

结肠癌肝转移患者行肝移植术的临床探索

桑蝶¹, 马飞^{*2}, 王佳玉², 欧开萍¹, 吕剑虹¹, 李蕊¹, 林宥任¹, 陈洁¹

(1. 北京朝阳区三环肿瘤医院内科, 北京 100122; 2. 中国医学科学院肿瘤医院内科, 北京 100021)

【摘要】目的: 探讨结肠癌肝转移患者行肝移植术的临床可行性、疗效、术后化疗及靶向治疗的安全性。**方法:** 从1例结肠癌肝转移患者行肝移植的临床病例出发, 结合国内外文献报道, 分析结肠癌肝转移行肝移植术的临床可行性、适应证、术后全身治疗方案及安全性等相关问题。**结果:** 该例结肠癌患者术后2年余出现肝转移, 多程化疗和靶向治疗后, 肝转移瘤控制7年余, 出现肺转移, 并且肝转移进展, 导致肝功能衰竭, 接受同种异体肝移植手术, 术后恢复较好, 并采用免疫抑制治疗、靶向治疗和化疗, 疾病控制良好, 截止目前无进展生存已21个月, 肝功能良好。**结论:** 结肠癌肝转移并非是肝移植手术的绝对禁忌症, 肝移植术后的全身治疗安全可行, 但应避免用副反应大的药物且密切监测肝肾功能。

【关键词】 结肠癌; 肝转移; 肝移植; 化疗; 靶向治疗

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)02-0062-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.02.015

Clinical research of liver transplantation in patients with liver metastases from colon cancer

SANG Die¹, MA Fei^{*2}, WANG jia-yu², OU Kai-ping¹, LV Jian-hong¹, LI Rui¹, LIN You-ren¹, CHEN Jie¹

(1. Department of Internal Medicine, Beijing San Huan Cancer Hospital Beijing 100122, China; 2. Chinese Academy of Medical Sciences Cancer Hospital, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective: To discuss the clinical feasibility, efficacy, postoperative chemotherapy, and safety of targeted therapy of liver transplantation in patients with liver metastases from colon cancer. **Methods:** Combining with domestic and foreign literatures, a clinical case of Orthotopic liver transplantation in colorectal cancer patient with liver metastasis was investigated. The clinical feasibility, adaptability, postoperative systemic treatment options, security, and other related issues on liver transplantation in patients with liver metastases from colon cancer were analyzed. **Results:** Liver metastasis of the patient with colon cancer occurred more than two years after received the surgery. With multiple chemotherapy and targeted therapy, liver metastasis tumor was in control for over seven years. Then pulmonary metastasis and liver metastasis progressed, which led to liver failure. The patient received allogeneic liver transplantation with good postoperative recovery. Immunosuppression therapy, chemotherapy, and targeted therapy were adopted after the surgery. The disease was well controlled, and up to now, there was 21-month progression-free survival with liver functions well. **Conclusion:** Liver metastases from colon cancer was not the absolute contraindication in liver transplantation. Systemic treatments after liver transplantation were safe and feasible, but the medications with strong side effects should be avoided, and the liver and kidney function should be closely monitored.

【Keywords】 colorectal cancer; liver metastasis; liver transplantation; Chemotherapy; targeted therapy

Duke's C期结肠癌整体预后不佳, 根治术后总的5年生存率在30%以下^[1]。肝转移是结直肠癌病人最主要的不良预后因素之一, 有40%~50%的结直肠癌病人在疾病发展过程中将会发生肝转移。未经治疗的结直肠癌肝转移病人中位生存期仅

为6~12个月^[2]。本院有一结肠癌病例经综合治疗已存活近12年, 肝转移后9年, 并且在病情进展情况下行肝移植手术, 截至目前已经术后无进展生存21个月。这个病例, 除了体现出肿瘤综合治疗的价值, 更主要的是把肝转移瘤肝移植这一临床难题, 呈现

【作者简介】 桑蝶, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肿瘤内科治疗, 电话: (010)67475557-238, E-mail: sangdie0123@126.com

【通讯作者】 *马飞, 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤内科治疗, 电话: (010)67475557-238, E-mail: mafei2011@139.com

在大家面前, 值得我们广泛而深入地思考与讨论。

1 病例资料

患者, 男, 53岁, 2003年2月末因排便异常行结肠镜检查诊断为结肠癌, 术前腹部CT未见肝转移, 于2003年3月在我院行结肠癌根治术, 术后病理: 结肠中分化腺癌, 肿瘤侵透肠壁全层达肠周脂肪, 肠周淋巴结转移6/36, 切缘净, 无神经血管侵犯, 无脉管瘤栓。术后1个月开始行辅助化疗, 奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙, 21d重复方案, 共完成6周期。末次化疗时间为2003年8月。2005年12月复查诊断肝多发转移瘤。之后依次给予化疗, 方案如下: 奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案, 疗效评价稳定(SD)。伊立替康+卡培他滨, 疗效评价SD, 肝脏局部 γ -刀治疗7次。2007年9月肝转移瘤复发, 行KRAS基因检查为野生型, 给予西妥昔单抗+伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案治疗, 疗效评价SD。贝伐珠单抗+伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案治疗, 疗效评价微效(MR), 化疗间联合肝脏局部微波治疗。2009年12月诊断新发现肝转移瘤。2009年12月至2013年3月给予替吉奥单药治疗, 80mg, *po bid*, 连用4周, 停2周, 病情缓解3年余。2013年3月肝转移瘤明显进展, 并新发肺部转移瘤为单发结节约1.5cm, 肿瘤标志物CEA升高。此时患者皮肤及巩膜黄染, 肝功能进行性恶化, 保肝退黄药物治疗无效, 并接受血浆置换, 但胆红素仍进行性升高。直接胆红素最高达 $509 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (高于正常上限59倍), 总胆红素 $805 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (高于正常上限40倍), 尿胆红素++++, 尿胆原+, 临床出现神志改变, 呈现肝功能衰竭表现。为挽救生命, 患者于2013年4月行异体肝移植手术, 手术顺利, 术后口服他克莫司和西罗莫司抗排异治疗, 胆红素逐渐恢复正常。术后行奥沙利铂+尼妥珠单抗每周方案治疗, 21d重复方案, 完成4周期, 患者耐受性良好, 治疗中出现I度白细胞下降, 无明显神经毒性及肝功能损伤。化疗后复查血癌胚抗原(CEA)较化疗前下降, 肺部转移瘤缩小。4周期化疗后用尼妥珠单抗(每周200mg)维持治疗至2005年1月, 目前移植肝未出现肿瘤情况, 肺部结节大致同前, 临床疗效评价SD, 肿瘤无进展征象。

2 文献回顾与讨论

肝移植手术, 目前已成为终末期肝病的最佳治疗手段, 我国肝移植术自开展以来, 患者术后生存率及存活时间都有了极大提高, 尤其是肝癌肝移植患者, 有较多长期生存的报道。目前国内肝移植的适应证主要包括^[3] ①终末期肝硬化是目前首要的适应证, 包括原发性胆汁性肝硬化、坏死后性肝硬化和原发性硬化性胆管炎所致的肝硬化; ②急性或亚急性肝功能衰竭; ③先天性胆道闭锁; ④先天性肝代谢障碍, 包括肝豆状核变性(Wilson病)、酪氨酸血症、神经髓鞘磷脂蓄积症、半乳糖血症、糖原蓄积症、苯丙酮酸尿等; ⑤Budd-Chiari综合征; ⑥初次肝移植失活。另外, 部分肝脏恶性肿瘤也是肝移植手术指征, 其中主要包括: ①恶性程度较低的中晚期肝癌, 如纤维板层癌、肝门胆管癌, 甲胎蛋白阴性癌; ②意外癌, 即术前诊断为良性终末期肝病者在做肝移植时发现合并早期肝癌; ③伴有肝硬化的早期肝癌。

肝移植的禁忌证^[3] 主要包括: ①肝癌已有腹腔内或其他远处转移; ②明显的感染或活动性结核; ③合并其他重要器官功能不全, 不能耐受手术。由此可见, 该院以上病例资料为结肠癌肝转移瘤患者, 理论上并不是肝移植的适应证, 尤其患者还合并肺转移, 这样的病例甚至理论上应该为肝移植的禁忌证。但此病例在多次治疗后出现肿瘤进展, 并呈现肝衰竭表现, 在其他治疗手段均无效的情况下, 患者随时面临生命危险, 果断采取肝移植手术, 使患者在绝境中重获新的生机, 现移植术后21个月, 患者精神、身体状况均良好, 全身无新发转移瘤, 移植肝功能正常, 无排异反应, 一直在正常工作。可见该患者生存期得到了显著延长, 生活质量也明显改善。

肝移植术具有彻底根治肿瘤的同时又治愈肝硬化的特点, 成为许多原发性肝癌唯一的治疗选择^[4-5]。针对非原发性肝癌行肝移植手术, 截至目前文献回顾, 国内外仅有几例个案报道^[6-9]。1例胃癌肝转移, 2例肠癌肝转移, 均行胃肠肿瘤根治联合肝移植; 3例壶腹周围癌肝转移, 行胰十二指肠根治术联合肝移植。这些个案报道均提示, 原发灶手术联合肝移植术, 为晚期肿瘤患者带来了新的生存希望, 但远期疗效有待进一步观察, 而且对手术条件和技术要求极高, 目前尚不具备广泛开展的条件。

对于结肠癌合并肝转移的患者, 随着对其生物

学特征认识的逐步深入, 外科治疗理念的不断更新, 以及多学科综合治疗模式的进一步完善, 整体疗效有了显著提高, 尚无明确指南将这类患者归为肝移植的适应证或禁忌证。Dueland 等^[10]对 6 例结肠癌肝转移患者行结肠癌根治术 + 肝移植手术, 中位总生存时间 (OS) 为 41 个月, 5 年 OS 44%。虽然目前相关的病例及文献报道仍较少, 但从本次报道的病例及其他个案报道, 肝转移瘤并不一定是肝移植术的绝对禁忌证。今后应征集更多病例, 通过基础研究, 设计合理的临床试验, 明确肝移植术在该类人群中的适用指征, 争取为部分肝转移患者争取更好的预后。

另一方面, 肝移植也为后继的抗排斥治疗和抗肿瘤治疗带来一定困难, 两者之间可能存在一定的相互影响, 制约了肿瘤肝移植的临床应用。理论上讲, 肝移植术能够将整个肝一并切除, 消除肝肿瘤多中心性发生和肝内微转移隐患, 达到常规肝叶切除术所不能实现的根治性目的, 与化疗、介入等治疗相比较, 至少对于肝原发恶性肿瘤是更加有效的。然而在临床实践中, 进展期肝癌肝移植术后 1 年肿瘤复发率为 30%~60%, 5 年生存率不到 30%^[11-12]。因此, 如何控制移植术后肿瘤复发, 以提高患者长期生存至关重要。

移植患者术后需服用免疫抑制剂, 在肝移植的开始阶段, 皮质激素和硫唑嘌呤是任何免疫抑制方案的主要组成药物^[13], 随着神经钙蛋白抑制剂和其他药物如霉酚酸酯, 西罗莫司等的出现, 可供选择的药物增加, 用来控制排斥, 使机体免疫耐受。然而免疫抑制剂中特别是类固醇类可以促进肝癌细胞的倍增, 且化疗药物会进一步抑制免疫功能, 影响抗排斥治疗的量效关系。因此, 合理安排抗排斥和抗肿瘤治疗, 是目前面临的临床难题。该类患者的化疗, 安全性尤为重要, 尤其在化疗药物及其剂量上要加以权衡, 避免选择副作用较大的药物, 并注意作好化疗期间的支持治疗, 以不同程度地减轻病人痛苦、缓解病情、提高生存质量。

多项研究^[14-16]表明, 肝癌肝移植的术后化疗可改善生存。新近一项回顾性临床研究中, 58 例进展期原发性肝癌合并肝硬化患者接受肝移植手术, 其中 32 例仅单纯手术, 术后未进行化疗; 其余 26 例术后进行了辅助化疗, 采用奥沙利铂联合氟尿嘧啶 - 亚叶酸钙方案, 共 6 周期。结果化疗患

者术后 3 年的生存率为 78.8%, 未化疗患者术后 3 年的生存率为 53.6%。化疗不良反应以骨髓抑制为主, 无 1 例出现排异反应以及发生与治疗相关的死亡及感染, 无 1 例患者因化疗毒副作用中断化疗。由此可见肝移植术后的辅助化疗是安全可行的, 生存率较未行化疗延长, 在一定程度上可以改善患者的预后。但是, 目前文献主要为原发性肝癌移植术后辅助化疗的资料, 那么继发性肝癌移植术后的化疗方案, 以及与抗排异药的配合, 仍需更多的经验积累和临床研究。关于结肠癌晚期的靶向治疗, KRAS 基因野生型的患者, 给予西妥昔单抗或尼妥珠单抗联合化疗或靶向药物维持治疗可以改善生存, 而且毒副作用较轻, 此患者移植术后用尼妥珠单抗维持治疗已 20 个月, 无明显副作用, 临床可接受, 目前肺转移瘤病情稳定, 移植肝无异常。目前抗体类药物在器官移植抗肿瘤等领域取得了确切疗效^[17]。但由于抗体类药物存在免疫原性等问题, 长期安全性仍需要临床进一步观察研究。

总之, 通过该例结肠癌肝转移瘤患者的多学科综合治疗模式, 可以明显看到患者从治疗中的获益, 显著延长患者生存期、提高生活质量。针对继发性 - 肝恶性肿瘤肝移植, 技术上可行, 但需严格挑选病例, 移植术后辅助化疗安全可行, 但应避免用副反应大的药物且密切监测肝肾功能。

【参考文献】

- [1] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 498-499.
- [2] 蔡建强, 毕新宇, 李原. 结直肠癌肝转移外科治疗策略 [J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33 (8): 628-630.
- [3] 杨继武, 尹光芬, 谭云波, 等. 肝移植现状及术后并发症防治 [J]. 大理学院学报, 2005, 5(4): 86-88.
- [4] Cillo U, Vitale A, Volk M L, et al. The survival benefit of liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients [J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(9): 642-649.
- [5] Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present and future) [J]. J Gastroenterol, 2008, 43(1): 18-26.
- [6] 宋新明, 詹文华, 汪建平, 等. 胃肠肿瘤根治联合肝移植术治疗晚期胃肠肿瘤并肝脏广泛转移 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2005, 8(5): 419-421.
- [7] 彭承宏, 沈柏用, 邓侠兴, 等. 壶腹部周围癌肝转移行胰十二

(下转 87 页)