

肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013版)的解读与思考

倪其泓, 王坚

(上海交通大学医学院附属仁济医院 胆胰外科, 上海 200127)

[关键词] 肝门部胆管癌; 指南; 解读

[中图分类号] R735.8 [文献标识码] A DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2015.06.003

肝门部胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤之一, 其手术切除率低、并发症多、对放化疗不敏感、临床疗效不佳, 5年生存率仅为9%~27%^[1], 被认为是胆道外科最具有挑战性的难题之一。近年来随着手术理念的更新、手术器械的发展和手术技术的进步, 尤其是精准肝切除技术的运用, 肿瘤的切除率有一定程度的上升, 但是患者的总体生存率仍不高。如何通过规范化的诊断和治疗, 提高肝门部胆管癌的临床疗效是目前迫切需要解决的问题。为此中华医学会外科分会胆道外科学组制定了《肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013版)》^[2], 该指南按证据的质量等级高低分为I~VI级, 诊断和治疗建议的推荐等级也相应分为A、B、C1、C2、D共5级。全指南提出18个推荐意见, 大部分为C1和C2推荐, 说明目前在肝门部胆管癌诊治中尚缺乏高等级的临床证据佐证, 从侧面也证明高质量的肝门部胆管癌临床研究的迫切性。本文结合国内外相关文献和我们的诊治经验, 针对临床分型与分期、生物学特性、可切除性评估、手术安全性评估、手术方式、肝移植治疗和姑息性治疗等几个方面进行解读并提出我们的一些经验与观点, 以供同道参考。

1 临床分型与分期

临床分型与分期是判断肿瘤侵袭范围、进行可切除性评估、术式选择与疗效比较的依据, 应具备

简便易用、全面科学的特点。

指南评述了常用四种分型分期各自的优缺点, 如Bismuth分型的依据是肿瘤的位置, 是临床应用最早最广泛最简便的分型方法, 对术式选择有重要价值, 但其未评估血管侵犯以及淋巴转移和远处转移因素, 无法判断预后及做出全面的可切除性评估。

AJCC的TNM分期的依据是肿瘤的病理, 是评估患者预后的标准, 但是术前往往难以获得, 无法做出术前评估。

MSKCC T分期依据肿瘤是否侵犯二级以上胆管和门静脉、是否合并肝叶萎缩, 主要用于可切除性评估, 但未考虑动脉侵犯、淋巴转移与远处转移等因素, 在可切除性评估与预后判断优于Bismuth分型, 但仍不全面。

国际胆管癌协会分期将Bismuth胆道肿瘤分型方法用于肝动脉与门静脉受累范围的分型, 又结合AJCC分期中淋巴转移与远处转移的分期方法, 还包括病理类型、原有肝脏基础疾病及术后残肝体积, 对肝门部胆管癌的可切除性、术式选择、手术安全性及预后能进行较为全面准确的评估^[3]。

指南强调分型分期的简易性、实用性和全面性, 推荐采用Bismuth分型作为肝门部胆管癌的初步评估方法; 采用国际胆管癌协会分期作为肝门部胆管癌的临床可切除性评估、术式选择与预后判断的标准术语。我们用国际胆管癌协会分期回顾性分析了本院138例肝门部胆管癌的病例资料, 通过多因素分析发现, 肿瘤侵犯双侧肝内胆管、侵犯双侧或主干门静脉、侵犯双侧或主干肝动脉、肿瘤大于3 cm、淋巴结转移和远处转移均提示了根治性切除率显著降

[收稿日期] 2015-07-29

[作者简介] 倪其泓(1989-), 男, 浙江宁波人, 在读硕士。

[通讯作者] 王坚, 主任医师, 教授, 博士生导师, E-mail: dr_wangjian@126.com。

低；而肿瘤大于3 cm、侵犯门静脉、淋巴结转移和远处转移均提示了患者预后较差。说明该分期方法对于可切除性评估和预后判断均有较高的临床应用价值。此外，该分期方法还能对临床分期进行规范化与统一化，建立疗效评估标准。我们认为应根据国际胆管癌协会分期建立肝门部胆管癌的标准数据库，有利于开展多中心临床研究，准确比较各种治疗手段的临床疗效。

2 生物学特性

肝门部胆管癌的生物学特性是决定预后的重要因素，其具有多极化浸润转移的特点，癌肿既沿胆管树轴向近端和远端胆管生长，又可突破胆管树向侧方侵犯邻近血管，还可发生区域性淋巴结和神经丛转移。依据此病理特点指南强调应将肿瘤、受累肝实质、尾状叶整块切除，区域淋巴结和神经丛完全廓清，才能将肿瘤达到全维度的R0切除。

文献报道不同病理类型肿瘤沿胆管树轴向侵犯的长度不同，浸润型肿瘤会沿胆管黏膜下层延伸，延伸的平均长度约为6 mm，而乳头型的肿瘤并无此特点^[4]。因此我们认为应根据病理类型决定胆管切缘的安全边界长度，以保证切缘的阴性。

3 影像学检查、肿瘤侵袭范围和可切除性评估

影像学检查是术前肿瘤侵犯范围的判断和可切除性评估的主要依据。影像学评估应包括肿瘤沿胆管树轴向扩展的范围、肿瘤侧方扩展的范围、肿瘤与门静脉和肝动脉的关系、以及肿瘤在肝内和远处播散情况。B超仅适用于筛查，CT与MRI是两种主要评价手段，可以全面评价肿瘤的范围及周围血管受侵犯的情况、有无淋巴转移及远处转移，两者的可切除性评估的准确率相当^[5]。由于多排螺旋CT的层距更小，而MRI对于软组织显影更佳，联合应用可进一步提高评估的准确率。指南在推荐影像学检查手段时强调了CT与MRI联合应用的重要性，在影像学检查方法的选用上强调“无创优先与不增加胆道感染发生率的原则”。经皮经肝胆管穿刺造影（PTC）和经内镜逆行胰胆管造影（ERCP）由于有创及增加胆道感染等副作用，不应作为常规检查手段。PTCD仅用于术前减黄，反对术前造影而增加胆道感染的几率。另外我们的研究发现，PTCD会显著降低可切除性评估的准确性，所以影像学检查应在胆道引流之前进行。PET-CT仅用于排除远处转移。

指南强调通过三维重建软件对高精度CT或MRI图像进行三维重建，可多角度、全方位、更直观地观察肿瘤与围肝门区胆管、血管的关系，对患者进行个体化的术前评估与手术规划，是精准肝胆外科发展的趋势^[6]。我们曾遇到过1例Ⅲa型肝门部胆管癌患者，术前三维重建发现其右后肝管绕过门静脉后方与左肝管汇合，门脉右前支、右后支与门脉左支呈“三叉型”汇合，右肝动脉来自肠系膜上动脉。根据术前影像学检查和可切除性评估，制定了“右前叶切除，保留右后叶的肝门胆管癌根治术”。术中探索发现与术前评估完全一致，既达到了根治目的，又避免了牺牲无辜的右后叶肝脏，最大程度地保留了正常肝组织。

三维重建虽能提高直观性，有助于手术规划的制定，但三维重建图像的准确性取决于重建的医师的读片水平，需要有经验的放射科医师和外科医师一起来进行三维重建。肿瘤能否切除还与外科医师的手术能力密切相关，所以最终的可切除性评估应由外科医师来决定。

4 术前胆道引流、门静脉栓塞和手术安全性评估

手术安全性评估主要包括患者的全身情况、营养状况和重要脏器功能，特别是肝功能与残肝体积。大部分肝门部胆管癌患者术前存在梗阻性黄疸，影响了肝脏凝血因子与白蛋白的合成，而手术又常需联合肝叶切除，这会对肝功能造成二次打击，进一步增加了出血和肝功能衰竭的风险。术前胆道引流可有效降低胆红素，却存在着胆道出血或感染的风险；门静脉栓塞可有效提高预留肝脏的体积，却存在着门静脉血栓形成、胆瘘或出血的风险。所以对于上述两者的指征与时机仍存在争议，目前尚缺乏大样本临床RCT试验。

指南认为总胆红素大于200 $\mu\text{mol/L}$ 且同时需要大范围肝切除（切肝>全肝体积60%）、合并胆管炎、需行门静脉栓塞、营养状况差的患者，推荐术前行减黄治疗，但对引流时间，胆红素降到多少适宜手术，指南没有强调。对于预留功能性肝体积<全肝体积40%的患者，指南推荐作门静脉栓塞，来降低术后肝衰发生率。我们的研究发现，PTCD减黄的成功率高，约为80%，减黄的效果理想，总胆红素下降幅度约为50%~70%，而出现胆道感染或出血的并发症率低，约为10%，对于术前总胆红素大于200 $\mu\text{mol/L}$ 的患者减黄后的术后并发症率显著低于未减黄患者。因此，首选途径为经皮经肝胆管穿刺引流（PTCD），减黄时

间以2~4周待白蛋白水平和肝酶指标基本恢复正常为宜^[7],我们不提倡ERCP下支架减黄,因为其既增加手术难度,减黄效果又较差,易引起逆行胆道感染。

由于Bismuth II型以上肝门部胆管癌常导致左右肝管分隔,理想的引流方式为左右多枝肝管PTCD引流,根据技术条件和胆管扩张程度至少要引流保留侧肝脏的胆管。此外PTCD引流后不建议注射造影剂,否则会导致胆管炎的发生。

《肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011版)》强调肝功能正常患者残肝体积需大于全肝体积的20%,而梗阻性黄疸患者需大于40%^[8],合并乙肝患者若乙肝病毒DNA $>10^5$ 者,一定要行抗病毒治疗至DNA $<10^3$ ^[9]。但在做右三叶、左三叶等超大范围肝脏切除时,即使对于看似正常的肝脏,也尽量不要挑战20%的残肝体积极限。我们曾遇一例术前无黄疸,肝功能完全正常的IV型肝门胆管癌患者,行扩大右半肝切除,术中出血少于400 mL,无肝门阻断,残肝体积大于25%,但术后仍然发生肝功能衰竭。因为我们往往更注重慢性病毒性肝炎对肝脏的损害,而忽视脂肪肝的潜在损害,有部分脂肪肝患者即使术前肝功能正常,在极限量切肝后也会导致术后肝功能衰竭。

另外我们认为,术前通过三维重建技术可以准确、快速的测定肝脏体积和残肝体积。同时,通过三维重建图像使我们术前更直观地了解患者围肝门部胆管、血管的解剖变异,对术中可能出现的情况进行预估,减少了术中意外损伤胆管和血管的可能性,避免了术中探查的盲目性,提高了手术的安全性,符合精准外科的理念。

5 手术方式

目前,根治性切除是肝门部胆管癌唯一的治愈方式,也是患者获得长期生存的唯一有效治疗方式。指南强调的肝门部胆管癌标准根治手术方式为肝叶切除及肝外胆管切除、区域淋巴结及神经丛廓清和胆管空肠Roux-Y吻合术,手术范围主要根据肿瘤的位置、侵袭范围及与血管的关系,合理的手术范围应在保证胆管切缘阴性、区域淋巴脂肪组织廓清的前提下,尽量保存正常的肝组织。指南同时强调了R0切除的重要性及专业团队对提高肝门部胆管癌切除率和疗效的重要性。我们回顾性分析了本院138例肝门部胆管癌患者的病例资料发现,R0切除患者的生存期显著长于非R0切除患者,因此尽可能提高肿

瘤的根治性切除率是延长患者生存期、改善患者预后的重要手段。同时我们将2010年建立胆胰外科专业化团队后的手术患者和2010年前的患者做对比,发现2010年后患者的根治性切除率可达到60%,显著高于2010年前患者,术后的生存率也随之延长。

指南又对尾状叶切除、围肝门切除和血管切除重建进行了重点阐述:

5.1 尾状叶切除

由于尾状叶胆管具有直接汇入肝门部胆管的解剖特点,指南推荐Bismuth II型以上的肝门部胆管癌通常情况下都应行全尾状叶切除。目前II型肝门部胆管癌联合尾状叶切除,III、IV型联合半肝及尾状叶切除的术式已基本达成共识,虽然尾状叶切除增加了手术难度,但能提高R0切除率,对于有经验的肝胆外科医师,已不存在技术上的难题。

但是全尾状叶切除也并非绝对,根据我们的经验,对于残肝体积较小而尾状叶较大的患者,通过术中冰冻病理在确保切缘阴性的情况下,可保留部分尾状叶,既达到了R0切除,又增加了残肝体积。保留的部分尾叶可能存在两个甚至更多的胆管开口,术中应仔细辨别,行胆肠吻合,防止术后持续性胆瘘的发生。我们曾遇到1例IV型肝门部胆管癌,行右半肝联合右尾状叶切除的患者,保留左尾状叶的两个胆管开口(切缘阴性),每个尾叶开口直径为2 mm,先用5-0 PDS线与左肝管B2、B3、B4拼合整形后行胆肠吻合,保留了部分尾叶功能。

5.2 围肝门切除

围肝门切除是近年来提出的新理念,旨在尽最大可能保留正常肝组织,降低手术的侵袭性,减少术后肝衰发生率,对于Bismuth I、II型患者可单独行围肝门切除,对于Bismuth III、IV型患者可行围肝门切除联合半肝切除,但切除与吻合难度均有所增加,外科医师需熟练掌握CUSA刀精准肝切技术和围肝门解剖技术。

围肝门切除的出现使部分需行左三叶或右三叶但残肝体积不够的Bismuth IV型患者有了根治的机会。我们曾遇到1例右侧门静脉受累的Bismuth IV型肝门胆管癌患者,肿瘤侵犯右前、右后叶胆管以及左肝管横部,术前评估发现若行右三叶切除则残肝体积不足20%,遂改行右半肝+围肝门切除。手术中用CUSA刀仔细解剖肝门板,敞开肝门板后,分别在左内、左外胆管汇合远端切断B4、B2、B3胆管,再处理切断的门静脉右支,将左内、左外、左尾状叶

胆管拼合成一个共同开口,再行胆肠连续黏膜对黏膜吻合,达到根治目的。

对于此新的术式指南强调围肝门切除需要严格的筛选标准,对于胆管黏膜纵向侵犯较长的患者,存在手术切缘不够的风险,每个胆管切缘均需行术中冰冻病理检查,其临床疗效与患者选择还需一定的临床研究来验证。

5.3 血管切除重建

肝门部胆管癌具有突破胆管树向侧方侵犯邻近血管的特点,联合血管切除重建可以使更多患者达到R0切除,改善患者的预后。

大部分研究表明,门静脉切除重建是安全并且有效的,在保障R0切除的前提下,能提高5年生存率,而并不会增加术后的并发症率^[10]。因此,在门静脉受肿瘤侵犯时指南推荐联合门静脉切除重建。我们的经验是若门静脉受累侵犯长度小于1 cm,可行门静脉节段性切除重建;对于受累侵犯长度超过1 cm者,常需嫁接额外的静脉血管^[11]。

相对于门静脉切除重建,文献报道肝动脉切除重建会增加术后并发症率^[12]。所以指南强调仅仅当肝动脉受肿瘤浸润成为获得R0切除的唯一障碍时才考虑联合肝动脉切除。鉴于肝动脉切除吻合难度较门静脉高,肝动脉切除后是否吻合也存在争议,焦点在于手术后肝功能能否恢复。我们曾遇严重黄疸行肝动脉切除未重建的患者,术后出现肝功能衰竭。我们的观点是对于严重黄疸需行半肝以上切除的患者,保留侧肝脏的肝动脉必须重建,尤其是对于术前未减黄的患者。

6 肝移植治疗

早年肝移植治疗肝门部胆管癌的疗效差,50%以上的患者在1~2年内复发,5年生存率仅为10%~20%^[13],其主要原因是患者的临床分期晚,存在血管受侵犯和淋巴结转移。所以肝移植一直以来都不是肝门部胆管癌首选的治疗方式。指南仅仅推荐肿瘤局限于肝内而常规手术方式无法切除,或合并硬化性胆管炎或肝功能失代偿,并且无淋巴结转移、神经浸润或肝外转移的患者采用肝移植治疗。

国外文献报道的对于肝门部胆管癌选择肝移植治疗的指征更为严格,根据Mayo标准肝移植只适用于无任何肝内外转移、直径小于3 cm、无法根治性切除的患者。在此指征下,肝移植治疗肝门部胆管癌的5年生存率可高达65%~70%^[14]。所以我认为,

肝移植治疗肝门部胆管癌要严格掌握其指征,对于无法切除的患者,需详细评估其是否存在血管侵犯、淋巴结转移或远处转移,必要时可先采用腹腔镜探查排除腹腔种植转移。

7 姑息性治疗

姑息性治疗包括姑息性肿瘤切除、胆道引流、放射治疗和化学治疗。

7.1 姑息性肿瘤切除

姑息性肿瘤切除包括了镜下切缘阳性(R1)切除和肉眼切缘阳性(R2)切除。文献报道R1切除患者的生存期高于R2切除和无法手术切除的患者^[15]。因此指南推荐对有可能实现R1切除的肝门部胆管癌可选择姑息性切除治疗。我们的回顾性研究发现,我院R1切除患者的中位生存时间显著高于R2切除患者,并有患者在R1切除术后5年仍长期存活。所以在无法达到R0切除时,应尽可能达到R1切除,既能改善生活质量又有机会使患者获得长期生存;而R2切除并不能使患者获益,不作为推荐的治疗手段。

7.2 胆道引流

胆道引流的主要目的是减轻黄疸和改善肝功能,主要包括ERCP下胆道支架引流、胆肠吻合、PTCD穿刺引流等,其中前两者为内引流,后者为外引流。由于手术内引流的治疗效果较胆道支架内引流并无优势,所以指南推荐优先考虑胆道支架引流,在介入治疗存在障碍或失败的情况下考虑手术内引流。内引流与外引流相比,具有无电解质丢失、体表无引流管、患者生活质量较高的优势,所以指南推荐优先考虑内引流,仅在患者无法耐受内引流的情况下考虑外引流。

患者是否只能做姑息性引流而无法根治性切除,需要有专业经验的专家团队判断,我们曾遇到过多例尚有根治性手术机会的患者,因盲目地置入金属支架而丧失了手术机会。所以对于不可切除的判断和金属支架的置入一定要慎重。我们认为不可切除的判断应经多个有经验专业化团队和多学科讨论后判断,切忌一家之言,草率决定。

7.3 放射治疗和化学治疗

由于胆管癌发病率较低,目前对于放疗和化疗的临床研究均为小样本单中心结果,其循证医学证据的等级均较低。指南推荐对于接受姑息性肿瘤切除和胆道引流的患者,可选择放疗和化疗。化疗方案的选择上,指南强调采用吉西他滨联合顺铂的方案优

于吉西他滨单药^[16]。由于大部分晚期的肝门部胆管癌患者存在长期严重的梗阻性黄疸,肝功能、凝血功能、营养情况和全身情况一般较差,往往难以耐受放化疗。对此我们的经验是对每位患者进行评估并个体化处理,先通过姑息性手术或者胆道引流减轻黄疸、改善肝功能,同时予以营养支持,待全身情况改善后再予以放化疗,在确保安全的情况下,尽可能提高患者生活质量,延长生存期。此外,我们在临床上发现部分IgG4相关胆管炎与肝门部胆管癌的表现极为相似,往往容易被误诊。同时我们遇到过多例Mirizzi综合征引起的肝门炎性狭窄或缺失被误诊为肝门部胆管癌的病例。所以我们强调在诊断不可切除的肝门部胆管癌时需要排除IgG4相关胆管炎和炎性狭窄,在获得病理结果的前提下,才能对肝门部胆管癌进行放化疗。

肝门部胆管癌的诊治是胆道外科仍充满着风险性、复杂性和挑战性的领域,指南的制定有助于提高肝门部胆管癌诊治的规范性、科学性,有助于开展高质量的临床研究,我们应在指南原则的指导下,依托精准外科理念,认真做好每一例肝门部胆管癌的综合治疗,开展多中心、高质量的临床研究,以利于攻克肝门部胆管癌切除率低、生存率低的难题。

参考文献:

- [1] 詹茜,沈柏用. 肝门胆管癌的治疗进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(32): 3313-3317.
- [2] 郑树国, 项灿宏, 冯晓彬, 等. 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.
- [3] Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma [J]. Hepatology, 2011, 53(4): 1363-1371.
- [4] Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, et al. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases [J]. Ann Surg, 1998, 227(3): 405-411.
- [5] Park HS, Lee JM, Choi JY, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography [J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 190(2): 396-405.
- [6] 苏昭杰, 段朋, 刘昌华, 等. 三维可视化系统在肝门部胆管癌治疗中的应用 [J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(3): 213-216.
- [7] 王辉, 王坚, 王昊陆. 影响肝门部胆管癌术后生存率的多因素分析 [J]. 外科理论与实践, 2014, 19(5): 444-448.
- [8] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除术术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011版) [J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10(1): 20-25.
- [9] 李牧其, 周杰, 戴敏. 肝癌患者术前HBV-DNA与肝切除术后肝功能延迟恢复的相关性 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(4): 271-272.
- [10] 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, discussion 613-616.
- [11] 王坚, 陈炜. 围肝门外科技术在胆道外科的应用 [J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(4): 284-287.
- [12] Miyazaki M, Kato A, Ito H, et al. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not? [J]. Surgery, 2007, 141(5): 581-588.
- [13] 丁义涛. 肝门部胆管癌肝移植的外科治疗策略 [J]. 肝胆外科杂志, 2014, 22(6): 401-402.
- [14] Robles R, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(48): 9209-9215.
- [15] 徐力善, 刘文生. 肝门部胆管癌的外科治疗和预后因素分析 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(10): 829-832.
- [16] 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.

(本文编辑 : 鲁翠涛)