

文章编号:1005-6947(2008)10-1033-04

· 简要论著 ·

# 原发性肝癌合并胆管癌栓不同疗法的效果比较

谭蔚锋, 罗祥基, 张柏和, 刘辰, 易滨, 吴孟超, 姜小清

(第二军医大学东方肝胆外科医院 胆道一科, 上海 200438)

**摘要:**目的 探讨原发性肝癌合并胆管癌栓的治疗方法。方法 回顾性总结分析9年间收治的223例原发性肝癌合并胆管癌栓的资料。其中获随访184例(82.5%)。按不同疗法分成6组:肿瘤根治性切除或肿瘤所在肝叶/段规则性切除+胆管癌栓取出治疗组(A组)48例,肿瘤姑息性切除+癌栓取出组(B组)13例,肿瘤姑息性切除+癌栓取出+患侧肝动脉结扎/术后行肝动脉化疗栓塞组(C组)34例,肝动脉化疗栓塞治疗组(D组)27例,微创胆管引流组(E组)50例以及内科非手术治疗组(F组)12例。比较各组生存期。结果 A,B,C,D,E,F各组累积1年生存率分别为93.2%,9.0%,80.5%,52.3%,0和0;累积3年生存率分别为56.0%,0,15.3%,6.0%,0和0;累积5年生存率A组为24.0%,C组为5.0%,其余各组均为0。各组生存时间总体检验差异有显著性( $P < 0.0001$ );各组之间的两两比较,A组生存时间显著长于与其余各组( $P < 0.0001$ ),C,D组生存时间显著长于B,E,F组( $P < 0.001$ );C,D组之间差异无显著性( $P > 0.05$ );B,E,F组之间差异无显著性( $P > 0.05$ )。结论 肿瘤根治性切除或肿瘤所在肝叶/段规则性切除+胆管癌栓取出可视为原发性肝癌合并胆管癌栓最佳的治疗方法;对于不具备实施根治性治疗条件者,阻断胆管癌栓血供并进行胆管引流是延长生命及获得二期治疗可能性的关键。

[中国普通外科杂志,2008,17(10):1033-1036]

**关键词:** 肝肿瘤/治疗;胆管癌栓;对比研究

**中图分类号:** R 735.7

**文献标识码:** B

原发性肝癌合并胆管癌栓的病例约占原发性肝癌患者总数的1.66%~4.9%<sup>[1-3]</sup>。发生率虽然较低,但我国每年约有30万新发原发性肝癌患者。据此推算,我国每年原发性肝癌合并胆管癌栓的新发病例约为5 000~15 000人。该类患者就诊时往往合并不同程度的黄疸,治疗选择上会面临较大的困难,本院1998年1月—2006年12月使用不同方法治疗223例原发性肝癌合并胆管癌栓的患者,其中获得随访184例。现将该184例的治疗效果作一回顾性分析,旨在探讨该类患者的最佳治疗方案。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组223例中随访率82.5%(184例)。184

例中男156例(84.8%),女28例(15.2%)。年龄23~83(平均 $50.2 \pm 10.9$ )岁。主要的临床表现包括黄疸(83.7%,154/184),腹痛(47.3%,87/184),发热(15.8%,29/184)和便秘(6.5%,12/184)。甲胎蛋白(AFP)大于 $20 \mu\text{g/L}$ 者143例,占77.7%。乙肝患者157例,占85.3%;丙肝患者2例,占1.1%。按Ueda分型<sup>[3]</sup>:I型,胆管癌栓局限于胆管树的二级分支内;II型,胆管癌栓延伸到胆管树一级分支内;IIIa型,胆管癌栓延伸到胆总管,IIIb型,癌栓种植于胆总管内;IV型,肝内原发肿瘤坏死脱落,肿瘤碎片进入胆总管内。本组I型10例(5.4%),II型26例(14.1%),III型142例(77.2%),IV型6例(3.3%)。

### 1.2 分组

184例患者按不同治疗方法分成6组。A组:48例,男46例,女2例,行肿瘤根治性切除或肿瘤所在肝叶/段规则性切除+胆管癌栓取出术。B组:13例,男12例,女1例,行肿瘤姑息性切除+胆管癌栓取出术。C组:34例,男27例,女7

收稿日期:2008-07-10; 修订日期:2008-09-03。

作者简介:谭蔚锋,男,东方肝胆外科医院主治医师,主要从事胆道系统外科疾病方面的研究。

通讯作者:姜小清 E-mail:jxq1225@sina.com

例,行肿瘤姑息性切除+癌栓取出+患侧肝动脉结扎/术后肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic artery chemo-embolization, TACE)。D组:27例,男23例,女4例,行肝动脉化疗栓塞术。E组:50

例,男40例,女10例,行微创胆管引流术。F组:12例,男8例,女4例,行内科非手术治疗。各组癌栓分型差异有显著性( $P < 0.05$ ),其余各项临床参数差异均无显著性( $P > 0.05$ )(表1)。

表1 6组患者临床资料比较

组别	例数	平均年龄 (岁)	血清总胆红素 ( $\mu\text{mol/L}$ )	血清白蛋白 ( $\text{g/L}$ )	谷丙转氨酶 ( $\text{U/L}$ )	肿瘤大小 ( $\text{cm}$ )	癌栓分型		
							I型	II型	III+IV型
A	48	47.5 $\pm$ 9.8	165.2 $\pm$ 181.6	39.0 $\pm$ 4.1	144.5 $\pm$ 115.9	6.2 $\pm$ 2.9	7	10	31
B	13	49.1 $\pm$ 8.6	275.4 $\pm$ 168.5	36.0 $\pm$ 5.6	138.3 $\pm$ 106.8	5.4 $\pm$ 2.9	0	2	11
C	34	48.7 $\pm$ 10.5	166.7 $\pm$ 150.5	38.5 $\pm$ 4.4	141.3 $\pm$ 131.3	5.3 $\pm$ 2.4	1	4	29 <sup>1)</sup>
D	27	51.3 $\pm$ 9.0	190.3 $\pm$ 157.3	38.0 $\pm$ 6.0	150.1 $\pm$ 111.0	6.2 $\pm$ 3.2	1	2	24 <sup>1)</sup>
E	50	53.0 $\pm$ 12.1	287.7 $\pm$ 162.1	35.4 $\pm$ 5.6	116.8 $\pm$ 93.8	6.1 $\pm$ 3.3	1	6	43 <sup>1)</sup>
F	12	52.4 $\pm$ 14.4	172.3 $\pm$ 114.6	34.0 $\pm$ 6.0	135.9 $\pm$ 97.5	8.0 $\pm$ 4.7	0	1	11

注:1)与A组胆管癌栓分型相比差异有显著性( $P < 0.05$ )

### 1.3 治疗方法

A组:I型7例均行根治性切除;II型10例,4例行根治性切除,6例行肿瘤所在肝叶/段切除(包括切除受肿瘤侵犯的胆管),并从肝创面胆管断端开口及胆总管切开处取尽胆管癌栓;III,IV型共31例,其中5例行原位肝移植,3例因胆管癌栓侵犯胆总管,行肿瘤所在肝叶/段切除+肝外胆管切除+胆肠吻合,其余23例行肿瘤所在肝叶/段切除+胆管癌栓取出术(表2)。其中11例(11/48,22.9%)先行减黄治疗后行二期手术。B组:13例行肿瘤姑息性切除+胆管癌栓取出或单纯行胆管癌栓取出,或仅切除肿瘤,但未切除受肿瘤侵犯胆管,其中2例(2/13,15.4%)经微创胆管引流后行二期手术。C组:34例在B组的基础上增加了患侧肝动脉结扎或术后TACE。其中5例(5/34,14.7%)经微他胆管引流后行二期手术。D组:27例均以TACE为主要治疗手段,采用Seldinger法,其化疗药物和栓塞剂主要为5-氟尿嘧啶、羟基喜树碱、表阿霉素、丝裂霉素和碘油。其中有14例(14/27,51.9%)经微创胆管引流后完成TACE治疗。E组:主要是采用各类微创方式行胆管内/外引流,引流的方式包括鼻胆管外引流、内镜下胆管支架植入内引流、经皮肝穿刺胆管置管外引流、经皮肝穿刺胆管置管并支架植入内外引流等。A,B,C,D各组行微创胆管引流者一般减黄2周以上再行二期治疗。

### 1.4 随访方式

每6个月电话或信件随访1次,记录每例患者从发现胆管癌栓并采取首次治疗至死亡的生存时间,本文回顾性分析的截止时间为2007年12月。应用SAS(statistical analysis system)软件进行统计学处理,用Kaplan-Meier方法描绘各治疗组生存曲线。用log-rank方法比较生存曲线之间的差别。显著性水平为 $\alpha = 0.05$ 。

表2 A组手术方式

手术方式	例数	百分比
根治性切除	11	(11/48,22.9%)
肝左外叶切除	2	(2/11,18.2%)
左半肝切除	5	(5/11,45.5%)
肝右前叶切除	1	(1/11,9.1%)
肝右后叶切除	1	(1/11,9.1%)
右半肝切除	1	(1/11,9.1%)
肝尾叶切除	1	(1/11,9.1%)
肿瘤所在肝叶/段切除+胆管癌栓取出	29	(29/48,60.4%)
肝左外叶切除+胆管癌栓取出	8	(8/29,27.6%)
左半肝切除+胆管癌栓取出	10	(10/29,34.5%)
肝右后叶切除+胆管癌栓取出	5	(5/29,17.2%)
右半肝切除+胆管癌栓取出	4	(4/29,13.8%)
肝尾叶切除+胆管癌栓取出	2	(2/29,6.9%)
肿瘤所在肝叶/段切除+肝外胆管切除+胆肠吻合	3	(3/48,6.3%)
原位肝移植	5	(5/48,10.4%)
总计	48	

## 2 结果

A, B, C, D, E, F 6 个组中位生存时间分别为 37, 6, 16, 11, 3, 3 个月, 累积 1 年生存率分别为 93.2%, 9.0%, 80.5%, 52.3%, 0 和 0, 累积 3 年生存率分别为 56.0%, 0, 15.3%, 6.0%, 0 和 0, 累积 5 年生存率 A 组为 24.0%, C 组为 5.0%, 其余各组均为 0。各组之间的两两比较, A 组生存时间显著长于与其余各组 ( $P < 0.0001$ ); C 组生存时间显著长于 B, E, F 组 ( $P < 0.001$ ); D 组生存时间显著长于 B, E, F 组 ( $P < 0.001$ ), C, D 组之间差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); B, E, F 组间差异无显著性 ( $P > 0.05$ ) (表 3) (图 1)。

表 3 6 组不同治疗方法疗效的比较

分组	中位生存期(月)	1 年生存率(%)	3 年生存率(%)	5 年生存率(%)
A	37	93.2	56.0	24.1
B	6	9.0 <sup>1),2),3)</sup>	0 <sup>1),2),3)</sup>	0 <sup>1),2),3)</sup>
C	16	80.5	15.3 <sup>1)</sup>	5.0 <sup>1)</sup>
D	11	52.3 <sup>1)</sup>	6.0 <sup>1)</sup>	0 <sup>1)</sup>
E	3	0 <sup>1),2),3)</sup>	0 <sup>1),2),3)</sup>	0 <sup>1),2),3)</sup>
F	3	0 <sup>1),2),3)</sup>	0 <sup>1),2),3)</sup>	0 <sup>1),2),3)</sup>

注:1) 与 A 组比较,  $P < 0.0001$ ; 2) 与 C 组比较,  $P < 0.001$ ; 3) 与 D 组比较,  $P < 0.001$

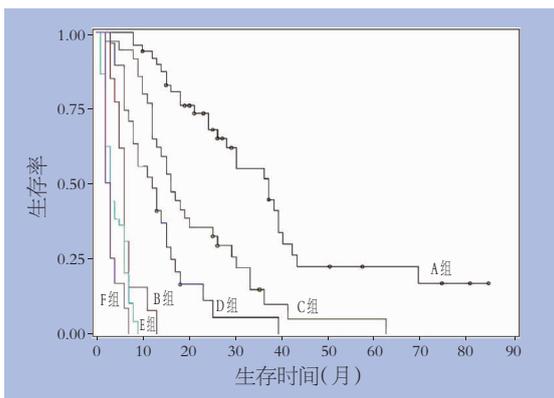


图 1 6 组不同治疗方法的生存曲线

## 3 讨论

过去临床医生接诊后,多认为黄疸患者已处于肿瘤晚期,手术风险巨大,转而采取相对保守的治疗方式,甚至放弃治疗。近年来国内外研究<sup>[4-9]</sup>表明,采取正确而积极的外科治疗,可以使相

当部分患者生存时间明显延长,甚至获得长期生存。

传统观念认为,胆总管切开取栓不符合根治性切除的原则,但 Satoh 等<sup>[4]</sup>以及 Shiomi 等<sup>[5]</sup>的研究表明:若胆管癌栓未侵犯胆总管壁,行肿瘤切除 + 胆管癌栓取出者与合并切除肝外胆管者相比生存率差异无显著性,故认为肿瘤切除 + 胆管癌栓取出可作为合理的根治性治疗手段。原发性肝癌伴胆管癌栓的特点是癌栓生长迅速,短期内阻塞胆管主干,胆红素升高以直接胆红素为主,与肝硬化或肝炎活动导致的肝细胞性黄疸有显著差别,此时的胆红素水平不能反映患者肝脏的真实储备能力,Child 分级并不适用。左朝辉等<sup>[6]</sup>报道 21 例原发性肝癌伴胆管癌栓中有梗阻性黄疸者(11 例)术后生存率与无梗阻性黄疸者(10 例)差异无显著性,并且术后黄疸消退迅速。Shiomi 等<sup>[5]</sup>报道肝癌伴胆管癌栓患者术后 3, 5 年生存率分别为 47% 和 28%。Peng 等<sup>[7]</sup>报道术后 1, 3 年生存率分别为 73.3% 和 40%, 其中 2 例生存超过 5 年。王海东等<sup>[8]</sup>报道肝癌伴胆管癌栓患者根治性术后生存最长达 5 年 9 个月。Peng 等<sup>[9]</sup>报道肝癌伴胆管癌栓患者根治性治疗组术后生存时间(17 例,中位生存时间 23.5 个月)显著优于 TACE 组(5 例,中位生存时间 10.0 个月),单纯癌栓取出组(11 例,中位生存时间 6.1 个月)以及经皮肝穿刺胆管引流组(4 例,中位生存时间 4.3 个月)。我院 A 组术后累积 1, 3, 5 年生存率分别为 93.2%, 56.0% 和 24.0%, 其中 5 例生存超过 5 年,最者迄今已生存 7 年,显著优于其他治疗方式。我院根治性治疗组(A 组)中有梗阻性黄疸者(42 例)术后生存率与无梗阻性黄疸者(6 例)相比差异亦无显著性。笔者认为肿瘤根治性切除或肿瘤所在肝叶/肝段切除 + 胆管癌栓取出可视为原发性肝癌合并胆管癌栓的最佳治疗方案,黄疸并非手术治疗的禁忌。

Shiomi 等<sup>[5]</sup>分析表明胆管癌栓分型并不影响预后。我院 A 组中各型术后生存时间差异无显著性 ( $P = 0.058$ ),提示癌栓分型并不影响根治性治疗后的生存时间。但癌栓分型以及肝癌的大小和位置对具体手术方式的选择有重要的指导意义。笔者体会如要到达根治性治疗的目的,首先要完整切除肿瘤,包括切除受到肿瘤侵犯的胆管,其次要取尽癌栓,具体地说:Ⅰ型胆管癌栓,完整切除肿瘤所在的肝叶或肝段即可,不必切开胆总管取栓。Ⅱ型胆管癌栓,如局限于某一肝叶/肝段的肿瘤,行相应肝叶/肝段切除,然后

切开胆总管,从肝创面断端胆管开口及胆总管切开处取尽癌栓也有可能达到根治性治疗的目的。肿瘤占据左半/右半肝,或者左内/右前叶的肿瘤已经侵犯左/右肝管,需行左半/右半肝切除。Ⅲ,Ⅳ型胆管癌栓,肿瘤局限于某一肝叶/肝段,未侵犯肿瘤所在肝叶/肝段以外的胆管,行肿瘤所在肝叶/肝段切除,并切开胆总管取尽癌栓。肿瘤占据左半/右半肝,或者左内/右前叶的肿瘤已经侵犯左/右肝管,行左半/右半肝切除,并切开胆总管取尽癌栓。如胆管癌栓侵犯胆总管壁,需要在肝切除的基础上联合肝外胆管切除,并行胆肠吻合。对于难以确定胆管癌栓起源,如肿瘤位于中肝叶,或肝内无明确的肿瘤者,可以先取出癌栓,然后观察胆管出血部位,判断癌栓起始点,切除癌栓起源的肝叶及相应的胆管。

对于重度黄疸,涉及半肝或半肝以上切除的患者需要谨慎对待,本组有1例重度黄疸患者在行右半肝切除后出现慢性肝衰竭,并于术后2个月死亡。但这并不意味着轻易放弃根治性的治疗方法;此时,可先行减黄手术,采用微创方式引流健侧胆管,或行开腹手术取出癌栓并放置T管引流(术中同时结扎患侧肝动脉或术后行TACE),待黄疸减退,肝功能好转后再行二期手术,本文A组有11例(11/48,22.9%)先行减黄手术,然后行二期根治性手术,包括术前微创方式引流健侧胆管4例,开腹取出胆管癌栓结合患侧肝动脉结扎5例,微创方式引流健侧胆管结合TACE治疗2例。11例二期手术患者恢复顺利,无严重并发症发生。

在无法完成根治性治疗的情况下,阻断胆管癌栓的血供并行胆道引流是延长生命以及获得二期治疗可能性的关键。由于胆管癌栓与肝内原发灶为同一动脉供血<sup>[3]</sup>,故C组在B组的基础上行患侧肝动脉结扎或术后行TACE治疗,能阻断肿瘤与癌栓血供,从而控制肿瘤及癌栓的生长,与B,E,F组相比,C组有效延长了患者的生存时间( $P < 0.001$ )。单一TACE组(D组)中,其胆管癌栓暂停生长或缩小者有17例(17/27,63.0%),完全消失者2例(2/27,7.4%),总有效率70.4%,与B,E,F组相比,有效延长了患者的生存时间( $P < 0.001$ ),与癌栓受到控制后胆管阻塞程度减轻,胆管引流得以改善有关。但D组13例未行微创胆道引流的病例中2例(2/13,15.4%)出现了肝衰竭;与此相比14例减黄后行TACE治疗者无严重并发症发生,此结果提示未先行减黄而直接TACE治疗有较高的风险。

原发性肝癌伴胆管癌栓行肝移植的治疗报道较少。Peng等<sup>[9]</sup>为1例该病患者施行肝移植,无瘤生存27个月,我院共有5例原发性肝癌伴胆管癌栓的患者接受了肝移植治疗,其中3例原发灶多发并伴有广泛胆管癌栓,2例肝功能严重失代偿,因而无法行常规手术。该5例有3例存活,其中1例于术后15个月出现肝脏单病灶复发,给予射频治疗后,肿瘤控制良好,迄今共生存20个月,另2例迄今分别生存11,37个月,肿瘤无复发,5例中其余2例分别于术后26,30个月因肺部肿瘤广泛转移死亡。提示肝移植作为该类疾病的一种新的治疗方式仍值得探讨。

改变观念,规范治疗,努力提高原发性肝癌合并胆管癌栓的根治率是今后努力的方向。目前该领域仍有一些重要的问题亟待解决,例如:如何量化评估原发性肝癌合并胆管癌栓患者的肝脏储备能力?该病患者术后是否需要常规TACE治疗?哪些是引起胆管癌栓的分子生物学基础?回答以上问题尚需进一步的临床和基础研究。

#### 参考文献:

- [1] Chen MF, Jan YY, Jeng LB, *et al.* Obstructive jaundice secondary to ruptured hepatocellular carcinoma into bile duct [J]. *Cancer*, 1994, 73(5):1335-1340.
- [2] 王锦波,何振平. 肝癌胆道转移手术方式对预后的影响[J]. *肝胆外科杂志*, 1998, 6(1):26-27.
- [3] Ueda M, Takeuchi T, Takayasu T, *et al.* Classification and surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with bile duct thrombi [J]. *Hepatogastroenterology* [J]. 1994, 41(4):349-354.
- [4] Satoh S, Ikai I, Honda G, *et al.* Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi [J]. *Surgery*, 2000, 128(5):779-783.
- [5] Shiomu M, Junichi K, Nagino M, *et al.* Hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombi: aggressive operative approach after appropriate preoperative management [J]. *Surgery*, 2001, 129(2):692-698.
- [6] 左朝晖,李永国,蒋宏平,等. 原发性肝癌伴胆管癌栓的诊治[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(3):170-172.
- [7] Peng SY, Wang JW, Liu YB, *et al.* Hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi: analysis of surgical treatment [J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(57):801-807.
- [8] 王海东,郑进方,吴奕强,等. 原发性肝癌并发胆管癌栓的手术治疗:附13例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(3):291-292.
- [9] Peng BG, Liang LJ, Li SQ, *et al.* Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(25):3966-3969.