

原发性胆管腺癌 1 例并文献复习

孙大剑^{1*} 通讯作者 王祥龙²1. 贵州中医药大学 贵州 贵阳 550025 ;
2. 贵州中医药大学第一附属医院 贵州 贵阳 550001

摘要: 肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是指起源于二级及以上胆管分支上皮细胞的恶性肿瘤, 占胆管癌 20% 左右^[1]。随着现代科技发展和普及, ICC 临床诊断率逐年提升^[2]。由于其发病隐蔽, 早期症状不典型, 许多患者就诊时已有转移, 已失去最佳手术时期, 即使有手术切除机会, 目前暂无综合有效治疗, 其术后复发率较高, 预后较差。

关键词: 肝内胆管癌; 根治手术; 综合治疗

1 病例资料

患者女性, 80 岁, 因“上腹部疼痛 20+ 天”入院, 入院症见: 上腹部间歇性胀痛, 无寒战发热、呕吐黄痘, 腹泻黑便等症, 精神及纳眠欠佳, 小便调, 大便干结, 约 4-5 日/次。既往有 10+ 年“原发性高血压”病史, 现口服“氨氯地平贝那普利片 2.5mgaa”降压, 自述血压控制稳定; 20+ 年“2 型糖尿病”病史, 现口服“利格列汀片 5mg”控制血糖, 自述血糖控制佳。4+ 月前因“胆囊结石伴急性胆囊炎”于我科行“腹腔镜胆囊切除术+肠粘连松解术”, 其病理回示: 化脓性胆囊炎伴胆囊结石, 经治疗好转出院。查体: T: 36.5℃, P: 62 次/分, R: 20 次/分, BP: 96/55mmHg。专科检查: 视诊腹部平坦。腹部柔软, 上腹深压痛, 以左上腹为甚, 无反跳痛及肌紧张, 肝脾未扪及, 上腹部可触及一大约 4.0*3.0cm 包块, 质地韧, 边界尚清, 活动度差, 触痛(+); 肝区叩击痛, 移动性浊音(-); 听诊肠鸣音 3-4 次/分, 未闻及血管杂音。入院查血常规: 白细胞计数 13.19109/L 偏高, 中性粒细胞百分比 88.30% 偏高。肿瘤标志物: 癌胚抗原 13.30ng/ml 偏高, 糖链抗原 19-9>1000.00[ng/ml] 偏高, 糖链抗原 72-47.52U/ml 偏高。生化全套: 总蛋白 57.33g/L 偏低, 白蛋白 135.60g/L 偏低, 谷氨酰转氨酶 130.00U/L 偏高, 葡萄糖 7.16mmol/L 偏高, 钠 134.90mmol/L 偏低, 铁 5.80 umol/L 偏低。胸部 CT 平扫(图 1): 1、双肺下叶、左肺上叶及右肺中叶多发炎症, 双侧胸膜轻度增厚粘连; 2、肝右叶占位, 邻近支气管稍扩张, 右侧肾上腺结节, 建议 CT 增强检查; 3、前腹壁局部皮下脂肪密度增高, 性质待查; 4、右肺上叶小结节, 建议随诊复查; 5、心脏增大, 冠脉及动脉硬化。行腹腔动脉造影+灌注化疗栓塞术, 术后予抗感染、对症、营养支持治疗, 穿刺占位活检提示: 见腺癌, 结合免疫组化结果及临床病史考虑肝内胆管来源。免疫活化提示: (AFP-), CDX-2 (少数+), CEA(+), CK8/18(+), Hepatocyte(-) CK19(+), CK7(+), Ki67(20%+), PCK (+), SATB2 (少数+)。再次行上腹部 CT 增强(图 2): 1、肝 S5+8 段占位介入术后改变, 肝 S4、S5 段小转移瘤; 2、胆囊窝区占位, 考虑肿瘤复发; 前腹壁-腹腔内两枚环形强化病变, 考虑种植转移; 3、胆囊切除术后; 4、左肾小囊肿; 5、腹壁皮下水肿; 6、扫及双肺炎症, 双侧少量胸腔积液。准予患者出院。出院 2 月之后病人病情加重再次入院并死亡。

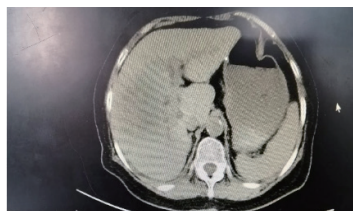


图 1 (未栓塞前胸部 CT)

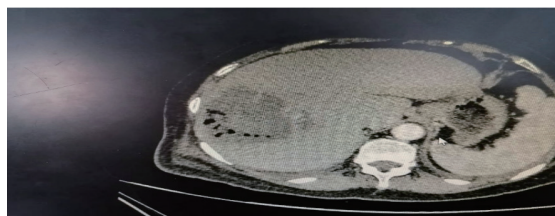


图 2 (栓塞后胸部 CT)

2 讨论

大多 ICC 的患者前来就诊时已有转移, 治疗方案极其受限且愈后差, 根治手术是唯一有机会将其治愈的方式, 但许多病人诊断时已失去最佳手术^[3], 因而, 对于 ICC 患者应重在预防, 早期诊断、早期治疗。首先, 祛除病因, 如有研究表明, HBsAg 和 HCV 抗体阴性个体相比, HBsAg 阳性者患 ICC 的风险明显增高, 证实 HBV 感染是 ICC 的独立危险因素^[4, 5]。对于既往有肝内胆管结石的患者, 由于结石长期对胆管壁的刺激, 继而引发胆管黏膜上皮增生, 导致 ICC 的发生^[6, 7, 8], 此外有研究表明寄生虫感染及代谢障碍等因素亦可增加人们患 ICC 的风险^[9, 10, 11, 12]。因此, 针对重点人群, 应当积极治疗基础疾病, 尽可能祛除诱因。该病早期无任何临床表现, 尚未发现其有特异肿瘤标志物检查, 故该病早期诊断困难, 合理运用影像学检查有助于 ICC 的诊断, 并且 MRCP 检查可清晰地显示胆管情况。因此, 当存在肝脏占位, 应考虑增强 CT、MRI 及 MRCP 等检查。目前, 对于该病的治疗, 大量指南均推荐手术切除以及淋巴结清扫作为 ICC 治疗共识^[13]。但对于已失去手术机会的患者, 可采用新的放、化疗, 免疫、靶向治疗以及射频消融、肝动脉化疗栓塞等。而对于术后 ICC 复发的患者, 应首选肝脏切除, 并联合其他辅助治疗等, 如免疫治疗靶向治疗以及内服中药等以减少患者痛苦并延长患者生命。由于 ICC 病因复杂、早期隐匿好、临床表现不典型、手术切除率低、复发、预后较差的一类恶性程度极高的肿瘤, 因对高危人群筛查是非常具有必要性的对于实现 ICC 早期诊断及早期治疗。目前大量临床数据表明, 对于该病的治疗应采取以手术为主, 同时加予其他辅助治疗的综合模式。应重视根治性切除、以及常规区域性淋巴结清扫、术后其他有效的治疗, 对于再次发病的 ICC 多学科治疗是目前提高 ICC 疗效的现实解决途径。目前该病的病机、药物敏感、靶向性转移等还需进一步得研究。利用相关技术细化疾病分子以及基因分型, 积极研究比较敏感的生物标志物来预测化疗敏感人群, 为此类人群的针对性干预治疗提供临床证据。同时, 应该进一步联合开展多中心、大样本的临床研究, 充分利用我国的 ICC 资料, 构建具与其他不同的 ICC 转归及复发的预测。结合多学科理论为前提, 不断完善以根治术

为主的综合治疗,进而实现对 ICC 患者个体化、规范化的精确医疗。

ICC 并胆囊转移与胆囊癌并肝转移常被误诊,主要原因有:(1)由于生理解剖学关系,S4 段肝癌容易侵犯胆囊,同样胆囊癌也容易侵袭临近肝脏组织,容易相互混淆。然而,经过大量临床数据表明,胆囊癌肝转移较为常见,尤其是靠近胆囊床体部的恶性肿瘤,常由直接侵犯转移。肝癌常常侵犯门静脉及分支并形成癌栓,脱落的癌细胞在肝组织内引起多地转移灶。肝癌亦可见肝外转移,血行转移至肺,或胸、肾上腺、肾、骨骼等;淋巴转移至肝门部淋巴结,或胰、脾、主动脉旁及锁骨上淋巴结等;种植转移少见,直接侵犯转移也少见。原发性肝癌多存在门静脉癌栓或者肝硬化等,而胆囊癌则多见胆道梗阻或淋巴结转移等。(2)在 CT 增强扫描动脉期,肝癌呈不均匀或均匀明显增强,门脉期和(或)实质平衡期扫描肿瘤强化明显降低,这种“快进快出”的增强方式是肝癌诊断的特点。

因此,我们应提高对原发性肝脏恶性肿瘤的了解,重视原发性肝内胆管细胞癌多见,而胆囊癌发病率低,ICC 并胆囊癌则极其少见。对于不容易辨别者,应行多方面检查,如行上腹部 MRI+MRCP,加其他辅助检查综合分析判断,方能降低肝原发恶性肿瘤的误诊率,从而提高肝原发恶性肿瘤患者的生存质量及存活率。原发性肝癌有多个途径发生转移,其中最常见的方式就是经门静脉和肝动脉的方式。其中经门静脉引流常出现在胃肠道、胰腺等恶性肿瘤中,首先出现肝转移;经肝动脉转移到肝脏的常见肿瘤为肺、肾脏、乳腺等肿瘤,其中消化道恶性肿瘤占比最高。临床分析肝癌和肝转移瘤比较常见的原因在于肝脏具有丰富的血供以及肝窦的结构特殊,有着适合肿瘤细胞生长及滞留的条件。且大多数肝转移瘤都是从小的病灶开始的,都会保留着原发肿瘤的病理组织学特征,因此针对肝转移瘤进行早期诊断可以为寻找不明原发肿瘤提供可靠依据,有利于选择治疗方案,方便手术切除更全面,提高患者的生存率。

肝脏转移肿瘤常表现为分布多个肿瘤的结节灶,变化形状为圆形或是卵圆形,医治需要依靠有效的检查方法来进行鉴别诊断。磁共振弥散加权成像主要是用于对活体水分子运动进行检测的成像技术,根据 DWI 序列当中的 ADC 值来对水分子的弥散程度进行定量测量,当机体水分子为自由扩散的状态时 ADC 值较高。

反之,机体水分子扩散不畅那个,有阻碍时,则 ADC 值低。磁共振弥散成像是磁共振成像技术不断优化而得到的一种非侵入性的检查技术,其中通过增加额外的梯度场来对不同方向的扩散性进行分析,机体中水分子的运动能力以及方向用 ADC 值来反应。核磁共振成像用于肝转移瘤的诊断以及鉴别也是需要依靠 ADC 值,疾病恶性程度大小与 ADC 值大小程负相关关系。当 ADC 值较高时极有可能为良性病变,ADC 值较低时则为恶性病变,主要是因为恶性肿瘤病变细胞具有较大的密度,水分子弥散受到阻碍,因此 ADC 数值随其运动速度降低而减小。对于不同类型肝转移瘤进行诊疗时,可发现其 ADC 值存在一定的差异,主要是因为不同转移瘤的病理特征、细胞排列、病变程度以及血供都不同。不同肝转移瘤表现的 ADC 值都不同,在核磁共振成像技术诊疗

中均可以清晰显示,也有部分研究在对恶性肿瘤进行诊断时采取核磁共振成像技术,结果证实能够有效显示肿瘤扩散情况,有利于临床确定肿瘤的区域。此次研究中核磁共振成像技术诊断肝转移瘤的灵敏度、特异性、准确性、阳性预测值以及阴性预测值分别是 92.11%、97.92%、95.35%、97.22%、94.00%。可看出核磁共振技术用于诊疗肝脏转移肿瘤具有很高的价值。

参考文献

- [1]Aloia T,Pawlik TM,Taouli B,et al.Cancer Staging Manual[M].8th edition.New York: Springer,2017: 295-302.
- [2]郭俊武,戴炳华,朱恒美等.侵犯第一肝门肝内胆管癌手术的临床价值[J].中国普通外科杂志,2021,第30卷(8):942-948.
- [3]MOEINI A, SIA D, BARDEESY N, et al. Molecular pathogenesis and targeted therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(2): 291-300.
- [4]TANAKA M, TANAKA H, TSUKUMA H, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus[J]. J Viral Hepat, 2010, 17(10): 742-748. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01243.x.
- [5]LEI Z, XIA Y, SI A, et al. Antiviral therapy improves survival in patients with HBV infection and intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing liver resection[J]. J Hepatol, 2018, 68(4): 655-662. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.015.
- [6]沈皓,夏勇,陈玉宝,等.肝内胆管结石肝切除术后发生肝内胆管癌的危险因素分析[J].中华消化外科杂志,2020,19(8):835-842.
- [7]牛腾腾,张贡献,陈宝华,等.肝胆管结石进展肝内胆管癌的危险因素研究[J].肝脏,2020,25(7):705-708.
- [8]魏妙艳,张园园,耿智敏,等.肝内胆管癌临床病理特征及淋巴结转移特点的多中心回顾性研究(附1321例报告)[J].中华消化外科杂志,2018,17(3): 257-265.
- [9]KAMSA-ARD S, KAMSA-ARD S, LUVIRA V, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in thailand: a systematic review and meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(3): 605-614.
- [10]SHIN HR, OH JK, MASUYER E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors[J]. Cancer Sci, 2010, 101(3): 579-585.
- [11]XIONG J, LU X, XU W, et al. Metabolic syndrome and the risk of cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study in China[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 3849-3855.
- [12]DI MATTEO S, NEVI L, OVERI D, et al. Metformin exerts anti-cancerogenic effects and reverses epithelial-to-mesenchymal transition trait in primary human intrahepatic cholangiocarcinoma cells[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2557.
- [13]王冲,程石.肝内胆管癌——国内外专家共识及指南解读[J].外科理论与实践,2021,第26卷(2):124-129.

通讯作者: 孙大剑,出生年月:1996.08,性别:男,民族:汉族,籍贯:贵州省毕节市,学历:在读硕士,研究方向:肝胆疾病预防,