

# 肝内胆管结石合并胆管癌

王广义, 王英超, 孙晓东

## ■背景资料

肝内胆管结石合并胆管癌术前诊断率低, 手术切除率低, 5年生存率低, 是困扰外科医生的临床难题。针对肝内胆管结石合并胆管癌的临床报道很多, 但是还没有一种办法可以在早期确诊肝内胆管结石。

王广义, 王英超, 孙晓东, 吉林大学白求恩第一医院肝胆胰外科 吉林省长春市 130021

王广义, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝脏肿瘤术后预防方面的研究。

作者贡献分布: 本文综述由王广义完成; 王英超与孙晓负责审校。

通讯作者: 王英超, 副教授, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学白求恩第一医院. yingchao111@yahoo.com.cn

电话: 0431-88783421

发稿日期: 2012-07-27 修回日期: 2012-11-20

接受日期: 2012-12-03 在线出版日期: 2012-12-08

## Hepatolithiasis combined with intrahepatic cholangiocarcinoma

Guang-Yi Wang, Ying-Chao Wang, Xiao-Dong Sun

Guang-Yi Wang, Ying-Chao Wang, Xiao-Dong Sun, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Correspondence to: Ying-Chao Wang, Professor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Changchun 130021, Jilin Province, China. yingchao111@yahoo.com.cn  
Received: 2012-07-27 Revised: 2012-11-20  
Accepted: 2012-12-03 Published online: 2012-12-08

## Abstract

Hepatolithiasis is a relatively common disease in East Asian countries. It is one of the leading causes of intrahepatic cholangiocarcinoma. The long-term stimulation of bile duct stones and hepatolithiasis-induced bile duct stricture or obstruction cause chronic irritation of cholestasis. In the presence of bacterial infection and other etiological factors, chronic proliferative inflammation of bile ducts will be caused. Eventually, biliary epithelial dysplasia, metaplasia, and even malignant transformation develop. In this paper, we describe the etiology, clinical manifestations, pathological characteristics, imaging diagnosis, and treatment of hepatolithiasis with intrahepatic cholangiocarcinoma. Diagnosis and treatment of hepatolithiasis with intrahepatic cholangiocarcinoma represent a great challenge to surgeons.

Key Words: Hepatolithiasis; Intrahepatic cholangiocarcinoma

Wang GY, Wang YC, Sun XD. Hepatolithiasis combined with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(34): 3336-3339

## 摘要

肝内胆管结石在东亚地区是较为常见的疾病, 是肝内胆管癌最主要的病因之一。胆管内结石对胆管壁的长期刺激, 结石引起的胆管狭窄梗阻造成胆汁滞留及同时伴发的细菌感染等生物因素的慢性刺激, 导致胆管壁的慢性增生性炎症, 进而引起胆管上皮的不典型增生和上皮化生, 发生癌变。本文主要对肝内胆管结石合并胆管癌的病因、临床表现、影像学诊断和病理特点、治疗方式等方面进行阐述。肝内胆管结石合并胆管癌的诊断和治疗均是对外科医生的巨大挑战。

关键词: 肝内胆管结石; 肝内胆管癌

王广义, 王英超, 孙晓东. 肝内胆管结石合并胆管癌. 世界华人消化杂志 2012; 20(34): 3336-3339

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3336.asp>

## 0 引言

肝内胆管癌是指源于二级及二级以上肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤。肝内胆管结石合并反复发作的化脓性胆管炎常导致肝内胆管狭窄、肝脓肿形成。此病多发生在东亚国家, 常见的感染是细菌和寄生虫。病理因素也可能是发病原因, 如营养不良、菌血症等。反复发作的胆管炎病程超过6年, 是胆管癌发生的高危因素。其发生率是1.5%-11.0%<sup>[1-4]</sup>。但胆管结石合并胆管癌, 临床上早期无特殊表现, 且往往合并肝脓肿存在, 影像学上诊断较为困难, 以致早期诊断率较低, 为临床治疗带来很大困难。

## 1 病因

在西方, 硬化性胆管炎是肝内胆管癌的主要病因; 在东亚地区, 肝内胆管结石是其主要发病原因之一。肝内胆管结石主要发生在东亚地区, 在我国多发生于东南地区和沿海一带。随着

## ■同行评议者

张宗明, 教授, 清华大学第一附属医院消化医学中心

亚洲移民的不断涌入, 西方国家肝内胆管结石发病率也呈增加趋势. 肝内胆管结石最常见的发病原因是感染, 最常见病原体是细菌和寄生虫. 细菌感染最常见的是大肠埃希菌, 寄生虫最常见的是华支睾吸虫和蛔虫. 病理因素也可成为发病原因, 如营养不良、菌血症等. 肝内胆管结石合并感染反复发作是导致胆管癌的最常见因素. 反复的感染、结石的慢性刺激、胆汁淤积导致胆管黏膜的腺瘤样增生、不典型增生, 最后发展为胆管癌. 国外报道, 有胆管结石导致的胆管癌占2%-10%左右<sup>[4-6]</sup>; 国内报道占0.36%-10.00%<sup>[7,8]</sup>. 但其发病率与地域、年龄、性别、生活习惯以及诊断方法有关.

## 2 临床特点

肝内胆管结石的主要临床表现是反复发作的胆管炎, 患者反复的高热、寒战. 肝内胆管结石合并胆管癌早期与肝内胆管结石在临床表现上无特殊区别, 术前早期诊断率较低. 但如肝内胆管结石的病程较长, 伴有肝脓肿形成, 近期伴有进行性消瘦、顽固性疼痛的、难以控制的感染, 进行性加重的黄疸者应考虑可能合并胆管癌存在. 合并胆管癌在晚期可以出现腹腔的播散转移、肺转移、进行性消瘦、黄疸、腹水等恶液质的表现.

## 3 影像学检查方式

肝内胆管结石合并胆管癌在诊断上极为困难, 其影像学检查的诊断率仅为0%-42%. 由于反复发作的胆管炎形成脓肿、胆汁瘤、肝叶萎缩等原因, 很难与胆管癌相鉴别.

**3.1 超声检查** 超声对胆管结石合并胆管癌的诊断率较低. 肝内胆管结石合并胆管癌由于胆管增生含有较多的纤维组织, 因此大部分表现为高回声. 结石失去了沿肝内胆管排列的典型声像图表现, 出现结石强回声团的声像图, 并且相关区域门静脉分支消失, 考虑可能合并胆管癌存在, 但超声受胆管的炎症、脓肿形成、周围组织纤维化及超声仪器的档次、操作者的水平、肿瘤的生长方式影响较大. 但Neumaier等<sup>[9]</sup>报道当胆管癌合并胆道扩张并且出现门静脉癌栓时, 超声可以发现100%的胆道梗阻和门静脉癌栓, 并且可以发现37.1%的胆管癌. 此外超声还可以穿刺活检诊断胆管癌.

**3.2 CT检查** 增强CT对胆管结石合并胆管癌是最常用的检查方式, 但由于常合并肝脓肿和胆汁

瘤经常很难与胆管癌区分开. Kubo等<sup>[10]</sup>报道在增强CT上胆管癌的特点, 动脉期轻中度强化, 门静脉期进一步强化, 延迟期病灶渐进性延迟强化. 但密度低于肝实质, 这是由于在胆管癌周围富含肿瘤细胞, 而中心富含纤维组织, 成活的肿瘤细胞是肿瘤早期强化的病理学基础, 而纤维组织是产生延迟强化的病理学基础. 一般合并肝叶萎缩, 门脉属支消失, 胆管癌管周软组织密度较周围正常肝组织密度高, 淋巴结肿大超过1 cm和胆管壁增厚静脉期强化是胆管结石合并肝内胆管癌的特点.

**3.3 MRI检查** 增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结合磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)对诊断胆管结石合并胆管癌, 尤其是胆管癌的腔内生长型相对有优势. 其T1为低信号, 而T2为相对高信号. 增强早期病灶边缘不规则轻中度强化, 延迟期中心逐渐强化, 呈星芒征、结节状、网格状、条纹状不均匀强化. MRCP通过重建胆道树, 胆管呈软藤状扩张, 如腔内见结节状, 可以发现梗阻的部位<sup>[11]</sup>. 通过增强MRI通过T1和T2结合动脉期、静脉期、延迟期的变化, 对胆管癌的更易发现.

**3.4 PET** 正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography, PET)对诊断胆管结石合并胆管癌的诊断有帮助, 尤其对有淋巴结转移的胆管癌的诊断率较高, 可以发现直径在1 cm左右的胆管癌<sup>[12,13]</sup>. 对其他影像学没有发现的胆管癌, PET可以提高30%的诊断率<sup>[14]</sup>, 但是由于其价格昂贵, 还未作为常规检查手段.

## 4 血清学标志

胆管结石合并肝内胆管癌没有特异的血清学标志物, 针对诊断没有特异性, 但结合影像学对诊断有一定帮助. CA19-9、CEA、CA-125是最常用的胆管癌的血清学标志物. 85%的胆管癌合并CA19-9升高. 当出现梗阻性黄疸时CA19-9升高, 若梗阻解除后CA19-9仍然升高, 往往提示存在胆管癌<sup>[15,16]</sup>. 约30%的胆管癌CEA升高. 40%-50%的胆管癌CA-125升高. 此外还有一些肿瘤标志物如CA-195、CA-242、DU-PAN-2、IL-6和trypsinogen-2也会改变.

## 5 病理特点

肝内胆管结石合并细菌感染、反复发作的胆管炎、结石和炎症形成恶性循环, 造成胆管狭窄,

### ■ 研发前沿

目前临床影像学的发展非常迅速, MRI、PET等对肝内胆管结石合并胆管癌的诊断都非常有帮助, 对肿瘤的标志物研究的深入, 对胆管癌的发现可能会有更大帮助.

### ■ 相关报道

针对肝内胆管结石合并胆管癌的临床报道很多, 但是还没有一种办法可以在早期对此病确诊, 提高5年生存率.

### ■创新盘点

本文总结了各种影像学针对肝内胆管结石合并胆管癌的特点,并指出外科手术目前仍是此病有可能的治愈手段。

胆汁淤积和机械性刺激可能导致黏膜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、腺瘤样增生、继而发生癌变。肝内胆管癌还可以发生在已经手术不含结石的肝内胆管。肝内胆管癌常见的病理类型一般有肿块形成型、周围浸润型和腔内生长型。癌变大部分发生在结石附近,胆管癌全部为腺癌。组织病理学特点:肿瘤细胞呈低柱状、立方形排成脉管状、腺泡状等,伴有大片坏死,浸润纤维脂肪组织,侵犯胞膜、癌旁组织,呈现慢性胆管炎,受累的胆管狭窄,充满结石。

## 6 治疗方式

肝内胆管结石的治疗方式随着外科医师对疾病的认识发生巨大变化。传统术式采用胆道探查T管引流。由于肝内的结石反复排入胆总管内,因此进行反复的开腹手术治疗,很多患者在经历数次胆道手术,作者最多见过7次的胆道探查患者,患者身心受到巨大伤害。为了解决反复发作的胆道结石,外科医师开展了胆肠吻合术、皮下肠襻术等术式,但都不能从根本上解决肝内胆管狭窄、胆汁淤积的病理学基础,从而为胆管癌变打下伏笔。

6.1 根治性治疗 在术中发现:(1)肝脏表面有苍白质硬结;(2)肝门部有肿大淋巴结;(3)胆管切开有较多的黏液性物质;(4)胆管切开后局部明显增厚,应高度怀疑癌变。肝内胆管结石合并胆管癌一旦确诊,要尽量保证切缘阴性,术中行切缘的快速病理检查是非常必要的。为保证切缘阴性,多数要行肝叶切除,半肝切除,扩大半肝切除,联合尾状叶切除,被认为是目前唯一可能获得较长生存率的方式<sup>[17-19]</sup>。有时术前评估,剩余肝脏不足,可以考虑行门静脉栓塞,扩大预留肝的体积,保证剩余肝功能。但如果术前发现腹腔内有中等量腹水,应考虑到腹腔内有可能广泛种植转移,应查腹水脱落细胞,或者腹腔镜探查。对于是否采取淋巴结清扫,国内外学者争议较大。日本学者建议清扫淋巴结,他们认为胆管细胞癌主要是淋巴转移,因此肝十二指肠韧带、腹腔干、胰腺后方的淋巴结清扫对提高5年生存率有意义。但欧美国家学者<sup>[20,21]</sup>认为清扫淋巴结对提高5年生存率无意义。

### 6.2 姑息治疗

6.2.1 放疗:外科切除后,最常见的复发形式是局部复发。很多医师建议术后放疗或放疗,结合化疗对局部控制肿瘤复发可能起作用,小样本

研究表明如果切缘阴性,结合术后放疗,术后5年生存率可达33.9%;对比不放疗的明显增加13.5%<sup>[22]</sup>。但也有其他学者持反对意见,认为放疗对5年生存期无明显改善<sup>[23]</sup>。

6.2.2 化疗:化疗对胆管癌没有明显的效果,Todoroki等<sup>[24]</sup>对139个日本多中心胆管癌患者采取丝裂霉素加5FU联合化疗证实化疗无任何疗效。但也有学者报道,化疗联合支持治疗能提高4 mo的生存期,但无论如何化疗的效果不够理想<sup>[25]</sup>。

6.2.3 光敏治疗:给患者注射一种光敏剂,通过特殊光波的垂直照射肿瘤位置,激活光敏剂,产生氧自由基杀死肿瘤细胞。有一小样本实验<sup>[26]</sup>,不可切除的胆管癌光敏治疗降低了胆红素水平,改善了生活质量,提高了生存期。但是,另外一组实验却没有取得相同的效果<sup>[27]</sup>,但治疗中发现光敏治疗可以导致肿瘤坏死。

6.2.4 对症治疗:大约50%-90%的胆管癌是无法切除的<sup>[28]</sup>,无法切除的胆管癌治疗目的不是为了提高生存期,而是为了改善生活质量、解决疼痛、黄疸、瘙痒。术前影像学检查评估确定不能手术切除,并且经过穿刺活检证实,可以采取姑息性放疗,采取经皮肝穿刺胆道引流解决黄疸等对症治疗手段。

## 7 结论

肝内胆管结石是导致肝内胆管癌的主要原因之一,但由于肝内胆管结石合并胆管癌无特殊临床表现,在病理上反复的炎症刺激,胆管纤维化,合并肝脓肿形成,胆汁瘤形成,影像学很难鉴别,因此早期诊断率较低,手术切除也较低。5年生存率在5%-10%<sup>[29]</sup>目前在诊断和治疗上都是外科医生所面临的巨大挑战。

## 8 参考文献

- 1 Koga A, Ichimiya H, Yamaguchi K, Miyazaki K, Nakayama F. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. Possible etiologic significance. *Cancer* 1985; 55: 2826-2829
- 2 Li HY, Zhou SJ, Li M, Xiong D, Singh A, Guo QX, Liu CA, Gong JP. Diagnosis and cure experience of hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma in 66 patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 725-729
- 3 Chen MF, Jan YY, Wang CS, Hwang TL, Jeng LB, Chen SC, Chen TJ. A reappraisal of cholangiocarcinoma in patient with hepatolithiasis. *Cancer* 1993; 71: 2461-2465
- 4 Su CH, Shyr YM, Lui WY, P'Eng FK. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 969-973
- 5 Chijiwa K, Ichimiya H, Kuroki S, Koga A, Nakayama F. Late development of cholangiocarcinoma



- after the treatment of hepatolithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 279-282
- 6 Ohta T, Nagakawa T, Ueda N, Nakamura T, Akiyama T, Ueno K, Miyazaki I. Mucosal dysplasia of the liver and the intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma in hepatolithiasis. *Cancer* 1991; 68: 2217-2223
  - 7 田成武, 朱华文, 于永山, 曲明, 姜田军. 肝胆管结石并发胆管癌. 中国普通外科杂志 2001; 10: 21-23
  - 8 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. 中华普通外科杂志 2002; 17: 232-233
  - 9 Neumaier CE, Bertolotto M, Perrone R, Martinoli C, Loria F, Silvestri E. Staging of hilar cholangiocarcinoma with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 173-178
  - 10 Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 637-641
  - 11 Schwartz LH, Coakley FV, Sun Y, Blumgart LH, Fong Y, Panicek DM. Neoplastic pancreaticobiliary duct obstruction: evaluation with breath-hold MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1491-1495
  - 12 Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, Seese A, Huster D, Berr F. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001; 33: 1029-1035
  - 13 Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998; 133: 510-515; discussion 515-516
  - 14 Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 90-97
  - 15 Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 204-207
  - 16 Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, Löf L, Ryden BO, Wahren B, Broomé U. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999; 30: 669-673
  - 17 Figueras J, Llado L, Valls C, Serrano T, Ramos E, Fabregat J, Rafecas A, Torras J, Jaurrieta E. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6: 786-794
  - 18 Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann Surg* 1998; 227: 70-79
  - 19 Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1995; 130: 270-276
  - 20 Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Schwartz L, Blumgart LH, Jarnagin WR. Perihepatic lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy. *Ann Surg* 2006; 244: 260-264
  - 21 Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Nimura Y. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg* 2001; 233: 385-392
  - 22 Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, Koike N, Yoshida S, Kashiwagi H, Otsuka M, Fukao K. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 581-587
  - 23 González González D, Gouma DJ, Rauws EA, van Gulik TM, Bosma A, Koedooder C. Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 215-220
  - 24 Todoroki T. Chemotherapy for bile duct carcinoma in the light of adjuvant chemotherapy to surgery. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 644-649
  - 25 Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998; 34: 977-986
  - 26 Ortner MA, Liebetruht J, Schreiber S, Hanft M, Wruck U, Fusco V, Müller JM, Hörtnagl H, Lochs H. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998; 114: 536-542
  - 27 Zöpf T, Rosenbaum A, Apel D, Jakobs R, Arnold JC, Riemann JF. [Photodynamic therapy of dysplasias and early carcinomas in Barrett esophagus with a diode laser system--a pilot study]. *Med Klin (Munich)* 2001; 96: 212-216
  - 28 Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004; 9: 43-57
  - 29 Lee CC, Wu CY, Chen GH. Cholangiocarcinoma and hepatolithiasis: what is the impact of coexistence of hepatolithiasis on cholangiocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1015-1020

## 同行评价

本文通过对肝内胆管结石合并胆管癌的病因、临床表现、影像学诊断、病理特点、治疗方式等进行较为详细的描述,能够对肝内胆管结石合并胆管癌的诊断和治疗提供一定的指导和帮助。

编辑 李军亮 电编 鲁亚静