

# 远端胆管癌的治疗进展

徐艺, 王浩, 崔云甫

徐艺, 王浩, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科  
黑龙江省哈尔滨市 150086

徐艺, 在读硕士, 主要从事胆管癌的临床和基础研究.

黑龙江省科技厅攻关基金资助项目, No. GC12C304-1

黑龙江省留学回国人员科技项目择优基金资助项目, No.

2011297

作者贡献分布: 本文综述由徐艺完成; 王浩负责收集文献; 崔云甫审核.

通讯作者: 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科. yfcui777@hotmail.com

电话: 0451-86605113

收稿日期: 2014-07-06 修回日期: 2014-08-17

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

## Treatment of distal cholangiocarcinoma

Yi Xu, Hao Wang, Yun-Fu Cui

Yi Xu, Hao Wang, Yun-Fu Cui, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China  
Supported by: the Major Scientific and Technological Project of Heilongjiang Province, No. GC12C304-1; Heilongjiang Science and Technology Project for Returned Overseas Chinese, No. 2011297

Correspondence to: Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yfcui777@hotmail.com

Received: 2014-07-06 Revised: 2014-08-17

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

## Abstract

Distal cholangiocarcinoma (DCC) is a rare, aggressive malignancy with an increasing incidence during past few years. The great majority of distal bile duct cancers are adenocarcinomas that preferentially invade adjacent organs and metastasize to regional lymph nodes. Surgical resection remains the only potentially curative treatment at present. Nevertheless, resectability rates range from 21% to 96% either due to local vascular invasion or distant metastasis. Therefore, DCC is related with a poor prognosis. Thus, new treatments for DCC are becoming a hot spot of research in recent years. This article reviews the progress in the treatment of DCC in terms of radical surgery, palliative surgery and interventional therapy

as well as adjuvant therapy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile duct; Distal cholangiocarcinoma; Treatment; Tumor

Xu Y, Wang H, Cui YF. Treatment of distal cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4263-4269  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4263.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4263>

## 摘要

远端胆管癌是一少见但侵袭性强的恶性肿瘤, 其发病率逐年上升. 病理类型大多为腺癌, 倾向于侵袭邻近脏器及发生局部淋巴结转移. 目前, 手术切除仍是唯一可能治愈的方法. 但是, 由于血管受侵或发生远处转移, 手术切除率仅为21%-96%且预后不理想. 因此, 针对远端胆管癌的各种治疗手段成为近年研究的热点. 本文就远端胆管癌的手术、姑息性手术、介入治疗、辅助治疗的进展作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆管; 远端胆管癌; 治疗; 肿瘤

**核心提示:** 远端胆管癌在消化系统恶性肿瘤中较少见, 但预后差、死亡率高, 以手术为主的综合治疗是其主要的治疗方法, 不同治疗方案的选择与远端胆管癌患者的预后密切相关. 本文归纳分析了远端胆管手术治疗、介入治疗、辅助治疗的最新进展及临床探索结果. 对临床和研究有重要指导价值.

徐艺, 王浩, 崔云甫. 远段胆管癌的治疗进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4263-4269 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4263.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4263>

## 0 引言

胆管癌是发生于胆道上皮细胞的恶性肿瘤, 患病率随年龄增长而增加, 男性多于女性<sup>[1]</sup>, 目前

## ■背景资料

远端胆管癌是自胆总管汇合部至胆总管下端起源于胆道上皮细胞的恶性肿瘤. 倾向于侵袭邻近脏器及发生局部淋巴结转移. 目前, 根治性手术切除仍是唯一可能治愈的手段. 但其远期疗效不理想. 因此, 选择合理的治疗方法以改善其预后成为胆道外科医生共同追求的目标.

## ■同行评议者

宋振顺, 教授, 西京医院肝胆外科

## ■ 研发前沿

目前临床上对远端胆管癌治疗效果仍不满意,研究目前主要围绕在继续改进胰头十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)式以达到最佳的根治效果和预后;各种姑息性减黄措施的效果和优劣评价;进一步优化新辅助化疗方案有广阔的研究价值;化疗与免疫治疗、中医药等相结合的综合治疗亦是现阶段研究的热点问题。

病因仍不明确,相关研究表明,原发性硬化性胆管炎<sup>[2]</sup>、先天性胆总管囊肿<sup>[3]</sup>、寄生虫感染<sup>[4]</sup>、慢性胆管炎、胆石症<sup>[5]</sup>等疾病可能与胆管癌的发生发展密切相关,其他因素如乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染、亚硝胺饮食等<sup>[6]</sup>也是胆管癌的致病因素。远端胆管癌早期缺乏特异性症状,可表现为上腹隐痛、乏力、消瘦等症状,临床表现的隐匿性使其早期诊断较困难,中晚期可伴进行性加重的无痛性黄疸、陶土样便、浓茶色尿、皮肤瘙痒等症状。病理类型以腺癌多见(95%-97%),倾向于侵袭邻近器官及发生局部淋巴结转移。基于近年国外文献报道<sup>[7,8]</sup>,远端胆管癌手术切除率约为21%-96%,根治性切除术后5年生存率仅为21%-27%,预后不佳。由于胆管下段与胰头、十二指肠、门静脉、肠系膜上动、静脉在解剖关系上互相毗邻,肿瘤可能侵入胰头部并促使结缔组织增生,有时使胰头癌与远端胆管癌难以区分。随着近些年影像学诊断技术水平的进步及方法多样化,术前诊断率不断提高,远端胆管癌的合理治疗逐渐成为临床医生迫切需要解决的问题。

## 1 远端胆管癌的定义

根据胆管癌发生的解剖部位分类,胆管癌可分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌及远端胆管癌<sup>[9]</sup>。远端胆管癌约占胆管癌的20%-30%,是源于胆囊管汇合部到胆总管下端的恶性肿瘤<sup>[10,11]</sup>。也有人将胆管癌分为肝内胆管癌和肝外胆管癌,肝外胆管癌又根据发生于胆管的位置分为上段、中段、下段胆管癌三个部分。胆管中段癌指位于胆囊管汇合口至胰腺上缘胆管的肿瘤。下段胆管癌指胰腺上缘至十二指肠壁之间胆管上皮细胞发生的肿瘤。胆管中段癌归属肝门部胆管癌或远端胆管癌始终存在争议,由于胆管中段癌同肝门部胆管癌手术治疗方式存在较大差异,肝门部胆管癌更复杂,中段胆管癌类似下段胆管癌常需要行胰头十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD),病理类型的分布及总的根治性切除率方面更类似下段胆管癌。Heron等<sup>[12]</sup>及Khan等<sup>[13]</sup>都将中段胆管癌归于远端癌范畴。这样分类有利于手术的分类及评估,得到多数外科医生的认同。

## 2 根治性手术

根治性手术(radical surgery)是指将机体内病理性肿瘤组织完整、无残留切除,廓清局部淋巴

结。目前,根治性手术切除是唯一可能治愈远端胆管癌的方法。

2.1 PD 自Whipple等<sup>[14]</sup>于1935年首次提出并实施PD以来,历经近80年的技术创新与变革,围手术期的死亡率与术后并发症发生率明显下降,但患者远期存活率依然很低。PD切除范围包括胰腺头部、十二指肠、中下段肝外胆道、胆囊和胃幽门部,并辅以腹腔淋巴结清扫。近年临床上愈发强调PD术的多入路结合,相比传统的前入路,动脉入路具有如下优势:(1)术中提前判断肿瘤能否切除,避免R2切除;(2)术中减少肿瘤碰触,符合无瘤原则;(3)优先显露和控制病变处供血动脉(胃十二指肠动脉、胰十二指肠下动脉)血流后切除肿瘤,符合肿瘤切除原则;(4)减少术中出血。动脉入路衍生出胰头后方入路、钩突入路、横结肠系膜入路、空肠系膜入路、胰腺入路、小网膜囊入路等6种入路。最近胆道外科医生愈发强调多入路结合在PD术中的作用。PD过去主张实施扩大的PD,日本的Yoshida等<sup>[15]</sup>认为PD联合扩大的淋巴结清扫为最佳术式,但尚未达成共识。近年来依据术中十二指肠切缘及幽门淋巴结切片结果决定是否行保留幽门的胰十二指肠切除术(pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD)得到大多数外科医生的认同<sup>[16]</sup>,已成为治疗远端胆管癌的标准术式。但是,Harmuth等<sup>[17]</sup>认为PPPD会增加术后胃排空障碍的发生率、降低餐后胰高血糖素样肽的释放并增加胰岛素抵抗,故应重新考虑其意义。对存在重要血管受侵(如门静脉、肠系膜上动、静脉)的患者,根据术中情况,如侵犯较局限、患者一般状态尚可、无远处转移等,可选择对侵犯的血管壁切除、重建或自体血管移植,最近一项研究<sup>[18]</sup>显示,对于合并重要血管切除、重建的PD患者与无重要血管受侵实施标准PD患者的预后无明显差异。阳性切缘、局部淋巴结转移、血管内瘤栓及神经束转移为远端胆管癌术后预后不良的主要因素<sup>[19]</sup>。远端胆管癌易经门静脉系统血行转移至肝脏,PD术后46.8%死亡病例存在肝脏转移,肝脏转移已成为远端胆管癌行根治术后死亡的主要原因<sup>[20]</sup>。PD术中于肝动脉和门静脉内放置化疗管术后行5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)灌注治疗,可减少术后肝脏转移发生率。如远端胆管癌患者术前已发生肝脏转移,Kaneoka等<sup>[21]</sup>建议采用肝胰十二指肠切除术,其预后明显优于单一肝转移瘤切除术或单一PD患者。全腹腔镜胰十二指肠切除

术相对传统PD存在局部创伤小、术后恢复快、生活质量高、住院时间短、并发症发生率低等优势, 逐渐得到推广<sup>[22,23]</sup>。近年来, 随着机器人辅助全胰十二指肠切除术的成功实施, 使手术的安全性进一步提高, 优点逐渐显现: 更少的出血量、更小的创伤、较腹腔镜PD更短的手术时间和更短的住院时间等<sup>[24,25]</sup>, 但由于达芬奇机器人的高昂价格, 目前还难以得到广泛应用。

**2.2 胆管中段肿瘤根治性切除、胆囊切除、肝门区淋巴结清扫、肝门胆管Roux-en-Y吻合术** 对于T1期、T2期或仅侵犯胆囊未侵及周围重要血管的T3期中段胆管癌, 若肿瘤可完整切除、近远端胆管均可得到阴性切缘、未侵犯胰腺及重要血管且肿瘤无远处转移, 可行胆管中段肿瘤根治性切除、胆囊切除、肝门周围淋巴结清扫、肝门胆管Roux-en-Y吻合术。Lee等<sup>[26]</sup>认为胆管中段癌根治性切除较PD术后并发症少、住院时间短, 预后与PD无显著差异。可以作为中段胆管癌根治性手术策略之一。

### 3 姑息性手术

远端胆管癌因其临床表现的隐匿性、解剖部位的复杂性及生物学行为的侵袭性, 很多患者在就诊时已属中晚期, 常在12 mo之内因恶病质及功能衰竭死亡<sup>[27]</sup>。术中如发现局部肿瘤转移(腹膜、大网膜种植转移); 肝十二指肠韧带以外广泛淋巴结转移; 远隔器官转移; 癌肿局部固定难以切除等情况, 宜考虑实施姑息性减黄手术。各种以减黄为目的姑息性引流手术(palliative surgery)可有效解除胆道梗阻、预防或解除十二指肠梗阻、缓解疼痛, 对晚期胆管癌患者可达到改善肝功能、延长生存期、改善生活质量的目的。

**3.1 胆管空肠端侧Roux-en-Y吻合内引流术** 胆囊切除、胆管空肠端侧Roux-en-Y吻合术应用广泛, 因胆管癌细胞多沿管壁浸润生长, 胆管空肠端侧吻合可有效防止吻合口短期内梗阻。Singh等<sup>[28]</sup>建议术中如发现远端胆管癌体积较大, 已造成或将造成十二指肠的梗阻, 在行胆管空肠端侧Roux-en-Y吻合的基础上应同时加行胃空肠吻合术。该手术操作较复杂, 术后可能造成食物返流性胆管炎致体温升高, 为减少术后食物返流性胆管炎发生率, 应保持空肠升臂至少40 cm, 可行骑跨式吻合。为了使姑息性手术微创化、减少术后并发症, 全腹腔镜胆管空肠Roux-en-Y吻合术近年来逐渐得到推崇<sup>[29]</sup>。

**3.2 胆总管十二指肠端侧吻合术** 远端胆管癌引起的胆道梗阻使胆汁淤积造成胆道内压力增高、胆道扩张、壁增厚, 此时易于与其邻近的十二指肠行端侧吻合, 该术式优点是手术操作简单, 减黄效果好。同理为预防、解除十二指肠梗阻可加行胃空肠吻合术。

**3.3 胆囊胃吻合术** 适用于胆囊管通畅、胆囊明显肿大并距离肿瘤较远、靠近胃壁者, 胆囊胃吻合术的缺点是术后胆汁直接流入胃, 致胃部烧灼不适感, 增加了胆汁性胃炎、胃溃疡的发生几率, 但也有研究发现<sup>[30]</sup>, 晚期梗阻性黄疸患者术后黏膜血供良好时, 胆酸和胆盐不会损害黏膜屏障功能。由于胃的蠕动强烈, 有一定吻合口瘘的风险, 另术后胃内食物返流可引起反流性胆管炎。术中准确判断胆囊管的通畅性是手术成功的前提。

**3.4 经“T”管外引流术** 将“T”管置于梗阻以上胆道内行胆汁外引流, 适用于组织广泛水肿或合并有胆管炎症的远端胆管癌患者。操作简单、减黄效果确切, 但并发症较多, 术后大量胆汁经“T”管引流出体外, 可造成患者低钠、低钾血症、代谢性酸中毒等水电解质失衡; 严重的消化不良加重消瘦。“T”管术后护理及换药亦带来不必要的麻烦, 且可能发生“T”管脱出或“T”管周围皮肤感染等并发症。

**3.5 壶腹部肿瘤局部切除术+胆胰管成形术** 有报道称<sup>[31]</sup>, 壶腹部肿瘤局部切除术+胆胰管成形术适用于包括远端胆管癌在内的壶腹部肿瘤。该术式具有局部创伤小、术后并发症及死亡率低等优点, 远期预后效果与PD类似<sup>[32,33]</sup>, 研究发现该术式对壶腹部良性肿瘤及壶腹部早期局部低度恶性肿瘤效果较好, 但术前通过影像学检查判断肿瘤是否为早期尚困难。远端胆管癌易侵犯周围组织, 即使术中多次冰冻切片检查, 亦不能排除癌细胞残留, 故切除范围的彻底性难以保证。远端胆管癌早期即可发生淋巴结转移, 而淋巴结转移为判断预后具有统计学意义的指标<sup>[34]</sup>。因此, 仅行壶腹部肿瘤局部切除, 并不包括局部淋巴结的清扫难免对预后造成影响。根治效果难以得到大多数外科医生的认同<sup>[35]</sup>。

### 4 介入治疗

通过介入方法胆道引流主要适用于远端胆管癌晚期胆道梗阻时间长、黄疸严重、高龄、一般状态差而难以耐受手术打击的患者。相关统计学资料显示, 成功的姑息性引流可使中位生存

#### ■ 相关报道

国内外研究显示: 远端胆管癌易血管受侵或发生远处转移, 手术切除率较低。DeOliveira等报道, 达到R0根治性切除的患者术后中位生存期仅25 mo, 5年生存率仅27%。值得鼓舞的是, 近年放疗、分子靶向治疗、免疫治疗、中医药治疗等辅助治疗取得了一定进展。



## ■创新盘点

本文对近年远端胆管癌的治疗进展进行了综述,其中PD术中多入路结合治疗是近年热议话题;如何改进PD术以提高其根治的彻底性和安全性成为研究的热点,对无法行根治手术且黄疸较重的患者,各种减黄方案利弊及选择值得深思。另外,各种辅助治疗的作用也不容忽视。

期延长达7.5 mo,而未行引流患者中位生存期仅4 mo<sup>[36]</sup>。介入治疗也可应用于梗阻性黄疸的术前引流以降低血胆红素水平,减少术后并发症,但可能增加术后感染、胆瘘、胆道出血的发生率。一份关于梗阻性黄疸术前引流的Meta分析称,术前应用PTBD或内镜引流的梗阻性黄疸患者与术前未行胆汁引流患者的术后死亡率及并发症的发生率无显著差别<sup>[37]</sup>。

**4.1 经皮经肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)** 在B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振(magnetic resonance, MR)引导下下行PTBD,可多根引流管同步引流,使肝内淤积的胆汁经引流管排出体外,以减轻梗阻性黄疸症状,PTBD的优势在于操作简单、费用低廉、近期减黄效果好,由于不触碰瘤体符合无瘤原则,术后可通过PTBD引流管对肿瘤高频电切、微波凝固、腔内放疗、局部注射治疗、灌注化疗等。但是凝血功能障碍或大量腹水的患者应慎行PTBD,长期外引流可能导致胆管炎症或引流管阻塞。大量胆汁丢失可引起电解质紊乱、消化功能不良、胃肠功能障碍,进一步导致肠内菌群移位和内毒素血症<sup>[38]</sup>。Takahashi等<sup>[39]</sup>研究认为PTBD术后胆管癌经引流管种植性转移并不少见。因此,有学者建议在内镜引流术不可行的前提下再选择PTBD<sup>[40,41]</sup>。对内镜下逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)放置胆道支架失败者,也可用此方法尝试放置胆道支架。

**4.2 经ERCP胆道支架置入术** ERCP既是诊断方法也是治疗手段,可直视胆总管远端、检查肿瘤浸润情况并钳取组织样本活检,也可放置各种胆道支架内引流胆汁。如胆管癌沿胆道壁生长范围广,可同时置入多根支架引流,该手术相对PTBD创伤更小、避免胆汁丢失使其发挥正常生理功能。但可能出现胆道感染、胰腺炎等并发症。经内镜下胆道支架置入术近年应用日益广泛,已成为无法切除胆管癌患者减黄治疗的首选方案<sup>[42]</sup>。各类胆道支架的特点各不相同,应根据晚期胆管癌患者个体情况差异选择最适合的支架。

**4.2.1 金属支架与塑料支架:** 目前,根据支架材质的不同可分为塑料支架和金属支架,塑料支架直径较小,易发生胆管再梗阻或支架脱失,二次支架率较高<sup>[11,43]</sup>。金属支架优点在于直径大并有侧网眼,可延长胆管再梗阻时间。据报道,置入

金属支架术后胆道通畅时间明显久于塑料支架<sup>[44]</sup>,其缺点是价格较高、不易取出等。Taylor等<sup>[45]</sup>研究称,经ERCP金属胆道支架置入术与胆管空肠吻合术对于晚期胆管癌胆道梗阻患者具有同样的价值,手术方式的选择主要取决于患者的意愿及各术式的可行性。

**4.2.2 裸支架与覆膜支架:** 裸支架主要是指镍钛合金等金属支架,覆膜支架是指金属支架的表面被覆以硅橡胶、聚四氟乙烯、聚氨基甲酸酯等物质,Isayama等<sup>[46-48]</sup>发现,覆膜支架比裸支架术后胆道通畅时间更长;硅橡胶覆膜支架移位发生率较高;聚四氟乙烯覆膜支架术后胆管炎和支架移位的发生率较低,中位支架通畅时间最长,但因食物嵌塞支架可能较早阻塞;聚氨基甲酸酯覆膜支架可以抑制肿瘤向管腔内生长而阻止胆管阻塞,支架通畅时间久,移位发生率低。

**4.2.3 药物洗脱支架:** 通过在支架表面覆以紫杉醇、索拉非尼等抗肿瘤药物以达到胆道肿瘤及周围组织局部高药物浓度,避免了因全身化疗引起的药物不良反应,通过抑制局部肿瘤细胞增生,减少支架阻塞率,延长支架通畅时间<sup>[49,50]</sup>。但其药物治疗作用的有效性仍有待进一步研究。

**4.2.4 放射性支架:** 放射性支架是指在镍钛记忆合金支架表面通过电镀<sup>103</sup>Pt等放射性粒子构成的支架,<sup>103</sup>Pt能释放半衰期为17 d的低能量 $\gamma$ 射线,诱导胆管癌细胞凋亡,以达到抑制肿瘤生长的目的<sup>[51]</sup>。

## 5 辅助治疗

为了提高远端胆管癌患者术后存活率、改善生活质量、降低术后复发及转移几率,必要的辅助治疗同样起着不可忽视的作用。Khan等<sup>[43]</sup>在胆管癌诊疗指南中推荐所有手术治疗的患者都应接受辅助治疗;所有不可切除胆管癌、手术未达到R0切缘及术后复发的患者均应接受放疗。

**5.1 化疗** 常用的化疗药物有氟尿嘧啶类、吉西他滨、铂类等。两药联合较单药化疗略有优势,可根据患者一般状况及年龄选择联合用药或单药化疗。过去认为,胆管癌对化疗不敏感,效果差<sup>[52]</sup>。近年来一项Meta分析显示以吉西他滨为基础联合铂类的化疗方案略优于其他方案<sup>[53]</sup>。除了全身给药方式外,可经“T”管、PTBD引流管局部灌注给药。

**5.2 放疗** 包括术中、术后放疗、腔内放疗。胆管癌对放疗不敏感,但有姑息性治疗价值<sup>[54]</sup>。胆道

支架置入联合放疗有一定应用前景, 刘阳晨等<sup>[55]</sup>对晚期胆管癌患者应用胆管支架置入联合三维适形放射治疗, 患者中位生存时间达到12.4 mo, 具有安全有效、并发症少等优势; 李新宇等<sup>[56]</sup>将胆道支架置入联合<sup>125</sup>I粒子放疗对晚期胆管癌患者也取得积极疗效。

**5.3 新辅助放化疗** 由于化疗药物对胆管癌的效果微弱使新辅助化疗效果不理想。Haji等<sup>[57]</sup>报道了一例对新辅助放化疗高度敏感的远端胆管癌, 提出了新辅助放化疗的应用潜力; Czito等<sup>[58]</sup>研究称术前应用硫脲嘧啶/5-Fu结合放疗对可能切除或不可切除的远端胆管癌有治疗价值。

**5.4 分子靶向治疗** 基于胆管癌特殊的生物学行为特征, 针对胆管癌分子靶向治疗近年来成为研究热点, 其原理是通过干扰受体与信号的结合而抑制肿瘤细胞的生长, 靶向治疗主要针对人表皮生长因子受体、血管内皮生长因子、环氧合酶-2、酪氨酸激酶受体等靶点<sup>[59]</sup>。靶向药物较化疗药物特异性高、不良反应小。但是, 靶向药物之间的互相干扰、不良反应等诸多问题成为阻碍其临床应用亟待解决的障碍。

**5.5 免疫治疗** 肿瘤细胞的形成是多因素、多步骤的过程, 人体免疫功能因素在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 纠正癌症患者的免疫缺陷有助于机体对肿瘤免疫应答。随着近年来生物治疗概念的应运而生, 逐渐成为对抗肿瘤的第4种治疗模式, 免疫治疗包括被动免疫、主动免疫治疗、细胞因子和免疫调节剂等。临床免疫治疗尚处于起步阶段, 未来与放化疗、手术治疗相结合势必会有良好的应用前景。

**5.6 中医中药治疗** 中医对于胆管癌的辨证施治为临床医生提供了治疗远端胆管癌的另一种选择, 具有独到的优势, 中医药具有调整机体免疫力、改善人体内环境、诱导癌细胞凋亡、减轻放化疗毒副作用等多方面的作用。徐晓燕等<sup>[60]</sup>报道, 疏肝利胆汤加减治疗对进展期胆管癌有明显疗效。大黄素、河蚬乙酸乙酯提取物、紫杉醇等中药提取物对胆管癌细胞有抑制作用<sup>[61-63]</sup>。从天然中草药中提取抑制癌细胞生长的有效物质, 有着广泛的应用前景<sup>[64]</sup>。

## 6 结论

针对患者个体情况, 选择合理的治疗计划是使远端胆管癌获得良好疗效的保证, 远端胆管癌的治疗是以手术为主的综合治疗。积极寻求根治性手术是治疗远端胆管癌的首选, 不幸的是,

临床上远端胆管癌患者就诊时多为中晚期, 大部分已丧失根治性手术的时机。因此, 各种以减黄为目的姑息性引流手术、介入治疗等减黄措施成为晚期患者延长生存期、改善生活质量的替代方法。以放化疗为主的辅助治疗等干预方法虽疗效不确切, 但有广泛的应用前景, 是未来研究的方向。目前, 远端胆管癌的治疗仍面临诸多亟待解决的问题: (1)如何继续改进PD术式以达到最佳的根治效果及预后; (2)各种姑息性减黄措施的效果和优劣; (3)新辅助放化疗的方案还有待进一步优化; (4)化疗与免疫治疗、中医药等相结合的综合治疗有着广阔的研究价值。胆道外科医生在治疗中应加强多学科、多领域的合作, 未来一定会提高远端胆管癌的治疗效果、改善患者的预后。

## 7 参考文献

- 1 王凤山, 刘永锋. 胆管下段癌的诊疗进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3363-3366
- 2 Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50: 158-164 [PMID: 19012991 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.013]
- 3 Søreide K, Körner H, Havnen J, Søreide JA. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg* 2004; 91: 1538-1548 [PMID: 15549778 DOI: 10.1002/bjs.4815]
- 4 Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, Srija B. *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 666-674 [PMID: 18205254 DOI: 10.3748/wjg.14.666]
- 5 Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 637-641 [PMID: 7676713 DOI: 10.1007/BF00294744]
- 6 Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, Wiangnon S, Srija B, Hong ST. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci* 2010; 101: 579-585 [PMID: 20085587 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01458]
- 7 Cheng Q, Luo X, Zhang B, Jiang X, Yi B, Wu M. Distal bile duct carcinoma: prognostic factors after curative surgery. A series of 112 cases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1212-1219 [PMID: 17176983 DOI: 10.1245/s10434-006-9260-0]
- 8 DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007; 245: 755-762 [PMID: 17457168 DOI: 10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3]
- 9 Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-473; discussion 473-475 [PMID: 8857851 DOI: 10.1097/00000658-199610000-00005]
- 10 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125

## ■应用要点

通过整理近年来远端胆管癌治疗的方式方法, 为提高临床对远端胆管癌的治疗水平提供了一定的理论指导, 方便临床医师全面了解远端胆管癌治疗方面的进展。手术治疗的改进及各学科交叉治疗有广泛的应用前景。

## ■名词解释

远端胆管癌: 自胆囊管汇合部至胆总管下端起源于胆道上皮细胞的恶性肿瘤。该概念在本文中涵盖中段胆管癌与下段胆管癌。

- [PMID: 15192785 DOI: 10.1055/s-2004-828889]
- 11 Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 512-522 [PMID: 21808282 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131]
- 12 Heron DE, Stein DE, Eschelman DJ, Topham AK, Waterman FM, Rosato EL, Alden M, Anne PR. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 422-428 [PMID: 12902899 DOI: 10.1097/01.COC.0000026833.73428.1F]
- 13 Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 Suppl 6: V11-V19 [PMID: 12376491 DOI: 10.1136/gut.51.suppl\_6.vi1]
- 14 Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779 [PMID: 17856666]
- 15 Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, Morii Y, Aramaki M, Kitano S. Prognostic factors after pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 69-73 [PMID: 11772220 DOI: 10.1001/archsurg.137.1.69]
- 16 卡哈尔·吐尔逊, 吴源泉, 王晓嵘, 白磊, 买买提吐尔孙·吐尔迪, 赵晋明. 保留幽门的胰十二指肠切除术与胰十二指肠切除术治疗壶腹周围癌及胰头癌的Meta分析. *中国普通外科杂志* 2013; 22: 1114-1121
- 17 Harmuth S, Wewalka M, Holst JJ, Nemecek R, Thalhammer S, Schmid R, Sahora K, Gnant M, Miholic J. Distal gastrectomy in pancreaticoduodenectomy is associated with accelerated gastric emptying, enhanced postprandial release of GLP-1, and improved insulin sensitivity. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 52-59 [PMID: 24002756 DOI: 10.1007/s11605-013-2283-5]
- 18 Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1442-1452 [PMID: 20379794 DOI: 10.1007/s11605-009-1129-7]
- 19 Choi SB, Park SW, Kim KS, Choi JS, Lee WJ. The survival outcome and prognostic factors for middle and distal bile duct cancer following surgical resection. *J Surg Oncol* 2009; 99: 335-342 [PMID: 19226533 DOI: 10.1002/jso.21238]
- 20 Sun LC, Zhang BH, Zhang YJ, Jiang XQ, Zhang BH, Yi B, Yu WL, Wu MC. [Prognostic analysis of patients suffering from distal bile duct cancer]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2004; 42: 528-531 [PMID: 15196364]
- 21 Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kumada T. Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2010; 34: 2662-2670 [PMID: 20607255 DOI: 10.1007/s00268-010-0702-2]
- 22 Jacobs MJ, Kamyab A. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *JSLs* 2013; 17: 188-193 [PMID: 23925010 DOI: 10.4293/108680813X13654754534792]
- 23 Kendrick ML, Cusati D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience. *Arch Surg* 2010; 145: 19-23 [PMID: 20083750 DOI: 10.1001/archsurg.2009.243]
- 24 Zeh HJ, Zureikat AH, Secrest A, Dauoudi M, Bartlett D, Moser AJ. Outcomes after robot-assisted pancreaticoduodenectomy for periampullary lesions. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 864-870 [PMID: 21947670 DOI: 10.1245/s10434-011-2045-0]
- 25 Lai EC, Yang GP, Tang CN. Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy--a comparative study. *Int J Surg* 2012; 10: 475-479 [PMID: 22732431 DOI: 10.1016/j.jisu.2012.06.003]
- 26 Lee HG, Lee SH, Yoo DD, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Carcinoma of the middle bile duct: is bile duct segmental resection appropriate? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5966-5971 [PMID: 20014461]
- 27 Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-1314 [PMID: 16214602 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67530-7]
- 28 Singh S, Sachdev AK, Chaudhary A, Agarwal AK. Palliative surgical bypass for unresectable periampullary carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 308-312 [PMID: 18522888]
- 29 Chen D, Zhu A, Zhang Z. Total laparoscopic Roux-en-Y cholangiojejunostomy for the treatment of biliary disease. *JSLs* 2013; 17: 178-187 [PMID: 23815976 DOI: 10.4293/108680813X13654754535232]
- 30 吴国豪. 胰腺癌病人围手术期营养支持. *中国实用外科杂志* 2004; 24: 264-266
- 31 陈冬, 朱峰, 王敏, 田锐, 秦仁义. 壶腹部肿瘤的诊断与局部切除. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 4185-4188
- 32 Nakai T, Koh K, Kawabe T, Son E, Yoshikawa H, Yasutomi M. Importance of microperineural invasion as a prognostic factor in ampullary carcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 1399-1401 [PMID: 9361598 DOI: 10.1111/j.1365-2168.1997.02791.x]
- 33 Böttger TC, Boddin J, Heintz A, Junginger T. Clinicopathologic study for the assessment of resection for ampullary carcinoma. *World J Surg* 1997; 21: 379-383 [PMID: 9143568]
- 34 Qiao QL, Zhang TP, Guo JC, Zhan HX, Zhao JX, Liu YC, Wan YL, Leng XS, Zhao YP. Prognostic factors after pancreaticoduodenectomy for distal bile duct cancer. *Am Surg* 2011; 77: 1445-1448 [PMID: 22196654]
- 35 孙立臣, 张柏和, 张永杰, 姜小清, 张宝华, 易滨, 俞文隆, 吴孟超. 远端胆管癌手术方式的选择. *中国实用外科杂志* 2005; 25: 89-91
- 36 Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004; 9: 43-57 [PMID: 14755014 DOI: 10.1634/theoncologist.9-1-43]
- 37 Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD005444 [PMID: 18677779 DOI: 10.1002/14651858.CD005444]
- 38 王高仁, 鞠永健, 丁文彬, 金杰, 杨劲松. 经皮肝穿刺胆道内支架引流术治疗恶性阻塞性黄疸21例疗效分析. *中国癌症杂志* 2006; 16: 511-512
- 39 Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2010; 97: 1860-1866 [PMID: 20799295 DOI: 10.1002/bjs.7228]
- 40 Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Nakahara K, Matuzaki S, Urata T, Iwano H. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 441-446 [PMID: 17909711 DOI: 10.1007/s00534-006-1192-3]



- 41 Arakura N, Takayama M, Ozaki Y, Maruyama M, Chou Y, Kodama R, Ochi Y, Hamano H, Nakata T, Kajikawa S, Tanaka E, Kawa S. Efficacy of preoperative endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 473-477 [PMID: 19300895 DOI: 10.1007/s00534-009-0076-8]
- 42 Martin RC, Vitale GC, Reed DN, Larson GM, Edwards MJ, McMasters KM. Cost comparison of endoscopic stenting vs surgical treatment for unresectable cholangiocarcinoma. *Surg Endosc* 2002; 16: 667-670 [PMID: 11972211 DOI: 10.1007/s004640080006]
- 43 Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61: 1657-1669 [PMID: 22895392 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301748]
- 44 Guo YX, Li YH, Chen Y, Chen PY, Luo PF, Li Y, Shan H, Jiang ZB. Percutaneous transhepatic metal versus plastic biliary stent in treating malignant biliary obstruction: a multiple center investigation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 594-597 [PMID: 14627526]
- 45 Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2000; 6: 302-308 [PMID: 10827230 DOI: 10.1053/lt.2000.5196]
- 46 Isayama H, Nakai Y, Kawakubo K, Kogure H, Togawa O, Hamada T, Ito Y, Sasaki T, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Koike K. Covered metallic stenting for malignant distal biliary obstruction: clinical results according to stent type. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 673-677 [PMID: 21667054 DOI: 10.1007/s00534-011-0411-8]
- 47 Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, Ito Y, Togawa O, Kogure H, Yashima Y, Yagioka H, Matsubara S, Sasaki T, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Omata M. Management of distal malignant biliary obstruction with the ComVi stent, a new covered metallic stent. *Surg Endosc* 2010; 24: 131-137 [PMID: 19517184 DOI: 10.1007/s00464-009-0537-9]
- 48 Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Yoshida H, Tada M, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. Polyurethane-covered metal stent for management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 366-370 [PMID: 11868010 DOI: 10.1067/mge.2002.121876]
- 49 Costamagna G, Boškoski I, Familiari P, Tringali A, Cesaro P, Perri V. Update in biliary endoscopy. *Dig Dis* 2011; 29 Suppl 1: 3-8 [PMID: 22104745 DOI: 10.1159/000331118]
- 50 Lee DK. Drug-eluting stent in malignant biliary obstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 628-632 [PMID: 19554255 DOI: 10.1007/s00534-009-0135-1]
- 51 赵晓丹, 何贵金. 103钇放射性支架诱导人胆管癌细胞凋亡及对Fas基因表达的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 224-228
- 52 Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski K. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 2002; 20: 351-356 [PMID: 12201499]
- 53 Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896-902 [PMID: 17325704 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603648]
- 54 Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1191-1198 [PMID: 19201549 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.017]
- 55 刘阳晨, 周绍兵, 高飞, 尹小洋, 赵莺, 叶宏勋. 支架置入联合三维适形放射治疗局部晚期胆管癌疗效评价. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 1118-1119
- 56 李新宇, 孙志为, 董坤, 王欣, 唐建中, 孟春城, 莫一我. 125I粒子联合胆道支架治疗晚期胆管癌及壶腹周围癌21例分析. *中国误诊学杂志* 2007; 7: 6899-6900
- 57 Haji Y, Mizuma M, Hayashi H, Nakagawa K, Okada T, Otsuka H, Ottomo S, Sakata N, Fukase K, Yoshida H, Onogawa T, Motoi F, Naito T, Rikiyama T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. [A case of distal cholangiocarcinoma with high sensitivity to neo-adjuvant chemoradiation therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 2426-2428 [PMID: 22202402]
- 58 Czito BG, Hong TJ, Cohen DP, Petros WP, Tyler DS, Pappas TN, Yu D, Lee CG, Lockhart AC, Morse MA, Fernando N, Hurwitz HI. A phase I study of eniluracil/5-FU in combination with radiation therapy for potentially resectable and/or unresectable cancer of the pancreas and distal biliary tract. *Cancer Invest* 2006; 24: 9-17 [PMID: 16466986 DOI: 10.1080/07357900500449454]
- 59 李勤裕, 吴卫泽, 韩天权, 张圣道. 胆管癌的分子靶向治疗. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1171-1177
- 60 徐晓燕, 石怀芝, 张东杰. 疏肝利胆汤加减配合金龙胶囊治疗胆管癌157例临床观察. *北京中医药大学* 2002; 21: 320-321
- 61 方志强, 董秀山, 王世明, 张萍. 大黄素对人胆管癌细胞株QBC939的抑制作用. *山西医药杂志* 2009; 38: 213-215
- 62 韩鹏, 邱乒乓, 李华亮, 戴燕燕, 李文岗, 陈清西. 河蚬乙酸乙酯提取物的抗氧化活性及其对人胆管癌细胞的抑制作用. *厦门大学学报(自然科学版)* 2009; 48: 576-579
- 63 唐朝晖, 钟德珩, 李海燕, 李毓琴, 丁思娟, 江拥军, 卿伯华. 紫杉醇诱导胆管癌QBC939细胞凋亡的初步研究. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 869-871
- 64 赵治龙, 耿耘. 中医治疗胆管癌的探讨. *中华中医药学刊* 2014; 32: 262-263

## ■同行评价

本文是一篇关于远端胆管癌治疗进展的综述, 全面的复习了近年大量文献并有条理地阐述了该领域的新进展, 对临床医师全面了解这方面的进展具有积极作用。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

