

《胆管癌诊断与治疗－外科专家共识》要点解读

胆管癌：肝内肝外 治疗有别

▲华中科技大学同济医学院附属同济医院肝胆胰外科研究所 黄志勇



黄志勇 教授

2015年1月，国际肝胆胰协会中国分会制定的《2013版胆管癌外科专家诊疗共识》在《临床肝胆病杂志》发表。该共识基于2010年，美国癌症联合会（AJCC）制定第七版肝脏肿瘤的TNM分期时，将肝内胆管癌自肝癌中划分出来，将胆管癌分为肝内胆管癌和肝外胆管癌两个部分。针对这一变化，制定新的适应我国国情的胆管癌诊疗共识具有重要意义。该共识在胆管癌危险因素、病理分型、肿瘤分期、诊断和治疗等方面提出了较为详细的初步指导意见。虽然共识仍有许多地方需要补充、完善，但其发布必将对规范和统一我国胆管癌的诊治起到积极的推动作用。

共识明确定义与分型

共识指出，胆管癌统指胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤。胆管癌发病原因仍不明确。高龄、胆管结石、原发性硬化型胆管炎、病毒性肝炎、肝硬化等均为胆管癌发病危险因素。

共识将胆管癌分为肝内胆管癌和肝外胆管癌，其中肝外胆管癌又分为肝门部胆管癌和远端胆管癌。肝内胆管癌和肝外胆管癌均以腺癌最为常见。因肿瘤部位及大小不同，临床

表现并不完全一致。肝门部或肝外胆管癌患者多出现黄疸；肝内胆管癌患者早期通常无特殊临床表现，随着病情进展，可出现腹部不适、腹痛、乏力、恶心等症状，黄疸较少见。

影像学检查是主要诊断手段

影像学检查 是目前胆管癌的主要诊断手段。超声、CT、MRI、超声内镜等都有助于胆管癌定位、定性诊断及肿瘤分期。超声是诊断胆管癌的首选方法，能鉴别结石和肿块、判断胆管周围组织及门静脉是否受到侵犯；高分辨率螺旋CT能显示肝内胆管细胞癌的特有征象、扩张的胆管和肿大的淋巴结，但对胆管癌的范围判断通常不够理想；MRI是诊断胆管癌的最佳方法，能显示肝脏和胆管的解剖和肿瘤范围，判断是否有淋巴结转移及血管侵犯。对于远端肝外胆管癌，内镜超声能更好观察肿瘤、局部淋巴结及血管受累情况，并可引导细针对病灶行穿刺活检。

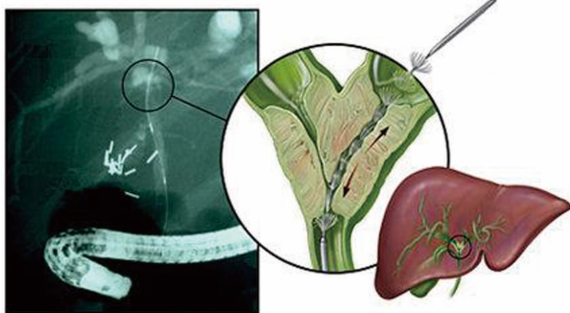
血液检查 主要包括

肝功能检查及肿瘤标志物。胆道梗阻时，总胆红素及直接胆红素水平、碱性磷酸酶可显著升高。但至今尚无特异性肿瘤标志物，血清糖类抗原CA19-9、CA-125和癌胚抗原均有一定诊断价值。

病理学诊断 对规划临床治疗十分重要。对于肿瘤可根治性切除患者，由于活检有引起肿瘤种植的风险，因此不推荐术前穿刺活检。术后病理诊断

报告应包括组织学类型和分级、微血管侵犯、肝内卫星灶、手术切缘、淋巴结转移、神经组织侵犯等重要信息，为判断预后及制定个体化术后治疗方案提供依据。

胆管癌分期采用AJCC第七版TNM分期，即将胆管癌按肝内胆管癌、肝门部胆管癌及远端胆管癌3个不同类别肿瘤分别进行分期。对于肝门部胆管癌临床分型，采用Bismuth-Corlette分型。



手术切除是最有效治疗手段

手术切除是治疗胆管癌最有效的手段，只要患者全身情况能耐受手术、无远处转移，均应积极争取根治性切除。胆管癌外科治疗的术式及术前术后的处理方法，如术前胆道引流、术前门静脉栓塞、肝切除范围、淋巴结清扫范围、手术前后辅助化疗的作用及肝移植治疗胆管癌的价值等，目前临床仍存在一些争议。原则上，肝内胆管癌应行解剖性肝切除，并切除受侵犯的血管或脏器，根据术中情况或淋巴结快速活检结果决定淋巴结清扫范围；肝门部胆管癌，应根据Bismuth-Corlette分型确定肝切除范围；远端胆管癌，应行单纯胆管切除或胰十二指肠切除术及淋巴结清扫。

传统观点认为，胆管癌患者接受肝移植术后复发率高、长期生存率低。近年研究表明，术前新辅助化疗可显著提高肝移植术后长期生存率，使患者5年无瘤生存率达65%。因此，在配合术前放化疗前提下，肝移植可作为胆管癌治疗手段之一。

鉴于胆管癌术后复发率高的情况，共识提出了胆管癌术后随访及治疗措施的建议。对于术后病检为切缘阳性或有局部病灶残余患者，术后需采用射频消融、微波固化或吉西他滨联合铂类药物等化疗方案治疗，每2~3个月行1次影像学评估，至少持续2年；对于根治性切除患者，术后无需特殊治疗，2年内定期复查。

对于不符合根治性切除标准的胆管癌患者，共识不支持行姑息性切除。肿瘤不能切除者，可置入胆道支架、经皮胆道引流或外科搭桥内引流，缓解胆道梗阻症状。外科搭桥内引流术并不优于支架置入。既往认为，传统化疗对胆管癌治疗价值不大；而近年研究表明，对不能手术切除或伴有转移的进展期胆管癌患者行吉西他滨联合铂类药物和（或）替吉奥治疗后，可使肿瘤降期获得手术切除的机会或延长晚期患者生存期。但目前尚无证据表明，常规放疗对无法行手术切除患者有明显疗效。

他汀真能减少肿瘤患者死亡？

专家认为，长期使用他汀类药物甚至会致癌

▲本报记者 王坤

2015年1月，瑞典、土耳其研究者相继发表文章，质疑他汀可使肿瘤患者获益的结论（JCO. 2015年1月20日在线版）。但他汀类药物的神奇功效或许你已早有耳闻，从治疗血脂异常、预防心血管病“白手起家”，到可减少气道炎症、Graves病并发症、老年痴呆症，他汀类药物所涉及的治疗领域越来越广，而其在肿瘤领域的潜力看起来更是无可限量。从2008年至今，不断有研究提示，他汀类药物对前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌、肝癌、肾癌患者病情有所助益，可减少肿瘤死亡和复发风险。他汀如今的功效恐怕会让40年前发现它的研究者也惊讶不已。

带着诺贝尔光环诞生的“奇迹”

1978年，研究者从土壤的曲霉素中提取到他汀家族的一位成员——洛伐他汀，随后发现其降低胆固醇的药理作用，并因此获得了1985年诺贝尔医学奖。由此可见，他汀类药物是顶着光环诞生的。他汀即羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂，而这种还原酶正是人体胆固醇合成的必需物质，他汀通过妨

碍还原酶工作减少胆固醇生成，从而治疗高脂血症。

他汀为什么又会对肿瘤有效呢？这是因为每种化学物质都并非只有单一的功​​效，他汀除了可以减少胆固醇合成外，研究者随后又发现他汀还有抑制炎症反应和肿瘤细胞增长的功能，从而防止肿瘤组织的发展和转移。

2012年，丹麦一项

长期、大型人口研究就发现，与从未使用过他汀类药物的患者相比，使用者的肿瘤死亡率显著减少（N Engl J Med. 2012;367:1792）。2014年，英国一项以人口为基础的队列研究也显示，在诊断为结直肠癌后，患者使用他汀类药物与生存时间延长密切相关（J Clin Oncol. 2014;32:3177）。

亦是导致肿瘤患者死亡的“原因”

可见，他汀真的能减少肿瘤患者死亡率。但事实果真如此吗？一些研究者对他汀的神奇疗效并不认同。

瑞典独立研究者Uffe Ravnskov表示，与其说肿瘤死亡率与他汀治疗相关，不如说是与血脂值相关性更大，而且血脂降得越低，患者死亡风险越大。日本一项入组4.7万例患者的研究发现，将总胆固醇降至<160 mg/dl时，患者肿瘤死亡率是血脂正常甚至偏高者的3倍。

这让很多人大吃一惊，但Ravnskov指出，除此之外，还有不少证据均支持

他汀可引起肿瘤患者死亡。包括他汀在内的几种降低胆固醇药物相关研究发现，其人体正常治疗剂量用于动物时会成为致癌物质；接受血脂治疗组患者比对照组发生乳腺癌、皮肤癌等的风险更大。同时，有研究观察到，肿瘤患者使用他汀的频率恰恰更高。

“其实真正的致癌原因并非他汀本身，而是药物降脂带来的不良反应。”Ravnskov解释，人体内的脂蛋白，特别是他汀针对低密度脂蛋白胆固醇是参与人体免疫系统调节的一员，具有结合和灭活各种微生物及其有毒产

物的功能。而这些微生物中的某些成员就是导致肿瘤发生的原因之一，但他汀却在降脂的同时削弱了脂蛋白的这种调节功能，从而导致肿瘤发生。

看来，他汀使肿瘤患者获益的结论要再做商榷了。实际上，伴随着他汀越来越多功效被发现，其不良反应事件的发生也在增加。研究者指出，“不要高估他汀类药物的功效。”他汀并非无所不能。制药企业如果希望让医生处方更多他汀类药物，恐怕还需要更多耐心，得出长期、充分的研究数据。