

混合型肝癌的规范诊疗

杨思妹¹, 蔡雨龙²

¹四川大学华西天府医院普外一科(肝胆胰血管外科), 四川省成都市 610000; ²四川大学华西医院普外科胆道外科病房, 四川省成都市 610041

摘要: 混合型肝癌是肝脏原发肿瘤中一种少见的类型, 根据报道其发生率大约占比为0.4–14%。该肿瘤内兼具肝细胞癌和肝内胆管癌的成分, 临床表现不具有特异性, 术前较难明确诊断, 手术是目前最有效的治疗方式。本文结合近年来研究进展, 对混合型肝癌的诊断、治疗以及预后进行了综述。

关键词: 混合型肝癌, 诊断, 治疗, 预后

Standardized diagnosis and treatment of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma liver cancer

Sishu Yang¹, Yulong Cai²

¹Department of General Surgery 1, West China Tianfu Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China; ²Division of Biliary Tract Surgery, Department of General Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma is a rare subtype of primary liver cancer, with as reported incidence between 0.4–14%. The tumor exhibits both hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma two components. The clinical manifestations are not specific, and it is difficult to make a clear diagnosis before surgery. In this review, we concluded the development of diagnosis, treatment and prognosis about combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the recent literatures.

Keywords: combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, diagnosis, treatment, prognosis

1. 引言

混合型肝癌属于原发性肝癌中的一种特殊类型, 同时具有肝细胞癌和肝内胆管癌的分化特点, 发病率较低, 在肝脏肿瘤中占比一般小于5%⁽¹⁾。目前并无针对混合性肝癌的指南发布, 既往对该疾病的诊疗, 主要参考的治疗原则仍然以肝细胞癌和肝内胆管癌为主。近年来, 混合型肝癌的发病率不断上升, 随着进一步深入的研究, 关于混合型肝癌的分类、临床特点、治疗及预后都有了更多新的认识。本文结合了目前的研究和进展, 总结了目前对于混合型肝癌的规范诊疗流程(图1), 并对其中涉及的主要内容进行阐述。

2. 诊断

2.1. 临床表现

收稿日期: 2024-10-9; 修回日期: 2024-10-24

基金项目: 四川省科技计划资助, 编号2024NSFSC1936

通讯作者/Corresponding author: 蔡雨龙/Yulong Cai, E-mail: caiyulong@wchscu.cn

早期混合型肝癌患者大多无明显临床症状, 而中晚期患者可能伴有一些非特异性症状, 如腹胀、腹泻、食欲减退、乏力、体重减轻和低热等^(2,3), 随着肿瘤的进一步生长, 部分患者可能出现肝区的疼痛或可扪及上腹部肿物, 有的患者可能因肝功能衰竭或者肿瘤直接压迫或侵犯主要胆管形成癌栓而出现黄疸。

2.2. 肿瘤标志物

由于混合型肝癌兼具肝细胞癌和肝内胆管癌的特性, 患者可能同时产生甲胎蛋白和糖类抗原19-9这两种血清标志物。当患者血清中这两种标志物均升高时, 强烈提示可能存在混合型肝癌, 尽管这种情况在患者中并不常见^(2,4)。

2.3. 影像学

超声检查可以显示肿瘤的大小、部位以及肝静脉或门静脉有无癌栓等, 同时具有无创伤、操作简便等优点, 适用于混合型肝癌的初筛。

CT检查具有较高的分辨率, 能明确肿瘤的位置、数目、大小以及与周围脏器和血管的关系, 能够辅助判断能否手术切除。混合型肝癌的CT表现具有一定的异质

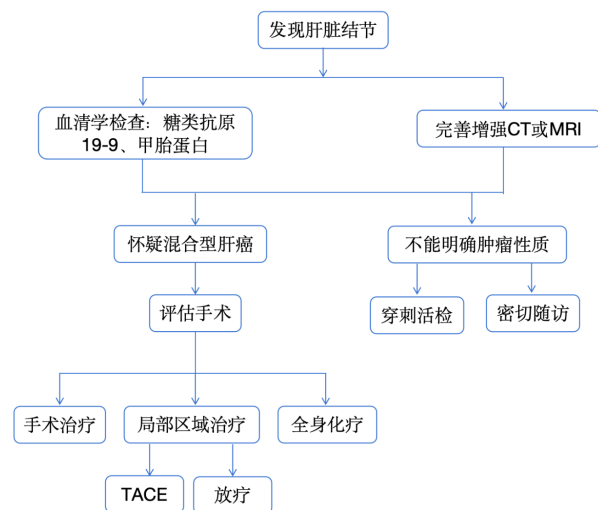


图1. 混合型肝癌诊断与治疗流程。

性。部分研究认为混合型肝癌的CT表现大致可分为三类：一类与肝细胞癌的表现相重叠，在增强CT上呈“快进快出”表现，即动脉期瘤内造影剂迅速充盈，病灶密度明显高于同层正常肝实质，门脉期瘤内造影剂迅速消退，病灶密度低于或等于同层正常肝实质；另一类则与肝内胆管癌的表现相重叠，动脉期肿瘤先出现边缘强化，逐渐呈向心性强化；而极少数肿瘤则在任何时期均不强化或出现一个区域呈现快进快出的强化方式而另一个区域呈现延迟强化^(5,6)。

MRI检查相较CT检查无放射性损害，对软组织的分辨力优于CT，能获得横断面、冠状面和矢状面三种图像，可便于外科医生更为立体地评估肿瘤与周围血管的位置关系，利于手术的安全实施。混合型肝癌在常规T1WI多表现为低信号，在T2WI多表现为不均匀的高信号，部分肿瘤有被膜回缩现象，部分可见假包膜。混合型肝癌的MRI表现也具有一定的异质性，由肿瘤内肝细胞癌和肝内胆管癌的比例和分布有关⁽⁷⁻⁹⁾。

2.4. 活检

术前使用肝穿刺活检来明确诊断存在较大争议，争议点包括活检结果的可靠性，以及是否应对影像学上显示不同特征的部分进行分别活检等⁽¹⁰⁾。目前对此类问题的研究较为有限，Gigante等人对21例混合型肝癌的患者进行回顾性研究发现，相比于单独进行影像学检查或肝穿刺活检，采用先影像学检查后肝穿刺活检的两步诊断策略可以提高诊断性能（灵敏度60%，特异性82%）⁽³⁾。

3. 治疗

相比于肝细胞癌和肝内胆管癌，对于混合型肝癌的治疗目前还未标准化。手术治疗是唯一有治愈可能的治疗措施。而对于不可切除的混合型肝癌，可根据患者的情况，制定个性化的综合治疗方案。

3.1. 可切除的混合型肝癌

手术治疗是有效的治疗方法。Garancini等人的研究发现，接受积极手术治疗的患者相对于非手术治疗者可以显著延长生存期⁽¹¹⁾。可切除的混合型肝癌，强调术前的充分评估可切除性。手术切除的目标是有足够的切缘和足够的残肝体积。对于切缘具体的大小目前还缺乏足够的研究，Ma等人研究发现切缘>1cm的患者预后更好⁽¹²⁾，而Song等人研究发现切缘<2cm的患者更差⁽¹³⁾。Agrawal等人研究发现接受大范围肝切除的患者5年生存率优于接受小范围肝切除的患者⁽¹⁴⁾。因此，在手术时应在尽可能保证残肝体积的同时保证一定的切缘距离。此外，关于是否应该同时进行淋巴结清扫也存在一定争议，目前淋巴结清扫对于预后的改善仍未得到证实⁽¹⁵⁻¹⁷⁾。但由于部分混合型肝癌的特点类似于肝内胆管癌，容易出现淋巴结转移，因此，部分研究推荐在肝切除的同时常规进行肝门淋巴结清扫⁽¹⁸⁾。

肝移植对于混合型肝癌的治疗价值目前仍存在较大争议。Garancini等人对SEER数据库中465名混合型肝癌患者研究发现相较于接受根治性切除的患者，肝移植并不能明显改善预后⁽¹¹⁾。Magistri等人对418例已报道的混合型肝癌患者的生存数据进行系统性回顾统计，接受肝移植治疗的患者平均无病生存期仅为7.97个月，而平均总体生存期也仅为11.7个月，相较于接受手术切除的患者预后无明显改善⁽¹⁹⁾。Gupta和Panjala等人的研究发现，在接受肝移植治疗的患者中，混合型肝癌患者的预后明显不如肝细胞癌患者，且复发率更高^(20,21)。因此部分学者认为应当将混合型肝癌视为肝移植的相对禁忌证。而Dageforde等人研究发现，对于符合米兰标准的混合型肝癌患者，接受肝移植治疗的预后明显优于接受手术治疗，且接受肝移植的混合型肝癌的患者总体生存率与接受肝移植的肝细胞癌的患者总体生存率相近⁽²²⁾，因此他们认为，对于符合米兰标准的混合型肝癌患者，应该被纳入肝移植的考虑范围之内。

3.2. 不可切除的混合型肝癌

对于不可切除的混合型肝癌，主要治疗方式包括局部的区域性治疗和全身化疗。

3.2.1. 区域性治疗

区域性治疗包括经导管动脉化疗栓塞术、放疗、经皮消融及肝动脉灌注泵等等，目前应用最多的是经导管动脉化疗栓塞术（TACE）。Kim等发现70%的以肝细胞癌成分为主的混合型肝癌患者对TACE治疗有较好的反应⁽²³⁾。Yoon和Na等人也发现术后复发患者接受TACE治疗可改善预后^(24,25)。

3.2.2. 放化疗及靶向治疗

目前对于不可切除的混合型肝癌患者进行全身化疗的研究较少。Salimon和Trikalinos等人研究认为吉西他滨联合铂类药物是目前对混合型肝癌最为有效的化疗方案^(26,27)。Kobayashi等人研究发现含铂类药物的化疗方案相比索拉非尼单药的效果更好⁽²⁸⁾。

鉴于基因检测的广泛应用，对混合型肝癌患者进行基

因检测,并根据结果选择相应的靶向治疗方案,已成为一种相对合理的方法。同时由于免疫治疗的发展,同步使用免疫治疗的选择也越来越多。随着临床研究的增多,相信不久能够出现比目前全身化疗方式更好的方案。

4. 预后相关因素

目前对于混合型肝癌的预后研究结果各不相同,目前报道的5年生存率从小于10-40%不等^(11,29-34),可能由于各研究纳入的患者数量较少,造成误差;另外,不同时期对混合型肝癌的分类标准存在差异,也造成了研究结果的不一致。总的来说,混合型肝癌患者的总体生存预后与肝内胆管癌相类似,明显差于肝细胞癌的患者^(30,35)。

主要与预后相关的因素包括肿瘤直径,有无卫星结节,淋巴结转移,侵犯门静脉,肿瘤分期,血清糖类抗原19-9水平,有无包膜形成,手术切缘大小等等。Song等人发现对于接受手术切除的患者,肿瘤直径>5cm或切缘<2cm预示着预后更差⁽¹³⁾。Wakizakad等人发现相较于肝细胞癌,混合型肝癌血管侵犯和淋巴结转移的发生率更高,因此预后也更差⁽³⁶⁾。Kim等人发现血清糖类抗原19-9水平越高,患者的总体生存期越差,提示肝内胆管癌的占比可能是决定混合型肝癌预后的关键因素之一,而TNM分期越晚的患者,无病生存期更短⁽²³⁾。

5. 总结和展望

混合型肝癌相对于其他类型的原发性肝癌预后较差,缺乏特异性的临床表现与影像学特点,术前诊断困难,提升术前诊断的准确率对于制定精细化的治疗策略与改善预后有着至关重要的作用。因此对于怀疑为混合型肝癌的患者,由于评估可切除性是治疗的关键步骤,因此以外科医生和影像科医生组成的多学科讨论,尤为重要⁽³⁷⁾。近年来,人工智能在对肿瘤患者的术前诊断方面扮演了重要角色,例如自动图像分析以及卷积神经网络等等,也为混合型肝癌患者术前通过影像学明确诊断提供了新的机会^(38,39)。除此之外,循环肿瘤细胞的检测近年来被用于肝细胞癌的术前诊断^(40,41),但目前在混合型肝癌方面还缺乏此类的研究,多种临床检测方法也为混合型肝癌的术前诊断带来了新的希望。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

1. Brunt E, Aishima S, Clavien PA, *et al.* cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatology*. 2018;68:113-126.
2. Li R, Yang D, Tang CL, *et al.* Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: Clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer*. 2016;16:158.
3. Gigante E, Ronot M, Bertin C, *et al.* Combining imaging

- and tumour biopsy improves the diagnosis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39:2386-2396.
4. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, *et al.* Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer*. 2002;94:2040-2046.
5. Choi YR, Chung JW, Yu MH, *et al.* Diagnostic accuracy of contrast-enhanced dynamic CT for small hypervascular hepatocellular carcinoma and assessment of dynamic enhancement patterns: Results of two-year follow-up using cone-beam CT hepatic arteriography. *PLoS One*. 2018;13:e0203940.
6. Sanada Y, Shiozaki S, Aoki H, *et al.* A clinical study of 11 cases of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma Assessment of enhancement patterns on dynamics computed tomography before resection. *Hepatol Res*. 2005;32:185-195.
7. de Campos RO, Semelka RC, Azevedo RM, *et al.* Combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma: Report of MR appearance in eleven patients. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:1139-1147.
8. Chi CT, Chau GY, Lee RC, *et al.* Radiological features and outcomes of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing surgical resection. *J Formos Med Assoc*. 2020;119:125-133.
9. Sammon J, Fischer S, Menezes R, *et al.* MRI features of combined hepatocellular- cholangiocarcinoma versus mass forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Imaging*. 2018;18:8.
10. Beaufre A, Calderaro J, Paradis V. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update. *J Hepatol*. 2021;74:1212-1224.
11. Garancini M, Goffredo P, Pagni F, Romano F, Roman S, Sosa JA, *et al.* Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: A population-level analysis of an uncommon primary liver tumor. *Liver Transpl*. 2014;20:952-959.
12. Ma KW, Chok KSH. Importance of surgical margin in the outcomes of hepatocholangiocarcinoma. *World J Hepatol*. 2017;9:635-641.
13. Song S, Moon HH, Lee S, *et al.* Comparison between resection and transplantation in combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Transplant Proc*. 2013;45:3041-3046.
14. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg*. 2011;253:656-665.
15. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, *et al.* Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg*. 2004;239:722-730; discussion 30-32.
16. Sasaki A, Kawano K, Aramaki M, *et al.* Clinicopathologic study of mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma: Modes of spreading and choice of surgical treatment by reference to macroscopic type. *J Surg Oncol*. 2001;76:37-46.
17. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, *et al.* The role of lymphadenectomy for liver tumors: Further considerations on the appropriateness of treatment strategy. *Ann Surg*. 2004;239:202-209.
18. Bagante F, Spolverato G, Weiss M, *et al.* Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: Impact of lymphadenectomy on peri-operative outcomes. *World J Surg*. 2018;42:2551-2560.
19. Magistri P, Tarantino G, Serra V, *et al.* Liver transplantation and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: Feasibility and outcomes. *Dig Liver Dis*. 2017;49:467-470.
20. Gupta R, Togashi J, Akamatsu N, *et al.* Impact of incidental/misdiagnosed intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular cholangiocarcinoma on the outcomes of liver transplantation: An institutional case series and literature review. *Surg Today*. 2017;47:908-917.
21. Panjala C, Senecal DL, Bridges MD, *et al.* The diagnostic

- conundrum and liver transplantation outcome for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Am J Transplant.* 2010;10:1263-1267.
22. Dageforde LA, Vachharajani N, Tabrizian P, *et al.* Multi-center analysis of liver transplantation for combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma liver tumors. *J Am Coll Surg.* 2021;232:361-371.
 23. Kim KH, Lee SG, Park EH, *et al.* Surgical treatments and prognoses of patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:623-629.
 24. Yoon YI, Hwang S, Lee YJ, *et al.* Postresection outcomes of combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma, Hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:411-420.
 25. Na SK, Choi GH, Lee HC, *et al.* The effectiveness of transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular-cholangiocarcinoma after resection. *PLoS One.* 2018;13:e0198138.
 26. Salimon M, Prieux-Klotz C, Tougeron D, *et al.* Gemcitabine plus platinum-based chemotherapy for first-line treatment of hepatocholangiocarcinoma: An AGEO French multicentre retrospective study. *Br J Cancer.* 2018;118:325-330.
 27. Trikalinos NA, Zhou A, Doyle MBM, *et al.* Systemic therapy for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: A single-institution experience. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:1193-1199.
 28. Kobayashi S, Terashima T, Shiba S, *et al.* Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for unresectable combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 2018;109:2549-2557.
 29. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:401-405.
 30. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, *et al.* Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: A clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33:283-287.
 31. Lee CH, Hsieh SY, Chang CJ, *et al.* Comparison of clinical characteristics of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and other primary liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:122-127.
 32. Chu KJ, Lu CD, Dong H, *et al.* Hepatitis B virus-related combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: Clinicopathological and prognostic analysis of 390 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:192-199.
 33. Vilchez V, Shah MB, Daily MF, *et al.* Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: An analysis of the UNOS database. *HPB (Oxford).* 2016;18:29-34.
 34. Groeschl RT, Turaga KK, Gamblin TC. Transplantation versus resection for patients with combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2013;107:608-612.
 35. Gera S, Ettl M, Acosta-Gonzalez G, *et al.* Clinical features, histology, and histogenesis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *World J Hepatol.* 2017;9:300-309.
 36. Wakizaka K, Yokoo H, Kamiyama T, *et al.* Clinical and pathological features of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma compared with other liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34:1074-1080.
 37. 师稳再, 吴田田. 打造肝癌“全程管理”新模式, 助力提高肝癌生存期. *医学新视角* 2024;1:215-216.
 38. Schmauch B, Romagnoni A, Pronier E, *et al.* A deep learning model to predict RNA-Seq expression of tumours from whole slide images. *Nat Commun.* 2020;11:3877.
 39. Saillard C, Schmauch B, Laifa O, *et al.* Predicting survival after hepatocellular carcinoma resection using deep learning on histological slides. *Hepatology.* 2020;72:2000-2013.
 40. Cui K, Ou Y, Shen Y, *et al.* Clinical value of circulating tumor cells for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC): A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e22242.
 41. Trevisan Franca de Lima L, Broszczak D, Zhang X, *et al.* The use of minimally invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1874:188451.
- 引用本文 / Article Citation:
- 杨思姝, 蔡雨龙. 混合型肝癌的规范诊疗. *医学新视角*. 2024;1(5):222-225. doi:10.5582/npjm.2024.01036
- Sishu Yang, Yulong Cai. Standardized diagnosis and treatment of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma liver cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(5):222-225. doi:10.5582/npjm.2024.01036