

## • 临床研究 •

# 肝移植治疗肝内与肝门部胆管癌的临床分析

马恩斯 张全保 陶一峰 李瑞东 沈丛欢 马震宇 李建华 金嫣婷 王正昕  
复旦大学附属华山医院普外科, 上海 200041

通信作者: 王正昕, Email: wangzhengxin@huashan.org.cn

**【摘要】** 目的 基于临床资料对接受肝移植的肝内与肝门部胆管癌受者进行研究, 探讨其临床特点及肝移植预后相关危险因素。方法 回顾性分析复旦大学附属华山医院普外科 2014 年 6 月 25 日至 2018 年 10 月 31 日收治的 20 例接受肝移植的肝内与肝门部胆管癌受者的临床资料, 分析治疗及随访结果, 采用 Kaplan-Meier 法计算存活率并绘制生存曲线, Cox 回归模型分析受者预后影响因素。结果 AJCC 分期中 I、II 期受者累积复发率低于 AJCC 分期中 III、IV 期的受者, 差异有统计学意义; AJCC 分期中 I、II 期受者累积复发率为 0, 而 AJCC 分期中 III、IV 期的受者累积复发率为 76% ( $P=0.042$ ), Cox 回归模型分析显示 CA19-9 是唯一影响预后的因素, 高水平的 CA19-9 与移植术后的高复发率相关 ( $HR=1.001$ ; 95%  $CI: 1.000\sim 1.001$ ;  $P=0.035$ )。结论 进展期胆管癌肝移植术后复发率较高, 预后较差。CA19-9 较高是肝内与肝门部胆管癌移植术后预后不良的独立危险因素。

**【关键词】** 肝移植; 胆管癌; 复发; 临床分期

**基金项目:** 国家自然科学基金(81873874、81773089)、国家科技重大专项(2017ZX10203205-003-003、2017ZX10203205-002-004)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.007

## Efficacy of liver transplantation for hepatic and hilar cholangiocarcinoma

Ma Ensi, Zhang Quanbao, Tao Yifeng, Li Ruidong, Shen Conghuan, Ma Zhenyu, Li Jianhua, Jin Yanting, Wang Zhengxin

Department of General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200041, China

Corresponding author: Wang Zhengxin, Email: wangzhengxin@huashan.org.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical features and risk factors associated with intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma after liver transplantation. **Methods** Retrospective analysis of clinical data was performed for 20 hospitalized patients with intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma from June 25, 2014 to October 31, 2018. Treatments and follow-up outcomes were analyzed. The survival rate was calculated by the Kaplan-Meier method and the survival curve plotted. Cox regression model was employed for analyzing the prognostic factors. **Results** The cumulative recurrence rate of patients with AJCC stage I/II was significantly lower than that in AJCC stage III/IV. And the cumulative recurrence rate of stage I/II Patients was 0 and that of stage III/IV 76% ( $P=0.042$ ). Cox regression model showed that CA19-9 was the only prognostic factor. An elevated level of CA19-9 was associated with high recurrence post-transplantation ( $HR=1.001$ ; 95%  $CI: 1.000\sim 1.001$ ;  $P=0.035$ ). **Conclusions** During progressive stage, the recurrence rate is higher with a worse prognosis. And an elevation of CA19-9 is an independent poor prognostic factor after intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma transplantation.

**【Key words】** Liver transplantation; Cholangiocarcinoma; Relapse; Clinical staging

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81873874, 81773089), National Science and Technology major projects (2017ZX10203205-003-003, 2017ZX10203205-002-004)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.007

胆管癌是一类肝内或肝外胆管上皮细胞来源的恶性肿瘤, 发病率占消化道恶性肿瘤的 3%。可分为肝门部胆管癌、远端胆管癌和肝内胆管癌<sup>[1]</sup>。肝门部胆管癌是指位于胆囊管开口及以上的肝外胆管癌, 常侵犯肝管汇合部甚至一侧或双侧肝管。肝内胆管细胞癌是指位于左右肝管汇合部(二级分支)以

上的胆管上皮细胞起源的恶性肿瘤<sup>[2]</sup>。胆管癌的手术治疗通常采用部分肝切除术, 完全切除原发肿瘤、肝外胆管以及区域淋巴结。然而, 肝脏恶性肿瘤的危险因素的存在以及肝实质预先存在的损害经常会排除这一方案。此外, 广泛的肝内肿瘤生长伴局部血管浸润也可能会导致手术失败。在这些情况下,

肝移植一度被认为是一种可以治愈胆管癌的选择,然而经过长期的探索发现其效果并不理想,对胆管癌施行单纯肝移植与传统手术切除相比,术后长期存活率未见明显改善<sup>[3]</sup>。由于目前的诊疗经验主要来源于有限的回顾性研究结果,其预后相关的因素仍不明确,因此肝内与肝门部胆管癌患者的治疗依然面临着不小的挑战。本研究回顾性分析了我中心 20 例接受肝移植的肝内与肝门部胆管癌受者的临床资料,治疗及随访结果,初步探讨其临床特点及肝移植预后相关危险因素,旨在为规范肝移植治疗肝内与肝门部胆管癌提供参考。

## 资料与方法

### 一、研究对象

2014 年 4 月至 2018 年 10 月,在我中心接受肝移植治疗的 20 例胆管癌受者;其中肝内胆管癌 12 例,肝门部胆管癌 8 例,年龄(53.3 ± 7.8)岁。经术前实验室检查、影像学检查及术后病理结果确认入组的 20 例受者均符合肝内或肝门部胆管癌的诊断标准。入组受者均有不同程度的肝功能失代偿,或门静脉、胆管侵犯,或急性重症肝炎等肝移植治疗适应证。

### 二、研究方法

收集受者的性别、年龄、实验室检查数据、肿瘤病理资料并根据美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版胆管癌分期系统进行分期。

### 三、统计学处理

所有数据均应用 SPSS 20.0 数据软件包进行数据处理,对定量资料进行正态性检验,若服从正态分布,采用 Mean ± SD 进行统计描述,若不服从正态分布则采用中位数和四分位距(IQR)进行统计描述。定性资料采用频数(百分比)进行统计描述。各指标不同水平间生存时间的比较采用 Kaplan-Meier 方法。使用 Cox 模型计算复发的危险比(HR),95%CI 和 P 值;首先进行单因素分析,然后从单因素分析中选取 P ≤ 0.10 的因素纳入多因素分析,进而探索影响其预后的独立危险因素。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般情况与实验室检查

本次研究共纳入 20 例受者,年龄范围 41~67 岁,年龄(53.3 ± 7.8)岁,其中 50~60 岁比例较高,占 45%。MELD 评分的中位数为 11.5 分,四分位距(IQR)为 9~14 分。11 例为乙型肝炎病毒(HBV)感染,1 例为丙型肝炎病毒(HCV)感染,8 例无肝炎病毒

感染。CA19-9 的中位数为 73.95 U/ml(IQR: 18.88~297.78 U/ml),总胆红素的中位数为 36.30/μmol/L(IQR: 17.08~62.60 μmol/L,表 1)。

表 1 肝内胆管癌和肝门部胆管癌受者的一般特征

临床特征	数值(20 例)
MELD 评分(IQR)	11.50(9~14)
CA19-9 (U/ml, IQR)	73.95(18.88~297.78)
≤37 U/ml[例数(百分比)]	5(25%)
>37 U/ml[例数(百分比)]	15(75%)
总胆红素(μmol/L, IQR)	36.30(17.08~62.60)
≤20.42[例数(百分比)]	5(25%)
>20.42[例数(百分比)]	15(75%)

### 二、组织病理学特征

按美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版胆管癌分期系统进行分期,结果表明:I 期 4 例(20%),II 期 2 例(10%),III 期 7 例(35%),IV 期 7 例(35%);肿瘤分化程度:I 级 0 例,II 级 14 例(70%),III 级 2 例(10%),IV 级 4 例(20%);肿瘤最大径中位数为 4.5 cm(IQR: 3~7.9 cm);淋巴结转移 5 例(25%);门静脉侵犯 6 例(30%);动脉侵犯 1 例(5%);神经侵犯 7 例(35%,表 2)。

表 2 肝内胆管癌和肝门部胆管癌受者的病理特征分析

病理特征	例数(百分比)
肿瘤大小(cm)	
<5 cm	10(50%)
≥5 cm	10(50%)
肿瘤数目	
单发	12(60%)
多发	8(40%)
淋巴结转移	5(25%)
门静脉侵犯	6(30%)
动脉侵犯	1(5%)
神经侵犯	7(35%)

### 三、术后治疗情况

术后抗排斥反应方案:激素早期撤离,术后 1 月,FK506 换为雷帕霉素;预防肿瘤复发:替吉奥(两周方案,至少 6 个疗程,术后一个月开始使用);抗病毒:术前乙肝阳性受者:恩替卡韦 / 替诺福韦。

### 四、术后随访情况

通过查阅病历资料,对 20 例受者的临床资料进行回顾性研究。电话随访受者存活时间,随访截止时间为 2018 年 10 月 31 日。无进展存活期(PFS)为自手术之日至受者病情进展或末次随访日的时间间隔。总存活期(OS)为自手术之日至受者死亡或末次随访日的时间间隔。

所有受者随访时间为 1~52 个月,无进展存活期(PFS)中位随访时间为 5.5 个月;总存活期(OS)

中位随访时间为 7.5 个月。随访期间 7 例(35%)受者肿瘤复发,中位时间为 5 个月;其中 4 例来自肝内胆管癌,3 例来自肝门部胆管癌。5 例(25%)受者死亡,中位时间为 8 个月;其中 2 例来自肝内胆管癌,3 例来自肝门部胆管癌。

肝内胆管癌:2 例 I 期受者,1 例无复发存活已 52 个月,1 例无复发存活已 18 个月;4 例 III 和 IV 期受者,3 例复发,2 例死亡。肝门部胆管癌:1 例 I 期受者,无复发存活已 18 个月;5 例 III 和 IV 期受者,3 例均于术后 3~5 个月复发,均已死亡。

1. 累积复发率分析:两种肿瘤类型之间的累积复发率差异无统计学意义( $P=0.916$ ,图 1),肝内胆管癌为 57.1%,而肝门部胆管癌为 42.9%( $P=0.916$ )

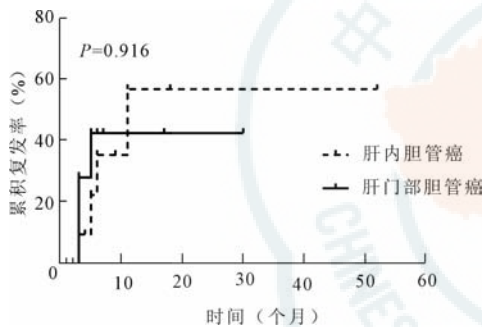


图 1 不同类型胆管癌受者复发率曲线

将肝内与肝门部胆管癌受者作为整体,按照 AJCC 分期高低进行分组,AJCC 分期 I、II 期的受者与 AJCC 分期 III、IV 期的受者之间累积复发率的差异具有统计学意义( $P=0.042$ ,图 2),I、II 期的累积复发率为 0,而 III、IV 期的为 76% ( $P=0.042$ )。

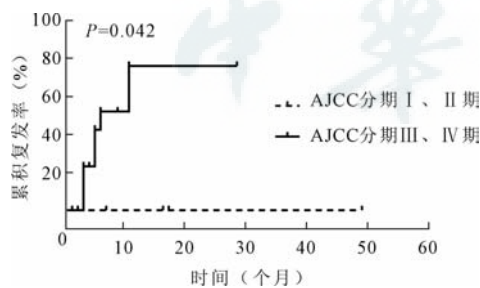


图 2 不同 AJCC 分期受者复发率曲线

2. 累积存活率分析:20 例接受移植手术的受者总体围手术期存活率 100%,术后 1 年存活率 60%,2 年存活率 40%,3 年存活率 40%。

两种肿瘤类型之间的累积存活率差异无统计学意义(图 3),肝内胆管癌为 55.6%,肝门部胆管癌

为 42.9% ( $P=0.351$ )。

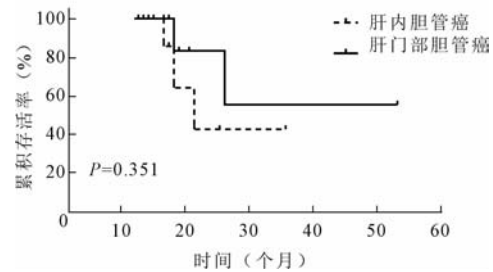


图 3 不同类型胆管癌受者生存率曲线

I、II 期的受者与 III、IV 期的受者相比在统计学上有更好的预后(图 4),另外,早期肝内与肝门部胆管肝移植术后 1 年存活率为 100%,进展期胆管癌肝移植术后 1 年存活率为 43.3%;据德国一项对于近端胆管癌治疗的单中心总结<sup>[8]</sup>,早期胆管癌受者肝切术后 1 年存活率为 71.6%,而进展期胆管癌受者肝切术后 1 年存活率为 47.6%,可见,早期胆管癌受者行肝移植术较部分肝切术存活率更高,而进展期胆管癌患者两种手术的存活率相近。

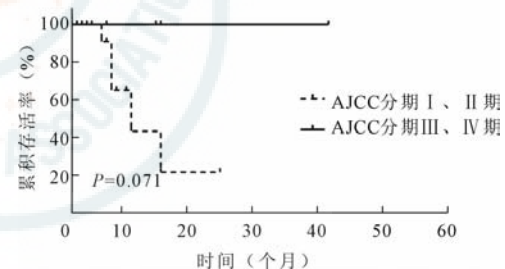


图 4 不同 AJCC 分期受者生存率曲线

由于 AJCC 分期中 I、II 期内的受者随访中均无死亡这一终点事件发生,故无法对 AJCC 早期的肝内与肝门部胆管癌之间的生存函数进行 Log-Rank 检验。但是通过对 AJCC 分期中 III、IV 期的受者按照肝内与肝门部胆管癌进行分组,并对二者的生存函数进行 Log-Rank 检验发现,在复发率曲线中  $P=0.828$ ,存活率曲线中  $P=0.623$ ,差异均无统计学意义。说明在进展期胆管癌中,肝内胆管癌与肝门部胆管癌之间的无病存活率、总存活率差异均无统计学意义。

#### 五、单因素与多因素 Cox 回归分析

本次 Cox 回归单因素分析中纳入了 4 个变量,分别是 CA19-9、总胆红素、肿瘤最大径和血管侵犯(有/无),可见 CA19-9 水平( $P=0.051$ )、总胆红素水平( $P=0.035$ )、肿瘤最大径( $P=0.086$ )、血管

侵犯( $P = 0.124$ ),从单因素分析中选择  $P \leq 0.10$  的因素纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示 CA19-9 是唯一对 PFS 的影响具有统计学意义的因素,较高的 CA19-9 水平降低了受者的无病存活率( $HR = 1.001$ ;95%  $CI: 1.000 \sim 1.001$ ;  $P = 0.035$ ,表 3)。

## 讨 论

肝内胆管癌早期通常无特异性症状,20%~25%患者为偶然发现;肝门部胆管癌同样起病隐匿,患者通常出现无痛性黄疸等缺乏特异的早期症状<sup>[4-5]</sup>。胆管癌的发展有诸多危险因素,包括某些寄生虫、肝内胆管结石、原发性硬化性胆管炎(PSC)和先天性胆道畸形<sup>[3]</sup>,这些危险因素均涉及胆道的慢性炎症。

本研究所采用的 AJCC 第 8 版癌症分期系统首次建立了 AJCC 证据等级量化标准,证据质量由 I~IV 级递减。该分期系统增加了循证医学证据,为制定诊疗规范、判断预后提供了更科学的参考依据<sup>[6-7]</sup>。

近期加拿大一项研究,对不可切除的肝门部胆管癌受者进行了严格的术前放疗后行肝移植,术后 1 年和 2 年存活率分别为 83.3%和 55.6%<sup>[8]</sup>,2019 年最新版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南也推荐对于无法切除的肝门部胆管癌受者转移到移植中心进一步治疗

对于肝内胆管癌,虽然 NCCN 指南不建议行肝移植;但是在国际肝癌协会(ILCA)2014 年版的指南中,建议未来的研究应集中于新辅助化疗的标准化选择<sup>[9]</sup>。最近,康奈尔医学院仿照 Mayo 中心治疗肝门部胆管癌,对肝内胆管癌进行了相关研究;同样是严格的术前放疗、纳入受者以及术后根据受者实际情况进行 4~6 个月的术后治疗,取得了良好的效果,3 年存活率达到 83.3%<sup>[10]</sup>。

虽然肝移植治疗胆管癌取得了鼓舞人心的效果,但是其入选标准也是相当严格。以肝门部胆管癌为例,Mayo 诊所行肝移植的指征:原发肿瘤位于胆囊管以上,无手术史;直径 $\leq 3$  cm;或者是在原发

性硬化性胆管炎基础上的肝门部胆管癌,无远处转移;还需要病理学结果,通过细胞刷检或活检确诊或高度可疑,CA19-9 $>100$  mg/ml 和(或)影像学检查提示肝门部恶性表型狭窄或肿块。国内,中华医学会在《肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013 版)》中明确指出,需满足以下两条标准的肝门部胆管癌受者才能行肝移植手术:(1)肿瘤局限于肝内而采用常规手术方法不能将之切除,或受者合并硬化性胆管炎或肝功能失代偿;(2)未探及淋巴结转移、神经浸润或肝外远处转移<sup>[11]</sup>。由此可见,肝移植已经成为肝门胆管癌治疗的一项选择。经过术前严密评估和新辅助放疗后,肝门胆管癌肝移植治疗能够获得较好的预后,但如何确切评估受者肿瘤累及范围,如何预防新辅助放疗后晚期血管并发症等问题仍需深入探讨<sup>[12]</sup>。

对于肝内胆管癌而言,美国肝病研究学会(AASLD)制定的 2013 年版指南将肝内胆管癌作为肝移植的禁忌证<sup>[13]</sup>,在全世界大多数的肝移植中心也把肝内胆管癌列为禁忌证。影响肝内胆管癌术后存活率的主要因素是肿瘤复发,且多为肝内复发,因此肝移植在肝内胆管癌治疗中的地位目前仍存争议。肝内胆管癌受者肝移植术后肿瘤复发率高达 54%,其中肝内复发者占 61%,明显高于肝细胞癌肝移植受者<sup>[14]</sup>。

对于肝内胆管癌而言,近期 17 个欧美肝移植中心回顾性数据分析显示:早期肝内胆管癌 1、3、5 年存活率为 93%、84%和 65%,然而进展期则为 79%、50%和 45%,目前认为早期肝内胆管癌受者肝移植预后与符合米兰标准的肝细胞肝癌患者相似,而进展期则预后较差<sup>[4, 15]</sup>;

本研究通过对 20 例肝内与肝门部胆管癌受者的分析得出 AJCC 分期中 I、II 期受者预后较好,一年累积复发率为 0;对于累积存活率,尽管差异无统计学意义,但是  $P$  值非常接近 0.05,不排除是由于样本量过小导致。可见 AJCC 分期的高低对于筛选潜在可以通过移植受益的胆管癌受者的巨大优势,因此在选择胆管癌受者进行移植手术时应严格遵守

表 3 肝内与肝门部胆管癌无病存活率相关的 Cox 回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
CA19-9	1.000	1.000~1.001	0.064	1.001	1.000~1.001	0.035
总胆红素	1.015	1.001~1.028	0.035	1.384	0.994~1.927	0.055
肿瘤最大径	1.207	0.974~1.497	0.086	-	-	-
血管侵犯	0.306	0.067~1.386	0.124	-	-	-

AJCC 分期, 而不应盲目扩大标准。另外, 本研究结果显示 CA19-9 水平较高与术后预后不良相关。对于胆管癌的预后因素, 许多中心做过类似研究, 其中 Duignan 等<sup>[16]</sup>通过对其中中心 2004 至 2011 年就诊的受者进行的随访发现, 在 6 例高表达 CA19-9 的受者中, 5 例发生了复发并死亡, 而 8 例低表达 CA19-9 的受者中, 有 7 例仍然存活且未复发, 结果提示 CA19-9 是影响胆管癌受者预后的独立危险因素。

综上所述, 我们认为早期胆管癌无法手术切除的受者, 肝移植是可靠的治疗手段, 长期疗效理想; 进展期胆管癌在结合严格的人选标准与术前新辅助治疗、术后辅助化疗或放疗后, 受者的预后有所提升。由于本研究是单中心、回顾性研究, 病例数较少, 需要进一步随访并累积更多病例数据来明确肝内胆管癌与肝门部胆管癌受者接受肝移植术后的预后相关影响因素。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 丁义涛. 胆管癌的肝移植治疗策略回顾与展望[J]. 器官移植, 2013, 4(2): 63-67. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7445. 2013. 02. 001.
- [2] 黄磊, 朱继业. 肝内胆管细胞癌是否适合肝移植[J]. 肝胆外科杂志, 2011, 19(5): 394-396. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4761. 2011. 05. 026.
- [3] Schüle S, Altendorf-Hofmann A, Uteß F, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma—a single-centre experience[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(1): 71-77. DOI: 10. 1007/s00423-012-1007-8.
- [4] Schaefer B, Zoller H, Schneeberger S. Con: liver transplantation for expanded criteria malignant diseases[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(1): 104-111. DOI: 10. 1002/lt. 24975.
- [5] 肖建, 肖卫东. 肝内胆管癌的外科治疗进展[J]. 山东医药, 2018, 58(25): 86-88. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 25. 025.
- [6] 毛谅, 陈骏, 孙士全, 等. 美国癌症联合委员会肝门部胆管癌分期系统(第 8 版)更新解读[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(5): 510-513. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2017. 05. 14.
- [7] 陈骏, 毛谅, 何健, 等. 第 8 版《美国癌症联合会肿瘤分期手册》肝内胆管细胞癌 TNM 分期解读[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(4): 330-335. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-9752. 2017. 04. 003.
- [8] Loveday B, Knox JJ, Dawson LA, et al. Neoadjuvant hyperfractionated chemoradiation and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma in Canada[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(2): 213-219. DOI: 10. 1002/jso. 24833.
- [9] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1268-1289. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2014. 01. 021.
- [10] 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.
- [11] 倪其泓, 王坚. 肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013 版)的解读与思考[J]. 肝胆胰外科杂志, 2015, 27(6): 450-454. DOI: 10. 11952/j. issn. 1007-1954. 2015. 06. 003.
- [12] 潘龙, 杜成友. 肝门胆管癌肝移植治疗现状[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(6): 1061-1063. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2010. 06. 087.
- [13] Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the American society of transplantation[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1144-1165. DOI: 10. 1002/hep. 26972.
- [14] 杨扬, 汪国营, 冯啸. 肝移植在胆道系统疾病中的应用[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2015(4): 195-198. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-3232. 2015. 04. 001.
- [15] 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.
- [16] Duignan S, Maguire D, Ravichand CS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma: a single-centre national experience[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(1): 91-98. DOI: 10. 1111/hpb. 12082.

(收稿日期: 2019-2-25)