

肝门部胆管癌治疗现状与进展

刘玉涛, 谷昊*

新疆医科大学第一附属医院肝脏腹腔镜外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月18日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月18日

摘要

肝门部胆管癌是指一种发生在胆囊管开口以上的肝总管至左、右肝管部位的黏膜上皮癌, 其起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤。它的早期诊断难度大, 预后差, 在临床治疗上还面临着不小的考验。目前肝门部胆管癌的主要治疗手段是手术治疗, 而化学治疗是其辅助治疗手段。术前, 需要精准评估病人的病情, 充分准备, 严阵以待; 在手术过程中, 成功治疗的关键是要保证肿瘤被安全、有效和规范的切除。综合治疗的运用, 提高了病人的生存期。以肿瘤科学理念为指导, 综合运用手术、化疗、靶向治疗、免疫治疗、生物治疗等多种模式, 是肝门部胆管癌治疗的未来发展趋势。

关键词

肝门部胆管癌, 综合治疗, 外科治疗, 综述

Current Status and Progress in the Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma

Yutao Liu, Hao Gu*

Department of Liver Laparoscopic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 18th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 18th, 2024

Abstract

Hilar cholangiocarcinoma is a kind of mucosal epithelial carcinoma that occurs from the hepatic duct opening above the gallbladder duct opening to the left and right hepatic ducts. Its early diagnosis is difficult, the prognosis is poor, and it is still facing no small test in clinical treatment. At present, the main treatment of hilar cholangiocarcinoma is surgery, and chemotherapy is its aux-
*通讯作者。

iliary treatment. Before surgery, it is necessary to accurately assess and prepare the patient's condition and be fully prepared. During the operation, the key to successful treatment is to ensure the safe, effective and standardized removal of the tumor. The application of comprehensive treatment has improved the survival time of patients. Guided by the scientific concept of cancer, the comprehensive application of surgery, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, biological therapy and other modes is the future development trend of the treatment of hilar cholangiocarcinoma.

Keywords

Hilar Cholangiocarcinoma, Comprehensive Treatment, Surgical Treatment, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝门部胆管癌(Hilar Cholangiocarcinoma, HCCA)又称 Klatskin 瘤,是指恶性肿瘤发生于肝总管、左右肝管及其结合部位。肝门部胆管癌在胆道系统中的发病率为 50%~70% [1]。由于患者就诊时大多已到晚期,同时伴有黄疸和肝功能损害,目前对该病的基本病因尚不确定,是导致预后较差的原因。肿瘤常侵犯肝脏(尾状叶)、肝动脉和门静脉,手术切除困难,根治率低,围术期死亡率高,术后复发率高,对化疗和放射治疗不敏感,临床上对肿瘤的治疗有一定的局限性,但目前而言,外科手术仍是治愈肝门部胆管癌患者的不二法门。随着影像检查技术的发展和围术期处理及手术技术的进步,多排螺旋 CT 良好的空间分辨率使其对肿瘤及肿瘤与肝动脉或门静脉等邻近结构关系的综合评估具有明显优势,同时可根据强化等不同时期评估淋巴结有无转移、血管是否侵袭、血管走行特点,其诊断率可达 75%~92%,可切除性评估的精度提升至 74.5%~91.7%,阴性诊断率为 85%~100%,肿瘤切缘阴性率增高,整体疾病存活率显著提高[2] [3]。常见的肝门胆管癌分型方式包括 Bismuth-Corlette 分型、Blumgart/MSKCC 分期、TNM 分期和国际胆管癌组织分期等。目前临床上常见的分类法是将胆管癌分为为 I-IV 型的 Bismuth-Corlett 分型,其中 I 型是指肿瘤肝总管有侵犯,但位于左、右肝管汇聚部以下。II 型对左右肝管汇合部及肝总管均有影响;IIIa 型对左、右肝管汇聚部、肝总管和右肝管三个部分均有侵犯;IIIb 型对左、右肝管汇聚部、肝总管和左肝管有侵犯;IV 型是指侵犯两侧肝管及双侧肝管二级分支[4] [5]。

2. 肝门部胆管癌的术前检查

2.1. 实验室检查

随着科技水平的发展,以往有病毒性肝炎病史或病毒性肝炎密切接触史的患者,在肝门部胆管癌的相关检查中,除常规血常规、血肝肾功能、血凝血功能、CA19-9 及癌胚抗原(Carcino-embryonic-antigen, CEA)等肿瘤免疫标记物之外,还要做相关抗原检测,进一步检测病毒的含量。肿瘤标志物无论在良性或恶性肝脏疾病中均会升高,与其他诊断方法合用时其敏感性可达 89%、特异性可达 86%,是诊断和监测肝门部胆管癌病人的重要依据[6]。肿瘤标记物的等级与肿瘤分级也有很大的关系,等级越高,手术切除的机率就越小、生存率就越低,在 B. Juntermanns 实验中表明,术前 CA19-9 血清水平 > 1000 u/ml 和 CEA 血清水平 > 14.4 ng/ml 分别与术前 CA19-9 和 CEA 水平较低的患者相比,手术不可切除率分别为 64%和

53%, 而水平较低组中手术不可切除率只有 30% (CA19-9 \leq 1000 u/ml)和 29% (CEA \leq 14.4 ng/ml) [7]。因此肝门部胆管癌的实验室检查还需相关医院科室健全完善相关体系, 以便随时了解相关患者的既往史, 节约时间避免医疗设备的浪费。

2.2. 影像学检查

声检查肝门部胆管癌的诊断敏感性较高, 但对胆管梗阻位置的准确定位、淋巴结的检测、肝内病变及腹膜转移的诊断能力相对较低[8] [9]。研究表明, CT 对淋巴浸润的诊断精确度有一定限制, 但对胆管、门静脉、肝动脉浸润的诊断精确度可达 80%以上[10]。磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)是利用强磁场、无辐射产生人体内部结构高质量影像的一种医学影像技术。局限性、不规则软组织肿块或增厚, 伴有管腔狭窄、中断、肝管萎缩和门静脉闭塞等病变, 是肝门部胆管癌的典型 MRI 表象[11]。经磁共振胰胆管造影(Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, MRCP)检查, 肝门部胆管癌敏感率为 74% [12]。当 MRI 与 MRCP 合用时, 有约 80%的准确率判断肝门部胆管癌患者手术可切除性[13]。内窥镜逆行性胰胆管造影(Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, ERCP)是一种内窥镜技术, 用于胆道、胰脏疾病的检查与治疗, 与经皮肝穿刺胆管造影(Positive Temperature Coefficient, PTC)在肝门部胆管癌的诊治过程中有很多相似的方面。ERCP 相对于 MRCP 的优势在于, 它可以展示胆管系统的解剖结构, 胆管受侵犯的程度, 支架的放置, 姑息性治疗, 以及获取细胞学检查所需的组织标本。鉴于报告中 PET-CT 对肝门部胆管癌患者淋巴结和远处转移诊断的特异性超过 80%这一结论, 由于其对于局部切除的实用价值有限, 故还需进一步研究[14]。经皮肝胆管引流术(Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage, PTC)和 ERCP 为侵入性检查, 对胆管造影、细胞学检查、术前减黄等操作具有可行性[15]。PET-CT 用于评估远处及淋巴结转移的情况[16]。超声内镜(Endoscopic Ultrasonography, EUS)或腹腔镜细针穿刺(Fineneedle Aspiration, FNA)活检怀疑淋巴结肿大者, 均有增加肿瘤播散风险的可能。所以影像学检查对肝门部胆管癌的治疗是必不可少的。

3. 术前准备

3.1. 术前减轻黄疸

黄疸是由胆红素代谢障碍引起的血清内胆红素浓度升高, 出现巩膜、皮肤、黏膜等和体液发生黄染的现象[17]。也是肝门部胆管癌的常见症状之一, 部分肝门部胆管癌患者在患者围术期死亡风险增加前, 出现中重度黄疸才就诊。严重的黄疸会使肾功能受到影响, 使肝脏在术后收到再生抑制, 造成凝血功能紊乱等。于是引发了外科医生们讨论的焦点: 是否需要在术前行减轻黄疸的治疗, 以及在手术前提高肝脏功能等问题。梗阻性黄疸术前减轻黄疸引流方式分为内镜鼻胆管引流术(Endoscopic Naso Biliary Drainage, ENBD)、内镜胆管支架引流术(Endoscopic Retrograde Biliary Drainage, ERBD)和经皮肝穿刺胆管引流(Percutaneous Transhepatic Cholangial Drainage, PTC)。ERBD 是一种通过内窥镜及那个支架放置于胆道系统中, 是胆汁排除体外的手术。这几种方式如何选择, 目前还存在争议。有专家指出, 术前减少黄疸引流, 不仅不能提高术后患者的存活率, 反而会增加患者的并发症风险, 如胆道感染、胆瘘、胰瘘、出血等, 延长术前准备时间[18] [19]。黄志强[20]指出, 对术前胆红素 \geq 400 mmol/L 者, 应先经 PTC 缓解黄疸, 2~3 周后再行手术。患者术后发生严重并发症的机率显著降低。所以, 对于黄疸以及有明确的胆管梗阻的肝门部胆管癌患者来说, 手术前要做胆管引流。患者术前患有胆管炎, 手术后肝脏剩余容量也会影响术后肝功能的恢复, 黄疸的最小化可使残肝功能得到明显改善。若患者术前出现较重的梗阻性黄疸, 建议采用 PTC 或 ENBD 治疗, 以缓解黄疸症状。

3.2. 术前门静脉栓塞

肝门部胆管癌患者常患有严重的肝、肾功能损害, 肝脏储备功能减弱, 因此肝门部胆管癌又常需要联合肝部分切除。切除肝脏的患者, 并发症发仍然居高不下。20 世纪 90 年代, 日本学者 Makuuchi 等[21] 在肝门部胆管癌患者的术前中率先采用门静脉栓塞, 并应用于临床。通过这种方法可以避免由于肝叶的广泛切除而造成的致残肝体积过小, 从而为病人带来益处。另外, 有研究显示, 术前门静脉栓塞可以扩大肝门部胆管癌患者的肝切除手术的手术指征、增加手术的安全性和成功率, 降低手术的病死率[22] [23] [24]。名古屋大学在了一项研究中, 对 353 名肝门部胆管癌患者进行了扩大肝切除术前采取门静脉栓塞的实验, 结果在肝切手术中获得成功。实验表明, 在病死率仅为 4% 的情况下, 可切除率达到 83%。据介绍, 40% 的病人在经历了 5 年的时间后仍然活着[24]。表明患者在通过门静脉栓塞切除术后, 大多表现出较好的肝叶增生和较高的代偿能力, 是大部分肝脏切除术变得更为安全, 同时也使根治性切除术的成功率提高[25]。术前未行门静脉栓塞的患者, 其肝脏残余体积会在术后缩小, 由此带来的潜在肝衰竭风险也会显著上。因此, 在肝门部胆管癌术前, 根据患者的具体情况, 有选择地应用门静脉栓塞术, 能使围术期的并发症减少, 使患者的长期存活率和预后得到改善[26]。有些患者虽然不能达到预期的增生要求, 但由于手术前门静脉栓塞可以促进侧肝再生。即使符合要求, 也需要较长的时间, 这样就会使部分病人错失手术的时间。联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy, ALPPs)被视为有效的能促进剩余肝脏再生的方法, 使肝脏在短期内迅速增生, 但这种方法的术后并发症(如胆瘘、败血症等)与其他方法相比有明显的增加[27]。需要对合并梗阻性黄疸的患者进行观察, 评估 ALPPs 的效果和安全性, 特别是已存有肝硬化等基本肝脏疾病的患者。目前, ALPPs 虽然不能完全替代门静脉栓塞, 但已被证实是一种可以提高肝脏外科手术切除率的有效方法[27]。

4. 手术切除策略

目前在肝门部胆管癌的治疗上, 手术切除仍是最好的选择, 既可以提高长期的生存率, 也可以实现良好预后。手术切除可按手术切缘内癌细胞残余分为以下三种: R0 切除术, 镜下切缘内无癌细胞; R1 切除, 在镜下检查切缘有癌细胞; R2 切除, 癌细胞在切缘肉眼可见。肝门部胆管癌手术是以确保肿瘤完全切除为目标。不同于肝内癌和远端胆管癌单独使用肝切除术和胰十二指肠切治疗, 肝门部胆管癌的手术方式选择更加广泛, 根据肿瘤的位置和分期针对的肝门部的胆管癌。肝门部胆管癌可根据肿瘤的位置和分期选择包括局部胆管切除、联合大块肝叶切除、联合血管切除, 甚至肝移植在内的多种手术进行治疗[28]。一般认为只有 Bismuth 分型为 I 型和部分 II 型的病人, 才适宜做单独的肝外胆管切除。也有研究显示联合肝叶切除术比局部胆管切除术在患者术后存活时间上更好[29]。

4.1. 联合肝叶切除

切除肝叶是为了保证肝门部胆管癌的 R0 切除。根据研究显示, 联合肝叶切除术在手术中与肿瘤切缘阴性率密切相关, 可使肿瘤的 R0 切除率和病人的生存率显著提高[30]。肝门部胆管癌的标准手术方式, 现已逐步被临床接受, 使一种联合肝叶切除的手术方法[31]。虽然联合肝叶切除在肝门部胆管癌 III、IV 型中应用较多, 但仍有争议的是, 联合肝叶切除是否有利于 I 型和 II 型患者。对于 I 型、II 型肿瘤, 为了保证手术切缘为阴性, 联合切除肝第 5 段、4b 段是常用的选择[32]。但验证手术切除策略对 I 型和 II 型肿瘤的有效性, 还需要进一步的前瞻性随机对照试验来证实。

4.2. 合并肝尾状叶切除

肝尾状叶由于其特殊的解剖部位, 其胆管与肝门部胆管合并, 易受肿瘤侵扰, 也常见于肿瘤复发,

因其解剖位置独特的肝尾状叶而得名。在临床上, 医生们认为, 为提高切除手术中无残余癌组织的 R0 切除率, 应联合开展肝尾状叶切除术, 以提高肝门胆管癌的手术治疗[33]。未开展肝尾状叶切除术的患者 5 年生存率仅为 5%, 而已开展此项手术的患者 5 年生存率高达 40% [34], 这在肿瘤学上具有里程碑式的意义。也有一些研究显示, 常规的肝尾叶切除术可以提高 R0 的切除率, 但对病人的死亡风险并没有明显的影响[35] [36]。目前临床上多提倡对肝门部胆管癌 III、IV 患者进行半切除或常规联合肝尾叶扩大半肝切除, 以提高 III、IV 胆管癌的根治性切除率。然而, 日本学者在处理型和 II 型肝门部胆管癌时, 为确保切缘阴性, 达到较高的 R0 切除率, 普遍推崇采用 Bismuth I 和 II 型肝尾状叶切除术。其 R0 切除率在肝门胆管联合切除治疗下高达 98% [37]。而有些认为在肝尾状叶已经受损的情况下, 只需将 Bismuth I 和 II 型胆管切除在合适的部位即可, 而尾状叶则需要全部切除。因此, 要验证是否切除肝尾叶, 还需要更多的临床试验。有研究发现, 能够显著提高患者术后生存率的尾状叶切除术对于彻底切除肿瘤(R0)十分重要。而且对于 Bismuth I 和 II 型胆管癌患者, 治疗时往往需要配合切除肝尾状叶。当然, 这还有待于进一步的佐证。

4.3. 联合血管切除

肝门部胆管癌的解剖位置与常被肿瘤侵扰的门静脉、肝动脉等有很大的距离。在早期, 如果肿瘤侵犯了这些血管, 通常被认为是禁忌, 不能进行根治手术, 也就是不能切除肿瘤[38]。1984 年, Beazley [39] 等为 16 名病人实施了门静脉切除和重建手术, 其中有 3 名病人。但围术期病死率却高达 30%以上。能够根治伴有血管侵犯的肝门癌的可能性也随着人们对肝门部胆管癌认识的不断提高和术前评估手段和手术技术的不断发展而提高。手术结合血管切除重建, 可使肝门部胆管癌患者手术成功率明显提高, 确保肿瘤的彻底清除, 术后存活率可显著提高[40]。郁晓峰等[41]系统检索国内外多个文献资料库, 对联合切除血管手术安全性、疗效等进行评估。他们的分析结果显示, 为了确保完整切除(R0 切除), 可以考虑在血管受损仅限于门静脉的情况下联合手术切除血管。潘海燕等[42]在研究发现, 在临床观察 11 例根治肝门部胆管癌的病例中, 无一例死亡, 无一例肝衰竭, 均为血管切除重建。术后病理报告显示, 癌细胞切除后完全率为 100%。这说明, 通过联合血管切除肝门部胆管癌, 在提高手术切除成功率的同时, 对提高术后病人的存活率也有很大的帮助。目前, 在外科治疗肝门部胆管癌的应用上, 联合肝动脉切除术重建尚存争议。有研究指出, 在血管并发症和术后死亡率方面, 进行肝动脉切除重建并不会增加肝门部胆管癌病人的存活时间, 相反, 这类病人的生存时间会增加。另外, 患者在手术后可能面临的风险是: 封口漏液风险升高[43]。虽然总体表现并不理想, 但仍有部分联合肝动脉切除术和重建手术后的病人, 在临床上的存活时间显然比想象中的要长。因此, 需要综合考虑多种因素进行综合评估, 如术前评估、术中探查、病人个人意愿等[44] [45]。若病人进行联合动脉切除重建手术, 血管并发症的风险可能会在手术后增加。但如果侵犯了患者的肝动脉, 术后可考虑做保留肝动脉的姑息性切除和化疗。

4.4. 淋巴结清扫区域的界定

研究发现, 肝门胆管癌患者中有一半左右出现淋巴结转移, 经证实, 淋巴结转移是一个独立的因素, 对肝门胆管癌的预后有影响[46]。名古屋大学的这项研究共调查了 428 例肝癌和胆管癌患者。局部淋巴结转移者合并后 5 年生存率只有 21%, 相比之下, 无淋巴结转移者的生存率为 60% [37]。淋巴结清扫数的要求没有明确的标准, 但综合美国、意大利、日本等多数国家的回顾性研究结果表明, 淋巴结清扫数应大于 5, 对预后和临床分期有重要意义, 这也是美国癌症联合委员会(The American Joint Committee on Cancer, AJCC)指南中建议的有助于肿瘤分期的最小淋巴结清扫数字, 帮助肿瘤分期[47] [48] [49]。腔镜下淋巴清扫手术优势明显。腔镜下肝门胆管癌根治术根据 Ri 等[50]的研究成果显示, 除术中出血较少外,

淋巴清除数也较开放手术明显增多。

4.5. 血管重建的决策

血管受累常见于肝门胆管癌。近年来, 联合门静脉甚至肝动脉重建手术越来越多地开展, 其安全性也随着手术技术的发展而大幅提高, 以期能够将肿瘤完整切除。研究表明, 接受联合门静脉切除术的病人在 5 年内的存活率为 65%, 而没有进行此项手术的病人仅为 28% [51], 另外, 这类病人一般合并黄疸、肝功能不全等情况。所以术后肝动脉的通畅对肝功能的保护是必不可少的[50]。根据名古屋大学的研究结果, 在侵入性血管切除重建后, 远期预后差异并无明显差异, 合并了门静脉转移术或同时侵及门静脉肝动脉的病人。另有研究显示, 在接受门静脉重建手术后, 门静脉受累患者的存活率与无门静脉受累患者的存活率并无显著差异[52] [53], 证实了血管重建对于改变病人的预后有多么重要。但值得注意的是, 血管重建手术的复杂程度非常高, 通常需要采用开腹的方式来完成, 通过腹腔镜检查的方式很难完成。

4.6. 肝移植

肝移植是将整个肝脏切除, 从理论上讲, 肝门部胆管癌的治愈几率是可以提高的。肝移植为那些肝门部胆管癌患者提供了一种可以根治的选择, 这些患者无法接受手术切除。但肝门部胆管癌早期实施肝移植治疗效果不理想[54]。近年来, 随着临床技术的发展, 肝门胆管癌患者 5 年生存率可达 65%, 包括采用新辅助放化疗在内的肝移植术前综合治疗方案。目前初步的临床经验显示, 肝门部胆管癌的治疗, 新的辅助治疗加肝移植治疗效果积极。但肝门部胆管癌的肝移植治疗有明确的指征, 在治疗策略上还没有取得一致的共识。对于肝门部胆管癌患者, 无法通过手术彻底切除, 且无远处转移的, 可考虑做肝移植手术。新的辅助放疗和化学治疗在手术前进行, 使一些病人在接受肝移植手术后能获得较长时间的生存。

5. 化疗及靶向治疗

5.1. 化疗

对于辅助治疗肝门部胆管癌, 目前还没有一个统一的说法。根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的指南, 有多种辅助治疗肝外胆管癌的选择, 如氟嘧啶化学辐射, 氟嘧啶化学治疗, 吉西他滨化学治疗, 或这两种方式的组合[55]。ABC-02 试验对 I 期化学附药性药物的随机对照进行了报告。与单独应用吉西他滨治疗的胆管癌患者相比, 经联合应用吉西他滨和顺铂治疗的胆管癌患者的生存期可延长 6 个月[56]。在一项涉及 493 名患者的随机调查研究中, 结合 ABCO1/ABC-02 和 BT22 研究方案的患者水平数据, 评估了顺铂和吉西他滨单独使用吉西他滨的疗效。研究结果表明, 联合化疗降低了 36%的痛症进展风险(PES 事件定义), 降低了 35%的死亡风险[57]。在没有任何随机对照研究的情况下, 目前仍有争议的是, 化疗的额外治疗是否应该给予简单的观察辅助化疗或外照射治疗可考虑用于肉眼可见的残留癌。当然, 与新型靶向药物联合使用的方案还需要通过进一步的随机对照试验进行优化[58]。

5.2. 靶向治疗

虽然细胞毒性化疗仍然是目前治疗初治和难治性不可切除胆管癌的标准用药, 但新发现的肿瘤发展驱动突变因素给靶向治疗带来了机会。目前纤维母细胞生长因子受体(FGER)、异柠檬酸脱氢酶(IDH)、V-RAF 小鼠肉瘤病毒致癌基因 B (BRAF)、DNA 损伤修复、HER2 通道等均为相关研究领域。显示了新的治疗前景。最近多项研究显示, 靶向酪氨酸激酶抑制剂和(或)抗体具有临床活性[59]。Robert Monta 和

他的团队通过整合基因组分析 189 例肝门部胆管癌患者的国际多中心队列, 基因组分析包括全基因组表达分析、靶向 DNA 序列分析和免疫组化分析等多个方面的研究, 研究结果显示, 最常见的 4 种基因突变分别为 KRAS (36.7%)、TP53 (34.7%)、ARID1A (14%) 和 SMAD4 (10.7%)。这些不同类型的基因组特征奠定了理论基础[60]。就目前情况看, 整体上传统靶向药物并未取得突破。随着这一领域的发展, 肿瘤基因组或液态活检平台的重复可能需要顺序进行, 或两者同时进行。随着技术的不断进步, 研究人员期望通过发现更多针对胆管癌患者的潜在治疗靶点和耐药机制, 以更经济的方式对肿瘤基因组转录组进行深入探索。

5.3. 内镜治疗

由于恶性肿瘤的晚期或多发性共病, 绝大多数患者无法接受手术治疗。胆道内镜下引流术已成为缓解黄疸、瘙痒的一种主要缓和疗法。现已取代经皮或手术引流胆管, 成为一线治疗的首选疗法[61] [62]。施佩尔等人发表了对经皮穿刺引流及内镜下支架置入术随机对照试验的前瞻性研究, 他们的研究结果显示, 内窥镜手术成功率明显提高(81%对 61%, $P = 0.17$), 30 天死亡率明显下降(15%对 33%, $P = 0.016$) [63]。传统上, 内镜的作用主要是姑息性治疗。光动力疗法(Photodynamic Therapy, PDT)和 EMR, 使内窥镜的治疗得到了更大的拓宽。现在, 内窥镜不仅可以在姑息性治疗中使用, 在 PDT、EMR 等更广泛的治疗手段中也可以使用。已有研究表明, 通过 PDT 和射频消融术(Radiofrequency Ablation, RFA)对改善病人生存有积极作用[64]。

6. 小结

对于有切除可能的患者而言, 手术是唯一可以治愈的方法, 但确保 R0 切除是非常重要的, 肝门胆管癌是一种罕见的恶性胆道肿瘤。对于不能进行手术切除的病人, 目前仍在寻找最好的辅助治疗方案进行研究。患者的预后可以通过辅助化疗、局部姑息治疗和肝移植等手段来达到改善的效果。新的基因组分析进展有助于深入了解胆管癌分子在肝门部的改变前景, 未来研究应继续聚焦于信号路径解除管制、探索分子靶向治疗等新的诊断技术。希望能人性化治疗那些肝门胆管癌患者。肝门部胆管癌的诊治随着影像学和肝胆外科的进步有了一定的进步, 但在整体治疗水平和预后方面还有待于进一步的规范和改进。

参考文献

- [1] Amin, M.B. (2016) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition, Springer, New York.
- [2] Oliveira, I.S., Kilcoyne, A., Everett, J.M., *et al.* (2017) Cholangiocarcinoma: Classification, Diagnosis, Staging, Imaging Features, and Management. *Abdominal Radiology (NY)*, **42**, 1637-1649. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1094-7>
- [3] Ni, Q., Wang, H., Zhang, Y., *et al.* (2017) MDCT Assessment of Resectability in Hilar Cholangiocarcinoma. *Abdominal Radiology (NY)*, **42**, 851-860. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0943-0>
- [4] Bismuth, H., Nakache, R. and Diamond, T. (2015) Management Strategies in Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery*, **215**, 31-38. <https://doi.org/10.1097/0000658-199201000-00005>
- [5] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 解放军全军肝胆外科专业委员会. 肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013版) [J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(10): 865-871.
- [6] Berardi, R., Mocchegiani, F., Pierantoni, C., *et al.* (2013) Resected Biliary Tract Cancers: A Novel Clinical-Pathological Score Correlates with Global Outcome. *Digestive and Liver Disease*, **45**, 70-74. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.08.012>
- [7] Juntermanns, B., Radunz, S., Heuer, M., *et al.* (2010) Tumor Markers as a Diagnostic Key for Hilar Cholangiocarcinoma. *European Journal of Medical Research*, **15**, 357-361. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-15-8-357>
- [8] Valls, C., Ruiz, S., Martinez, L., *et al.* (2013) Radiological Diagnosis and Staging of Hilar Cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **5**, 115-126. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i7.115>
- [9] Xu, H.X., Chen, L.D., Xie, X.Y., *et al.* (2010) Enhancement Pattern of Hilar Cholangiocarcinoma: Contrast-Enhanced

- Ultrasound versus contrast-Enhanced Computed Tomography. *European Journal of Radiology*, **75**, 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.060>
- [10] Ruys, A.T., Beem, B.E., Engelbrecht, M.R., *et al.* (2012) Radiological Staging in Patients with Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The British Journal of Radiology*, **85**, 1255-1262. <https://doi.org/10.1259/bjr/88405305>
- [11] Park, S.J., Kim, T.K., *et al.* (2001) Three-Dimensional Spiral CT Cholangiography with Minimum Intensity Projection in Patients with Suspected Obstructive Biliary Disease: Comparison with Percutaneous Transhepatic Cholangiography. *Abdominal Imaging*, **26**, 281-286. <https://doi.org/10.1007/s002610000140>
- [12] Chryssou, E., Guthe, J.A., Ward, J., *et al.* (2010) Hilar Cholangiocarcinoma: MR Correlation with Surgical and Histological Findings. *Clinical Radiology*, **65**, 781-788. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.04.018>
- [13] Gui, X.Y. and Chen, H.W. (2010) Role of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 3196-3201. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i25.3196>
- [14] Li, J., Kuehl, H., *et al.* (2008) Preoperative Assessment of Hilar Cholangiocarcinoma by Dual-Modality PET/CT. *Journal of Surgical Oncology*, **98**, 438-443. <https://doi.org/10.1002/jso.21136>
- [15] 范莹, 吴硕东. 《2014年美国肝胆胰学会共识声明: 肝门部胆管癌管理》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1588-1591. <https://doi.org/10.3969/J.Issn.1001-5256.2015.10.006>
- [16] Ma, K.W., Cheung, T.T., She, W.H., *et al.* (2018) Diagnostic and Prognostic Role of 18-FDG PET/CT in the Management of Resectable Biliary Tract Cancer. *World Journal of Surgery*, **42**, 823-834. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4192-3>
- [17] 刘元进, 张永杰. 梗阻性黄疸行胆道引流前后肝脏的病理生理变化[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(5): 436-440.
- [18] Liu, F., Li, Y., Wei, Y., *et al.* (2011) Preoperative Biliary Drainage before Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: Whether or Not? A Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences*, **56**, 663-672. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1338-7>
- [19] Farges, O., Regimbeau, J.M., Fuks, D., *et al.* (2013) Multicentre European Study of Preoperative Biliary Drainage for Hilar Cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery*, **100**, 274-284. <https://doi.org/10.1002/bjs.8950>
- [20] 黄志强. 肝门部胆管癌外科治疗面临的问题与出路[J]. 中华实验外科杂志, 2004, 21(7): 773-775.
- [21] Makuuchi, M., Thai, B.L., Takayasu, K., *et al.* (1990) Preoperative Portal Embolization to Increase Safety of Major Hepatectomy for Hilar Bile Duct Carcinoma: A Preliminary Report. *Surgery*, **107**, 521-527.
- [22] Kotenko, O.G., Kondratiuk, V.A., Fedorov, D.A., *et al.* (2014) Preoperative Portal Vein Embolization: Dynamics of Portal Pressure. *Klinichna khirurgiia*, **18**, 37-39.
- [23] Higuchi, R. and Yamamoto, M. (2014) Indications for Portal Vein Embolization in Perihilar Cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **21**, 542-549. <https://doi.org/10.1002/jhbp.77>
- [24] Ebata, T., Yokoyama, Y., Igami, T., *et al.* (2012) Portal Vein Embolization before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer: Current Technique and Review of 494 Consecutive Embolizations. *Digestive Surgery*, **29**, 23-29. <https://doi.org/10.1159/000335718>
- [25] Guiu, B., Bize, P., Demartines, N., *et al.* (2014) Simultaneous Biliary Drainage and Portal Vein Embolization before Extended Hepatectomy for Hilar Cholangiocarcinoma: Preliminary Experience. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **37**, 698-704. <https://doi.org/10.1007/s00270-013-0699-7>
- [26] 邢冬娟, 徐爱民, 易滨, 等. 术前门静脉栓塞术在肝门部胆管癌扩大肝切除术中的应用研究[J]. 肝胆外科杂志, 2011, 19(6): 415-419.
- [27] 王征, 樊嘉, 周俭. ALPPS在肝脏外科的应用前景[J]. 肝胆外科杂志, 2015, 23(1): 1-2.
- [28] Izbicki, J.R., Tsui, T.Y., Bohn, B.A., *et al.* (2013) Surgical Strategies in Patients with Advanced Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor). *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **17**, 581-585. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2109-x>
- [29] Forsmo, H.M., Horn, A., Viste, A., *et al.* (2008) Survival and an Overview of Decision-Making in Patients with Cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **7**, 412-417.
- [30] Cannon, R.M., Brock, G. and Buell, J.F. (2012) Surgical Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: Experience Improves Resectability. *HPB (Oxford)*, **14**, 142-149. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00419.x>
- [31] 晏益核, 黄玉斌, 蔡小勇. 肝门部胆管癌的外科治疗现状[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(2): 246-251.
- [32] Chen, X.P., Lau, W.Y., Huang, Z.Y., *et al.* (2009) Extent of Liver Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery*, **96**, 1167-1175. <https://doi.org/10.1002/bjs.6618>

- [33] Xiang, S., Lau, W.Y. and Chen, X.P. (2015) Hilar Cholangiocarcinoma: Controversies on the Extent of Surgical Resection Aiming at Cure. *International Journal of Colorectal Disease*, **30**, 159-171. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2063-z>
- [34] Wahab, M.A., Sultan, A.M., Salah, T., et al. (2012) Caudate Lobe Resection with Major Hepatectomy for Central Cholangiocarcinoma: Is It of Value. *Hepatogastroenterology*, **59**, 321-314. <https://doi.org/10.5754/hge11999>
- [35] Endo, L., Matsuyama, R., Taniguchi, K., et al. (2012) Right Hepatectomy with Resection of Caudate Lobe and Extrahepatic Bile Duct for Hilar Cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **19**, 216-224. <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0481-7>
- [36] 鲁正, 王冬冬. Bismuth-Corlette、IV 型肝门部胆管癌的手术治疗方式[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(7): 488-491.
- [37] Igami, T., Nishio, H., Ebata, T., et al. (2010) Surgical Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma in the New Era: The Nagoya University Experience. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **17**, 449-454. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0209-0>
- [38] Lumgart, L.H., Hadjis, N.S., Benjamin, I.S., et al. (1984) Surgical Approaches to Cholangiocarcinoma at Confluence of Hepatic Ducts. *The Lancet*, **1**, 66-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)90002-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)90002-3)
- [39] Beazley, R.M., Hadjis, N., Benjamin, I.S., et al. (1984) Clinicopathological Aspects of High Bile Duct Cancer. Experience with Resection and Bypass Surgical Treatments. *Annals of Surgery*, **199**, 623-636. <https://doi.org/10.1097/0000658-198406000-00001>
- [40] 梁廷波, 白雪莉. 肝门部胆管癌多学科团队的诊断与治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(4): 268-274.
- [41] 郁晓峰, 龚先锋, 张洋, 等. 联合血管切除在手术治疗肝门部胆管癌中作用的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(2): 162-174.
- [42] 潘海燕, 苏永辉, 贾英斌, 等. 肝门部胆管癌根治术联合血管切除后血管重建 11 例临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(5): 562-564.
- [43] Ebata, T., Ito, T., Yokoyama, Y., et al. (2014) Surgical Technique of Hepatectomy Combined with Simultaneous Resection of Hepatic Artery and Portal Vein for Perihilar Cholangiocarcinoma (with Video). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **21**, E57-E61. <https://doi.org/10.1002/jhbp.121>
- [44] 陈志宇, 别平. 联合血管切除与重建在肝门部胆管癌外科治疗中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1277-1279.
- [45] Jonas, S., Kling, N., Guckelberger, O., et al. (1998) Orthotopic Liver Transplantation after Extended Bile Duct Resection as Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma. First Long-Term Results. *Transplant International*, **11**, S206-S208. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.1998.tb01116.x>
- [46] Conci, S., Ruzzenente, A., Sandri, M., et al. (2017) What Is the Most Accurate Lymph Node Staging Method for Perihilar Cholangiocarcinoma? Comparison of UICC/AJCC PN Stage, Number of Metastatic Lymph Nodes, Lymph Node Ratio, and Log Odds of Metastatic Lymph Nodes. *European Journal of Surgical Oncology*, **43**, 743-750. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.007>
- [47] Giuliani, F., Ardito, F., Guglielmi, A., et al. (2016) Association of Lymph Node Status with Survival in Patients after Liver Resection for Hilar Cholangiocarcinoma in an Italian Multicenter Analysis. *JAMA Surgery*, **151**, 916-922. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.1769>
- [48] Bagante, F., Tran, T., Spolverato, G., et al. (2016) Perihilar Cholangiocarcinoma: Number of Nodes Examined and Optimal Lymph Node Prognostic Scheme. *Journal of the American College of Surgeons*, **222**, 750-759. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.012>
- [49] Aoba, T., Ebata, T., Yokoyama, Y., et al. (2013) Assessment of Nodal Status for Perihilar Cholangiocarcinoma: Location, Number, or Ratio of Involved Nodes. *Annals of Surgery*, **257**, 718-725. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182822277>
- [50] Ratti, F., Cipriani, F., Ariotti, R., et al. (2016) Safety and Feasibility of Laparoscopic Liver Resection with Associated Lymphadenectomy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score Based Case Matched Analysis from a Single Institution. *Surgical Endoscopy*, **30**, 1999-2010. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4430-4>
- [51] 戴朝六, 龚正, 贾昌俊, 等. 术前门静脉栓塞在IV型肝门胆管癌的应用价值探讨[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(11): 924-927.
- [52] 王琛, 刘永永. 肝门部胆管癌手术方式的选择及手术方法的探讨[J]. 国际外科学杂志, 2017, 44(7): 439-441.
- [53] De Jong, M.C., Marques, H., Clary, B.M., et al. (2012) The Impact of Portal Vein Resection on Outcomes for Hilar Cholangiocarcinoma: A Multi-Institutional Analysis of 305 Cases. *Cancer*, **118**, 4737-4747. <https://doi.org/10.1002/cncr.27492>
- [54] Dumitrascu, T., Stroescu, C., Brasoveanu, V., et al. (2017) Curative-Intent Surgery for Perihilar Cholangiocarcinoma

- with and without Portal Vein Resection—A Comparative Analysis of Early and Late Outcomes. *Chirurgia (Bucur)*, **112**, 308-319. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.3.308>
- [55] Lee, R.M. and Maithel, S.K. (2019) Approaches and Outcomes to Distal Cholangiocarcinoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **28**, 631-643. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2019.06.014>
- [56] Blechacz, B. (2017) Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver*, **11**, 13-26. <https://doi.org/10.5009/gnl15568>
- [57] Valle, J.W., Furuse, J., Jitlal, M., *et al.* (2014) Cisplatin and Gemcitabine for Advanced Biliary Tract Cancer: A Meta-Analysis of Two Randomised Trials. *Annals of Oncology*, **25**, 391-398. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt540>
- [58] Turgeon, M.K. and Maithel, S.K. (2020) Cholangiocarcinoma: A Site-Specific Update on the Current State of Surgical Management and Multimodality Therapy. *Chinese Clinical Oncology*, **9**, Article No. 4. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.09>
- [59] Iyer, P., Chen, M.H., Goyal, L., *et al.* (2020) Targets for Therapy in Biliary Tract Cancers: The New Horizon of Personalized Medicine. *Chinese Clinical Oncology*, **9**, Article No. 7. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.12.11>
- [60] Montal, R., Sia, D., Montironi, C., *et al.* (2020) Molecular Classification and Therapeutic Targets in Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, **73**, 315-327. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.008>
- [61] Parodi, A., Fisher, D., Giovannini, M., *et al.* (2012) Endoscopic Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 105-112. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.271>
- [62] Jung, C., Lavole, J., Barret, M., *et al.* (2019) Local Therapy in Advanced Cholangiocarcinoma: A Review of Current Endoscopic, Medical, and Oncologic Treatment Options. *Oncology*, **97**, 191-201. <https://doi.org/10.1159/000500832>
- [63] Singh, A. and Siddiqui, U.D. (2015) The Role of Endoscopy in the Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **49**, 725-737. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000390>
- [64] Monkemuller, K., Popa, D. and Wilcox, C.M. (2014) Endoscopic Treatment Options for Cholangiocarcinomas. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **14**, 407-418. <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.870480>