

《2020 年 NCCN 肝胆肿瘤临床实践指南(V1 版)》 胆管癌诊治进展解读*

苏敬博 张健 金哲川 张东 耿智敏

(西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 陕西 西安 710061)

【摘要】 胆管癌是起源于胆管上皮的恶性肿瘤, 美国 NCCN 指南 2020 年 V1 版胆管癌更新内容主要包括对第 8 版 AJCC 分期进行解释说明, 进一步强调对肝内胆管癌的肝门部淋巴结清扫, 强调对不可手术切除患者进行系统治疗, 辅助治疗方案更加规范, 推荐对于晚期胆管癌进行 MSI/dMMR 检测和基因检测。本文就 NCCN 指南新版胆管癌诊治进展做一解读, 同时对指南中未讨论的部分加以补充说明。

【关键词】 胆管癌; 多学科诊疗模式; 美国国立综合癌症网络; 指南; 解读

【中图分类号】 R735.8 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.07.003

The interpretation of development on diagnosis and management of cholangiocarcinoma: focus on the update of NCCN Clinical Practice Guidelines in Hepatobiliary Cancers (Version 1. 2020)

SU Jingbo, ZHANG Jian, JIN Zhechuan, ZHANG Dong, GENG Zhimin

(Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

【Abstract】 Cholangiocarcinoma is the malignancy that originates from the epithelium of the bile duct. The update of the version1. 2020 of the NCCN Guideline in the United States includes: ① The guideline further explained the 8th edition of AJCC staging system. ② The guideline further emphasized the need for lymphadenectomy in porta hepatis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. ③ Systematic treatment was emphasized in unresectable patients. ④ Adjuvant treatment was more standardized. ⑤ It was recommended to carry out MSI/dMMR testing and gene testing for advanced cholangiocarcinoma. The progress of the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma in the updated version of the NCCN guide were interpreted in this paper, and some undiscussed part of the guideline were supplemented.

【Key words】 Cholangiocarcinoma; MDT; National Comprehensive Cancer Network; Guideline; Interpretation

胆管癌是起源于胆管上皮的恶性肿瘤, 占所有消化道肿瘤的 3%^[1]。因发病隐匿、早期临床症状不典型, 患者就诊时多属病程中晚期, 整体预后较差, 五年

生存率小于 5%^[2]。根据发生部位, 胆管癌可分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)及肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC), 后者进一步分为肝门部胆管癌和远端胆管癌。目前根治性手术切除仍然是治疗胆管癌的主要方式, 30%~40%的患者可行根治性手术切除, 但术后局部复发及远处转移率较高, 约为 60%^[3-4]。近年来, 国内外多项指南均推荐胆管癌的诊疗模式由单一的外科治疗转变为多学科协作组(Multiple disciplinary team, MDT)评估及手术联合辅助治疗为主导的综合诊疗模式, 可有效地改善胆管癌患者的预后。

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)制定的《肿瘤临床实践指南》

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81572420); 陕西省重点研发计划(2017ZDXM-SF-055)

执行编委简介: 耿智敏, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 现任西安交通大学第一附属医院肝胆外科副主任。主要研究方向为胆道肿瘤的临床及基础研究, 先后主持国家自然科学基金 2 项, 陕西省科技攻关项目 2 项, 发表文章 30 余篇。兼任中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会常委, 中华医学会外科学分会胆道外科学组委员, 中国研究型医院学会数字医学临床外科专业委员会常委, 中华外科青年医师学术研究会胆道外科研究组委员; 《世界华人消化杂志》《西部医学》编委, 《Chronic Diseases and Translational Medicine》通讯编委, 《西安交通大学学报医学版》责任编辑。

是基于高质量及最新的循证医学研究证据所制定的临床诊疗建议。2020 年 3 月 23 日,《2020 年 NCCN 肝胆肿瘤临床实践指南(V1 版)》发布(以下简称“指南”),本文就指南中胆管癌的外科诊疗进展及系统治疗进行解读,以供临床参考。

1 AJCC 第 8 版胆管癌 TNM 分期的更新

美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期系统是国际通用的确定癌症分期、选择治疗方案、判断预后、比较疗效的“金标准”。胆管癌于 2018 年开始使用 AJCC 第 8 版癌症分期系统,相对于第 7 版指南有较多更新。

1.1 肝内胆管癌 AJCC 第 8 版肝内胆管癌 TNM 分期基于第 7 版的基础上,进行了细化、整合和删改。具体修改如下:①原 T1 分期依照肿瘤大小进一步细分为 T1a(≤ 5 cm)和 T1b(> 5 cm)。②原 T2a 与 T2b 合并,定义 T2 期为单发肿瘤病灶浸润血管,或多发肿瘤病灶伴或不伴有血管浸润,强调肿瘤数目和血管浸润对于患者预后评估所占权重相同。③删除原 T4 分期中依据生长方式的划分方法,定义原 T3 期中的直接侵及局部肝外结构为新的 T4。④T4 或 N1 由原 IVA 期降为 III B 期。

来自美国约翰霍普金斯大学的一项自 1990~2013 年包含 12 家中心 584 名 ICC 患者的回顾性研究^[5]显示,单发肿瘤 ≤ 5 cm 且无血管侵犯的 N0M0 患者 5 年生存率为 25.8%,而 > 5 cm 患者的 5 年生存率仅为 13.9%,肿瘤 > 5 cm 是影响患者预后的独立危险因素,因此 AJCC 第 8 版分期将 T1 期进行了细化。多项研究^[6-8]表明,单发肿瘤伴血管浸润患者与多发肿瘤患者预后比较差异无统计学意义,二者视为同等重要的影响因素,故合并为 T2 期。T3 及 T4 分期的改动,强调肿瘤与周围组织的毗邻关系,暂时规避了此前争议较大的以胆管周围浸润生长的分期方式。N 分期部分改动不大,推荐常规清扫区域淋巴结,清扫数量 ≥ 6 个,同时发生区域淋巴转移患者也不再划分至 IV 期,降至为 III B 期,提示虽然区域淋巴转移是降低患者总生存率的重要独立预测指标,但随着外科手术技术的提高,经规范化的治疗,这部分患者仍可获得较好的预后。

1.2 肝门部胆管癌 肝门部胆管癌第 8 版对比第 7 版分期主要变化:①Bismuth IV 型从 T4 分期中删除。②N 分期将区域淋巴转移数目作为分期指标,N1(1~3 枚),N2(≥ 4 枚)。③T4 期由 IVA 期降为 III B 期,N1 期由 III B 升为 III C 期,N2 调整为 IVA 期。其他相对较小的改动还包括对原位癌新增的定义及对区域淋巴结定义的调整。

一项来自日本名古屋大学的 1352 例肝门部胆管癌多中心回顾性研究显示^[9],Bismuth IV 型不作为肝门部胆管癌的独立预后因素,故在第 8 版的更新中将此部分删除。N 分期将区域淋巴转移数目作为分期标准,并认为超出区域淋巴结的转移视为远处转移(M1)。但第 8 版肝门部胆管癌分期系统未对最少淋巴结检出数目做出具体建议,不利于确定规范合理的淋巴结清扫范围。美国约翰霍普金斯大学 Bagante 等^[10]通过建立 Bayesian Weibull 模型,比较无区域淋巴转移患者和发生区域淋巴转移患者的生存情况,推荐检测淋巴结数目 ≥ 4 枚。日本名古屋大学 Aoba 团队,在对 320 名行根治性手术的肝门部胆管癌患者的回顾性分析发现^[11],当清扫至少 5 枚淋巴结时即可较好地评估淋巴状态,做出正确的预后判断。近年来在胆管癌淋巴转移方面出现阳性淋巴结数目、淋巴结阳性率、阴性淋巴结数目等新的指标来评估淋巴转移预后,这些指标均受清扫淋巴结总数的影响,仍需更多的临床研究明确合理的淋巴结清扫数目及范围。

1.3 远端胆管癌 第 8 版分期更新较多,主要包括:①T 分期依据肿瘤浸润的深度,分为 T1(< 5 mm),T2(5~12 mm),T3(> 12 mm),T4 分期增加了肿瘤侵及肝总动脉的内容。②N 分期部分与肝门部胆管癌相同,以区域淋巴结转移数目作为具体的分期标准,N1(1~3 枚),N2(≥ 4 枚)。③在肿瘤分期部分,基本上进行了重新规定,I 期仅指 T1N0M0,且不再区分 I A 和 I B,II 期依据肿瘤浸润深度和区域淋巴转移情况,细分为 II A(T1N1M0、T2N0M0)和 II B(T2N1M0、T3N0M0),原 III 期划为 III B 期,新增 T1-3N2M0 为 III A 期,IV 期与前相同。由于远端胆管癌的肿瘤浸润深度是重要的预后因素^[12],相对于第 7 版分期,第 8 版分期更加强调 T 分期肿瘤浸润深度对预后的影响。N 分期方面按区域淋巴结转移数目进行分期,超出区域淋巴结的转移划分为 M1,推荐最少检出淋巴结数目为 12 枚。

2 胆管癌术前评估

肝脏储备功检查能是最为重要的安全性评估检查,对于术式的选择、肝脏切除范围和术后发生肝衰竭风险都起到核心的参考作用,是计划和实施安全手术的重要依据^[13]。胆管癌指南中提到的肝功能评估方式主要有肝脏的血清学检查、Child 评分系统、终末期肝病模型评分、ALBI 分级以及 ICG 排泄实验。Child-Pugh 评分起初主要用于评估肝硬化患者的肝脏储备功能,因其操作简便和较为可靠地预测能力被广泛应用,也常被用于评估肝脏切除最大范围。指南建议在 Child-Pugh A 级的基础上无肝硬化患者残留

肝体积占比至少为 25%，慢性肝病患者残留肝体积占比至少为 3%~40%。

胆管癌术前可切除性评估，主要基于影像学检查的结果。增强 CT/MRI 是最主要的评估方式，可以完成肿瘤特征、主要血管、淋巴结、胆道的受累情况、卫星病变的观察和远处转移等多项评估，在可切除性评估中具备较高的准确性^[14-16]。近年来三维可视化重建技术也在胆管癌的术前诊断和评估工作中逐渐被推广^[17]，提高了术前评估精准性。内镜下超声检查用于明确肿块性质，可对异常增厚胆管壁进行活检，对远端胆管癌的评估具有指导意义。食管胃十二指肠镜检查检查和结肠镜检查推荐与其他转移性肿瘤的鉴别检查。此外还建议在初步评估胆管癌的可切除性时，尽早进行 MDT 讨论，以确定疾病的分期和最佳治疗方案。

自 2018 版指南更新建议，无论肝内还是肝外胆管癌，均将 CEA 和 CA-199 作为新增的基线检查，虽然其特异性较低，但其对于肝细胞癌及混合性细胞癌的鉴别和术后生存预测有着重要参考价值^[18]。对于诊断不明的肝外胆管癌患者，推荐进行 IgG4 检查与自身免疫性胆管炎鉴别，以避免不必要的手术切除^[19-20]。

3 胆管癌术前准备

指南中建议对于合并黄疸的患者，在确定可行手术的胆管癌患者术前应考虑行胆道引流，但术前减黄的时机及方式目前仍存在较多争议。中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道肿瘤专家委员会术前减黄共识建议：①对于肝门部胆管癌患者当出现胆管炎、长时间的胆道梗阻、营养较差及血清总胆红素 $>200\ \mu\text{mol/L}$ 以及需要做大范围肝切除而残余肝体积小于 $<40\%$ 时主张胆道引流^[21]。②对保留侧的胆道施行经皮经肝胆管引流(PTCD)为首选的引流方式，对肝功能差、黄疸指数高的患者可实施多支胆管引流^[19]。③对远端胆管癌行术前减黄需综合考虑患者的全身状况和手术方式，在胰十二指肠切除术患者中，“减黄指标=年龄 $\times 3$ +总胆红素值($\mu\text{mol/L}$)”，若减黄指标 $>380\ \mu\text{mol/L}$ ，建议行术前减黄^[22]，引流方式首选内镜逆行鼻胆管引流/支架(ENBD/ERBD)。

另外，指南推荐肝门部胆管癌患者的术前准备除胆道引流外还应包括患侧肝叶的门静脉栓塞(PVE)。对于术后残余肝体积(FLR)/总肝体积(TLR)低于推荐值 40%，且适合肝切除的患者，术前应该考虑 PVE，并指出 PVE 是较为安全有效的手段^[23]。CSCO 共识^[24]中也建议，剩余肝脏体积小于 30%~40%时可 PVE，栓塞前应保证预留侧肝叶的胆道通畅，时间

建议为术前 4~6 周。

4 手术治疗

4.1 肝内胆管癌 指南中对于肝内胆管癌的手术原则：①术前评估为可切除，不必行术前活检。②推荐行诊断性腹腔镜探查，排除不可切除的转移。③术中探查应首先评估肝内病灶分布、淋巴转移及远处转移情况，若淋巴结转移已超越肝门或出现远处转移为手术禁忌。④R0 切除是手术治疗的目标。⑤应进行肝门区域淋巴清扫。⑥肝内多发病灶多为肝内转移，应根据病灶分布情况选择手术方式。⑦肝门区淋巴转移预后较差，根据转移情况选择手术方式。

相比 2018 版 NCCN 指南，2020 版指南更加强调了腹腔镜探查及淋巴清扫。对于可能手术切除的肝内胆管癌患者，腹腔镜探查分期已被证明可以识别腹膜转移和肝内转移，其敏感度和准确率分别为 36%和 67%^[25]。两项前瞻性研究发现^[25-26]，25%~36%的患者中，腹腔镜探查可发现肿瘤隐匿性转移从而避免了无谓的手术。因此，对于高危患者，即多中心病变、CA 19-9 高、可疑血管侵犯或怀疑腹膜转移的患者，应常规使用腹腔镜探查^[27]。淋巴转移是肝内胆管癌重要的生存预后指标^[28-29]，指南建议行肝门部区域淋巴清扫，同时认为肝门部淋巴清扫有助于提供准确的分期信息，但没有相关数据支持常规淋巴清扫的益处。另外，有学者^[30]建议根据术前影像学检查及术中探查情况确定是否行淋巴清扫及具体的清扫范围。

指南对于具体肝切除的范围未作明确说明，具体切除范围根据病灶位置、大小和器官侵犯情况而定。术中为了获得根治性切除，倾向于切除更大范围的肝脏。但 Zhang 等^[31]研究指出，大范围肝切除对术后整体生存率并无获益，相反却会增加围手术期并发症的发生。多项研究支持 R0 切除是生存和复发的一个重要预测因子，但对于切缘距离仍存在争议。Farges 等^[32]研究表明边距宽度大于 5 mm 的生存是 pN0 患者接受 R0 切除术一个独立的预测生存因素，而 Spolverato 等^[33]的研究表示当切缘 $>10\ \text{mm}$ 时，患者术后生存期得以延长，其复发的风险随手术切缘宽度减小而增加。总体上现有的证据支持该观点，即对于可切除的患者，R0 切除应该是外科治疗的目标^[34]。

2020 版指南对肝内胆管癌肝移植的治疗作用未作出说明，主要在于目前尚存在较多争议。多项研究显示，肝移植治疗 ICC 患者长期存活率低、复发率高；部分移植中心将肝内胆管癌视为肝移植禁忌证。对于早期肝内胆管癌肝移植治疗已取得了一定的效果，2014 年西班牙一项多中心研究^[35]显示，早期($\leq 2\ \text{cm}$)的肝内胆管癌肝移植患者随访期内未见肿瘤复

发,5 年生存率为 73%;相反,肿瘤 >2 cm 或多发病灶患者的 5 年生存率仅为 40%。因此,非常早期的 ICC 患者可能被认为是肝移植的适应证。2016 年 Sapisochin 等^[36]开展的一项多中心国际研究支持上述研究结果。随着研究的不断深入,早期肝内胆管癌或许将成为肝移植的适应证。

4.2 肝门部胆管癌 指南对于肝门部胆管癌手术基本原则包括以下:①整块切除为肝门部胆管癌根治的最基本原则,即肿瘤和胆道及肝脏一并切除。②近端和远端胆管切缘术中冰冻检测,确保胆管切缘阴性。③剩余侧肝脏需要保留完整的动脉和门静脉流入以及胆道引流。④初步探查应排除肝脏、腹膜或肝门以外的远处淋巴结转移,进一步探查必须确认局部可切除性。⑤常规行尾状叶切除。⑥根据血管侵犯情况常规行门静脉和/或肝动脉的切除和重建。⑦胆道重建为 Roux-en-Y 肝管空肠吻合。⑧肝门部区域性淋巴清扫。

目前肝门部胆管癌手术基本原则和肝脏切除范围已达成共识。指南推荐对肝门部胆管癌进行区域性淋巴清扫,范围包括:肝十二指肠韧带内淋巴结(12 组)、胰头后方淋巴结(13 组)和肝总动脉旁淋巴结(8 组),是否应该行扩大淋巴结清扫仍存在较大争议^[37]。对于最少应获取淋巴结数量、最适合作为预后评估的指标等诸多问题也尚未获得统一的意见^[38],有待于进一步研究。当腹主动脉旁淋巴结或腹腔其他区域淋巴结出现转移时,通常认为无法实施肿瘤根治性切除。此外,指南推荐对于存在血管侵犯的患者可联合行门静脉和(或)肝动脉的切除和重建,以达到根治性切除。目前对于门静脉的切除与重建,国际多项研究显示可显著改善预后,但肝动脉的切除重建则仍然存在争议^[39-41]。

指南中推荐腹腔镜技术主要局限于肿瘤的探查和分期。而随着国内外各中心腹腔镜技术的不断成熟,腹腔镜肝门部胆管癌根治手术的报道逐渐增多,且取得了较好的治疗效果和生存预期,但仍以 I 型和 II 型为主^[42-43]。尽管有学者提出门脉主干及左右支的重建在腹腔镜下都是安全和可行的^[44],但由于肿瘤位置较高,腹腔镜下重建难度大,血管吻合质量不确定,因此对于 III 型和 IV 型患者,如肿瘤侵犯门静脉或肝动脉主干或分支者,仍然建议开腹手术行血管切除重建或行姑息性治疗等相应处理^[43]。腹腔镜肝门部胆管癌根治性切除的原则同开腹手术一致,但由于腹腔镜操作的局限性,建议常规做解剖性肝叶切除联合尾状叶切除(大范围肝切除),不宜采取保留功能性肝实质的手术(联合 5 段和 4b 段切除等)^[45]。由于缺少和开腹

手术的大样本前瞻性随机对照研究以及长期随访结果,包括患者长期生存率和肿瘤复发转移率,腹腔镜肝门部胆管癌根治术是否优于开腹手术仍有待进一步研究。

指南对肝门部胆管癌患者的肝移植给出了明确的手术病例筛选要求,即肿瘤直径 ≤ 3 cm,无肝内或肝外转移,淋巴结阴性。这与肝移植治疗肝门部胆管癌的 Mayo 标准^[46]相一致。有回顾性多中心研究证据表明,新辅助放化疗联合肝移植治疗肝门部胆管癌 5 年无复发生存率可达 65%^[47]。最新的一项 Meta 分析^[48]同样支持此结论。此外指南给出的两项研究结果表明,联合肝移植和新辅助及/或辅助放化疗相比,可能治愈的切除有更高的无复发生存率(RFS)。目前学术界对于肝门部胆管癌患者行肝移植手术的纳入标准仍有争议,而且新辅助疗法联合肝移植治疗肝门部胆管癌取得的良好疗效是否与严格的病例筛选有关,仍需要进一步的大样本对照研究。

4.3 远端胆管癌 指南对于远端胆管癌的手术原则:①可切除性评估。②远处转移评估。③常规行胰十二指肠切除术和消化道重建。R0 切除是影响远端胆管癌预后的重要因素,术中对于胆管切缘、胰腺切缘、胰腺钩突及腹膜后切缘需进行术中冰冻病理检查,确认切缘无肿瘤累及^[49]。Murakami 等^[50]报道远端胆管癌术后阴性和阳性肿瘤切缘患者 5 年生存率为分别为 60%和 8%,差异具有明显的统计学意义。最新的 CSCO 胆道系统肿瘤诊断治疗专家共识认为区域淋巴结清扫范围包括肝十二指肠韧带内淋巴结、胰十二指肠前方和后方的淋巴结以及肠系膜上动脉右侧淋巴结。为术后准确评估 N 分期,指南推荐最少检出淋巴结数目为 12 枚。

1994 年 Gagner 等^[51]报道了第一例腹腔镜胰十二指肠切除术(LPD)。而随着 LPD 大规模推广应用,其在远端胆管癌中的应用逐渐增多,腔镜下区域淋巴结清扫和消化道重建等已非制约因素。绝大多数学者肯定了 LPD 在治疗远端胆管癌的可行性及安全性。早期远端胆管癌腹腔镜及机器人手术与开放手术相比远期疗效无明显差别,且在术后的快速康复方面有明显的优势^[52-53]。但仍需更多中心、更多样本的远端胆管癌行 LPD 的随机对照研究和长期随访验证结果。

5 胆管癌辅助治疗

胆管癌整体预后较差与术后易复发相关,根治性术后 1~2 年出现局部复发和远处转移的患者约占 60%^[54],严重影响胆管癌患者的长期生存。辅助治疗可有效延长术后整体生存时间,降低胆管癌术后复发率,尤其对于淋巴转移患者可显著提高术后生存时

间,指南根据淋巴结和切缘状态推荐了相关辅助治疗方案。

5.1 胆管癌辅助治疗推荐方案 指南推荐胆管癌术后系统治疗包括辅助化疗和化放疗。对于 R0 切除及区域淋巴结阴性的肝内胆管癌患者,指南推荐:①观察随访。②进行系统治疗。③临床试验。肝外胆管癌除了以上推荐,还可行氟尿嘧啶为基础的化放疗。对于 R1 切除或区域淋巴结阳性的胆管癌患者,应由多学科评估后确定治疗方案,指南推荐:①进行系统治疗。②基于氟尿嘧啶的化放疗。③基于氟尿嘧啶化放疗后,可行以吉西他滨或氟尿嘧啶为基础的化疗,或选择先行化疗后再进行化放疗。④临床试验。R2 切除的治疗同晚期胆管癌治疗。

目前胆管癌辅助化疗推荐卡培他滨单药治疗。此外,也可采取其他联合方案如 5-氟尿嘧啶+奥沙利铂、卡培他滨+奥沙利铂、吉西他滨+卡培他滨、吉西他滨+顺铂、5-氟尿嘧啶+顺铂、卡培他滨+顺铂等联合用药以及单药 5-氟尿嘧啶、吉西他滨(仅肝内胆管癌)。PRODIGE 12-ACCORD 18 III 期随机试验结果显示^[55]吉西他滨+奥沙利铂作为胆管癌辅助治疗未能有效提高术后生存时间,因此 2019 年指南取消了吉西他滨+奥沙利铂作为胆管癌辅助治疗的推荐方案。胆管癌术后放疗可选择 3D 适形放疗或逆向调强放疗(IMRT)的外照射放射治疗(EBRT),靶区应覆盖区域淋巴结,推荐剂量为 45 Gy,1.8 Gy/F。瘤床区的放射剂量应根据术后切缘状态选择,一般为 50~60 Gy,1.8~2 Gy/F。胆管癌辅助放化疗可在 5-氟尿嘧啶和卡培他滨化疗基础上选择放疗。

5.2 胆管癌辅助治疗的进展及争议 目前关于术后辅助标准治疗方案仍存在争议,PRODIGE 12-ACCORD 18 III 期随机试验^[55]评估了联合吉西他滨和奥沙利铂化疗在胆道癌术后患者中的疗效,结果显示,与术后未辅助化疗的患者相比,无复发生存时间无显著性差异。BILCAP III 期随机对照试验^[56]研究了术后卡培他滨在胆管癌和胆囊癌术后患者的效果,经危险因素调整后的敏感性分析显示,与术后未辅助化疗相比,总体生存时间明显延长。BCAT III 期随机试验显示,与术后仅随访的患者相比,术后行吉西他滨化疗未显著改善预后。由于胆管癌发生率较低,可手术的胆管癌患者更少,且胆管癌存在明显的异质性,使目前随机对照试验资料有限,除了卡培他滨单药治疗方案有 III 期随机试验支持,大部分辅助化疗方案来自于晚期胆管癌治疗的类推和回顾性研究。对于胆管癌辅助化疗标准方案的确立,尚需要在了解胆管癌异质性的基础上开展前瞻性研究。SWOG0809 II 期试

验^[57]研究了联合吉西他滨+卡培他滨治疗后行卡培他滨+放疗治疗在肝外胆管癌和胆囊癌术后的疗效,2 年生存率(65%)超过了预期(>45%),目前该试验正评估放疗相对于化疗的额外疗效。放化疗在胆管癌辅助治疗中的作用还需要进一步前瞻性研究。

6 晚期胆管癌的系统治疗

胆管癌早期无明显症状,70%~80%患者确诊时已属晚期^[4]。晚期胆管癌预后差,若不接受治疗,整体中位生存时间仅为 3~6 月^[58]。指南推荐对于无法切除的晚期胆管癌治疗方案:①临床试验。②系统治疗。③局部治疗。④氟尿嘧啶联合 EBRT 放疗。⑤最佳支持治疗。另外,对于晚期胆管癌推荐进行微卫星不稳定性(MSI)、错配修复缺陷(dMMR)检测和基因检测,以确定是否适合免疫治疗及靶向治疗。

6.1 晚期胆管癌系统化疗 目前晚期胆管癌首次化疗的一线方案为吉西他滨+顺铂联合用药。基于多项 II 期临床试验结果也可选择 5-氟尿嘧啶+奥沙利铂、5-氟尿嘧啶+顺铂、卡培他滨+顺铂、卡培他滨+奥沙利铂、吉西他滨+白蛋白结合紫杉醇、吉西他滨+卡培他滨、吉西他滨+奥沙利铂等联合用药方案,或 5-氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨单药方案。若首次治疗中或治疗后肿瘤进展的患者,新版指南基于 ABC-06 III 期随机试验^[59]证据支持,推荐 FOLFOX(5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂联合方案),也可选择 FOLFIRI(伊立替康、5-氟尿嘧啶和四氢叶酸钙联合方案)、瑞戈非尼或者从首次治疗推荐方案中选用。2019 年 CSCO 指南除了推荐吉西他滨+顺铂为一线化疗,还基于 III 期随机对照 JCOG1113/FUGA-BT 研究^[60]结果,将吉西他滨联合替吉奥方案用于晚期胆管癌的一线治疗,其疗效不劣于吉西他滨联合顺铂方案。目前推荐的二线化疗方案疗效评估仍需要进一步开展前瞻性随机试验。

6.2 晚期胆管癌放疗和放化疗 指南推荐晚期胆管癌可进行放疗或放化疗。胆管癌常用放疗模式为 3D-CRT,IMRT 或 SBRT,胆道肿瘤的 SBRT 剂量:一般剂量通常为 30~50 Gy/3~5F,需考虑正常器官的耐受量。姑息性 EBRT 适用于症状控制或预防转移性病变(如骨或脑)。Ghafoori 等^[61]回顾性分析了放疗在晚期肝外胆管癌中的作用,结果显示 2 年总生存率仅 22%,但 2 年局部控制率约为 71%。FFCD 9904 III 期试验^[62]因患者招募缓慢而终止,其阶段性结果显示化疗(吉西他滨+顺铂方案)联合放疗在晚期胆管癌患者中,其中位无进展生存期和总生存期均较化疗组患者短。正在进行的 SIRCCA II 期随机试验,主要研究化疗和化疗后行选择性内放射治疗在无法切除的肝

内胆管癌患者中疗效的差别。相比于观察组,晚期胆管癌行放疗可提高局部控制率,改善患者预后,但放疗以及放化疗疗效是否优于化疗还需要前瞻性数据的支持。

6.3 晚期胆管癌免疫治疗及靶向治疗 指南推荐对于晚期胆管癌进行 MSI/dMMR 检测和基因检测,以确定是否适合免疫治疗及靶向治疗。对于 MSI-H / dMMR 晚期胆管癌 DNA 突变增多并具有大量突变相关的新抗原,可被免疫细胞识别,dMMR 在胆囊癌及肝外胆管癌中发生率为 5%,在肝内胆管癌中发生率为 10%^[63]。目前派姆单抗(Pembrolizumab)已被批准用于显示 MSI/dMMR 的晚期胆管癌患者。派姆单抗是一种针对 PD-1/PD-L1 的单克隆抗体,靶向 PD-1 的单克隆抗体可以阻断 PD-1 与配体 PD-L1 的相互结合,从而使 T 淋巴细胞可以攻击肿瘤,发挥抗肿瘤免疫功能。在靶向治疗方面,靶向抑制剂包括 EGFR 抑制剂、Her-2 抑制剂、IDH-1 抑制剂、MEK 抑制剂及 FGFR2 抑制剂等均有相关报道,尤其是 IDH-1 和 FGFR2 途径,目前已进行 III 期临床试验。对于 NTRK 基因融合阳性肿瘤,可选择 Entrectinib 和 Larotrectinib。随着临床研究的不断开展,个体化精准治疗将会发挥重要作用。

7 小结与展望

NCCN 新版肝胆肿瘤指南是建立在最新的循证医学上的临床指导,系统地展示了胆管癌最新诊疗方案。目前国内外多以 NCCN 指南作为基础开展胆管癌的诊治,诊疗效果已得到了显著的改善。外科手术作为目前胆管癌唯一可能的治愈方式,在胆管癌治疗过程中具有重要的地位,但肿瘤综合治疗的理念更为重要;对于胆管癌的诊治应常态化采取 MDT 的诊疗模式,手术治疗结合辅助治疗可有效地改善胆管癌患者预后。总体而言,胆管癌的诊治效果仍然不令人满意,相信随着对胆管癌生物学行为认识的不断深入,胆管癌患者基因和蛋白组信息检测的常态化,胆管癌诊疗方案的持续改进和临床研究的深入开展,个体化精准治疗将成为可能,以提高胆管癌的综合诊治水平。

【参考文献】

- [1] BENAVIDES M, ANTON A, GALLEGO J. Biliary tract cancers; SEOM clinical guidelines[J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(12): 982-987.
- [2] 鲍萍萍, 吴春晓, 张敏璐, 等. 2015 年上海市恶性肿瘤流行特征分析[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(2): 81-99.
- [3] VALLE J W, BORRATH I, KHAN S A, *et al.* Biliary cancer;

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5): v28-v37.

- [4] BRIDGEWATER J, GALLE P R, KHAN S A, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1268-1289.
- [5] SPOLVERATO G, VITALE A, CUCCHETTI A, *et al.* Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? [J]. Cancer, 2015, 121(22): 3998-4006.
- [6] SPOLVERATO G, KIM Y, EJAZ A, *et al.* Conditional probability of long-term survival after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 535 patients [J]. JAMA Surg, 2015, 150(6): 538-545.
- [7] 汤朝晖, 田孝东, 魏妙艳, 等. 美国癌症联合委员会胆道恶性肿瘤分期系统(第 8 版)更新解读[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(3): 248-254.
- [8] 施杰毅, 高强, 周俭, 等. 第 8 版 AJCC 肝内胆管癌 TNM 分期的解读与验证[J]. 外科理论与实践, 2018, 23(3): 221-226.
- [9] EBATA T, KOSUGE T, HIRANO S, *et al.* Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas[J]. Br J Surg, 2014, 101(2): 79-88.
- [10] Bagante F, Tran T, Spolverato G, *et al.* Perihilar cholangiocarcinoma: Number of nodes examined and optimal lymph nodes prognostic scheme[J]. J Am Coll Surg, 2016, 222(5): 750-759.
- [11] AOBA T, EBATA T, YOKOYAMA Y, *et al.* Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes[J]. Ann Surg, 2013, 257(4): 718-725.
- [12] HONG S M, PAWLIK T M, CHO H J, *et al.* Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma[J]. Surgery, 2009, 146(2): 250-257.
- [13] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除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.
- [14] CHEN H W, PAN A Z, ZHEN Z J, *et al.* Preoperative evaluation of resectability of Klatskin tumor with 16-MDCT angiography and cholangiography[J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 186(6): 1580-1586.
- [15] HALEFOGLU A M. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a useful tool in the evaluation of pancreatic and biliary disorders [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(18): 2529-2534.
- [16] HEKIMOGLU K, USTUNDAG Y, DUSAK A, *et al.* MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature[J]. J Dig Dis, 2008, 9(3): 162-169.
- [17] 方驰华, 刘允怡, 曾宁, 等. 肝门部胆管癌三维可视化精准诊治中国专家共识(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(3): 260-266.
- [18] ALJIFFRY M, WALSH M J, MOLINARI M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(34): 4240-4262.
- [19] OSEINI A M, CHAITEERAKIJ R, SHIRE A M, *et al.* Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2011, 54(3): 940-948.