

文章编号:1005-2208(2015)01-0043-03

DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.01.13

肝内胆管细胞癌诊治策略

陈亚进, 商昌珍

【摘要】 肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)的生物学特性与肝细胞癌和肝外胆管癌存在显著差异,早期缺乏明显临床表现。因此,对合并高危因素的人群进行定期筛查,有助于ICC的早期诊断和及时治疗。现有ICC分期系统为预后评估提供了临床依据,但是在影响病人预后因素方面尚存在分歧,有待大规模前瞻性研究提供循证医学证据,进一步修订、完善分期系统。以手术为主的综合治疗是ICC的主流治疗模式,根治性切除和淋巴结清扫有助于提高疗效、改善病人预后,非手术治疗方法不断进展可使无法手术或术后复发ICC病人临床获益。

【关键词】 肝内胆管细胞癌;根治性切除;综合治疗;循证医学

中图分类号:R6 文献标志码:A

Diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma CHEN Ya-jin, SHANG

Chang-zhen. Department of Hepatobiliary Surgery, Sun Yat-sen memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: CHEN Ya-jin, E-mail: cyj0509@126.com

Abstract The worldwide incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) keeps increasing in recent years. The biological characteristics of ICC are significantly different from that of hepatocellular carcinoma (HCC) and extrahepatic cholangiocarcinoma, and often remains asymptomatic until an advanced stage. Thus, regular screening of the population with high risk factors is essential for early diagnosis and timely treatment of ICC. The current ICC staging systems provide helpful clinical references for the evaluation of prognosis, but there are still some argues about which impact factors should be included in the staging system. Therefore, large-scale prospective studies should be carried out so as to amend the current staging system. Multidisciplinary treatments mainly

with surgical resection are an optimal treatment method for ICC. Radical resection combined with lymphadenectomy may improve the prognosis of ICC patients. For those who have losen surgical treatment chance or suffered recurrent ICC, non-surgical treatment methods may also prolong the survival time of ICC patients.

Keywords intrahepatic cholangiocarcinoma; radical resection; multidisciplinary treatment; evidence-based medicine

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是指起源于二级胆管及其以上肝内胆管分支上皮细胞的恶性肿瘤。在肝脏原发恶性肿瘤中,ICC的发病率仅次于肝细胞癌,且呈现出逐年增高的趋势。由于ICC的发病机制和肿瘤特性既不同于肝细胞癌,又不同于肝外胆管癌,因此,2010年美国癌症联合委员会(The American Joint Committee on Cancer, AJCC)发布的第七版TNM分期系统正式将肝内胆管癌作为独立的肝胆系统肿瘤进行分期和研究^[1-2]。虽然近年来对于ICC的认识逐步深入,诊疗方面也取得了一定的进展,但是在ICC的生物学特性、早期诊断、分期和治疗方面尚存在一些值得思考的问题。

1 ICC的病因及生物学特性

尽管ICC属于较为少见的恶性肿瘤类型(约占消化系统恶性肿瘤的3%,肝脏恶性肿瘤的15%),但是有研究表明,过去30年间全球ICC发病率已经由0.32/10万上升到0.85/10万,增加了165%。目前已明确的ICC危险因素包括原发性硬化性胆管炎、先天性胆管结构异常、炎症性肠病、肝内胆管结石、寄生虫感染等。有文献报道显示,8%的原发性硬化性胆管炎病人在5年的随访期内进展为胆管癌;对于胆总管囊肿或Caroli病等先天性胆道系统解剖异常的病人,20岁以后的恶变风险为15%^[3]。在亚洲国家,肝内胆管结石、寄生虫病是引起ICC的主要危险因素。流行病学研究显示,长期肝内胆管结石并发ICC的发病率为3.6%~10.0%。我国和东南亚国家分别为华支睾吸虫和麝猫后睾吸虫感染高发区域,近8%~10%的寄生虫慢性感染者最终将发展为胆管癌。此外,慢性病毒性肝炎感染也已被证实是诱发ICC的高危因素。Zhou等^[4]关于317例ICC病人的临床报道显示,ICC病人的HBV感染率显著高于健康人群对照组。需要指出的是,虽然目前已明确众多ICC的危险

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院肝胆胰外科,广东广州 510120

通信作者:陈亚进, E-mail:cyj0509@126.com

因素,但事实上绝大多数ICC病人并未暴露于这些危险因素,所以ICC的具体发病机制仍须进一步阐明。

在肿瘤生长和侵袭转移方面,ICC可起源于肝内胆管上皮的任何部位,发病早期即可直接侵犯周围的肝实质和胆管,并沿胆管浸润性生长,同时还可通过侵犯周围血管向远处脏器组织转移。在合并有肝内胆管结石的病人中,肿瘤常沿包含结石的胆管系统生长和播散。对于晚期ICC病人,多数都有肝内肿瘤多发转移,淋巴结转移率高于肝细胞癌。ICC的大体形态分为肿块型、管周浸润型和导管内生长型。最为常见的为肿块型,占ICC的60%~80%;管周浸润型占15%~35%,可沿胆管系统和门静脉系统弥漫性浸润,从而导致胆管狭窄和周围胆管扩张;导管内生长型占8%~29%,多表现为乳头状、息肉状或颗粒状生长,沿胆管表浅蔓延^[5]。ICC的病理类型包括腺癌、腺鳞癌、鳞癌、黏液癌、印戒细胞癌等多种类型。其中腺癌是ICC最常见的病理类型,肿瘤组织呈管状或乳头状结构排列,常伴有不同程度的纤维间质。

2 ICC的早期诊断

与肝外胆管癌早中期即可出现黄疸等症状的特点不同,ICC在进展至晚期之前通常无明显临床症状。仅少数病人在肿瘤进展过程中出现乏力、消瘦、腹部隐痛等不适。所以,包括进展期ICC在内的病人多数难以及时发现,而是在影像学检查或肝功能出现异常时意外发现肝脏占位性病变。因此,早期诊断ICC对于提高疗效、改善病人预后具有重要的临床价值。

高危人群的筛查是实现早期诊断ICC的最重要途径。在发病年龄和性别方面,55~75岁为ICC的高发年龄段,近年来发病年龄有年轻化的趋势,男性的ICC发病率略低于女性(2:3)。所以,对于年龄>45岁,同时合并上述ICC高危因素的病人,应定期重点进行筛查。特别是长期肝内胆管结石、胆管炎症状反复发作,多年体内寄生虫感染病史或肝病背景的高危人群,更应该警惕恶变可能,定期进行相关实验室检查和影像学检查。

ICC缺乏特异性的肿瘤标记物。与甲胎蛋白(AFP)是肝细胞癌相对特异的标记物不同,消化系统肿瘤标记物包括AFP、癌胚抗原(CEA)、CA125对ICC均无特异性诊断意义。AFP在85%以上的肝细胞癌病人中明显升高,但是在95%的ICC病人中AFP<200 μg/L,CEA表达水平仅在15%的ICC病人体内>20 μg/L,5%的病人体内>100 μg/L^[6]。虽然CA19-9水平升高可见于高胆红素血症、慢性病毒性肝炎、肝内胆管结石、胆管炎以及其他多种恶性肿瘤的情况,但30%的ICC病人CA19-9水平>1000 kU/L,另有25%的病人在100~1000 kU/L之间,所以对合并ICC高危因素的人群应动态监测CA19-9变化水平^[1]。此外,另有研究显示,术前CA19-9水平>100kU/L是手术切除ICC后复发的独立危险因素^[7]。

影像学检查是诊断ICC并进行术前评估的重要手段。B超是初步诊断ICC的首选方法,具有诊断率高、无创经济

等优点。肿块型ICC通常显示为肝内回声稍高的声影,肿物边界呈不规则增厚,周围血管被挤压、推移。与原发性肝癌多为富血供型不同,ICC多在彩色多普勒超声下显示为乏血供型的表现。CT扫描在明确ICC有无肿瘤周围侵犯、淋巴结转移等方面优于B超。肿块型ICC在增强CT扫描时多表现为肿瘤边缘不规则环形强化,同时可有自肿瘤边缘延伸至肿瘤中央的条索样增强改变。近年来,高分辨率多排螺旋CT的应用,进一步增加了CT诊断ICC的准确率,同时显著缩短了检查所需时间,大大减少了病人检查期间的不适感并避免了呼吸尾影对成像的影响,提高了成像质量。此外,由于肝脏内部血管、胆管结构密布、复杂,所以术前明确肿瘤与血管、胆管解剖关系,对于指导手术方式和保证手术安全具有重要的意义。通过多排螺旋CT的血管成像重建功能,在进行肝脏三期扫描的同时,还可以通过三维重建有效的进行肿瘤和肝脏血管的重建,为定性、定位诊断提供全方面的帮助,从而为临床制定手术或其他治疗方案提供指导。磁共振(MRI)检查也是诊断ICC的常用影像手段,特别是在发现肝内小转移灶、淋巴结转移以及血管侵犯等方面具有一定优势。磁共振胆胰管成像(MRCP)可无创性的显示肝内胆管树全貌,肿瘤阻塞部位和范围,有助于ICC病灶的定位诊断。近年来新的MRI功能成像技术的不断应用,更进一步提高了ICC的检出率和诊断准确率,并可协助进行肿瘤分期和可切除性的评估。经内镜逆行性胰胆管造影(ERCP)虽然也可观察肝内外胆管树情况,但属于有创性检查,所以多在MRCP显示不清或不适合行MRCP检查时采用ERCP诊断ICC。除了上述常用的局部检查手段之外,PET-CT可用于判断有无腹腔区域淋巴结转移、腹膜转移或远处脏器转移。上述常用影像学检查技术,各有特点,优势互补,应结合具体实际综合运用,以充分发挥各种手段诊断ICC的优势。

3 ICC现有分期系统的评价

与其他类型消化系统肿瘤一样,ICC基于Tumor-Node-Metastasis进行分期。目前已有多个关于ICC的分期系统,较常使用的包括LCSGJ分期和AJCC/国际抗癌协会(Union for International Cancer Control, AJCC/UICC)分期。但是,上述ICC分期系统在具体内容及观点等方面仍未完全统一,主要分歧之一在于肿瘤大小是否应作为影响预后的独立危险因素列入分期系统。LCSGJ分期系统主张肿瘤直径>2 cm、肿瘤多发是影响ICC预后的独立危险因素,而第7版AJCC单独制定的ICC分期系统则认为肿瘤数量、血管侵犯、淋巴结转移和肝外直接扩散是影响预后的独立危险因素,肿瘤直径并不是影响预后的独立危险因素。此外,肿瘤标记物及肝功能指标也有望为筛选影响ICC预后的独立危险因素提供新思路。我国沈锋团队研究发现,AFP、CA19-9、GGT是影响ICC预后的独立危险因素,并结合肿瘤大小、数量、血管侵犯、淋巴结和肝外转移等因素建立了EHBH(Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital)ICC分期系统。初步研究结果显示,EHBH分期系统在预测ICC

术后病人总体生存和复发方面优于LCSGJ和AJCC分期系统^[8]。综上所述,将ICC由肝细胞癌和肝外胆管细胞癌独立出来进行独立分期和研究已成为必然趋势,目前常用的ICC分期系统仍需通过大规模的前瞻性临床研究进一步修订、完善,从而为预测ICC治疗预后提供更大的参考价值。

4 ICC的治疗模式

目前ICC的治疗多采用以手术切除为主的综合治疗模式。对于早期以及部分中期ICC病人,完成术前评估后需及时实施手术切除。近年来,得益于肝切除手术经验的不断积累和手术器械的迅速更新,ICC的手术切除率达到46%~75%^[9],同时ICC的外科手术疗效也取得了显著进展,病人术后3年存活率达到40%~50%^[6]。手术切除的主要目的是完整切除肿瘤(R0切除)、保留足够的肝脏,同时解除与胆道梗阻相关的所有症状,切除范围需根据肿瘤的部位、大小、是否发生局部转移等因素而决定。对于肝细胞癌的根治性切除,多选择以肝段为基本单位行单个肝段或联合肝段切除,保证切缘距离肿瘤1 cm。但是,由于ICC的侵袭性显著强于肝细胞癌。因此,ICC的外科切除多以肝叶为基本单位进行完整切除可能更为合理。常用手术方式包括肝叶切除、半肝切除、扩大半肝切除等术式,如肿瘤已侵犯肝脏内脉管分支(门静脉、胆管),必要时需同时行血管或胆管部分切除、重建。此外,对于部分合并肝硬化、肝功能不良或其它不适合行大块肝切除的病人,术中应实施肿瘤局部切除,以保留尽量多的剩余肝脏从而避免术后肝功能衰竭等并发症的发生。ICC手术中是否须行淋巴结清扫及清扫范围仍存在争议^[9]。有研究报道表明,淋巴结转移与预后紧密相关,所以建议在ICC术中常规进行肝脏周围淋巴结清扫;但是,另有研究显示,淋巴结清扫术并不能显著改善已发生淋巴结转移ICC病人的预后,所以不主张常规清扫淋巴结;较中立学者的观点是,在术前影像学评估怀疑有淋巴结转移或术中冰冻病理检查证实淋巴结转移时才进行淋巴结清扫^[10]。近年来更多报道倾向于,对于ICC病人常规行肝门区淋巴结清扫,并不会增加并发症发生率,但有助于降低术后肿瘤复发率^[3]。此外,肝移植治疗ICC也仍是一个有争议的问题^[11],有研究表明ICC病人接受肝移植后5年存活率不超过30%。所以,在器官资源紧缺的情况下,不应为ICC病人实施肝移植治疗;但是也有报道显示,肝移植术后联合其他辅助治疗措施有望延长ICC病人总生存期。

对于失去手术切除机会的中晚期ICC病人,如果不行非手术治疗,生存期仅为5~8个月^[11]。这类病人的治疗方式主要包括局部消融、肝动脉化疗栓塞、全身化疗、靶向治疗等。局部消融是治疗不可切除或复发性ICC的一种有效和安全的治療手段,主要适用于肿瘤直径较小(<5 cm)的ICC,而对于肿瘤直径较大或多发、复发性的ICC可选择肝动脉化疗栓塞缩小肿瘤体积。ICC对全身化疗药物敏感度低,所以目前尚无统一的标准化疗方案。现有临床研究显示,单用或联合应用吉西他滨、替吉奥(S-1)、顺铂可延长

无法手术ICC病人生存期,但相关研究结论仍需更多循证医学证据去证明。在ICC的靶向治疗方面,目前尚无特异性针对ICC的靶向药物。但是参与ICC发生的VEGR、EGFR、RAF激酶等多种受体已成为靶向治疗研究的目标。

5 结语

对合并ICC高危因素的人群进行定期筛查有助于早期诊断和及时治疗。现有分期系统在影响ICC预后因素方面尚存在分歧,有待大规模前瞻性研究提供循证医学证据并不断修订、完善现有分期系统。ICC的治疗应采取以手术为主的综合治疗模式,根治性切除和淋巴结清扫可延长病人生存期、改善预后,非手术治疗方法的不进展有望为ICC的保守治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] 国际肝胆胰学会中国分会,中华医学会外科学分会肝脏外科学组.胆管癌诊断与治疗—外科专家共识[J].中国实用外科杂志,2014,34(1):1-5.
- [2] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [3] Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Surg, 2014 Apr 9. doi: 10.1001/jamasurg.2013.5137. [Epub ahead of print]
- [4] Zhou H, Wang H, Zhou D, et al. Hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma may hold common disease process for carcinogenesis[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(6):1056-1061.
- [5] Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, et al. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept[J]. World J Hepatol, 2010, 2(12): 419-427.
- [6] Sulpice L, Rayar M, Boucher E, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: impact of genetic hemochromatosis on outcome and overall survival after surgical resection[J]. J Surg Res, 2013, 180(1):56-61.
- [7] Dhanasekaran R, Hemming AW, Zendejas I, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Oncol Rep, 2013, 29(4): 1259-1267.
- [8] 王毅州.肝内胆管癌的病因学研究及预后分期系统.上海:第二军医大学硕士学位论文,2011年.
- [9] 朱以佳,张培建.肝内胆管癌的诊治进展[J].国际外科学杂志,2013,40(4):268-271.
- [10] 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.
- [11] Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies[J]. J Am Coll Surg, 2013, 217(4): 736-750.

(2014-10-10收稿)