

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01258

肝胆管结石合并肝内胆管癌的诊断与治疗(附18例报告)

Diagnosis and treatment of hepatolithiasis complicated with hepatolithiocarcinoma: a report of 18 cases

晏建军, 周飞国, 曹杰, 刘才峰, 黄亮, 严以群*

第二军医大学东方肝胆外科医院肝外一科, 上海 200438

[摘要] 目的:探讨肝内胆管结石合并肝胆管癌的早期诊断和治疗措施。方法:回顾性分析近6年收治的18例肝内胆管结石并发肝胆管癌患者的临床资料。结果:本组肝胆管结石并肝内胆管癌的发生率为5.0%(18/359),癌肿均发生于含结石胆管处,术前B超、CT、MRCP/ERCP对肝胆管癌变的诊断正确率分别为57.1%(4/7)、70%(7/10)、45.5%(5/11);手术切除率为61.1%(11/18),根治性切除率27.8%(5/18)。术后1、3年生存率:根治性切除组分别为80%(4/5)、40%(2/5),姑息性切除组分别为33.3%(2/6)、16.7%(1/6),两者比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。结论:肝内胆管结石长期、反复发作是引起胆管癌的重要原因;肝胆管结石癌变的延误诊断率高、根治性切除率低、预后差。早期诊断并手术切除依然是肝胆管结石癌变最有效的治疗方法。

[关键词] 肝胆管结石;胆管肿瘤;外科学;诊断;治疗

[中图分类号] R 657.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2008)10-1258-03

近年来有关肝内胆管结石患者伴肝内胆管癌的报道逐渐增多,愈来愈受到外科医师的重视。国内报道的发病率为0.36%~10%,国外报道发病率为2%~10%^[1-2]。肝内胆管结石合并肝内胆管癌病情复杂,术前诊断困难。近年来,由于对本病认识加强,术前诊断率有所提高,但仍常有误诊和漏诊。我科近6年来收治的肝内胆管结石359例中,合并肝内胆管癌变者18例(发生率5.0%),现将其诊治经验报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 肝内胆管结石手术患者359例,合并肝内胆管癌患者18例,均经石蜡包埋病理切片证实,肿瘤均位于肝内胆管结石部位,其中位于左肝者12例,位于右肝者6例。男性8例,女性10例,年龄32~73岁,中位年龄为46.5岁。病程6个月至26年,平均病程为(10.2±5.6)年。13例(72.2%,13/18)近半年内反复发作胆管炎3~6次,且右上腹痛性质发生改变,具体表现为以往为发作性右上腹胀痛,经抗生素等治疗后可缓解,而近半年内反复发作且经治疗后胀痛虽可减轻,但仍有持续性胀痛。9例(50%,9/18)有胆道手术史1~5次。

1.2 实验室及影像学检查 所有病例均有程度不同的碱性磷酸酶(AKP)及 γ 谷氨酰转肽酶(γ -GT)升高,其中11例患者AKP>650 U/L;丙氨酸转氨酶(ALT)升高14例,血清白蛋白下降8例;胆红素升高者7例,其中>200 μ mol/L者4例。所有肝内胆管结石的患者术前均测定血CEA、CA19-9以及AFP,18例伴有肝内胆管癌的患者中6例CEA和CA19-9均升高(分别高于正常值的5倍和7倍以上),4例CA

19-9单独升高(高于正常值10倍以上),3例CEA单独升高(高于正常值5倍),1例AFP升高。359例患者术前常规行B超、CT检查及MRCP/ERCP检查。

1.3 治疗方式 18例患者均行外科手术。手术切除11例(切除率为61.1%,11/18),手术方式包括肿瘤切除+胆总管探查手术,其中根治性切除5例,占27.8%,根治性切除患者均为术前明确诊断而行左半肝或右半肝切除;姑息手术切除6例,占33.3%,均因淋巴结转移而行姑息性切除;其余7例(38.9%)因肿瘤肝内广泛转移合并淋巴结转移仅行术中活检,其中有5例患者术后行内镜下引流或外引流黄疸。

1.4 统计学处理 单因素分析采用卡方检验和非参数检验方法,生存时间采用Log-rank检验。全部资料采用SAS 8.0软件进行统计分析。

2 结果

2.1 肝内胆管结石有无合并肝内胆管癌患者的相关因素 合并肝内胆管癌18例为观察组,在359例患者中随机抽取20例肝内胆管结石的患者为对照组。结果显示两组患者之间在年龄和性别方面没有统计学差异,而在CEA阳性率、CA19-9阳性率以及病程长短和近半年内发作次数等方面有统计学差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),具体结果见表1。

2.2 术前影像检查对肝占位的诊断率及肝胆管癌变诊断正确率 术前所有肝胆管结石的患者均行B超、CT检查及MRCP/ERCP检查,所有影像检查对肝内胆管结石的诊断率均为100%,而对肝内占位的诊断率则分别为38.9%(7/18)、55.6%(10/18)和61.1%(11/18),B超明显低于CT及MRCP($P < 0.01$),CT与MRCP之间则无统计学差异。而

[收稿日期] 2008-03-16 **[接受日期]** 2008-05-25

[作者简介] 晏建军,博士,副教授。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-25070790, E-mail:qun0101@vip.sina.com

与术后病理结果对照,则 CT 对肝胆管癌变的诊断正确率(70%,7/10)最高,与 B 超(57.1%,4/7)及 MRCP(45.5%,5/11)比较均有统计学差异($P < 0.01$),而 MRCP 对肝胆管癌变的诊断正确率最低,与 B 超比较也有统计学差异($P < 0.05$)。

2.3 术前 ERCP 胆道引流前后 CEA、CA19-9 的变化 在 359 例患者中有 57 例患者因肝功能总胆红素 $> 100 \mu\text{mol/L}$ 而行术前 ERCP+ERBD,其中胆管结石组 50 例,胆管癌变组 7 例,CEA 和(或)CA19-9 阳性例数两组各为 4 例。有关胆道引流后 CEA 和(或)CA19-9 的变化情况为便于统计,我们规定引流 1 周后复查结果与引流前比较减少 50%为下降。肝胆管结石组经 ERBD 后 100%(4/4)患者 CEA 和(或)CA19-9 有下降,而肝胆管结石癌变组下降率为 25%(1/4),两者具有统计学差异($P < 0.01$)。

表 1 肝内胆管结石合并肝内胆管癌患者的相关因素

相关因素	合并胆管癌 (N=18)	未合并胆管癌 (N=20)	P
年龄	46.5±4.3	43.2±5.8	0.28
性别(男/女)	8/10	9/11	0.347
病程(年)	10.2±5.6	6.7±3.2	0.036
近半年内发作(次)	2.8±1.9	1.4±1.5	0.027
CEA(阳性)	9/18(50%)	0/20(0)	0.000
CA19-9(阳性)	10/18(55.6%)	2/20(10%)	0.000

2.4 术后随访结果 术后获随访 16 例(随访率 88.9%)。行手术切除的 11 例患者术后生存 6~45 个月,中位时间 20.6 个月;5 例行胆道置管引流者术后生存 3~17 个月,中位时间 10.4 个月,2 例仅剖腹探查的患者分别生存 4 个月和 7 个月。手术切除与未切除的患者平均生存时间有统计学差异($P < 0.01$),而未切除者术后行胆道引流的生存时间也比未引流的患者生存时间长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

11 例手术切除组总的 1、3 年生存率为 54.5%(6/11)、27.3%(3/11);非手术切除组的患者 1、3 年生存率为 28.6%(2/7)、0(0/7),两组的 1 年和 3 年生存率均有统计学差异($P < 0.01$)。其中根治性切除组的 1、3 年生存率分别为 80%(4/5)、40%(2/5);姑息性切除组 1、3 年生存率分别为 33.3%(2/6)、16.7%(1/6),两者比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

肝内胆管结石合并胆管癌的发生原因仍不十分清楚。目前认为其部分发生机制与肝内结石的机械刺激和感染引起的化学刺激有关^[3]。有文献报道细菌感染在肝内结石患者的发生率 $> 90\%$ ^[4]。国内报道肝胆管结石癌变均为腺癌,其病理类型包括:包块型、胆管周围浸润型以及胆管内生长型。肉眼观呈灰色硬化状肿块,多数可见多发结石及小脓肿,与增生、不典型增生的胆管组织相互移行和混杂,镜下癌组织与胆管不典型增生常难以鉴别,病理检查上应做到多处取材,连续切片,同时做一些癌基因及生长因子的免疫组化检查^[5]。

在中国、日本和东南亚其他国家肝内结石虽多见,但是大多数肝内胆管结石合并癌变缺乏特异性临床表现,本身表现出来的症状又被结石症状掩盖,肝内胆管结石并胆管癌的患者常常被忽略,术前诊断困难^[6]。通过本组病例特点,笔者认为对肝内胆管结石病史较长者,千万不能仅满足于结石、胆管炎、胆源性肝脓肿等诊断,否则,易忽视胆管癌的存在。

综合本组资料,根据我们的临床体会并结合国内外报道,笔者认为以下情况及措施有助于早期诊断及避免漏诊:(1)年龄超过 45 岁、病程超过 10 年且伴体质质量减轻,尤其是近半年内有多次反复发作且疼痛性质发生改变的肝内胆管结石患者,我们认为是肝胆管结石合并胆管癌变的高危人群。本组资料显示,合并胆管癌变者的平均病程为(10.2±5.6)年,而无癌变者为(6.7±3.2)年;合并胆管癌变者近半年来反复发作的次数也明显高于无癌变者。(2)血清高 AKP 水平、低白蛋白,血清 CEA 和(或)CA19-9 升高的肝胆管结石患者均应怀疑合并肝内胆管癌,特别是 CEA 和(或)CA19-9 的升高,在合并胆管癌变组发生率分别为 50%和 55.6%,显著高于无癌变的肝胆管结石患者。此外,经 ERCP 及 ERBD 后,4 例伴 CEA 和(或)CA19-9 升高的无癌变的肝胆管结石患者 CEA 和(或)CA19-9 水平都有下降(下降率 100%),而 4 例伴 CEA 和(或)CA19-9 升高的合并癌变的肝胆管结石患者只有 1 例 CEA 和(或)CA19-9 水平有下降(下降率 25%)。不过,遗憾的是本组资料在这方面的病例数比较少,只有 8 例,有待临床上较大宗病例数的进一步对比观察。(3)B 超、CT 或 MRCP 发现明显肝占位病变时,需高度怀疑肝胆管癌变。本组中,术前 B 超、CT、MRI 及 MPCP 提示肝占位病变诊断率分别为 38.9%(7/18)、55.6%(10/18)及 61.1%(11/18)。然而,与术后病理诊断比较,术前影像学检查对肝内结石合并胆管癌的诊断仍有困难,术前 B 超、CT、MRI 及 MPCP 对肝胆管癌变的诊断正确率分别为 57.1%(4/7)、70%(7/10)和 45.5%(5/11)。MRI 及 MRCP 通常难以与炎性狭窄和炎性水肿等鉴别,因此,经 MRCP 检查发现肝内胆管充盈缺损、中断或浸润病变时,均应进一步行 CT 检查,确定有否合并胆管癌变。(4)如果术中见胆管内黏液样物的存在,这可能是胆管癌的独有肉眼表现。有文献报道^[7]肝胆管癌的胆管内生长型以乳头状腺癌为多,且多产生黏液,生长缓慢,切除率,预后较好。(5)术中见肝胆管结石患者肝表面有白色结节性肿块,或伴肝动脉淋巴结肿大、变硬,应高度怀疑肝胆管癌变,应行术中冰冻病理检查以明确诊断,避免漏诊。

无论是单纯性肝胆管结石,还是合并有胆管癌,病灶的根治性肝叶切除是最理想的选择。对不能手术切除的患者行肝内胆管或经皮肝胆管引流可以缓解黄疸和胆管炎,延长存活。本组 18 例患者中,手术切除率为 61.1%(11/18),根治性切除 5 例占 27.8%(5/18),根治性切除患者均为术前明确诊断而行左半或右半肝切除;姑息手术切除 6 例占 33.3%(6/18),均因肝动脉、淋巴结转移而行姑息性切除;本组根治性切除率较低其根本原因在于对肝胆管结石并胆管癌的认识不足,满足于肝胆管结石诊断,或被结石致胆管癌

的并发症所掩盖,以致延误诊断,丧失手术时机。同时,对本组病例随访结果表明手术切除较非手术切除 1、3 年生存率高,根治性切除比姑息性切除 1、3 年生存率高,除可能与手术切除的彻底性有关外,还可能与患者的病情程度有关,因为不能手术或者只能行姑息性手术切除的患者往往病情较重、病期较晚且有淋巴结转移。然而,肝胆管结石癌变的手术切除,尤其是根治性切除率仍不高^[8]。手术治疗是胆管细胞癌获得长期生存的最重要因素,姑息性外科治疗次之,保守治疗及未治疗者均无 5 年生存者^[9]。对姑息性切除和不能切除的患者,化疗或(和)放疗等综合治疗临床已有报道,但是,总体效果仍然很不乐观^[10-11]。多数学者对这类患者不主张行肝移植治疗^[12]。

[参考文献]

- [1] 巨邦律,方驰华,颜政,钟洪才,张刚庆,童宗焰. 肝内胆管结石并肝内胆管癌临床病理特征与外科治疗[J]. 中华肝胆外科杂志,2006,12:27-29.
- [2] Su C H, Shyr Y M, Lui W Y, Peng F K. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma[J]. Br J Surg,1997,84:969-973.
- [3] Kurshina M, Kozuka S. Relationship of intrahepatic bile duct hyperplasia to cholangiocellular carcinoma[J]. Cancer, 1998, 61:2469-2474.
- [4] Chu K M, Lo C M, Liu C L, Fan S T. Malignancy associated with hepatolithiasis[J]. Hepatogastroenterology, 1997, 44:352-357.
- [5] 蔡欣然,黄长玉,黄建富,陈燕凌,沈娟,周浩辉. 肝胆管结石合并肝胆管癌漏诊原因探讨[J]. 中华肝胆外科杂志,2005,11:191-193.
- [6] 陈晓理,方晓东,黎志辉,冉瑞图. 继发于肝内胆管结石症的肝胆恶性肿瘤 27 例分析[J]. 中华普通外科杂志,2002,17:232-233.
- [7] Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, Morii Y, Nakashima K, Yoshida T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment[J]. Br J Surg,1998, 85:1206-1209.
- [8] Shimoda M, Kubota K. Multi-disciplinary treatment for cholangiocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13:1500-1504.
- [9] Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T, Ueno K, Nakano M. Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]? J Surg Oncol,1998,69:162-167.
- [10] Kelley S T, Bloomston M, Serafini F, Carey L C, Karl R C, Zervos E, et al. Cholangiocarcinoma: advocate an aggressive operative approach with adjuvant chemotherapy[J]. Am Surg,2004, 70:743-748.
- [11] Jarnagin W R, Shoup L. Surgical management of cholangiocarcinoma[J]. Semin Liver Dis,2004,24:189-199.
- [12] Shimoda M, Farmer D G, Colquhoun S D, Rosove M, Ghobrial R M, Yersiz H, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single center experience and review of the literature[J]. Liver Transpl,2001,7:1023-1033.

[本文编辑] 孙岩