

- 321 patients[J]. Br J Cancer, 2017, 116(5): 561-567. DOI: 10.1038/bjc.2016.446.
- [33] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(2): 95-111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
- [34] Simo KA, Halpin LE, McBrier NM, et al. Multimodality treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a review[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(1): 62-83. DOI: 10.1002/jso.24093.
- [35] Ohkawa A, Mizumoto M, Ishikawa H, et al. Proton beam therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(5): 957-963. DOI: 10.1111/jgh.12843.
- [36] Huguet JM, Lobo M, Labrador JM, et al. Diagnostic-therapeutic management of bile duct cancer[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(14): 1732-1752. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i14.1732.

(收稿日期:2020-01-02)

• 综述 •

胆管癌的诊断与治疗研究进展

彭伟 张登勇 鲁正

蚌埠医学院第一附属医院肝胆外科 233030

通信作者:鲁正,Email: luzhengdr@163.com

【摘要】 胆管癌具有较高的恶性程度和较低的手术切除率,加之术后辅助化疗和靶向治疗药物并不成熟,导致胆管癌患者的病死率较高,长期预后较差。随着目前的临床诊疗水平的提高、术前评估和外科技术的发展,胆管癌的诊断和治疗已取得了一些发展进步;胆管癌早期缺乏特异性表现,因此患者被诊断时已失去 R0 切除机会,早期诊断可提高患者 R0 切除及术后长期生存率,可通过对比增强超声、增强磁共振、正电子发射计算机断层显像等提高诊断准确性。在治疗上胆管癌仍以综合治疗为主,对于可切除胆管癌争取行 R0 切除,发生远处转移的胆管癌可结合新辅助化疗后根据复查情况决定是否可行手术治疗、术后联合化疗、分子靶向治疗、立体定向放射治疗等综合方案以期提高患者长期生存率。本文就胆管癌的发病机制、诊断及治疗的新进展作一综述。

【关键词】 胆管肿瘤; 诊断; 治疗应用

基金项目:安徽省科技攻关项目(1604a0802088)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2020.02.010

Progress of diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma

Peng Wei, Zhang Dengyong, Lu Zheng

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

Corresponding author: Lu Zheng, Email: luzhengdr@163.com

【Abstract】 Due to the high degree of malignancy and low surgical resection rate of cholangiocarcinoma, as well as the immaturity of postoperative adjuvant chemotherapy and targeted therapy drugs, the mortality rate of patients with cholangiocarcinoma is high and the long-term prognosis is poor. With the improvement of clinical diagnosis and treatment, preoperative evaluation and surgical technique, the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma have made some progress. The early stage of cholangiocarcinoma is lack of specific manifestations, so the patient has lost the opportunity of R0 resection when diagnosed. Early diagnosis can improve the patient's R0 resection and long-term survival after surgery. The diagnostic accuracy can be improved by contrast enhanced ultrasound, enhanced magnetic resonance, positron emission tomography PET, etc. Dominated by comprehensive therapy in the treatment of bile duct carcinoma, strive for R0 resection for resectable cholangiocarcinoma, distant metastasis occurred after bile duct carcinoma can be combined with new adjuvant chemotherapy according to the review situation decides whether it is feasible to surgery, postoperative chemotherapy, molecular targeted therapy, body directional radiation therapy, and other comprehensive solutions in order to improve the long-term survival rate. This article reviews the recent progress in the pathogenesis, diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma.

【Key words】 Bile duct neoplasms; Diagnosis; Therapeutic uses

Fund program: Anhui Province Science and Technology Project (1604a0802088)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2020.02.010

胆管癌是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,根据发生部位可将其分为肝内胆管癌和肝外胆管癌两种类型,其中肝外胆管癌约占 75%,肝内胆管癌占 25%,肝内胆管癌的发病率仅次于原发性肝细胞癌,肝内胆管癌的组织学表现主要为胆管浸润性和周围浸润性两种类型^[1-2]。在过去几十年中胆管癌的发病率呈现上升趋势,胆管癌的病因主要是胆汁淤积和慢性炎症的微环境状态引起,但仍有一些胆管癌患者并没有诸如感染、炎症状态等这些危险因素。治疗上多以综合治疗为主,包括手术切除、全身化疗、放疗等。手术切除是唯一可以治愈该病的方法,包括条件允许情况下的肝移植治疗。随着发病率的不断增加,更多危险因素被发现,很多问题仍需要进一步探讨,以期提高胆管癌患者的预后。

1 流行病学和危险因素

胆管癌患者的平均发病年龄在 50 岁左右,很多患者年龄大于 65 岁^[3],大部分患者在确诊时已不能 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^[4]。

一些良性疾病与胆管癌的发生与发展密切相关,如肝内外胆管结石、乙型肝炎、丙型肝炎、肝硬化、肥胖、糖尿病、先天性肝纤维化、Caroli 病、原发性硬化性胆管炎等;长期暴露于有毒物质,如二氧化硅、吸烟,以及肝吸虫(华支睾吸虫)感染等都与胆管的发病密切相关,在亚洲,肝吸虫病和乙型肝炎是诱发胆管癌发生的主要高危因素^[5-6]。

一般来说,肝外胆管癌是胆管癌的最常见的亚型,然而在东亚的几个国家,发病率较高的是肝内胆管癌,肝内胆管癌通常以沿胆管壁上下浸润性生长为主要生长方式。

近年来,肝内胆管癌的病死率和发病率呈现上升趋势,而肝外胆管癌的病死率和发病率却有所下降^[7]。来自 SEER 数据库的最新数据显示,在 25 年内(1970—1996 年),美国肝内胆管癌的年发病率从 0.13/100 000 上升到 0.58/100 000^[8]。流行病学研究数据显示肝内胆管癌与肝硬化有很强的相关性,优势比为 22.92(95% CI:18.24~28.79)^[2]。在对有无肝硬化的胆管癌患者进行回顾性分析发现,有肝硬化的胆管癌患者较无肝硬化的胆管癌患者更易发生门静脉血栓形成,并且其总生存期更短^[8]。

2 发病机制

在解剖学上将胆管癌分为肝内和肝外胆管癌两

种类型。肝外胆管癌可进一步分为肝门区胆管癌、中段胆管癌、远端胆管癌,位于左、右肝管的胆管癌即为肝门部胆管癌^[9]。胆汁淤积和慢性炎症(硬化性胆管炎)往往是促进胆管癌发生的重要因素,其次还有胆管囊肿、胆道闭锁等先天性疾病^[10]。以往的研究表明,白细胞介素-6 是一种与致癌信号途径下游分子活化相关的促炎细胞因子,并且与胆管癌的发生、发展密切相关,在胆管癌中,通过抑制 DNA 修复蛋白和凋亡蛋白起作用的诱导型一氧化氮合酶也可被促炎细胞因子所诱导^[11]。几项病例对照研究的结果显示^[12-13],在 90% 的胆管癌患者中,存在腺癌的组织学和分子学特征,最近的研究表明胆管癌可能的祖细胞是多能肝干细胞^[14]。

肝内胆管癌从病理和生物学方面可分为两种类型:一种是外周肿块型;一种是中央导管浸润型。外周肿块型肝内胆管癌与慢性肝炎的发生密切相关^[2],中央胆管浸润型胆管癌常常合并有胆管上下浸润和(或)门静脉侵犯的临床表现,进而导致黄疸表现。与导管浸润型相比,外周型肝内胆管癌患者的术后局部复发率较低(76.1% 比 92.9%),且中位生存时间更长(32 个月 比 22 个月)^[15]。

在一些罕见的病例中可见到同时有胆管癌和肝细胞癌两种病理类型混合存在的情况。这些混合类型的肿瘤通常以免疫组化检测细胞角蛋白 7(通常在胆管癌中为阳性)和细胞角蛋白 19(通常在肝细胞癌中为阳性)的阳性作为诊断依据^[9]。

3 诊断

胆管癌的不同临床亚型、不同的肿瘤生长方式均可影响其临床表现。肝外胆管癌往往伴有胆道梗阻的表现,如黄疸、皮肤黄染、皮肤瘙痒、小便色深、肝功能异常等;肝内胆管癌常常以非特异的表现为主,如按压肝区或查体触及肿块时表现出的腹部压痛,以及肿块挤压脏器出现的腹部不适。然而,许多患者并无任何症状,而在常规体检时影像学检测发现占位性病变,并且在被诊断时,多数患者的肿瘤分期已是不能手术根治切除的Ⅲ~Ⅳ期。

3.1 放射影像学

超声是最常用于肝胆胰方面检查的方法,由于肝内胆管癌没有特异性的超声特征,使用常规超声检查来鉴别肝内胆管癌和肝细胞癌还比较困难。目前采用对比增强超声检查,在动脉期可见到肝内胆管癌病灶外周环状增强表现,大约在 50% 的肝内胆管癌中有此

征象,因此可用于肝细胞癌和肝内胆管癌的鉴别诊断^[16]。在 CT 检查上,肝内胆管癌和肝细胞癌均可表现为边缘不规则的低密度肿块,肝内胆管癌在 CT 动脉期可见肿块边缘强化,在静脉延迟期逐渐减退,而肝细胞癌的 CT 特征是肿块在动脉期快速强化,在静脉期快速消退,呈现“快进快出”的表现^[17]。CT 在胆管癌的术前评估中作用优于磁共振,因为它可以高精度的显示门静脉、肝动脉受肿瘤侵犯的情况,为手术方式做指导。但是 CT 在对胆管癌的侵犯范围方面特别是在导管浸润型胆管癌的评估中可能存在一定的局限性。

磁共振可通过静脉对比造影剂,使肝内胆管癌的静脉期强化,而肝细胞癌则在静脉期表现出逐渐消退的影像^[18],磁共振胆胰管成像可以直观的显示胆道系统情况,这有助于评估肿瘤与周围组织的解剖关系,为手术的可切除性评估做指导。有研究显示在肝内胆管癌中,采用钆作为对比剂进行的 MRI 增强程度与肿瘤的侵袭性及患者预后呈负相关,强化程度越高,预后越差,这可能是因为肿瘤组织中纤维基质成分的存在,使得其 MRI 显影图像不同^[18]。这提示我们通过影像学结果判断患者预后,这可能也是临床判断预后的一种方法,但尚需做进一步的研究证实。MRI 在对肝内胆管癌的侵犯范围评估中可能与 CT 效果相似,但在肿瘤初筛和检出率方面可能要优于 CT。

正电子发射计算机断层显像 (Positron emission tomography, PET) 检查对于高摄取葡萄糖的胆管上皮细胞癌的诊断价值较高,但是在导管浸润型肿瘤中的作用价值稍弱,当其他检查方式显示出不确定或矛盾的结果时, PET-CT 便是一种有利的诊断手段,它对肝内胆管癌和肝外胆管癌检出率的敏感性分别为 90% 和 60%,并且在对于肿瘤远处转移方面的检出率几乎为 100%^[19]。尽管影像学检查在术前评估中的作用较大,但是最终选择什么样的手术方式,仍需要术中探查确定。

3.2 内镜检查

内镜检查可协助镜下取组织活检,从病理学上确诊胆管癌的诊断。超声内镜检查还可以评估局部或周围淋巴结转移情况,并对可疑原发病灶进行组织活检。但是由于内镜下活检可导致肿瘤种植的风险增加,在对于准备行肝移植的患者中,内镜检查是相对的禁忌证,内镜逆行性胆管造影术中通过细胞刷和内镜活检技术也可用于肿瘤组织活检^[17]。此外,内镜逆行性胆管造影术中还可以放置胆道支架,以缓解患者的黄疸症状,是作为姑息性治疗的重要手段^[20]。

3.3 细胞学检查和肿瘤标志物

在大多数肿瘤的诊断中,最终确诊需要组织病理

学的检查结果。血清学检查或影像检查对于胆管癌的诊断没有足够的特异性或敏感性。然而在组织学上仍有一些复杂情况存在,比如转移性肝癌(非原发性)的组织学表现与肝内胆管癌相似,这使得组织学诊断存在一定困难。荧光原位杂交 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 细胞分析技术结合经典的细胞学检查可大大提高肝内胆管癌诊断的特异性, FISH 细胞分析是使用荧光标记的 DNA 探针来检测某些异常的染色体,这些特异性的异常染色体可作为胆管癌诊断的补充条件,使诊断准确率大大提高, FISH 细胞分析对胆管癌诊断的敏感性和特异性分别为 68% 和 70%^[21]。血清中 CA19-9 和癌胚抗原在胆管癌患者中的阳性率分别为 40% 和 85%,这些指标还能作为术后复发的监测指标。另外,有研究显示在合并有原发性硬化性胆管炎的肝内胆管癌患者中,当 CA19-9 值升高超过 129 U/mL 时,这一指标对胆管癌诊断的敏感性和特异性分别为 98% 和 79%^[22]。根据《2015 年美国胃肠病学学院关于原发性硬化性胆管炎的治疗指南》内容,推荐对原发性硬化性胆管炎患者进行胆管癌相关指标监测,每 6~12 个月给予 MRI 或超声检查以及血清 CA19-9 检查一次,以此对胆管癌患者进行初步筛查,便于早期治疗^[23]。然而,这些肿瘤标志物并不仅仅是胆管癌的特异性指标,他们还可能与其他良性或恶性病变的发生密切相关,因此在临床工作中要灵活应用这些指标,同时也需要学者进一步探索其他新的生物标志物,以期对胆管癌的诊断提供更具特异性的指标。

4 治疗

4.1 手术切除

胆管癌是一种侵袭性较强、预后较差的恶性肿瘤。手术切除联合辅助或新辅助化疗可使患者获得更高的治愈率。研究显示,无远处转移的肝内胆管癌和肝外胆管癌患者的 5 年生存率分别为 5% 和 17%,而发生转移的肝内或肝外胆管癌患者 5 年生存率仅为 2%^[24]。目前胆管癌的治疗方法仍以手术切除为主,术后结合淋巴结情况评估给予全身化疗和靶向放射治疗,而新辅助化疗对胆管癌患者生存期的影响仍处于实验研究阶段。胆管癌合并肝硬化的患者治疗方式比较复杂,选择合适的早期肝硬化患者进行手术治疗是至关重要的,在实施手术切除之前,需要由多学科成员充分进行术前评估,包括评估门静脉压力、内镜下评估静脉曲张程度、肠系膜血管 X 线造影检查以及肝功能情况等,避免术后出现较多的并发症。有些数据显示^[25],术后复发及生存率并不受淋巴结清扫范围的影响,不进行淋巴结清扫的半肝切除或扩

大半肝切除的患者生存率并不比进行淋巴结清扫的患者低,然而在术中若发现淋巴结转移率高达 30% 时,就有必要进行淋巴结清扫。

对于肝外胆管癌,目前常用的手术方式为根治性胰十二指肠切除术,对于残肝体积不足的肝门胆管癌患者行根治性手术切除比较困难,此时可以实施门静脉栓塞术,使健侧肝体积增大后再实施根治性手术^[26-28]。

4.2 肝移植

肝移植也是一种治疗肝门胆管癌的重要术式,拟实施肝移植的患者必须具有肿瘤直径小于 3 cm、没有淋巴结受累或肿瘤转移、术前没有行经皮或内窥镜活检术等条件^[6]。在这些患者中,新辅助化疗通常是实施肝移植手术前的重要治疗手段。肝门胆管癌患者接受肝移植手术后的 5 年生存率达 65% ~ 70%^[29]。小范围的回顾性分析数据显示,肝内胆管癌实施肝移植的患者术后复发率为 33% ~ 75%, 5 年生存率为 34% ~ 73%^[30],由此看出肝内胆管癌实施肝移植手术后的复发率和生存率波动较大,目前尚不是一线治疗方法,需要更多的学者进行更多的实验探索,以期选择最佳的治疗方法,提高肝内胆管癌患者的预后。

4.3 化疗及分子靶向治疗

除了手术治疗之外,现今新辅助化疗和靶向放射治疗也是较好的治疗手段,尽管没有太多的数据显示能改善患者的预后,有 Meta 分析显示,新辅助治疗在手术切缘和淋巴结阳性的患者中可提高患者的预后,显著延长生存时间^[31]。

4.3.1 化疗 对于不能实施手术切除的患者,化疗和放疗是主要的治疗方式,目前临床上主要是基于 5-氟尿嘧啶的几种化疗方案,这些方案已被证实有延长患者生存时间、提高生活质量的效果^[32]。此外还有吉西他滨作为主药的化疗方案,其治疗的患者中位生存期可达 10.4 个月^[33]。与单药吉西他滨相比,顺铂加吉西他滨的化疗方案可增加患者的无进展生存期,其中位生存时间达到 11.2 个月,且不良反应并没有明显增加^[32]。现今立体定向放射治疗在胆管癌的治疗研究中数据相对不足,在迄今为止最大的回顾性系列研究中显示,34 例患者立体定向放射治疗可达到 79% 的局部治愈率,总体中位生存期为 17.0 个月,中位无进展生存期为 10.6 个月^[34],因为数据有限,此方案仍需要进一步的临床研究。姑息性的局部治疗适合于肿瘤比较局限于一个肝叶的患者,如经导管动脉化疗栓塞术 (Transcatheter arterial chemoembolization, TACE),这已被证明可延长不可根治性手术切除的胆管癌患者的生存期,在不进行全

身化疗的情况下,TACE 术后 1 年总体生存期约为 52%,在单发性的肝内胆管癌患者治疗中,通过放射性物质钇-90 栓塞治疗也可提高患者的生存期,该治疗方法的患者平均生存期约为 14.6 个月^[35],部分无法手术切除的患者在接受钇-90 治疗后,转变为可实施 R0 切除,这为晚期胆管癌患者带来了希望。

4.3.2 分子靶向治疗 目前正处于临床试验研究中的几种靶向治疗药物,如表皮生长因子受体 (Epithelial growth factor receptor, EGFR)、酪氨酸激酶抑制剂 (厄洛替尼和莱博替尼)、抗 EGFR 抗体 (西妥昔单抗和帕尼单抗)、血管生成抑制剂 (索拉非尼和贝伐珠单抗)、丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (Mitogen-activated protein kinase kinase, MAPK1) 和 MAPK2 抑制剂 (司美替尼) 等,其中最有可能成为分子靶向药物的是 EGFR 和 MAPK1/MAPK2 抑制剂,EGFR 目前已进行到 II 期临床试验;此外,在使用司美替尼作为单一疗法的 II 期临床试验取得进展之后,已完成了司美替尼与顺铂和吉西他滨联合的 Ib 期临床研究^[36-40]。这些靶向治疗的研究将为提高胆管癌患者的生存和改善预后带来希望。

5 小结

胆管癌是一种侵袭性较强的恶性肿瘤,在过去的几年里其发病率呈现上升趋势,目前的影像学检查如 CT、MRI 等都有助于该疾病的诊断、治疗及预后的判断,然而,真正可以准确评估疾病状态和预后的是组织学检查和手术切除后的淋巴结阳性率检查。目前该疾病的临床诊疗效果并不理想,然而积极的手术和放化疗干预可以适当延长患者的生存期。新兴的分子靶向治疗、局部治疗和辅助化疗等方案也显示出一些希望,但仍需要更多学者进行更多的临床试验来明确这些新兴治疗方案的疗效,以期改善患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 栗立红,朱新宇,张缘云. 肝内胆管癌的诊断策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(1): 180-183. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.01.042.
- [2] Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 69-76. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022.
- [3] 韩大力,王克山,于雨华. 胆管癌的诊断与治疗研究进展[J]. 山东医药, 2013, 53(42): 100-103. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2013.42.042.
- [4] 毛志远,郭晓川,张婷婷,等. 影响胆管癌预后的因素研究[J]. 华西医学, 2014, 29(11): 2046-2046. DOI: 10.7507/1002-0179.20140618.

- [5] 国际肝胆胰学会中国分会, 中华医学会外科学分会肝胆外科学组. 胆管癌诊断与治疗——外科专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.003.
- [6] 李勇, 毕涛, 郝翠萍, 等. 胆管癌危险因素及其治疗研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2014, 26(2): 166-169.
- [7] Guro H, Kim JW, Choi Y, et al. Multidisciplinary management of intrahepatic cholangiocarcinoma: current approaches [J]. Surg Oncol, 2017, 26(2): 146-152. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.03.001.
- [8] Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies[J]. BMC Cancer, 2002, 2: 10.
- [9] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1268-1289. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.021.
- [10] Liu R, Cox K, Guthery SL, et al. Cholangiocarcinoma and high-grade dysplasia in young patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(9): 2320-2324. DOI: 10.1007/s10620-014-3152-0.
- [11] Shimura T, Shibata M, Gonda K, et al. Clinical Significance of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and Interleukin-6 in Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. J Invest Surg, 2018, 31(6): 475-482. DOI: 10.1080/08941939.2017.1358310.
- [12] 邓小峰, 王晓博. 胆管癌干细胞研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2): 265-269. DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.021.
- [13] 李成刚, 黄志强, 韦立新, 等. 肝门部胆管癌病理学及分子生物学特征的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24(6): 690-691. DOI: 10.3760/j.issn.1001-9030.2007.06.017.
- [14] 贺艳玲, 徐菁, 杨丽红, 等. NCAM + C-Kit + 胆管癌细胞的肝脏祖细胞特性研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(12): 934-937. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2013.12.015.
- [15] Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, et al. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. World J Surg, 2007, 31(10): 2016-2022. DOI: 10.1007/s00268-007-9194-0.
- [16] 张博, 司琴, 钱晓莉, 等. 肝外胆管癌的超声造影灌注特征与增强 MRI 成像对比研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(4): 343-346.
- [17] 何婵, 张俊文. B 超、CT、MRCP 及 ERCP 诊断胆管癌临床价值的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(12): 1648-1653. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.020.
- [18] 郑晓娜, 付馨, 吴耀贤. 3.0 T MRI 多序列并 MRCP 在胆管癌诊断中的应用[J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(10): 162-164.
- [19] 宋昱奎, 刘荣. ¹⁸F-FDG PET/CT 在肝门部胆管癌诊治中的应用进展[J]. 山东医药, 2017, 57(16): 111-113. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.16.038.
- [20] 吴勇超, 荣小翠, 武中林, 等. 不同胆道引流方式对高位恶性胆道梗阻疗效的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(2): 133-137. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2017.02.011.
- [21] Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 79(6): 943-950. e3. DOI: 10.1016/j.gie.2013.11.001.
- [22] Brandi G, Venturi M, Pantaleo MA, et al. Cholangiocarcinoma: current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: a review of the literature and a long-standing experience of a referral center[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(3): 231-241. DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.017.
- [23] Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis [J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(5): 646-659. quiz 660. DOI: 10.1038/ajg.2015.112.
- [24] Squadroni M, Tondulli L, Gatta G, et al. Cholangiocarcinoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 116: 11-31. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.012.
- [25] de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(23): 3140-3145. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6519.
- [26] Pulitano C, Crawford M, Joseph D, et al. Preoperative assessment of postoperative liver function: the importance of residual liver volume[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(4): 445-450. DOI: 10.1002/jso.23671.
- [27] 张鹤松, 张传海, 蒯卫东. 肝门部胆管癌的外科治疗进展[J]. 国际科学杂志, 2019, 46(6): 425-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.06.015.
- [28] 王琛, 刘永永. 肝门部胆管癌手术方式的选择及手术方法的探讨[J]. 国际科学杂志, 2017, 44(7): 439-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2017.07.003.
- [29] Ramanan P, Cummins NW, Wilhelm MP, et al. Epidemiology, risk factors, and outcomes of infections in patients undergoing liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma[J]. Clin Transplant, 2017, 31(8). DOI: 10.1111/ctr.13023.
- [30] Sapisochin G, Rodríguez de Lope C, Gastaca M, et al. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? [J]. Am J Transplant, 2014, 14(3): 660-667. DOI: 10.1111/ajt.12591.
- [31] Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16): 1934-1940. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.5381.
- [32] Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected perihilar adenocarcinoma: the ESPAC-3 perihilar cancer randomized trial[J]. JAMA, 2012, 308(2): 147-156. DOI: 10.1001/jama.2012.7352.
- [33] Kim BJ, Hyung J, Yoo C, et al. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer treated with first-line gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 740 patients[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(1): 209-215. DOI: 10.1007/s00280-017-3353-2.

- [34] Mahadevan A, Dagoglu N, Mancias J, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma [J]. J Cancer, 2015, 6(11): 1099-1104. DOI: 10.7150/jca.13032.
- [35] Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24(8): 1227-1234. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.02.031.
- [36] Kim ST, Jang KT, Lee SJ, et al. Tumour shrinkage at 6 weeks predicts favorable clinical outcomes in a phase III study of gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib for advanced biliary tract cancer[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 530. DOI: 10.1186/s12885-015-1552-y.
- [37] Malka D, Cervera P, Foulon S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8): 819-828. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70212-8.
- [38] Rubovszky G, L ng I, Ganofszy E, et al. Cetuximab, gemcitabine and capecitabine in patients with inoperable biliary tract cancer: a phase 2 study[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(18): 3806-3812. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.07.143.
- [39] El-Khoueiry AB, Rankin C, Siegel AB, et al. S0941: a phase 2 SWOG study of sorafenib and erlotinib in patients with advanced gallbladder carcinoma or cholangiocarcinoma [J]. Br J Cancer, 2014, 110(4): 882-887. DOI: 10.1038/bjc.2013.801.
- [40] Bridgewater J, Lopes A, Beare S, et al. A phase 1b study of selumetinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced or metastatic biliary tract cancer: the ABC-04 study[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 369. DOI: 10.1186/s12885-016-2403-1.

(收稿日期:2020-01-05)

• 综述 •

肝内胆管细胞癌的多学科综合治疗进展

刘铮 张飞鸿 许正刚 王科

南京医科大学第一附属医院肝胆中心 中国医学科学院肝脏移植重点实验室 中国卫生健康委员会活体肝脏移植重点实验室, 南京 210029

通信作者:王科, Email: lancetwk@163.com

【摘要】 肝内胆管细胞癌(ICC)是仅次于肝细胞肝癌的肝脏第二大常见恶性肿瘤。由于缺乏针对性的筛查手段和特异性的临床表现,大多数 ICC 明确诊断时已经是晚期,给 ICC 的治疗带来巨大困难。目前,根治性手术切除仍是治疗 ICC 的最有效手段。但是,对于一些不可手术切除或只能行 R1 切除、淋巴结转移阳性的 ICC,经动脉化疗栓塞、局部消融、全身化疗、分子靶向治疗、免疫治疗等多学科综合治疗可以有效的改善这一类患者的预后。

【关键词】 胆管肿瘤; 治疗应用; 肝内胆管细胞癌; 多学科综合治疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2020.02.011

Progress of multidisciplinary treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

Liu Zheng, Zhang Feihong, Xu Zhenggang, Wang Ke

Department of Hepatobiliary Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; Key Laboratory of Liver Transplantation, Chinese Academy of Medical Sciences; NHC Key Laboratory of Living Donor Liver Transplantation, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Wang Ke, Email: lancetwk@163.com

【Abstract】 Intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC) has become the second common malignant tumors of the liver, with its incidence being next only to hepatocellular carcinoma (HCC). Due to the lack of targeted screening methods and specific clinical manifestations, most intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is clearly diagnosed as advanced, which brings great difficulties to the treatment of ICC. At present, radical surgical resection is still the most effective method to ICC. However, for some patients who had a positive-margin (R1) resection or positive lymph node metastasis, multidisciplinary comprehensive treatment including transcatheter arterial chemoembolization (TACE), local ablation, systemic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy, etc. can effectively improve the prognosis of these patients.