

预防晚期肝内胆管细胞癌肝移植术后复发的三联疗法疗效报道

周林 杜国盛 朱志东 宋继勇 郑德华

【摘要】 目的 研究分析三联疗法预防晚期肝内胆管细胞癌肝移植术后复发的临床疗效。方法 回顾性分析 1 例晚期肝内胆管细胞癌肝移植术后临床及长期随访资料。术前诊断: 肝脏继发性多发胆管细胞癌、原发性胆管细胞癌术后, 行经典原位肝移植术。术后第 2 天开始口服他克莫司及吗替麦考酚酯, 1 周停用激素, 1 个月内逐渐撤出他克莫司由西罗莫司代替; 术后第 1 天开始胸腺肽 α -1 连续皮下注射 10 d, 1.6 mg/次, 1 次/d, 以后 2 次/周; 槐耳颗粒: 20 g/次, 3 次/d。术后长期维持。定期监测患者术后 AFP 水平, 排斥反应发生情况, 生存时间、复发时间, 记录分析诊疗经过及术后长期随访治疗。结果 患者术后 AFP 水平较术前(112.81 ng/ml) 相比明显降低, 术后 1 周、2 周、1 个月、3 个月、6 个月、1 年和 1.5 年定期测定 AFP 水平为 15.1 ng/ml、23.2 ng/ml、15.5 ng/ml、13.0 ng/ml、10.0 ng/ml、7.8 ng/ml 和 7.5 ng/ml, 长期维持在低水平状态, 术后 AFP 平均水平: (13.144 ± 5.472) ng/ml, $t = 3.798$, $P = 0.009$, 差异具有统计学意义。术后定期复查腹部超声, 移植肝血流正常, 胆管未见明显狭窄, 术后 3 个月、6 个月、1 年腹部超声及肝脏、肺脏 CT 均未发现肿瘤复发、转移迹象。结论 预防晚期肝内胆管细胞癌肝移植术后复发三联疗法, 可延长患者生存时间, 术后未出现明显排斥反应, 未出现肿瘤复发, AFP 较术前相比长期维持在低水平。

【关键词】 胆管肿瘤; 肝移植; 肿瘤复发; 局部; 综合疗法

Prevention of recurrence of end-stage intrahepatic cholangiocellular carcinoma after liver transplantation by triple therapy Zhou Lin^{1,2}, Du Guosheng², Zhu Zhidong², Song Jiyong², Zheng Dehua². ¹Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of PLA 100851, ²Department of Hepatobiliary Surgery, the 309th Hospital of PLA Institute of Organ Transplantation 100091
Corresponding author: Du Guosheng, Email: duguosheng@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical outcome of triple therapy in treating end-stage intrahepatic cholangiocellular carcinoma after liver transplantation. **Methods** A retrospective analysis was made for one patient with end-stage intrahepatic cholangiocellular carcinoma, who received classical orthotopic liver transplantation. Preoperative diagnosis was multiple secondary hepatic cholangiocellular carcinoma, and the patient had resection of primary hepatic cholangiocellular carcinoma. Tacrolimus and MMF was given orally day 2 after transplantation, hormone therapy was withdrawn in 1 week and tacrolimus was replaced by sirolimus in 1 month. On day 1, thymic peptide α -1 was given 1.6 mg/time per day by hypodermic injection for 10 days, then 2 times every week. Particles of Japanese pagodatree were given 20 g per time and 3 times per day. **Results** AFP was decreased after operation from 112.81 ng/ml (preoperatively) to 15.1 ng/ml, 23.2 ng/ml, 15.5 ng/ml, 13.0 ng/ml, 10.0 ng/ml, 7.8 ng/ml and 7.5 ng/ml, 1 week, 2 week, 1 month, 3 months, 6 months, 12 months and 18 months postoperation respectively, with an average of (13.144 ± 5.472) ng/ml ($t = 3.798$, $P = 0.009$). Abdominal ultrasound examination showed normal blood flow of graft without stenosis of the bile duct 3, 6, and 12 months after operation. There were no signs of recurrence and metastasis of the tumor. **Conclusions** The recurrence of end-stage intrahepatic cholangiocellular carcinoma after liver transplantation could be prevented by triple therapy. AFP was controlled at a low level in long term.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2014.01.013

基金项目: 首都临床特色应用研究基金项目(Z111107058811008)

作者单位: 100851 北京, 解放军总医院肝胆外科 [(2012 级硕士研究生(周林)); 解放军第 309 医院全军器官移植研究所肝胆外科(周林, 杜国盛, 朱志东, 宋继勇, 郑德华)]

通讯作者: 杜国盛, Email: duguosheng@medmail.com.cn

【Key words】 Bile duct neoplasms; Liver transplantation; Neoplasm recurrence, local;

Combined modality therapy

原发性晚期肝癌致残率、致死率高,危害严重,多数患者发现时已失去手术时机,即使可进行外科切除手术及肝移植的患者,也因术后高肿瘤复发率,直接缩短患者的生存时间,因而如何预防术后肿瘤的复发是目前困扰外科临床医师的难题;肝内胆管细胞癌在原发性肝癌中少见,但其恶性程度、复发率更高,让多数患者在术后早期出现复发并死亡。我院率先提出以西罗莫司联合胸腺肽 $\alpha-1$ 及槐耳颗粒三联疗法作为预防晚期肝癌肝移植术后复发的治疗手段,截止目前取得良好疗效,报道如下。

资料与方法

一、患者基本情况

患者女,72岁,因发现原发性肝内胆管细胞癌2年,行肝部分切除术后1年,术后病理提示“胆管细胞癌”,术后未进行常规放疗,再发肝脏多发占位性病变4个月入院。术前甲胎蛋白(AFP)检查为112.81 ng/ml,于2011年12月28日在全麻下行肝移植术(经典式),术中探查见:腹腔内未见明显腹腔积液,腹腔脏器浆膜层及韧带组织水肿明显,肝脏体积略缩小,表面呈结节样改变,质地较硬,肝脏右叶表面可见一巨大包块,贯穿脏面及膈面,大网膜与包块明显粘连,脾脏增大,探查下腹腔肠管未见异常。肝移植手术顺利,术后转ICU监护治疗,患者恢复良好,肝功恢复顺利,术后15 d出院,随访至今患者生存良好,术后未出现明显排斥反应,未出现肿瘤复发,AFP正常。影像学检查:术前腹部超声提示肝脏多发实性占位性病变,肝囊肿,胆囊体积缩小;术前腹部增强CT提示肝脏多发占位性病变,根据患者既往病史,考虑胆管细胞癌(肿瘤复发)见图1。术前PET-CT示肝脏多发占位性病变,考虑肿瘤复发,未发现远处转移。

术后病理:送检肝脏大小24.0 cm×14.0 cm×9.0 cm,附部分被膜,灰褐色,切面见灰白结节数枚,结合胆管癌病史,考虑为肝脏多灶性高-中分化胆管细胞癌,病灶最小为0.9 cm×0.9 cm×0.9 cm,最大为6.0 cm×4.0 cm×4.0 cm;肝门未见癌栓;慢性胆管炎。

二、免疫抑制及随访方案

术中甲强龙500 mg,术后小剂量甲强龙治疗,1周停药。术后2 d开始口服他克莫司1.5 mg/次,2次/d,吗替麦考酚酯0.5 g/次,1次/d,术后1个月逐渐撤出他克莫司由西罗莫司替代;术后第1天开始胸腺肽 $\alpha-1$ (Thymosin alpha 1, T $\alpha-1$)连续皮下注

射10 d,1.6 mg/次,1次/d,以后2次/周;槐耳颗粒:20 g/次,3次/d。术后长期维持。

术后监测指标:术后1周、2周、1个月、3个月、6个月、1年、1.5年定期测定AFP水平;定期检测血药浓度;定期复查腹部超声3个月/次,肺CT及腹部CT6个月/次。

三、统计学方法

采用SPSS13.0统计分析软件,AFP水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

结果

患者肝移植术后长期随访复查提示AFP水平较术前(112.81 ng/ml)相比明显降低,术后1周、2周、1个月、3个月、6个月、1年和1.5年定期测定AFP水平分别为15.1 ng/ml、23.2 ng/ml、15.5 ng/ml、13.0 ng/ml、10.0 ng/ml、7.8 ng/ml和7.5 ng/ml,长期维持在低水平状态,术后AFP平均水平(13.144 ± 5.472) ng/ml $t = 3.798$, $P = 0.009$ (我院检测AFP正常范围0~21 ng/ml),差异有统计学意义。术后定期复查腹部超声,移植肝血流正常,胆管未见明显狭窄,未发现肿瘤复发、转移迹象,术后6个月(图2)及1年腹部CT(图3)及肺CT(图4)提示患者肝脏及腹腔淋巴结、双肺部未出现肿瘤复发及转移征象。

讨论

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是指位于肝脏一级胆管以上的末梢胆管上皮细胞的恶性肿瘤,其发病率仅次于肝细胞癌,占肝脏原发恶性肿瘤的1.2%(国外)和5.0%(国内)左右^[1-2],占有胆管细胞癌的10.0%,近年来发病率在全世界范围内呈持续上升趋势^[3]。目前,根治性手术切除仍是ICC首选治疗方法,但因该病确诊时往往已处于晚期或存在严重的并发症,大部分患者只能选择非手术治疗,仅有12.0%~32.0%的患者有外科手术治疗机会,且ICC手术切除患者术后复发率高,长期疗效仍不理想,术后3年生存率低于30.0%~50.0%,5年生存率仅为17.4%~29.2%^[4-5]。本例患者首次发现肝内胆管细胞癌行部分肝切除术后仅1年,再次出现肝脏多发性肿瘤复发,且肿瘤发展较快。

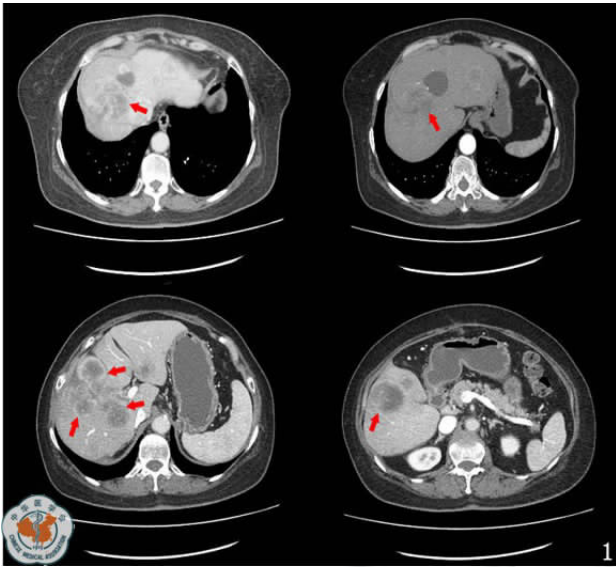


图1 患者术前腹部增强 CT: 肝脏多发占位性病变(小箭头所示部位) 依据患者既往病史, 考虑胆管细胞癌(肿瘤复发)

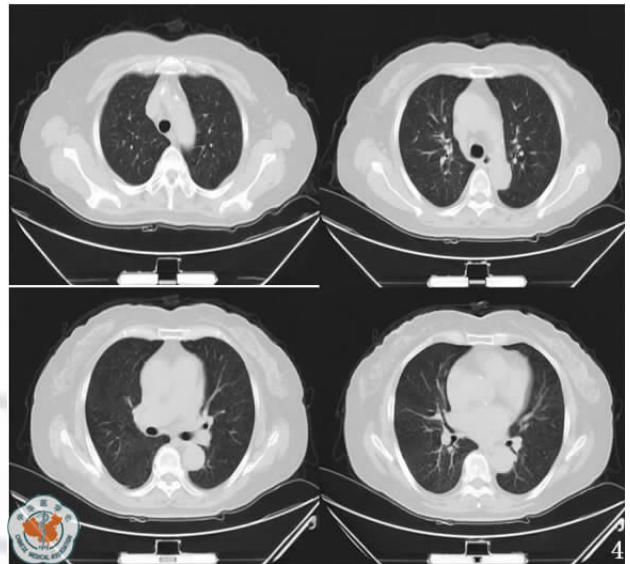
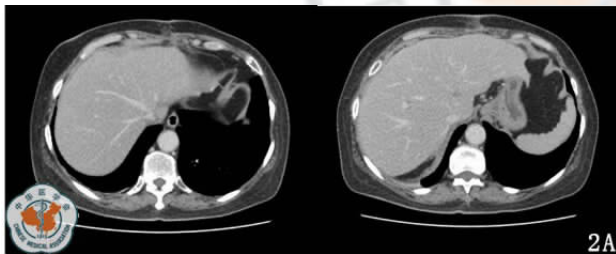
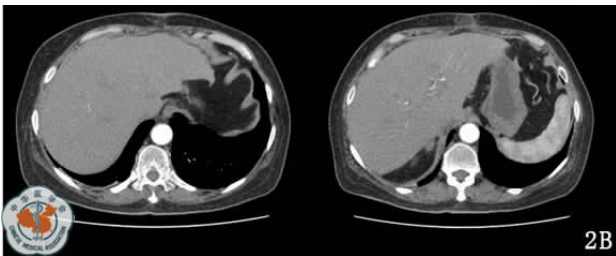


图4 肝移植术后1年肺部 CT 平扫: 扫描所及双肺未见明显异常, 及肿瘤转移征象。

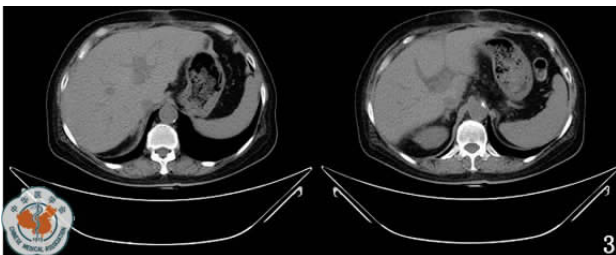


2A



2B

图2 肝移植术后6个月肝脏增强 CT: 肝移植术后改变, 移植肝图像未见明显异常, 未见肿瘤复发迹象。[A: 门脉期图像。B: 动脉期图像]



3

图3 肝移植术后1年肝脏 CT 平扫: 肝移植术后改变 移植肝图像未见明显异常, 未见肿瘤复发迹象。

西罗莫司是具有抗肿瘤效应的抗排异药物, 其抑制肿瘤的作用原理是通过减少血管内皮生长因子 (VEGF) 的生成, 阻断 VEGF 在血管内皮细胞内的信号通路, 抑制肝癌组织的血管新生及肿瘤内的微循环等, 从而抑制肝癌细胞增殖及移位^[6] 以及通过直接抑制肿瘤细胞生长并促进其凋亡发挥抗癌作用^[7]。

槐耳颗粒是临床常用的抗肿瘤药物, 兼具有免疫调节作用, 主要通过改善机体的免疫功能, 下调肿瘤患者 VEGF 的表达, 发挥抗肿瘤作用, 从而改善患者的预后生存, 延长患者的生存时间。孙学征等^[8] 研究提示: 对肝动脉化疗栓塞治疗后的中晚期肝癌患者, 槐耳颗粒可显著提高 CD3⁺、CD4⁺ 数量及 CD4⁺/CD8⁺ 比值等指标, 改善患者 T 细胞亚群功能, 提高机体免疫力, 增强患者对化疗药物的耐受。莫斌等^[9] 槐耳颗粒对肝癌肝移植患者, 尤其是针对中晚期肝癌肝移植患者, 能够明显改善肝癌肝移植患者的生存状况, 延长生存时间, 提高生存率。黄炜等^[10] 回顾性研究提示: 槐耳颗粒可以抑制肝癌肝移植患者术后的肿瘤复发、转移, 提高 2 年无瘤生存率; 且不增加肝癌肝移植患者排斥反应发生的风险。

胸腺肽 $\alpha-1$ 是由 28 个氨基酸组成的高活性人工合成小分子多肽, 不仅具有增加 CD4⁺ T 细胞的数量及 IL-7 的产量, 还可促进表达 CD4 的树突状细胞的分化并活化其标志分子, 并能促进 CD4⁺ T 细胞的表达并提高由 TNF- α 诱导的成熟标志分子的上调水平, 从而增强 T 细胞抗肿瘤作用^[11-12]。胸腺

肽 α -1 作为一种新型免疫调节剂已广泛用于各种疾病包括各种肿瘤的诊断和治疗^[13],其通过影响不同肿瘤细胞相关抗原表达与分化以及增强 MHC-I 型表面分子的表达,促进 T 细胞和 NK 细胞的成熟与分化^[13],从而提高肿瘤组织对宿主的免疫原性和增强机体对肿瘤细胞免疫应答能力^[14]。至于其为何在肝移植患者中无显著增加排斥反应机理,有待进一步研究及观察。

肝内胆管细胞癌在原发性肝癌中比较少见,且恶性程度较高,术后复发率较高。本例患者在第一次术后 1 年即出现肝内多发占位性病变,且无再手术切除的可能,术前多种影像学检查均提示患者处于肿瘤晚期,肝脏移植成为患者可选择的唯一有效治疗手段。术后根据我中心前瞻性临床试验取得的良好疗效,给予患者三联疗法预防肿瘤复发,随访至今,生存良好,已存活 20 个月,临床检查及检查为发现肿瘤复发,为晚期肝内胆管细胞癌肝移植术后肿瘤复发的治疗提供新的治疗思路及方法。但因数量少,有待进一步临床积累资料及观察随访。

参 考 文 献

- [1] Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, et al. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature [J]. *J Am Coll Surg* 2009, 208(1): 134-147.
- [2] 毕爱红, 贾勇士, 吴树强, 等. 肝内胆管细胞癌根治术的预后因素分析 [J]. *肿瘤学杂志* 2012, 18(10): 775-779.
- [3] 王小平. 肝内胆管细胞癌危险因素及发病机制研究展 [J]. *中国现代医生* 2012, 50(16): 75-77.
- [4] Shen WF, Zhong W, Xu F, et al. Clinicopathological and prognostic analysis of 429 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol* 2009, 15(47): 5976-5982.
- [5] Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, et al. Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011, 18(3): 443-452.
- [6] Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology* 2010, 51(4): 1237-1243.
- [7] Ma XM, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009, 10(5): 307-318.
- [8] 孙学征, 赵振华, 黄志坤, 等. 槐耳颗粒联合 TACE 对中晚期肝癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. *中国中医药科技* 2013, 20(1): 66.
- [9] 莫斌, 杨家印, 严律南, 等. 槐耳颗粒用于肝癌肝移植术后的临床观察 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2011, 42(5): 739-741.
- [10] 黄炜, 严律南, 吴泓, 等. 槐耳颗粒在肝癌肝移植患者术后临床应用价值的回顾性队列研究 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2010, 17(6): 547-551.
- [11] 曹治云, 陈旭征, 胡海霞, 等. 5-FU 联合胸腺肽对 H22 细胞皮下移植瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(11): 2165-2167.
- [12] 张兴虎, 万文辉, 钱晓明, 等. 胸腺肽 α 1 对高龄老年人免疫活性细胞及细胞因子的影响 [J]. *中华保健医学杂志* 2012, 14(1): 16-18.
- [13] 胡婷婷, 史健. 胸腺肽制剂在肿瘤非特异性免疫治疗中应用进展 [J]. *药品评价* 2012, 9(18): 16-19.
- [14] 肖凌, 余曦, 汪晓东, 等. 胸腺肽 α 1 在恶性肿瘤综合治疗中的应用现状 [J]. *西部医学* 2010, 22(3): 561-563.

(收稿日期: 2013-12-02)

周林, 杜国盛, 朱志东, 等. 预防晚期肝内胆管细胞癌肝移植术后复发的三联疗法疗效报道 [J/CD]. *中华普外科手术学杂志: 电子版* 2014, 8(1): 40-43.

中华普外学会