doi:10.11659/jjssx.05E023093

·胃肠肝胆专栏·

肝门部胆管癌的外科治疗现状和展望

胡议予[1],汪思宇[1],朱哲宇[2],梁 荣[2],汪伟民[2],苗春木[2],丁 雄[2],王运兵[2] (1.重庆医科大学第二临床学院,重庆 400010;2.重庆医科大学附属第二医院肝胆外科,重庆 400010)

[摘 要] 肝门部胆管癌(PHC)是一种常见的胆道恶性肿瘤,外科手术是其最有效的治疗方式,但手术切除后其预后效果不理想。近年来,PHC的外科治疗有了一些新的进展,本文对现有文献进行了回顾,综述了术前减黄、肝增生技术、肝切除术、肝移植术和微创手术等治疗方式在PHC中的治疗现状,并对其未来的研究方向进行了展望。

[关键词] 肝门部胆管癌;术前减黄;肝切除术;肝移植术;现状;展望

[中图分类号] R735.8 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-05-21

Current situation and prospect of surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma

HU Yi-yu[1], WANG Si-yu[1], ZHU Zhe-yu[2], LIANG Rong[2], WANG Wei-min[2], MIAO Chun-mu[2], DING Xiong[2], WANG Yun-bing[2] (1.Second Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2.Department of Hepatobiliary Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Perihilar cholangiocarcinoma (PHC) is a common malignancy of biliary tract, for which surgery is the most effective treatment. However, its prognosis is not satisfactory even after surgical resection. In recent years, there have been some new advances in the surgical treatment of PHC. In this paper, we reviewed the existing literatures, demonstrated the current situation of preoperative biliary drainage, liver hyperplasia, hepatic resection, liver transplantation and minimally invasive surgery in the treatment of PHC, and prospected the future research direction.

Keywords: perihilar cholangiocarcinoma; preoperative biliary drainage; hepatic resection; liver transplantation; current situation; prospect

肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma,PHC)也称Klatskin瘤,属于胆管癌中最常见的亚型[1]。PHC是人体胆道系统常见的一类恶性肿瘤,常累及左右肝管汇合处[2]。PHC患者可通过根治性切除提高生存率,但因患者确诊时多已经处于晚期,失去了手术根治的机会。随着影像学的发展,PHC的早期诊断率得到了提高,加上手术方法的不断改进,如今PHC患者的预后得到显著改善。本文就PHC外科治疗的相关现状进行综述,旨在为临床PHC治疗方式的选择提供参考依据。

1 术前减黄(preoperative biliary drainage,PBD)

PHC最主要的临床表现是梗阻性黄疸,肿瘤使胆道受到压迫,胆汁积压,胆红素反流入血,可引起血流动力学不稳定、心功能受损、免疫损害、凝血障碍、营养障碍和伤口愈合缺陷等[3]。若术前胆红素很高,患者手术风险增大,极可能在术后出现较为严重的并发症,如肝衰竭、败血症等,严重影响手术疗效。一般而言,当患者出现梗阻性黄疸时,病情已较为严重。1935年,外科医师Whipple等[4]首次提出PBD的概念,其认为PBD可以降低术后肝衰竭等并发症的发生危险,但是随着临床研究的进一步开展,PBD的有效性受到了质疑。有研究认为,对于PHC患者,进行PBD并不会降低患者术后的病死率,反而会引起更多的并发症[5-6]。一项欧洲的多中心研究也发现,PBD并不会降低PHC患者病死率[7]。一篇Meta分析显示,行PBD和未行PBD的患者病死率无显著差异,不建议对PHC患者常规实施PBD,但是PBD对长期黄疸、胆管炎、营养不良的患者可能有效[8]。

术前胆道引流的方式主要包括经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepatic biliary drainage,PTBD)、经内镜胆管支架引流(endoscopic retrograde biliary drainage,ERBD)、经内镜鼻胆管引流(endoscopic naso-biliary drainage,ENBD)[9-10]。ERBD和ENBD都属于经内镜胆管引流术(endoscopic biliary drainage,EBD)。ERBD涉及到支架的放置,能让胆汁流入肠腔,从而保

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0294);重庆市自然科学基金博士后项目(cstc2020jcyj-bshX0033);重庆市科卫联合项目(2021MSXM139)

[通信作者] 王运兵,E-mail:wangyunbing@cqmu.edu.cn

留了胆汁的消化功能,帮助消化,但其与较高的胆管炎发病率有关。ENBD简单安全,可降低胆管炎发生率,排汁降压,减少体内毒素,使患者达到适宜的手术状态。与ENBD相比,PTBD更有优势,支架可以深入胆道,胆道减压效果更好,并发症发生率更低;但是PTBD的支架深入肝实质,可能会造成大出血、肿瘤转移散播等[11]。多数研究认为,术前引流时间应尽可能短,一般通过内镜引流,以免由于引流时间过长,引起肿瘤转移;但具体使用哪种引流方式,需根据患者实际情况确定,如节段性胆管炎患者,可考虑行PTBD。除了上述3种术前引流方式,Mocan等[12]也提出了一种新的术前胆道引流方式,即超声内镜引导下胆道引流(endoscopic ultrasound guided biliary drainage,EUS-BD)。ENS-BD在解除胆道梗阻方面具有较显著的优势,但可使用的设备和工具有限,操作有一定难度,在技术上具有挑战性[13]。ENS-BD通常在内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography,ERCP)失败、介入治疗失败或者经手术改变解剖结构的情况下使用。现有的关于术前胆道引流的研究主要以回顾性研究为主,有待从手术引流方式、引流时机和引流效果等方面进行前瞻性研究。

2 肝增生技术

大多数PHC患者为提高生存率,需要接受肝切除术。但手术后若残余肝体积不足,将无法维持正常生理功能,导致肝功能衰竭等并发症,增加术后病死率。门静脉栓塞术(portal vein embolization,PVE)和联合肝分割和门静脉结扎的分段肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy,ALPPS)均为常见的肝增生技术,可较好地解决残余肝体积不足的问题。

PVE通过使用栓塞剂,重新分布门静脉血流,使血液流向未栓塞支,栓塞肝段因缺少血液供应而萎缩,非栓塞肝段则因充足血液流入而增生,从而增加患者肝体积。PVE可增加肝体积,确保足够残余肝体积,有助于实现R0/R1切除,降低肝切除术后肝功能衰竭等并发症的发生率。对于本身残余肝体积不足的患者,PVE术后还可获得手术切除的机会,提高生存率。因此,PVE是大部分PHC患者手术切除前的治疗办法。《肝门部胆管癌规范化诊治专家共识(2015)》[14]中指出,肝部分切除术后残余肝体积>50%的PHC患者无需行PVE治疗;而术后残余肝体积<50%且吲哚菁绿试验15 min滞留率>10%或术后残余肝体积<40%的PHC患者则需行PVE治疗,且PVE治疗前应先行PBD使总胆红素水平<85 μmol/L。有研究显示,行PVE的患者肝功能衰竭程度、病死率远低于未行PVE患者,相比直接进行肝切除术,PVE确保了残余肝体积,降低了手术的风险[15]。

ALPPS于2007年首次应用,该手术难度大、风险高,且第二阶段术后并发症发生率高,患者病死率增加。一项关于ALPPS在多种疾病中应用的研究显示,ALPPS后PHC患者的病死率较高(27%~48%),但患者残余肝体积非常小或者PVE治疗失败后,ALPPS可能是一种较好的替代方案[16]。

3 肝切除术(hepatic resection,HR)

目前,外科手术依然是PHC患者提高生存率的最佳治疗方式。临床上,根据胆管肿瘤侵犯程度分型的Bismuth-Corlett分型方法[17]将患者分为Ⅰ~Ⅳ型。一项荟萃分析显示,与单纯胆管切除术(bile duct resection,BDR)比较,联合HR能更好地提高患者R0切除率和总生存率[18]。对于Bismuth-Corlett分型为Ⅲ型或Ⅳ型的患者,采用肝外BDR联合HR的手术方式已被普遍接受。Ku等[19]的研究表明,BDR联合HR是提高Bismuth-Corlett分型Ⅳ型患者生存率的可行方法。但对于Bismuth-Corlett分型为Ⅰ型和Ⅱ型患者,采用BDR与BDR联合HR的R0切除率相似,BDR联合HR并不能减少肿瘤复发及提高总生存率[20-21]。

对于肝切除的范围,则需要根据患者的身体情况以及术前的影像学检查结果确定。PHC患者手术主要以BDR联合HR为主。研究显示,尾状叶切除术(caudate lobe resection,CLR)可以增加阴性切缘,提高患者生存率,但是否在肝切除时联合行CLR需要根据实际情况而定[22]。一篇关于CLR的荟萃分析显示,适当地行CLR可以提高长期生存率和R0切除率,对于围术期无不利影响[23]。另一篇关于CLR的研究也表明,CLR可提高R0切除率和总生存率,故建议在PHC患者的手术治疗中常规联合CLR[24]。虽然CLR可能会增加手术难度,但可提高肿瘤的可切除率及患者总生存率。然而,肝切除后的并发症会降低患者长期生存率甚至增加肿瘤复发率,为减少患者术后并发症以获得更好的预后,应注意肿瘤根治性切除和合理控制手术损伤程度之间的平衡[1,25]。

4 肝移植术(liver transplantation,LT)

在过去的几十年里,研究者们对LT在局部晚期PHC治疗中的作用进行了大量的研究。对于无远处转移、局部不可切除的PHC患者,LT虽然在理论上能

达到最大程度上的R0切除并治愈合并肝炎、肝硬化等肝实质病变,但是早期的研究结果并不十分乐观。研究显示,患者在进行LT后预后较差,生存率低,移植后复发率高达51%,大多数复发患者的生存期不超过1年[26-27]。因此,PHC曾一度被认为不适合行LT。

之后美国杜克大学的一项Meta分析显示,对于局部不可切除的PHC,进行LT的124例患者和进行BDR的364例患者病死率并无差异,但是行LT的患者总生存期更长[28]。Machairas等[29]的研究指出,局部不可切除的PHC患者可受益于LT联合新辅助放化疗,LT联合新辅助放化疗后患者3年和5年总生存率显著优于根治性切除。既往有研究曾对不可手术切除的PHC进行了LT联合新辅助放化疗,取得了较满意的远期疗效,因此,对于不可切除的PHC患者,应考虑行LT联合新辅助放化疗[30-31]。目前关于可切除PHC患者行LT和HR疗效对比的研究很少,且以回顾性研究为主[30,32-33],LT在可切除PHC患者中的效果尚待更多前瞻性研究证实。目前,LT患者预后管理的相关研究较少,如果能早期预测复发并干预,将有助于提高患者总生存率[34-36]。另外,供肝的短缺、新辅助放化疗的不良反应和肿瘤进展导致较高的肝移植脱落率是限制LT联合新辅助放化疗开展的主要因素,仍有待解决。

5 微创手术(minimally invasive surgery,MIS)

近年来随着外科技术的不断进步,MIS广泛应用于外科手术中。基于MIS具有加快术后恢复、操作更精确等优势,越来越多的医生在为患者制定手术方案时,会考虑采用MIS[26,37]。Franken等[38]分析了142例行MIS(包括腹腔镜手术和机器人手术)患者的临床资料后指出,目前成功的MIS案例大多来自经验丰富的外科手术医生和有经验的医疗中心,缺乏相关经验的医疗中心不一定能取得较好的治疗效果。目前,以腹腔镜手术为代表的MIS主要在大的医疗中心开展,手术难度较大[38-39]。研究显示,腹腔镜下PHC根治术的安全性和根治性与开腹手术相似,但是其长期疗效以及是否能提高生存率还需要更多围术期的数据证实[37]。MIS在PHC中的应用正在逐步增多,具有广阔的应用前景,但是其有效性和安全性仍然有待进一步研究。

6 总结与展望

PHC是一类手术难度高、常见且致命的胃肠道恶性肿瘤。外科手术治疗仍然是其治愈的唯一方法。术前胆道引流可能有助于降低术后病死率。目前应用最多的手术方式是BDR联合HR,其能提高患者长期生存率。为提高R0切除率,建议HR联合CLR。对于无法手术切除的PHC患者,LT是一个潜在的替代治疗方案。MIS在PHC的应用逐渐增多,有助于改善患者预后,但是其作用仍有待进一步论证。

[参考文献]

[1] 刘学青,周新博,胡子轩,等. 腹腔镜肝门部胆管癌根治术的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志,2023,22(7):884-890. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20230519-00222.

[2] 王宏光,罗 漫. 肝门部胆管癌的术前评估和术中导航研究进展[J]. 中华消化外科杂志,2024,23(7):906-911. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20240612-00291.

[3] Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2018, 17(1): 17-21. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008.

[4] Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater[J]. Ann Surg, 1935, 102(4): 763-779. doi: 10.1097/00000658-193510000-00023.

[5] Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, et al. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(46): 8731-8739. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8731.

[6] Ramanathan R, Borrebach J, Tohme S, et al. Preoperative biliary drainage is associated with increased complications after liver resection for proximal cholangiocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2018, 22(11): 1950-1957. doi: 10.1007/s11605-018-3861-3.

[7] Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma[J]. Br J Surg, 2013, 100(2): 274-283. doi: 10.1002/bjs.8950.

[8] Mehrabi A, Khajeh E, Ghamarnejad O, et al. Meta-analysis of the efficacy of preoperative biliary drainage in patients undergoing liver resection for perihilar cholangiocarcinoma[J]. Eur J Radiol, 2020, 125: 108897. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108897.

[9] Paik WH, Loganathan N, Hwang JH. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: when and how?[J]. World J Gastrointest Endosc, 2014, 6(3): 68-73. doi: 10.4253/wjge.v6.i3.68.

[10] 唐 鹏,王槐志. 术前胆道引流在远端恶性胆道梗阻治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展,2023,13:7312-7319. doi:10.12677/ACM.2023.1351022.

[11] 银 蒋,吴天柱,龚建平. 肝门部胆管癌术前引流必要性及引流方式的探讨[J]. 临床医学进展,2021,11(4):1952-1958. doi:10.12677/ACM.2021.114281.

[12] Mocan T, Horhat A, Mois E, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: when and how?[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(12): 2050-2063. doi: 10.4251/wjgo.v13.i12.2050.

[13] Yamao K, Kitano M, Takenaka M, et al. Outcomes of endoscopic biliary drainage in pancreatic cancer patients with an indwelling gastroduodenal stent: a multicenter cohort study in West Japan[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(1): 66-75. e62. doi: 10.1016/j.gie.2018.01.021.

[14] 中国抗癌协会. 肝门部胆管癌规范化诊治专家共识(2015)[J]. 中华肝胆外科杂志,2015,21(8):505-511. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.08.001.

[15] Olthof PB, Aldrighetti L, Alikhanov R, et al. Portal vein embolization is associated with reduced liver failure and mortality in high-risk resections for perihilar cholangiocarcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2020,27(7):2311-2318. doi:10.1245/s10434-020-08258-3.

[16] Xiang F, Hu ZM. Chance and challenge of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2019,18(3):214-222. doi:10.1016/j.hbpd.2019.04.006.

[17] Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver[J]. Surg Gynecol Obstet, 1975, 140(2):170-178.

[18] Chen RX, Li CX, Luo CH, et al. Surgical strategies for the treatment of bismuth type Ⅰ and Ⅱ hilar cholangiocarcinoma: bile duct resection with or without hepatectomy?[J]. Ann Surg Oncol,2020,27(9):3374-3382. doi:10.1245/s10434-020-08453-2.

[19] Ku D, Tang R, Pang T, et al. Survival outcomes of hepatic resections in Bismuth-Corlette type Ⅳ cholangiocarcinoma [J]. ANZ J Surg, 2019,90(9):1604-1614. doi:10.1111/ans.15531.

[20] Zhang XF, Zhang N, Tsilimigras DI, et al. Surgical strategies for Bismuth type Ⅰ and Ⅱ hilar cholangiocarcinoma: impact on long-term outcomes[J]. J Gastrointest Surg, 2021, 25(12): 3084-3091. doi:10.1007/s11605-021-05049-3.

[21] Hu YF, Hu HJ, Lv TR, et al. Should more aggressive surgical resection be considered in the treatment for Bismuth types Ⅰ and Ⅱ hilar cholangiocarcinoma? A meta-analysis [J]. Asian J Surg, 2023, 46(10):4115-4123. doi:10.1016/j.asjsur.2022.12.043.

[22] Bhutiani N, Scoggins CR, McMasters KM, et al. The impact of caudate lobe resection on margin status and outcomes in patients with hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium [J]. Surgery, 2018, 163(4): 726-731. doi:10.1016/j.surg.2017.10.028.

[23] Birgin E, Rasbach E, Reissfelder C, et al. A systematic review and meta-analysis of caudate lobectomy for treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(5): 747-753. doi: 10.1016/j.ejso.2020.01.023.

[24] Gilbert RWD, Lenet T, Cleary SP, et al. Does caudate resection improve outcomes of patients undergoing curative resection for perihilar cholangiocarcinoma? A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(11): 6759-6771. doi: 10.1245/s10434-022-11990-7.

[25] Liu ZP, Chen WY, Zhang YQ, et al. Postoperative morbidity adversely impacts oncological prognosis after curative resection for hilar cholangiocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(9): 948-960. doi: 10.3748/wjg.v28.i9.948.

[26] Feng JW, Yang XH, Wu BQ, et al. Progress in diagnosis and surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma[J]. Gastroenterol Hepatol, 2019,42(4):271-279. doi:10.1016/j.gastrohep.2018.11.003.

[27] Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients [J]. Transplantation, 2000, 69(8): 1633-1637. doi:10.1097/00007890-200004270-00019.

[28] Moris D, Kostakis ID, Machairas N, et al. Comparison between liver transplantation and resection for hilar cholangio carcinoma:a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One,2019,14(7):e0220527. doi:10.1371/journal.pone.0220527.

[29] Machairas N, Kostakis ID, Tsilimigras DI, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: a systematic review[J]. Transplant Rev (Orlando),2020,34(1):100516. doi:10.1016/j.trre.2019.100516.

[30] Ito T,Butler JR,Noguchi D,et al. A 3-decade,single-center experience of liver transplantation for cholangiocarcinoma: impact of era, tumor size, location, and neoadjuvant therapy [J]. Liver Transplantation, 2021, 28(3):386-396. doi: 10.1002/lt.26285.

[31] Hoogwater FJH, Kuipers H, de Meijer VE, et al. Role of neoadjuvant chemoradiotherapy in liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma: multicentre, retrospective cohort study [J]. BJS Open,2023,7(2):zrad025. doi:10.1093/bjsopen/zrad025.

[32] Panayotova G, Lunsford KE, Latt NL, et al. Expanding indications for liver transplantation in the era of liver transplant oncology[J]. World J Gastrointest Surg,2021,13(5):392-405. doi: 10.4240/wjgs.v13.i5.392.

[33] Kawano F, Yoshioka R, Ichida H, et al. Essential updates 2021/2022: update in surgical strategy for perihilar cholangiocarcinoma[J]. Ann Gastroenterol Surg,2023,7(6):848-855. doi:10.1002/ags3.12734.

[34] Verna EC, Patel YA, Aggarwal A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: management after the transplant[J]. Am J Transplant,2020,20(2):333-347. doi:10.1111/ajt.15697.

[35] Twohig P, Peeraphatdit TB, Mukherjee S. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma [J]. World J Gastrointest Surg, 2022,14(1):1-11. doi:10.4240/wjgs.v14.i1.1.

[36] Safarpour AR, Askari H, Ejtehadi F, et al. Cholangiocarcinoma and liver transplantation: what we know so far?[J]. World J Gastrointest Pathophysiol,2021,12(5):84-105. doi:10.4291/wjgp.v12.i5.84.

[37] Xiong F, Peng F, Li X, et al. Preliminary comparison of total laparoscopic and open radical resection for hepatic hilar cholangiocarcinoma a single-center cohort study [J]. Asian J Surg, 2023, 46(2):856-862. doi:10.1016/j.asjsur.2022.07.158.

[38] Franken LC, van der Poel MJ, Latenstein AEJ, et al. Minimally invasive surgery for perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review [J]. J Robot Surg, 2019, 13(6): 717-727. doi: 10.1007/s11701-019-00964-9.

[39] Li JD, Xiong YF, Gang Y, et al. Minimally invasive surgery for hilar cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective analysis of 158 patients[J]. Surg Endosc, 2021, 35(12): 6612-6622. doi: 10.1007/s00464-020-08161-8.

(编辑:刘 艺)