

胆管癌治疗的研究进展

杨 勇 赵 蕾 赵应卓 王一明 陈 晨 张 超^{通讯作者}

兰州大学第一医院 兰州大学第一临床医学院 730000

【摘要】胆管癌是一种来源于胆道系统的恶性肿瘤，大多数胆管癌都是高，中，低分化的腺癌，很少有其他组织类型。胆管癌约占所有消化道肿瘤的 3%，胆管癌在中国的发病率大约为 1/100000 人。由于胆管癌发病隐匿，发现时多为中晚期，具有侵袭性强和易转移的特点，其治疗一直是一个临床难题，后期治疗效果十分有限，致死率极高。随着医疗技术的发展和治疗策略的改进，胆管癌的治疗方法也在不断进步。本文对胆管癌的手术治疗、化疗、放疗以及中药治疗等方面进行综述，以期专业医生对胆管癌的治疗提供启发，为患者做出更好的治疗决策。

【关键词】胆管癌；化疗；手术治疗；放疗；中药治疗

【中图分类号】R73

【文献标识码】A

【文章编号】1671-4083 (2023) 12-170-03

胆管癌是一种恶性肿瘤，起源于胆管内上皮细胞，常常具有侵袭性和转移性。胆管癌的治疗历史可以追溯到 20 世纪初，随着医学技术和研究的进展，治疗方法也得到了不断改进和创新。早期的治疗方法主要包括手术切除、放疗和化疗。随着分子生物学和基因组学的发展，人们开始更深入地了解胆管癌的发病机制和分子特征，这为胆管癌的个体化治疗提供了新的机会，一些新的药物和治疗方法被引入，包括靶向治疗、免疫治疗和基因治疗^[1, 2]。

1 手术治疗

胆管癌 (Cholangio carcinoma, CCA) 是仅次于肝细胞癌的世界第二大原发性肝脏恶性肿瘤，占全部原发性肝脏恶性肿瘤的 10% ~ 20%。CCA 是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤，根据 CCA 的解剖位置可将其划分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌。肝内胆管癌占有病例的 10%，肝门部胆管癌占三分之二，而远端胆管癌占其余四分之一。手术是 CCA 唯一可能达到根治效果的治疗手段，但 CCA 具有起病隐匿、缺乏典型临床症状的特点，往往确诊时已经发展至晚期，仅有 30% ~ 40% 的患者确诊后有接受手术治疗的机会，且术后复发率高。即便是根治性手术后，5 年总生存率仍低于 40%^[3]。

手术治疗的主要目标是根治性切除肿瘤，同时保留足够的入肝血流及残余肝脏的功能^[4]。目前，针对肝内胆管癌 (ICC) 积极的手术方法是肝脏切除和血管重建，术后应用全身治疗和局部治疗，可以提高患者的总生存率^[3]。具有治疗目的的肝切除术是延长 ICC 患者总生存期的主要治疗方法。最佳方法取决于原发肿瘤的解剖部位，通过专业多学科团队的管理可以获得最佳结果^[5]。ICC 可供选择的手术方式包括解剖性肝切除和非解剖性肝切除，对于相对较小且位于外周的 ICC 病变，可进行解剖性或非解剖性切除，而对于较大的多节段 ICC 病变则建议行解剖性肝切除^[6]。在保证手术安全性的基础上，推荐对 I B 期和无血管侵犯的 II 期 ICC 病人首选解剖性肝切除术^[7-8]。然而对于术前或术中评估肿瘤解剖位置、肝脏储备功能后不适合行解剖性肝切除术时，非解剖性肝切除术也是常用的治疗手段^[9-11]。

2 化疗

不同于肝癌，化疗对于胆管癌疗效相对高一些。所以化疗也是被作为术后及不可切除胆管癌的一线治疗方案，这有助于进一步提升 CCA 病人远期生存，是目前 CCA 领域研究的热点。胆管癌化疗的一线药物有：吉西他滨、铂类、卡培他滨、氟尿嘧啶类等。基于美国国立癌症研究所监测、流行病学和结果数据库 (SEER) 的一项回顾性分析显示：化疗是 CCA 病人

最常使用的辅助治疗策略，比例达 46.6%，2000-2014 年辅助化疗使用率从 33% 升至 41%^[12]，但其有效率仍旧不乐观，只有 30%-40%，但直至 2022 年，其有效率已经高达 70%-90%。临床对于无手术条件的晚期 CCA 病人一般会进行化疗，但对于术后是否进行辅助放、化疗尚存争议。

Horgan 等对根治性胆管癌术后辅助治疗 (化疗、放疗、放化疗联合) 的荟萃分析^[13]，其纳入了包含 6712 例患者的 20 项研究。结果显示，虽然整体来看没有任何一种术后辅助治疗对总体生存率有显著提升，但是对高风险患者 (如淋巴结阳性) 进行分析后，发现辅助治疗使该类患者有显著获益。美国针对 8741 例 CCA 术后辅助治疗效果的大规模临床回顾性研究也显示，术后辅助治疗可以提高淋巴结阳性等高风险患者的生存率。淋巴结阳性的胆道恶性肿瘤患者接受辅助治疗可得到更大获益。Yang 等回顾性研究了国内 105 例 CCA 术后患者，其中 32 例接受了辅助治疗 (56% 化疗，34% 放疗，10% 联合放化疗)，结果显示术后辅助治疗与其整体生存率差异无统计学意义，但对淋巴结阳性的患者，辅助治疗则显著延长了其中位生存期 (21.6 个月 vs 10.4 个月)。因此，CCA 术后辅助治疗有可能改善患者预后，尤其是对高风险患者^[14]。2017 年的一项基于 SEER 数据库的回顾性分析提示辅助放化疗可以改善 CCA 的总生存时间 (OS)，2020 年的一项回顾性研究也证实了辅助放、化疗可改善 CCA 者的 OS、无病生存期 (DFS) 和无局部复发生存率 (LRFS)^[15-16]。

3 放疗

胆管癌的放疗主要是利用放射线来杀灭胆管癌细胞，放射线包括 α 、 β 以及 γ 射线，这些都是高速运动的粒子流，具有较为强大的能量，当照射到胆管癌细胞时可以使胆管中的肿瘤细胞遗传物质的 DNA 分子发生断裂，导致 DNA 复制受阻、胆管癌细胞无法增殖，从而死亡。放疗在手术前、进行时、后都可以应用。临床上采用放疗治疗胆管癌时，常与手术及化疗相结合，这样可以达到提高肿瘤治愈率的目的。胆管癌的放疗在术前和进行时实施可使胆管肿瘤缩小，提高手术切除的成功率，降低肿瘤复发的可能性。在术中放疗可将胆管肿瘤暴露或将肿瘤切除，对肿瘤本身、肿瘤附近组织、区域内淋巴结采用单次大剂量的放射线照射，可以有效控制肿瘤的发展，降低放疗的副作用。而在术后进行放射治疗，对残存肿瘤、瘤周组织进行照射时，可降低肿瘤的复发概率，提高患者的生活质量以及延长生存的时间^[17]。

4 中药治疗

中药治疗胆管癌在中国有着悠久的历史。中药在胆管癌

治疗中的应用主要是基于中医的整体观念和辨证施治理论,旨在恢复人体的阴阳平衡和调整器官的功能。一些中药制剂具有抗癌、免疫调节和抗炎等作用,有潜力用于辅助治疗胆管癌。《灵枢·胀论》篇“胆胀者,胁下胀痛”;“肝胀者,胁下满而痛引少腹”。中医学认为胆附于肝,与肝相为表里。胆是“中精之腑”,储胆汁而传化水谷与糟粕,它的功能以通降下行为顺。早期,中药治疗胆管癌主要基于经验和传统知识,缺乏科学的证据支持。但随着现代医学研究的发展,越来越多的研究开始关注中药在胆管癌治疗中的潜力^[18-19]。

中药汤剂在中医中被广泛应用于胆管癌的辅助治疗。这些药物通常是由多种中草药组成,通过配伍使用,以提供综合的治疗效果。根据胆管癌患者的实际病情,中药师配制中药汤剂进行治疗^[20]。中医理论认为,胆石属于“胆胀”、“胁痛”范畴,其形成主要由于湿热蕴结,熏蒸肝胆,肝郁气滞,致使胆汁瘀滞而成,肝胆湿热、肝气郁滞等实证为临床常见中医证型,在胆管结石内镜取石后患者多出现腹胀明显、腹痛、大便不通等症状^[21]。

5 新型治疗方法

近年来,科学家和医生们不断探索和研发新型的治疗方法,试图改善患者的预后。一种新型的治疗方法是免疫疗法。免疫疗法通过激活患者自身的免疫系统来攻击和杀灭癌细胞。其中一种常用的免疫疗法是治疗性疫苗,该疫苗通过引导免疫系统识别和攻击胆管癌细胞。此外,免疫检查点抑制剂也被广泛应用于癌症治疗中,这些药物可以阻止癌细胞逃避免疫系统的攻击,从而增强治疗效果^[22]。另一种新型的治疗方法是靶向治疗。靶向治疗是通过特定的药物干预癌细胞的特定靶标,抑制癌细胞的生长和扩散。对于胆管癌,靶向治疗的靶标可以是癌细胞上过度表达的蛋白质或其他分子。目前,已经研发出针对某些胆管癌特定靶标的药物,如HER2 靶向药物,这些药物可以有效地抑制胆管癌细胞的生长^[23]。此外,还有一种新型的治疗方法是基因治疗。在胆管癌治疗中,基因治疗的方法可以是将抗癌基因导入癌细胞,或者通过 RNA 干扰技术靶向抑制异常基因的表达,从而达到治疗的目的^[24]。

6 总结与展望

此前对胆管癌的治疗方法进行了综合分析和概述,探讨了诸多治疗方法的发展和应用。胆管癌作为一种少见且致命性较高的肿瘤,目前仍面临许多治疗的挑战。然而,随着科学技术的不断进步,我们对于胆管癌的认识和治疗手段也在不断更新和完善。本篇综述的意义在于为胆管癌的治疗提供了一个全面的概览,使读者对当前可用的治疗方法和新型治疗手段有更深入的了解。同时,它还为研究者和医生们提供了一个思考的框架,帮助他们更好地面对挑战和制定个体化的治疗方案。

参考文献

[1] RIZVI S, KHAN S A, HALLEMEIER C L, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018, 15(2): 95-111.
[2] BUTT A A, YAN P, SHAIKH O S, et al. Treatment of HCV reduces viral hepatitis-associated liver-related mortality in patients: An ERCHIVES study [J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 73(2): 277-84.
[3] LAUTERIO A, DE CARLIS R, CENTONZE L, et al. Current Surgical Management of Peri-Hilar and Intra-Hepatic Cholangiocarcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15).

[4] CILLO U, FONDEVILA C, DONADON M, et al. Surgery for cholangiocarcinoma [J]. *Liver Int*, 2019, 39 Suppl 1(Suppl Suppl 1): 143-55.

[5] MORIS D, KARACHALIOU G S, VAILAS M, et al. Predicting outcomes of surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: A Gordian Knot [J]. *J buon*, 2021, 26(3): 648-53.

[6] MAZZAFERRO V, GORGEN A, ROAYAIE S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 364-77.

[7] 中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组. 原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2022, (10): 1269-301.

[8] SI A, LI J, YANG Z, et al. Impact of Anatomical Versus Non-anatomical Liver Resection on Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(6): 1841-50.

[9] EBATA T, MIZUNO T, YOKOYAMA Y, et al. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(7): 829-38.

[10] ALOIA T A, CHARNSANGAVEJ C, FARIA S, et al. High-resolution computed tomography accurately predicts resectability in hilar cholangiocarcinoma [J]. *Am J Surg*, 2007, 193(6): 702-6.

[11] WRONKA K M, GRĄT M, STYPUŁKOWSKI J, et al. Relevance of Preoperative Hyperbilirubinemia in Patients Undergoing Hepatobiliary Resection for Hilar Cholangiocarcinoma [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4).

[12] 刘红枝, 曾永毅. 肝内胆管癌术后辅助治疗研究进展 [J]. *腹部外科*, 2023, 36(03): 165-70.

[13] HORGAN A M, AMIR E, WALTER T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1934-40.

[14] 杜奉舟, 张宁, 何小东, et al. 肝外胆管癌术后辅助放化疗治疗进展 [J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2018, 12(02): 135-8.

[15] 杨潇, 彭慧, 庄亮. 肝外胆管癌术后辅助放化疗的现状分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(01): 81-5.

[16] VALLE J W, LAMARCA A, GOYAL L, et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 943-62.

[17] BENSON A B, D' ANGELICA M I, ABRAMS T, et al. NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(7): 694-704.

[18] TANG K Y, DU S L, WANG Q L, et al. Traditional Chinese medicine targeting cancer stem cells as an alternative treatment for hepatocellular carcinoma [J]. *J Integr Med*, 2020, 18(3): 196-202.

[19] ASEERVATHAM J, GEETU S, ANUNOBI C C, et al. Survey of dentin sialophosphoprotein and its cognate matrix metalloproteinase-20 in human cancers [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2167-78.

[20] LIAO Y H, LI C I, LIN C C, et al. Traditional Chinese (下转第 173 页)

显著促进神经功能恢复,减轻颈后肌群萎缩,显著降低术后轴性症状的发生;尤以患者的平均手术时间(131.7 ± 26.9) min,术中出血量(313.6 ± 51.2) ml,椎板开门角度(51.90 ± 8.30)°改变明显^[20]。

3.9 颈椎显微内窥镜技术

颈椎前路显微内窥镜技术即从脊柱前方或侧前方经椎间隙及椎体入路置入工作通道,可对神经根直接减压,并保留椎间盘及临椎的活动度,因而对致压物主要来至于前方的CSM患者而言,颈椎前路的减压效果较好;颈椎后路显微内窥镜技术即从脊柱后方或侧后方经椎间孔或椎板间入路置入工作通道,可减少关节突关节的破坏,维持脊柱后方结构的稳定性,在临床工作中应用广泛。而经皮内窥镜下颈椎椎间盘切除术(PECD)因其创伤小、可最大限度保留组织结构、术后恢复快等优点逐渐受到医师和患者的关注^[21]。

4 结束语

临床上脊髓型颈椎病的治疗方法多种多样,如保守治疗、微创治疗、传统开放手术治疗等。开放手术具有术中减压彻底,疗效确切的特点,但手术创伤大是其缺点。而微创治疗介于保守治疗与开放手术治疗之间,既能有效减压,又能减少对颈椎周围组织的损伤,降低并发症。脊髓型颈椎病的患者因病因、症状体征、脊髓受压部位、有无颈椎失稳、前后纵韧带有无钙化、单节段或是多节段等因素的不同应选择不同的治疗方法,制定个体化的治疗方案,只有这样才能获得满意的疗效。

参考文献

- [1] 柴燕武,于宪贵,沈广荣.颈椎前路行椎间盘切除减压融合术与椎体次全切除减压融合术治疗老年脊髓型颈椎病的效果[J].中国老年学杂志,2021,41(02):284-287.
- [2] 杨新华,刘鹏,张良,等.显微镜辅助下经颈椎前路椎间盘切除融合术治疗脊髓型颈椎病的疗效分析[J].中华解剖与临床杂志,2023,25(05):560-564.
- [3] 霍喜卫,李东风,胡成栋,等.后路单开门椎管成形术中门轴断裂相关原因分析及对临床疗效的影响[J].河北医学,2020,26(12):2044-2047.
- [4] 肖棋,许森婷,梁勃威,等.人工颈椎间盘置换与颈前路减压植骨融合术治疗脊髓型颈椎病近期疗效的回顾性研究[J].现代生物医学进展,2021,20(24):4714-4717+4796.
- [5] 刘颖,赵军,丁浩洋,等.保留半侧肌肉韧带的微型钛板固定颈椎单开门椎管扩大椎板成形术治疗多节段脊髓型颈椎病[J].脊柱外科杂志,2023,18(06):380-385.
- [6] 贾俊秀,吴四军,张克石,等.后路单开门选择性固定与全节段固定治疗脊髓型颈椎病疗效比较[J].中国骨与关节杂志,2020,9(12):954-959.

[7] 吴山,黄帆,张悦,等.岭南林氏正骨推拿治疗早期脊髓型颈椎病[J].长春中医药大学学报,2023,36(06):1137-1139.

[8] 何鹏,杜俊伟,马拓.颈椎前路Hybrid术对脊髓型颈椎病患者颈椎矢状位参数及颈椎功能恢复的影响[J].陕西医学杂志,2020,49(12):1593-1596.

[9] 段晓峰,闫峰,余晓明,等.颈后路单开门椎管成形术ARCH钢板固定治疗脊髓型颈椎病临床疗效观察[J].河北医学,2020,26(11):1833-1836.

[10] 覃波,邵晨兰,赵卫卫,等.改良太极“云手”对脊髓型颈椎病患者术后平衡功能以及弥散张量成像的影响[J].颈腰痛杂志,2020,41(06):661-665.

[11] 李创,吴斌,郑启新.脊髓型颈椎病手术治疗研究进展[J].国际骨科学杂志,2020,41(06):342-346.

[12] 吴桐,姜星杰,浩浩,等.多节段脊髓型颈椎病前路手术治疗进展[J].国际骨科学杂志,2023,41(06):338-341.

[13] 王超,石志才,栗景峰,等.零切迹融合器与钛板椎间融合器内固定治疗伴后凸畸形的脊髓型颈椎病[J].中华骨科杂志,2021,40(22):1513-1521.

[14] 马远,彭小荷,郭雄飞,等.ACCF联合n-HA/PA66支撑体治疗多节段脊髓型颈椎病的疗效分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2023,35(11):1159-1161.

[15] 齐兵献,樊成虎,唐晓栋,等.加味身痛逐瘀汤联合塞来昔布胶囊治疗多阶段脊髓型颈椎病术后轴性症状临床研究[J].新中医,2020,52(22):87-89.

[16] 贾红亮.益气化痰补肾方联合颈前路手术治疗脊髓型颈椎病36例疗效观察[J].湖南中医杂志,2020,36(10):57-58.

[17] 黄春辉,陈天陪,吴秀明.颈椎前路椎间盘切除融合术治疗多节段脊髓型颈椎病的临床效果[J].临床合理用药杂志,2020,13(30):159-161.

[18] 王鹏,孙立民,张凯,等.后路单开门短节段侧块螺钉内固定结合“锚定法”椎管扩大椎板成形术治疗不稳定型脊髓型颈椎病[J].脊柱外科杂志,2022,18(05):315-320.

[19] 马远,彭小荷,郭雄飞,等.纳米羟基磷灰石/聚酰胺66椎间融合器与钛网植骨融合治疗多节段脊髓型颈椎病的对比研究[J].中医正骨,2021,32(10):19-25.

[20] 李冠军,李晓东,田金辉,等.钛板固定联合保留C₇棘突开槽式椎板减压及肌肉附着点重建治疗脊髓型颈椎病的疗效观察[J].中国医学装备,2023,17(10):121-124.

[21] 陈元元,徐建广,张涛,等.后路经皮内窥镜下颈椎椎间盘切除术治疗神经根型颈椎病[J].脊柱外科杂志,2020,18(2):104-108.

(上接第171页)
medicine as adjunctive therapy improves the long-term survival of lung cancer patients [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(12): 2425-35.

[21] 王婷婷,刘慧丽,王海燕,等.中药注射剂联合介入治疗胆管癌的疗效观察[J].中国医药科学,2019.

[22] ZHANG Y, XU J, SHEN J, et al. Update on overall survival (OS) of RESCUE: An open-label, phase 2 trial of camrelizumab (C) in combination with apatinib (A) in patients

with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39(15).

[23] THOMAS D, MAJETI R. Optimizing Next-Generation AML Therapy: Activity of Mutant IDH2 Inhibitor AG-221 in Preclinical Models [J]. Cancer Discovery, 2017, 7(5): 459-61.

[24] TOMMASINI R, LANDEN O L, BERZAK HOPKINS L, et al. Time-Resolved Fuel Density Profiles of the Stagnation Phase of Indirect-Drive Inertial Confinement Implosions [J]. Phys Rev Lett, 2020, 125(15): 155003.