DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01128

• 短篇论著 •

长期肝内胆管结石伴胆管癌变的诊断与治疗

Diagnosis and treatment of long-term hepatolithiasis associated with intrahepatic cholangiocarcinoma

卢军华[△], 章 璘[△], 杨广顺*, 赵 军, 杨 宁, 张海斌, 石春风, 杨 田

第二军医大学东方肝胆外科医院胆道二科, 上海 200438

[摘要] 目的:探讨长期肝内胆管结石伴胆管癌变的临床特征及有效治疗方法,提高肝内胆管结石并胆管癌变的诊治水平。方法:回顾性分析2000年1月至2006年12月间54例肝内胆管结石伴胆管癌变患者(占同期所有肝内胆管结石患者的2.8%)的临床资料,分析其临床表现、治疗结果及随访情况,总结临床诊治经验。结果:54例患者中,男18例,女36例,年龄29~72岁,平均(46.8±10.9)岁。发现结石病程均超过8年。临床体征常缺乏特异性。4例行内镜下逆行胆汁内引流及内支架植入术,50例行开腹手术,其中41例行肝切除术。结石部位与肿瘤部位均位于同一侧肝叶。术后病理均提示腺癌。随访51例(94.4%)。35例死亡,主要原因为胆管癌复发转移;16例至今存活,其中2例行肝切除患者存活超过6年。结论:临床医师应充分认识到长期肝内胆管结石有胆管癌变的可能,掌握合并癌变时的临床特征表现,重视对高危对象的定期检查。肝切除术是治疗肝内胆管结石合并癌变的有效手段,可提高部分患者的长期生存率。

[关键词] 肝内胆管结石;肝内胆管癌;肝切除术;预后

[中图分类号] R 657.42; R 735.8 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2008)09-1128-03

肝内胆管结石(hepatolithiasis)是我国常见病之一,长期肝内胆管结石患者合并肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma)的比例可高达2%~10%^[1-2]。由于对其认识尚不充分,术前确诊率低,相当一部分患者在术中确诊,远期疗效欠佳。本研究回顾分析我院2000年1月至2006年12月收治的54例肝内胆管结石伴肝内胆管癌变患者的临床资料,以期探讨其临床特征及有效的治疗方法。

1 临床资料

1.1 一般资料 2000年1月至2006年12月间,我院共收治肝内胆管结石患者1 957例,其中伴肝内胆管癌患者54例,占所有肝内胆管结石总数的2.8%。本组54例患者中,男18例,女36例,年龄29~72岁,平均(46.8±10.9)岁,发现结石病程8~45年,中位病程为20年。36例既往曾有胆道手术病史,其中20例既往曾有1次胆道术史,12例有2次胆道术史,4例有3次以上胆道术史,有1例最多曾行5次胆道手术;前一次手术距本次入院10个月至25年。既往胆道手术史中,有2例为单纯胆囊切除,24例为胆管切开探查取石,3例为胆总管空肠吻合,1例为胆总管十二指肠吻合,4例曾行部分肝切除。23例儿时曾有胆道蛔虫病史。本组中有52例有反复右上腹痛病史,28例合并肩背部放射痛,42例有畏寒、发热病史,18例曾出现皮肤、巩膜黄疸表现,37例有恶心症状,29例出现过呕吐,20例短期内体质量明显减轻。入院体检时发现皮肤巩膜黄染8例,肝区叩击痛6例,腹部肿

块4例,移动性浊音阳性1例。
1.2 实验室及影像学检查 术前常规检查中,白细胞(WBC)升高5例,总胆红素(TB)升高19例,丙氨酸转氨酶(ALT)升高38例,低蛋白血症10例,碱性磷酸酶(AKP)升高11例, γ -谷氨酰转肽酶(GGT)升高43例,HBsAg(+)6例,有1例AFP提示阳性,7例CEA提示阳性,41例CA19-9提示阳性。所有患者均行B超检查,均发现肝内胆管结石,伴肝内占位性病变26例。行肝脏CT检查19例,肝脏MRI及MRCP检查24例,均发现肝内胆管结石,其中37例伴有肝外胆管结石,最后诊断肝内胆管癌17例,疑诊15例。ERCP检查12例,发现肝内胆管结石并胆管狭窄10例,确诊或疑诊肝内胆管癌8例,其中7例行内镜下鼻胆管胆汁引流术(ENBD),另有4例为肝内胆管癌晚期伴阻塞性黄疸(2例为肝门部胆管侵犯,2例为肝十二指肠韧带淋巴结肿大压迫),行内镜下逆行内引流术(ERBD)+放置胆管内支架以减黄治疗。结合临床表现及实验室及影像检查,术前确诊肝内胆管结石伴胆管癌变22例,疑诊16例。18例开腹探查或术中冰冻切片病理检查后确诊,4例为肝脏切除后病理回报提示胆管癌变后方才确立诊断。
1.3 肝内胆管癌的分布 患者肿瘤位于左肝19例,其中肝左外叶10例,肝左内叶4例,左半肝5例;位于右肝27例,其中肝右前叶8例,肝右后叶15例,右半肝4例;另外左右肝叶均有肿瘤5例,尾状叶3例。术中探查发现肝内胆管癌直径>5 cm 41例,其中有15例患者肝内有2个以上病灶,

[收稿日期] 2008-03-04 **[接受日期]** 2008-05-24
[作者简介] 卢军华,博士,副教授、副主任医师,E-mail:lujh0810@163.com; 章 璘,博士,主治医师、讲师,E-mail:zhangjin-sh@126.com
[△]共同第一作者(Co-first authors).
* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-65564166-75389,E-mail:gs-yang00@yahoo.com

肝十二指肠韧带淋巴结转移 10 例,膈肌或后腹膜受侵犯 6 例,腹腔内广泛转移 4 例。8 例患者在剖腹探查或切除肝脏后发现可疑病变,术中送冰冻切片病理检查确诊。

1.4 手术方法 除 4 例接受 ERCP+ERBD 保守治疗外,其余 50 例行开腹手术。剖腹探查术 2 例,腹腔内转移灶切除活检术 4 例(其中 2 例术中附加行射频治疗),单纯胆道探查加 T 管引流术 3 例,肝切除+胆道探查术 41 例(其中肝左外叶切除 10 例,左半肝切除 7 例,肝右后叶切除 12 例,肝右前叶部分切除 5 例,右半肝切除 3 例,联合左、右部分肝段切除 4 例,尾状叶切除 2 例)。此外,在 41 例肝切除患者中,有 5 例行肝十二指肠韧带淋巴结清扫术,4 例行肝门部胆管切开整形、胆肠吻合术。

2 结果

2.1 术后病理检查 45 例行术后病理检查,均为腺癌,其中细胞分级Ⅱ级 18 例,Ⅲ级 22 例,Ⅳ级 10 例。

2.2 术后疗效 4 例行 ERBD+内支架植入治疗的患者中,有 1 例出现急性胰腺炎发作,经保守治疗后好转,其余无并发症发生。50 例手术患者术后住院 6~38 d,平均(11.8±7.2)d。除 1 例发生因切除肝脏过多(左三叶切除)发生肝功能衰竭导致死亡外,其余均顺利出院。术后主要并发症有:胸腔积液 6 例(12.0%),肝功能不全或衰竭 4 例(8.0%),膈下感染 3 例(6.0%),切口感染 2 例(4.0%),大量腹腔积液 2 例(4.0%),肝断面胆瘘 2 例(4.0%)。38 例术后患者行 T 管造影和(或)胆管镜检查,发现 6 例存在肝内胆管残余结石,经纤维胆道镜取净结石 2 例。

2.3 随访结果 54 例患者中 51 例获得长期随访(94.4%),随访时间 2~91 个月。目前存活 16 例,有 2 例迄今存活 6 年以上,均为肝切除术后患者。其余 35 例已死亡,死亡时间多在出院后 1~2 年,最短 2 个月内死亡,死亡原因多为肿瘤复发伴转移,此外还有急性化脓性胆管炎发作、肝功能衰竭等。

3 讨论

3.1 肝内胆管结石与肝内胆管癌发生的关系 肝内胆管癌发生与长期反复的胆道感染和胆管内皮的慢性损伤,如硬化性胆管炎、胆管囊肿、Caroli 病和肝内胆管结石密切相关。在我国,肝内胆管结石是肝内胆管癌发生最主要的危险因素。肝内胆管结石合并肝内胆管癌的发病机制目前仍不清楚,多数认为,结石引起的细菌感染、胆汁淤积和机械刺激可能导致黏膜腺上皮增生和增生性胆管炎。增生性胆管炎能导致非典型上皮增生,继而转化为胆管癌。长期结石的刺激、损伤和反复胆管上皮的修复将导致不典型增生和胆管癌^[3]。病理学观察分析^[4-5]可以发现,胆管黏膜的不典型增生有逐渐移行成腺癌的现象,属于一种癌前病变。肝胆管癌还可以发生在已经手术不含结石的肝内胆管,但无一例外地均有慢性胆道感染和胆汁潴留,后者可能比结石的机械刺激更易引起胆管的癌变。临床上大多数患者有较长的胆石症病史、胆道手术史及反复发作的胆管炎表现,在结石清除后数年仍可发生肝内胆管癌,即所谓的迟发性肝内胆管癌^[6]。

3.2 肝内胆管结石伴胆管癌变的诊断与治疗 本病临床症

状缺乏特异性,多数表现为反复发作的胆管炎,其症状极易被肝内胆管残留、复发结石及胆道术后所掩盖,且无敏感性或特异性高的影像学及实验室检查手段,早期诊断率较低,临床医师往往对其缺乏警惕,仅满足于胆石症的诊断而延误治疗^[7]。通过术前常规检查,包括 B 超、CT、MRCP、ERCP 或 PTC(经皮经肝胆管造影)等进行准确的术前诊断非常困难,诊断率为 6.7%~31.0%,许多患者诊断依赖术中检查^[8-9]。本组患者术前确诊 22/54 例(40.7%),确诊率偏低。术前诊断准确率低的原因主要有:(1)超声显示高回声的结石影像掩盖了肿瘤和扩张的远端的肝内胆管;(2)占位性病变在影像上有时难以鉴别;(3)浸润性肿瘤常引起狭窄性病变,妨碍胆道造影剂到达远端肝内胆管;(4)易与肝内胆管的另一并发症——肝脓肿相混淆,尤其当肝内胆管结石合并肝脓肿及胆管癌变时。

为了提高诊断准确率,在处理肝内胆管结石时,首先想到合并肝内胆管癌的可能,并重视对高危对象的定期检查。对于下述患者应视为高危对象:10 年以上肝内胆管结石病史;出现症状顽固,或原有症状突然加重,且难以控制的患者;体质量下降、贫血和难以控制的肝区疼痛;查体可以扪及腹部包块;血清碱性磷酸酶增高,低血浆白蛋白等情况者^[10]。对高危对象应进行必要的影像学检查。B 超提示结石附近肝组织出现杂乱回声应提高警惕,可进一步进行 CT 检查。CT 平扫显示结石部位有软组织影,增强后有不规则强化则提示有癌变,而软组织影周围出现水肿表现,结合临床有持续发热、血象升高则考虑为肝脓肿,必要时可先行抗感染治疗一段时间后,再行 CT 复查。若软组织影及水肿消失或有脓液形成则可确诊为肝脓肿。MRI 显示肝内扩张胆道近端除结石影外另可见异常软组织影则也提示癌变。此外,术中胆道镜检查对了解黏膜内病变很有帮助,对可疑病变采用胆道镜活检或术中冰冻切片检查。当肝实质有明显毁损如萎缩或怀疑有肝内胆管癌时,首先应考虑作肝切除术^[7](本组 41/50 例,肝切除率 82.0%)。其主要适应证:(1)肝脏表面有苍白色质硬的结节或肿物;(2)局灶性肝纤维化或萎缩;(3)肝门部或肝动脉旁淋巴结肿大、变硬;(4)胆管切开时有较多黏液性物质溢出;(5)胆管局部增厚、隆起、僵硬或局限性缩窄等征象。肝切除治疗肝内胆管结石的最大优点在于去除了结石及病变的胆管,减少了术后复发及病变胆管癌变的危险^[7,11]。对于肝内胆管癌晚期患者,尤其合并阻塞性黄疸时,可考虑行内镜逆行胆管引流术(ERBD)加内支架植入术或内镜下鼻胆管引流术(ENBD),若操作困难还可以考虑行经皮经肝胆管引流术(PTCD)。本组有 4 例行 ERBD+内支架植入术以减黄姑息治疗,此外有 7 例癌变远端胆道扩张,造影后引流不畅,容易引起胆道感染,行 ENBD 以暂时性减黄,为下一步手术做充分准备。

合并肝内胆管癌的患者预后较差^[9,12-14]。Chen 等^[14]采用肝切除术治疗肝内胆管结石伴胆管癌变患者,术后 1 年生存率为 35.5%,5 年生存率仅 16.5%。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^[15]。肝切除仍是胆管癌患者长期生存的唯一希望^[13,16]。术后放疗及化疗效果多数不

佳, Jarnagin 等^[17]认为肝内胆管癌术后辅助治疗(放疗及化疗)并不能减少肿瘤的复发。多数学者不主张行肝移植治疗,但早期肝内胆管癌仍可考虑行肝移植手术^[18]。

[参考文献]

[1] Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 1995, 19:637-641.

[2] Yoshimoto H, Ikeda S, Tanaka M, Matsumoto S. Intrahepatic cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis[J]. *Gastrointest Endosc*, 1985, 31:260-263.

[3] Zhou Y M, Yin Z F, Yang J M, Li B, Shao W Y, Xu F, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma; a case-control study in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14:632-635.

[4] Itatsu K, Zen Y, Ohira S, Ishikawa A, Sato Y, Harada K, et al. Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis[J]. *Liver Int*, 2007, 27:1174-1184.

[5] Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma; carcinogenesis based on molecular mechanisms[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12:463-466.

[6] Chijiwa K, Ichimiya H, Kuroki S, Koga A, Nakayama F. Late development of cholangiocarcinoma after the treatment of hepatolithiasis[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1993, 177:279-282.

[7] Sato M, Watanabe Y, Ueda S, Ohno J, Kashu Y, Nezu K, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis[J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45:137-144.

[8] Strong R W. Late bile duct cancer complicating biliary-enteric anastomosis for benign disease[J]. *Am J Surg*, 1999, 177:472-474.

[9] Chen M F, Jan Y Y, Wang C S, Jeng L B, Hwang T L, Chen S

C. Intrahepatic stones associated with cholangiocarcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 1989, 84:391-395.

[10] 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.

[11] Lee T Y, Chen Y L, Chang H C, Chan C P, Kuo S J. Outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis[J]. *World J Surg*, 2007, 31:479-482.

[12] Tan J C, Coburn N G, Baxter N N, Kiss A, Law C H. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma—a population-based study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15:600-608.

[13] Yamamoto M, Ariizumi S, Otsubo T, Katsuragawa H, Katagiri S, Nakano M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma diagnosed preoperatively as hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2004, 87:80-83.

[14] Chen M F, Jan Y Y, Jeng L B, Hwang T L, Wang C S, Chen S C, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Taiwan[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1999, 6:136-141.

[15] 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.

[16] Catena M, Aldrighetti L, Finazzi R, Arzu G, Arru M, Pulitan C, et al. Treatment of non-endemic hepatolithiasis in a Western country. The role of hepatic resection[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2006, 88:383-389.

[17] Jarnagin W R, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2004, 24:189-199.

[18] Pascher A, Jonas S, Neuhaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma; indication for transplantation[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10:282-287.

[本文编辑] 贾泽军