

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.043

胆管癌的诊疗现状*

盖大伟¹ 宋明芮² 刘涛¹ 焦作义¹ 李玉民^{1,Δ}

(1 兰州大学第二医院 甘肃省消化系肿瘤重点实验室 甘肃 兰州 730030; 2 兰州大学基础医学院 甘肃 兰州 730030)

摘要:胆管癌是一类高度威胁人类健康的消化道恶性肿瘤,近年来,其全球发病率、死亡率显著增加。但由于发病隐匿而无法早期确诊,病因不明,治疗手段有限,有效的根治性切除率很低,并且术后肿瘤的复发率高,目前在治疗上仍是一个巨大的挑战。随着人们对其生物学特性的深入研究及诊断技术的进步,越来越多新的诊断、治疗方法被应用,人们对胆管癌的治疗理念也在不断的更新。

关键词:胆管癌;诊断;治疗;肝移植;生物治疗

中图分类号:R735.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)02-368-05

The Diagnosis and Treatment Status of Cholangiocarcinoma*

GAI Da-wei¹, SONG Ming-rui², LIU Tao¹, JIAO Zuo-yi¹, LI Yu-min^{1,Δ}

(1 the Second Clinical Medical College of Lanzhou University, the key laboratory of digestive system tumors in Gansu Province, Lanzhou, Gansu, 730030, China; 2 the School of Basic Medicine of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730030, China)

ABSTRACT: Cholangiocarcinoma is a serious threat to human health of digestive tract malignant tumor. In recent years, the global incidence and mortality rate increased significantly, but as a result of the hidden, unknown etiology, limited treatment method, low effective radical resection rate, and high postoperative tumor recurrence rate, the treatment is still a great challenge. Along with the biological characteristics of the deep research and diagnostic technology progress, more and more new diagnosis, and treatment methods are applied, the treatment concept is also under constant updates.

Key words: Cholangiocarcinoma; Diagnosis; Treatment; Liver transplantation; Biological therapy

Chinese Library Classification (CLC): R735.8 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)02-368-05

前言

胆管癌是一类高度威胁人类健康的消化道恶性肿瘤,据全球范围的流行病学调查显示^[1],其发病率男:女约为1.5:1,好发于50-70岁之间,发病率和死亡率均呈快速增长趋势。绝大部分患者就诊时已发生肿瘤远处转移,目前认为治疗有效的根治性手术切除率较低,病人的总生存期在近几年来并未得到明显改善。胆管癌的病因目前尚不清楚,缺少敏感的早期诊断标志物,对放、化疗不敏感,根治性手术后5年生存率也仅为20%-40%,这些都是造成胆管癌患者预后差的原因^[2]。随着对胆管癌分子生物学研究的进一步深入,我们期望能在分子水平上及细胞微环境方面发现其潜在的预防和治疗方向,本文将就近年来胆管癌的诊断及治疗上的进展做一综述。

1 分类、分型及分期

目前对于胆管癌的分类尚缺乏统一标准,根据解剖部位大致可分为肝外胆管癌和肝内胆管癌。肝外胆管癌按Longmire分类法分为:上段胆管癌(肿瘤位于肝总管与胆囊管汇合部以

上);中段胆管癌(肿瘤位于胆囊管开口以下至胰腺上缘);下段胆管癌(肿瘤位于胰腺内胆管至进入十二指肠壁之前部分),这其中以上段胆管癌发病率最高^[3]。肝门部胆管癌按Bismuth分型分为四型:肿瘤位于肝总管,未侵犯左右肝管汇合部为I型;侵犯汇合部为II型;已经侵犯右肝管为IIIa型;已经侵犯左肝管为IIIb型;同时侵犯左右肝管为IV型。从病理学角度讲,大块胆管癌组织可分为乳头型、结节型、弥漫型和硬化型。American Joint Committee on Cancer(AJCC,美国癌症联合委员会)将胆管癌TNM分期分为:0期,IA期,IB期,IIA期,IIB期,III期,IV期,其主要依据是肿瘤的淋巴转移及浸润深度,常需术中才能判断,因而指导手术方式的意义有限^[4]。

2 诊断

2.1 临床表现

胆管癌没有特异性的临床表现,多表现为乏力、恶心及右上腹部不适等非特异性的症状^[5]。部分肝脏代偿功能好的患者往往是在体检中意外发现肝脏占位性病变,梗阻性黄疸是肝外胆管癌或肝门部胆管癌的最常见症状,绝大部分患者可出现进

* 基金项目:兰州大学中央高校基本科研业务费专项基金(lzujbky-2013-139);

西北高原地区高发恶性肿瘤发生的环境与遗传机理研究(lzujbky-2013-m04)

作者简介:盖大伟(1986-),男,硕士研究生,住院医师,主要从事消化系统肿瘤研究,电话:18298417580, E-mail: gaidawei@126.com

Δ 通讯作者:李玉民, E-mail: liym@lzu.edu.cn

(收稿日期:2014-05-27 接受日期:2014-06-22)

行性无痛性黄疸,此时若伴有腹痛、瘙痒和体重减轻往往预示疾病已进展至晚期。约 1/3 的患者可出现胆道感染症状,部分患者伴大便变白、肝大、胆囊肿大,有些患者可能因偶然触及上腹部包块而就诊^[6]。据研究,对于长期存在胆管结石的患者,原有腹痛、上腹部不适、胆管炎等表现,近期出现疼痛规律发生变化或者原有症状加重或者原来无症状的患者近期出现上述临床表现,应高度怀疑发生恶变的可能^[1]。

2.2 实验室检查

常规实验室检查像肝功测定等对胆管癌的诊断意义不大,部分患者或可发现尿胆红素阳性,伴血清总胆红素和直接胆红素升高,碱性磷酸酶与 γ -谷氨酰转肽酶升高可能是肿瘤引起胆管局部引流障碍的反映。胆汁中淀粉酶低水平支持恶性肿瘤的诊断,CA19-9 有一定的诊断价值,曾一度被用于评价胆管癌的疗效及判断肿瘤是否复发,然其升高也出现在某些细菌性胆管炎、某些妇科或消化系肿瘤,因而制约了其进一步利用^[7]。其他肿瘤标志物如:CA50、CA125、CEA、CA195、细胞角蛋白 19 片段等均已用于临床诊断,但特异性及敏感性均不理想,目前仍需进一步研究。

2.3 影像学检查

2.3.1 B 超 B 超可以初步了解梗阻所在的部位及梗阻性质等,目前以较高的性价比,被公认是梗黄首选的检查方法。胆管癌的超声表现因肿瘤的生长方式不同而表现各异:超声表现为管壁不均匀增厚,管腔扩张或狭窄的胆管远端突然出现截断征象是沿管壁浸润生长的肿瘤声像图表现,其周围常伴致密不均匀的强回声斑点,边界模糊;突入胆管腔内的肿瘤常呈乳头或团块状,边缘不规则,多为强回声,少数表现为低回声,出现局部管壁增厚,连续性中断,与肿块间无明确分界。通常 B 超下,肝内胆管扩张,胆囊多呈空虚态是上段胆管癌的表现;因管腔被堵塞或者狭窄导致胆囊增大,胆道扩张的状态多是中、下段胆管癌的表现。肿块的内部及周边在 B 超下多显示有稀疏血流或者完全没有血流影像^[8],通过 B 超观察病变胆管壁的连续性、形态表现及与相邻器官如:肝脏、胰腺、胆囊等的关系,可为临床手术治疗和评估预后提供客观的影像学依据。

2.3.2 CT CT 能够清楚显示胆管梗阻所在的部位,梗阻远端胆管扩张情况及扩张的程度,能清晰地显示肿块的形态、大小、边界及肿瘤内部结构、胆管壁的形态、厚度、出现梗阻部位的管腔形态,以及肿瘤外侵的程度,与周围结构的解剖关系等^[9]。增强扫描能够对增厚的胆管壁进行测量并观察受累胆管以及邻近器官的侵犯情况,并能显示肝门区、腹膜后等部位的淋巴结是否发生转移。中、下段胆管癌的 CT 表现常为上段胆总管扩张,胆囊肿大,胆管壁或可表现为狭窄、梗阻、不规则增厚等,肿瘤强化可被增强 CT 发现。CT 检查易发现肝内胆管扩张以及肝门部胆管癌,增强 CT 扫描更可了解门静脉系统、肝门周围以及肝动脉的受累情况,指导术前手术方案的拟定^[10]。

2.3.3 PTC 或 ERCP PTC 可显示肝内胆管的变异情况,也可明确显示肿瘤所在的部位及梗阻以上肝胆管扩张的程度,对肿瘤范围的判定,鉴别胆道狭窄的良、恶性,甚至对指导肿瘤的治疗均发挥着极其重要的作用^[11]。镜下可见恶性胆道病变发红的粘膜,乳头状或结节状的隆起,绝大多数能观察到新生的呈弯

曲状生长的肿瘤血管。晚期胆管癌患者绝大多数失去手术治疗的时机,临床上为达到姑息性减黄、延长病人生命的目的多通过经皮经肝胆管引流术(PTCD)进行内外引流。ERCP 与单纯 PTC 仅能了解近端梗阻的情况不同,它能较清楚的显示整个肝外胆管的情况,查看管腔是否有扩张、受压、狭窄及充盈缺损等异常改变^[12]。临床上目前行 PTC 或 ERCP 的同时可取胆汁标本或刷取细胞行脱落细胞学检查,也可同时放置支架,为术中探查提供标记。但 PTC 及 ERCP 只能显示管腔内情况,无法了解肿瘤向外浸润的深度及管壁内情况,且是有创检查,PTC 可引起胆管炎、胆漏甚至胆道出血等并发症,而 ERCP 则可引起逆行胆道感染或者胰腺炎,这些或许是制约其二者在胆管癌的诊断上进一步应用的主要原因。随着影像诊断技术的发展,在诊断胆管癌方面已逐渐被 MRI 和 MRCP 所取代^[13]。

2.3.4 MRI(核磁共振成像)和 MRCP(磁共振胰胆管造影) MRI 和 MRCP 均为无创性诊断方法,具有无放射性,扫描时间短且易被病人及家属接受等优点。MRI 具有多方位、多参数、任意方位成像的优势,图像对比度较好,对软组织的分辨率高,能无创性显示肿瘤阻塞部位、病变范围及肝内胆道全貌,在显示肿瘤本身及周围组织方面较 CT 优势更显著^[13]。肝门部胆管癌行 MRCP 检查多表现为左右肝管汇合处中断、充盈缺损,多伴有肝内胆道不规则扩张。MR 三维容积插入法屏气检查^[14](3D V-IBE)是近年来被应用于临床或可提高早期肝门部胆管癌检出率的一种检查手段,通过对其重建图像分析,我们可以清楚了解肝动脉、门静脉的走行以及二级以上的分支血管情况,肿瘤对管腔的浸润、破坏情况,并能清晰显示其与毗邻组织及肝门部的关系,在对早期肝门部胆管癌的隐匿性病变、胆管内的浸润性病变的诊断方面优于 MRI 和 MRCP。

2.3.5 PET/CT(正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像仪) PET/CT 在肿瘤的诊断方面可用于估计肿瘤细胞的代谢,有助于发现早期、隐匿病灶。由于胆管癌细胞与肝细胞内磷酸化^[18F]氟-2-脱氧-D 葡萄糖(^{18F}-FDG)的程度不同, PET/CT 通过发现该葡萄糖多聚体在胆管癌细胞中形成的累积热点及信号背景的增强等特征进行病灶诊断^[15]。临床上,我们可以通过鉴别 ^{18F}-FDG 的吸收值了解肿瘤的性质、恶性程度,并能协助制订合适的治疗方案,评估放、化疗效果及预后等。随着该项技术的应用及发展, PET/CT 对胆管癌在影像学上的诊断、定位和转移均有了很大提高^[16],当然,检查费用比较昂贵或许成为制约它临床应用的一个方面。

2.3.6 其他 数字化影像分析(DIA)和原位杂交荧光测定(FISH)是近年来出现的诊断方法,通过 ERCP 以抽吸或细胞刷收集标本,对细胞非整倍体和染色体畸变给予检查,为诊断提供了新的方向^[17]。光学结合断层扫描^[18](optical coherence tomography)可获得胆管树形结构,它分辨率高,可清晰显示胆管上皮及上皮下结构如腺体、血管和肝实质,能区别胆道良、恶性狭窄并可对伴有原发性胆管硬化的胆管癌患者做出及早诊断。基于螺旋 CT(MRI 及 MRCP)的三维胆管、血管重建技术在临床上正被日益应用广泛,对制定手术方案有极大的帮助。

3 治疗

3.1 手术治疗

外科手术是当前治愈胆管癌的最根本办法^[9]。术前肿瘤分期情况,术者的操作技术水平,病人对手术的耐受能力等是决定手术治疗方法 and 预后的重要因素。目前临床主张依据癌灶存在的部位及患者肝功能情况决定采取不同的术式,现有临床研究提倡术前肿瘤分期,对侵入性肿瘤行完全肝门和肝脏切除的可行性以及患者的全身情况进行评估,只要存在手术的可能,都应进行外科治疗^[20]。另有专家认为,术前腹腔镜检查可发现 25% -30% 原先判断可切除的患者而不能切除,至于是否常规应用于临床目前尚无定论。但我们不得不承认就绝大多数患者而言,发现肿瘤时已是晚期,瘤体大,部分患者已出现邻近器官转移,局部手术处理复杂,富有挑战性,术后复发率较高,治愈的案例极少,手术治疗的效果并不如我们想象中的完美。

3.1.1 肝内胆管癌(ICC) ICC 可根据病变部位、范围、与重要血管的毗邻关系设计手术预案,视情况行肝叶切除术,甚至半肝切除术、扩大半肝切除术^[21]。肿瘤根治性切除的患者平均生存期为 25 个月左右,1 年生存期约为 87%,3 年生存率约为 50%;肿瘤姑息性切除和单纯姑息性引流平均生存期均为 10 个月左右,1 年生存率约为 30%,3 年生存率约为 0%。胆管内生型 ICC 以乳头状腺癌为主,多生长缓慢,宜行规则肝段(叶)切除,切除率高,同时视情况行肝十二指肠韧带内淋巴结清扫。对于管周浸润型及包块型,鉴于其特异的生物学特性,应广泛行肝叶、肝外胆管切除并清扫肝外淋巴结,尽量做到肝门部骨骼化清扫^[22]。对无法根治的 ICC 患者,可考虑行肿瘤姑息性切除;对于肿瘤无法切除者,术中行胆道内/外引流术常可以缓解症状,延长患者生存期。

3.1.2 肝门部胆管癌(Klatskin 肿瘤) Klatskin 肿瘤是胆管癌治疗的重点及难点。手术治疗是 Klatskin 肿瘤最有效的治疗方法,治疗的关键则在于手术切除的彻底性^[23],要做到根治性切除要求病理学证实达到手术切缘或其他部位无癌组织残留^[24](R0 切除)。依据切缘是否有癌细胞残留,可将手术治疗分为 R0 切除、R1 切除(切缘镜下可见癌细胞)、R2 切除(切缘肉眼可见癌细胞)。在生存率方面,R0 切除较 R1 或 R2 切除有明显优势,肿瘤原发灶尽可能多的切除能提高根治性切除率,并能显著延长患者的生存时间^[25]。术中切除组织行快速冰冻切片检查可尽可能做到 R0 切除,其敏感性和特异性均较好^[25]。至于淋巴结清扫方面,日本学者多主张常规进行,而欧美学者则不赞成^[26]。Shimada 等^[27]研究显示,术中是否进行淋巴结清扫,在生存率和复发率上基本没有差异,多数 Klatskin 肿瘤患者发现时已属晚期,失去手术最佳时机,手术切除率低,术后并发症以及死亡率高,预后极差。

Klatskin 肿瘤根治性切除要求切缘无癌至少要 5 mm 以上,按 Bismuth 分型各型切除的具体方法是不同的^[28]。I 型及 II 型可行肝外胆道切除加做胆囊的切除,行局部淋巴结清扫后做胆肠 Roux-en-Y 吻合术以重建胆道。Ikeyama 等^[29]早期报道认为 I 型及 II 型 Klatskin 肿瘤患者应根据肿瘤的病理类型来选择手术切除方式:若为乳头状癌可不行局部肝切除,若为结节型或浸润型应同时行肝切除。III 型应在 I 型及 II 型切除的基础上行左(IIIb)或右半肝(IIIa)切除,IV 型应在上述基础上行扩大肝左三叶或右三叶切除术。Klatskin 肿瘤局部浸润生长常导致

尾状叶受累犯,是肿瘤残留及复发的最常见部位。Dinant 等^[30]研究认为在不增加患者死亡率的前提下行肝尾状叶切除可显著提高 R0 切除率并改善预后,当然,术中应注意切除所引发的不可控制的大出血。

Klatskin 肿瘤若合并门静脉及左肝叶受侵犯,将癌灶整块切除可显著提高患者的根治性切除率。有研究^[31]报道,当肝切除量 $\geq$ 肝实质总量的 4/5 时,术前行门静脉患侧分支栓塞术(PVE),可使患肝在一定程度上萎缩的同时使健肝代偿性增生,在降低术后肝功能衰竭发生率的同时提高了 R0 切除率,患者的死亡率也显著下降。术中肝十二指肠韧带"骨骼化"的范围从胰腺上缘至肝门,要同时切除门静脉及肝动脉外的所有淋巴、胆管及神经等组织。目前多将肠系膜上、腹腔干及腹主动脉旁淋巴结视为远处转移,至于淋巴结清扫目前缺乏统一标准^[32]。随着近年来外科技术的发展,血管侵犯已不再是 Klatskin 肿瘤手术切除的绝对禁忌症,国外有报道显示行肝动脉切除术后重建者胆道并发症发生率较未重建者减少 80%,这提示重建动脉有助于减少术后并发症的发生率。总体来说,联合肝叶切除及血管切除(包括门静脉及肝动脉)和重建被临床上越来越多地用来治疗 Klatskin 肿瘤,并可显著提高其根治性切除率^[33]。

3.1.3 胆管中 1/3 段癌 胆管中 1/3 段癌是指位于胆囊管汇合口至胆管的胰腺上段的肿瘤,手术切缘应距肿瘤 5 mm 以上,术中冰冻切片无癌残余,行淋巴结清扫,肝十二指肠韧带"骨骼化",再行肝门部胆管空肠 Roux-en-Y 吻合^[21,33]。有学者认为此段肿瘤恶性程度高,且发展迅速,根治性切除应做到包括胆总管、胆囊、胰头和十二指肠的广泛切除,并行肝十二指肠韧带的"骨骼化",具体应行个体化分析治疗,不可以偏概全。

3.1.4 胆管下 1/3 段癌 据国外报道,胆管下 1/3 段癌的手术切除率为 22%-95%,根治性切除术后 5 年生存率约为 20%。过去认为其治疗原则同壶腹部癌,行扩大胰十二指肠切除术,目前对此尚存在争议,因该手术创伤大,术后并发症发生率及死亡率均很高,但该手术或许能为耐受该手术的患者提供相对长期生存的机会^[21,33],因其提高了肿瘤的 R0 切除率。近年来有人提倡如胆管癌患者无幽门上、下组淋巴结转移,可行保留幽门的胰十二指肠切除术^[34](PPPD)。另外,此段癌易沿神经转移,最易侵犯胰周腹腔神经丛,为达到根治的目的,需要同时切除腹腔神经丛并行相关淋巴结清扫^[30]。

3.2 放射治疗和化学药物治疗

放射治疗是晚期胆管癌患者治疗的一种辅助疗法,其作用尚不能肯定,目前主要适用于肿瘤完全或未完全切除术后、姑息疗法后、减黄术后及肿瘤复发的病人,但也有报告认为放射治疗可防止和减少某些根治性切除癌灶后患者的局部复发^[35,36]。近期有回顾性研究数据显示术后放疗对胆管癌的治疗有一定帮助,胆管癌患者的生存率在手术切除联合辅助放射治疗后有一定的改善。

化学药物治疗同样是胆管癌治疗中的一种辅助疗法,多与放疗同时应用,目前仍缺少系统研究和有效的化疗方案。临床上针对胆道恶性肿瘤化疗基本以吉西他滨(Gemcitabine, GEM)和 5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的两大类方案,5-FU 是最常用的化疗药物,但单一使用的效果不令人满意^[37]。GEM 在胆道恶性

肿瘤化疗中也有个别疗效相对较好的报道^[39],是目前相对有效的化疗药,但 GEM 的耐药性或许是导致其疗效不佳的主要原因。另外,近年来有研究证实索拉非尼存在着显著抑制胆管癌生长和延长患者生存率的作用^[39]。

3.3 肝移植

肝移植治疗胆管癌是近年来新兴的治疗手段^[40],主要适用于肝切除后潜在肝衰竭风险或不能手术切除的患者的一种紧急治疗。目前对于肝移植治疗 ICC 尚有争议,Meyer^[41]等分析了 200 多例 ICC 施行肝移植患者的复发率、生存率,发现肝移植是治疗早期 ICC 的有效手段。针对 Klatskin 肿瘤的一种治疗方式是全肝切除后原位肝移植,胆道重建,行胆总管与空肠 Roux-en-Y 吻合,并最大限度切除患者的近端胆管以防复发,但此术式目前尚存争议^[42]。Iwatsuki 等^[43]提出的 Klatskin 肿瘤肝移植术的适应症为:拟行 R0 切除但因肿瘤中心型浸润生长而无法切除者;已确诊为 II 期患者,开腹探查无法切除者;手术后肿瘤肝内局部复发者。当然,其相应的禁忌证为:可首选手术或放、化疗的患者;存在不可控制感染的患者;肝内、外有转移灶的患者;5 年内有患恶性肿瘤病史者。目前,移植联合新辅助治疗的效果是否优于手术切除,肝移植的疗效评价,如何确切评估患者肿瘤的累及范围,如何预防新辅助放、化疗晚期血管并发症等问题仍需继续探讨^[44]。

3.4 生物治疗

近年来,随着对胆管癌分子机制的深入认识,人们开始从基因水平探索其发病的机制及治疗方案^[45]。生物治疗的基本原理是将某种特定的目的基因利用基因技术抑制表达或者将其转移至患者体内,使其表达产物发挥生物学作用,进而纠正或治疗某些基因异常所致的疾病^[46]。

目前研究发现,胆管癌发生、发展的生物学机制有:a.细胞生长因子及信号通路的调节:如 PI3K 和 MEK/ERK, COX2/PgE2^[47]和多受体通路的激活 erb-2 和 HGF/c-MET 的活化及过表达;b.末端转移酶:人端粒酶逆转录酶活跃反映早期胆管癌的发生与发展;c. DNA 修复酶的基因多态性;d. 原癌基因的激活,抑癌基因 p16、p53 等的失活;e.细胞周期调节异常;f.诱导肿瘤细胞凋亡的基因如 Bcl-2、COX-2 等的降低;g.肿瘤血管增生和结缔组织形成:VEGF^[48]等;h.转移和侵袭:β-连环蛋白的降低和上皮细胞钙粘蛋白^[49]。由于胆管癌的发生、发展涉及多个信号分子的交互作用,目前对胆管癌的生物治疗大多仍处于体外实验阶段,仅有极少数涉及体内试验。从基础研究到临床应用仍需要经历漫长的道路,我们期待早日发现胆管癌生物治疗的方法。

3.5 姑息性治疗

胆管癌的直接致死原因主要为梗阻性黄疸、胆道感染、脓毒血症以及由此引发的多脏器功能衰竭等。因此,如何控制黄疸,预防感染、保护肝细胞正常功能及改善由黄疸所引起的全身各脏器损害,是提高胆管癌外科治疗效果的主要方面^[1,20]。理想的姑息性胆道减压对于胆管癌治疗是有效的,远端不可手术切除的恶性胆道梗阻患者常在内镜下做逆行胆管引流,肿瘤晚期的患者可选择经电子胃十二指肠镜或经皮胆道内植入支架进行引流,减缓肝功能以及全身多脏器功能的损害,尽可能的

提高患者生活质量,以期提供机会给其他辅助治疗手段^[21,35]。至于引流方式是选择手术还是非手术的方法目前没有统一意见,但有研究显示前者比后者效果要差^[30]。光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是一种新兴的姑息性疗法,特定的光敏药物经静脉注射后优先聚集于肿瘤细胞中,具有特定波长的光敏剂会选择性地在肿瘤组织中发生反应,进而起到杀死肿瘤细胞的作用。研究表明,胆道内支架植入术与 PDT 相结合会起到与不完全手术切除(R1 或 R2)相似的效果,对于某些晚期、不可切除的胆管癌患者,PDT 不失为首选且安全有效的治疗手段。

综上所述,胆管癌的发病率近年来有快速上升的趋势,由于缺乏敏感的实验室及影像学检查,多数患者发现时已至晚期,加上其特有的解剖特点及生物学特性,且对其发病机制的研究尚不够深入,单纯外科手术也不能达到治疗大多数患者的目的。要提高胆管癌的诊疗水平,临床上应积极探讨、创新手术方式,减少手术死亡率及相关并发症,探索新的放疗、化疗及联合治疗方案,最大限度的延长患者生存率,提高患者生活质量。与此同时,我们必须加强对胆管癌的基础研究,深入探讨它的发病机制、侵袭、转移机制,尽早确定对它敏感的肿瘤标志物以期提高早期诊断率,结合目前临床上有效果的化疗药物进行相关研究,以期尽早发现特异性的靶向药物进行治疗。基础研究与临床研究共同进行,更详细的了解胆管癌的生物学及流行病学特性,强调并重视对其的综合治疗,探讨改善患者生活质量,延长其生存期的治疗手段,积累临床诊断与治疗的经验,以期对胆管癌的早发现、早诊断、早治疗提供依据。

参考文献(References)

- [1] Charbel H, Al-Kawas F H. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(2): 182-187
- [2] Fabris L, Alvaro D. The prognosis of perihilar cholangiocarcinoma after radical treatments[J]. Hepatology, 2012, 56(3): 800-802
- [3] Hirano S, Kondo S, Tanaka E, et al. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(4): 455-462
- [4] Farges O, Fuks D, Le Treut Y P, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group[J]. Cancer, 2011, 117(10): 2170-2177
- [5] Charbel H, Al-Kawas F H. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(2): 182-187
- [6] Gatto M, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: risk factors and clinical presentation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4): 363-367
- [7] Li C, Wang W, Ding H, et al. Value of contrast-enhanced sonography in the diagnosis of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Clin Ultrasound, 2011, 39(8): 447-453
- [8] Foley W D, Quiroz F A. The role of sonography in imaging of the biliary tract[J]. Ultrasound Q, 2007, 23(2): 123-135
- [9] Matsusaki S, Kikuyama M, Kawakami H, et al. Clinical features and CT findings in the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma [J]. Nihon Shokakibyo Gakkai

- Zasshi, 2013, 110(4): 615-621
- [10] Cameron K, Golan S, Simpson W, et al. Recurrent pancreatic carcinoma and cholangiocarcinoma: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) [J]. *Abdom Imaging*, 2011, 36(4): 463-471
- [11] Cannon R M, Brock G, Buell J F. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability [J]. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(2): 142-149
- [12] Cappell M S, Killeen T C, Jury R. Common bile duct carcinoid mimicking the clinical, EUS, and ERCP findings of cholangiocarcinoma: a rare but potentially curable cause of obstructive jaundice[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(11):e112-e113
- [13] Li N, Liu C, Bi W, et al. MRCP and 3D LAVA imaging of extrahepatic cholangiocarcinoma at 3 T MRI [J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(6): 579-586
- [14] Oshiro Y, Sasaki R, Nasu K, et al. A novel preoperative fusion analysis using three-dimensional MDCT combined with three-dimensional MRI for patients with hilar cholangiocarcinoma [J]. *Clin Imaging*, 2013
- [15] Hatano E, Seo S, Takemoto K, et al. Clinical impact of PET/CT on the management of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 2012, 109(11): 1878-1884
- [16] Lee S W, Kim H J, Park J H, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(5): 560-566
- [17] Prasongwatana J, Laummaunwai P, Boonmars T, et al. Viable metacercariae of *Opisthorchis viverrini* in northeastern Thai cyprinid fish dishes--as part of a rational program for control of *O. viverrini*-associated cholangiocarcinoma [J]. *Parasitol Res*, 2013, 112(3): 1323-1327
- [18] Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, et al. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(1): 134-147
- [19] Singh M K, Facciuto M E. Current management of cholangiocarcinoma[J]. *Mt Sinai J Med*, 2012, 79(2): 232-245
- [20] Charbel H, Al-Kawas F H. Cholangiocarcinoma treatment [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2012, 14(6): 528-533
- [21] Farges O, Fuks D, Le Treut Y P, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group[J]. *Cancer*, 2011, 117(10): 2170-2177
- [22] Halappa V G, Bonekamp S, Corona-Villalobos C P, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma treated with local-regional therapy: quantitative volumetric apparent diffusion coefficient maps for assessment of tumor response[J]. *Radiology*, 2012, 264(1): 285-294
- [23] van Gulik T M, Kloek J J, Ruys A T, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(1): 65-71
- [24] van Gulik T M, Ruys A T, Busch O R, et al. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough? [J]. *Dig Surg*, 2011, 28(2): 141-147
- [25] Nathan H, Aloia T A, Vauthey J N, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(1): 14-22
- [26] Nakagawa T, Kamiyama T, Kurauchi N, et al. Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2005, 29(6): 728-733
- [27] 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
- [28] Lim J H, Choi G H, Choi S H, et al. Liver resection for Bismuth type I and Type II hilar cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2013, 37(4): 829-837
- [29] Ikeyama T, Nagino M, Oda K, et al. Surgical approach to bismuth Type I and II hilar cholangiocarcinomas: audit of 54 consecutive cases[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(6): 1052-1057
- [30] Dinant S, Gerhards M F, Busch O R, et al. The importance of complete excision of the caudate lobe in resection of hilar cholangiocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2005, 7(4): 263-267
- [31] Regimbeau J M, Fuks D, Le Treut Y P, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional update on practice and outcome by the AFC-HC study group[J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(3): 480-488
- [32] Cannon R M, Brock G, Buell J F. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability [J]. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(2): 142-149
- [33] Lau S H, Lau W Y. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012, 11(1): 12-17
- [34] Song S C, Heo J S, Choi D W, et al. Survival benefits of surgical resection in recurrent cholangiocarcinoma [J]. *J Korean Surg Soc*, 2011, 81(3): 187-194
- [35] Polistina F A, Guglielmi R, Baiocchi C, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(2): 120-123
- [36] Kopek N, Holt M I, Hansen A T, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 94(1):47-52
- [37] Liu Z, Ma Y, Qin H. Combinative strategy using tamoxifen and other chemotherapeutic drugs for cholangiocarcinoma chemotherapy [J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 375-376
- [38] Nakayama A, Takasu K, Ogiwara H, et al. An effective case of gemcitabine therapy with post-operative peritoneal recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010, 37(8): 1595-1598
- [39] Sugiyama H, Onuki K, Ishige K, et al. Potent in vitro and in vivo antitumor activity of sorafenib against human intrahepatic cholangiocarcinoma cells[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(6): 779-789
- [40] Rauchfuss F, Uteff F, Schule S, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chirurg*, 2012, 83(3): 229-237
- [41] Meyer C G, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients[J]. *Transplantation*, 2000, 69(8): 1633-1637

- [10] Kim IK, Wang KC, Kim IO, et al. Chiari 1.5 malformation: an advanced form of Chiari I malformation[J]. J Korean Neurosurg Soc., 2010, 48(4): 375-379
- [11] 肖立志,肖恩华,李德泰,等. Chiari 畸形 I 型小脑扁桃体下缘的位置和形态与脊髓空洞症关系的 MRI 研究[J]. 实用放射学杂志, 2009, 25(10): 1389-1392
- Xiao Li-zhi, Xiao En-hua, Li De-tai, et al. Study on the Relationship of the Position and Shape of the Cerebellar Tonsils to Syringomyelia in Chiari Malformation Type I with MR imaging [J]. J Pract Radiol, 2009, 25(10): 1389-1392(In Chinese)
- [12] Mortazavi MM, Tubbs RS, Hankinson TC, et al. The first posterior fossa decompression for Chiari malformation: the contributions of Cornelis Joachimus van Houweninge Graftdijk and a review of the infancy of "Chiari decompression" [J]. Childs Nerv Syst, 2011, 27(11): 1851-1856
- [13] Oró JJ, Mueller DM. Posterior fossa decompression and reconstruction in adolescents and adults with the Chiari I malformation[J]. Neurol Res, 2011, 33(3): 261-271
- [14] Attenello FJ, McGirt MJ, Gathinji M, et al. Outcome of Chiari-associated syringomyelia after hindbrain decompression in children: analysis of 49 consecutive cases[J]. Neurosurgery, 2008, 62(6): 1307-1313
- [15] Asgari S, Engelhorn T, Bschor M, et al. Surgical prognosis in hindbrain related syringomyelia [J]. Acta Neurol Scand, 2003, 107(1): 12-21
- [16] 沈建, 徐庆生, 叶科等. 两种不同术式治疗 Chiari 畸形合并脊髓空洞症的疗效分析[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24(12): 922-924
- Shen Jian, Xu Qing-sheng, Ye Ke, et al. Two different surgical therapies in the treatment of Chiari malformation complicated with syringomyelia[J]. Chin J Neurosurg, 2008, 24(12): 922-924(In Chinese)
- [17] 张远征, 周定标, 乔光宇, 等. 枕大池重建术治疗 Chiari 畸形合并脊髓空洞[J]. 中华神经外科杂志, 2000, 16(5): 274-276
- Zhang Yuan-zheng, Zhou Ding-biao, Qiao Guang-yu, et al. Reconstruction of the cistern magna to treat the syringomyelia associated with Chiari type I malformation [J]. Chin J Neurosurg, 2000, 16(5): 274-276(In Chinese)
- [18] 李鹏超, 刘勇, 邱险峻等. 微创枕大池重建术辅助术中 B 超评价 Chiari I 型畸形合并脊髓空洞症临床疗效 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(4): 453-457
- Li Peng-chao, Liu Yong, Qiu Xian-jun, et al. The efficacy of intraoperative ultrasonography assisted microinvasive cisterna magna reconstruction for Chiari malformation type I with syringomyelia[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2012, 12(4): 453-457(In Chinese)
- [19] Iwasaki Y, Hida K, Koyanaqi I, et al. Reevaluation of syringosubarachnoid shunt for syringomyelia with Chiari malformation[J]. Neurosurgery, 2000, 46(2): 407-412
- [20] 储呈春, 卞留贯, 孙青芳, 等. 枕下减压和硬膜成形术治疗 Chiari 畸形 I 型[J]. 解剖与临床, 2011, 16(1): 41-43
- Chu Cheng-chun, Bian Liu-guan, Sun Qing-fang, et al. Surgery of the Chiari I Malformation with Suboccipital Decompression and Duraplasty[J]. Anatomy and Clinics, 2011, 16(1): 41-43(In Chinese)
- [21] Udani V, Holly LT, Chow D, et al. Posterior Fossa Reconstruction using Titanium Plate for the Treatment of Cerebellar Ptosis following Decompression for Chiari Malformation[J]. World Neurosurg, 2013 Jan 18[Epub ahead of print]
- [22] 秦家振, 赵国良, 戴宜武, 等. 原位硬膜条返转引流治疗 Arnold-Chiari 畸形合并脊髓空洞症 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2009, 8(3): 271-272
- Qin Jia-zhen, Zhao Guo-liang, Dai Yi-wu, et al. The orthotopic drainage with displaying strip of dura in syrinx cavity for treatment of syringomyelia combined with Arnold-Chiari malformation [J]. Chin J Neurosurg Dis Res, 2009, 8(3): 271-272(In Chinese)
- [23] 孙勇, 张佳栋, 梁庆华, 等. 小骨窗改良硬脑膜成形寰枕减压术治疗 Chiari 畸形 [J]. 中华外科杂志, 2012, 50(4): 379-380
- Sun Yong, Zhang Jia-dong, Liang Qing-hua, et al. Small bone window improved dura forming the atlanto-occipital decompression treatment of Chiari malformation[J]. Chin J Surg, 2012, 50(4): 379-380 (In Chinese)

(上接第 372 页)

- [42] Khorsandi S E, Salvans S, Zen Y, et al. Cholangiocarcinoma complicating recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation[J]. Transpl Int, 2011, 24(10): e93-e96
- [43] Iwatsuki S, Todo S, Marsh J W, et al. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation[J]. J Am Coll Surg, 1998, 187(4): 358-364
- [44] Ali J M, Bonomo L, Brais R, et al. Outcomes and diagnostic challenges posed by incidental cholangiocarcinoma after liver transplantation[J]. Transplantation, 2011, 91(12): 1392-1397
- [45] Woo H G, Lee J H, Yoon J H, et al. Identification of a cholangiocarcinoma-like gene expression trait in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2010, 70(8): 3034-3041
- [46] Subrungruanga I, Thawornkunob C, Chawalitchewinkoon-Petmitrc P, et al. Gene expression profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(1): 557-563
- [47] Gatto M, Bragazzi M C, Semeraro R, et al. Cholangiocarcinoma: update and future perspectives[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(4): 253-260
- [48] Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma[J]. Br J Cancer, 2008, 98(2): 418-425
- [49] Lim K, Han C, Xu L, et al. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 activates beta-catenin in human cholangiocarcinoma cells: evidence for inhibition of these signaling pathways by omega 3 polyunsaturated fatty acids[J]. Cancer Res, 2008, 68(2): 553-560
- [50] Atiq M, Javle M, Dang S, et al. Cholangiocarcinoma: an endoscopist's perspective[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 4(5): 601-611