

提高肝门部胆管癌疗效的思考

王坚 王辉 王昊陆

Thoughts on improving the efficacy of hilar cholangiocarcinoma WANG Jian, WANG Hui, WANG Hao-lu. Department of General Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China
Corresponding author: WANG Jian, Email: dr_wangjian@yahoo.com.cn

【Abstract】 Hilar cholangiocarcinoma still has a poor prognosis and a relatively low 5-year survival rate despite improvement of the resection rate and curative resection rate. Optimal surgical strategies should be chosen according to the balance between operation safety and curative resection. Extended resection and dissection of lymph nodes do not always ensure successful treatment. Preoperative evaluation of liver function should be carefully carried out. For patients with severe jaundice or those who undergo extensive hepatic resection, preoperative biliary drainage, portal vein embolization and a precise hepatectomy technique should be carried out to improve the safety of the operation. Assessment of resectability should be carried out to avoid unnecessary laparotomy, and endoscopic drainage is preferable in dealing with unresectable tumors. The aim of palliative treatment is to relieve biliary obstruction, prolong life and improve the quality of life. Biological characteristics of hilar cholangiocarcinoma need to be taken into account and multi-modality therapy is required to improve treatment. The survival rate of patients with hilar cholangiocarcinoma may be improved by comprehensive treatment. Populations with high risks should be monitored and screened to find patients at early stages of the disease.

【Key words】 Cholangiocarcinoma, hilar; Surgical procedures, operative; Therapy

【关键词】 胆管肿瘤, 肝门; 外科手术; 治疗

近 20 年来, 外科医生一直试图通过根治性手术来提高肝门部胆管癌的疗效。虽然国内外的手术切除率由 10.0% 左右上升至 54.3% ~ 83.3%, 根治性切除率提高到了 30.0% ~ 50.0%, 但 5 年生存率只有 10.0% ~ 45.0%, 中位生存时间仅 12 ~ 24 个月, 总体疗效仍不令人满意^[1]。黄志强院士提出肝门部胆管癌的常规手术切除进入了瓶颈, 应寻求治疗观念上的突破, 才能取得更好的疗效^[2]。

1 重视手术方式的合理选择

肝门部胆管癌的手术方式需要综合考虑, 既要确保手术的效果, 达到 R₀ 切除, 又要保证手术的安全, 降低围手术期的并发症发生率和病死率。目前, 肝门部胆管癌的手术方式已基本形成共识, 但对于 Bismuth II 型以上的肝门部胆管癌是否均要行尾状叶切除、区域性淋巴结清扫的范围、血管受侵犯后的处理、联合肝胰十二指肠切除 (hepatopancreatoduodenectomy, HPD) 和肝移植在肝门部胆管癌治疗中的作用尚有争议。

肝尾状叶切除虽然增加了手术的彻底性, 但同时也增加了手术的难度与风险。并非所有肿瘤都侵犯尾状叶, 我们认为应结合术中情况和胆管切缘的冷冻病理检查结果决定手术方案。如果尾状叶胆管受侵犯, 应行尾状叶切除。

肝门部胆管癌根治术需清扫肝十二指肠韧带、肝门部、肝总动脉旁、胰头及腹腔干周围等淋巴结。广泛的区域性淋巴结清扫有助于提高疗效。但主动脉旁淋巴结已有转移时, 肿瘤属晚期, 清扫主动脉旁淋巴结并不能提高生存率。Ito 等^[3]认为, 因为淋巴结转移超过肝十二指肠韧带, 5 年生存率只有 0 ~ 6%, 所以对于肝门部胆管癌患者只需要清扫肝十二指肠韧带淋巴结。

血管侵犯尤其是门静脉侵犯已不是手术的绝对禁忌证。我们认为, 如果门静脉内有癌栓、血管侵犯已达到内膜或门静脉, 手术治疗不能达到 R₀ 切除, 则不应做门静脉切除; 如果血管切除能达到 R₀ 切除, 则应进行血管切除。因为这有利于提高手术根治率及患者生存率。肝动脉切除能提高肝门部胆管癌手术切除率, 但能否提高远期生存率尚不明确。我们认为, 是否行肝动脉重建取决于术前 TBil 水平、肝功能状况及术中是否行半肝或扩大半肝切除。我院曾有 1 例肝门部胆管癌患者, TBil 高达 472 μmol/L, 在术前未进行减黄治疗下, 行右半肝 + 尾状叶切除 + 肝十二指肠淋巴结清扫术。术中切除了肝固有动脉, 结果术后 1 个月因肝功能衰竭死亡。因此, 术前应准确评估剩余肝脏体积和功能, 如果 TBil >

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2010.03.007

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (07ZR14073)

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

通信作者: 王坚, Email: dr_wangjian@yahoo.com.cn

200 $\mu\text{mol/L}$, 术前未行减黄治疗, 而需行半肝以上肝切除手术, 则应保留剩余肝脏的动脉血供。即使需要切除部分肝动脉也应在切除后进行血管重建, 若血管重建困难应保留肝动脉, 改行引流手术。

HPD 能延长晚期患者的生存时间。但是, 因为黄疸患者手术耐受性差, 而该手术创伤大, 并且行胰十二指肠切除术的胰液漏发生率有 10% 左右, 患者预后欠佳, 所以应严格掌握手术适应证。

肝移植可完整切除肿瘤和受侵犯的肝门部血管, 理论上是肝门部胆管癌根治性切除的最佳选择。但是, 由于供肝短缺及术后复发率高, 使得肝移植对肝门部胆管癌的治疗价值仍存在争议。我们认为肝移植适用于合并硬化性胆管炎和肝硬化门静脉高压且肝功能较差的肝门部胆管癌患者。

2 提高围手术期的安全性

围手术期治疗的关键是提高患者的手术耐受性, 正确把握手术时机, 核心是准确评估和提高肝脏储备功能。

2.1 术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)

目前, 学者们对 PBD 的利弊、引流方式及引流时间存有较多争议。大多数学者认为, PBD 并不能降低恶性梗阻性黄疸患者的术后围手术期病死率, 且存在出血、胆道感染、胆汁漏等并发症。但是, PBD 可明显降低患者肝叶切除后肝功能衰竭的发生率。我们认为, 轻度黄疸无需术前减黄治疗, 若 $\text{TBil} > 200 \mu\text{mol/L}$, 需要行半肝以上切除, 且术前存在难以控制的胆道感染或需改善全身情况时仍应积极行 PBD。PBD 的方法主要包括 PTBD 和 ERBD。对于 Bismuth I、II 型肝门部胆管癌可采用 ERBD 治疗, 而 Bismuth III、IV 型和肿瘤累及左、右肝管的患者宜选择 PTBD。对于 Bismuth III 型以上肝门部胆管癌, 单支胆管引流通常不能快速有效地减黄, 未引流侧胆管容易发生局段性胆管炎。因此, 1992 年, Nagino 提出多支胆管引流。我们认为, 至少应引流保留侧肝内胆管, 以降低术后肝功能衰竭的发生率; PBD 持续时间应取决于患者的全身情况、肝功能的改善程度和手术时机的把握, 一般以 2~4 周为宜; 在术前减黄过程中若血清 TBil 下降缓慢, 但肝功能指标明显改善, 仍可积极手术, 否则需要延长等待时间。

2.2 门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)

当肝切除体积/全肝体积 $> 60\%$ 时, 术前应进行 PVE。这能减少术后肝功能衰竭的发生, 提高大范围肝切除的安全性。Nagino 等^[4]对 132 例胆管癌患

者施行术前 PVE, 术后未出现需要手术或介入干预的并发症, 进一步对 132 例患者施行联合半肝以上切除, 甚至 HPD 手术, 术后仅 1 例患者出现肝功能衰竭死亡, 3.5 年生存率分别为 41.7% 和 26.8%。由此可见, 术前 PVE 能提高围手术期的安全性, 尤其是联合 PBD 的使用能充分保证手术的安全性, 有助于提高手术根治率及远期生存率。

2.3 剩余肝脏体积与肝脏储备功能的评估

对于联合肝切除的肝门部胆管癌, 术前评估剩余肝脏体积与功能十分重要。目前计算剩余肝脏体积最精确的手段是利用 Hepavision (MeVis) 软件。而肝功能的评定则采用 Child 分级。但是肝功能 Child A 级或 B 级的患者, 术后因肝功能衰竭而死亡的比例可达 8%~15%。而术后并发症发生率、病死率的预测 MELD 评分虽优于 Child 分级, 但也不能精确评价肝脏的储备功能。吲哚菁绿 15 min 滞留率是目前评估肝脏储备功能的常用指标。但该指标的测定受血流的影响, 且不能完全反映肝细胞的功能。氨基比林试验和苯丙氨酸试验虽然临床应用较少, 但可以排除肝脏血流量的影响, 能更精确地评估肝脏储备功能。术前测定剩余肝脏体积和评估肝脏储备功能可以预测剩余肝脏是否能耐受手术的打击, 尤其对于合并肝硬化的患者, 能大大提高手术的安全性。

2.4 精准肝切除

在保证切缘阴性的前提下, 尽量保留剩余肝脏体积, 减少手术对剩余肝脏功能的打击, 是提高围手术期安全性和疗效的重要因素。术前精准评估肝脏切除范围, 了解入肝血流和离肝血流的走向与分布, 术中应精细处理肝内管道, 尽量采用半肝血流阻断(不阻断剩余肝脏血管), 避免剩余肝脏创面对抗缝合, 保证剩余肝脏静脉回流通畅^[5]。同时, 采用肝中裂劈开或肝方叶切除敞开肝门板, 有利于显露二级胆管分支开口, 可提高根治性切除率, 减少肝脏切除比例, 提高手术安全性。肝中裂劈开也有助于尾状叶的安全切除。

3 正确选择姑息性治疗的方案

姑息性治疗的重点是减黄治疗, 在此基础上行放、化疗。目前对于肝门部胆管癌不能切除的患者, 提倡施行内镜下减黄治疗, 而不主张姑息性切除和手术引流。易滨等^[6]的研究结果表明, 肝门部胆管癌的姑息性切除组、手术引流组及内镜下镜胆道内引流组的生存率比较, 差异并无统计学意义。

术前正确评估肿瘤可切除与否,可避免不必要的手术探查。目前主要的影像学评估有螺旋 CT、MRCP 及 PET-CT 检查。其中螺旋 CT 检查对于肿瘤的定位以及肝脏、胆管和血管受累程度的评估有很大帮助^[7]。另外,PET-CT 越来越多地被用于肝门部胆管癌的术前评估。它可以发现 CT 和 MRI 检查难以发现的淋巴结转移和腹膜转移,从而避免不必要的剖腹探查。随着螺旋 CT、MRCP 等影像学技术的广泛应用,近年来肝门部胆管癌可切除性评价的准确率明显提高,约为 90%。

若发现肿瘤不能达到 R₀ 切除时,不应强调姑息性切除。目前,大多数学者认为,无法切除的肝门部胆管癌包括:全身情况较差或严重肝硬化;肿瘤侵犯双侧二级胆管、包裹或阻塞门静脉主干近端及其分支、一侧肝叶萎缩同时肿瘤侵犯对侧门静脉或二级胆管、侵犯单侧胆管和对侧门静脉分支;肝十二指肠韧带以外的淋巴结转移或肺、肝脏、腹膜转移^[3]。此时可选择各种胆道引流,因为姑息性切除与胆道内引流患者的生存率比较,差异无统计学意义,且内引流具有创伤小,并发症少的优势^[6]。

在选择引流方法时应注意肿瘤位置。若肿瘤已堵塞左、右肝管分叉部,引流一侧肝脏胆管的手术如肝Ⅲ段胆管内引流及 Logmire 手术均不能达到较好的减黄效果,可考虑行多支 PTBD。非手术引流中,胆道内引流的术后生存时间长于外引流,差异有统计学意义^[6]。Lee 等^[8]报道的治疗后并发症发生率,ERBD 仅在胆管炎发生率上明显高于 PTBD,在胰腺炎及出血发生率上与外引流相似,甚至更低,所以非手术引流时应以胆道内引流为首选。

4 重视肝门部胆管癌生物学特性的研究

手术根治性切除只是决定肝门部胆管癌远期生存率的前提条件,而肿瘤的生物学特性与转移范围则起决定性作用。淋巴结转移和神经浸润是影响肝门部胆管癌预后的独立因素。我们逐渐认识到肝门部胆管癌的病理特点更趋向于消化道常规肿瘤,因此,在手术方式的选择上应注意肿瘤的病理类型。结节型、乳头型瘤体小,浸润程度低,预后较好,但易沿胆管壁蔓延生长,应注意胆管切除范围以保证切缘阴性;硬化型易向胆管周围组织浸润,应适当扩大肝叶切除范围;浸润型大多往往是低分化癌或黏液腺癌,恶性程度高,易出现肝、内外胆管广泛侵犯、转移,预后不佳,且难以手术根治,故不要过分强调扩大根治^[9]。

肝门部胆管癌对放、化疗不敏感,易沿神经束膜

转移等生物学特性的内在机制尚未阐明,因此,我们应重视肝门部胆管癌生物学特性的研究,提高其对放、化疗的敏感度,开发针对神经束膜转移的靶向药物,利用综合手段提高其临床疗效。

5 提高肝门部胆管癌的早期诊断率

如能发现局限于胆管内的早期肝门部胆管癌,将大大提高根治性切除率与生存率,从根本上提高肝门部胆管癌的疗效。目前尚无有效的特异筛查方法,但应首先对高危人群进行监控和筛查。如先天性胆胰管汇流异常、肝内胆管结石、胆总管囊肿及硬化性胆管炎等患者。肝门部胆管癌缺乏特异性强的血清学指标,CA19-9 敏感度及特异度相对较高,分别接近 80% 及 90%,而肿瘤标志物的联合检测在一定程度上可弥补单一检测的不足。对于可疑患者应采取血清学指标与 CT、MRCP、PET-CT 等多种影像学检查方法联合应用来明确诊断。通过 ERCP 收集胆汁脱落细胞、钳取活组织病理检查以及胆汁 CEA、CA19-9、CA724、K-ras 基因突变等检测,有助于对一些早期患者做出定性诊断。

临床上要注意胆道良性疾病手术时的全面探查。我们曾发现 1 例胆囊结石伴肝门部胆管癌患者,第 1 次手术时只切除胆囊而未仔细探查整个胆道系统,4 个月后患者出现黄疸再就诊时被确诊为肝门部胆管癌。

参考文献

- [1] Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insight. *Hepatology*, 2003, 37(5): 961-969.
- [2] 黄志强. 肝门部胆管癌外科治疗——现状与思考. *消化外科*, 2005, 4(5): 305-306.
- [3] Ito F, Cho CS, Rikkers LF, et al. Hilar cholangiocarcinoma: current management. *Ann Surg*, 2009, 250(2): 210-218.
- [4] Nagino M, Kamiya J, Nishio H, et al. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg*, 2006, 243(3): 364-372.
- [5] 李齐根, 夏强, 张建军, 等. 精准肝切除的应用及其价值. *中华消化外科杂志*, 2009, 8(1): 24-27.
- [6] 易滨, 张柏和, 张永杰, 等. 手术方式与肝门部胆管癌预后的关系分析. *中华外科杂志*, 2005, 43(13): 842-845.
- [7] Cha JH, Han JK, Kim TK, et al. Preoperative evaluation of Klatskin tumor: accuracy of spiral CT in determining vascular invasion as a sign of unresectability. *Abdom Imaging*, 2000, 25(5): 500-507.
- [8] Lee SH, Park JK, Yoon WJ, et al. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumor based on Bismuth type. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(29): 3948-3955.
- [9] 彭承宏. 肝门部胆管癌外科治疗策略. *外科理论与实践*, 2009, 14(2): 140-143.

(收稿日期: 2010-04-13)

(本文编辑: 张玉琳)