

胆管癌诊断与治疗——外科专家共识

国际肝胆胰学会中国分会
中华医学会外科学分会肝脏外科学组

关键词: 胆管肿瘤; 诊断; 治疗; 指南

中图分类号: R735.8

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2015)01-0012-05

Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: surgical expert consensus

Chinese Chapter of International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Hepatic Surgery Group, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association.

Key words: bile duct neoplasms; diagnosis; therapy; guidebooks

胆管癌(cholangiocarcinoma)统指胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤,按所发生的部位可分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)两大类。ICC起源于肝内胆管及其分支至小叶间胆管树的任何部位的衬覆上皮;ECC又以胆囊管与肝总管汇合点为界分为肝门部胆管癌和远端胆管癌。近年来胆管癌的发病率逐年升高,对于胆管癌的诊断及治疗,国外早在10年前已制订了相关指南,并在临床应用中不断修改更新。2010年,美国癌症联合委员会(the American Joint Committee on Cancer, AJCC)发布的第七版TNM分期系统正式将ICC从肝癌中分离出来,同时将ECC分为肝门部胆管癌和远端胆管癌,并对这3类不同解剖部位的胆管癌分别制订了各自的TNM分期。针对这一现状,制订适合我国国情的胆管癌诊断及治疗规范显得十分必要。

1 胆管癌危险因素

胆管癌的发病原因尚不明确。文献报道其发病的危险因素包括高龄、胆管结石、胆管腺瘤和胆管乳头状瘤病、Caroli病、胆总管囊肿、病毒性肝炎、肝硬化、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、溃疡性结肠炎、化学毒素、吸烟、肝片吸虫或华支睾吸虫感染等。

2 胆管癌的癌前病变

胆管癌常见癌前病变包括:(1)胆管上皮内瘤变(biliary intraepithelial neoplasia, BillN)。按胆管衬覆上皮的异型程度由轻至重分为BillN-1、BillN-2和BillN-3, BillN-3通常被视为原位癌。(2)导管内乳头状肿瘤(intraductal papillary neoplasm, IPN)。(3)胆管微小错构瘤(biliary micro-hamartoma)。

3 胆管癌病理分型

3.1 肝内胆管癌(ICC) (1)大体类型:肿块型、管周浸润型和管内生长型。通常管内生长型患者的预后好于肿块型或管周浸润型。胆管囊腺癌是一类以形成囊腔为特征的肝内胆管肿瘤,手术切除预后较好。(2)组织学类型:腺癌最常见。偶可见腺鳞癌、鳞癌、黏液表皮样癌、类癌及未分化癌等类型。细胆管癌(cholangiolocellular carcinoma, CLC)较少见。CLC是一类以规则性细小管腔样结构为特点的腺癌,可能来自肝内胆管树最末端最小分支Hering管内的肝脏前体细胞(hepatic progenitor cells, HPC)。

3.2 肝外胆管癌(ECC)(包括肝门部胆管癌) (1)大体类型:息肉型、结节型、硬化缩窄型和弥漫浸润型。结节型和硬化型倾向于侵犯周围组织;弥漫浸润型倾向于沿胆管扩散;息肉型可因脱落而发生转移,肿瘤局限于胆管壁者手术预后较好。(2)组织学类型:腺癌最常见,组织学亚型包括胆管型、胃小凹型、肠型。少见类型有黏液腺癌、透明细胞腺癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、未分化癌和神经内分泌肿瘤等。

4 胆管癌诊断

4.1 临床表现 胆管癌因肿瘤部位及大小不同,临床表现不尽相同。ICC患者早期常无特殊临床症状,随着病情的进展,可出现腹部不适、腹痛、乏力、恶心、上腹肿块、黄疸、发热等,黄疸较少见。肝门部或肝外胆管癌患者多可出现黄疸,黄疸随时间延长而逐渐加深,大便色浅、灰白,尿色深黄及皮肤瘙痒,常伴有倦怠、乏力、体质量减轻等全身表现。右上腹痛、畏寒和发热提示伴有胆管炎。

4.2 血液检查 胆道梗阻时,肝功能检查提示胆红素、ALP和GGT升高。转氨酶可升高,伴有胆管炎时会显著升高。长期胆道阻塞可以导致脂溶性维生素(A、D、E和K)减少,凝血酶原时间延长。随着疾病的进展,白蛋白、血红蛋白和乳酸脱氢酶水平可随之下降。

4.3 血清肿瘤标志物 胆管癌无特异性的肿瘤标志物,仅CA19-9、CA125、癌胚抗原(CEA)有一定价值。(1)CA19-9:

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.003

收稿日期:2014-12-03;修回日期:2014-12-10。

通信作者:陈孝平,电子邮箱:chenxp@163.com。

约 85% 的胆管癌患者伴有 CA19-9 升高; CA19-9 升高也可见于其他原因的梗阻性黄疸, 但胆道减压后, CA19-9 水平持续升高, 提示胆管癌。胰腺、胃恶性肿瘤及严重肝损伤均可伴有 CA19-9 升高。(2) CA125: 约 65% 的胆管癌患者伴有 CA125 升高。(3) CEA: 约 30% 的胆管癌患者伴有 CEA 升高。但肠道炎症、胆道良性梗阻、胃肠道肿瘤及严重的肝损伤时 CEA 也可升高。

4.4 影像学检查

合理应用影像学检查有助于胆管癌的定位、定性诊断及肿瘤分期。

4.4.1 超声显像 超声是诊断胆管癌的首选方法。ICC 可能仅表现为肝内局限性肿块, 肝门部肿瘤则有肝内胆管扩张, 而肝外胆管不扩张。超声的优势在于能可靠的鉴别肿块与结石, 并可根据肝内外胆管是否扩张初步确定梗阻的部位。超声可以显示胆管内及胆管周围的病变, 评价门静脉受累程度。

4.4.2 高分辨率螺旋 CT 动态螺旋 CT 能显示肝内胆管细胞癌的特有征象、扩张的胆管和肿大的淋巴结。但通常不能判断胆管癌的范围, 腹部淋巴结肿大并不一定是转移性病变。增强 CT 扫描有助于较好地显示肝门部肿瘤与肝动脉或门静脉的关系。胸部 CT 有助于评价远处转移。动脉期图像有助于评价肝动脉解剖以及病变与肝动脉的关系, 薄层小视野图像有助于评价胆系受累程度。

4.4.3 磁共振成像(MRI) MRI 是诊断胆管癌的最佳方法。MRI 能显示肝和胆管的解剖和肿瘤范围、是否有肝脏转移。磁共振胰胆管造影(MRCP)可较好地显示胆道分支, 可反映胆管的受累范围, 对判断胆道梗阻有较高的敏感性(80%~95%), 超声初步确定梗阻的部位后, 应选用 MRCP 对胆管癌的受累范围进行全面评估。磁共振血管成像可显示肝门部血管受累的情况。

4.4.4 超声内镜 超声内镜检查可以更好的观察远端肝外胆道、局部淋巴结和血管。对远端胆管肿瘤所致的胆道梗阻, 若其他影像学检查不能明确诊断, 可选用超声内镜检查, 并可引导细针对病灶和淋巴结穿刺行活组织检查。

4.4.5 正电子发射计算机断层扫描(PET-CT) PET-CT 可用于对肿块的良恶性以及是否存在远处转移的评估。但胆管黏液腺癌可表现假阴性。

4.5 经内镜逆行性胰胆管造影(ERCP)和经皮肝穿刺胆管造影(PTC) ERCP 和 PTC 对胆管癌的诊断各有其优点。通常, ERCP 适用于了解梗阻部位以下胆道情况, 而 PTC 则适用于了解梗阻部位以上的胆道情况, 必要时二者结合应用, 有利于了解全部胆道的病变情况。ERCP 或 PTC 可取胆汁样本作细胞学检查, 阳性率约为 30%, 联合刷检和活组织检查可提高阳性率, 但细胞学检查阴性并不能排除肿瘤。

4.6 十二指肠镜 十二指肠镜对诊断壶腹部的远端胆管癌具有一定价值。

4.7 胆道母子镜 与 ERCP 相比, 胆道母子镜检查在鉴别胆

道良性或恶性狭窄方面更具有价值。借助胆道母子镜, 可进行准确的活组织检查。

4.8 细胞学和组织学诊断 胆管癌的病理学诊断对规划临床治疗十分重要。但对肿瘤可根治性切除的患者, 因肿瘤种植的风险, 一般不推荐穿刺活组织检查。不同组织学类型的胆管癌其发生机制和生物学行为有所不同, 因此, 病理诊断应做到正确诊断组织学分型, 对影响预后的病理学因素, 如淋巴结转移、神经组织和微血管侵犯、肝内卫星灶或转移灶、手术切缘、组织学类型和分级以及合并胆管癌前病变(特别是胆管上皮内瘤变的程度)等重要信息应在病理诊断报告中详细描述, 以有助于制订个体化治疗方案和判断预后。胆管癌以腺癌为主, 诊断时还应注意与假腺管型肝细胞癌和胃肠道腺癌肝转移等病变相鉴别, 必要时可借助免疫组化诊断。

5 肿瘤分期及分型

一般根据 TNM 系统对肝内、肝门部和远端胆管癌分别进行分期(表 1~4)。

一旦怀疑胆管癌, 应尽力行详细而全面的检查, 以确定其临床分型与分期。应作胸片检查、腹部 CT 或 MRI/MRCP 检查; 必要时行腹腔镜探查, 以确定是否存在腹膜或肝脏表面转移, 避免不必要的开腹探查。胆管癌须与肝脏转移性腺癌鉴别, 特别是与来自胰腺、胃、乳腺、结直肠及肺等胆道以外肿瘤的肝转移灶或肝门部转移淋巴结相鉴别, 以免误诊。

表 1 肝内胆管癌 TNM 分期(AJCC 2010)

原发肿瘤(T)

Tx 原发肿瘤无法评估

T0 无原发肿瘤的证据

Tis 原位癌(胆管内)

T1 单个肿瘤 ,无血管浸润

T2a 单个肿瘤 ,有血管浸润

T2b 多发肿瘤 ,有或无血管浸润

T3 肿瘤穿透脏层腹膜 ,或直接侵犯及局部肝外结构

T4 肿瘤浸润胆管周围

区域淋巴结(N)

Nx 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 区域淋巴结转移

远处转移(M)

M0 无远处转移

M1 远处转移

分期

	T	N	M
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T3	N0	M0
IV A 期	T4	N0	M0
	任何 T	N1	M0
IV B 期	任何 T	任何 N	M1

表 2 肝门部胆管癌 TNM 分期(AJCC 2010)

原发肿瘤(T)			
Tx 原发肿瘤无法评估			
T0 无原发肿瘤的证据			
Tis 原位癌			
T1 肿瘤局限于胆管,可到达肌层或纤维组织			
T2a 肿瘤超出胆管壁到达周围脂肪组织			
T2b 肿瘤浸润临近肝实质			
T3 肿瘤侵及门静脉或肝动脉的单侧分支			
T4 肿瘤侵及门静脉主干或门静脉的双侧分支,或肝总动脉,或双侧的二级胆管,或一侧的二级胆管和对侧的门静脉或肝动脉			
区域淋巴结(N)			
Nx 区域淋巴结无法评估			
N0 无区域淋巴结转移			
N1 区域淋巴结转移(包括沿胆囊管、胆总管、肝动脉、门静脉分布的淋巴结)			
N2 转移至主动脉旁、腔静脉旁、肠系膜上动脉,和(或)腹腔干淋巴结			
远处转移(M)			
M0 无远处转移			
M1 远处转移			
分期	T	N	M
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2a ~ T2b	N0	M0
III A 期	T3	N0	M0
III B 期	T1 ~ T3	N1	M0
IV A 期	T4	N0 ~ N1	M0
IV B 期	任何 T	N2	M0
	任何 T	任何 N	M1

表 3 肝门部胆管癌 Bismuth - Corlett 分型

I 型	肿瘤位于肝总管,左右肝管汇合部通畅
II 型	肿瘤侵及左右肝管汇合部,累及左右肝管开口
III 型	肿瘤侵及肝内一、二级肝管,其中累及右肝管者为 III a 型,累及左肝管者为 III b 型
IV 型	肿瘤侵及左右一级肝管

6 治疗

6.1 手术治疗 手术切除是治疗胆管癌的首要方法。只要胆管癌能获得根治性切除,患者全身情况能够耐受,无远处转移,均应积极行手术治疗,争取获得根治性切除。对不能切除者,新辅助化疗方案有可能使肿瘤降期,增加根治性手术切除的机会。手术效果主要取决于肿瘤的部位和肿瘤浸润胆管的程度、手术无瘤切缘及是否有淋巴转移。手术治疗的长期存活率仍不理想的主要原因包括:约 5% 的胆管癌是多病灶,50% 的患

表 4 远端胆管癌 TNM 分期(AJCC 2010)

原发肿瘤(T)			
Tx 原发肿瘤无法评估			
T0 无原发肿瘤的证据			
Tis 原位癌			
T1 肿瘤局限于胆管			
T2 肿瘤超出胆管壁			
T3 肿瘤侵及胆囊、胰腺、十二指肠或其他邻近器官,但未侵及腹腔干或肠系膜上动脉			
T4 肿瘤侵及腹腔干或肠系膜上动脉			
区域淋巴结(N)			
Nx 区域淋巴结无法评估			
N0 无区域淋巴结转移			
N1 区域淋巴结转移			
远处转移(M)			
M0 无远处转移			
M1 远处转移			
分期	T	N	M
0 期	Tis	N0	M0
I A 期	T1	N0	M0
I B 期	T2	N0	M0
II A 期	T3	N0	M0
II B 期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III 期	T4	任何 N	M0
IV 期	任何 T	任何 N	M1

者伴有淋巴结转移,10% ~ 20% 的患者有腹膜和远处转移。

过去认为,肝移植不能提高胆管癌患者的存活率。近年研究表明,肝移植术前配合放化疗,可以显著提高移植术后患者长期存活率。新辅助放化疗可使胆管癌患者肝移植术后的 5 年无瘤存活率达到 65%。但肿瘤直径 > 3 cm、伴有远处转移、经腹膜肿瘤穿刺活检组织检查及既往有恶性肿瘤病史者则长期存活率显著降低。

6.2 术前胆道引流及门静脉栓塞 术前不恰当的胆道引流可能会增加感染和手术风险,不推荐术前常规胆道引流。但对伴有营养不良、胆管炎或术前胆红素水平 > 200 $\mu\text{mol/L}$ 且需行大范围肝切除者,应行术前胆道引流。在评估肿瘤能否切除前不应放置胆道支架。若患者需要行半肝或超过半肝的大范围肝切除而残肝不能代偿者,可在术前行健侧胆道引流使总胆红素降至 85 $\mu\text{mol/L}$ 后,采用病肝侧门静脉栓塞术,促进健侧肝组织增生,2 ~ 3 周后重新评估手术切除的安全性。

6.3 手术适应证及手术原则

6.3.1 肝内胆管癌(ICC) 根据 TNM 分期决定手术适应证及手术原则:

0~I期 肝肿瘤切除 至少保持1~2 cm的肝脏无瘤切缘;

II期 规则性肝切除联合受侵血管一并切除;

III期 规则性肝切除联合受侵脏器切除;

IVA期 规则性肝切除联合淋巴清扫;

IVB期 非手术治疗。

即使临床分期不超过III期,对疑有淋巴转移者,应根据术中淋巴结冰冻结果决定是否行淋巴结清扫。

6.3.2 肝门部胆管癌 (1) 根据TNM分期决定手术适应证及手术的基本原则:

I期 单纯胆管切除;

II期 联合小范围肝切除;

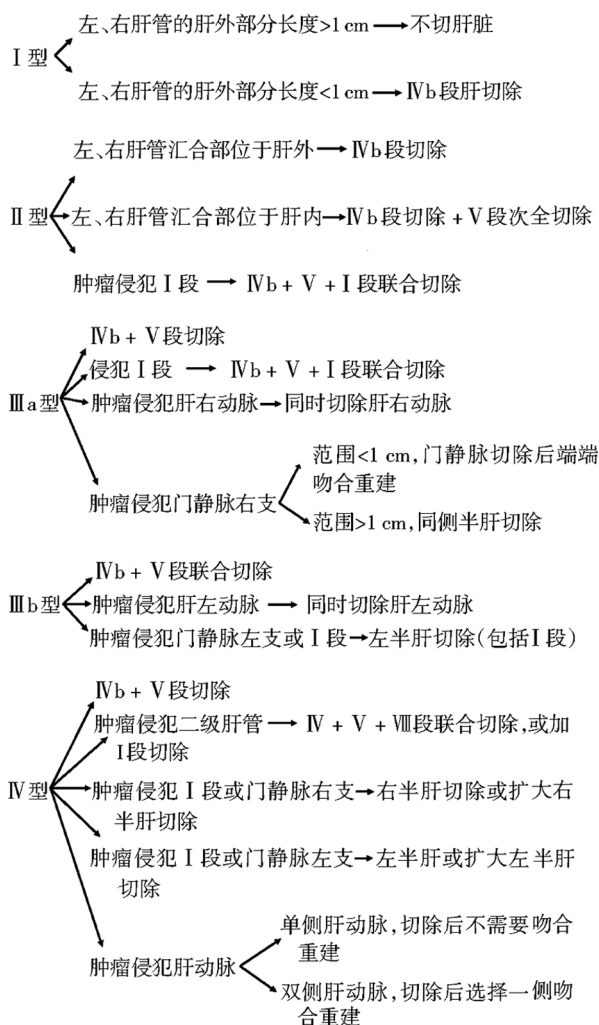
III期 联合大范围(半肝或三叶)肝切除+淋巴结清扫;

IVA期 联合大范围(半肝或三叶)肝切除+血管重建+淋巴结清扫;

IVB期 非手术治疗。

即使临床分期不超过II期,对疑有淋巴转移者,应根据术中淋巴结冰冻结果决定是否行淋巴结清扫。

(2) 根据Bismuth-Corlette分型进一步决定肝切除的范围:



6.3.3 远端胆管癌 根据TNM分期决定手术适应证及手术的基本原则:

0~IB期 对胆总管上中段的肿瘤,行单纯胆管切除;对胆总管远端肿瘤,行胰十二指肠切除术;

IIA期 胆管癌联合临近受侵脏器切除或胰十二指肠切除术;

IIIB期 对胆总管上中段的肿瘤,行胆管癌切除+淋巴结清扫术;对胆总管远端肿瘤,行胰十二指肠切除术+淋巴结清扫;

III期~IV期 非手术治疗;

即使临床分期不超过IIA期,对疑有淋巴转移者,应行淋巴结清扫。

6.4 术后治疗及随访 根据术中及病理检查的具体情况,确定术后治疗及随访方案。对有显微镜下阳性切缘(R1)或局部病灶残留(R2)的患者,术后采用射频消融、微波固化或吉西他滨联合铂类抗癌药物等化疗方案治疗,或化疗联合放疗治疗。CT引导下大剂量短距放疗(CT-HDRBT)对胆管癌术后肝内复发有一定疗效。对伴有CA19-9升高的患者,术后可检测CA19-9水平;每2~3个月做1次影像学评估,持续2年。根治性切除(R0)者,术后无需特殊治疗,2年内定期复查。

6.5 姑息治疗 姑息性切除的价值没有循证医学证据支持。对有胆道梗阻而肿瘤不能切除的患者,置入胆道支架可使胆管充分引流,缓解症状,提高生存率。对生存期>6个月的患者可采用金属支架,而生存期在6个月以内的则可选用塑料支架。复杂肝门部肿瘤可使用经内镜鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)或经皮胆道引流。外科搭桥引流并不优于支架置入。

6.6 药物治疗 对不能手术切除或伴有转移的进展期胆管癌,主要推荐吉西他滨(Gencitabine)联合铂类抗肿瘤药(顺铂、奥沙利铂等)和(或)替吉奥的化疗方案,加用埃罗替尼(Erlotinib)可增强抗肿瘤效果。对不能切除的胆管癌应用基于上述方案的新辅助化疗,可能使肿瘤降期,获得手术切除的机会。目前,数种靶向阻断胆管癌发病机制主要信号通路的药物已批准用于临床试验,包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂[西妥昔单抗(Cetuximab)、厄洛替尼(Erlotinib)和吉非替尼(Gefitinib)],Raf激酶抑制剂[索拉非尼(Sorafenib)],Her-2抑制剂[曲妥珠单抗(Trastuzumab)和拉帕替尼(Lapatinib)],以及血管内皮生长因子抑制剂[Sorafenib和贝伐单抗(Bevacizumab)]。这些靶向药物的临床疗效还有待于在大样本前瞻性随机临床研究中进一步证实。

6.7 放射治疗 对不能手术切除或伴有转移的胆管癌患者,植入胆管支架+外照射放疗的疗效非常有限,但外照射放疗对局限性转移灶及控制病灶出血有益。目前尚无证据表明术中放疗及导管内短距放疗对进展期胆管癌的疗效优于标准化疗、放化疗联合或者仅仅放置胆管支架。