

- [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,而影像检查仅能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

和低蛋白血症的患者。Kennedy 等^[7]研究显示,术后残余肝体积/总肝体积大于 30% 的患者使用术前胆道引流作用不明显,这可能因为此类患者的肝脏体积相对较多,尚具有足够的代偿功能。有学者支持,在术前常规行胆道引流减黄,同时行拟切除肝叶的门静脉栓塞。国内学者大部分不倾向于常规胆道引流,一般认为对那些存在胆管炎、黄疸时间长、严重营养不良、胆红素大于 85 mol/L 以及需要大范围肝切除患者,术前减黄还是有利的。

术前胆道引流常用方式有两大类:经皮肝穿刺胆道引流和经内镜胆道引流(endoscopic biliary drainage, EBD),其中后者又分为内镜下经鼻胆管引流(endoscopic nasal biliary drainage, ENBD)和内镜胆道支架植入胆道引流。日本学者较为推崇 ENBD,因为其并发症相对较少。在欧洲和美国,ENBD 常作为首选,其优点创伤较小,但目前其引起并发症的报道渐渐增多,相当一部分患者只能转而行 PTCD^[8]。有研究者对 HCCA 术前减黄提出以下建议:(1)需要联合肝叶切除的患者行术前减黄;(2)需要行术前减黄的患者才行胆管造影;(3)拟保留侧肝叶行胆汁外引流是首选;(4)胆汁需要回输;(5)常规行胆汁细菌培养以指导抗菌药物的应用;(6)Bismuth Corlette 2-4 型患者不常规使用 ERCP 减黄;(7)ERCP 下放置的胆道支架必须每 15 d 更换 1 次;(8)待肝功能恢复后再行肝叶切除术。

3.2 门静脉栓塞 门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)通过选择性栓塞患侧肝段,使门静脉血流和各种肝细胞营养因子重新分布,导致患侧肝脏细胞凋亡和肝叶萎缩、健侧肝组织代偿增生,从而达到增加剩余肝脏体积和代偿功能,降低扩大肝切除术的手术风险,减少患者术后并发症和病死率。自 1986 年被用于临床以来,PVE 在使用方法、栓塞材料、评价指标方面尚处于探索阶段。

有研究认为,PVE 的适用指征为:术前肝功能正常患者预计 FLR/TLR<20%,肝功能不良患者 FLR/TLR<30%,肝硬化患者 FLR/TLR<40%^[9]。Yi 等^[10]倾向于更加宽泛的指标:术前肝功能正常患者预计 FLR/TLV<25%、肝功能损害者预计 FLR/TLV<50%。

目前,国际上有关 HCCA 术前行 PVE 的报道较少,在国内仅有上海东方肝胆医院的易滨等^[10]进行了成组报道,其对 16 例 HCCA 患者先行经皮肝穿胆道引流,再以不锈钢圈为材料行经皮经肝门静脉置管及分支栓塞,其中黄疸高者在 TB 降至 150 mol/L 以下时接受 PVE,在 PVE 后 2~3 周、CT 体积测定确认 FLR 充分增生、TB<85 mol/L 后,再施行大部肝切除术。手术成功率达 100%,术后 3 例(18%)出现并发症,分别为 1 例胆漏和 2 例钢圈移位。最终结果虽然显示 PVE 组和非 PVE 组的术后并发症发生率和死亡率无明显差别,但其为许多原本确定为不可手术切除的 HCCA 患者提供了治愈性切除的机会。随着技术和材料的改进,相信 PVE 会在临床得到更加广泛的应用。

4 外科治疗

4.1 外科手术例数与手术切除率 近年来公开发表的关于 HCCA 手术治疗的报道显示,HCCA 新发病例和手术切除率逐年上升,而且大部分集中在东亚地区,这表明其治疗有着较好的研究前景^[11-22]。HCCA 手术治疗外科手术切除率介于 29%~86% 之间,波动性很大,这与不同机构在患者选择、数据采集、术前影像技术上的不同有关,但也提示有相当一部分 HCCA 患者由于发现较晚、身体条件受限等因素而失去了手术切除的机会。

4.2 肝切除术与 R0 切除率 在过去 10 年里,大部肝切除术已成为 HCCA 手术切除的主流术式。由于 HCCA 呈多极生长,加之肝门区解剖结构复杂,局部肝切除通常难以难以达到

治愈性切除的效果。大部肝切除术能有效切除肿瘤纵向和横向浸润区域,若将其作为一种基础手术方式,能增加 R0 切除率、降低复发率、延迟无复发生存时间。许多研究报告表明,大部肝切除术后患者长期生存率显著高于单纯胆管切除术、限量肝切除和局部肝切除术的患者。近年来文献显示 HCCA 手术 R0 切除率介于 57%~92% 之间,明显高于以前的报道,这表明手术术式的改进有着较为积极的意义。

4.3 联合血管切除与重建 由于胆管分叉与入肝血管解剖位置过于靠近,HCCA 一旦发生很容易浸润肝门部血管。Nagino 等^[23]在手术切除的 HCCA 病理切片检查中发现,显微镜下肿瘤对门静脉与肝动脉中的侵犯率分别为 88% 和 54%。这表明,理论上 HCCA 手术对联合血管切除与重建的需求很高。以前,HCCA 侵犯门静脉和肝动脉一度被视为手术的禁忌证,但随着外科手术技术的进步,特别是肝移植技术的发展,现在在世界领先的医疗中心已能相当熟练地开展门静脉的切除与重建。许多研究表明,门静脉切除与重建患者手术并发症和死亡率与未联合门静脉切除者相当或稍偏高,但与以前不手术者相比,预后明显改善。因此,此项技术有向基层医院推广的趋势,但肝动脉的切除及重建则相对复杂,由于肝动脉管径细小,在手术操作过程中过分牵拉等都会损伤内膜,造成重建困难、术后血栓形成等,同时手术时间长、失血量大,都造成了其在临床上实行的难度较大。

4.4 肝尾叶切除 尾叶胆管在左右肝管汇合处附近汇入,但多汇入左肝管。这一解剖上的特点导致 40%~98% 的 HCCA 患者可见尾叶受累^[24]。有研究显示,附加尾叶切除后能减少肿瘤的复发和提高患者 5 年生存率^[25]。是否常规行尾叶切除目前尚存在争议,日本学者普遍推崇常规行尾叶切除联合肝叶切除术,其他机构则主要根据肿瘤的部位来决定是否行尾叶切除。

4.5 淋巴结清扫 HCCA 患者淋巴结转移常见且明显影响患者预后。Kitagawa 等^[26]研究发现,47% 的患者未见淋巴结受累,35% 的患者有局部淋巴结转移,17% 的患者有局部和主动脉旁淋巴结转移,5 年生存率在未受累者为 30%,在局部受累者为 15%,在局部和主动脉旁受累者为 12%。另外有研究显示肝十二指肠韧带外淋巴结转移患者的 5 年生存率仅为 0%~6%^[27]。因此,目前认为对于 HCCA 患者应常规行淋巴结清扫,若发现患者有肝十二指肠韧带外淋巴结转移,则提示预后较差。

4.6 术后结局 HCCA 术后 5 年生存率为 24%~42%。预示患者预后良好的因素有:阴性组织切缘、无淋巴结转移、T 分期属于早期、肿瘤分化良好、乳头样型肿瘤、较少神经浸润。其中,肿瘤完全切除且达到 R0 切除是外科医生的惟一可控因素,因而也是手术治疗的首要目标。

4.7 肝移植 原位肝移植能替换掉所有可能被肿瘤侵及的结构,如门静脉、肝管、萎缩的肝叶,特别是对于那些不能行常规手术切除的患者,全肝切除能达到 R0 切除,理论上在治疗胆管癌方面极具优势。然而,早期针对胆管癌开展原位肝移植的结果却令人失望。据美国辛辛那提移植肿瘤中心报道,其 207 例 HCCA 患者接受原位肝移植后 5 年生存率只有 28%,复发率高达 51%^[28]。因而,HCCA 曾一度被视为肝移植的禁忌证之一。近年来,美国梅奥诊所提出了自己独特的“Mayo 方案”,主要强调在行肝移植前,要对患者进行严格的挑选、术前分期和辅助治疗。据报道,在参加此组方案治疗的 38 例 HCCA 患者中,5 年生存率达到了 82%^[29]。但是,这种方法入选标准太过严苛、不具推广意义。目前,关于原位肝移植的价值尚处于探索中。

肝门部胆管癌是肝胆外科医生最难处理的疾病之一。目

前,外科治疗的核心在于达到治愈性切除,而这些又需要有较高的手术技术和大量经验才能实现。为追求更低的并发症发生率和更高的术后生存率,应该在术前诊断、患者评估、手术方式、辅助治疗等方面开展积极的探索,为临床准确诊断及有效治疗 HCCA 提供新的理论及技术支持。

参考文献:

- [1] Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma; 1990-2009[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(34): 4240-4262.
- [2] Cai WK, Sima H, Chen BD, et al. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma; a case-control study in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(2): 249-253.
- [3] Wu Y, Wang T, Ye S, et al. Detection of hepatitis B virus DNA in paraffin-embedded intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma tissue in the northern Chinese population[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(1): 56-61.
- [4] Kuang D, Wang GP. Hilar cholangiocarcinoma; pathology and tumor biology[J]. *Front Med China*, 2010, 4(4): 371-377.
- [5] Rocha FG, Matsuo K, Blumgart LH, et al. Hilar cholangiocarcinoma; the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4): 490-496.
- [6] Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage(Con) [J]. *HPB(Oxford)*, 2008, 10(2): 126-129.
- [7] Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma[J]. *HPB(Oxford)*, 2009, 11(5): 445-451.
- [8] Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(1): 119-125.
- [9] Anaya DA, Blazer DG, Abdalla EK. Strategies for resection using portal vein embolization; hepatocellular carcinoma and hilar cholangiocarcinoma[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2008, 25(2): 110-122.
- [10] Yi B, Xu AM, Lai EC, et al. Preoperative portal vein embolization for hilar cholangiocarcinoma--a comparative study[J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(104): 1341-1346.
- [11] van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor); extended resection is associated with improved survival[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(1): 65-71.
- [12] Cannon RM, Brock G, Buell JF. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma; experience improves resectability [J]. *HPB(Oxford)*, 2012, 14(2): 142-149.
- [13] Saxena A, Chua TC, Chu FC, et al. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma; a critical analysis of recurrence and survival[J]. *Am J Surg*, 2011, 202(3): 310-320.
- [14] Papoulas M, Lubezky N, Goykhman Y, et al. Contemporary surgical approach to hilar cholangiocarcinoma[J]. *Isr Med Assoc J*, 2011, 13(2): 99-103.
- [15] Hemming AW, Mekeel K, Khanna A, et al. Portal vein resection in management of hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(4): 604-613.
- [16] Miyazaki M, Kimura F, Shimizu H, et al. One hundred seven consecutive surgical resections for hilar cholangiocarcinoma of Bismuth types II, III, IV between 2001 and 2008[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4): 470-475.
- [17] Lee SG, Song GW, Hwang S, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era; the Asan experience[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4): 476-489.
- [18] Igami T, Nishio H, Ebata T, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era"; the Nagoya University experience [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4): 449-454.
- [19] Giuliante F, Ardito F, Vellone M, et al. Liver resections for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(4): 368-370.
- [20] 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.
- [21] Cai SW, Duan WD, Liu Z, et al. Experience from surgical resection for 48 cases of hilar cholangiocarcinoma. Article in Chinese[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2009, 47(15): 1138-1141.
- [22] Chen XP, Lau WY, Huang ZY, et al. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(10): 1167-1175.
- [23] 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.
- [24] Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, et al. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus[J]. *World J Surg*, 1990, 14(4): 535-543.
- [25] Rea DJ, Munoz-Juarez M, Farnell MB, et al. Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma; analysis of 46 patients[J]. *Arch Surg*, 2004, 139(5): 514-523.
- [26] Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma; audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection[J]. *Ann Surg*, 2001, 233(3): 385-392.
- [27] Hemming AW, Reed AI, Fujita S, et al. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2005, 241(4): 693-699.
- [28] Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma; results in 207 patients [J]. *Transplantation*, 2000, 69(8): 1633-1637.
- [29] Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma[J]. *Transpl Int*, 2010, 23(7): 692-697.