

hormonal responses to general anaesthesia for caesarean delivery: a dose-response study[J]. Int J Obstet Anesth, 2012, 21(3): 222-229.

[37] Neumann MM, Davio MB, Macknet MR, et al. Dexmedetomidine for awake fiberoptic intubation in a parturient with spinal muscular atrophy type III for cesarean delivery[J]. Int J

Obstet Anesth, 2009, 18(4): 403-407.

[38] Uemura K, Shimazutsu K, McClaine RJ, et al. Maternal and preterm fetal sheep responses to dexmedetomidine [J]. Int J Obstet Anesth, 2012, 21(4): 339-347.

(收稿日期: 2012-11-28 修回日期: 2013-01-12)

· 综 述 ·

结直肠癌肝转移转化治疗研究进展

冉文华 综述, 王子卫[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016)

关键词: 结直肠肿瘤; 肝转移; 初始不可切除; 转化治疗; 肝叶切除; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.09.047

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)09-1069-04

结直肠癌是临床常见的恶性肿瘤, 其发病率居全球第 3 位^[1]。随着人口的老龄化和生活方式的演变, 世界结直肠癌的发病率以每年 2% 的速度递增, 而中国的增速则为 3.9%, 明显高于世界平均水平。肝脏是连接门静脉系统和腔静脉系统的桥梁, 因其血窦的血液滤过作用, 肝脏成为结直肠癌最先和最易侵及的器官。约 25% 的患者在初诊时即发现结直肠癌肝转移 (colorectal liver metastases, CRLM), 其余 25%~50% 的患者在后续治疗过程中最终发展为肝转移^[2], 肝转移是结直肠癌患者的首要死亡原因。近年来, CRLM 的多学科综合治疗 (multidisciplinary treatment, MDT) 理念已经成为国内外共识, 但手术切除转移灶仍是目前有望治愈 CRLM 的惟一手段^[3]。遗憾的是, 在目前的外科技术和可切除标准下, 仅有 10%~15% 的 CRLM 初始可切除, 其余肝转移灶为初始不可切除^[4]。因此, 如何促进初始不可切除 CRLM 转化为可切除, 是当前的研究热点。本文就转化治疗 (conversion therapy) 的概念、转化方法、研究进展进行综述。

1 转化治疗概念

Bismuth 等^[5]于 1996 年首先提出了转化化疗这一概念。他们对 330 例初始不可切除 CRLM 病例予以奥沙利铂+氟尿嘧啶 (Fluorouracil-5, 5-FU)/亚叶酸钙 (FOLFOX) 方案化疗, 结果有 16% (53 例) 转化为可切除, 获得了肝叶切除机会, 5 年生存率达 40%。转化治疗是转化化疗概念的延伸, 是指对潜在可切除的 CRLM 实施的, 促使这些病例转化为可切除的一系列治疗措施, 通常包括化疗 (或联合靶向治疗)、肝动脉灌注、门静脉栓塞/结扎、分期肝叶切除、射频消融等^[6]。转化治疗与新辅助治疗两个概念之间存在交集, 虽不能彻底区分, 但侧重点不同。新辅助治疗主要针对的是能够手术的病例, 目的是为了获得更好的局部控制和远期生存率。转化治疗只针对初始不可切除但具有潜在可切除性的病例, 目的是为了扭转疾病状态, 获得可切除性^[7]。

1.1 转化化疗 2000 年以来, 随着奥沙利铂和伊立替康的出现, FOLFOX 和伊立替康+5-FU/亚叶酸钙 (FOLFIRI) 逐渐成为结直肠癌的标准化疗方案。近年来又出现了奥沙利铂+卡培他滨 (XELOX) 和伊立替康+卡培他滨 (XELIRI) 方案。对初始不可切除 CRLM 病例, 以上两药方案均显示出较高的转化率。Masi 等^[8]对初始不可切除 CRLM 病例采用奥沙利铂+伊立替康+5-FU/亚叶酸钙 (FOLFOXIRI) 三药方案强化化疗, 报道称转化率达到了 19%。

近年来, 随着分子靶向药物联合化疗药物的引用, 初始不可切除 CRLM 的转化率得到了大幅度的提高。Van Cutsem 等^[9]研究显示, 西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案与单用 FOLFIRI 方案相比, 可提高肝转移灶根治性手术 (radical operation, RO) 切除率 (肿瘤切缘显微镜下阴性) 达 1 倍以上, 并显著延长患者的无进展生存期。Folprecht 等^[10]把 106 例初始不可切除 CRLM 病例随机分为两组, 分别予以西妥昔单抗+FOLFOX6 或西妥昔单抗+FOLFIRI 方案化疗, 两组肝切除率分别达到了 40% 和 38%, 其中 RO 切除率分别达到了 38% 和 30%。kras 基因和 braf 基因的状态是影响西妥昔单抗和帕尼单抗疗效的主要因素, 两者均只对 kras 基因和 braf 基因野生型的病例有效。braf 基因的突变只发生在 kras 基因野生型的病例中, 目前还没有发生在 kras 基因突变型中的报道。Di Nicolantonio 等^[11]报道, 在 kras 基因野生型的病例中, braf 基因的突变率为 14%。

Masi 等^[12]研究结果显示, 对于初始无法切除的转移性结直肠癌患者, FOLFIRI 方案治疗的缓解率为 34%, FOLFOXIRI 方案的缓解率为 60%, 而在 FOLFOXIRI 方案基础上联合贝伐单抗可将缓解率进一步提高至 77%。相应地, RO 切除率也分别从 6%、15% 提高至 26%。其中, 仅肝转移患者的 RO 切除率更是提高至 40%。由于贝伐单抗的抗血管生成作用, 理论上贝伐单抗的应用会影响切口愈合和肝脏再生^[13]。Riberio 等^[14]却得出了相反的结论, 研究认为应用贝伐单抗是安全的, 不仅提高了化疗有效率, 而且能保护肝脏免受化疗药物的损害。停用贝伐单抗 5 周后手术, 不会增加肝叶切除并发症和死亡率, 不影响肝脏再生^[15]。Hecht 等^[16]和 To 等^[17]研究表明, 抗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 这两类靶向药物同时应用无生物协同效应。因此, 不推荐组合应用两类靶向药物作为 CRLM 的一线治疗方案^[18]。

1.2 肝动脉灌注 (Hepatic arterial infusion, HAI) 与正常肝实质 75% 由门静脉供血不同, 肝脏转移性肿瘤 90%~100% 的血供来源于肝动脉, 这是 HAI 的理论基础。因此, HAI 在大幅度提高病灶局部药物浓度的同时, 减少了肝外器官对药物的吸收, 降低了化疗不良反应^[19]。HAI 最常用的药物是一种 5-FU 的类似物氟脲苷 (Floxuridine, FUDR), 它最大的优势是在肝脏的首过提取率可达 94%, 药物浓聚在肝脏发挥抗肿瘤作

用^[20]。有报道称 HAI 联合系统化疗对初始不可切除 CRLM 的病例或经系统化疗失败的病例,转化率达到 16%~18%^[21-22]。Kemeny 等^[23]对 49 例初始不可切除 CRLM 病例采用经肝动脉氟脲苷灌注化疗联合奥沙利铂、伊立替康系统化疗,其中 23 例(47%)转化为可切除。国内学者多在灌注的基础上加上肝动脉栓塞,称之为经导管动脉化疗栓塞(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE),亦能取得较好的转化效果。

1.3 门静脉栓塞/结扎(Portal vein embolization/ligation, PVE/L) 肝叶切除后残肝体积不足是影响 CRLM 切除率的重要因素,常见于需行右半肝切除或者右三肝切除的病例。为了避免肝叶切除术后肝衰竭,需术前增加残肝体积,常见的方法是病侧 PVE/L,这也是转化治疗的一个重要组成部分。此方法源于临床上观察到的一种现象,当门静脉的某一支被肿瘤侵犯形成癌栓后,对侧肝脏即出现代偿性肥大^[24]。PVE/L 后,通过 3~9 周的肝脏再生,对侧肝脏增加的体积可以达到肝脏总体积的 15%^[25]。

PVE 和 PVL 孰优孰劣曾经存在争议,最近一项关于 35 例患者的回顾性分析认为,这两种方法促进对侧肝脏再生的能力及转化率相似^[26]。左右肝门静脉交通支的形成是影响对侧肝脏再生体积和速度的重要因素,最近有文献报道采取 PVE/L 与肝脏原位劈离相结合的方式,阻止交通支的形成,增加肝脏再生的体积和速度,达到提高转化率和缩短手术间期的目的,值得临床借鉴^[27-28]。对侧门静脉血栓形成、门静脉高压、胆道出血、胆管炎、腹腔积液、一过性的肝功能损害是 PVE/L 的主要并发症,发生率约 10%^[29]。

1.4 分期肝叶切除(two-stage liver resection) 如果残肝也存在转移灶,仅仅行 PVE/L 是不够的,并且有加速残肝内肿瘤生长的风险,失去根治性手术的机会。针对这种情况,近年来有学者提出了更为激进的治疗方式,即分期肝叶切除方案。Adam 等^[30]于 2000 年首先报道了该方案用于治疗 13 例初始不可切除原发性肝脏肿瘤,后这一措施逐步应用于初始不可切除 CRLM 的治疗。

该方案最常见于 CRLM 需行右半肝或右三肝切除,同时左半肝或左外叶有转移灶的病例,通常包括两个步骤。第 1 步,先行原发肿瘤的根治性切除和残肝转移灶的局部切除,一般位于左半肝或者左外叶,并可同时行病侧 PVE/L。第 2 步,行残留转移灶所分布的右半肝或右三肝切除。第 1 次手术为二期彻底性手术创造了可能性,即通过分期手术这种迂回的推进方式,把初始不可切除 CRLM 病例转化为可切除。两次手术的间隔时间 2~14 个月不等,平均约为 4 个月,主要取决于残肝的再生速度、新辅助治疗手段及患者的总体状况^[31]。系统化疗并不影响残肝的再生,宜在第 1 次手术后 3 周进行,可预防残留病灶的快速生长导致转化失败。通过分期肝叶切除,初始不可切除 CRLM 病例的切除率分别达到了 66%、75%,3 年生存率为 35%、54%^[32-33]。

1.5 射频消融(Radiofrequency ablation, RFA) 如果残肝内有多发转移灶,或者残肝内转移灶靠近下腔静脉、左右门静脉分叉或三支肝静脉汇合处,手术处理困难,可以把分期肝叶切除中的病灶局部切除替换为 RFA,余步骤不变。RFA 的目的,是通过非手术方式为更为复杂的 CRLM 创造残肝内的无瘤环境,为二期手术打下基础。传统观念中完全没有切除可能性的病例,有望通过这种变通的、更为积极的转化治疗方案获得治愈的机会。病灶直径的大小是 RFA 的预后因素。多篇回顾性分析文章均认为,如果病灶直径小于 3 cm, RFA 后局部复发率和长期生存率与手术治疗无异^[34-35]。因此,只有准确地进行术前评估,严格掌握适应证,才能保证 RFA 的疗效。Ab-

dalla 等^[36]报道该方案的并发症发生率和死亡率与其他转化治疗方案相似。

1.6 “消失”病灶的处理 经过几个周期的化疗,转移灶一旦转化为可切除,需及时施行切除术。如果继续化疗,转移灶可能继续生长,再次成为不可切除病灶,错过根治性手术的“窗口期”^[37]。对化疗敏感的病例,转移灶可能出现影像学“消失”的情况,但这并不预示着病理学的完全缓解和治愈。对该类病例全部施行病灶切除后,病理检查发现 75% 的标本仍有癌组织残留^[38]。经过化疗后转移灶影像学“消失”的病例,全部未予以手术治疗,发现 1 年后有 23 例(74%)在原部位复发^[39]。因此,目前国内外文献均主张避免过度转化,在转移灶“消失”前及时手术。如果出现转移灶“消失”的情况,仍需行原病灶所在的肝段或者肝叶切除。对于部分“消失”的病灶,特别是多个转移灶和肝脏深部的转移灶,术者常常难以确定是否已经完全切除。针对这种情况,术中肝动脉置管,术后经导管化疗,可以避免 62% 的病灶复发^[40]。

2 结 论

CRLM 相对良好的生物学行为和化疗敏感性,加上肝脏特殊的再生能力和可塑性,给转化治疗留下了较大的空间。近年来, CRLM 的治疗理念发生了从基于“切除多少”到“保留多少”的根本性改变。转移灶的大小、数目,甚至出现肝外转移灶等指标不再成为手术禁忌证,而仅仅是 CRLM 的预后因素。实际临床工作中,需根据肿瘤的具体情况和各中心的软硬件条件,在 MDT 团队的指导下,选择合适的转化治疗手段,让更多初始不可切除 CRLM 患者获益。当然,新化疗药物和新靶向治疗药物的研发,多种治疗手段的优化组合及手术技术的进步,是未来努力的方向。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study[J]. Ann Oncol, 2009, 20(11): 1842-1847.
- [3] 倪俊声,周伟平. 结直肠癌肝转移外科治疗策略[J]. 肝胆外科杂志, 2011, 19(1): 67-69.
- [4] Andromanos N, Filippou D, Papadopoulos V, et al. New concepts in the therapeutic options of liver metastases from colorectal cancer[J]. J BUON, 2007, 12(4): 445-452.
- [5] Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Surg, 1996, 224(4): 509-520.
- [6] Cai GX, Cai SJ. Multi-modality treatment of colorectal liver metastases[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(1): 16-24.
- [7] Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases[J]. World J Surg Oncol, 2011, 9: 154.
- [8] Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases[J]. Ann Surg, 2009, 249(3): 420-425.
- [9] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal

- cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14):1408-1417.
- [10] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1):38-47.
- [11] Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(35):5705-5712.
- [12] Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9):845-852.
- [13] Tamandl D, Gruenberger B, Klinger M, et al. Liver resection remains a safe procedure after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab: a case-controlled study [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(1):124-130.
- [14] Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases [J]. *Cancer*, 2007, 110(12):2761-2767.
- [15] Mahfud M, Breitenstein S, El-Badry AM, et al. Impact of preoperative bevacizumab on complications after resection of colorectal liver metastases; case-matched control study [J]. *World J Surg*, 2010, 34(1):92-100.
- [16] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III B trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5):672-680.
- [17] Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(6):563-572.
- [18] Wang CC, Li J. An update on chemotherapy of colorectal liver metastases [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(1):25-33.
- [19] Power DG, Kemeny NE. The role of floxuridine in metastatic liver disease [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(5):1015-1025.
- [20] Wagman LD, Byun TE. Managing colorectal cancer liver metastases [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2009, 23(12):1063-1071.
- [21] Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases; a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):4881-4887.
- [22] Boige V, Malka D, Elias D, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(1):219-226.
- [23] Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21):3465-3471.
- [24] Coimbra FJ, Pires TC, Costa Junior WL, et al. Advances in the surgical treatment of colorectal liver metastases [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2011, 57(2):220-227.
- [25] Kokudo N, Tada K, Seki M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization [J]. *Hepatology*, 2001, 34(2):267-272.
- [26] Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(2):297-303.
- [27] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3):405-414.
- [28] de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method [J]. *World J Surg*, 2012, 36(1):125-128.
- [29] Di Stefano DR, de Baere T, Denys A, et al. Preoperative percutaneous portal vein embolization; evaluation of adverse events in 188 patients [J]. *Radiology*, 2005, 234(2):625-630.
- [30] Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors [J]. *Ann Surg*, 2000, 232(6):777-785.
- [31] Sharma S, Camci C, Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers; an update [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008, 15(6):570-580.
- [32] Popescu I, Alexandrescu S, Croitoru A, et al. Strategies to convert to resectability the initially unresectable colorectal liver metastases [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(91/92):739-744.
- [33] Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(6):1037-1051.
- [34] Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases [J]. *Am J Surg*, 2009, 197(6):728-736.
- [35] Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I, et al. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases; small size favorably predicts technique effectiveness and survival [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, 31(5):948-956.
- [36] Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases [J]. *Ann Surg*, 2004, 239(6):818-827.
- [37] Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases [J]. *Dig Surg*, 2009, 25(6):430-435.

- [38] Oldhafer KJ, Stavrou GA, Prause G, et al. How to operate a liver tumor you cannot see[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394(3):489-494.
- [39] Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3939-3945.
- [40] Elias D, Goere D, Boige V, et al. Outcome of posthepatec-

tomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(11):3188-3194.

(收稿日期:2012-10-12 修回日期:2012-12-28)

· 综 述 ·

肝门部胆管癌的诊治进展

汪华霖¹综述, 李炫飞², 龚建平^{2Δ} 审校

(1. 重庆市渝北区中医院普通外科 401120; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词:胆管肿瘤/外科学; 肝; 门静脉; 切除率; 综述

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.09.048

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)09-1072-03

肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCA)也称 Klatskin 肿瘤,是指位处于胆管分叉 2 cm 以内的胆管细胞癌。其解剖位置特殊,肿瘤易侵袭、浸润,手术处理难度很高。在几十年以前手术治疗只能达到缓解作用且普遍效果不佳,最近 20 年由于术前影像技术的进步和对肿瘤生长特性认识的加深,手术治疗效果有了明显的改善。现将肝门部胆管癌的诊治进展作一综述。

1 临床特征

1.1 流行病学 胆管细胞癌是仅次于肝细胞癌的肝脏第 2 原发肿瘤,其发病率逐年上升。在美国,每年有近 5 000 例的新发病例被检出,约占所有消化道肿瘤的 3%^[1]。胆管细胞癌中近 60%~70% 的位于肝门部,20%~30% 位于远端胆管,5%~10% 位于肝内。国际上目前已经确定的有关胆管癌的危险因素有原发性硬化胆管炎、肝吸虫感染、肝内胆管结石、二氧化钽照射、胆囊管囊肿。国内一份研究显示中国 HCCA 的主要危险因素为胆道结石(胆总管结石、肝内胆管结石、胆囊结石)和肝寄生虫病(胆道蛔虫、肝吸虫、肝血吸虫)^[2]。尽管有数据显示 HBV 和 HCV 感染与肝内胆管癌有密切关系,但是尚无确切证据证实^[3]。

1.2 病理特征 腺癌是 HCCA 最常见组织学亚型。HCCA 的形态学(病理学)分类包括三型:硬化型(70%)、结节型(20%)和乳头样型(<5%)。硬化型表现为胆管壁弥漫性环状增厚,结节型表现为沿胆管壁生长的不规则小结节,在早期就阻塞胆道引起黄疸;乳头样型主要在胆管黏膜表面生长,直到晚期才向管外浸润和转移,因此,其预后较好。胆管癌生长的特点是在肿块边缘有着广泛的上皮下浸润。有研究结果显示,显微镜下 HCCA 实际侵犯范围远超过肉眼所见肿瘤边缘,其超越距离在肝侧平均为 16.8 mm,在十二指肠侧平均为 6.5 mm^[4]。一般而言,HCCA 的血行播散少见而淋巴道转移常见,术后病理检查显示有 30%~50% 病例都有淋巴道转移。

2 术前诊断与分级

随着影像技术的发展,HCCA 可以多方式和多维度进行诊断与评估。腹部超声因其廉价、无创、能多切面追踪肝内外胆管走向,常作为 HCCA 的首选检查,它能判断胆管扩张,确认阻塞的部位,并且能排除胆囊结石。计算机断层扫描(computed tomography, CT)是诊断肝门部胆管癌最成熟、最有效的影像学检查方法,但其对肿瘤边界的显像仍存在不足。磁共振

胰胆管成像能无创地获得类似经内镜胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)和经皮肝穿刺胆管造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)检查一样完整、直观的胰胆管系统的三维图像,但鉴别良、恶性胆管梗阻的敏感性差。正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET)在发现隐藏的转移灶方面具独特性,可使近 30% 的胆管癌患者及时调整治疗措施。

HCCA 的分级方法有 3 种:(1)根据肿瘤解剖位置的 Bismuth-Corlette 分型;(2)基于组织病理表现的 AJCC 分期;(3)根据胆管和血管受累的范围的 Jarnagin 和 Blumgart T 分期。Bismuth-Corlette 分型作为最经典的手术分型广泛用于临床,其形象地描述了肿瘤的纵向侵犯范围,却忽略了肿瘤的横向浸润,目前多作为一个粗略的定位分型。美国抗癌协会的 TNM 分期多用于判断预后及术后随访,在术前分期意义不大。Jarnagin 和 Blumgart 提出的术前临床 T 分期是根据肿瘤沿胆管生长范围、门静脉侵犯和是否合并肝叶萎缩 3 个因素将肝门部胆管癌分为 4 期,对指导手术切除方式方面作用明显,但未考虑下列几个因素:肝动脉受累、淋巴结侵犯、远处转移。

HCCA 术前分级依托于影像资料,而影像检查仅提供部分证据和线索,在术中探查所见往往和术前影像表现不同。Rocha 等^[5]研究显示,术前诊断可以切除的患者在手术探查后确诊不能切除率高达 43%。因此,在术前判断肿瘤是否可切除时要慎重,一般认为影像学检查提示肝固有动脉长段受累和广泛的肝内或肝外转移是不可切除的指征,而仅有门静脉的侵犯及属可能切除,无门静脉和肝动脉受累属可切除。

3 术前准备

3.1 胆道引流 HCCA 患者就诊时往往伴有梗阻性黄疸,从理论上讲,术前减黄肯定能够改善高胆红素血症所致的全身多系统的功能状态,提高围术期的安全性;但是,目前的胆道引流手段本身所带来的并发症很大程度上抵消了减黄的功效。因此,对 HCCA 伴黄疸患者术前是否需要减黄和选择何种方法减黄一直备受争议。

目前,各医学中心大都根据自己的经验来使用减黄适用标准。有研究认为,是否行术前胆道引流的关键在于术后残余肝的体积。Laurent 等^[6]的适用标准为:预计术后残余肝体积(future liver remnant, FLR)/总肝体积(total liver volume, TLR)<40%,伴胆管炎、长期黄疸(大于 3 周以上)、营养不良