

肝内胆管细胞癌外科治疗进展

张志浩, 刘 锋

基金项目: 山东省自然科学基金项目(编号:ZR2017LH007)

作者单位: 250014 济南, 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)肝胆外科

作者简介: 张志浩, 在读硕士研究生, 研究方向: 原发性肝癌的基础和临床研究。E-mail: zhangzhihao8885@163.com

通信作者: 刘 锋, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 原发性肝癌的临床和基础治疗。E-mail: liufsd@163.com



刘 锋, 医学博士, 副主任医师, 山东第一医科大学硕士研究生导师, 东京女子医科大学病院访问学者。主要研究方向: 原发性肝癌的临床和基础治疗。社会兼职: 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会委员, 中国医学装备协会转化医学分会委员, 山东省医师协会肿瘤多学科综合诊疗专业委员会基层协作组组长, 山东省医师协会肝胆胰腔镜微创医师分会常务委员, 山东省医学会普外科学分会肝脏外科学组委员, 山东省研究性医院协会肝胆胰数字医学及荧光导航医学分会副主任委员。主持中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会项目 1 项, 山东省自然科学基金项目 1 项, 山东省医药卫生科技发展计划项目 1 项。以第一作者发表

SCI 论文 5 篇, 国家发明专利 1 项。

〔摘要〕 手术切除是肝内胆管细胞癌首选的治疗方法, 也是唯一可能的治愈手段。 R_0 切除是影响肝内胆管细胞癌手术预后的重要因素, 在保证 R_0 切除和手术安全性的基础上, 切缘距离应 $>10\text{ mm}$ 。淋巴结是否转移是肝内胆管细胞癌手术最重要的预后因素之一, 淋巴结清扫能改善患者的预后, 术后辅以系统治疗可以延长患者的生存期。对于起始不可切除的肝内胆管细胞癌患者, 辅助化疗是一个可能获得根治性手术切除机会的有效措施。

〔关键词〕 肝内胆管细胞癌; 手术切除; 淋巴结清扫

〔中图分类号〕 R 735.7 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1674-3806(2022)02-0100-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.02.02

Progress in surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma ZHANG Zhi-hao, LIU Feng. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University(Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250014, China

〔Abstract〕 Surgical resection is the preferred treatment and the only possible cure for intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). R_0 resection is an important factor affecting the surgical prognosis of ICC. On the basis of ensuring R_0 resection and the surgical safety, the resection margin should be greater than 10 mm. Whether lymph node metastasis exists is one of the most important prognostic factors of surgery for ICC. Lymphadenectomy can improve the prognosis of the patients, and adjuvant postoperative systemic therapy can prolong the survival of the patients. For some patients with initially unresectable ICC, neoadjuvant therapy is an effective measure that may enable the patients to obtain the opportunity of radical surgical resection.

〔Key words〕 Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC); Surgical resection; Lymphadenectomy

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是来源于左右肝管汇合部以上胆管上皮细胞的

恶性肿瘤,其发病率仅次于肝细胞癌,占原发性肝脏恶性肿瘤的5%~20%^[1-2],发病率在全世界范围内

呈明显上升趋势^[3]。根治性手术切除是目前可能治愈 ICC 的唯一方式。但 ICC 发病隐匿,恶性程度高,侵袭性极强,仅约有 1/3 患者有机会接受手术治疗。即使行根治性手术,术后 5 年的复发率仍高达 70%,总体生存率仅为 20%~35%^[4]。对于罹患 ICC 的患者,有许多局部治疗手段可以选择。但是消融、血管介入等治疗手段效果欠佳,手术切除仍是治疗 ICC 的首选方法,也是唯一有可能治愈 ICC 的手段。本文拟对 ICC 外科治疗进展进行综述。

1 肿瘤可切除性的评估

肿瘤能否切除主要取决于两个方面:肿瘤的位置数目和预留肝脏的体积^[5-6]。对于体积较小或者位于肝周的肿瘤,手术切除相对容易。但是 ICC 侵袭性强,多数具有沿胆管浸润生长的特点,为达到根治性切除常需要行大范围肝切除。文献提示,50%~70% 的手术患者为了实现根治目的不得不接受半肝或者更大范围肝切除^[7]。一项多中心研究结果显示,128 例接受下腔静脉或门静脉切除重建的患者,其围手术期并发症的发生率与 959 例传统手术的患者相当,提示在大的医学中心为了实现根治性切除的目的,可以选择适合患者实施联合大血管切除和重建的肝脏切除术^[8]。大范围肝切除的实施增加了术后肝衰的风险,因此需要术者综合考虑预留肝脏功能和体积。对于无基础肝病者,>20% 预留功能性肝体积通常可以维持术后的肝功能;对于有脂肪肝和肝硬化背景的患者,预留功能性肝体积应分别 >30% 和 >40%^[9-12]。除了预留肝体积,吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)实验和^{99m}锝-甲溴苯宁(^{99m}Tc-mebrofenin)肝胆显像也是评估肝脏储备功能的重要手段。对于预留肝脏体积不足或临界状态的患者,可以通过患侧门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)诱导预留侧肝脏的代偿性增生从而获得手术切除的机会^[13]。联合肝脏分割与门静脉支结扎的分步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)在 ICC 中的应用尚十分有限,需要在严格权衡手术风险与获益后慎重决定^[14]。

2 腹腔镜探查

ICC 恶性程度高,极易侵犯肝脏周围器官、组织和神经,发生淋巴结和肝外转移,失去根治性手术的机会。文献报道 27%~38% 的患者因为腹膜转移、肝内多发转移放弃根治性手术^[15]。因此对于需要做大范围肝切除、可疑淋巴结转移或血管侵犯、肿瘤多发、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)水平较高等高危因素拟行手术治疗的患者推荐先行

腹腔镜探查。术中联合应用腔镜超声,以明确是否有肿瘤腹膜种植转移、远隔淋巴结转移、肿瘤肝内播散转移等手术禁忌证^[7]。

3 R₀ 切除

R₀ 切除是影响 ICC 预后的重要因素,肝切除治疗 ICC 的重要目的是实现 R₀ 切除。《肝胆胆管癌外科治疗中国专家共识(2020 版)》^[14]明确了 R₀ 切除定义:完整切除可发现的所有肿瘤结节,切缘经组织病理学检查证实为阴性,直接侵犯的器官或组织合并切除后切缘阴性,无肝外远处转移和大血管、胆管侵犯证据。R₀ 切除受术者技术水平、肿瘤 TNM 分期、肝脏储备功能等因素影响,各个医疗中心报道的 R₀ 切除率从 76%~92% 不等。除了 R₀ 切除,切缘距离同样是影响预后的重要因素之一,对于无淋巴结转移 R₀ 切除患者,>10 mm 宽切缘可延长患者生存期,减少术后复发的风险^[16]。为了达到 R₀ 切除目的,必要时需要联合血管切除。Ali 等^[17]研究提示,需要联合血管切除患者和无需联合血管切除的 R₀ 切除患者的长期预后相当。一项纳入 1 087 例 ICC 的多中心研究显示,128 例联合血管切除与仅需行肝切除的 ICC 患者相比,二者并发症发生率和长期生存并无显著差异^[7]。基于国内外 ICC 研究获得的循证医学证据,中国专家共识推荐,在保证 R₀ 切除和手术安全性的基础上,切缘距离应 >10 mm,侵犯大血管的 ICC 在保证患者安全的前提下可以考虑行联合血管切除重建的肝脏切除术^[13]。Farges 等^[18]的一项多中心研究发现,一旦淋巴结转移(N₁ 期),R₀ 或者 R₁ 切除预后相似,表明 ICC 一旦发生淋巴结转移,区域淋巴结转移对 ICC 肝切除术预后具有更加显著影响。但必须指出,对于 N₀ 期患者,R₁ 切除是导致预后较差的独立危险因素。

4 淋巴结清扫

ICC 术中是否行淋巴结清扫仍存在争议。Kim 等^[19]研究发现,淋巴结清扫组无病生存期(disease free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)均显著长于未清扫组,提示淋巴结清扫可以改善 ICC 患者的预后。术前影像学检查,阳性淋巴结检出率较低,而且即使对于术中探查发现淋巴结正常而未进行清扫的患者,术后仍有 13% 的患者可能出现淋巴结转移^[20]。加之术中行淋巴结清扫有助于判定淋巴结阳性情况以及淋巴结阳性数目,有助于精准判定淋巴结 N 分期和减少局部复发^[21]。45% 的患者存在淋巴结转移,而淋巴结是否转移是 ICC 肝切除术后最重要的预后

因素之一,因此推荐淋巴结清扫作为 ICC 肝切除的标准术式^[22-23]。理想的淋巴结清扫应该包括所有区域的淋巴结。临床和病理数据均提示,肝十二指肠韧带和肝动脉周围的淋巴结是 ICC 淋巴结转移过程中首先累及的淋巴结群,所有患者应清扫该群淋巴结^[23]。对于起源于右半肝的 ICC,胰腺后方淋巴结建议常规清扫;对于起源于左半肝的 ICC,胃贲门部和小弯侧有较高的淋巴结转移概率,建议充分清扫^[14]。淋巴结清扫数目因患者年龄、解剖因素、清扫的彻底性和病理学检查方法的不同而异^[21]。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和国际肝脏癌症协会(International Liver Cancer Association, ILCA)指南推荐至少清扫 6 枚以上淋巴结^[24]。更合理的淋巴结清扫数目仍需更多前瞻性的临床研究。需要指出的是,对 ICC 诊断困难者建议术中予快速冷冻切片组织病理学检查以降低区域淋巴结不能评估的概率。

5 微创肝切除

腹腔镜手术与开腹手术相比由于减小了创伤,缩短了住院时间而被越来越多地应用于肝脏切除术。一方面,ICC 患者腹腔镜结合荧光显像实时导航技术可以确保足够的手术切缘;另一方面,腹腔镜手术能减少手术创伤,减轻粘连,有利于 ICC 患者复发后的再次手术。但是,多数 ICC 患者在诊断时就处于疾病的进展期,需要做大范围或联合血管切除重建的肝切除,需要行淋巴结清扫,因此不到 5% ICC 患者实施了腹腔镜根治性手术^[24-25]。一项倾向性评分匹配对比腹腔镜和开腹肝切除的研究发现,两组围手术期并发症、死亡率差异无统计学意义,腹腔镜肝切除组 DFS 和 OS 分别为 33 个月和 51 个月,开腹肝切除组 DFS 和 OS 分别为 36 个月和 63 个月,二者差异无统计学意义,而腹腔镜肝切除组创伤更小,恢复更快^[26]。国内一项研究发现,腹腔镜肝切除组无肝衰竭、死亡、术后出血等严重并发症发生。由于纳入患者仅包括 T 分期在 T₁、T₂ 期,其中大部分肿瘤直径 < 5 cm,因此 1 年、3 年总体生存率偏高,分别为 89.6% 和 52.5%。虽然研究者对手术患者进行了严格选择,但仍出现 2 例(2/62) R₁ 切除^[27]。需要指出的是,微创手术治疗 ICC 更多应用于体积较小的肿瘤(直径 ≤ 5 cm),淋巴结清扫程度(≥ 6 枚)也低于开腹手术。因此,将来需要纳入更多的病例开展多中心、前瞻性的研究评价微创治疗的安全性和有效

性,更多研究聚焦淋巴结清扫和腹腔镜大范围肝切除的水平。机器人手术治疗 ICC 的安全性和有效性尚缺乏进一步评估。

6 新辅助治疗

ICC 术前新辅助放化疗具有较大的争议。新辅助治疗的优点包括缩瘤、选择合适的手术患者和潜在地预防 ICC 术后早期复发^[28]。Kato 等^[29]报道 39 例局部进展期不能手术的 ICC 患者,经吉西他滨联合顺铂治疗后,18 例患者肿瘤出现缩小,其中 10 例(25.6%)患者转化成功后接受手术治疗,为局部晚期不能手术的 ICC 患者提供了长期生存的可能。Le Roy 等^[30]报道了 74 例局部进展期不能手术的 ICC 患者,经过 6 个周期化疗[51 例(68.9%)患者接受吉西他滨单药或吉西他滨联合其他化疗药物],39 例(53%)患者达到降期目标,并进行了根治性切除,其中位总生存期(median overall survival, mOS)为 18 个月,与起始可手术切除 mOS 相当($P = 0.203$),提示起始不可切除患者行新辅助化疗是可能获得根治性手术切除的有效措施。目前尚缺乏新辅助治疗对 ICC 预后有益的前瞻性研究证据,令人期待的是,目前一项吉西他滨联合白蛋白紫杉醇针对 ICC 的新辅助治疗的研究正在进行中^[31]。肝动脉灌注化疗联合系统性化疗也可能达到降期效果。一项单中心的研究结果显示,无法行手术根治性 ICC,经肝动脉灌注氟尿苷联合全身化疗,其中 8 例(7.7%, 8/104)获得肿瘤降期并接受 R₀ 切除, mOS 为 37 个月^[32]。近年来靶向治疗和免疫治疗备受关注,同新辅助化疗一样,靶向治疗和免疫治疗在 ICC 降期或转化治疗中的作用尚需更多临床研究证据验证。

7 术后辅助治疗

ICC 恶性程度高,术后容易复发和转移,术后系统治疗仍是不可或缺的手段^[28]。PRODIGE 12-ACCORD 18 是一项Ⅲ期临床随机对照多中心研究,该研究纳入 196 例接受 R₀ 或者 R₁ 切除患者,患者随机分为吉西他滨 + 奥沙利铂化疗组(GEMOX)和对照组,遗憾的是,吉西他滨 + 奥沙利铂化疗组与对照组相比,DFS 和 OS 无明显改善^[33]。BILCAP 研究也是一项多中心Ⅲ期临床随机对照研究,该研究纳入 84 例 ICC 患者,随机分为卡培他滨治疗组和对照组,卡培他滨治疗组和对照组 mOS 分别为 51.1 个月和 36.4 个月,相较于对照组,卡培他滨组提高了 OS 14.7 个月^[34]。基于该研究结果,2019 年美国临床肿瘤学会(American

Society of Clinical Oncology, ASCO) 推荐胆管癌患者术后接受卡培他滨作为辅助性治疗。靶向治疗和免疫治疗在 ICC 术后的作用尚需更多临床研究证据验证。

8 结语

根治性肝切除是目前 ICC 患者获得长期生存的唯一治愈性的手段。但是 ICC 恶性程度高,发病隐匿,即使能手术切除,绝大多数患者也已处于疾病的进展期。因此,通过全身或者局部治疗达到肿瘤降期,以及通过促进预留肝脏的再生和联合血管切除重建、规范的淋巴结清扫等外科手段提高 ICC 根治率显得迫切和重要。根据 ICC 的异质性进行分子分型,将有利于选择个体化的治疗手段,利于提高预后判断的精准性,这将是未来临床研究的方向。

参考文献

- [1] Beal EW, Tumin D, Moris D, et al. Cohort contributions to trends in the incidence and mortality of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018,7(4):270-276.
- [2] 朱正超. 肝内胆管细胞癌的 CT 特点及病理基础[J]. *中国临床新医学*, 2010,3(6):545-549.
- [3] Sirica AE, Gores GJ, Groopman JD, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: continuing challenges and translational advances[J]. *Hepatology*, 2019,69(4):1803-1815.
- [4] Serifis N, Tsilimigras DI, Cloonan DJ, et al. Challenges and opportunities for treating intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepat Med*, 2021,13:93-104.
- [5] Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, et al. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 434 patients[J]. *Arch Surg*, 2012,147(12):1107-1113.
- [6] Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surgery*, 2013,153(6):811-818.
- [7] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020,72(2):364-377.
- [8] Reames BN, Ejaz A, Koerkamp BG, et al. Impact of major vascular resection on outcomes and survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2017,116(2):133-139.
- [9] Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization[J]. *Arch Surg*, 2002,137(6):675-681.
- [10] Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations[J]. *Surgery*, 2000,127(5):512-519.
- [11] Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume

and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors[J]. *Hepatology*, 1997,26(5):1176-1181.

- [12] Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative assessment and optimization of the future liver remnant[J]. *Surg Clin North Am*, 2016,96(2):197-205.
- [13] Cieslak KP, Huisman F, Bais T, et al. Future remnant liver function as predictive factor for the hypertrophy response after portal vein embolization[J]. *Surgery*, 2017,162(1):37-47.
- [14] 科技部传染病防治重大专项课题“病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究”专家组. 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021,20(1):1-15.
- [15] Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2015,17(8):669-680.
- [16] Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The impact of surgical margin status on long-term outcome after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015,22(12):4020-4028.
- [17] Ali SM, Clark CJ, Zaydfudim VM, et al. Role of major vascular resection in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013,20(6):2023-2028.
- [18] Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group[J]. *Ann Surg*, 2011,254(5):824-830.
- [19] Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Oncologic impact of lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-matched study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019,23(3):538-544.
- [20] 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.
- [21] Shimada K, Sano T, Nara S, et al. Therapeutic value of lymph node dissection during hepatectomy in patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma with negative lymph node involvement[J]. *Surgery*, 2009,145(4):411-416.
- [22] Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017,6(1):22-34.
- [23] Yeh CN, Yeh TS, Chen TC, et al. Gross pathological classification of peripheral cholangiocarcinoma determines the efficacy of hepatectomy[J]. *J Gastroenterol*, 2013,48(5):647-659.
- [24] El-Diwanly R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019,28(4):587-599.
- [25] Lee W, Park JH, Kim JY, et al. Comparison of perioperative and oncologic outcomes between open and laparoscopic liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surg Endosc*, 2016,30(11):4835-4840.
- [26] Ratti F, Cipriani F, Ariotti R, et al. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection with associated lymphadenectomy for intrahepatic

- cholangiocarcinoma: a propensity score-based case-matched analysis from a single institution[J]. *Surg Endosc*, 2016,30(5):1999 – 2010.
- [27] 罗柳平,李建伟,曹 利,等.腹腔镜肝切除术治疗肝内胆管癌的临床疗效[J]. *中华消化外科杂志*,2019,18(2):169 – 175.
- [28] Akateh C, Ejaz AM, Pawlik TM, et al. Neoadjuvant treatment strategies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(10):693 – 708.
- [29] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer patients treated with gemcitabine plus cisplatin combination therapy followed by radical surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015,22 Suppl 3:S1093 – S1099.
- [30] Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2018,105(7):839 – 847.
- [31] Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel before surgery in patients with high-risk liver bile duct cancer[EB/OL]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03579771>. ClinicalTrials. gov Identifier; NCT03579771. Accessed September 23, 2021.
- [32] Konstantinidis IT, Groot Koerkamp B, Do RK, et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone[J]. *Cancer*, 2016,122(5):758 – 765.
- [33] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER G1): a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(8):658 – 667.
- [34] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer(BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019,20(5):663 – 673.
- [收稿日期 2022 – 02 – 07][本文编辑 吕文娟]

本文引用格式

张志浩,刘 锋.肝内胆管细胞癌外科治疗进展[J]. *中国临床新医学*,2022,15(2):100 – 104.