

胆道肿瘤临床实践指南(英文第三版)

Masato Nagino¹, Satoshi Hirano², Hideyuki Yoshitomi³, Taku Aoki⁴, Katsuhiko Uesaka⁵, Michiaki Unno⁶, Tomoki Ebata⁷, Masaru Konishi⁸, Keiji Sano⁹, Kazuaki Shimada¹⁰, Hiroaki Shimizu¹¹, Ryota Higuchi¹², Toshifumi Wakai¹³, Hiroyuki Isayama¹⁴, Takuji Okusaka¹⁵, Toshio Tsuyuguchi¹⁶, Yoshiki Hirooka¹⁷, Junji Furuse¹⁸, Hiroyuki Maguchi¹⁹, Kojiro Suzuki²⁰, Hideya Yamazaki²¹, Hiroshi Kijima²², Akio Yanagisawa²³, Masahiro Yoshida²⁴, Yukihiro Yokoyama⁷, Takashi Mizuno⁷, Itaru Endo²⁵

¹爱知癌症中心,日本名古屋;²北海道大学医学院胃肠外二科,日本札幌;³独协医科大学埼玉医学中心普通外科,日本越谷;⁴独协医科大学普通外二科,日本米布;⁵静冈癌症中心肝胆胰外科,日本长崎;⁶东北大学医学院外科系,日本仙台;⁷名古屋大学医学院外科系,日本名古屋;⁸国立癌症中心医院东院区肝胆胰外科,日本柏市;⁹京都大学医学院外科系,日本东京;¹⁰国立癌症中心医院,日本东京;¹¹帝京大学千叶医学中心外科系,日本市原;¹²东京女子医科大学胃肠病研究所普通外科,日本东京;¹³新泻大学医学与牙科研究生院消化与普通外科,日本新泻;¹⁴均天道大学医学研究生院消化内科,日本东京;¹⁵国立癌症中心医院肝胆胰肿瘤科,日本东京;¹⁶千叶县锯原医院消化内科,日本锯原;¹⁷藤田医科大学消化内科及消化肿瘤科,日本丰明;¹⁸杏林大学医学院肿瘤内科,日本三鹰;¹⁹泰恩金凯医院教育研究中心,日本札幌;²⁰爱知医科大学放射科,日本长谷;²¹京都府立医科大学医学研究生院放射科,日本京都;²²广崎大学医学研究部病理学与生物科学系,日本广崎;²³日本红十字会京都第二医院病理科,日本京都;²⁴国际医疗福利大学肝胆胰胃肠外科,日本一川;²⁵横滨市立大学医学研究生院消化外科,日本横滨
通信作者: Masato Nagino, Email: m.nagino@aichi-cc.jp 或 nagino@med.nagoya-u.ac.jp

【摘要】 日本肝胆胰外科学会(JSHBPS)于2007年出版第一版胆道肿瘤(胆管癌、胆囊癌及壶腹癌)临床实践指南,于2014年更新第二版,2021年英文第三版胆道肿瘤临床实践指南围绕6个主题提出若干临床问题,基于相关循证医学证据并组织专家讨论后,最终确定推荐意见、推荐强度以及推荐说明。根据证据推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)系统,推荐强度被分为1级(强)或者2级(弱)。英文第三版胆道肿瘤临床实践指南中提出的31个临床问题涵盖:(1)预防性治疗;(2)诊断;(3)胆道引流;(4)外科治疗;(5)化疗;(6)放疗。31个临床问题中,14个问题给予推荐强度为强的推荐意见,14个问题给予推荐强度为弱的推荐意见,剩余的3个问题未给予推荐意见。每条推荐意见都进行推荐强度说明。最新版指南基于循证医学证据,为临床提供了重要建议。未来与癌症登记数据库协作将是评估指南和建立新证据的关键。

【关键词】 胆道癌; 临床实践; 指南

Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: the 3rd English edition

Masato Nagino¹, Satoshi Hirano², Hideyuki Yoshitomi³, Taku Aoki⁴, Katsuhiko Uesaka⁵, Michiaki Unno⁶, Tomoki Ebata⁷, Masaru Konishi⁸, Keiji Sano⁹, Kazuaki Shimada¹⁰, Hiroaki Shimizu¹¹, Ryota Higuchi¹²,

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210303-00107

收稿日期 2021-03-03

本文首发于 J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2021, 28: 26-54. DOI: 10.1002/jhbp.870.

引用本文: Masato Nagino, Satoshi Hirano, Hideyuki Yoshitomi, 等. 胆道肿瘤临床实践指南(英文第三版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(4): 359-375. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210303-00107.



Toshifumi Wakai¹³, Hiroyuki Isayama¹⁴, Takuji Okusaka¹⁵, Toshio Tsuyuguchi¹⁶, Yoshiki Hirooka¹⁷, Junji Furuse¹⁸, Hiroyuki Maguchi¹⁹, Kojiro Suzuki²⁰, Hideya Yamazaki²¹, Hiroshi Kijima²², Akio Yanagisawa²³, Masahiro Yoshida²⁴, Yukihiro Yokoyama⁷, Takashi Mizuno⁷, Itaru Endo²⁵

¹Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan; ²Department of Gastroenterological Surgery II, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan; ³Department of Surgery, Saitama Medical Center, Dokkyo Medical University, Koshigaya, Japan; ⁴Second Department of Surgery, Dokkyo Medical University, Mibu, Japan; ⁵Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Shizuoka Cancer Center, Nagaizumi, Japan; ⁶Department of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; ⁷Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ⁸Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; ⁹Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan; ¹⁰Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ¹¹Department of Surgery, Teikyo University Chiba Medical Center, Ichihara, Japan; ¹²Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ¹³Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan; ¹⁴Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan; ¹⁵Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ¹⁶Department of Gastroenterology, Chiba Prefectural Sawara Hospital, Sawara, Japan; ¹⁷Department of Gastroenterology and Gastroenterological Oncology, Fujita Health University, Toyoake, Japan; ¹⁸Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Kyorin University, Mitaka, Japan; ¹⁹Education and Research Center, Teine-Keijinkai Hospital, Sapporo, Japan; ²⁰Department of Radiology, Aichi Medical University, Nagakute, Japan; ²¹Department of Radiology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; ²²Department of Pathology and Bioscience, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan; ²³Department of Pathology, Japanese Red Cross Kyoto Diichi Hospital, Kyoto, Japan; ²⁴Department of Hepato-Biliary-Pancreatic & Gastrointestinal Surgery, International University of Health and Welfare, Ichikawa, Japan; ²⁵Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama, Japan

Corresponding author: Masato Nagino, Email: m.nagino@aichi-cc.jp or nagino@med.nagoya-u.ac.jp

【 Abstract 】 The Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery launched the clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers (cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, and ampullary cancer) in 2007, then published the 2nd version in 2014. In this 3rd version, clinical questions (CQs) were proposed on six topics. The recommendation, grade for recommendation, and statement for each CQ were discussed and finalized by an evidence-based approach. Recommendations were graded as grade 1 (strong) or grade 2 (weak) according to the concepts of the grading of recommendations assessment, development, and evaluation system. The 31 CQs covered the six topics: (1) prophylactic treatment, (2) diagnosis, (3) biliary drainage, (4) surgical treatment, (5) chemotherapy, and (6) radiation therapy. In the 31 CQs, 14 recommendations were rated strong and 14 recommendations weak. The remaining three CQs had no recommendation. Each CQ includes a statement of how the recommendations were graded. This latest guideline provides recommendations for important clinical aspects based on evidence. Future collaboration with the cancer registry will be key for assessing the guidelines and establishing new evidence.

【 Key words 】 Biliary tract cancer; Clinical practice; Guideline

一、前言

日本肝胆胰外科学会(JSHBPS)于2007年出版第一版胆道肿瘤临床实践指南^[1-10]。这是一部系统性阐述包括胆管癌、胆囊癌、壶腹癌等胆道肿瘤临床处理策略指南。该指南能够为普通医师和专科医师在胆道肿瘤规范化诊断与治疗上提供理论依据。第一版胆道肿瘤临床实践指南出版7年后,第二版胆道肿瘤临床实践指南于2014年出版,并引

入证据推荐分级的评估、制订与评价(grading of recommendations assessment, development, and evaluation, GRADE)系统以利于对第二版指南的理解^[11-13]。在制订第二版胆道肿瘤临床实践指南过程中,为尽量避免推荐意见偏倚,除外科医师外还邀请内镜医师,肿瘤学、放疗学、病理学专家以及具有丰富指南编撰经验的专家参与工作。随着胆道肿瘤新治疗方案及临床处理证据不断出现,JSHBPS于2016年

第 3 次修订胆道肿瘤临床实践指南,并于 2019 年出版其日文版。

(一)目的

英文第三版胆道肿瘤临床实践指南的出版是为了向全世界介绍日本关于胆道肿瘤临床诊断与治疗的最新指南。

(二)使用说明

本指南展示了目前关于胆道肿瘤病人的标准临床处理方法。然而,在临床实践中,医师也需要根据病人具体情况灵活运用指南的推荐意见。JSHBPS 仅对指南中的陈述负责。实际临床实践中产生的所有结果由具体参与诊断与治疗的医师负责,JSHBP 和指南编写委员会对此不承担责任。

(三)修订概要

本指南的修订流程参照国际胰腺病协会和美国胰腺学会关于急性胰腺炎的管理指南以及急性胆管炎与胆囊炎的东京指南^[14-15]。JSHBPS 共邀请 25 位胆道肿瘤专家组成指南编写委员会,于 2016 年 11 月开始进行修订。指南编写委员会在修订过程中建议,新版指南由诊断与治疗流程,以及关于预防性治疗、诊断、胆道引流、外科治疗、化疗、放疗、病理学 7 个主题的相关临床问题组成。本指南日文版共提出 45 个临床问题,但由于指南编写委员会对其中 14 个临床问题未达成一致。因此,本指南英文版最终仅收录 31 个临床问题。名古屋大学医院普通外科秘书处针对每个临床问题,全面检索 2013 年后出版的参考文献。指南编写委员会委员根据具体情况增加相应的文献检索结果。每位指南编写委员会委员根据自身专业针对相应的临床问题起草临床治疗推荐意见、推荐等级以及推荐说明。由指南编写委员会所有委员一起审查、修改并最终定稿。再由 2 位独立于指南编写委员会的专家针对定稿提出修改意见,形成最终版本。

(四)证据级别和推荐等级的确定

本指南根据 GRADE 系统对每项纳入研究的证据质量进行总体评估^[12]。证据级别从 A 级(最高级)到 D 级(最低级)。推荐意见强度由以下 4 个因素综合确定:证据级别、权衡利弊、患者意愿、成本效益。最终,推荐意见强度经 $\geq 70\%$ 指南编写委员会委员同意后分为 2 种等级:推荐等级 1 为强烈推荐(指南编写委员会推荐执行或不执行);推荐等级 2 为一般推荐(指南编写委员会建议执行或不执行)。

(五)流程图

流程图介绍诊断和治疗的具体流程,且针对流

程中的每个临床问题进行详细说明。

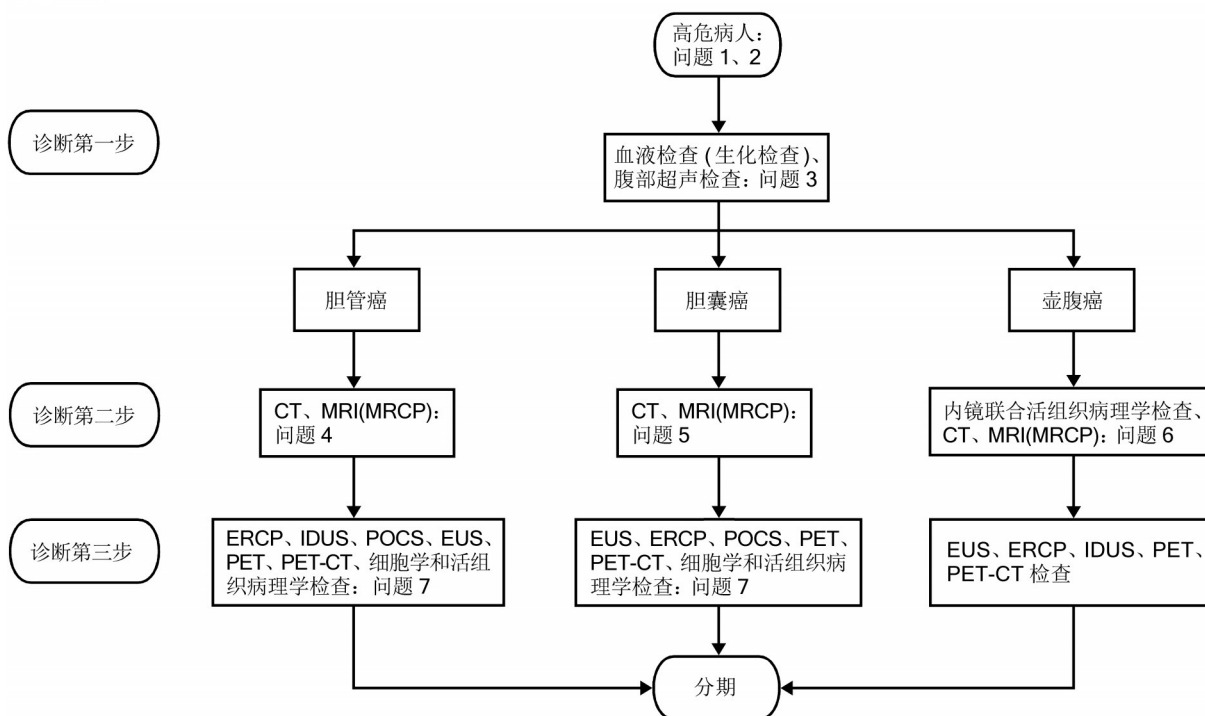
(六)诊断

1. 高危因素和临床症状:胆管癌的危险因素包括胰胆管合流异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)合并胆管扩张、原发性硬化性胆管炎(图 1)。胆囊癌的危险因素也包括胰胆管合流异常。胆道肿瘤的典型症状包括黄疸、右季肋区疼痛及体质量下降。大多数胆道肿瘤病人伴有黄疸。胆囊癌的主要症状包括右季肋区疼痛、黄疸、恶心、呕吐及体质量下降。部分病人因行腹部超声检查或因胆囊结石行胆囊切除术偶然发现胆道肿瘤。壶腹癌最常见的症状是黄疸,病人有时因行腹部超声检查或上消化道内镜检查时发现。

2. 诊断第一步:诊断第一步是进行血液检查(生化检查)和腹部超声检查。虽然血液检查中胆道系统酶谱升高,但这些指标对胆道肿瘤并无特异性。日本胆道肿瘤病例登记数据库中的统计结果显示:69% 的病人血清 CA19-9 水平升高。对于可疑胆道肿瘤病人,由于腹部超声检查具有较高的特异度和灵敏度,可作为首选检查手段。同时,腹部超声检查也有利于发现胆囊癌。虽然腹部超声检查对于壶腹癌的检出率较低,但常见近端胆管扩张。

3. 诊断第二步和第三步:针对胆道肿瘤的第二步检查,CT 检查结果可提供多平面图像进行观察。这有利于精确评估肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度。此外,MRI 检查和 MRCP 检查,也可进行肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度的准确评估。MRI 检查无需注射造影剂即可获得胆道图像,清晰显示胆道狭窄和胆道分支梗阻情况。CT 和 MRI 检查结果对于手术适应证的评估可发挥互补作用,两项检查均需在行胆道引流前进行。针对胆道肿瘤的第三步检查,可应用 ERCP 检查直接进行胆管造影从而评估肿瘤纵向侵犯程度,可同时进行活组织病理学检查。EUS 检查有利于评估肿瘤垂直和纵向侵犯程度以及是否合并血管侵犯。经口胆道镜检查能够直接观察肿瘤并进行活组织病理学检查。EUS 检查可用于定性诊断及评估肿瘤垂直侵犯和血管侵犯情况。在制订治疗方案前,推荐应用上述检查方法以明确肿瘤的病理学性质。PET 和 PET-CT 检查可用于评估肿瘤淋巴结转移、远处转移和复发情况。

对于胆囊癌诊断第二步,CT 检查可用于评估肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度,必要时可行多期增强 CT 检查。但是,CT 检查对于 T1 期肿瘤的灵



注:CT为计算机断层扫描;MRI为磁共振成像;MRCP为磁共振胰胆管成像;ERCP为经内镜逆行胰胆管造影;IDUS为腔内超声;POCS为经口胆道镜;EUS为内镜超声;PET为正电子发射断层扫描

图 1 诊断流程(详细说明参阅正文中临床问题内容)

Figure 1 Algorithm of diagnosis (See details in indicated clinical questions)

敏度较低。MRI 和 MRCP 检查可帮助评估肿瘤对胆囊管和胆总管的侵犯情况。作为诊断的第三步,与腹部超声和 CT 检查比较,EUS 检查能更准确地发现胆囊隆起部位,灵敏度和特异度更高。EUS 检查有利于评估肿瘤位置并进行定性诊断,并了解肿瘤侵犯程度。ERCP 和经口胆道镜检查也可帮助评估肿瘤对胆囊管和胆总管的侵犯程度。PET 和 PET-CT 检查可用于评估肿瘤淋巴结转移、远处转移和复发情况。

对于壶腹癌诊断第二步,可应用内镜检查对可疑肿瘤区域进行观察,其中同时行活组织病理学检查是关键步骤。CT 检查可用于评估肿瘤位置和分期,尤其对于 T3 期、T4 期肿瘤可评估肿瘤淋巴结转移和远处转移情况。但是 CT 检查不能发现微小肿瘤病灶。MRI 检查可清晰显示肿瘤与周围组织的解剖关系以及胆胰管狭窄情况。作为诊断第三步,EUS 检查可精确评估肿瘤局部侵犯情况。此外,ERCP 和 EUS 检查也可评估肿瘤局部侵犯情况。其中,对于 T1 期、T2 期肿瘤,EUS 检查可评估肿瘤对十二指肠壁和 Oddi 括约肌侵犯情况。PET 和 PET-CT 检查可用于评估肿瘤淋巴结转移、远处转移情况。

(七)治疗

对于存在 PBM 病人,强烈推荐行预防性外科手术治疗(图 2)。其中,对于 PBM 合并胆管扩张病人,应预防性切除胆囊和胆总管;对于 PBM 无胆管扩张的病人,应预防性切除胆囊。对于无蒂的胆囊息肉样病变,病变部位长径 ≥ 10 mm 和(或)息肉生长较快时,也应预防性切除胆囊。

外科手术是治愈胆道肿瘤的唯一手段。治疗的第 1 步评估手术适应证。评估病人体力状态和肝功能。对于需行肝切除术病人,需评估肝功能情况。肿瘤远处转移通常是行外科手术的禁忌证。对于局部进展期胆道肿瘤,手术适应证尚未形成统一意见。值得注意的是,外科手术以外的其他治疗,如化疗可能会因为治疗反应影响肿瘤病灶的可切除性。

1. 可切除病例:(1)术前准备和评估。推荐进行术前胆道引流,尤其是需行半肝切除术或肝三叶切除术病人。行胆道引流前应完成 CT 检查评估,引流方法首选内镜下鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD),引流管推荐放置在预留肝脏侧。若病人肝切除范围 $>50\%$,建议术前行门静脉栓塞术(portal vein embolization, PVE)。术前评估肝功能

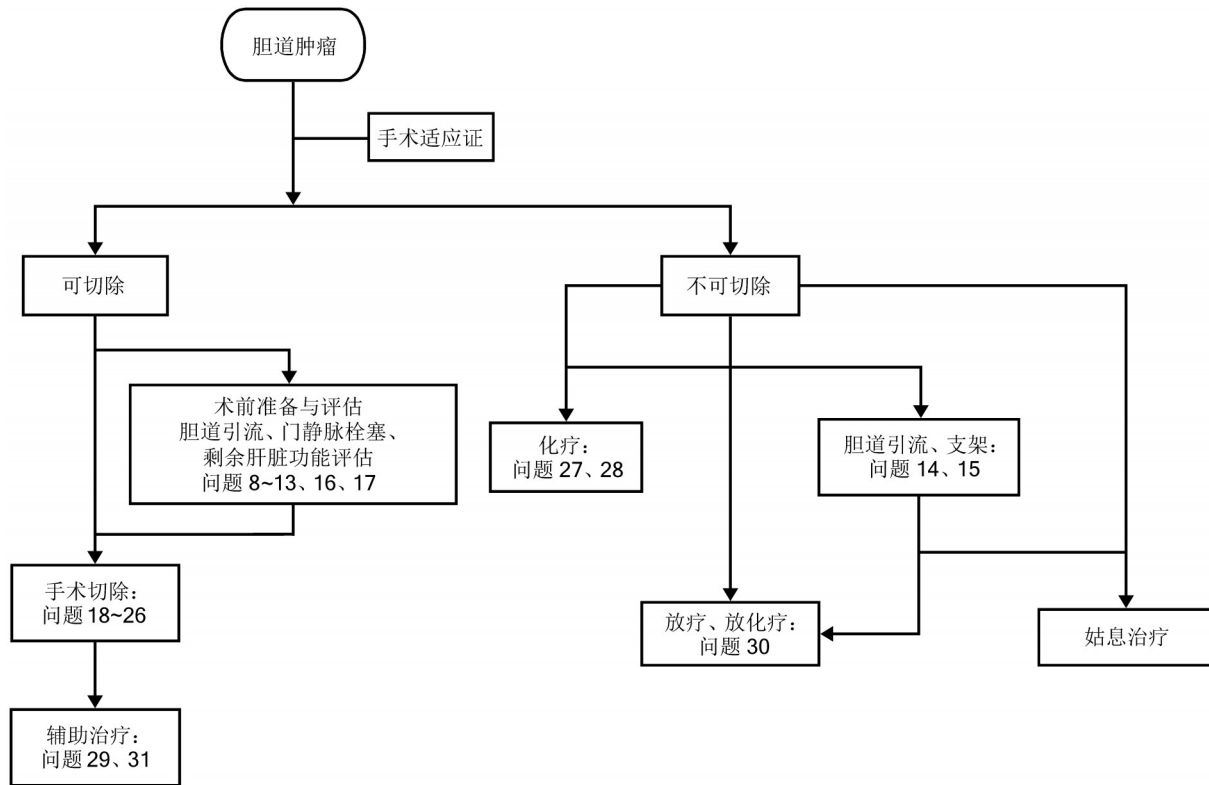


图2 治疗流程(详细说明参阅正文中临床问题内容)

Figure 2 Algorithm of treatment (See details in indicated clinical questions)

能时,需同时评估整体肝功能和术后剩余肝脏体积。对于拟行肝切除术病人,术前评估时需应用CT检查测量剩余肝脏体积,并应用 ICG R15 试验评估肝功能。(2)手术治疗。在大型医学中心常应用胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)或肝切除术治疗胆道肿瘤。

肝门部胆管癌合并门静脉侵犯时,建议肝切除术中联合行门静脉切除重建术。对于弥漫性胆管癌可考虑行大范围肝切除术联合 PD,但该手术的并发症发生率和死亡率较高。因此,术前精准评估手术适应证十分重要。对于术中经组织病理学检查证实为胆管切缘阳性病人,建议行追加切除以获得长期生存。

对于术前怀疑胆囊癌病人,建议行开腹胆囊切除术,而非 LC。病人未合并胆管侵犯时,不建议行预防性胆管切除术。若肿瘤侵犯肝实质,建议行胆囊床肝实质部分切除术,不建议行肝 4b 段(原文为 4a,译者根据国内习惯改为 4b)+肝 5 段切除术。

PD 是治疗壶腹癌的标准手术方式。当术前诊断为腺瘤、可行壶腹局部切除术时,也建议行 PD。因为术后病理学检查常报告腺瘤内找到癌变区域。

2. 不可切除病例:对于合并胆道梗阻且不可切

除的远端胆管癌病人,建议用覆膜自膨式金属支架(self-expandable metallic stent, SEMS)进行胆道引流。合并胆道梗阻且不可切除的肝门部胆管癌病人,建议应用塑料支架或非覆膜 SEMS 进行胆道引流。

对于不可切除的胆管癌病人,建议联合应用吉西他滨+顺铂或吉西他滨+替吉奥作为一线化疗方案。吉西他滨+顺铂+替吉奥联合化疗可作为候选方案。经吉西他滨+顺铂治疗后可采用氟尿嘧啶作为二线化疗方案。对于存在高频率微卫星不稳定性的病人,经标准化疗方案治疗无效时,建议选择帕博利珠单抗进行治疗。

对于不可切除胆道肿瘤,也可考虑应用放疗。放疗可能起到改善病人预后、保持支架通畅、降低黄疸和缓解疼痛的作用。由于目前没有针对不可切除胆道肿瘤的标准放疗方案,建议将放化疗应用于临床试验中。

对于因全身情况较差或黄疸严重而无法接受任何治疗病人,建议采用疼痛控制等姑息性治疗改善病人生命质量。

二、临床问题

本指南中共提出 31 个临床问题的推荐意见和说明。31 个临床问题和推荐意见的总结请参阅表 1。

表 1 31 个临床问题和推荐意见总结

Table 1 Summary of 31 clinical questions and recommendations

一、预防性治疗
问题 1: 胰胆管合流异常(PBM)病人是否有必要行预防性外科手术治疗
PBM 未合并胆管扩张的病人推荐行预防性胆囊切除术; PBM 合并胆管扩张的病人推荐行预防性胆囊联合胆总管切除术。(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。
问题 2: 无症状胆囊结石病人是否有必要行预防性胆囊切除术
原则上不推荐行预防性胆囊切除术(推荐等级: 2 级, 证据级别: C 级)。
二、诊断
问题 3: 胆道肿瘤诊断的第一步检查
推荐行血清学检查和腹部超声检查(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。
问题 4: 胆道肿瘤诊断的第二步检查
CT 和(或)MRI 检查有助于评估肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度, 两项检查均需在行胆道引流前完成。(CT 检查推荐等级: 1 级, 证据级别: A 级; MRI 检查推荐等级: 2 级, 证据级别: B 级)。
问题 5: 胆囊癌诊断的第二步检查
CT 和(或)MRI 检查有助于评估肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度(CT 检查推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级; MRI 检查推荐等级: 2 级, 证据级别: C 级)。
问题 6: 壶腹癌诊断的第二步检查
推荐行上消化道内镜检查诊断壶腹癌。怀疑存在肿瘤性病变时, 需进行活组织病理学检查(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。CT 和(或)MRI 检查有助于评估肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度(CT 检查推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级; MRI 检查推荐等级: 2 级, 证据级别: C 级)。
问题 7: 疑似胆管癌或胆囊癌病人是否有必要行活组织病理学或细胞学检查
对于可切除胆管癌, 推荐行术前内镜下经十二指肠乳头活组织病理学检查或胆汁细胞学检查(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。对于不可切除胆管癌或胆囊癌, 病人行化疗或放化疗前推荐行活组织病理学检查或细胞学检查(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。
三、胆道引流
问题 8: 合并黄疸的病人术前是否有必要行胆道引流
对于拟行扩大范围肝切除术病人, 推荐术前行胆道引流(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。
问题 9: 可切除远端胆管梗阻病人, 其术前胆道引流的最佳方式
推荐应用经内镜胆道引流术(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。
问题 10: 可切除肝门部胆管梗阻病人, 其术前胆道引流的最佳方式
推荐行经内镜鼻胆管引流并在预留肝脏侧行单侧引流(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。
问题 11: 胆道引流发热的病人, 最佳处理方式
若怀疑为胆管炎引起的发热, 应首先确认是否为引流管问题, 包括引流管移位或堵塞。确认为引流管问题后应及时更换引流管, 并同时应用抗菌药物进行抗感染治疗(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。若引流管没有问题或更换引流管后病人仍持续发热 2~3 d, 应考虑未行胆道引流区域发生区域性胆管炎, 此时应针对此区域行胆道引流(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。
问题 12: 拟行手术的病人胆道引流后是否有必要进行胆汁培养检查
推荐行胆汁培养检查以指导围术期抗菌药物选择(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。
问题 13: 胆汁外引流病人是否有必要行胆汁回输
推荐行胆汁回输以利于保障肠道功能完整性(推荐等级: 2 级, 证据级别: C 级)。
问题 14: 不可切除的远端胆管梗阻病人, 其胆道引流最佳方式
推荐行经内镜覆膜自膨胀金属支架行胆道引流(推荐等级: 2 级, 证据级别: B 级)。
问题 15: 不可切除的肝门部胆管梗阻病人, 其胆道引流最佳方式
推荐应用塑料支架或非覆膜自膨胀金属支架行胆道引流(推荐等级: 2 级, 证据级别: B 级)。
四、手术治疗
问题 16: 门静脉栓塞术(PVE)的适应证
对于肝脏切除范围 $\geq 50\%$ 的病人, 推荐术前行 PVE(推荐等级: 2 级, 证据级别: C 级)。
问题 17: 如何评估病人术后剩余肝脏的肝功能储备情况
建议行 CT 检查和吲哚菁绿 15 分钟滞留率(ICG R15)试验评估肝脏体积和功能。ICG R15 试验应在病人黄疸减轻、胆管炎缓解后进行(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。
问题 18: 联合血管切除的手术适应证
对于局部进展期肝门部胆管癌病人, 术中联合行门静脉切除术可能改善其预后(推荐等级: 2 级, 证据级别: C 级)。而术中联合行肝动脉切除术可作为考虑方式(无推荐意见)。

续表1

问题 19:扩大范围肝切除术联合胰十二指肠切除术(PD)的手术适应证
对于单侧局部进展期胆管癌病人,扩大范围肝切除术联合PD可使病人获益(推荐等级:2级,证据级别:C级)。
问题 20:疑似胆囊癌的病人,是否应行开腹胆囊切除术而不选择腹腔镜胆囊切除术
推荐常规行开腹胆囊切除术(推荐等级:2级,证据级别:C级)。
问题 21:未直接侵犯肝外胆管的胆囊癌,是否应行预防性肝外胆管切除术
原则上不推荐行预防性肝外胆管切除术(推荐等级:2级,证据级别:C级)。
问题 22:胆囊癌合并肝脏侵犯的病人,最合适的肝切除方式
推荐行足够切缘的胆囊床肝实质切除术(推荐等级:2级,证据级别:C级)。
问题 23:切除胆囊后发现肿瘤已侵犯至浆膜下层(肌周结缔组织,译者注)或更深层面时,是否需行扩大切除术
推荐术中行或后续追加行扩大切除术(推荐等级:1级,证据级别:C级)。
问题 24:壶腹癌病人,是否推荐行经内镜或开腹十二指肠乳头切除术(局部切除)
仅对于腺瘤病人,推荐行十二指肠乳头切除术(局部切除),而对于壶腹癌病人,不推荐行经内镜或开腹十二指肠乳头切除术(推荐等级:2级,证据级别:C级)。
问题 25:胆管切缘为原位癌的情况,是否需行扩大胆管切除术
病人未合并淋巴结转移等不良预后因素时,建议行扩大胆管切除术(推荐等级:2级,证据级别:C级)。
问题 26:胆道肿瘤手术是否应该在大型医学中心施行
对于肝切除术和PD,推荐在大型医学中心施行(推荐等级:2级,证据级别:C级)。
五、化疗
问题 27:不可切除胆道肿瘤病人的一线化疗方案
推荐吉西他滨+顺铂,吉西他滨+替吉奥或吉西他滨+顺铂+替吉奥作为一线化疗方案(推荐等级:1级,证据级别:A级)。
问题 28:不可切除胆道肿瘤病人的二线化疗方案
推荐氟尿嘧啶作为二线化疗方案。经标准化疗方案治疗无效时,对于存在高频率微卫星不稳定性病人,建议选择帕博利珠单抗抗体进行治疗(推荐等级:2级,证据级别:C级)。
问题 29:胆道肿瘤根治性切除术后是否需要行辅助化疗
可以考虑行辅助化疗(无推荐意见)。
六、放疗
问题 30:不可切除胆道肿瘤病人,放疗或放化疗是否有效
可以考虑行放疗或放化疗(无推荐意见)。
问题 31:胆道肿瘤行根治性切除术后再进行放疗或放化疗是否有效
可以考虑行放疗或放化疗(无推荐意见)。

三、预防性治疗

(一)问题 1: PBM 病人是否有必要行预防性外科手术手术治疗

1. 推荐意见: PBM 未合并胆管扩张的病人推荐行预防性胆囊切除术; PBM 合并胆管扩张的病人推荐行预防性胆囊联合胆总管切除术。(推荐等级: 1 级, 证据级别: C 级)。

2. 推荐说明: PBM 是胰管和胆管在十二指肠乳头括约肌外汇合的一种先天性解剖畸形^[16]。PBM 会导致胰酶不断反流至胆管, 诱发胆管上皮持续性炎症反应, 从而产生强烈的致癌刺激作用^[17]。因此, PBM 是胆道肿瘤的一个主要危险因素^[18]。

PBM 可根据是否合并胆管扩张分为 2 种类型。日本一项全国性研究结果显示: 合并胆管扩张的 PBM 病人, 其胆道肿瘤发病率高达 21.6%, 不合并

胆管扩张的 PBM 病人则高达 42.4%^[19]。本指南推荐在确诊 PBM 的第一时间采取预防性手术以预防肿瘤发生。但是由于两种类型 PBM 的肿瘤发病率有所差异, 其治疗策略也不同。合并胆管扩张的 PBM 病人, 其胆囊癌和胆管癌的发病率分别为 62.3% 和 2.1%。因此, 针对此类病人建议行预防性胆囊切除和胆总管切除术^[19]。而不合并胆管扩张的 PBM 病人, 其胆囊癌和胆管癌的发病率分别为 88.1% 和 7.3%^[19]。因此, 针对此类病人, 目前仅建议行预防性胆囊切除术而不行胆总管切除术^[20-21]。目前, 关于不合并胆管扩张的 PBM 病人是否需要行预防性胆总管切除术仍有争议^[18, 22-23]。

(二)问题 2: 无症状胆囊结石病人是否有必要行预防性胆囊切除术

1. 推荐意见: 原则上不推荐行预防性胆囊切除

术(推荐等级:2级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:尽管长期以来关于无症状胆囊结石病人是否需行预防性胆囊切除术一直存有争议,但是目前仍然没有临床随机对照研究予以论证^[24]。已有的研究结果显示:胆囊癌合并胆囊结石的比例高达 75%~90%^[25-26]。但是目前的研究中,仍未报道胆囊结石会显著提高胆囊癌发病率^[27]。因此,胆囊结石和胆囊癌之间尚无直接因果关系^[28]。

一项针对胆囊癌队列研究和病例对照研究的 Meta 分析研究结果显示:胆囊结石是胆囊癌最主要的危险因素,相对危险度为 4.9^[29]。此外,有研究结果显示:即使是无症状的胆囊结石,也会由于结石对胆囊黏膜长期刺激影响胆囊癌发生^[30]。长期随访研究结果显示:无症状胆囊结石病人,其胆囊癌年发病率为 0.01%~0.02%^[31-32]。围术期并发症和远期并发症是行胆囊切除术病人的主要负面影响。手术切除可能会导致严重并发症发生。因此,无症状胆囊结石病人行预防性胆囊切除术需慎重考虑。

四、诊断

(一)问题 3:胆道肿瘤诊断的第一步检查

1. 推荐意见:推荐行血清学检查和腹部超声检查(推荐等级:1级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:胆道肿瘤诊断的第一步检查是进行血清学检查(生化检查)和腹部超声检查。虽然血清学检查的结果常提示病人肝脏酶谱和胆道酶谱升高,但这些结果对胆道肿瘤的诊断不具有特异性。肿瘤标志物 CA19-9 有助于诊断胆道肿瘤^[33-34]。对于胆道肿瘤疑似病人,应首先行腹部超声检查。腹部超声检查能确诊 >70% 的胆管癌和胆囊癌^[35-37]。对于壶腹癌病人,虽然腹部超声检查不能直接发现肿瘤,但可发现近端胆管扩张^[38]。

(二)问题 4:胆道肿瘤诊断的第二步检查

1. 推荐意见:CT 和(或)MRI 检查有助于评估肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度,两项检查均需行胆道引流前完成。(CT 检查推荐等级:1级,证据级别:A级;MRI 检查推荐等级:2级,证据级别:B级)。

2. 推荐说明:推荐多排螺旋 CT 增强扫描检查作为胆道肿瘤诊断的第二步检查^[39-43]。多排螺旋 CT 增强扫描检查可生成多平面重建图像,这有利于对肿瘤周围组织和血管侵犯程度进行精确评估^[43-45]。一项针对肝门部胆管癌的 Meta 分析研究结果显示:CT 检查评估肿瘤对胆管侵犯程度的准确率为 86%,对肝动脉侵犯程度的灵敏度和特异度分别为 83% 和 93%,对门静脉侵犯程度的灵敏度和特异度

分别为 89% 和 92%^[41]。

MRI 检查,包括 MRCP 检查也推荐作为胆道肿瘤诊断的第二步检查。MRI 检查的优势为无需注射造影剂即可清晰显示整体胆道结构。这有助于精准评估胆道肿瘤的肿瘤位置以及肿瘤对周围组织侵犯程度^[39-41,46]。针对肝门部胆管癌的 Meta 分析结果显示:MRI 检查评估肿瘤胆管侵犯程度的准确率为 71%~80%。MRI 检查的缺点在于不能准确判断肿瘤血管侵犯、局部肿大淋巴结和肿瘤腹膜转移情况。但是,弥散加权成像有助于提高 MRI 检查对肿瘤血管侵犯、局部肿大淋巴结和肿瘤腹膜转移的评估能力^[39]。病人同时行 CT 和 MRI 检查,对肿瘤可切除性评估的准确率将 >75%^[39]。

由于胆道引流会引起胆管炎性改变,导致针对胆管壁厚度和肿瘤对周围组织侵犯程度评估困难。因此,CT 和 MRI 检查需在行胆道引流前完成^[42-43]。

(三)问题 5:胆囊癌诊断的第二步检查

1. 推荐意见:CT 和(或)MRI 检查有助于评估肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度(CT 检查推荐等级:1级,证据级别:C级;MRI 检查推荐等级:2级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:强烈推荐多排螺旋 CT 增强扫描检查作为胆囊癌诊断的第二步检查^[47]。有研究结果显示:多排螺旋 CT 增强扫描检查诊断胆囊癌淋巴结转移的准确率为 38%~65%^[48-49]。对于胆囊癌原发灶,多排螺旋 CT 增强扫描检查单纯横断面图像的诊断为 71.7%,通过多层平面图像重建可将诊断准确率提升为 84.9%^[50]。

MRI 检查可在无创条件下评估胆囊癌对胆管和胆总管的侵犯程度,而动态增强 MRI 检查可显示肿瘤对肝脏、血管的侵犯程度,灵敏度和特异度分别为 67%、100% 和 89%、87%^[51-52]。有研究结果显示:弥散加权成像有助于提高 MRI 检查对胆囊癌的定性诊断^[53-54]。此外,MRI 检查有助于鉴别诊断与胆囊癌有类似表现的胆囊腺肌症罗阿氏窝^[55-56]。更重要的是,MRI 检查有助于诊断 PBM,特别是对于胆囊壁增厚病人,而 PBM 是胆囊癌发生的危险因素之一^[57]。

(四)问题 6:壶腹癌诊断的第二步检查

1. 推荐意见:推荐行上消化道内镜检查诊断壶腹癌。怀疑存在肿瘤性病变时,需进行活组织病理学检查(推荐等级:1级,证据级别:C级)。CT 和(或)MRI 检查有助于评估肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度(CT 检查推荐等级:1级,证据级别:C级;

MRI 检查推荐等级:2 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:壶腹癌可根据大体形态分为隆起型、溃疡型、混合型和其他型^[58]。内镜检查有助于对不同分型壶腹癌的鉴别诊断,并进行活组织病理学检查。当活组织病理学检查结果提示为腺瘤时,需对病灶采取治疗措施,因为腺瘤内有时会包含癌组织^[59]。

动态增强 CT 和(或)MRI 检查可评估肿瘤位置及其对周围组织侵犯程度,特别是对于进展期肿瘤^[60-61]。CT 检查也可评估肿瘤淋巴结转移和远处转移。与增强 CT 检查比较,应用钆塞酸二钠作为造影剂的增强 MRI 检查更易发现肿瘤肝转移灶^[62]。MRCP 检查可用于评估胆管狭窄长度以及胆管和主胰管的解剖结构。

(五)问题 7:疑似胆管癌或胆囊癌病人是否有必要行活组织病理学或细胞学检查

1. 推荐意见:对于可切除胆管癌,推荐术前行内镜下经十二指肠乳头活组织病理学检查或胆汁细胞学检查(推荐等级:1 级,证据级别:C 级)。对于不可切除胆管癌或胆囊癌,病人行化疗或放疗前推荐行活组织病理学检查或细胞学检查(推荐等级:1 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:一项 Meta 分析研究结果显示对于可切除胆管癌,病人行 ERCP 检查中分别行细胞刷片检查、钳夹活组织病理学检查以及联合行上述 2 项检查的诊断灵敏度和特异度分别为 44% 和 99%、48% 和 99% 以及 59% 和 100%^[63]。上述检查的相关并发症包括胰腺炎、胆管炎、胆囊炎等,发生率为 3%~6%^[64-65]。有研究结果显示:经超声内镜细针穿刺活组织病理学检查的诊断准确率高于心镜下经乳头活组织病理学检查或细胞学检查(94% 比 53%)^[66]。对于远端胆管癌,病人行经超声内镜细针穿刺活组织病理学检查的安全性与胰头癌病人一致。但是对于肝门部胆管癌,病人行经超声内镜细针穿刺活组织病理学检查的情况和行经腹部超声引导下穿刺活组织病理学检查相似,导致肿瘤腹膜转移^[67-68]。因此,对于肝门部胆管癌,仅推荐行经乳头活组织病理学检查或细胞学检查。

对于不可切除胆囊癌,T1 期病人可行胆囊切除术联合活组织病理学检查。因此,术前无需行活组织病理学或细胞学检查。而对于 T2~T4 期病人,行根治性扩大切除术前推荐经活组织病理学检查明确诊断。已有的研究结果显示:应用内镜下经乳头胆管引流术行细胞学检查有效性较好,但由于该检查对技术的要求较高,暂不作推荐。经超声内镜

细针穿刺活组织病理学检查对胆囊癌的诊断准确率为 80%~100%^[69-71]。但是经超声内镜细针穿刺活组织病理学检查可引起胆汁性腹膜炎,也可导致与经腹部超声引导下穿刺活组织病理学检查同样的肿瘤腹膜转移情况^[72-73]。因此,对于不可切除胆囊癌,暂不推荐行活组织病理学检查或细胞学检查。

对于不可切除胆管癌或胆囊癌,推荐行组织病理学和基因学检查以指导病人选择行化疗、放疗或免疫治疗。因此,建议采用上述任一方法对病人行活组织病理学检查或细胞学检查。

五、胆道引流

(一)问题 8:合并黄疸的病人术前是否有必要行胆道引流

1. 推荐意见:对于拟行扩大范围肝切除术病人,推荐术前行胆道引流(推荐等级:1 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:已有的 Meta 分析研究和回顾性队列研究结果显示术前胆道引流不能改善胆道肿瘤病人行外科切除术后的并发症发生率和病死率^[74-75]。但是,由于扩大范围肝切除术与其他手术方式(如 PD)比较,病人术后病死率存在较大差异。因此,为了客观评估术前行胆道引流的作用,应将手术方式进行分类比较分析。对于合并肝门部胆管梗阻病人,需行扩大范围肝切除术联合肝外胆管切除术以达到根治性切除目的^[77]。术前合并梗阻性黄疸的病人行扩大范围肝切除术后的并发症发生率和病死率较高,主要原因为术后肝衰竭。此外,对于合并远端胆管梗阻的病人,其标准手术方式为 PD。

对于肝门部胆管癌,有回顾性研究结果显示:术前胆道引流可降低行右半肝切除术病人,特别是剩余肝脏体积<30% 病人的术后病死率^[78-80]。此外,对于剩余肝脏体积<50% 的可切除肝门部胆管癌病人,术前行或不引流或引流不完全是术后死亡的危险因素^[81]。而有 Meta 分析研究结果显示:术前胆道引流不会影响合并远端胆管梗阻病人的术后病死率,但是会增加病人行 PD 后的感染相关并发症发生率^[82-84]。综上所述,对于拟行扩大范围肝切除术病人,推荐术前行胆道引流。

(二)问题 9:可切除远端胆管梗阻病人,其术前胆道引流的最佳方式

1. 推荐意见:推荐应用经内镜胆道引流术(推荐等级:1 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:胆道引流主要有 2 种方式,经皮胆道引流和经内镜胆道引流。经内镜胆道引流可

根据引流管类型细分为经内镜鼻胆管引流、经内镜胆道支架引流和经内镜自膨胀金属支架引流。

一项比较经皮胆道引流和经内镜胆道引流的回顾性研究结果显示:行经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)病人的预后较差,主要原因为 PTBD 操作会增加肿瘤肝转移发生率^[85]。此外,有研究结果显示:PTBD 有发生操作相关并发症风险以及肿瘤经穿刺窦道和(或)腹膜种植转移风险^[86]。因此,推荐经内镜胆道引流作为首选操作。

目前比较经内镜胆道支架引流和经内镜自膨胀金属支架引流优劣的回顾性研究存在争议性结果^[87-89]。而一项 Meta 分析研究结果显示:与经内镜胆道支架引流比较,经内镜自膨胀金属支架引流更加有效^[90]。一项比较经内镜胆道支架引流和经内镜自膨胀金属支架引流优劣的前瞻性多中心队列研究结果显示:两种方式的术后并发症发生率没有差异,但经内镜自膨胀金属支架引流的疗效更好^[91]。此外,一项比较经内镜鼻胆管引流和经内镜胆道支架引流的 Meta 分析研究结果显示:经内镜鼻胆管引流病人术前胆管炎、术后胰瘘、支架功能障碍和手术并发症发生率更低^[92]。

(三)问题 10:可切除肝门部胆管梗阻病人,其术前胆道引流的最佳方式

1. 推荐意见:推荐行经内镜鼻胆管引流并在预留肝脏侧行单侧引流(推荐等级:1 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:在问题 9 的推荐说明中已经介绍了胆道引流的 2 种方式以及经内镜胆道引流的不同类型。目前没有比较这几种胆道引流方式的前瞻性研究,而已有的回顾性单中心研究结果目前存在争议^[93-95]。一项 Meta 分析研究结果显示:与经内镜胆道引流比较,PTBD 的并发症发生率更低^[96-97]。然而,PTBD 有损伤门静脉或肝动脉风险,并且 PTBD 操作引起肿瘤经穿刺窦道和(或)腹膜种植转移会影响病人预后^[98-100]。综上,不推荐 PTBD 作为胆道引流的首选操作。

经内镜鼻胆管引流具有能够获取胆汁引流量和胆汁性状的优势,但同时会引起胆汁丢失和病人不适感。另一方面,经内镜胆道支架引流可能引发梗阻性胆管炎,并增加术后并发症发生率。因此,对于可切除肝门部胆管梗阻病人,推荐经内镜鼻胆管引流作为首选操作。

前期的临床和基础研究结果显示:单侧胆道引流有利于增加 PVE 后剩余肝脏体积并改善肝功

能^[101-102]。因此,推荐在预留侧肝脏行单侧胆道引流。若出现难以控制的胆管炎或经单侧胆道引流后、病人减轻黄疸效果不佳,可将双侧胆道引流作为备选方案。

(四)问题 11:胆道引流后发热病人的最佳处理方式

1. 推荐意见:若怀疑为胆管炎引起的发热,应首先确认是否为引流管问题,包括引流管移位或堵塞。确认为引流管问题后应及时更换引流管,并同时应用抗菌药物进行抗感染治疗(推荐等级:1 级,证据级别:C 级)。若引流管没有问题或更换引流管后病人仍持续发热 2~3 d,应考虑未行胆道引流区域发生区段性胆管炎,此时应针对此区域行胆道引流(推荐等级:1 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:对于合并胆道梗阻病人行胆道引流后仍出现发热现象,最常见的原因因为引流管阻塞、弯折或移位等引起胆管炎。若病人为行 PTBD 或经内镜鼻胆管引流,可立刻检查引流胆汁量和颜色。必要时可对病人行腹部 X 线片和胆道造影检查。若病人为行经内镜胆道支架引流,可首先行腹部 X 线片检查以排查引流管移位。增强 CT 检查可发现因引流管移位或堵塞导致无效引流而引发胆管扩张^[95,103-105]。

确认为引流管问题时应及时更换引流管并同时应用抗菌药物进行抗感染治疗。胆囊管梗阻引起胆囊炎或主胰管梗阻引起胰腺炎都有可能导致发热,此时行增强 CT 检查可帮助明确病因。

若引流管没有问题或更换引流管后病人仍持续发热 2~3 d,应考虑未行胆道引流区域发生区段性胆管炎。应用增强 CT 检查明确原因后可针对性置入新引流管进行胆道引流,或在可行前提下调整原先引流管位置,以完成新引流区域的胆管引流^[81,106-108]。术前胆管炎不仅是术后感染性并发症发生的潜在原因,也是扩大范围肝切除术后发生肝衰竭的高危因素^[81,107-108]。因此,胆道引流后若病人仍有发热,需立刻采取合适的干预措施。

(五)问题 12:拟行手术的病人胆道引流后是否有必要进行胆汁培养检查

1. 推荐意见:推荐行胆汁培养检查以指导围术期抗菌药物选择(推荐等级:1 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:定期行胆汁培养检查有利于指导经内镜鼻胆管引流或 PTBD 病人发生胆管炎后合理选择抗菌药物。

胆管炎是胆道肿瘤病人行扩大范围肝切除联

合肝外胆管切除术后主要并发症。有研究结果显示:对于肝门部胆管癌行扩大范围肝切除术病人,与胆汁培养检查阴性结果比较,胆汁培养检查阳性结果时更容易发生术后感染^[107]。此外,有研究结果显示:术后感染部位分离获得的微生物中,有30%~88%与术前胆汁培养检查报告的微生物相同^[109-111]。因此,有必要行术前胆汁培养检查以指导选择合适的预防性和治疗性抗菌药物^[111-114]。

一项关于手术部位感染的多中心回顾性研究结果显示:在日本医疗体系下,腹部手术后发生手术部位感染会导致病人住院时间延长2倍、术后医疗费用增加2.5倍;随着感染部位情况恶化或发生甲氧西林耐药菌感染,病人医疗经济负担将显著增加^[115]。一项随机对照研究结果显示:试验组(根据胆汁培养检查结果选用抗菌药物)术后手术部位感染发生率显著低于对照组(给予头孢美唑)(43.5%比71.0%, $P=0.002$)^[116]。该项研究中,对于行PD或肝切除术病人,试验组术后手术部位感染发生率显著低于对照组,分别为36.8%比89.5%, $P=0.001$;41.7%比73.1%, $P=0.025$ ^[116]。另一项关于行肝切除术联合肝外胆管切除术前预防性使用抗菌药物时间的随机对照研究结果显示:术后1~2 d预防性使用抗菌药物与术后1~4 d预防性使用抗菌药物病人发生感染性并发症发生率比较,差异无统计学意义(30.2%比32.6%)^[117]。

(六)问题13:胆汁外引流病人是否有必要行胆汁回输

1. 推荐意见:推荐行胆汁回输以利于保障肠道功能完整性(推荐等级:2级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:已有的研究结果显示:梗阻性黄疸引起的肠道通透性增加会在病人行经内镜胆道支架引流后恢复正常^[118-119]。对于合并胆道梗阻的病人,行胆汁外引流时通过口服胆汁制剂有利于恢复肠道屏障功能^[120]。

维持胆汁的肠肝循环对于人体免疫功能至关重要。因此,胆汁外引流期间的胆汁回输对于拟行大范围肝切除联合肝外胆管切除术等创伤较大手术的病人有益。一项围术期管理的随机对照研究结果显示:基于胆汁培养检查结果合理选择抗菌药物、胆汁回输以及术前合生元益生菌治疗(术前2周)能使术后感染性并发症发生率从30.0%下降至12.1%($P=0.049$),同时病人术后中位住院时间从38 d缩短至30 d($P=0.045$)^[121]。大多数行胆汁外引流的病人可口服胆汁制剂。若病人因为生理性

不适不能口服胆汁制剂或胆汁分泌过多,推荐通过鼻饲管(10 F硅胶管)行胆汁回输。

(七)问题14:不可切除的远端胆管梗阻病人,其胆道引流最佳方式

1. 推荐意见:推荐行经内镜覆膜自膨胀金属支架行胆道引流(推荐等级:2级,证据级别:B级)。

2. 推荐说明:经内镜胆道支架引流的支架类型包括塑料支架、非覆膜或覆膜自膨胀金属支架。已有临床研究比较了不同类型胆道支架对各种病因引起的远端胆管恶性梗阻的治疗作用。但目前难以作统一推荐。因为需要考虑病人再次发生胆道梗阻的概率和时间,以及发生其他并发症的可能性以及技术操作的可行性^[122]。

已有综述性文章分析临床研究和Meta分析研究结果,指出对于不可切除的远端胆管梗阻病人,与应用塑料支架比较,应用非覆膜或覆膜自膨胀金属支架引流病人的胆道梗阻复发时间更晚^[123-128]。但是目前关于非覆膜或覆膜自膨胀金属支架,难以作出推荐性意见。虽然已有5项随机对照研究和2项Meta分析研究对比非覆膜与覆膜自膨胀金属支架,但上述研究的对象不局限于胆管癌^[129-135]。其中只有一项随机对照研究针对胆管癌,其研究结果显示:与非覆膜自膨胀金属支架比较,覆膜自膨胀金属支架治疗效果更好^[131]。剩余的4项随机对照研究中,2项研究结果提示覆膜自膨胀金属支架治疗效果更好,而另2项研究结果提示非覆膜与覆膜自膨胀金属支架治疗效果差异无统计学意义。2项Meta分析研究中,一项研究结果提示覆膜自膨胀金属支架治疗效果更好,而另一项研究结果提示非覆膜与覆膜自膨胀金属支架累积通畅时间比较,差异无统计学意义。2项Meta分析研究中,病人并发症发生率几乎完全相同。可以更换是覆膜自膨胀金属支架的一项优势。综上,对于不可切除的远端胆管梗阻病人,推荐行经内镜覆膜自膨胀金属支架引流,因为与非覆膜自膨胀金属支架比较,覆膜自膨胀金属支架具有相当或更好的通畅性,且两种支架不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

上述2项Meta分析研究未能得到一致性结果,因此,需要制订一项评估标准^[136]。“东京标准”的制订正是为了用于评估内镜胆道支架的疗效,并有利于针对胆道支架疗效开展Meta分析研究。后续会因为统一采用“东京标准”评估胆道支架疗效,而使得多数Meta分析研究更容易获得研究结果且研究的可重复性得到提高^[122]。

(八)问题 15:不可切除的肝门部胆管梗阻病人,其胆道引流最佳方式

1. 推荐意见:推荐应用塑料支架或非覆膜自膨胀金属支架行胆道引流(推荐等级:2级,证据级别:B级)。

2. 推荐说明:与远端胆管恶性梗阻比较,肝门部胆管恶性梗阻的处理更加复杂。对于不可切除的肝门部胆管梗阻病人,可考虑应用塑料支架或非覆膜自膨胀金属支架行胆道引流。在选择引流支架时,需考虑的因素包括胆道梗阻复发率、胆道梗阻复发时间、并发症发生率以及初始支架置入和支架堵塞后再次行介入操作的技术可行性^[122]。已有 3 项随机对照研究比较塑料支架与非覆膜自膨胀金属支架的疗效,其结果显示:非覆膜自膨胀金属支架在胆道梗阻复发率、胆道梗阻复发时间和并发症发生率方面更有优势^[137-139]。然而,由于非覆膜自膨胀金属支架在堵塞后再次行介入操作时技术难度较高,多数小型医学中心常选择塑料支架行胆道引流。因此,本指南建议对于不可切除的肝门部胆管梗阻病人,可选择塑料支架或非覆膜自膨胀金属支架行胆道引流。随着化疗药物的进步,不可切除肝门部胆管癌病人的总体生存时间较过去已有延长。因此,会有较多病人因发生胆道引流支架堵塞而需要进行处理,且部分病人需行外科手术干预。选择塑料支架的原因在于其容易更换。而对于大型医学中心,推荐应用非覆膜自膨胀金属支架。目前的研究结果显示:内置支架(放置在乳头上方的塑料支架)和细长的覆膜自膨胀金属支架(直径 6 mm)也可获得较好临床疗效^[140-143]。

目前暂没有肝脏引流的标准方式。在缺乏高质量临床证据的情况下,多数医师遵循引流肝体积应>50%全肝体积的引流策略^[144]。Takahashi 等^[145]的研究结果显示:引流肝体积应>35%全肝体积,只有在病人肝功能不全情况下,引流肝体积才需>50%全肝体积。一项比较单侧和双侧胆道支架引流的随机对照研究结果显示:双侧胆道支架引流病人的累积胆道梗阻复发时间会显著延长^[146]。有研究结果显示:并列或套叠应用支架行胆道引流的临床效果相同^[147-148]。综上所述,目前仍然缺乏相应标准,需制订肝门部胆管支架置入的临床指南,并开展更多临床研究。

六、手术治疗

(一)问题 16:PVE 的适应证

1. 推荐意见:对于肝脏切除范围≥50%的病人,

推荐术前行 PVE(推荐等级:2级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:PVE 可在病人行肝切除术前,通过增加未栓塞侧肝脏的剩余肝脏体积(增加约 10%~14%)以达到降低病人行肝切除术后发生肝衰竭风险的目的^[149-151]。

目前已有关于 PVE 对于胆道肿瘤病人疗效的临床研究,但研究结果不一致。Kang 等^[152]的研究结果显示:剩余肝脏体积≤30%病人行 PVE 后未栓塞侧肝脏的再生率和并发症发生率与剩余肝脏体积>30%的病人比较,差异无统计学意义。Olthof 等^[153]的研究结果显示:279 例未接受 PVE 病人行肝切除术后,剩余肝脏体积<30%病人肝衰竭发生率与剩余肝脏体积≥30%病人比较,差异有统计学意义。肝衰竭的危险因素除剩余肝脏体积≤30%外,还包括术前胆管炎、病程早期发生黄疸以及术前 TBil>29 mg/L。上述研究结果表明:剩余肝脏体积不是 PVE 手术适应证的唯一指标。

由于缺乏前瞻性研究,目前关于 PVE 研究的证据水平较低。与西方国家比较,日本由于对 PVE 的运用更宽泛,病人行肝切除术后的病死率更低^[150]。一项回顾性调查研究的结果显示:剩余肝脏体积<40%是胆道肿瘤病人行肝切除术前进行 PVE 的手术适应证^[154]。尽管存在 PVE 的过度应用,但对于剩余肝脏体积<40%的病人,建议行肝切除术前进行 PVE;对于联合行 PD 和血管切除重建的病人,PVE 的手术适应证建议为剩余肝脏体积<50%。

(二)问题 17:如何评估病人术后剩余肝脏的肝功能储备情况

1. 推荐意见:建议行 CT 检查和 ICG R15 试验评估肝脏体积和功能。ICG R15 试验应在病人黄疸减轻、胆管炎缓解后进行(推荐等级:1级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:肝功能储备情况由肝脏体积和肝功能两方面决定,行 CT 检查可以评估肝脏体积,而行 ICG R15 试验可以评估肝功能。需要注意的是,行 ICG R15 试验前需将病人 TBil 降低<20 mg/L^[155]。胆道肿瘤病人行扩大范围肝切除术后,肝衰竭和病人死亡的发生率较高^[77,156]。但是,目前没有证据表明病人肝功能储备情况与术后的短期预后有直接关系。Ribero 等^[108]的研究结果显示:剩余肝脏体积<30%和术前胆管炎会引发病人术后肝衰竭。Olthof 等^[153]的研究结果显示:剩余肝脏体积≤30%、术前胆管炎、病程早期即发生黄疸以及术前 TBil>29 mg/L 是病人发生术后肝衰竭的危险因素。然而,上述两

项研究中都没有针对肝功能进行评估。Nagino 等^[77]的研究结果显示:术前胆管炎、ICG 清除率以及术中出血量 ≥ 2.5 L 都与术后病人死亡显著相关。Yokoyama 等^[155]的研究结果显示:以 0.05 作为剩余肝脏 ICG 清除率的临界点,可以预测病人是否发生术后肝衰竭。因此,剩余肝脏 ICG 清除率为 0.05 可作为胆道肿瘤病人行肝切除术前的肝功能评估指标。

剩余肝脏 ICG 清除率易于计算,并在日本得到广泛应用。但是,目前仍没能建立评估剩余肝功能储备情况的标准方式。由于与术后肝衰竭发现的相关因素较多,因此,在进行术前安全性评估时,医师的临床实践经验、病人一般情况(年龄、合并症及整体状态)以及联合手术方式,包括血管切除和(或)PD 都需要综合考虑。

(三)问题 18:联合血管切除的手术适应证

1. 推荐意见:对于局部进展期肝门部胆管癌病人,术中联合行门静脉切除术可能改善其预后(推荐等级:2 级,证据级别:C 级)。而术中联合行肝动脉切除术可作为考虑方式(无推荐意见)。

2. 推荐说明:在过去的 20 年里,关于胆道肿瘤病人术中联合行门静脉切除术的研究多为回顾性研究,缺乏前瞻性随机对照研究。其中,部分研究结果提示肝门部胆管癌病人术中联合行门静脉切除术的预后时间更短,但也有术后生存时间 >5 年的病人,而另一部分的研究结果则提示肝门部胆管癌病人术中联合行门静脉切除术的预后时间显著延长^[157-159]。此外,也有研究结果显示:肝门部胆管癌病人术中联合行门静脉切除术的预后与术中未联合行门静脉切除术病人比较,差异无统计学意义^[160-163]。基于上述研究,目前认为:在大型医学中心,针对肝门部胆管癌病人术中联合行门静脉切除术安全、可行,可能会延长门静脉受侵犯病人的生存时间。然而目前仍缺乏足够的循证医学证据来证明这一点。

近年来,针对胆道肿瘤病人,特别是肝门部胆管癌病人,更多的医师选择术中联合行肝动脉切除术。有研究结果显示:术中联合行肝动脉切除术的肝门部胆管癌病人具有较好预后^[164-166]。虽然术中联合行肝动脉切除术的手术难度较高,但其确实能够改善局部进展期胆道肿瘤病人预后。然而,也有研究结果显示:术中联合行肝动脉切除术会导致较差预后和较高病死率^[159]。综上所述,术中联合行肝动脉切除术对病人的临床获益目前仍存在争议。

(四)问题 19:扩大范围肝切除术联合 PD 的手术适应证

1. 推荐意见:对于单侧局部进展期胆管癌病人,扩大范围肝切除术联合 PD 可使病人获益(推荐等级:2 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:对于弥漫性胆管癌和进展期胆管癌,可行扩大范围肝切除术联合 PD 以达到根治性切除。近年来,部分大型医学中心已开展扩大范围肝切除术联合 PD 的大宗病例研究。其中,评估行扩大范围肝切除术联合 PD 病人长期预后的最大宗病例研究由 Ebata 等^[167]报道。该研究共纳入 85 例胆管癌病人,术后 5 年总体生存率为 37.4%,其中达到 R₀ 切除且未发生肿瘤远处转移病人的 5 年总体生存率达到 54.3%。此外,也有纳入 10~52 例胆管癌或胆囊癌病人的相关研究,病人行扩大范围肝切除术联合 PD 的 5 年总体生存率为 12%~52%^[168-173]。

对于行扩大范围肝切除术联合 PD 的病人,应充分考虑肿瘤原发灶位置。因为有研究结果显示:与胆管癌病人比较,胆囊癌病人行扩大范围肝切除术联合 PD 后的预后较差^[174-175]。然而也有研究结果显示:行扩大范围肝切除术联合 PD 病人的预后与肿瘤的原发灶位置没有相关性^[168,172,176]。因此,对于胆囊癌病人,行扩大范围肝切除术联合 PD 的临床获益尚不明确。

值得注意的是,行扩大范围肝切除术联合 PD 病人的术后并发症发生率和病死率较高。日本大型医学中心的研究结果显示:行扩大范围肝切除术联合 PD 病人的病死率可达到 2.0%~2.4%,但是以肝衰竭和胰瘘为代表的术后并发症发生率仍然较高^[167-168]。然而,也有纳入 20~38 例病人的研究结果显示:行扩大范围肝切除术联合 PD 病人的病死率 $>10\%$ ^[171-172,174]。上述研究结果的差异可能与纳入的病人数量相关。

(五)问题 20:疑似胆囊癌的病人,是否应行开腹胆囊切除术而不选择 LC

1. 推荐意见:推荐常规行开腹胆囊切除术(推荐等级:2 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:LC 已获得广泛临床应用^[177]。日本的统计数据显示:88.4% 的胆囊切除术由腹腔镜器械完成。近年来,LC 的手术适应证有逐步扩大趋势,甚至有部分医学中心对疑似胆囊癌病人行 LC。然而,目前对于疑似胆囊癌,其术前诊断的准确率较低^[178]。对疑似胆囊癌病人行 LC,可能会因为肿瘤切除不彻底、术中胆囊破损导致胆汁外溢或

穿刺孔肿瘤种植复发而影响病人的远期预后^[179]。目前认为:LC中发生胆囊破损的概率为10%,而慢性胆囊炎引起胆壁增厚、胆囊水肿和既往腹腔手术史是LC中发生胆囊破损的危险因素^[180]。有研究结果显示:未合并危险因素的病人,行LC中发生胆囊破损的概率为3.5%,合并一项危险因素时,胆囊破损概率为25%^[181]。另有研究结果显示:498例行LC的意外胆囊癌病人中,20%的病人发生术中胆囊破损^[182]。与未发生术中胆囊破损的病人比较,发生术中胆囊破损胆囊癌病人的预后更差^[183]。对于行LC中确诊的意外胆囊癌病人,其穿刺孔和腹膜的肿瘤种植复发率较高,肿瘤复发时间较短^[184-187]。上述关于胆囊癌病人行LC后的不良临床结局可能与腹腔镜手术的气腹作用以及CO₂对人体和肿瘤细胞的作用相关^[184]。

另一方面,也有关于胆囊癌行腹腔镜手术的相关研究,包括胆囊癌行LC、行腹腔镜胆囊床肝实质切除联合淋巴结清扫术、行腹腔镜胆管切除术^[188-192]。与行开腹手术的病人比较,行腹腔镜手术病人的术中出血量更少,术后住院时间更短。此外,有研究结果显示:胆囊癌行腹腔镜手术病人的术中胆囊破损概率为0、手术死亡率为0、R₁切除率为0~5%、穿刺孔肿瘤种植复发率为0~4%、腹膜肿瘤种植复发率为0~9.1%^[188-193]。因此,胆囊癌行腹腔镜手术病人的短期疗效较好。

综上所述,由于胆囊癌行腹腔镜手术病人易发生穿刺孔和腹膜肿瘤种植复发。因此,对于疑似胆囊癌病人,本指南强烈建议行开腹胆囊切除术。腹腔镜手术可作为临床研究予以开展,并获得病人的充分知情同意。相关的研究证据需要进一步积累。

(六)问题 21:未直接侵犯肝外胆管的胆囊癌,是否应行预防性肝外胆管切除术

1. 推荐意见:原则上不推荐行预防性肝外胆管切除术(推荐等级:2级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:目前有部分研究分析无肝外胆管直接侵犯胆囊癌病人,行预防性肝外胆管切除术对于淋巴结清扫和(或)潜在微小肿瘤病灶清除的临床疗效。然而,上述研究中的大多数都未能证明行预防性肝外胆管切除术可为病人带来生存获益,纳入的病例包括T2N0期、T1b~T2期、T2~T3期、T2~T4期或局部进展期胆囊癌病人^[193-197]。这些研究结果提示:预防性肝外胆管切除术对于胆囊癌病人并不是必要的手术。另一方面,有研究结果显示:胆管周围的淋巴结浸润是胆囊癌转移的重

要途径,有时会发生肿瘤远处转移^[198-199]。因此,对于胆囊癌合并胆囊颈管侵犯、淋巴结转移或神经侵犯的病人,联合行肝外胆管切除术可提高手术切除率^[165, 178, 199-201]。

若术中未行肝外胆管切除术,而选择行肝十二指肠淋巴结清扫术,需注意病人术后发生迟发性缺血性胆道狭窄^[202]。

(七)问题 22:胆囊癌合并肝脏侵犯的病人,最合适的肝切除方式

1. 推荐意见:推荐行足够切缘的胆囊床肝实质切除术(推荐等级:2级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:以往的研究结果显示:胆囊癌主要通过胆囊静脉侵犯肝脏,且胆囊静脉大部分回流至肝4b段(原文为4a,译者根据国内习惯改为4b)和肝5段门静脉^[203-205]。因此,以往的手术中会通过切除肝4b段和肝5段以达到完整切除胆囊癌潜在肝内微转移灶目的^[206]。然而,近年的研究结果显示:胆囊癌侵犯肝脏的途径主要为直接侵犯或经Glissonean鞘内的淋巴管转移^[207-209]。此外,有研究结果显示:行胆囊床肝实质切除术与行肝4b段和肝5段切除术胆囊癌病人的预后比较,差异无统计学意义^[194, 196, 210]。因此,对于胆囊癌病人,行足够切缘的胆囊床肝实质切除术以达到R₀切除即可。

(八)问题 23:切除胆囊后发现肿瘤已侵犯至浆膜下层(肌周结缔组织,译者注)或更深层面时,是否需行扩大切除术

1. 推荐意见:推荐术中行或后续追加行扩大切除术(推荐等级:1级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:有研究结果显示因胆囊结石行胆囊切除术的病人中,发现意外胆囊癌的占比为0.2%~1.0%^[211-212]。对于胆囊癌病人,若胆囊组织的全部连续组织切片经组织病理学检查结果均为肿瘤侵犯局限于黏膜层或固有肌层,且胆囊管切缘为阴性时,无需行扩大切除术;若组织病理学检查结果为肿瘤侵犯至浆膜下层(肌周结缔组织,译者注),建议行扩大切除术,因为单纯行胆囊切除术不能获得满意的临床预后^[182, 213]。已有的研究结果显示:对于pT2期或pT3期胆囊癌病人,行扩大肝切除术联合淋巴结清扫可显著改善其临床预后^[182, 213-214]。因急性胆囊炎行LC中发为pT2期或pT3期胆囊癌的病人,很可能由于术中发生胆汁外溢和肿瘤细胞播散导致其临床预后较差^[215]。

行LC后被确诊为意外胆囊癌的病人,有时会发生穿刺孔的肿瘤种植转移^[216]。以往的临床实践

提倡切除穿刺窦道,但近期研究结果显示:切除穿刺窦道并不能改善病人预后,因为发生穿孔脓肿种植复发常与肿瘤腹膜转移相关^[217]。

日本一项全国性调查研究结果显示:术中经组织病理学检查诊断为意外胆囊癌病人,行同期扩大切除术与胆囊切除术后 30 d 内行二期扩大切除术比较,其临床预后差异无统计学意义^[182]。该研究结果提示:对于意外胆囊癌病人,可行二期手术切除,并且在获得组织病理学检查结果后再行二期扩大切除术也是较安全的选择^[182,218]。有研究结果显示:意外胆囊癌病人行二期扩大切除术的最佳时间为一期胆囊切除术后 4~8 周^[219]。

(九)问题 24:壶腹癌病人,是否推荐行经内镜或开腹十二指肠乳头切除术(局部切除)

1. 推荐意见:仅对于腺瘤病人,推荐行十二指肠乳头切除术(局部切除),而对于壶腹癌病人,不推荐行经内镜或开腹十二指肠乳头切除术(推荐等级:2 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:尽管壶腹癌的标准手术方式为 PD,但对于壶腹部腺瘤或早期壶腹癌病人,已有研究者尝试行经内镜或开腹十二指肠乳头切除术^[220-229]。

开展行开腹十二指肠乳头切除术治疗壶腹癌的研究结果显示:Tis 期壶腹癌未发现淋巴结侵犯和转移,而 T1 期壶腹癌的淋巴结转移率为 10%,淋巴管侵犯的发生率为 38.5%^[223,230]。而开展行经内镜十二指肠乳头切除术治疗壶腹癌的研究结果显示:对于 T1 期壶腹癌根治性切除率仅为 57%,而对于良性病变和 Tis 期壶腹癌,可考虑行内镜下手术^[227-228]。

十二指肠乳头切除术仅适用于壶腹部腺瘤、Tis 期和部分 T1 期壶腹癌。然而,由于目前较难于术前准确评估肿瘤的侵犯程度。因此,针对壶腹癌的术前准确分期还存在难度。即使术前诊断时应用 EUS 或胆管内超声检查等诊断方式,也较难准确评估肿瘤的侵犯程度,特别是肿瘤对于 Oddi 括约肌的侵犯程度。综上所述,对于壶腹癌病人,虽然本指南建议行十二指肠乳头切除术,但仍需开展进一步临床研究。

(十)问题 25:胆管切缘为原位癌的情况,是否需行扩大胆管切除术

1. 推荐意见:病人未合并淋巴结转移等不良预后因素时,建议行扩大胆管切除术(推荐等级:2 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:精确诊断胆管癌的纵向侵犯程度

通常比较困难^[231-233]。胆管切缘为浸润性胆管癌的情况,其预后较差^[234]。而对于胆管切缘为原位癌的情况,虽然其短期预后与胆管切缘为阴性的病人比较,差异无统计学意义,但是经长期随访后,仍有肿瘤复发风险。因此,确保手术切缘为阴性十分重要^[231,235-238]。而目前对于胆管切缘为阳性的病人,是否需行扩大胆管切除术以获得较好临床预后仍存在争议^[234,239-241]。

一项纳入 pTis~pT2N0M0 期胆管癌病人的研究结果显示:对于胆管切缘经组织病理学检查确诊为原位癌肿瘤细胞阳性病人,追加行扩大胆管切除术以达到 R₀ 切除后,其肿瘤特异性生存时间与胆管切缘为阴性的病人比较,差异无统计学意义^[237]。该研究结果提示:对于未发生淋巴结转移且早期胆管癌病人,组织病理学检查确诊胆管切缘为原位癌肿瘤细胞阳性时,应追加行扩大胆管切除术。

对于远端胆管切缘阳性的肝门部胆管癌病人,可选择的扩大切除术为 PD 或胰腺段胆管切除术^[237,242]。对于拟行 PD 联合扩大范围肝切除术的病人,由于手术创伤较大,术前应充分评估病人的全身状况。

(十一)问题 26:胆道肿瘤手术是否应该在大型医学中心施行

1. 推荐意见:对于肝切除术和 PD,推荐在大型医学中心施行(推荐等级:2 级,证据级别:C 级)。

2. 推荐说明:已有的研究结果显示病人的手术死亡率与医学中心的年手术量成负相关,相关的手术包括肝切除术和 PD 等^[243-244]。此外,有研究结果显示:病人的长期生存也与医学中心的年手术量相关^[245]。

日本诊断程序组合系统的统计数据显示:行肝切除术病人的术后 30 d 内死亡率与医学中心的年手术量成线性负相关,对于行扩大范围肝切除术的病人,该结果尤为明显^[246]。此外,有研究结果显示:行 PD 后的病人死亡率、病人住院时间和治疗成本会随着医学中心年手术量的增加而降低^[247]。日本国家临床数据库的统计数据亦显示出与上述研究相似的结果:对于复杂肝切除术,医学中心年手术量≥50 例时,病人的院内死亡率为 3.1%,医学中心年手术量为≥30 且<50 例时,病人的院内死亡率为 3.8%,医学中心年手术量<30 例时,病人的院内死亡率为 4.5%,对于 PD,上述指标分别为 1.5%、3.0% 和 3.9%^[248-249]。

上述研究结果提示:在日本,医学中心年手术

量越多,病人的术后生存越好。因此,本指南建议在大型医学中心完成复杂的肝胆外科手术。然而,由于中小型医学中心收治一般情况较差和(或)有严重合并症病人的占比较高。因此,上述关于病人术后生存与医学中心年手术量的研究结果仍需进一步分析。

七、化疗

(一)问题 27:不可切除胆道肿瘤病人的一线化疗方案

1. 推荐意见:推荐吉西他滨+顺铂、吉西他滨+替吉奥或吉西他滨+顺铂+替吉奥作为一线化疗方案(推荐等级:1级,证据级别:A级)。

2. 推荐说明:目前,由于不可切除胆道肿瘤病人的预后较差,急需发展有效的非手术治疗方案。英国开展的一项Ⅲ期随机对照临床研究 ABC-02,主要比较吉西他滨单药治疗与吉西他滨+顺铂联合治疗不可切除或复发胆道肿瘤病人的疗效,其研究结果显示:吉西他滨+顺铂联合治疗可显著延长病人的总体生存时间^[250]。日本开展的一项随机对照临床研究 BT22,主要比较吉西他滨单药治疗与吉西他滨+顺铂联合治疗胆道肿瘤的有效性和安全性,其研究结果亦显示了吉西他滨+顺铂联合治疗的临床优势^[251]。因此,吉西他滨+顺铂联合治疗已成为全世界公认的胆道肿瘤病人标准化疗方案。

基于2007年日本一项Ⅱ期临床研究结果,替吉奥已被批准用于治疗不可切除胆道肿瘤病人^[252]。对于进展期胆道肿瘤病人,单臂Ⅱ期临床研究结果显示:替吉奥单药治疗或吉西他滨+替吉奥联合治疗均能获得较好效果。因此,一项Ⅱ期随机对照临床研究 JCOG0805,旨在比较替吉奥单药治疗与吉西他滨+替吉奥联合治疗优劣,其研究结果显示:吉西他滨+替吉奥联合治疗更具优势,病人1年总体生存率更高^[253]。基于上述研究结果,一项Ⅲ期临床研究 JCOG1113,旨在确认吉西他滨+替吉奥联合治疗与吉西他滨+顺铂联合治疗的非劣效性,其结果显示:两种治疗方式病人的总体生存比较,差异无统计学意义^[254]。因此,吉西他滨+替吉奥也被认为是晚期胆道肿瘤病人的标准化疗方案。

除上述研究外,一项Ⅲ期临床研究 KHBO 1401,旨在分析替吉奥联合吉西他滨+顺铂治疗与吉西他滨+顺铂治疗不可切除胆道肿瘤病人的疗效,其结果显示:替吉奥联合吉西他滨+顺铂治疗病人的总体生存时间显著延长,且病人的治疗反应率显著更高^[255]。因此,吉西他滨+顺铂+替吉奥也被

认为是晚期胆道肿瘤病人的标准化疗方案。

综上所述,对于不可切除胆道肿瘤病人,吉西他滨+顺铂、吉西他滨+替吉奥或吉西他滨+顺铂+替吉奥可作为一线化疗方案。

(二)问题 28:不可切除胆道肿瘤病人的二线化疗方案

1. 推荐意见:推荐氟尿嘧啶作为二线化疗方案。经标准化疗方案治疗无效时,对于存在高频率微卫星不稳定性病人,建议选择帕博利珠单抗克隆抗体进行治疗(推荐等级:2级,证据级别:C级)。

2. 推荐说明:对于不可切除胆道肿瘤病人的二线化疗,目前没有Ⅲ期临床研究提供生存获益的治疗方案。仅有缺乏对照组的单臂临床研究或小样本量的Ⅱ期随机对照临床研究,分析不可切除胆道肿瘤病人行二线化疗的安全性和有效性。因此,目前尚无标准的二线化疗方案,也没有任何化疗方案被证实更有优势。

目前,对于不可切除胆道肿瘤病人,经吉西他滨+顺铂治疗无效后的二线化疗临床研究中,含有氟尿嘧啶类药物的方案开展最广泛,其次为分子靶向药物和免疫靶点抑制剂。在日本,口服氟尿嘧啶类药物替吉奥被认为是治疗胆道肿瘤最有希望的二线药物。有单臂Ⅱ期临床研究结果显示:替吉奥单药的治疗反应率为7.5%~22.5%,病人的中位生存时间为7.3~13.5个月,中位无进展生存时间为2.5~5.5个月^[256-257]。对于存在高频率微卫星不稳定性且以往接受过治疗的实体瘤病人(包括胆道肿瘤),有研究结果显示:采用帕博利珠单抗克隆抗体进行二线治疗可获得较好疗效^[258]。目前,高频率微卫星不稳定性被认为是免疫检查点抑制剂的有效靶标。

(三)问题 29:胆道肿瘤根治性切除术后是否需要行辅助化疗

1. 推荐意见:可以考虑行辅助化疗(无推荐意见)。

2. 推荐说明:外科手术是唯一可能治愈胆道肿瘤的方式。但病人行根治性切除术后,肿瘤复发率仍然较高。因此,需要有效的辅助化疗手段延长胆道肿瘤病人术后生存时间。

近年来,有4项关于胆道肿瘤辅助化疗的随机对照研究发布了研究结果。其中,临床研究 PRODIGE 12-ACCORD18(观察组:吉西他滨和奥沙利铂)和 BCAT(观察组:吉西他滨)的研究结果显示:观察组和对照组病人的总体生存情况比较,差异无统计学意义^[259-260]。相比之下,临床研究 ESPAC-3

(观察组:氟尿嘧啶或吉西他滨)通过对预后指标进行多因素分析,其结果显示:辅助化疗能够使病人预后获益^[261]。此外,临床研究BILCAP(观察组:卡培他滨)通过预先设定敏感性和分析方案,其结果显示:尽管意向性分析未能明确辅助化疗的疗效,但行辅助化疗胆道肿瘤病人的总体生存情况明显改善^[262]。

Horgan 等^[263]的系统性综述和 Meta 分析研究结果显示:对于淋巴结阳性或镜下切缘阳性的病人,行辅助治疗(化疗或放化疗)可获得最大生存受益。综上所述,虽然目前在日本尚没有确定最佳的术后辅助化疗方案,但可以考虑术后行辅助化疗。

八、放疗

(一)问题 30:不可切除胆道肿瘤病人,放疗或放化疗是否有效

1. 推荐意见:可以考虑行放疗或放化疗(无推荐意见)。

2. 推荐说明:对于不可切除胆道肿瘤病人,行放疗的目的为延长病人生存时间、保持支架通畅、减轻黄疸和控制疼痛。有研究结果显示:与其他姑息性或支持性治疗比较,行放疗可有效延长病人的生存时间并保持支架通畅^[264-266]。然而,目前仍没有大规模随机临床研究分析放疗的临床疗效。

对于胆道肿瘤,常采用外照射放疗进行治疗,单次放疗和总体放疗的计量限制为 50 Gy,以避免使病灶周围的组织器官产生不良反应,但该剂量不足以治疗腺癌^[267]。采用腔内放疗进行治疗,能提高对肿瘤组织的放疗剂量并减轻对周围组织的影响,从而产生较低不良反应^[268-270]。但是,目前对于胆管癌病人并没有标准的腔内放疗方案。近年来,三维适形放疗被引入胆道肿瘤的治疗,并成为标准放疗方式。此外,立体定向放疗、适形调强放射治疗和粒子束放疗也被应用到胆道肿瘤的治疗中。已有研究结果显示:上述治疗方式具有增加放疗剂量和(或)减轻不良反应的潜在优势^[271-273]。放化疗也可用于提高放疗敏感性并移植肿瘤转移,但目前尚缺乏随机对照研究证据。日本多中心研究结果显示:病人行放疗后的中位生存时间为 13 个月,而

行放化疗的中位生存时间为 16 个月^[274]。

放疗的优点之一在于其能保持支架通畅,并通过控制局部肿瘤生长缓解疼痛。对于不可切除胆道肿瘤病人,特别是一般状况较差或年龄太大而不能接受化疗的病人,可考虑行放疗。

(二)问题 31:胆道肿瘤行根治性切除术后再进行放疗或放化疗是否有效

1. 推荐意见:可考虑行放疗或放化疗(无推荐意见)。

2. 推荐说明:对于行外科手术治疗的胆道肿瘤病人,较高的 R₁ 切除率以及 R₀ 切除后仍然较高的局部复发率都需要行术后辅助化疗和(或)放疗。对于放疗,可以在术中施行,也可以选择外照射放疗或腔内近距离放疗,甚至进行不同放疗方式的组合,但是目前并没有大规模随机临床研究进行比较分析。

对于术后放疗的临床疗效,目前的研究结果存在争议^[263,265,275-277]。支持术后放疗的研究结果显示:辅助放疗对切缘阳性和淋巴结阳性的病人有效,提示需要进行病人筛选^[265,275-276]。考虑到可能发生的不良反应,对于行根治性切除术的病人,应谨慎评估行放疗的适应证。对于切缘阳性、≥T2 期和有淋巴结转移的进展期胆道肿瘤病人,行放化疗可以提高整体治疗效果。日本一项多中心研究结果显示:对于淋巴结转移阳性病人,行术后放化疗的临床疗效显著优于行术后放疗(中位生存时间为 31 个月比 13 个月, $P < 0.001$)^[274]。

日本西南肿瘤学组一项多中心前瞻性 II 期临床研究结果显示:联合卡培他滨的放化疗病人预后显著优于术后化疗(吉西他滨+卡培他滨)病人,前者的中位生存时间可达 35 个月^[278]。未来需进一步开展前瞻性临床研究以确定结合放疗和化疗是否有助于提高胆道肿瘤病人的生存时间和生命质量。

南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆胰中心杨翼飞、仇毓东、赵梦珂、伏旭、蔡正华译, Email: 852347425@qq.com; 毛凉审校, Email: maoliang@njgly.com 或 msmlwater@163.com
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献(略)