/lt.25737.
 - [31] Madoff DC, Abi-Jaoudeh N, Braxton D, et al. An expert, multidisciplinary perspective on best practices in biomarker testing in intrahepatic cholangiocarcinoma[J].

- Oncologist, 2022, 27(10): 884-891. DOI: 10.1093/oncolo/oyac139.
- [32] 田大治. 活体右后叶肝移植的应用进展[J]. 器官移植, 2022, 13(1): 44-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.01.007.
- [33] 孔俊杰, 于光圣. 腹腔镜活体肝移植供肝切取术的临床应用进展[J]. 器官移植, 2022, 13(6): 736-741. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.06.007.
- [34] Hafeez Bhatti AB, Tahir R, Qureshi NR, et al. Living donor liver transplantation for intra hepatic cholangiocarcinoma [J]. Ann Med Surg (Lond), 2020, 57: 82-84. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.07.028.
- [35] Rauchfuß F, Ali-Deeb A, Rohland O, et al. Living donor liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Curr Oncol, 2022, 29(3): 1932-1938. DOI: 10.3390/curr-oncol29030157.
- [36] 吴凤东, 史斌. 肝内胆管癌肝移植及其综合治疗[J]. 器官移植, 2021, 12(3): 344-350. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.03.014.
- [37] Sun D, Lv G, Dong J. Liver Transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: what are new insights and what should we follow? [J]. Front Oncol, 2021, 11: 841694. DOI: 10.3389/fonc.2021.841694.

读者·作者·编者

本刊可直接使用英文缩写词的常用词汇

本刊将允许作者对下列比较熟悉的常用词汇直接使用英文缩写词, 即在论文中第 1 次出现时, 可以不标注中文全称。

4G	第四代移动通信技术	EUS	内镜超声	NCCN	美国国立综合癌症网络
5G	第五代移动通信技术	FlTC	异硫氰酸荧光素	NK 细胞	自然杀伤细胞
AFP	甲胎蛋白	GAPDH	3-磷酸甘油醛脱氢酶	OR	优势比
Alb	白蛋白	GGT	谷氨酰转氨酶	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AJCC	美国癌症联合委员会	HAV	甲型肝炎病毒	PaO ₂	动脉血氧分压
ALP	碱性磷酸酶	Hb	血红蛋白	PBS	磷酸盐缓冲液
ALT	丙氨酸转氨酶	HBV	乙型肝炎病毒	PCR	聚合酶链反应
ASA	美国麻醉医师协会	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PD-1	程序性死亡[蛋白]-1
AST	天冬氨酸转氨酶	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PD-L1	程序性死亡[蛋白]配体-1
AMP	腺苷一磷酸	HCV	丙型肝炎病毒	PET	正电子发射断层显像
ADP	腺苷二磷酸	HE	苏木素-伊红	PLT	血小板
ATP	腺苷三磷酸	HEV	戊型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	HIFU	高强度聚焦超声	PTC	经皮肝穿刺胆道造影
β-actin	β-肌动蛋白	HR	风险比	PTCD	经皮经肝胆管引流
BCLC	巴塞罗那临床肝癌	IBil	间接胆红素	RBC	红细胞
BMI	体质量指数	ICG R15	吲哚菁绿 15 min 滞留率	RCT	随机对照试验
BUN	血尿素氮	ICU	重症监护室	RFA	射频消融术
CEA	癌胚抗原	IFN	干扰素	RR	相对危险度
CI	可信区间	Ig	免疫球蛋白	RT-PCR	逆转录聚合酶链反应
Cr	肌酐	IL	白细胞介素	TACE	经导管动脉化疗栓塞术
CT	X 射线计算机体层摄影	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体	TBil	总胆红素
DAB	二氨基联苯胺	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体	TC	总胆固醇
DAPI	4,6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体	TG	甘油三酯
DBil	直接胆红素	LC	腹腔镜胆囊切除术	TGF	转化生长因子
DMSO	二甲基亚砷	LDH	乳酸脱氢酶	TNF	肿瘤坏死因子
DSA	数字减影血管造影术	MMPs	基质金属蛋白酶	TP	总蛋白
ECM	细胞外基质	MRCP	磁共振胆管成像	VEGF	血管内皮生长因子
ELISA	酶联免疫吸附试验	MRI	磁共振成像	WBC	白细胞
ERCP	内镜逆行胰胆管造影	MODS	多器官功能障碍综合征		
		MTT	四甲基偶氮唑蓝		