

新辅助治疗在局部晚期肝门部胆管癌术前降期治疗中的应用价值

尹大龙 刘连新

中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)肝胆外科,合肥 230036

通信作者:刘连新,Email:liulx@ustc.edu.cn

【摘要】 肝门部胆管癌是最常见的胆管恶性肿瘤,根治性手术是唯一可获得长期生存的治疗手段,获得 R₀ 切除的肝门部胆管癌患者 5 年生存率可达 20%~40%。然而,约 65% 患者在发现肿瘤时由于肿瘤侵犯血管或出现远处转移而无法行根治性肝切除术。新辅助治疗包括放化疗联合方案,可能使初期评估无法切除的局部晚期肝门部胆管癌在降期后获得根治性切除机会。新辅助光动力治疗也可使部分高选的局部晚期肝门部胆管癌患者施行根治性切除术,降低局部复发,而且不良反应轻微。对于肿瘤长径<2 cm,不适合手术切除的肝门部胆管癌患者,经过新辅助治疗后施行肝移植有望获得比根治性切除更长的生存时间。笔者探讨新辅助治疗在局部晚期肝门部胆管癌术前降期治疗中的应用价值。

【关键词】 胆道肿瘤; 新辅助治疗; 光动力治疗; 肝切除术; 肝移植

基金项目: 黑龙江省自然科学基金面上项目(H2018034); 湖北陈孝平科技发展基金会青年研究基金(CXPJJH11800001-2018332)

DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201208-00771

Application value of neoadjuvant therapy in preoperative downstaging of locally advanced hilar cholangiocarcinoma

Yin Dalong, Liu Lianxin

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230036, China

Corresponding author: Liu Lianxin; Email: liulx@ustc.edu.cn

【Abstract】 Hilar cholangiocarcinoma is the common cancer of bile ducts. Radical resection with negative margins is the only potential cure treatment, and the 5-year survival rate varies from 20%~40% in most series. However, about 65% of patients are unresectable at the time of diagnosis because of vascular involvement and metastatic disease. Neoadjuvant therapy including chemoradiotherapy allowed patients with initially unresectable locally advanced cholangiocarcinomas to be reclassified as surgical candidates in a substantial proportion. Neoadjuvant photodynamic therapy might be one of the treatment options for highly selected patients with advanced cholangiocarcinoma, which reduces the rate of local recurrence and shows minor

adverse reactions after potentially curative resection. Followed by downstaging after neoadjuvant chemoradiotherapy, liver transplantation may contribute to superior survival outcomes in the same patients with hilar tumor diameter <2 cm compared to curative-intent resection. The authors investigate the application value of neoadjuvant therapy in preoperative downstaging of locally advanced hilar cholangiocarcinoma.

【Key words】 Biliary tract neoplasms; Neoadjuvant therapy; Photodynamic therapy; Hepatectomy; Liver transplantation

Fund programs: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (H2018034); Youth Research Fund of Chen Xiaoping Foundation for the Development of Science and Technology of Hubei Province (CXPJJH11800001-2018332)

DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201208-00771

胆管肿瘤是肝脏和胆道系统第二常见原发性恶性肿瘤,根据肿瘤解剖位置分为肝内胆管癌、远端胆管癌和肝门部胆管癌。肝门部胆管癌是最常见的胆管恶性肿瘤,占所有胆管恶性肿瘤的 60%~70%。术前 TBil 水平、术前 CA19-9 水平、手术方式、血管侵犯及肿瘤分化程度是肝门部胆管癌患者预后的独立影响因素^[1]。根治性手术是唯一可获得长期生存的治疗手段,获得 R₀ 切除的肝门部胆管癌患者 5 年生存率可达 20%~40%^[2]。肝门部胆管癌患者行根治性切除术与其他外科治疗比较,更能延长术后生存时间^[3-4]。早期肝门部胆管癌由于合并原发性胆汁性肝硬化或其他基础肝病不适合手术切除,而行肝移植可能获得比手术切除更好的远期效果^[5]。一项美国 10 家医学中心的研究结果显示:72 例没有原发性硬化性胆管炎疾病基础,病灶长径<3 cm、无淋巴结转移肝门部胆管癌患者,分别行肝移植(16 例)与肝切除术(56 例)治疗,两者比较,前者总体生存率更高^[6]。然而,约 65% 患者在发现肿瘤时由于肿瘤侵犯血管或出现远处转移而无法行根治性

肝切除术或肝移植^[6]。因此,局部晚期或潜在可切除的肝门部胆管癌患者,通过新辅助治疗进行肿瘤降期后,可能获得根治性手术或肝移植的机会,从而获得较长的生存时间。目前针对肝门部胆管癌的新辅助治疗常用方法主要有化疗、放疗和光动力治疗,每种方法在新辅助治疗中发挥的作用不同,不良反应也有所不同。笔者探讨新辅助治疗在局部晚期肝门部胆管癌术前降期治疗中的应用价值。

1 放化疗在肝门部胆管癌肝切除术术前降期治疗中的应用

对于晚期肝门部胆管癌,放化疗是延长患者生存时间的主要治疗手段,但对于局部晚期患者单独行化疗或放疗,达到降期后行根治性手术,其效果和证据均十分有限。早期日本学者报道 1 例 Bismuth III 型肝门部胆管癌侵犯双侧门静脉无法手术切除患者的临床病理资料,患者行吉西他滨联合 S-1 化疗 4 个月后,施行扩大左半肝切除+部分门静脉切除术,从而获得 R₀ 切除,无病生存时间为 29 个月^[7]。1 例无法切除的晚期肝门部胆管癌患者,行 2 个疗程吉西他滨化疗后,成功施行联合肝动脉切除重建的 R₀ 根治术^[7]。术前放疗可以降低术前 ERCP 或 PTCD 肝门部胆管癌患者术中肿瘤种植和术后转移的风险,但对术前降期的作用则不明确。单独采用化疗或放疗对局部晚期肝门部胆管癌进行降期治疗的报道较少,延长患者生存时间的证据并不充分。

化疗联合放疗方案在肝门部胆管癌新辅助治疗中的作用引起外科医师的重视和认可。1997 年 McMasters 等^[8]较早报道 9 例无法手术切除的胆管癌患者,包括 5 例肝门部胆管癌,4 例远端胆管癌。9 例患者联合行 5-氟尿嘧啶和外照射治疗后,均获得 R₀ 手术切除。5 例肝门部胆管癌患者中,2 例获得病理学完全缓解,3 例获得部分缓解^[8]。虽然该研究样本量少,但为新辅助治疗不可手术切除的胆管癌患者进行了有益的探索,并提供了有力证据。另外一项韩国的回顾性研究中,纳入 57 例 Bismuth III 型或 IV 型局部晚期肝门部胆管癌患者的临床病理资料,肿瘤侵犯单侧门静脉或肝动脉导致剩余肝脏体积不足,或肿瘤侵犯门静脉主干过长难以重建^[9]。57 例患者中,12 例行不同方案的新辅助治疗,具体方案分别为:(1)5 例采用每天静脉滴注 5-氟尿嘧啶 450 mg/m²,共 14 d,平均 3.2 个周期,联合外照射每天 1.8 Gy,共计 50.4 Gy,或总剂量 45 Gy。(2)5 例平均完成 1.6 个周期吉西他滨[1 000 mg/

(m²·d)]联合外照射每天 1.8 Gy,共计 50.4 Gy。(3)1 例采用吉西他滨(1 000 mg/m²)+顺铂方案(70 mg/m²)联合外照射每天 1.8 Gy,共计 50.4 Gy。(4)1 例采用口服 5-氟尿嘧啶和化学药物优福定,联合外照射每天 1.8 Gy,共计 45 Gy。12 例患者接受新辅助放化疗有较好的缓解效果,91.7% (11/12) 的患者获得降期,降期后 R₀ 切除率达到 83.3% (10/12),但是和对照组(未行新辅助放化疗)比较,两者复发率、无病生存时间和总体生存时间比较,差异均无统计学意义^[9]。

日本的一项回顾性研究结果显示:8 例无法获得根治性切除的肝门部胆管癌患者行口服 S-1 化疗和总剂量 50 Gy 放疗,其中 6 例成功降期后行半肝切除术或肝三叶切除联合肝尾状叶切除术(1 例 R₁ 切除,5 例 R₀ 切除);3 例分别于术后 104、37、7 个月复发,3 例分别于术后 37、31、17 个月死亡^[10]。术后病理学检查证实周围神经浸润和淋巴结阳性率都明显降低。虽然放化疗联合方案对于局部晚期不可切除的肝门部胆管癌患者有很好的降期效果,但是由于放化疗可以引起一系列严重的不良反应,如肝门部坏死胆管炎,而胆囊炎和肝脓肿甚至需要住院进行抗菌药物和经皮穿刺引流。另外,放化疗引起的肝脏纤维化可能会增加手术难度,而且降期后行肝移植术后血管并发症也会增加。这些并发症的出现导致少部分患者无法在新辅助治疗后获得手术或肝移植的机会,无法从放化疗的新辅助治疗中获益。

2 放化疗在肝门部胆管癌肝移植术前降期治疗中的应用

肝门部胆管癌的肝移植治疗经历了从禁忌证到推荐的过程,早期肝移植针对肝门部胆管癌疗效较差,复发率达 53%~84%,5 年生存率<30%^[11]。美国内布拉斯加州大学研究团队首先报道局部晚期肝门部胆管癌采用联合放化疗后行肝移植,适应证包括 Bismuth III 型和 IV 型,肿瘤长径<2 cm 并且没有肝内和肝外转移,其中 7 例合并有原发性硬化性胆管炎和溃疡性结肠炎^[12]。治疗方案是经胆管近距离放疗,总剂量达 60 Gy,联合每天静脉注射 5-氟尿嘧啶(300 mg/m²)。11 例患者最终顺利行肝移植,其中 2 例分别在术后 4 个月和 5 个月复发,5 例术后无病生存时间为 7.5 年(2.8~14.5 年)^[12]。De Vreede 等^[13]报道 19 例患者施行新辅助化疗联合放疗方案后,17 例获得手术机会,其中 6 例行延期手术;11 例行肝移植(1 例术后 40 个月肿瘤复发),平

均生存时间为 44 个月。2006 年 Heimbach 等^[14]更新梅奥诊所 1993—2006 年的研究结果显示:106 例接受新辅助放化疗的肝门部胆管癌患者中,94 例获得手术机会,其中 18 例不适合肝移植;65 例行肝移植,其 1、5 年生存率分别为 91%和 76%,4 例死于移植相关并发症,11 例移植后 29 个月肿瘤复发。肿瘤复发高危因素包括:高龄、移植前 CA19-9>100 U/mL、移植等待时间过长、肿瘤分期、神经侵犯、肿瘤长径>2 cm。Darwish Murad 等^[15]报道 199 例经过新辅助治疗肝门部胆管癌患者的临床病理资料,其中 137 例成功施行肝移植,术后 1、2、5 年生存率分别为 91%、85%、71%。2019 年一项前瞻性研究纳入 18 例肝门部胆管癌和肝内胆管癌患者,其中 11 例由于疾病进展脱落;5 例行肝移植治疗患者中,术后 1 年生存率为 80%,3 例无病生存时间为 14.5~29.2 个月,1 例术后 12 个月淋巴结转移;2 例未行肝移植的患者确诊后平均 14.4 个月内死亡^[16]。上述研究结果显示:肝门部胆管癌新辅助治疗后肝移植患者生存时间长于新辅助治疗后行 R₀ 手术切除的患者。因此,笔者认为:对于放化疗降期治疗后符合肝移植指征的肝门部胆管癌患者,肝移植可使患者获得更长的生存时间。

3 肝门部胆管癌的光动力治疗

光动力治疗是一种局部治疗方法,由卟啉类化合物为主要成分的光敏剂通过静脉、口服或表面应用吸收后,集中于胆道肿瘤组织,通过特定波长光照射后,光动力反应诱导光化学作用产生单态氧和相邻生物大分子发生氧化反应,破坏和杀伤肿瘤细胞,进而发挥抑制肿瘤作用。光动力联合胆道内支架治疗肝门部胆管癌精确度高,不良反应小,更多应用于晚期不可切除肝门部胆管癌的姑息治疗。早期报道光动力治疗对肝门部胆管癌组织穿透力为 4.0~4.5 mm,对于体积较大的肿瘤效果欠佳。随着新型光敏剂的应用,其组织穿透力更深,作用时间缩短。早期研究结果显示:光动力联合胆道支架治疗晚期肝门部胆管癌平均生存时间为 3.2~18.6 个月,可以明显降低胆红素水平^[17]。2003 年德国研究者最早将光动力治疗用于肝门部胆管癌术前降期治疗,7 例初期评估无法切除的肝门部胆管癌(Bismuth II 型 1 例、Bismuth III 型 3 例、Bismuth IV 型 3 例),经过光动力治疗 6 周(3~44 周)后,7 例均行手术切除,其中 3 例行右半肝切除术,2 例行左半肝切除术,1 例行胰十二指肠切除术,1 例行肝移植^[18]。7 例患者

均实现 R₀ 切除,术后随访 16 个月(9~40 个月),1 例术后 1 年内肿瘤复发,83%的患者术后 1 年后肿瘤复发,5 例患者在随访截点时依然生存^[18]。7 例患者中,1 例术中出现轻微光毒性,其他患者未发生光动力治疗相关的严重不良反应^[18]。因此,笔者认为:新辅助光动力治疗可以抑制不可切除肝门部胆管癌的肿瘤生长,尤其是对位于胆管黏膜浅层 4 mm 内的肿瘤效果更好,而且不良反应轻微,临床实践证明安全、有效。2015 年,Wagner 等^[19]报道了该团队随访 15 年的长期预后结果,其研究结果显示:5 例行光动力治疗患者术后生存时间分别为 16、35、41、75、85 个月,1、3、5 年生存率分别为 86%、57%、43%,而同时期行 R₀ 根治术的肝门部胆管癌患者 1、3、5 年生存率分别为 74%、41%、29%。上述研究数据表明:肝门部胆管癌初期评估为不可切除,但是经过新辅助降期治疗后达到根治性手术切除或肝移植标准,术后依然可以获得良好预后;新辅助降期治疗与未经新辅助治疗组比较,前者生存时间更长。尤其是随着新型光敏剂的应用,对肿瘤穿透力更强,且不良反应轻微,光动力治疗在肝门部胆管癌新辅助治疗中将会发挥更大作用。

4 结语

根治性手术切除依然是肝门部胆管癌治疗的首选,对于肿瘤长径较小且基础肝脏功能较差不适合肝切除手术的患者施行肝移植手术可能获得更好的预后。对于初期由于肿瘤侵犯双侧胆管或血管等局部因素,无法根治性切除的患者新辅助降期治疗后行根治性切除,与直接手术切除的患者比较,前者可获得更长的生存时间,降低肿瘤复发率^[20]。目前,肝门部胆管癌的新辅助治疗多应用于术前降期治疗,治疗方案十分局限。单独运用化疗或放疗进行降期治疗效果有限,目前新辅助治疗的主要方式是以化疗联合放疗为主,化疗多以吉西他滨联合顺铂或 5-氟尿嘧啶为基础的方案。放疗多采用外照射治疗,但采用胆管内近距离照射有更高的精准度和更少的全身不良反应。光动力治疗是近年对肝门部胆管癌术前新辅助治疗的有益探索和尝试,目前有限的病例报道中,光动力治疗的降期效果确切。光动力治疗后患者行 R₀ 切除术,其后获得了比同期手术更好的远期生存。但光动力治疗的应用研究样本量较少,能开展的医学中心有限,既束缚了光动力治疗的应用,也限制了其多中心、大样本循证医学数据的获取。

靶向药物和免疫治疗是目前研究的焦点,但其在肝门部胆管癌新辅助治疗中的循证医学证据有限。这可能是将来研究者关注和研究方向。部分初期无法切除高选肝门部胆管癌患者,行新辅助降期治疗后,可获得根治性手术或肝移植的机会,可降低术后肿瘤复发率,延长患者生存时间。因此,该治疗方式可造福广大患者,是治疗手段的重大进步。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 倪传斗,宋春峰,杨明军,等.肝门部胆管癌外科治疗的预后影响因素分析[J].中华消化外科杂志,2019,18(1):83-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.
- [2] Blechacz B. Cholangiocarcinoma: current knowledge and new developments[J]. Gut Liver, 2017, 11(1):13-26. DOI: 10.5009/gnl15568.
- [3] 罗柳平,李建伟,曹利,等.腹腔镜肝切除术治疗肝内胆管癌的临床疗效[J].中华消化外科杂志,2019,18(2):169-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.012.
- [4] 胡海洁,靳艳文,林圻昕,等.肝门部胆管癌肿瘤直径及相关预后指标对患者预后的影响因素分析[J].中华消化外科杂志,2018,17(3):266-272. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.03.010.
- [5] 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(7): e0220527. DOI: 10.1371/journal.pone.0220527.
- [6] Eihun 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. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002574.
- [7] Grendar J, Grendarova P, Sinha R, et al. Neoadjuvant therapy for downstaging of locally advanced hilar cholangiocarcinoma: a systematic review[J]. HPB (Oxford), 2014, 16(4):297-303. DOI: 10.1111/hpb.12150.
- [8] McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Am J Surg, 1997, 174(6):605-608. DOI: 10.1016/s0002-9610(97)00203-1.
- [9] Jung JH, Lee HJ, Lee HS, et al. Benefit of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(18):3301-3308. DOI: 10.3748/wjg.v23.i18.3301.
- [10] Sumiyoshi T, Shima Y, Okabayashi T, et al. Chemoradiotherapy for initially unresectable locally advanced cholangiocarcinoma [J]. World J Surg, 2018, 42(9):2910-2918. DOI: 10.1007/s00268-018-4558-1.

- [11] Machairas N, Kostakis ID, Tsilimigras DI, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: a systematic review [J]. Transplant Rev (Orlando), 2020, 34(1):100516. DOI: 10.1016/j.tre.2019.100516.
- [12] Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma [J]. Am J Transplant, 2002, 2(8):774-779. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.20812.x.
- [13] De Vreede I, Steers JL, Burch PA, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma [J]. Liver Transpl, 2000, 6(3):309-316. DOI: 10.1053/lv.2000.6143.
- [14] Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma [J]. Transplantation, 2006, 82(12):1703-1707. DOI: 10.1097/01.tp.0000253551.43583.d1.
- [15] Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers [J]. Gastroenterology, 2012, 143(1):88-98.e3; quiz e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.008.
- [16] Wong M, Kim J, George B, et al. Downstaging locally advanced cholangiocarcinoma pre-liver transplantation: a prospective pilot study [J]. J Surg Res, 2019, 242:23-30. DOI: 10.1016/j.jss.2019.04.023.
- [17] Cheon YK. The role of photodynamic therapy for hilar cholangiocarcinoma [J]. Korean J Intern Med, 2010, 25(4):345-352. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.4.345.
- [18] Wiedmann M, Caca K, Berr F, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study [J]. Cancer, 2003, 97(11):2783-2790. DOI: 10.1002/cncr.11401.
- [19] Wagner A, Wiedmann M, Tannapfel A, et al. Neoadjuvant downstaging of hilar cholangiocarcinoma with photodynamic therapy - long-term outcome of a phase II pilot study [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11):26619-26628. DOI: 10.3390/ijms161125978.
- [20] 董家鸿,冯晓彬.精准外科时代的肝门部胆管癌治疗 [J].中华消化外科杂志, 2019, 18(4):307-310. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.003.

(收稿日期: 2020-12-10)

本文引用格式

尹大龙,刘连新.新辅助治疗在局部晚期肝门部胆管癌术前降期治疗中的应用价值 [J].中华消化外科杂志, 2020, 19(12):1253-1256. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201208-00771.

Yin Dalong, Liu Lianxin. Application value of neoadjuvant therapy in preoperative downstaging of locally advanced hilar cholangiocarcinoma [J]. Chin J Dig Surg, 2020, 19(12):1253-1256. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201208-00771.