

肝外胆道肿瘤治疗的新进展

邵初晓, 吕昕亮

(丽水市中心医院, 浙江大学丽水医院, 温州医学院附属第五医院, 浙江 丽水 323000)

摘要:肝外胆道肿瘤是一种恶性程度较高、预后较差的肿瘤, 手术治疗是其唯一有治愈可能的治疗方法。根治性手术切除时常需联合血管或肝尾状叶切除及行区域淋巴结清扫, 姑息切除加术后辅助治疗也可延长患者的生存时间并提高生活质量。对重度黄疸或预计术后肝残余量不足患者, 术前行健侧胆道引流或病肝侧门静脉栓塞术, 可减少术后并发症。对不能手术切除或伴有转移的进展期胆管癌, 化疗、放疗、分子靶向药物、介入等治疗具有一定改善整体生存和生活质量的作用, 并可能获得二次手术机会。

关键词:胆管, 肝外; 肿瘤; 治疗

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)02-0109-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.02.B008

Progress in the Treatment of Extrahepatic Bile Duct Carcinoma

SHAO Chu-xiao, LV Xin-liang

(Lishui Center Hospital, Lishui Hospital of Zhejiang University, The 5th Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Lishui 323000, China)

Abstract: Extrahepatic biliary carcinoma is a highly malignant tumor with poor prognosis. Surgical treatment is the only potentially curative treatment. Radical resection often need to combine with vascular or caudate lobe of liver resection and regional lymph node dissection. Palliative resection and postoperative adjuvant therapy may prolong the survival time of patients and improve the quality of life. For the patients with severe jaundice or expected postoperative insufficient residual liver, preoperative contralateral biliary drainage or hepatic portal embolization may reduce postoperative complications. For patients with unresectable advanced bile duct cancer or complicated with metastasis, radiotherapy, chemotherapy, molecular targeted agents and interventional therapy may partly improve overall survival and quality of life, and might achieve opportunity for operation.

Subject words: bile duct, extrahepatic; neoplasms; treatment

胆道肿瘤(biliary tract cancer, BTC)系一组起源于胆管上皮的恶性肿瘤, 90% 以上为腺癌。平均发病年龄约为 50 岁, 男性发病率约为女性的 1.5 倍。在我国居消化道肿瘤发病的第 6 位。2010 年, 美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)发布的第 7 版 TNM 分期系统将肝外胆管癌分为肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCA)和远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, DCCA), 肝门部胆管癌占 50%~75%, 远端胆管癌占 25%~50%。

通讯作者: 邵初晓, 科主任, 主任医师, 硕士生导师, 硕士; 丽水市中心医院普外科, 浙江省丽水市括苍路 289 号(323000); E-mail: scx1818@126.com

收稿日期: 2014-05-30; **修回日期:** 2014-08-06

1 外科治疗

外科手术是唯一可治愈胆管癌的手段, 但确诊时仅有不足 1/3 的患者可行手术切除。对不能切除者, 新辅助化疗方案有可能使肿瘤降期, 增加根治性手术切除的机会。术前评估包括对患者进行全面的评价, 以确定是否能承受手术, 是否有转移病灶以及切除术后手术边缘能否保证没有癌细胞浸润^[1]。

1.1 肝门部胆管癌外治疗

1.1.1 手术切除

肝门胆管癌常沿胆管黏膜下向近侧胆管扩展, 侵犯高位胆管和肝实质, 易通过胆管累及肝实质。根治术的关键是将肿瘤无残留地完整切除(即 R0 切

除),术中应尽量行快速冰冻病理检查以提高R0切除率。可手术切除的肝门胆管癌大部分患者需行联合肝叶和尾状叶切以增加R0切除率。Kow等^[2]对127例分型为Bismuth III a型或III b型的患者观察发现,尾状叶切除组生存时间明显高于未切除组(64.3个月 vs 34.6个月)。目前联合肝叶及尾状叶切除肝门部胆管癌已被广泛接受。但对于Bismuth I型或II型肝门胆管癌,是否需联合行尾状叶切除尚存在争议。有报道单纯肝外胆管切除的局部复发率较高,该手术患者5年复发率高达80.8%,生存率为28%^[3]。也有报道Bismuth I型或II型的乳头型肝门部胆管癌患者行胆管肿瘤局部切除或联合肝切除术对生存率的影响没有明显差异^[4]。因此分化程度好的无明显尾状叶受侵犯患者,可考虑保留尾状叶。根据Bismuth不同分型其根治附加切除肝组织的范围:分化程度好,无明显淋巴结转移的I型患者仅行肝门区“骨骼化”清扫;II型及部分I型患者行侵犯肝组织切除加尾叶切除;III a型行右半肝或右三肝加尾叶切除;III b型行左半肝或左三肝加尾叶切除;IV型一般行右半肝或右三肝加尾叶切除。一般而言,对于不能R0切除而行R1切除时通过辅助化疗和(或)放疗后,患者的中位生存时间比非手术患者时间要长^[5]。

肝门胆管癌的淋巴结转移率较高,其中以胆管周围淋巴结转移最为常见,其次为门静脉周围和肝动脉周围淋巴结。淋巴结转移也是影响术后长期生存率的一个重要因素,根治性手术切除时必须行区域淋巴结清扫。淋巴结清扫范围应包括肝门区、肝十二指肠韧带、肝总动脉以及胰头后方周围的淋巴结、淋巴管和神经丛组织。有学者认为一旦出现腹腔干旁和肠系膜上动脉旁淋巴结转移者远期疗效差,不适宜扩大根治切除。

肝门部门静脉、肝动脉与胆管的关系紧密,肝门血管侵犯已经不是肝门部胆管癌根治性手术的绝对禁忌证。大样本的切除标本检测后发现,肿瘤对门静脉与肝动脉中的侵犯率分别达到88%和54%,提示联合切除的必要性^[6]。因此要保证根治性R0切除,则必须切除受累的血管。联合门静脉或肝动脉切除已成为有血管侵犯肿瘤的常规切除方式。有报道采用“不接触”技术,在扩大的右半肝切除术中,常规切除门静脉主干,可提高患者术后存活率^[7]。

1.1.2 术前减黄

术前是否应进行胆汁引流目前尚存争议。欧洲多中心研究发现术前减黄降低右半肝切除术后死亡率,增加左半肝切除术后死亡率^[8]。但减黄与否不影响术后整体死亡率。因此不推荐术前常规胆道引流,但对术前胆红素水平 $>200\mu\text{mol/L}$ 且须行大范围肝切除者,为了减少术后肝功能衰竭机率,建议行术前胆道引流。选择性胆道引流(selective biliary drainage, SBD)是肝门部胆管癌大部肝切除术前的首选胆道引流模式,即仅引流未来残肝的胆道,或引流包括未来残肝的一侧胆道,以保证预保留肝叶胆道的充分引流,有计划地增加预保留肝叶的功能^[9]。也有认为经过内镜下引流可减少肿瘤播散机会和炎症反应,经皮肝胆道穿刺引流增加腹膜播散机率^[10]。

1.1.3 门静脉栓塞术

近年来,门静脉栓塞术为预防扩大手术切除肝叶后肝残余量不足引起肝功能衰竭,成为一种有效的术前治疗方法。当在肝功能正常的患者中预期肝剩余体积少于总体积20%~25%时,或当肝功能异常的患者中预期肝剩余体积在40%或更少时,选择性地封闭即将被切除的肝脏门静脉分支后,残余的肝实质会出现代偿性增生肥大,以降低术后肝脏功能不全的概率^[11]。术前行健侧胆道引流使总胆红素降至 $85\mu\text{mol/L}$ 后,采用病肝侧门静脉栓塞术(选择性门静脉栓塞术 SPVE),促进健侧肝组织增生,2~3周后重新评估手术切除的安全性^[12]。一般可使健侧肝体积增加35%,全肝体积平均增加12%左右。

1.1.4 肝移植

肝移植主要应用于未伴发转移的无法切除的肝门胆管癌,可通过切除整个病肝来达到R0切除,再行肝移植。无法切除的无肝外转移的Bismuth I型和II型肝门胆管癌,特别是合并原发性硬化性胆管炎的患者,肝移植术后的5年生存率达72.0%^[13]。

1.2 远端胆管癌外科治疗

局限性的中段胆管癌可行肿瘤局部切除加肝十二指肠韧带“骨骼化”,中、下段胆管癌根治性的切除主要方式为胰十二指肠切除术,并辅以腹腔淋巴结清扫,R0切除率为70%~100%,切缘阴性者预后较好^[14]。如有局限性门静脉浸润,根据病例情况,可以进行门静脉合并切除,血管重建。近年来的病理研究发现,胆管癌更容易沿神经鞘侵犯转移,而且,胰周

腹腔神经丛成为胆管癌经常侵犯的部位,此时应考虑切除腹腔神经丛,同时进行周围淋巴结清扫,术后切除标本发现淋巴结和神经丛的转移。

2 内科治疗

2.1 化疗

对不能手术切除或伴有转移的进展期胆管癌,姑息化疗具有一定改善整体生存和生活质量的作用。氟尿嘧啶和吉西他滨两类药物目前公认对胆系肿瘤姑息化疗有效。以吉西他滨与铂类的联合治疗方案疗效相对确切、不良反应可控,为目前进展期胆道系统肿瘤的标准治疗方案。有报道吉西他滨联合铂类药物的方案,有效率为 27%~36%,中位生存期 12.8~15.4 个月^[15]。对不能切除的胆管癌,有学者公布的一项 II 期临床试验,30 例晚期胆道癌患者,接受西妥昔单抗+吉西他滨+奥沙利铂化疗 12 个周期,结果 9 例获得二次手术机会^[16]。

2.2 放疗

以往认为胆管癌对放疗不敏感,近年来,体部伽玛刀技术的发展,提高了胆管癌不可切除病变放疗的局部控制率,使放疗治疗晚期胆管癌的效果得到提高,对胆管癌具有重要的姑息治疗价值。

2.3 光动力疗法

对于大部分不适合手术切除或肝移植的胆管癌患者来说,近来有提议应用光动力疗法(PDT),该疗法的原理是静脉应用光敏感药物,这些药物可以优先聚积到肿瘤细胞中^[17],然后通过经皮或内镜用特殊波长的光照射肿瘤部位,选择性杀伤肿瘤细胞。光动力具有新辅助治疗装置的安全性和将肿瘤降期的可能性。Cheon 等^[18]对 232 例进展期肝门部胆管癌进行研究表明,PDT 治疗可延长金属支架通畅时间,PDT 联合支架比单纯支架治疗存活时间长。

2.4 分子靶向治疗

数种靶向阻断胆管癌发病机制主要信号通路的药物已批准用于临床试验,如表皮生长因子受体抑制剂(Cetuximab、Erlotinib 和 Gefitinib)、血管内皮生长因子抑制剂(Sorafenib、Bevacizumab)、Her-2 抑制剂(Trastuzumab、Lapatinib)以及 Raf 激酶抑制剂(Sorafenib)。有临床试验提示了西妥昔单抗联合化疗可能对胆系肿瘤治疗有一定积极效果,但仍需进一步

研究明确^[19]。

2.5 介入治疗

胆道梗阻而肿瘤不能切除的患者,PTCD 或者置入胆道支架可使胆管充分引流,缓解症状,有效改善患者生存质量。紫杉醇药物洗脱支架应用于恶性胆道梗阻安全有效。国内有学者研制应用胆管放射性粒子支架,即将放射性 I¹²⁵ 粒子置于特殊设计的胆道塑料支架上,使介入技术与腔内近距离放射治疗相结合,发挥两者的优势。

胆道系统肿瘤是一种恶性程度较高、预后较差的肿瘤,手术难度大、风险高,缺少有效的药物治疗,切缘阴性的手术切除仍是唯一有治愈可能的治疗方法。

参考文献:

- [1] Young AL, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in a new era: comparison among leading Eastern and Western centers, Leeds [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(4): 497-504.
- [2] Kow AW, Wook CD, Song SC, et al. Role of caudate lobectomy in type IIIa and IIIb hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution [J]. World J Surg, 2012, 36(5): 1112-1121.
- [3] Jang JY, Kim SW, Park DJ, et al. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection [J]. Ann Surg, 2005, 241(1): 77-84.
- [4] Ikeyama T, Nagino M, Oda K, et al. Surgical approach to Bismuth type I and II hilar cholangiocarcinomas: audit of 54 consecutive cases [J]. Ann Surg, 2007, 246 (6): 1052-1057.
- [5] Schiffman SC, Reuter NP, Mcmasters KM, et al. Over all survival peri-hilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy [J]. J Surg Oncol, 2011, 105(1): 91-96.
- [6] Nagino M, Nimura Y, Nishio H, et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases [J]. Ann Surg, 2010, 252(1): 115-123.
- [7] Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, et al. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma [J]. HPB (Oxford), 2014, 16(1): 56-61.
- [8] Gouma DJ. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma [J]. Br J Surg, 2013, 100(2): 274-283.

- [9] Jiang XQ, Cheng QB. Classification and surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma [J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2014, 21(3): 260–264. [姜小清, 程庆保. 肝门部胆管癌的分型及外科治疗[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, 21(3): 260–264.]
- [10] Paik WH, Loganathan N, Hwang JH. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: when and how? [J]. World Gastrointest Endosc, 2014, 6(3): 68–73.
- [11] Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival [J]. Br J Surg, 2013, 100(13): 1777–1783.
- [12] China Branch of International Institute of Hepatobiliary and Pancreatic, Hepatic Surgery Group of Surgery Branch of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of bile duct cancer-surgery expert consensus [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2014, 34(1): 1–5. [国际肝胆胰学会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 胆管癌诊断与治疗——外科专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(1): 1–5.]
- [13] Rea DJ, Rosen CB, Nagorney DM, et al. Transplantation for cholangiocarcinoma: when and for whom? [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2009, 18(2): 325–337.
- [14] Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Colina-Ruizdelgado F. Comorbidity negatively influences prognosis in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(42): 5279–5286.
- [15] Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers [J]. Oncologist, 2008, 13(4): 415–423.
- [16] Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(12): 1142–1148.
- [17] Kiesslich T, Wolkersdorfer G, Neureiter D, et al. Photodynamic therapy for non-resectable perihilar cholangiocarcinoma [J]. Photochem Photobiol Sci, 2009, 8(1): 23–30.
- [18] Cheon YK, Lee TY, Lee SM, et al. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma [J]. HPB (Oxford), 2012, 14(3): 185–193.
- [19] Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al. Massachusetts efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1): 48–54.

消化系肿瘤研究专题组稿专家邵钦树教授介绍



邵钦树, 外科学教授, 主任医师, 浙江省人民医院胃肠外科主任, 兰州大学第二临床学院特聘荣誉教授, 北京中医药大学特聘创新人才, 东阳花园田氏医院荣誉院长, 温州医科大学硕士生导师。

邵钦树教授目前为中华医学会浙江省外科分会常委、中国抗癌协会全国胃癌专业委员会委员、中国抗癌协会浙江省肝胆胰肿瘤专业委员会委员、日本胃癌协会会员、中国医师协会全国结直肠外科专业委员会委员、国际胃癌协会会员。担任《中华消化外科杂志》、《中华胃肠外科杂志》、《肿瘤学杂志》、《医院与医学》杂志编委。撰写并发表论文 70 余篇, 其中 SCI 9 篇。荣获浙江省医药卫生科技进步一等奖一项、二等奖两项、三等奖一项; 浙江省政府科技进步二等奖一项、三等奖二项。2011 年被评为浙江省十佳医生。目前自主创新的“胃体癌的精准根治术”已被都市快报、浙江在线、生活与健康报等多家媒体报道, 并且于 2014 年 10 月应第四届国际癌症科学大会组委会邀请在美国芝加哥作专题演讲。