

# 远端胆管癌的诊断及多学科治疗

王国辉, 崔云甫

哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科, 黑龙江 哈尔滨 150086

**关键词:** 远端胆管癌; 病因; 临床特点; 影像学; 诊断; 多学科治疗

**中图分类号:** R 735.8 R 445 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1280-03

胆管癌(cholangiocarcinoma)是源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,根据癌肿生长位置划分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌,其中远端胆管癌约占 20%~40%。目前国外多数研究将胆管远端癌定义为胆囊管与胆总管汇合部到 Vater 壶腹部之间的癌,而国内的部分学者认为远端胆管癌是指从十二指肠上缘和胆管胰腺段到 Vater 壶腹部。尽管其分类略有差异,主要的手术治疗方式依然是胰头十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy,PD)。近年来其发病率逐渐升高,引起了外科医生的关注。多学科综合治疗的兴起,优化和改进了远端胆管癌的治疗方式。本文就远端胆管癌的最新研究进展,对其病因、临床特点、辅助检查以及多种治疗方式作一综述。

## 1 病因及临床特点

胆管癌病因仍不明确,原发性硬化性胆管炎、先天性胆总管囊肿、肝吸虫感染、胆石症是目前其常见的致病因素,而其他疾病慢性胆管炎、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、化学毒物感染、糖尿病等危险因素也与胆管癌的发生、发展相关。多数研究认为原发性硬化性胆管炎与胆管癌的发病最为密切。Morris-Stiff 等<sup>[1]</sup>报道患有原发性硬化性胆管炎患者发展为胆管癌的概率为 13%,明显高于其他致病因素。针对肝炎病毒携带者的研究表明,HBV、HCV 感染多与肝内胆管癌的发生发展相关,与远端胆管癌关系不大<sup>[2]</sup>。如果患者暴露于其常见的危险因素下,建议定期筛查,及时发现,尽早行根治性手术治疗。

胆管癌的并无特异的临床特征,腹部不适、乏力、消瘦、食欲不振为常见的一般表现,典型的远端胆管癌患者除具有以上的表现外,还伴有无痛性黄疸、皮肤瘙痒、陶土样便、茶色尿等症状,需要与壶腹周围部的其他肿瘤鉴别。实验室检查中血清胆红素、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶等升高,常用的肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、CA19-9 对于胆管癌诊断无明显特异性,临床上主要用于监测胆管癌恶化或手术后随访观测疗效以及监测复发<sup>[3]</sup>。

## 2 影像学检查

对于存在高危因素的胆管癌患者,应联合多种影像学检测手段,全面了解患者病情进展的程度,进而制定出个体化治疗方案。

2.1 超声 在临床上应用最为广泛,常作为诊断远端胆管癌的首选检查,具有简单、经济、无创的优点。其主要是用于鉴别肝内外胆管扩张,明确肿块位置,其次还可发现先天性胆总管囊肿、胆管结石、腹水和潜在的肿块,为进一步的检查提供指导。

2.2 CT CT 检查相比超声来说,准确率更高。CT 图像上呈现出一个扩张的胆囊和肝外胆道,可明显与肝内胆管癌鉴别。另外三维增强 CT 可发现肿块位置、肿瘤与周围重要血管的毗邻关系、淋巴结受累情况以及是否存在远处转移<sup>[4]</sup>。结合以上 CT 征象评估肿瘤分期,可初步判定疾病进展程度。

2.3 MRI MRI 检查与 CT 检查提供的图像形态类似,只是肿瘤表现为 T1 加权像高信号,T2 加权图像上为低信号。相较 CT 而言,磁共振胆胰管成像技术(MRCP)检查获得的图像更直观,在评估肝外胆道形态、肿瘤周围血管以及淋巴结转移等方面更具优势,且由于不使用造影剂,是一种具有广泛应用前景的非创伤性检查手段<sup>[5]</sup>。

2.4 超声内镜(EUS)和经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP) 如果 CT 与 MRI 检查未能明确提示诊断时,可考虑应用内镜检查。EUS 检查可发现肿块大小形态、胆管癌壁内进展程度、胰腺实质侵犯、血管侵犯、淋巴结转移等,胆管远端癌检出率高达 92.9%<sup>[6]</sup>。ERCP 检查将整个胆管树结构变得可视化,对肿瘤的定位和定性诊断起了决定性的作用,另外还可以取病理以及术前放置胆道内支架,达到引流胆汁和姑息性治疗的目的<sup>[7]</sup>。

2.5 胆道镜 经皮经肝胆道镜需要借助经皮经肝胆道引流术(PTCD)通道,通过进行胆道扩张观察,适用于胆管梗阻近侧端的肿块。经口胆道镜与其相比,创伤小,且无扩张的胆管亦可观察。术中胆道镜观察效果最佳,可明确诊断,对于合理选择手术方式有重要价值。

## 3 治疗手段

3.1 根治性手术 远端胆管癌根治性手术治疗的目标是完整的切除肿块、无病灶残留、廓清区域淋巴结。完整的切除肿

瘤组织,即肿瘤切缘阴性(R0 切除)。R0 切除是影响远端胆管癌预后的重要因素,相比 R1 和 R2 切除而言,R0 切除患者可以获得更长的生存期。Murakami 等<sup>[8]</sup>报道远端胆管癌术后阴性和阳性肿瘤切缘患者 5 年生存率分别为 60% 和 8%,差异具有明显的统计学意义。区域性淋巴结包括肝总、肝固有动脉周围淋巴结、肝十二指肠韧带淋巴结、胰十二指肠后淋巴结、腹腔干周围等淋巴结组织,施行规范化的淋巴结清扫术可明显改善远端胆管癌患者的预后,降低远期复发率。Andrianello 等<sup>[9]</sup>研究发现 N0 期与 N1 期患者中位生存时间分别为 53 个月和 27 个月,两组比较差异具有统计学意义,且在 N1 期患者中,胰十二指肠淋巴结最易受累,其次为肝十二指肠韧带淋巴结。而胡智明等<sup>[10]</sup>也报道在行胰十二指肠切除术规范化区域淋巴结清扫时,胰十二指肠后淋巴结和肠系膜根部淋巴结组织为最易转移部位。由此可见常规行区域性淋巴结清扫术对于手术治疗远端癌具有重要意义,同时临床医生也可根据淋巴结转移的情况,准确判断患者肿瘤分期以及判断预后,指导后续进行放疗化疗等综合治疗。

目前远端胆管癌的常规治疗术式为胰头十二指肠切除术(PD),PD 切除范围包括胰头部、远端胃、十二指肠、上段空肠、胆囊和胆总管,同时辅以腹腔淋巴结清扫。近年来随着外科手术技巧及器械的进步,临床医师尝试了各种入路来降低 PD 术式的死亡率及并发症发生率。其中动脉优先入路备受临床医师的推崇,相较传统 PD 而言,具有以下优势:(1) 优先探查肠系膜上动脉(SMA)是否受侵犯,及时指导术中术式选择(根治性、姑息性或终止手术),避免 R1 甚至 R2 切除<sup>[11]</sup>。(2) 充分控制肿瘤血流,避免了传统术式肠系膜上静脉(SMV)探查过程中反复触摸肿瘤造成肿瘤细胞脱落引起的血道转移,符合肿瘤的“no touch”理念<sup>[12]</sup>。(3) 及早识别来源于 SMA 的肝右动脉,减少术后并发症的发生。(4) 完成门静脉、腹主动脉旁及肠系膜上血管区域的淋巴结“骨骼化清除”,有利于胰腺系膜的完整切除,提高 R0 切除率<sup>[13]</sup>。(5) 减少手术风险及术中出血量。而其他入路如胰头后方入路、钩突入路、小网膜囊入路等也有报道。基于 PD 手术是一项复杂的要求较高的手术,彻底的切除肿瘤组织的同时又要保证手术安全性,这需要有经验的临床医师才可完成,因此动脉入路是一个切实可行的方案。

PD 的改进术式保留幽门的胰头十二指肠切除术(PPPD)近年来较多的被临床医师采用,依据术中十二指肠切缘与幽门淋巴结冰冻切片结果决定是否保留幽门,不仅不会增加手术的风险,而且还具有手术操作简单、可保留胃的贮存和消化功能、提高术后病人的生活质量和防止胃切除术后综合征的发生等优点<sup>[14]</sup>。但是也有学者认为,PPPD 术后存在淋巴结清扫不彻底,胃排空延迟等术后并发症问题<sup>[15]</sup>。因此,对于 PPPD 治疗远端胆管癌还是存在争议,其治疗效果还有待商榷。机器人辅助下的腹腔镜下胰十二指肠切除术近年来在国内的大型医疗机构有所开展,其相比传统 PD,具有创伤更小、出血量更少的优点,且明显缩短了住院时间,但由于技术难度要求极高、费用高等问题,并未得到广泛普及。

3.2 姑息性手术 对于已出现腹膜表面或大网膜上局部肿

瘤转移、肝十二指肠韧带以外的广泛淋巴结转移和肝转移等局部肿瘤转移的患者,需给予姑息性减黄手术,解除胆道梗阻,缓解疼痛,改善肝功能和提高生活质量。目前常用的有以下两种术式:(1) 胆管空肠 Roux-en-Y 吻合术:临床应用最为广泛,适用于胆管空肠吻合口上方不存在梗阻的远端胆管癌患者,实施时需要综合考虑胆肠吻合口、旷置空肠祥的长度以及近端和远端空肠吻合后的形态等问题,处理得当,才可促进患者术后恢复和降低并发症的发生率。(2) 经“T”形管外引流术:操作相对简单,减黄效果确切,但术后大量胆汁流出体外,患者易出现低钠、低钾血症、代谢性酸中毒等水电解质失衡,故较前者应用较少。

3.3 介入治疗 通过影像学指引下的介入手段治疗,可充分解除胆道梗阻,减轻黄疸,适用于中晚期胆管癌患者,无法耐受手术打击的患者和需降低术前胆红素,减轻手术风险的患者。(1) 经皮经肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD):一般是在彩超引导下进行,可快速减轻黄疸,改善肝功能,带瘤患者除提高生活质量外,还可延长生存期。(2) 经 ERCP 胆道支架置入术:相对 PTBD 创伤更小,更符合生理特点,术中可直视十二指肠及乳头,检查肿瘤浸润情况,除提取组织获得病理结果外,还可防止胆汁丢失带来的水电解质平衡紊乱。对于行 PD 患者术前是否需要行术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)目前尚存在争议。陈东等<sup>[16]</sup>认为,PBD 可增加手术安全性,降低术后并发症的发生率,当血清总胆红素  $> 170 \mu\text{mol/L}$  以上,合并重度营养不良者,建议行 PBD。而 El Nakeeb 等<sup>[17]</sup>报道 PBD 的患者在胰痿、胃排空延迟、胆痿等术后并发症的发病率明显高于未行 PBD 的患者,PBD 对于 PD 手术结果无明显影响。因此,是否行 PBD 需要进一步的临床验证,但高胆红素血症型对于合并重度营养不良、胆系感染、肝功能不良者,建议行 PBD 改善患者术前状态。

3.4 辅助治疗 对于中晚期无法行手术治疗的远端胆管癌患者,行放疗、化疗等辅助治疗,可延长患者生存期,改善预后。胆管癌对于放疗一般不敏感,目前主要是将顺铂联合吉西他滨作为一线治疗胆管癌的化疗药物。国外一项随机对照试验结果显示,顺铂联合吉西他滨与单用吉西他滨治疗胆管癌的中位生存时间分别为 11.7 个月和 8.1 个月,差异具有统计学意义,联合用药可明显提高患者远期生存期<sup>[18]</sup>。PD 切除术后 R0 患者是否行辅助性治疗,目前还存在争议,NCCN 指南<sup>[19]</sup>建议定期观察,而 R1、R2 及淋巴结阳性患者建议行常规的辅助性化疗,降低肿瘤复发风险,提高生存率。Borghero 等<sup>[20]</sup>报道接受辅助性化疗的 R1 切除和 N1 期患者与未接受辅助性化疗的 R0 切除和 N0 患者相比,局部复发率和五年生存率并无明显差别。而 Kim 等<sup>[21]</sup>研究结果显示,远端胆管癌患者 PD 术后给予辅助性化疗可获得更长的生存期,总体生存率达到了 48.1%。总体而言,术后的辅助治疗对远端胆管癌来说具有重要的意义,特别是对于非阴性切缘和淋巴结转移阳性患者而言。

#### 4 结 语

远端胆管癌因其发病隐匿,早期诊断率低,手术治疗关键

是 R0 切除,而区域性的淋巴结骨化清扫具有一定的诊断和治疗价值。介入治疗和辅助治疗的发展,极大的改善了患者的预后,故越来越强调以外科治疗为主的多学科合作治疗的重要性。只有这样,才可使更多的患者受益,提高其治愈率。

## 参考文献

- [1] Morris-Stiff G, Bhati C, Olliff S, et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: a 24-year experience [J]. *Dig Surg*, 2008, 25(2): 126-132.
- [2] Matsumoto K, Onoyama T, Kawata S, et al. Hepatitis B and C virus infection is a risk factor for the development of cholangiocarcinoma [J]. *Intern Med*, 2014, 53(7): 651-654.
- [3] Jesudian AB, Jacobson IM. Screening and diagnosis of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Rev Gastroenterol Disord*, 2009, 9(2): E41-E47.
- [4] Slattery JM, Sahani DV. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma [J]. *Oncologist*, 2006, 11(8): 913-922.
- [5] Stroszczyński C, Hunerbein M. Malignant biliary obstruction; value of imaging findings [J]. *Abdom Imaging*, 2005, 30(3): 314-323.
- [6] 金震东, 黄建伟, 湛先保, 等. 胆总管下段癌的腔内超声与 ERCP 诊断价值比较 [J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(5): 656-658.
- [7] Rydlo M, Dvořáková J, Kupka T, et al. The rational diagnostic of cholangiocarcinoma [J]. *Vnitr Lek*, 2016, 62(2): 125-133.
- [8] Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis and surgical margin status for distal cholangiocarcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(3): 207-212.
- [9] Andrianello Stefano, Paiella Salvatore, Allegrini Valentina, et al. Pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma; surgical results, prognostic factors, and long-term follow-up [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2015, 400(5): 623-628.
- [10] 胡智明, 赵大建, 邵钦树, 等. 胰头癌胰十二指肠切除术规范化区域淋巴结清扫的临床意义 [J]. *中华普通外科杂志*, 2011, 26(9): 776-777.
- [11] 崔云甫, 王志东, 钟翔宇, 等. 经肠系膜入路的胰十二指肠根治性切除术 [J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(8): 608-611.
- [12] 李秀东, 王双佳, 周彦明, 等. 动脉优先入路在根治性胰十二指肠切除术中的应用价值 [J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(6): 628-633.
- [13] 崔云甫. 先行肠系膜上动脉入路的胰十二指肠切除术 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2009, 12(12): 1018-1019, 1065.
- [14] 陈德, 张茂, 赖玉书. 保留幽门胰十二指肠切除术与传统 Whipple 术近期疗效观察 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2007, 39(10): 1197-1199.
- [15] Nikfarjam M. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2010, 16(2): 65.
- [16] 陈东, 梁力建. 恶性阻塞性黄疸的术前减黄临床研究进展 [J]. *国际外科学杂志*, 2006, 33(4): 263-267.
- [17] El Nakeeb A, Salem A, Mahdy Y, et al. Value of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: A case-control study [J]. *Asian J Surg*, 2016, 9.
- [18] Weight J, Malfertheiner P. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 4(4): 395-397.
- [19] 李晓青. 《2016 年美国国立综合癌症网络胰腺癌临床实践指南 (V1 版)》更新要点及临床路径 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(8): 1458-1462.
- [20] Borghero Y, Crane CH, Szklaruk J, et al. Extrahepatic bile duct adenocarcinoma; patients at high-risk for local recurrence treated with surgery and adjuvant chemoradiation have an equivalent overall survival to patients with standard-risk treated with surgery alone [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(11): 3147-3156.
- [21] Kim BH, Kim K, Chie EK, et al. Long-term outcome of distal cholangiocarcinoma after pancreaticoduodenectomy followed by adjuvant chemoradiotherapy: A 15-year experience in a single institution [J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(2): 473-483.

收稿日期: 2017-03-20 编辑: 王国品