

文章编号:1005-6947(2007)02-0161-06

· 专家讲座 ·

肝门部胆管癌的诊断和治疗

吕新生

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

摘要:肝门部胆管癌是普通外科治疗的难题之一。近年来随着对肝门部胆管癌的基础和临床研究的不深入,其诊疗水平有了不断提高。笔者从肝门部胆管癌的临床病理特点、分期分型、诊断、治疗、预后、等进行了全面阐述,以期提高对肝门部胆管癌的全面认识。

[中国普通外科杂志,2007,16(2):161-166]

关键词:胆管肿瘤/诊断; 胆管肿瘤/外科学; 胆管,肝门; 综述文献

中图分类号:R735.8 **文献标识码:**A

肝外胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCa)是指原发于肝外胆管上段,即左、右肝管、肝管汇合部和肝总管的恶性肿瘤。是肝外胆管癌最常见的肿瘤,约占肝外胆管癌的50%~75%;湘雅医院报道占57%。

虽然1508年就有肝外胆管部的报道,直到1957年Altemeier等才首次报道3例原发性肝门部胆管癌。1965年Klatskin等通过对13例HCCa的分析,较为详细、系统地描述了HCCa的临床和病理特点,故后来又被称为Klatskin瘤(Klatskin tumor)。

1 HCCa 的临床病理特点

HCCa临床并不常见,美国每年新发病例约3000例。近年来,HCCa的发病率在国内外均有增高趋势。

HCCa的病因和发病机制未完全明了,与其发生的主要相关因素有原发性硬化性胆管炎、胆管结石等。

HCCa绝大多数为腺癌,尤以硬化型癌最为常见。硬化型癌沿胆管壁生长浸润,胆管壁增厚,管腔变窄,难与原发性硬化性胆管炎相区别。

HCCa起病隐匿,生长较为缓慢。发展过程中主要沿胆管向上、下扩散,易侵犯肝内胆管和肝脏;也可向胆管壁外扩散,直接侵犯门静脉、肝动

脉和肝脏。HCCa的转移途径主要有:

(1)淋巴结转移 最常见,发生最早。主要沿肝动脉旁淋巴结向肝总动脉淋巴结转移,再经胰腺上缘向十二指肠后淋巴结转移。有报道局限于黏膜内的早期胆管癌即有发生区域性淋巴结转移的。切除标本中的淋巴结转移率为29%~57%。

Kitagawa等报道110例肝门部胆管癌手术检测的区域淋巴结转移发生率:胆管周围为43%,门静脉周围30.9%,肝总动脉周围为27.3%;腹腔动脉和肠系膜上动脉周围淋巴结转移者罕见。

(2)血行转移 胆管癌发生血管受侵者占58.3%~77.5%。血行转移最易发生在肺(71%),肝(62%),骨(31%)等。

(3)沿神经周围间隙转移 胆管周围组织富含神经纤维,包绕神经纤维的为外膜完整的连续间隙,称神经周围间隙,是一独立系统,与淋巴系统无任何关系。肿瘤侵犯神经后,可沿神经间隙向远近端扩散,与肝及肝十二指肠韧带的扩散明显相关。

文献报道,肝门部胆管癌神经受侵犯的最高者达80%,是切除后易于复发的主要原因。

2 HCCa 的分期分型

2.1 美国肿瘤联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期(1997)

按TNM分为0~IV期(表1)。

收稿日期:2006-01-13; 修订日期:2006-08-25。

作者简介:吕新生,男,江西丰城人,中南大学湘雅医院教授,主要从事普通外科方面的研究。

通讯作者:吕新生 E-mail:jcgssych@126.com

表1 HCCa的AFCC分期

分期	原发性肿块(T)	淋巴结转移(N)	远处转移(M)
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂	N ₀	M ₀
III	T ₁ 或 T ₂	N ₁ 或 N ₂	M ₀
IVa	T ₃	任何 N	M ₀
IVb	任何 T	任何 N	M ₁

注:T_{is}:原位癌;T₁:肿瘤侵犯上皮结缔组织或纤维肌层;T₂:肿瘤侵犯纤维肌层周围结缔组织;T₃:肿瘤侵犯邻近器官(肝、胰腺、十二指肠、胆囊、结肠、胃);N₀:无区域淋巴结转移;N₁:肝十二指肠韧带内淋巴结转移(胆囊管、胆总管周围和/或肝门部淋巴结);N₂:胰周、十二指肠周围、门静脉周围、腹腔干、肠系膜上动脉和/或胰十二指肠后淋巴结转移;M₀:无远处转移;M₁:有远处转移

2.2 改良 Bismuth-Corlett 分型

按肿瘤的解剖定位分为 I-IV 型(Bismuth H 等, Ann Surg, 1992, 215:31-37)(表2)(图1)。

表2 改良 Bismuth-Corlett 分型

分型	肿瘤的解剖定位
I	肿瘤位于左、右肝管汇合部以下的肝总管
II	肿瘤局限于左、右肝管汇合部及肝总管
III _A	肿瘤侵及右侧肝管
III _B	肿瘤侵及左侧肝管
IV	肿瘤侵及左侧和右侧肝管

I 型

II 型

III_A 型III_B 型

IV 型

图1 Bismuth-Corlett 分型示意图

2.3 Jarnagin-Blumgart 等提出的 T 分期 (Surg Today, 2004, 34:885-890)

D'Angelica 等认为 T 分期与 HCCa 的可切除性及肿瘤切除后的切缘阴性率有良好的相关性(表3-4)。

表3 Jarnagin-Blumgart T 分期

分期	部位
T ₁ 期	肿瘤侵犯肝管汇合部+/-一侧二级胆管根部受累
T ₂ 期	T ₁ +患侧门静脉侵犯+/-一侧侧肝叶萎缩
T ₃ 期	肿瘤侵犯肝管汇合部+双侧二级肝管根部受累;或一侧二级肝管根受累+对侧门静脉受累;或一侧二级肝管受累+对侧肝叶萎缩;或门静脉主干或对侧门静脉受累

表4 分期与肿瘤可切除性及切缘阴性的关系(Memorial Sloan-Kettering 组, 2004)

T 分期	例数	探查例数 (%)	切除例数 (%)	切缘阴性例数 (%)	转移例数 (%)
1	87	73(84)	51(59)	38(75)	18(21)
2	95	79(83)	29(31)	24(83)	40(43)
3	37	8(22)	0	0	15(41)
合计	219	160(71)	80(37)	62(78)	73(33)

3 肝门部胆管癌的诊断

尽管 HCCa 常生长缓慢,且发生转移的倾向并不是很高,但在肝门部胆管癌确诊时,已多属中晚期,其手术切除率仅 50% 左右。Bold 等综合 1996—2001 年发表的 8 篇文献,共 1 311 例,根治切除 649 例,占 49% (32%~61%);局部切除率 19% (8%~29%)。未能切除的原因,淋巴结转移占 14%,远处转移占 14%,其他 6%。延误诊断是导致切除率低的主要原因。延误诊断的主要原因有:(1)本病起病隐匿,早期缺乏特异性临床表现,直到癌肿发展阻塞胆管后,才考虑癌的诊断。(2)缺乏警惕性。出现黄疸后,首诊医师(多非外科医师)常考虑为常见肝病(肝炎、胆石症)。(3)早期缺乏敏感性高的特异性检查方法。CEA, CA19-9, CA50 等的阳性率不高且无特异性;准确诊断率 B 超为 61.1% (湘雅医院), ERCP 29%, MRC 36%, PTC 53% (Otto 等, 2004)。

Corvora 等(2005)认为,当代的诊断性检查方法不能可靠地鉴别肝门部的良恶性病变。Launois 等

(2002)认为,凡上段胆管狭窄者均应怀疑癌,特别对有下列情况者,更应警惕本病可能:(1)40岁以上患者有轻度黄疸,伴或不伴上腹部不适、纳差、厌食等,易误诊为“黄疸型肝炎”,应及时行超声检查,如发现胆管扩张,胆管内有不伴声影的光团,或出现无炎性病变的胆管狭窄,应进一步作CT,MRI,MRCP或PTC检查,以明确诊断,必要时行手术探查。(2)高龄“胆管炎”患者,经抗炎治疗后体温下降而黄疸不退或加深,应怀疑胆管癌。(3)胆管癌与胆结石并存。胆管结石术中,如发现较长段胆管壁明显增厚伴狭窄时,应取活检,以防误诊。

4 肝门部胆管癌的治疗

本病自50年前报道以来,一直是对外科医师的挑战。由于其发病率相对较低,治疗困难,开展切除性治疗的时间尚短,20世纪70年代后期及80年代初期才渐渐有采用切除手术治疗HCCa的报道,此前均采用姑息性内引流手术。故治疗本病的经验主要局限于大的医疗中心,但切除例数相对较少,从而导致对本病缺乏统一的诊断、评估和治疗模式(Silva MA,2005)。

4.1 治疗原则

肝门部胆管癌常见于老年人,如不经治疗,很少有生存超过6个月者,引起死亡的原因主要为梗阻性黄疸导致的肝内感染和肝功能衰竭。因此,对肝门部胆管癌患者应根据具体情况采用不同的治疗方法。对于可切除的病例以手术切除为主,术后配合化疗等其他综合治疗。对于不能切除的晚期病例,应施行胆道引流术,或胆管内支架置放术,以解除胆道梗阻,控制胆道感染、改善肝功能,减少并发症,改善患者的生活质量,延长患者生命。

4.2 手术治疗

手术切除是使肝门部胆管癌能够得到治愈的惟一方法。20世纪80年代以后,逐步开展了切除治疗,疗效在逐步提高,目前切除率约为50%~70%,湘雅医院于1986年开始采用肿瘤切除术治疗HCCa,肿瘤切除率已有逐步提高,1986年6月—1990年5月为7.1%,1990年—1996年5月为22.2%,1996年以后为44%~57%。

4.2.1 手术适应证和禁忌证

适应证:除明确有不能切除征象等手术禁忌证的患者外,均应考虑手术治疗。

禁忌证:(1)远处转移。腹膜、肺、远处淋巴结(腹

腔动脉、肠系膜上动脉、胰十二指肠淋巴结)等的远处转移。(2)局部情况。门静脉主干完全为肿瘤包绕或有癌栓;对侧门静脉分支受侵犯并肝萎缩;对侧二级胆管受侵犯。(3)全身情况。不能耐受手术。

4.2.2 手术前准备 必要的充分的术前准备是保证手术顺利进行和成功的重要前提。术前准备要注意以下几点:

(1)按黄疸患者的准备要求进行术前准备 应特别注意肝功能(包括胆红素)、凝血功能、血清白蛋白、肾功能。

(2)积极治疗并存病 湘雅医院手术治疗64例60岁以上的患者中有合并症者59例(92%),平均每例2.6种并发症。

(3)术前减黄治疗 主要通过PTCD进行。评价不一,意见不一。

赞成者认为,第一,对肝门部胆管癌的术前减黄处理不能与胰头癌等同对待,后者不需肝脏手术(Silva等,2005)。第二,可减轻内毒素血症,改善患者一般情况和肝、肾等重要脏器功能,可减少术后并发症发生率和病死率。Otto等(2004)报道,血总胆红素 $>(6.77 \pm 7.99)$ mg/dl者,19例中3例死亡(15.8%);而低于比值者,40例中仅1例(2.5%)死亡。

反对者认为,第一,5组前瞻性研究显示,术前胆管减压治疗,并不能降低本病的手术并发症率和病死率;第二,PTCD有固有的并发症,严重者可使手术变为不可能。胆管置管后胆汁含菌率可由30%增至100%,可使围手术期的感染性并发症发生率明显增高。第三,不符合恶性肿瘤应尽早进行手术治疗的原则。第四,胆管减压后,肝功能恢复需6周以上。术前短期减黄可能达不到改善肝功能的要求。

目前观点:不主张术前常规行术前减黄,有下列情况者可考虑术前减黄:一般情况差,不能及时施行手术治疗者,可试行减黄治疗;TBIL ≥ 342 μ mol/L;合并某些内科疾病,如肾衰、明显营养不良;合并急性胆道感染,特别是AOSC;行PTC诊断者术后置管引流,可减少胆漏等并发症的发生。

(4)术前确定肿瘤范围 术前借助现代影像学检查方法了解肿瘤的范围、局部浸润和远处转移情况,有助于治疗方法和手术方式的选择。Lillemoe和Cameron认为,联合应用胆道造影和血管造影可以对86%患者的治疗方法选择进行预测,应常规进行。然而,多数学

者认为无必要刻意地进行术前的精确诊断及病理诊断。因为术前精确诊断率低,尽管采用CT,MRI,术中未发现仍有1/4的患者有术前未能显示的隐匿性远处转移灶,特别是<1cm者;即使PET对隐匿性转移灶的发现率亦仅70%(Kluge等);术前影像学检查不能判断切除是根治性或姑息性。Otto等报道的59例中,术分期判断准确的31例(52.5%),分期过高的19例(32.2%),过低9例(15.3%);术前精确诊断与生存率无关;费时费钱。

4.2.3 术前腹腔镜探查 文献报道约2/3的转移灶不能被放射学检查发现。腹腔镜探查可发现其中一部分,另一部分在手术中才能发现。Blumgart一组56例肝门胆管癌中,腹腔镜探查发现25%为不能切除的病变。Vollmer等采用腹腔镜结合术中B超,发现17%的不能切除者。因而术前对某些选择性病例行腹腔镜探查,有望可减少不必要的开腹探查。

4.3 根治性治疗

4.3.1 治愈手术要求 (1)肿瘤完全切除,切缘(-);术中切缘常规送活检,术后常规病检。(2)规范化的区域性淋巴结清扫:淋巴结清扫范围从肝门部至肝总动脉,包括肝十二指肠韧带的骨骼化。(3)肝门部受侵犯血管的切除和重建:门静脉受侵犯并不一定是治愈性切除的禁忌证。Hemming报道53例治愈性切除中,为达到切缘阴性,23例行受侵犯门静脉切除、重建,其中3例同时行肝动脉切除重建。总的5年生存率为35%,平均生存时间40个月;80%病例达到R0,5年生存率45%,平均生存时间53个月。

4.3.2 影响手术切除预后的因素

(1)切缘状态 分为切缘阴性(R0),切缘镜下癌残留(R1),大体观癌残留(R2)。切缘状态是决定预后的关键因素,切缘阴性是能获得长期生存的惟一希望。Bismuth组23例,术后复发:R0 9例中2例术后29~39个月淋巴结复发;R1 10例,1,2,3年复发率分别为56%,78%,100%;R2 4例均于1年内复发。术后1,2,3年生存率:R0组为100%,72%,50%。Silva组切除者的1,2,5年生存率:R0组(23例)为83%,58%,41%;R1组(22例)为71%,24%,24%($P<0.001$)。Capussotti组36例:R0组(32例),3,5年生存率为43.1%,28.7%;R1组(4例),2例术后5,15个月死亡,另2例尚存活(3个月,20个月)。湘雅医院1988年1月—2003年7月收治的36例肝门

胆管癌患者行根治性切除术16例(44.4%),中位生存时间为30个月;1,3,5年生存率分别为93%,50%和25%;各种非根治性手术20例(56%),中位生存时间为16个月;1,3,5年生存率分别为47%,8%,0。

(2)区域性淋巴结转移 Silva, Capussotti, Kitagawa等认为,淋巴结转移(N_1)与否并不影响手术效果。Otto等报道,3年生存率:淋巴结(-)者64%,(+)0%。

(3)神经侵犯 神经受侵犯者明显影响预后。

(4)其他 感染,低蛋白血症对预后有明显影响。

4.3.3 根治性手术方式的选择 由于本病的治疗经验局限,缺乏大宗病例的前瞻性临床对比研究,目前尚缺乏已成共识的手术方案,且对手术范围等问题仍存在争论。

Bismuth H等(1992)推荐的手术方式如下:I型,局部切除;II型,局部切除+肝I段切除;IIIa和IIIb型,局部切除+肝I段切除+左肝或右肝切除;IV型,全肝(包括肿瘤)+肝移植。

4.3.4 施行根治性手术时需要注意的问题

(1)加行肝切除 近20多年来肝脏外科和血管外科的快速发展有力促进了肝门部胆管癌根治性手术的开展、演进,明显提高了治疗效果。大多数学者认为,加行肝切除是治疗肝门部胆管癌手术的重要组成部分,是标准术式,是外科治疗的重大进展,使肝门部胆管癌的切除率提高到70%~90%。Silva报道,R0切除率在加行切肝者为61%,单纯行胆管切除者为29%。Capussotti等报道,加行切肝者5年生存率54.5%,未切肝者无1例生存2年。对I,II型病例扩大手术也可获较长生存率($P=0.04$)。Jarnagin等报道。加行切肝者平均生存时间35个月,未行切肝者10个月($P<0.00001$)。然而,Lillemo等(Johns Hopkins)报道,1,3,5年生存率:加行切肝者(15例)为64%,50%,10%;单行胆管切除者(94例)为68%,26%,11%。结论为加行切除不能改善生存率。Silva等报道,虽然切肝者平均生存时间长于单纯胆管切除者(30个月:24个月),但无统计学差异($P=0.43$)。部分学者认为,当肿瘤侵犯范围未超越肝管汇合部,不需行肝切除。

(2)肝切除范围 治愈性切除常需切除较大范围肝脏(图2)。文献报道,肝切除范围大者,切缘阴性率高,反之切缘阳性率高。切缘阳性率:肝切除范围<30%,(+)>60%;肝切除

>60%, (+) <30%。肝 I 段切除术(图 3),尾叶胆管支癌残留是单纯肝外胆管切除切缘(+)的最常见原因。肝门部胆管癌时肝 I 段受侵犯率达 30%~40%;当癌侵犯至或超越肝管汇合部,尤其左肝管受侵犯时,几乎所有尾叶支都会受侵,高

者为 95.6% (44/46)。故有上述情况时应行尾叶切除,较能保证切缘(-)。Gazzniga 报道,尾叶切除者 5 年生存率 25%,未切除尾叶者 2 年生存率为 0。肝 IV 段切除(图 3),有助于清晰显露 HCCa 和 I 段切除(解剖性切除)。

图 2 HCCa 切除 + 肝左叶及尾叶切除 + 门静脉、肝动脉部分切除及重建

(3) 术前门静脉栓塞(PE) 适于行大段肝切除者。可预防和显著减少肝切除术后肝功能不全或肝衰的发生。PE 后对侧残肝体积可增加 10%~15%。PE 不仅能增加残肝体积,还能明显改善残肝功能,且后者胜于前者,有利于患者更好耐受术后感染等并发症的损害。Seyama 等(2003)对所有肝切除范围 > 原有体积 50% 者,术前均行 PE,术后并发症率 43%。病死率 0。Hemming 的结果类似。Shimada 等(2005)对 12 例行左肝三叶切除者中的 9 例行术前 PE。残肝/全肝体积由 36.8% ± 9.2% 增至 43.5% ± 7.2%,其中 3 例 >40%。术后无发生肝衰或死亡者。

4.4 全肝切除 + 肝移植

对于少数经过选择的局部进展性不能切除的 HCCa 患者,施行全肝切除及原位肝移植(OLT)有可能获得长期生存的机会。文献报道 HCCa 行 OLT 病死率为 12%~22%,术后 3 个月内死亡者 26.8%。1, 2, 3 年生存率为 39.3%, 17.8%, 5.7%~22%;复发率达 90%,且多为远处转移。一般认为,OLT 治疗 HCCa 疗效不满意,明显差于其他肝病行 OLT 者,在目前供体极为短缺的情况下,不值得推荐。

然而,Heimback JK 等(Mayo Clinic College of

图 3 HCCa 切除 + 肝 I、IV 段切除 + 门静脉部分切除及重建 + 肝右动脉切断、结扎

Medicine, 2004)认为,OLT 可对某些不能切除的、经过选择的 HCCa 提供治愈希望。该组行 OLT 的禁忌证:(1)以前行过放、化疗;(2)有未控制的感染灶;(3)肝外转移灶,包括区域性淋巴结转移;(4)病变处曾行活检;(5)曾行胆总管切开。

实施方案:先行新辅助放化疗 2~3 周腔内 ¹⁹²iridium 治疗→卡西他滨→肝移植。

1994—2004 年,该组完成上述方案并施行 OLT 的 28 例,结果显示,围手术期死亡 3 例(10%),术后 1, 5 年生存率为 88%, 82%;术后 22~63 个月复发 4 例均死亡。同期进入研究计划而未行 OLT 的 22 例中仅 1 例生存 >1 年。

4.5 姑息性手术

4.5.1 姑息性切除术(R1) 多数学者认为 R1 切除优于非切除手术。Lillemoe 组的 1, 3, 5 年生存率,切除组为 68%, 30%, 11%, 平均生存时间 19 个月,明显优于非切除组($P < 0.01$)。湘雅医院组的术后 1 年生存率切除组为 66.7%,内、外引流组 57.1% ($P > 0.05$);2 年生存率切除组 52.8%,内、外引流组 17.9% ($P < 0.05$)。Otto 组的术后 3 年生存率姑息性切除为 15%,非切除组 7% ($P = 0.001$)。个别作者认为 R1 切除无益,结果与非切除手术相似。

4.5.2 内引流术 HCCa 发展缓慢,主要死亡原因为梗阻黄疸并发胆道感染、肝衰。引流30%~40%肝脏足以解除黄疸和搔痒,可改善患者的生活质量,延长生存时间。手术方式的选择原则为:(1)如肝管汇合部受累,行左肝内(III段)胆管空肠吻合术;(2)如肝左叶萎缩,行右肝内胆管(或右肝内胆管-胆囊)-空肠吻合术;(3)胆肠内引流手术时可采用空肠盲袢皮下旷置术。

4.5.3 外引流术 当无法施行内引流手术时应争取行外引流或胆管内置管架桥式胆肠内引流,或金属内支架置放术。

内、外引流术也可改善 HCCa 患者的生活质量,延长生存时间,当不能施行肿瘤切除手术时,应争取施行胆管引流术。湘雅医院组 28 例仅行内或外引流的 HCCa 病例中,1,2 年生存率为 57.1%,17.9%,平均生存时间 10.5 个月。

4.6 辅助治疗

4.6.1 放疗 一般认为术后放疗疗效不明显,不能延长生存期,特别是外照射。有学者认为,外照射+腔内照射(192 铱)可能有益,虽 1,2,3 年生存率与未照射者无差异,但未照射者无生存>3 年者,而照射组 5,10 年生存率为 11%,5%。

4.6.2 化疗 新辅助化疗、术后化疗、联合放化疗等的疗效尚难肯定,需行进一步的前瞻性研究。

4.6.3 光动力学治疗(photodynamic therapy, PDT) Witzigmann 等(2006)报道一组 184 例 HCCa 中,未能切除的 124 例分为内支架+PDT 组(68 例)和单纯内支架组(56 例),前者的生存时间明显长

于后者(12 个月:6 个月, $P<0.01$),甚至与 R1, R2 切除的生存时间相似,且总胆红素下降亦较明显($P<0.05$)。

4.7 疑似 HCCa 的肝门部胆管狭窄的处理

是外科临床处理的难题。肝门部胆管狭窄的良性鉴别不仅术前困难,甚至术中也有困难。目前认为,对于临床和影像学表现难以鉴别其为良性或恶性的肝门部胆管狭窄的病例,按恶性病变处理(切除)是合理的,虽然最后病理检查有 5%~10% 的是良性狭窄。理由如下:(1)>90% 的肝门部狭窄是恶性病变;(2)术前影像学检查(包括 PET)难以鉴别良恶性狭窄,过度依赖影像检查(包括造影)和内镜活检有造成恶性病变误诊的潜在危险;而且胆管狭窄均须手术治疗;(3)术中活检可因取材不足而鉴别困难;(4)原发性硬化性胆管炎属癌前病变。硬化性胆管炎行 OLT 时的肝切除标本病理检查,以及患者死后尸解材料证实,20%~40%(甚至更高)的原发性硬化性胆管炎有恶变;(5)在有经验的大医疗中心和专家中,行胆管及肝切除的病死率低。

Corvera 等(2005)一组 275 例术前影像学(包括 PET)高度提示为 HCCa 者中[6 例(27%)发现肿块,5 例(23%)肝萎缩,3 例(14%)血管受压],22 例(8%)切除标本的最终病理结果为良性狭窄。22 例中 21 例行胆管切除,其中 10 例同时行肝切除(1 例加行 whipple 手术,另 1 例行广泛胆管切除+whipple 手术),术后 12 例(54%)发生并发症,但仅 1 例为持续性胆瘘,1 例为消化道出血;无手术死亡者。