

肝移植治疗肝门部胆管癌的现状与进展

王 灏^{1,2}, 王志鑫^{1,2}, 侯立朝^{1,2}, 樊海宁^{1,2}, 王海久^{1,2}

1. 青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁 810001; 2. 青海省包虫病研究重点实验室, 青海 西宁 810001

【摘要】 肝门部胆管癌(PHCC)源于肝外胆管黏膜上皮细胞,常在左、右肝管汇合部及肝总管上段位置发生,是肝外胆管癌中最常见类型的恶性肿瘤。由于其发病机制复杂及解剖结构特殊,多数患者早期并无明显特殊临床表现,当出现黄疸等症状确诊时病情已发展为中晚期,因此 PHCC 的诊治是临床医生所面临的重大难题。对于目前 PHCC 治疗,外科手术切除仍是主要有效的方式,而对于中晚期不可切除患者来说,肝移植是使患者获得长期生存可能的有效办法,且不受肿瘤分期及肝功能的约束,可以达到最大可能地切除病灶的效果。但目前肝移植治疗仍面临缺少供体肝脏来源。术后并发症及肿瘤复发等诸多争议与挑战。本文对肝移植在 PHCC 的治疗现状及进展进行系统综述。

【关键词】 肝门部胆管癌;肝移植;根治性切除

【中图分类号】 R735.8

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0035-04

Current status and progress of liver transplantation in the treatment of perihilar cholangiocarcinoma

WANG Hao^{1,2}, WANG Zhi-xin^{1,2}, HOU Li-zhao^{1,2}, FAN Hai-ning^{1,2}, WANG Hai-jiu^{1,2} 1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China; 2. Qinghai Provincial Key Laboratory of Hydatid Disease Research, Xining 810001, China

【Corresponding author】 WANG Hai-jiu

【Abstract】 Perihilar cholangiocarcinoma (PHCC) originates from extrahepatic bile duct epithelial cells. It usually occurs at the junction of left and right hepatic ducts and superior hepatic ducts. It is the most common malignant tumor in extrahepatic cholangiocarcinoma. Due to its complex pathogenesis and special anatomical structure, most patients have no obvious special clinical manifestation in the early stage. When symptoms such as jaundice are diagnosed, the disease has progressed to the middle and late stages. Therefore, the diagnosis and treatment of PHCC is a major problem faced by clinicians. For the current treatment of PHCC, surgical resection is still the main effective way. For middle and advanced patients whose tumor cannot be surgically removed, liver transplantation is an effective method. It makes patients have the possibility of long-term survival, and is not limited by tumor stage and liver function. It also can achieve the maximum possible lesion resection. However, the treatment of liver transplantation still faces many controversies and challenges, such as lack of donor liver sources, postoperative complications and tumor recurrence. This article systematically reviews the current status and progress of PHCC liver transplantation.

【Key words】 Perihilar cholangiocarcinoma, Liver transplantation; Radical resection

肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, PHCC)是一种发生在肝外胆管分叉区域的恶性肿瘤,具有高度侵袭性和较差的预后,在肝外胆管细胞癌发病率的占比高达 58%~75%,且多见于 60 岁以上中老年患者,未经治疗患者 5 年生存率低于 10%^[1,2]。在 1965 年,来自美国的 Gerald Klatskin 教授最先报道 PHCC 的临床表现及其病理学特征,

故 PHCC 又被称为 Klatskin 肿瘤;近年来其发病率在全球范围内表现为逐年上升趋势^[3]。由于 PHCC 的早期临床症状十分隐匿,目前主流观点认为主要是由于炎症性肠病。慢性肝病、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)及遗传等危险因素在发病机制中起作用,且大多数患者出现症状就诊时已处于肿瘤进展期而失去根治性切除的最佳机会。尽管手术切除是 PHCC 的首选治疗方式,但由于肿瘤发病位置特殊。局部侵袭性强等特点,传统的外科治疗手段通常难以实现较为理想的长期生存率,因此肝移植(liver transplantation, LT)作为一种可以最大范围切除肿瘤病灶获得 R0 切除(切缘镜下无癌细胞)的治疗手段,可使中晚期不可切除 PHCC 患者得到生存获益^[4]。针对临床工作者对于 LT 在 PHCC 治疗中的现状和进展,本文通过归纳并总结目前最新文献,以期提高中晚期 PHCC 患者的诊疗效果,延长生存周期。

1 LT 的适应证

LT 作为治疗 PHCC 的一种新手段,最初的适应

【基金项目】青海大学附属医院肝胆外科(包虫病)国家临床重点专科建设项目(编号:青卫健办-125 号);青海科技厅 2022 年科技计划项目(青海省包虫病研究重点实验室)

【通讯作者简介】王海久,男,硕士,主任医师,教授,博士研究生导师。青海省高层次卫生领军人才,青海省首批“高端创新人才千人计划”人员。青海省医学会肝胆胰外科分会第二届委员会主任委员、中国医师协会外科学包虫病专业委员会青委会副主任委员、中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会委员、中国医师协会外科学包虫病专业委员会委员、青海省肝胆胰外科分会副主任委员、中华医学会青海省消化分会肝病学组副主任委员。主要研究方向:①肝脏良恶性疾病的微创化治疗;②复杂危重肝胆胰病患者的临床诊疗与机制研究;③肝脏器官移植的临床应用与基础研究。

证较为严格,主要适用于早期或局限性肿瘤。然而,随着 LT 技术的进步及新辅助治疗的应用,LT 的适应证逐渐扩大。Meyer 等^[5]通过分析 207 例不可切除 PHCC 患者行 LT 治疗的 5 年生存率仅为 28%,而术后的复发率却达到惊人的 51%,因此其认为 PHCC 是 LT 的绝对禁忌证。此后,梅奥诊所最先提出基于新辅助治疗,即体外放射治疗联合 5-氟尿嘧啶化疗后再行 LT 治疗方案,并因此制定严格的患者入组标准:①病理确诊为 PHCC,糖类抗原 19-9 指标大于 100 ng/ml,且不合并胆道感染;②肿瘤最大直径<3 cm,没有远处及淋巴结转移,此标准又被称为 Mayo 标准^[6]。后续 Rea 等^[7]通过纳入使用 Mayo 标准行 LT 治疗 38 例 PHCC 患者,移植后 1、3 和 5 年患者生存率为 92%、82% 和 82%,获得极为显著的生存效果;在 Mayo 标准的指导下,世界各地 LT 中心相继开展相关临床研究^[8]。在 2023 年最新出版的《英国胃肠病学学会胆管癌诊治指南(2023 版)》中推荐可行 LT 治疗 PHCC 的患者临床指征包括:①伴有 PSC;②不合并肝外转移;③肿瘤直径≤3 cm^[9]。因此,笔者认为选择行 LT 治疗的 PHCC 患者应需医务工作者依据指南及相关标准进行严格筛选,并在围手术期内进行多学科治疗讨论(multi-disciplinary treatment, MDT)精准评估患者病情及选择合适治疗方式,同时在手术前行影像学及腹腔镜下腹腔探查是判断患者未发生肝外转移的有效途径。

2 根治性切除术与 LT 治疗 PHCC

传统根治性手术切除是 PHCC 的首选治疗方式,但由于患者确诊时病情往往多为中晚期,无法实现 R0 切除,导致术后复发率非常高,严重影响患者生存期。随着外科技术发展的日新月异,PHCC 的传统根治性切除治疗取得很大进步,但总手术切除率仍处于较低水平,术后复发率非常高^[10]。由于 R0 切除是影响 PHCC 术后长期生存率的重要因素,因此 LT 手术逐渐被医务工作者关注并用于 PHCC 的治疗中。LT 不仅具有完整移除肿瘤、还包括供体肝脏的移植和胆道的重建,避免由于残余肝脏体积不足或无法对延伸至左、右胆管或二级胆管的肿瘤进行胆道重建而导致的术后肝功能衰竭的优势^[11]。行 LT 治疗时表明患者已错过行根治性肝切除术的最佳时机,且肿瘤分期及病情比行根治性切除术患者更为严重,因此行根治性肝切除术与行 LT 治疗的患者预后效果截然不同。一项来自美国的回顾性研究共纳入 232 例 PHCC 患者,研究根治性肝切除($n=191$)和 LT($n=41$)对患者生存率的影响,结果显示与切除术相比,移植患者更年轻(52 岁 vs 65

岁, $P<0.001$)、更常患有 PSC(61% vs 2%, $P<0.001$),两组患者的 5 年生存率分别为 64%、18%,行 LT 治疗患者的生存率明显优于根治性切除患者^[12]。来自上海瑞金医院陈鹏等^[13]报告其中心 6 例行 LT 治疗 PHCC 患者,6 例均行原位经典 LT 手术并取得成功,随访期间 3 例患者死亡且均为肿瘤复发转移,分别存活 6、16、24 个月,无瘤生存期分别为 3、8、18 个月;另外 3 例存活患者中 1 例无瘤生存超过 13 年,1 例无瘤生存超过 5 年,1 例无瘤生存 20 个月。一项荟萃分析比较具有治愈目的根治性切除术和 LT,两组患者的局部分期和淋巴结受累相似,研究发现 LT 患者的 R0 切除率更高,分别为 92.2%、73.3%;LT 组中术前新辅助治疗更为常见,切除组接受术前治疗的患者很少;此外,LT 术后住院时间短于切除术后,两种治疗方法在术后死亡率方面没有差异,与切除术相比,LT 后总生存期有延长的趋势,在术后第一年并不明显,但 LT 优于根治性切除术的优势在术后 3 年变得明显;5 年时,LT 的中位生存期有增加的趋势,但并不显著^[14]。因此,对于符合标准的 PHCC 患者应积极评估是否可以行 LT 治疗,力求取得 R0 切除,增加患者术后生存率。

3 新辅助治疗在 LT 中的应用

LT 术前的新辅助放、化疗极大提升 PHCC 患者治疗效果,同时新辅助治疗联合 LT 治疗已被证明可显著提高 PHCC 患者的生存率^[15]。术前通过放、化疗减少肿瘤负荷,有助于提高移植手术的成功率并降低术后复发风险,Mayo 标准关于 LT 治疗前的放、化疗方案具体包括:①外照射放射治疗;②静脉注射氟尿嘧啶化疗;③放射性腔内增强;④口服卡培他滨等待移植^[16]。此后世界各地多家移植中心的研究也证实不可手术切除 PHCC 患者接受 Mayo 标准方案新辅助治疗后行 LT,术后 5 年生存率在 60%^[17]。一项来自意大利的 22 家 LT 中心最新研究表明,研究共纳入 53 例行 LT 的 PHCC 患者,根据是否接受新辅助放、化疗进行分组结果发现接受新辅助化疗与未接受相比 1、3、5 年总生存率分别为 83.8% vs 72.4%、56.6% vs 41.4% 和 50.6% vs 35.5%。1、3、5 年无复发生存率分别为 91.2% vs 58.2%、61.1% vs 42.2% 和 47.2% vs 36.1%,结果显示接受新辅助化疗的 LT 患者总生存率更高^[18]。同时,一项来自 17 个诊疗中心对 Mayo 标准新辅助方案后考虑接受 LT 的 PHCC 患者进行了分析,结果发现与行根治性切除相比,LT 组 PHCC 患者 5 年生存率分别为 62% vs 32% ($P<0.001$)^[19],行 LT 治疗的患者具有更好的生存优势。一项来自美国华盛

顿大学医院的单中心经验纳入了 58 例行 LT 的 PHCC 患者,其中 38 例在新辅助放化疗后进入 LT 平均年龄(55.6±11.4)岁;LT 的平均时间为(3.7±2)个月,在 LT 患者中,14 例(37%)患有 PSC,13 例(34%)患者发生恶性复发,患者 1、3 和 5 年的总生存率分别为 91%、58% 和 52%,结果发现严格的患者选择和新辅助方案在 LT 治疗 PHCC 方面非常有效,对于选择适当的候选者,LT 可以为不可切除的 PHCC 患者提供 52% 的 5 年生存率^[20]。Cambridge 等^[21]对不可切除的 PHCC 患者术前是否行新辅助放、化疗联合 LT 后生存的回溯性研究,共涉及 428 名患者的 20 项研究发现,接受新辅助放、化疗联合 LT 治疗后的 1、3、5 年总生存率为 82.8%、65.5% 和 65.1%,未经新辅助治疗联合 LT 治疗总生存率分别为 71.2%、48.0% 和 31.6%;因此,在不可切除的 PHCC 中,LT 可为完成新辅助放、化疗后高度选择的 LT 患者提供长期生存率。Machairas 等^[22]回顾性分析纳入了 698 例接受 LT 治疗的 PHCC 患者,74.4% 的患者接受化疗和放疗联合作为新辅助治疗后的 1、3、5 年的生存率在 58%~92%、31%~80% 和 20%~74%,复发率为 16%~61%。因此,LT 可以在新辅助放、化疗和严格的患者选择标准的情况下为患者提供可接受的长期生存结局,但考虑到器官短缺等诸多因素需要进行更多的前瞻性随机对照试验来证实。有研究发现,在局部晚期 PHCC 患者中与单纯行切除手术相比,手术后新辅助治疗也与生存结局改善相关^[23,24]。笔者认为,新辅助治疗可以降低疾病的分期,使切除或 LT 成为可能,目前根据大量文献研究发现对于 LT 治疗 PHCC 是否必须经过新辅助治疗目前仍存在较大争议,但不可否认 LT 比根治性切除术有更好的生存率,未来仍需更大规模多中心的前瞻性临床研究来进一步证实新辅助治疗联合 LT 的疗效,尽可能延长患者生存期。

4 LT 后复发及预后

新辅助治疗联合 LT 的治疗为 PHCC 的治疗带来了可观的疗效,但目前主要存在的问题是由于供肝来源不足等待期过长造成的肿瘤进展及 LT 术后的肿瘤复发等,尽管 LT 为 PHCC 患者提供较长的无病生存期,但术后复发仍是一个主要问题^[25]。复发通常在术后 2~3 年内发生,主要表现为局部复发或远处转移(如肺部、腹腔等)。因此,术后需要进行定期随访和监测,主要包括影像学检查(如 CT 或 MRI)和血清肿瘤标志物(如糖类抗原 19-9)的检测^[26]。对于复发的患者,治疗选择主要包括局部治疗(如射频消融、放疗)和系统性治疗(如化疗或靶

向治疗)。然而,目前针对术后复发的治疗方案效果有限,因此如何有效预防复发仍是未来研究的重点^[27]。

LT 患者的预后取决于多个因素,主要包括肿瘤的分期。淋巴结是否转移。新辅助治疗的效果以及术后管理的严密性^[28,29]。研究表明,经过严格筛选和规范化治疗的 PHCC 患者,LT 后的 5 年生存率显著提高,可达到 60%~70%,而非移植手术患者的 5 年生存率通常低于 40%^[30]。此外,免疫抑制剂的使用可能会对患者的复发风险产生影响,移植后为了防止排异反应,患者需长期使用免疫抑制剂,但免疫抑制剂的应用可能促进肿瘤的复发。因此,如何平衡排异反应与肿瘤复发的风险是 LT 术后管理的重要问题。

综上所述,PHCC 对于肝胆外科医生来说仍是非常棘手的疾病,对于所有 PHCC 患者建议行 MDT 讨论并为患者制定最佳诊疗方案,对具有手术指征的患者行根治性手术切除力求达到 R0 切除是目前主流的治疗方式,但受限于患者的肿瘤分期及疾病进展往往不能取得很好的治疗效果。伴随着诊断效能及外科技术的迅猛发展,患者能够得到早期的诊断治疗,但患者的生存率并没有得到显著提高。目前对于不可切除的 PHCC 患者,LT 已经成为治疗重要的治疗手段,是患者获得长期生存的唯一外科治疗机会。但 LT 用于 PHCC 的治疗仍然是颇具争议的问题,对于供肝的来源、患者的选择、术后并发症及肿瘤复发仍未能达成共识。而大量临床研究发现术前行新辅助联合 LT 治疗取得了令人欣喜的治疗效果,可见新辅助治疗对于提高患者的生存期有明显的的作用。总之,随着 PHCC 发病率的逐年增加,LT 为终末期不可切除 PHCC 患者提供了提高生存期的新办法,未来研究应继续关注 LT 的适应证及术前靶向、免疫治疗等提高治愈率减少术后并发症,同时研究更新的分子标志物来更好地预测肿瘤复发,尽可能延长生存期,改善 PHCC 患者预后。

【参考文献】

- [1] 郭宇, 窦剑, 刘军桂, 等. 肝门部胆管癌行全胰腺十二指肠联合肝脏切除、异体肝移植术 1 例报告并文献复习(附视频)[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(1): 18-26.
- [2] 李俊杰, 杨健, 郑虹, 等. 肝移植适应证的变迁[J]. 实用器官移植电子杂志, 2024, 12(1): 48-54.
- [3] 张宇, 王慧君, 郑卫华, 等. 肝门部胆管癌外科治疗的争议与进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(2): 257-264.
- [4] Andraus W, Tustumi F, Santana CA, et al. Liver transplantation as an LT ernative for the treatment of perihilar cholangiocarcinoma: A critical review[J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2024, 23(2): 139-145.

- [5] Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: resu LT s in 207 patients [J]. *Transplantation*, 2000, 69(8): 1633-1637.
- [6] Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma [J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(Suppl 1): S32-S33.
- [7] Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2005, 242(3): 451-458, 458-461.
- [8] 彭程,高会杰,贺兆斌,等. 肝门部胆管癌的治疗争议与分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25(7): 579-583.
- [9] 刘洋,阮祥,段安琪,等.《英国胃肠病学会胆管癌诊治指南(2023版)》更新解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(3): 292-299, 311.
- [10] Mansoor J, Heaton N, Junaid Z. Current State of Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma: A Comprehensive Literature Review. *Exp Clin Transplant*, 2024, 22(3): 167-179.
- [11] Giovinazzo F, Pascale MM, Cardella F, et al. Current Perspectives in Liver Transplantation for Perihilar Cholangiocarcinoma [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30, 2942-2953.
- [12] Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(5): 797-805.
- [13] 陈鹏,戚德彬,孙克彦,等. 肝门胆管癌的肝移植治疗:附 6 例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(2): 236-241.
- [14] Moris D, Kostakis ID, Machairas N, et al. Comparison between liver transplantation and resection for hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14: e0220527.
- [15] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ES-MO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34, 127-140.
- [16] 秦伟,高坚钧,钟翔宇. 肝移植在肝门部胆管癌治疗中的进展 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2019, 31(6): 381-385.
- [17] Malik AK, Davidson BR, Manas DM. Surgical management, including the role of transplantation, for intrahepatic and peri-hilar cholangiocarcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 7: 108248.
- [18] Gringeri E, Furlanetto A, Billato I, et al. The Italian experience on liver transplantation for unresectable peri-hilar cholangiocarcinoma: a national survey and future perspectives [J]. *Updates Surg*, 2024, Epub ahead of print.
- [19] Breuer E, Mueller M, Doyle MB, et al. Liver Transplantation as a New Standard of Care in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma? Resu LT s From an International Benchmark Study [J]. *Ann Surg*, 2022, 276(5): 846-853.
- [20] Ahmed O, Vachharajani N, Chang SH, et al. Single-center experience of liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma [J]. *HPB (Oxford)*, 2022, 24(4): 461-469.
- [21] Cambridge WA, Fairfield C, Powell JJ, et al. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2021, 273: 240-250.
- [22] Machairas N, Kostakis ID, Tsilimigras DI, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: a systematic review [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2020, 34(1): 100516.
- [23] Kuriyama N, Usui M, Gyoten K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by curative-intent surgery for perihilar cholangiocarcinoma based on its anatomical resectability classification and lymph node status [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20: 405.
- [24] Jena SS, Mehta NN, Nundy S. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: Controversies and recommendations [J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2023, 27(3): 227-240.
- [25] Esmail A, Badheeb M, Alnahar B, et al. Cholangiocarcinoma: The Current Status of Surgical Options including Liver Transplantation [J]. *Cancers*, 2024, 16: 1946.
- [26] Lopez-Lopez V, Gongora E, Miura K, et al. Multimodal prehabilitation program in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: keypoints for an implementation protocol and literature review [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2024, 409(1): 61.
- [27] 杨景红,叶林,喻亚群. 肝门部胆管癌外科治疗进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8): 1264-1270.
- [28] Istanbuli A, Patel S, Almercy T, et al. Surgical Treatment for Intrahepatic, Peri-Hilar, and Distal Cholangiocarcinoma: 20-Single Institutional Year Experience [J]. *Am Surg*, 2023, 89(4): 621-631.
- [29] Quaresima S, Melandro F, Giovanardi F, et al. New Insights in the Setting of Transplant Oncology [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(3): 568.
- [30] Sonnenday CJ. Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma [J]. *Surg Clin North Am*, 2024, 104(1): 183-196.

(收稿日期:2024-09-28;修回日期:2024-10-07)

(本文编辑:彭羽)