

## 肝门部胆管癌:外科治疗还是内镜治疗

邹晓平



**作者简介:** 邹晓平,1985年毕业于第二军医大学,现任南京大学医学院附属鼓楼医院副院长,消化内科主任,教授、主任医师、博士生导师。中华医学会消化内镜学会常委,中华医学会消化学会委员,江苏省消化内镜学会主任委员,江苏省消化学会副主任委员。特长及主攻方向是消化系疾病的内镜诊断和介入治疗,特别是EUS和ERCP技术居国内领先,开展了超声内镜引导下的胰腺假性囊肿引流术、扩大的黏膜切除术治疗早期胃、食管癌及癌前病变等多项内镜新技术。以第一作者发表文章80余篇,SCI收录文章15篇。主编专著3部,参编著作10余部。

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2012.04.001

肝门部胆管癌是指肝总管、左右肝管及其汇合部发生的,主要侵犯肝总管、肝总管分叉部及左右肝管的胆管上皮细胞恶性肿瘤,也称为近端胆管癌或高位胆管癌。1965年Klatskin首先描述了胆管分叉部腺癌的临床病理特点,故又将肝门部胆管癌称为Klatskin瘤。对于该病的发病率,美国的报道是1.2/10万<sup>[1]</sup>,国内目前尚无确切发病率的报道,但临床上普遍现象是肝门部胆管癌的病例越来越多。

肝门部胆管癌的临床表现缺乏特异性,无痛性黄疸是最常见的表现,另约有三分之一的患者可有右上腹痛,其他常见的临床表现有瘙痒、体重下降、恶心等。影像学可以观察到出现黄疸的患者,其胆囊不肿大甚至萎缩。往往患者出现黄疸后到医院检查已是晚期肿瘤,失去了手术机会。目前手术切除是肝门部胆管癌唯一的根治性治疗方法,但仅有20%的患者可以做到根治(R<sub>0</sub>)手术切除,其余80%需要姑息性治疗<sup>[2]</sup>。

## 1 肝门部胆管癌的根治性治疗

### 1.1 肝门部胆管癌根治性手术适应证和禁忌证

对于诊断明确的患者,其全身情况能耐受手术,应力争做到根治性切除。想做到根治性切除应考虑以下情况:无腹膜和远处淋巴结转移、无大血管如双侧门静脉或肝动脉受累、无肝转移、无脏器功能不全、腹水或其他不能耐受大手术等。血管侵犯不是根治性切除的绝对禁忌证。

### 1.2 Bismuth分型对手术方式选择的影响

不同的Bismuth分型对手术方式的选择有重要

影响。Bismuth I型肝门部胆管癌主要行肿瘤局部切除术和肝十二指肠韧带骨骼化切除。Bismuth II型肝门部胆管癌除了肿瘤局部切除和肝十二指肠韧带骨骼化切除外,有些还需联合尾状叶切除或肝段、肝叶切除。Bismuth III a型肝门部胆管癌一般行联合右半肝切除+全尾状叶切除。Bismuth III b型肝门部胆管癌主要行规则性左半肝及左侧尾叶切除、胆囊连同胆管分叉及以下肝外胆管切除、右肝管或右侧肝内胆管及右尾叶胆管共干成形后胆肠吻合、以及区域淋巴结清扫。对明确血管侵犯者可行肝动脉和(或)受累静脉切除重建。Bismuth IV型肝门部胆管癌一般常见肝脏侵犯或血管浸润,但不应放弃手术治疗。国内有不同中心对Bismuth IV型肝门部胆管癌术前评估及积极术前准备后行根治手术切除术,在预后及手术安全等方面均取得令人满意的结果<sup>[3]</sup>。

### 1.3 术前评估

考虑到根治性手术切除是治疗肝门部胆管癌的唯一有效方式,术前评估主要是针对肿瘤可切除性。术前必须对患者的基本情况及其是否耐受大手术作评估。一些合并症如慢性肝病、门静脉高压通常会对手术造成重大影响。对这类患者如果治疗中联合非手术治疗(如化学治疗、放射治疗等),可考虑行手术根治<sup>[4]</sup>。

影像学检查在术前评估患者中发挥了重要作用。目前最常用的是B超和磁共振胰胆管造影(MRCP),这两种无创的检查方式可对患者肿瘤生长位置和大小等进行初步评价。CT、CT血管成像(CTA)有助于明确肿瘤对周围血管的侵犯情况。

正电子体层扫描(PET)可观察全身是否存在肿瘤远处转移。内镜逆行性胰胆管造影(ERCP)及经皮经肝胆管造影(PTC)可直观了解肿瘤部位、大小和累及范围等情况,有助于术前进进一步明确肿瘤生长状态,并可作为可根治手术的术前减黄准备工作。对于影像学检查提示存在大血管累及或广泛肝内外转移的患者均不可行手术切除。

#### 1.4 术前减黄和门静脉栓塞

虽然多数患者均伴有梗阻性黄疸,但对于术前减黄仍存在争议。一项28例接受根治性手术治疗的肝门部胆管癌患者研究显示,术前胆汁引流组和未引流组在发病率和死亡率上并无显著差异<sup>[5]</sup>。术前胆汁引流并不是一个公认的常规方式,但对于存在感染和高危因素的患者还是推荐行术前引流<sup>[6,7]</sup>。术前选择性同侧门静脉栓塞可诱导术后剩余肝脏代偿性增生,从而减少术后肝功能衰竭。目前不论是术前胆汁引流还是门静脉栓塞均存在争议,需要更多对照研究进一步讨论。

#### 1.5 血管重建

肝门部胆管癌容易早期侵犯周围血管,且由于其解剖部位特殊,当大血管被侵犯时往往无法行根治性切除术。但近年来随着血管切除和重建技术的发展,局部血管侵犯已不是根治性切除的绝对禁忌证。国外报道显示,联合门静脉切除组与未行门静脉切除组相比,其5年生存率和10年生存率均有显著提高<sup>[8]</sup>。

#### 1.6 肝移植

对于不可切除的肝门部胆管癌患者,由于其2年复发率高达90%<sup>[9,10]</sup>,所以肝移植在治疗肝门部胆管癌中的作用仍存在争议。但是,一项挪威、瑞典和芬兰的回顾性分析显示在通过高选择后,患者5年生存率超过了50%<sup>[11]</sup>。这提示需重新评估肝移植在肝门部胆管癌治疗中的作用。在一些接受新辅助治疗的高选择性患者中肝移植也取得了可喜的结果。国外研究显示,106例接受新辅助放射、化学治疗的患者中有65例最终实施了肝移植,其5年生存率为76%,肿瘤复发率为17%<sup>[12]</sup>。目前,对于不可切除的肝门部胆管癌,可通过新辅助化学治疗联合肝移植,并严格筛选患者,从而提高患者生存率、降低复发率。

## 2 肝门部胆管癌的姑息性治疗

### 2.1 肝门部胆管癌姑息性治疗的指征和目的

Jarnagin等<sup>[13]</sup>总结姑息性治疗的指征为:患者因素 医学上不耐受手术者,全肝硬化者;肿瘤相关的局部因素 肿瘤累及到双侧二级胆管,肝动脉

受累,一侧肝叶萎缩伴对侧肿瘤累及二级胆管根部,单侧肿瘤累及二级胆管根部伴对侧门静脉阻塞或受累;转移因素 肝、腹腔或肺转移,N2淋巴结转移。对于无法手术切除的肝门部胆管癌患者其预计生存时间仅为6~12个月,姑息性治疗的目的是缓解患者的阻塞性黄疸、瘙痒、胆管炎、疼痛等症状,提高其生活质量。

### 2.2 姑息性治疗的手段

理想的姑息性治疗手段是能简单有效地缓解患者的症状,且并发症少。目前主要有三种姑息性治疗的方式:外科手术、经皮经肝方式和内镜方式。

2.2.1 姑息性外科手术 姑息性外科手术减黄主要包括第Ⅲ段肝胆管空肠吻合术,右肝部分胆管分流术和经肿瘤引流管植入术。通常对肝门部胆管癌进行的手术胆管引流操作是第Ⅲ段肝胆管空肠吻合术。为减轻胆汁淤积和皮肤瘙痒,最少要引流至30%的肝实质或两个肝段<sup>[14]</sup>。第Ⅲ段肝胆管空肠吻合术有17%~51%并发症发生率,有6%~12%的死亡率,平均生存期和中位生存期分别为9.2个月和12个月<sup>[2]</sup>。主要的并发症为胆肠吻合口瘘,发生率为6%~21%<sup>[15]</sup>。手术后黄疸的缓解率可以达到70%以上。因为右肝部分胆管分流术和经肿瘤引流管植入术存在较高的手术并发症和死亡率,前者还有很高的远期分流失败率。所以现在最常用的姑息性手术是第Ⅲ段肝胆管空肠吻合术。

2.2.2 经皮经肝方式 经皮经肝胆道引流术(PTBD)包括外引流、内外引流和内引流。由于PTBD需经皮经肝,可能出现胆漏、出血等并发症。如果无法通过内镜行胆汁引流,可考虑PTBD下内引流或外引流,有时希望能尽可能地确保引流充分,可以行内外联合引流。BismuthⅢ和Ⅳ型的患者单纯内镜下置入支架困难,可以通过PTBD将导丝穿过狭窄部位,然后在内镜下导丝引导置入支架。对于支架和引流范围的选择与经内镜方式基本类似。

2.2.3 内镜方式 经内镜方式主要包括内镜下鼻胆管外引流(ENBD)和内镜下胆道支架置入内引流。其中内镜下胆道支架置入内引流术重建了胆道的生理通道,无胆汁丢失,符合生理状态,是治疗恶性胆道梗阻的首选方法。现报道的内镜下胆道支架植入术的技术成功率为90%~95%<sup>[16-20]</sup>。

支架的再阻塞是放置支架后主要的远期并发症,塑料支架和金属支架的通畅时间不同是影响支架选择的主要因素。研究认为支架再阻塞发生率的高低与支架的直径呈负相关,而与支架的材料、有无侧孔、放置位置均无明显关系<sup>[21]</sup>。由于金属支架的直径

(30F)远大于塑料支架(10F或11.5F),所以金属支架的通畅时间更长。包括近端和远端恶性胆道梗阻在内,文献报道的金属支架平均通畅时间为10~12个月,而塑料支架为3~4个月<sup>[18, 19, 22, 23]</sup>。塑料支架阻塞的主要原因是细菌生物被膜的形成和胆泥沉积,而金属支架阻塞的主要原因是肿瘤的浸润性生长。一般认为肿瘤可以通过金属支架的网眼向内生长或肿瘤弥漫性堵塞支架的两端,但研究发现带膜的金属支架并不能延长通畅时间,反而更容易偏移和形成细菌生物被膜<sup>[24, 25]</sup>。

另外一个影响支架选择的主要因素是经济因素。金属支架比塑料支架更昂贵,目前认为预期存活时间大于6个月的患者,金属支架能获得更好的费用效益比<sup>[26]</sup>。Prat等<sup>[27]</sup>认为肿瘤的大小是影响预后的独立危险因素,肿瘤直径>30 mm的患者中位生存时间是3.2个月,而肿瘤直径≤30 mm的患者是6.6个月。但在临床上有时候肿瘤的大小是很难确定的。Kaasis等<sup>[19]</sup>指出是否存在肿瘤肝转移是判断预后的独立危险因素,有肝转移的患者中位生存时间是2.7个月,而无肝转移的患者是5.3个月。对于患者预后的判断有助于选择合适的支架,同时因为塑料支架置入比金属支架容易,内镜医师的操作水平对支架选择也有一定影响。

内镜下支架置入内引流术的近期常见并发症为胆管炎、胰腺炎、支架移位等。Perdue等<sup>[28]</sup>进行的一项前瞻性多中心对照研究认为,金属支架置入后的近期并发症少于塑料支架,对多种危险因素行logistic回归分析认为塑料支架是术后30 d内并发症的唯一危险因素,而Bismuth分型则与并发症发生率无关。

ENBD由于长时间引流后可造成胆汁的大量流失,造成患者的内环境紊乱和水电解质失衡,而鼻胆管放置时间过长后可能造成鼻咽部不适。现主要把ENBD作为一种过渡手段,适合于不能一次性在内镜下置入支架的患者。ENBD的另一个优势是可以进行抽吸冲洗,对合并胆道感染者行内外联合引流,胆汁正常侧行内引流,血性或脓性胆汁侧行外引流,并给予抗生素冲洗。

另一个存在争议的问题是引流范围的选择。对于Bismuth I型的患者直接置入支架通过狭窄引流,而对于Bismuth II和III型的患者需要一侧引流还是双侧引流仍缺乏统一的意见。外科手术已经证实引流肝体积的25%已经足够缓解症状。Chang等<sup>[29]</sup>回顾性研究了141例肝门部恶性胆道梗阻患者,得出行双侧引流的患者生存时间、引流有效率

优于单侧引流。但近期De Palma等<sup>[30]</sup>应用塑料胆道支架的一个前瞻性随机对照研究却认为单侧引流的患者支架置入的成功率更高(88.6%比76.9%, $P=0.04$ ),术后并发症(主要是胆管炎)发生率更低(18.9%比26.9%, $P=0.02$ ),而两组的生存时间没有差异。如果将塑料支架改为金属支架,那么单侧引流的胆管炎发生率和生存时间优于塑料支架<sup>[31]</sup>。因此,如果对于肝门部胆管癌患者能成功进行单侧引流就不一定需要行双侧引流。

具体该选择哪一侧引流呢?从解剖学上讲,右半肝占全肝的60.0%,引流右侧肝管效果较好,但右侧肝管较短(<1 cm),且多见解剖变异,约25.0%的人无右侧肝管主干,即右前和右后段肝管分别与左肝管汇合,又称为分裂型右肝管,此时在肝管分叉部位有3个肝管开口,如在此部位出现占位性病变,在临床上较早期便可侵犯肝管分叉部而导致黄疸,此时左半肝可呈明显代偿性增大。而左肝管较长(1~5 cm)且比较恒定,故左半肝胆管常作为理想引流胆系。当然也可以在造影后选择胆管扩张明显的一侧即胆汁阻塞严重的一侧行引流。Freeman等<sup>[32]</sup>进行的研究认为应用MRCP选择胆管扩张最明显的一侧行单侧引流比较安全,且能取得和双侧引流类似的效果。

目前6个比较手术引流和非手术引流的报道并未发现两者的生存时间存在差异,考虑到外科手术较高的手术并发症和死亡率,对于肝门胆管癌的患者,只要没有根治切除指征,非手术的胆道支架引流应当作为首选。只有在内镜或经皮放置支架失败,且患者预期生存时间较长的情况下才行手术引流,其中第III段肝胆管空肠吻合术可作为手术引流的首选方法<sup>[33]</sup>。

### 3 结语

肝门胆管癌因其解剖部位特殊,并容易侵犯周围组织,故其手术切除率较低。目前根治性手术是治疗肝门胆管癌的最佳方法。临床资料显示开腹引流与介入引流平均生存时间无明显差异,但由于前者手术创伤大,并发症发生率高等原因,对于无法根治的病例应考虑行介入治疗,避免手术创伤<sup>[34]</sup>。对于无法根治性手术的病例,减黄是治疗最主要的目的,内镜下姑息治疗是最主要的引流手段。

### 参 考 文 献

- 1 Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7: 55-66.
- 2 Singhal D, van Gulik TM, Gouma DJ. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol*, 2005, 14: 59-74.

- 3 孙诚道, 江建新. 肝门部胆管癌的外科治疗. 世界华人消化杂志, 2011, 19: 771-776.
- 4 Jarnagin W, Winston C. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging. *HPB*, 2005, 7: 244-251.
- 5 Figueras J, Llado L, Valls C, et al. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*, 2000, 6: 786-794.
- 6 Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut*, 2002, 51: VI1-VI9.
- 7 Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, et al. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist*, 2004, 9: 43-57.
- 8 Nishio H, Nagino M, Nimura YJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience (Con). *HPB (Oxford)*, 2005, 7: 259-262.
- 9 Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*, 2000, 69: 1633-1637.
- 10 Jeyarajah DR, Klintmalm GB. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1998, 5: 48-51.
- 11 Friman S. Cholangiocarcinoma-current treatment options. *Scand J Surg*, 2011, 100: 30-34.
- 12 Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation*, 2006, 82: 1703-1707.
- 13 Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*, 2001, 234: 507-517.
- 14 Traynor O, Castaing D, Bismuth H. Left intrahepatic cholangioenteric anastomosis (round ligament approach): an effective palliative treatment for hilar cancers. *Br J Surg*, 1987, 74: 952-954.
- 15 Jarnagin WR, Burke E, Powers C, et al. Intrahepatic biliary enteric bypass provides effective palliation in selected patients with malignant obstruction at the hepatic duct confluence. *Am J Surg*, 1988, 175: 453-460.
- 16 Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomized trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet*, 1992, 340: 1488-1492.
- 17 Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, et al. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy*, 1993, 25: 207-212.
- 18 Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc*, 1998, 47: 1-7.
- 19 Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57: 178-182.
- 20 Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J, et al. Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. *Surg Endosc*, 2006, 20: 1587-1593.
- 21 Levy MJ, Baron TH, Gostout CJ, et al. Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents: An evidence-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2: 273-285.
- 22 Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63: 986-995.
- 23 Yeoh KG, Zimmerman MJ, Cunningham JT, et al. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. *Gastrointest Endosc*, 1999, 49: 466-471.
- 24 Shim CS, Lee YH, Cho YD, et al. Preliminary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction. *Endoscopy*, 1988, 30: 345-350.
- 25 Rey JF, Dumas R, Canard JM, et al. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: biliary stenting. *Endoscopy*, 2002, 34: 169-173, 181-185.
- 26 Arguedas MR, Heudebert GH, Stinnett AA, et al. Biliary stents in malignant obstructive jaundice due to pancreatic carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97: 898-904.
- 27 Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline. *Prat. Gut*, 1998, 42: 76-80.
- 28 Perdue DG, Freeman ML, DiSario JA, et al. Plastic versus self-expanding metallic stents for malignant hilar biliary obstruction: a prospective multicenter cohort study. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42: 1040-1046.
- 29 Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc*, 1998, 47: 354-362.
- 30 De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, et al. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc*, 2001, 53: 547-553.
- 31 De Palma GD, Pezzullo A, Rega M, et al. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58: 50-53.
- 32 Freeman ML, Overby C. Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stents. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58: 41-49.
- 33 Witzigmann H, Lang H, Lauer H. Guidelines for palliative surgery of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*, 2008, 10: 154-160.
- 34 辛波, 张林波. 恶性梗阻性黄疸介入治疗与手术引流比较. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 3: 233-236.

(收稿日期:2012-07-03)

(本文编辑:周骏)