

胆管癌的治疗进展

张文杰, 孙倍成

(南京大学医学院附属鼓楼医院 肝胆胰中心, 江苏 南京 210008)



开放科学标识码
(OSID)

[关键词] 肝内胆管细胞癌;肝门部胆管癌;远端胆管癌;外科手术;综合治疗;靶向治疗;免疫治疗

[中图分类号] R735.8 [文献标识码] A DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2020.06.002

胆管癌(cholangiocarcinoma)是一种起源于胆管上皮细胞且具有较高恶性程度的肿瘤,其发生位置遍布于毛细胆管至胆总管。胆管癌是仅次于肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的恶性肿瘤,近40年来其发病率显著上升^[1]。肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)主要指位于肝内二级及以上胆管上皮来源的恶性肿瘤。胆囊管是肝门部胆管癌和远端胆管癌的解剖学标记,发生于胆囊管开口以上至左、右肝管起始部之间的黏膜上皮恶性肿瘤为肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA),也称Klatskin瘤。胆囊管汇合部到胆总管下端的恶性肿瘤则定义为远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA)^[2]。和肝细胞癌生物学行为不同,胆管癌具有更易向胆管壁浸润并侵犯周围肝组织,侵犯周围血管、神经、淋巴组织的特点,所以手术切除率低,患者总体预后较差。就形态学而言,肿瘤的生长模式包括胆管内生型、胆管外生型、浸润型,部分肿瘤生长有混合性特点。组织病理上,95%以上的胆管癌为腺癌,其他罕见的病理类型有鳞状上皮癌、腺鳞癌等^[3]。

1 流行现状和风险因素

胆管癌的病因尚不清楚,可能与胆道结石、胆道先天畸形、寄生虫、慢性炎症、先天性胆总管囊肿等有关,其他致病因素包括乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、亚硝胺饮食等^[4]。胆管癌解剖学亚型的发生率存在地理差异,而除了反映风险因素的全球分布差异外,其基因变异在不同亚型之间也有着

巨大差异。在世界范围内,胆管癌是第二大肝胆胰肿瘤,占有消化道恶性肿瘤的3%^[5]。近年来,肝内胆管癌的病死率和发病率呈上升趋势,而肝外胆管癌的病死率和发病率却有所下降。但是,胆管癌的国际分类中并没有区别pCCA和dCCA。在美国,iCCA约占20%左右,pCCA和dCCA约占诊断出的所有胆管癌中的80%,其中pCCA比例在50%~60%,dCCA比例在20%~30%^[6],与我国各类胆管癌比例类似。虽然pCCA的比例最高,但是近年来的多项研究表明iCCA的发病率增加了约10倍,而pCCA和dCCA的发生率变化不大或者略有下降^[7-8]。胆管癌患者的平均发病年龄多在50~70岁左右,好发于男性,亚洲人患病的几率是白人和黑人的2倍。大多数患者发现时已处于晚期阶段无法行R0切除,预后很差,其中位生存期为3~6个月,而III、IV期胆管癌的5年生存率分别为10%和0%^[9]。

2 胆管癌最主要的治疗方式——手术治疗

手术是唯一能够治愈胆管癌的手段。但是研究表明只有约35%的患者能够早期发现并接受根治性手术^[10]。同样的,少部分经过新辅助放化疗后的肝门部胆管癌患者有机会接受肝移植术并能够获益。尽管iCCA被认为是肝移植术的禁忌证,但是有研究表明,对于小于2 cm的早期iCCA,肝移植可使患者获得较好的疗效和生存,其1、3、5年生存率分别达到93%、84%和65%^[11]。进展期和不可切除的胆管癌由于异质性和间质成分占多数,对放化疗均不敏感。随着二代测序技术的普及和一些精准治疗的探索,

[收稿日期] 2020-05-11

[第一作者简介] 张文杰(1986-),男,江苏扬州人,主治医师,博士。

[通讯作者简介] 孙倍成,主任医师,博士,E-mail: sunbc@nju.edu.cn。

个体化的靶向治疗、放化疗联合免疫治疗可能改善并延长胆管癌患者的生存和预后。鉴于肝内胆管细胞癌和肝外胆管细胞癌在治疗方式和预后上均有较大差异,有必要将其分开分析讨论。

2.1 肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)

常见症状与肝细胞癌相似,多以肝脏单发或者多发性占位性病变发现。iCCA和HCC在CT和MRI的表现上有一定差异:HCC在影像学上多表现为典型的快进快出,而iCCA多具有渐进性强化和整体不均匀强化,一般不累及肝内血管的影像学特点。但是对于肝硬化的患者,通过影像学诊断iCCA和HCC有一定难度。CA19-9是胆管癌主要的血清肿瘤标志物,但其特异性较低,不能作为iCCA的特征性肿瘤标志物,但是CA19-9大于1 000 U/mL要警惕转移的风险^[12]。术前的病理活检对鉴别iCCA和HCC是必要的。手术切除仍然是iCCA主要根治手段,其中位无病生存期大约在12~36个月。有研究报道有机会接受R0切除的iCCA患者其平均生存时间可以达到80个月^[6]。影响iCCA预后的主要风险因素包括肿瘤大小、肿瘤数量以及淋巴结转移情况,患者有无肝硬化仍然是决定iCCA患者预后的独立风险因素^[13]。因此术前应根据肿瘤分期、肿瘤数目、血管侵犯、淋巴结转移等做出精准评估,对肿瘤可切除性和范围做出手术规划,以达到R0切除。肝移植治疗iCCA目前尚存在争议。法国的一项多中心的研究结果提示对于肿瘤≤5 cm的伴有肝硬化的iCCA患者行肝移植术后1、3、5年OS与RFS均明显高于肝切除患者^[14]。同样的,一篇纳入17个中心共计25 016例肝移植的回顾性的研究发现,34例患者因为iCCA而行肝移植术,其中的早期的iCCA患者行肝移植术是可以获得较好的疗效和生存,对于≤2 cm其1、3、5年生存率分别达到92%、81%和58%;而>2 cm的iCCA患者的1、3、5年生存率则分别为71%、34%和34%^[11]。因此,尽管目前肝移植治疗iCCA研究病例数较少,各研究结果差异较大,大多数肝移植中心仍将iCCA作为肝移植的禁忌证。但是笔者认为,随着近年来精准医疗和个体化医疗的发展,对于iCCA患者,尤其是早期的iCCA患者行肝移植可以保持较为谨慎开放的态度,但是其结果需要更多循证医学依据去证实。

2.2 肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA)

早期临床症状不典型,患者出现上腹痛、黄疸

等症状多已是中、晚期。CT能够确定肿瘤位置和大小及与周围组织的关系,对评估肿瘤的血管浸润有重要价值。MRI和MRCP可以清楚地显示胆道受侵范围情况。在引流方式的选择上,经皮经肝穿刺胆道引流术(PTCD)和内镜逆行胰胆管造影(ERCP)优势在于胆道造影的同时行引流减黄或者获得组织学证据。由于取材困难,常规的胆道细胞学检查对pCCA的诊断具有很高的特异性(97%),但灵敏度有限(43%)^[15]。许多新兴的细胞学技术在pCCA中具有潜在的临床诊断价值。针对1q21、7p12、8q24和9p21位点的荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)探针组可以检测包括胆管癌的胆道恶性肿瘤,敏感性和特异性分别达到93%和100%^[16]。基于二代测序技术同样可以发现*KRAS*、*TP53*和*CDKN2A*等基因的突变^[17]。需要指出的是,细胞诊断技术需要结合临床表现和相关检查才能做出明确诊断。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)广泛存在于包括胆汁在内的体液中。有研究表明胆汁EVs中分离出的miRNA集在诊断胆管癌的敏感性为67%,特异性则为96%^[18]。循环肿瘤DNA(circulating tumour DNA, ctDNA)同样在胆管癌的诊断中有着重要的价值^[19]。一项纳入了69例的胆管癌和95例健康对照患者的研究发现,通过*HOXA1*、*PRKCB*、*CYP26C1*和*PTGDR*的差异化甲基化区域诊断胆管癌的敏感性和特异性分别为83%和93%^[4]。手术是pCCA唯一可根治性治疗的方法,临床上最常用的pCCA分型仍然是Bismuth-Corlette分型。由于此分型只能评价胆道受肿瘤浸润程度,而不能评估血管浸润情况和可切除性。根据2019版的肝门部胆管癌三维可视化精准诊治中国专家共识,建议对肝门部胆管癌患者术前进行三维可视化临床分型和肝动脉、门静脉分级,指导选择合理的手术方式^[20]。在保证R0切除基础上最大程度减少手术创伤及对肝功能的影响、降低术后病死率及并发症发生率是pCCA根治术最理想的手术方式。肝移植理论上可以达到R0切除,为不能切除的肝门部胆管癌患者提供了一个根治性切除的机会。对于不可切除的pCCA,术前新辅助放化疗联合肝移植可以使部分患者获益,其5年生存率可以达到65%^[21]。对于无法根治性切除且无远处转移的pCCA患者,笔者认为可术前先行新辅助放化疗再行肝移植术,但应严格掌握指征。

2.3 远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA)

早期多无明显临床症状,进展期出现梗阻性黄

疸、上腹胀痛不适、消化不良、胆管炎等症状。根据2017版远端胆管癌规范化诊治专家共识, I类推荐的影像学诊断方法为超声、CT、MRI、超声内镜^[22]。超声内镜引导下组织穿刺活检, 对明确诊断并确定实施胰十二指肠切除术治疗方案具有重大意义。荧光原位杂交技术可能在辅助细胞学诊断方面具有探索价值。手术主要方式为胰十二指肠切除, 有中心报道其R0切除率可以达到78%, R0切除术后的dCCA患者平均生存期为25个月, 5年生存率约27%^[6]。

3 手术治疗的有效补充——全身综合治疗

虽然手术是目前大多数胆管癌的首选治疗方案, 但其术后较易复发和转移率较高, 这也是胆管采取综合治疗的主要驱动力。

3.1 系统化疗

局部晚期或转移性胆管癌的标准一线治疗是GEMOX方案(吉西他滨联合顺铂)。Valle等报道吉西他滨联合顺铂的中位生存期为11.7个月, 而单用吉西他滨的中位生存期仅为8.1个月^[23]。而近年来韩国的一项开放、随机、III期、非劣效性试验共纳入222例转移性胆管癌患者的研究发现, XELOX方案(卡培他滨联合奥沙利铂)一线治疗在6个月无进展生存(PFS)率、肿瘤应答、总生存期(OS)和安全性方面不劣于GEMOX方案^[24]。GEMOX方案在多项晚期胆管癌试验中显示出获益, 并常被用作参比化疗方案, 但是对于术后的胆管癌患者PRODIGE 12临床研究发现GEMOX辅助化疗未带来获益^[25]。因此, 需要更多的证据来证明辅助化疗对于胆管癌患者的疗效。

3.2 放射治疗

随着技术的改进, 胆管癌行放疗的安全性和有效性也显著增高。术前影像学评估也为精准放疗提供了便利^[26]。而基于CT图像及三维剂量算法可以实现肿瘤放疗剂量精确定量, 并且避免损伤正常组织^[27]。对于可切除的胆管癌, 多项回顾性的研究提示患者接受同步的放化疗可以获益^[28-29]。高剂量的体外放射治疗对于局部进展期/不可切除的iCCA是安全有效的。一项多中心、单臂、II期纳入37例局部进展/不可切除的iCCA患者的临床研究, 使用为期3周平均58.05 Gy的高剂量质子治疗, 其平均生存时间可以达到22.5个月, 2年生存率和局部控制率分别达到46.5%和94.0%^[30]。但对于pCCA/dCCA患者, 其治疗意义仍有待评估。

4 未来胆管癌治疗的突破口——靶向与免疫治疗

4.1 分子靶向治疗

索拉非尼和仑伐替尼均已应用于肝细胞癌患者, 且取得显著的效果。不同于肝细胞癌, 胆管癌的靶向药物大多处于临床试验阶段。目前在胆管癌患者中主要鉴定出的突变有KRAS、BRAF、IDH突变、FGFR2融合等基因。IDH1抑制剂III期临床试验被证明对胆管癌患者存在明确的疾病控制作用^[31]。FIGHT-202研究采用FGFR1、FGFR2和FGFR3选择性竞争性抑制剂pemigatinib治疗携带FGFR2融合或重排的局部晚期或转移性胆管癌患者的疗效, 治疗反应率高达35.5%, 使得pemigatinib有望成为FGFR2融合或重排进展期胆管癌新的治疗^[32-33]。

4.2 免疫治疗

程序性细胞死亡蛋白1(PD1)单抗为代表的免疫检查点抑制剂单药治疗晚期肝细胞癌已经被CheckMate 040和KEYNOTE-224研究证实有较好的临床疗效和可控安全性, 也被CSCO肝癌指南推荐为晚期肝癌二线治疗方案^[34-35]。因胆管癌具有较高的突变负荷以及高度微卫星不稳定(MSI-H), 大概5%左右的患者为MSI-H, 因此胆管癌的免疫治疗前景美好。KEYNOTE-028临床I期研究和KEYNOTE-158临床II期研究提示PD1单抗帕博利珠(pembrolizumab)在部分晚期胆道癌患者中有较好疗效^[36]。2019版NCCN指南推荐高度微卫星不稳定(MSI-H)的晚期胆管细胞癌患者一线可选择帕博利珠单抗治疗。免疫检查点抑制剂治疗胆管癌的探索方兴未艾, 目前针对晚期胆道癌二线治疗的免疫检查点抑制剂与分子靶向药物联合、免疫检查点抑制剂之间联合、免疫检查点抑制剂与其他治疗的联合应用也在深入研究, 其结果值得期待, 或许这是胆管癌治疗未来希望所在。

5 总结

胆管癌是一类具有高度分子多样性和基因异质性的肿瘤。现有的诊断方法在胆管癌的早期诊断方面仍有欠缺, 新型分子标志物在胆管癌的早期诊断、预后及治疗方面具有广阔的应用前景。但由于不同解剖部位胆道系统肿瘤之间存在分子病理和基因突变的差异, 靶向治疗的效果也有较大差异, 更深入地了解胆管癌各种亚型的驱动基因突变对于胆管癌精准治疗有着重要的意义。胆管癌的靶向治疗曙

光初现,免疫治疗方兴未艾,以手术R0切除为主的综合治疗在改善胆管癌预后方面仍在不断探索和完善中。但针对胆管癌病因的一级预防以及早期诊断、早期发现仍是提高胆管癌预后最关键的因素。

参考文献:

- [1] Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: Intrahepatic disease on the rise [J]. *Oncologist*, 2016, 21(5): 594-599.
- [2] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6): 1215-1229.
- [3] Sirica AE, Gores GJ, Groopman JD, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: continuing challenges and translational advances [J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1803-1815.
- [4] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 95-111.
- [5] Ramai D, Ofosu A, Lai JK, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma: a population-based retrospective study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(9): 1496-1501.
- [6] DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 755-762.
- [7] Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy [J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(7): 490-495.
- [8] Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(2): 221-232.
- [9] Cillo U, Fondevila C, Donadon M, et al. Surgery for cholangiocarcinoma [J]. *Liver Int*, 2019, 39 Suppl 1 (Suppl 1): 143-155.
- [10] Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2001, 234(4): 507-517; discussion 517-519.
- [11] Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment [J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1178-1188.
- [12] Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(1): 204-207.
- [13] Li YY, Li H, Lv P, et al. Prognostic value of cirrhosis for intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical treatment [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(4): 608-613.
- [14] De Martin E, Rayar M, Golse N, et al. Analysis of liver resection versus liver transplantation on outcome of small intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in the setting of cirrhosis [J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(6): 785-798.
- [15] Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(5): 783-789.
- [16] Barr Fritcher EG, Voss JS, Brankley SM, et al. An optimized set of fluorescence in situ hybridization probes for detection of pancreatobiliary tract cancer in cytology brush samples [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1813-1824.e1.
- [17] Dudley JC, Zheng Z, McDonald T, et al. Next-generation sequencing and fluorescence in situ hybridization have comparable performance characteristics in the analysis of pancreatobiliary brushings for malignancy [J]. *J Mol Diagn*, 2016, 18(1): 124-130.
- [18] Li L, Masica D, Ishida M, et al. Human bile contains microRNA-laden extracellular vesicles that can be used for cholangiocarcinoma diagnosis [J]. *Hepatology*, 2014, 60(3): 896-907.
- [19] Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 223-238.
- [20] 中华医学会数字医学分会, 中国研究型医院学会数字智能化外科专业委员会, 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 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.
- [21] Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(1): 88-98.
- [22] 李斌, 邓侠兴, 姜小清, 等. 远端胆管癌规范化诊治专家共识(2017) [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(1): 1-8.
- [23] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14): 1273-1281.
- [24] Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 788-795.
- [25] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8): 658-667.
- [26] Crane CH, Koay EJ. Solutions that enable ablative radiotherapy for large liver tumors: Fractionated dose painting, simultaneous integrated protection, motion management, and computed tomography image guidance [J]. *Cancer*, 2016, 122(13): 1974-1986.
- [27] Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated