

肝内胆管乳头状肿瘤伴浸润性癌 1 例*

王东东 魏丰贤 邓弘扬 张亚武 徐小东**

(兰州大学第二医院普外科 兰州大学第二医院肝胆胰外科重点实验室, 兰州 730000)

文献标识: D 文章编号: 1009-6604(2021)05-0471-03

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2021.05.020

肝内胆管乳头状肿瘤是一种临床罕见的肿瘤, 目前被认为是一种癌前病变, 好发于中老年人群, 常呈多发性, 可累及肝内外胆管。病因尚不完全明确, 临床症状缺乏特异性, 术前难以确诊, 不易与肝内及胆道系统的其他占位性病变相鉴别, 误诊率较高。我院 2020 年 5 月收治 1 例肝内胆管乳头状肿瘤伴浸润性癌, 报道如下。

1 临床资料

女, 55 岁, 因“肾结石”2020 年 4 月 30 日就诊于当地医院, 腹部增强 CT 示肝尾叶病变, 性质待定。2020 年 5 月 11 日肝脏超声造影提示肝尾状叶 S1 段实质性结节, 考虑富血供病变, 建议转上级医院就诊, 患者在当地医院行药物排石治疗后于 2020 年 5 月 13 日出院。患者出院后 2 d 无明显诱因出现乏力及右上腹隐痛, 2020 年 5 月 18 日就诊于我院。入院查体: T 36.1 °C, P 67 次/min, R 17 次/min, BP 117/82 mm Hg, 专科查体未见明显阳性体征。入院血、尿、粪常规, 传染病全套及生化均未见明显异常, 肿瘤标志物 4 项 (AFP、CEA、CA125、CA19-9) 均在正常范围内。我院肝脏超声造影显示肝 S1 段混合回声病灶, 提示肝细胞肝癌与炎性病变相鉴别。2020 年 5 月 19 日 MR 中上腹平扫 + 普美显特异性肝胆系动态增强扫描显示, 肝 S1 段团块状囊实性异常信号影, 边界清晰, 大小约 3.4 cm × 1.5 cm × 4.0 cm, 病灶长至肝门部, 呈不均匀长 T1 (图 1A) 长 T2 信号 (图 1B), DWI 表现高信号 (图 1C); 增强后实性部分动脉期明显强化, 且病灶周围多发小血管影,

门静脉期及延迟期强化程度略减低, 肝胆期表现低信号; 邻近肝门胆管受压, 轻度扩张 (图 1D)。考虑: ①炎性病变 (寄生虫); ②胆管来源肿瘤性病变待排除。患者既往无肝炎及血吸虫病史。

患者一般状况良好, 排除手术禁忌后于 2020 年 5 月 26 日静吸复合麻醉下行腹腔镜下肝左侧尾状叶切除术。右倾仰卧位。建立气腹 (气腹压力 13 mm Hg), 充分游离肝脏, 打开小网膜囊, 悬吊肝门, 见肿瘤主要位于左侧尾状叶, 切断 Arantius 管, 自下腔静脉向上翻起仔细解剖、结扎肝短静脉及其他分支于尾状叶的小静脉, 直至完全将左侧尾状叶游离。自肿瘤边缘 1 cm 处超声刀解剖肝 Spiegel 部, 直线切割闭合器离断左尾状叶, 见明显扩张胆管断面。手术时间 4 h, 术中出血约 500 ml, 术后给予对症治疗, 9 d 后出院。术后病理: 巨检: 肝组织表面可见灰白色肿物, 大小 1.5 cm × 1 cm × 1 cm; 切缘未见癌组织残留 (图 2); 免疫组化染色: 癌细胞 AFP (-), Hepatocyte (+), Glypican-3 (-), CK 广 (+), CK19 (+), CEA (-), CK7 (部分 +), CK20 (-), CD34 (-), CDX-2 (-), villin (+), MUC-6 (+), MUC5AC (+), MUC-2 (-), Ki67 阳性细胞数 5%。病理诊断: 肝内胆管乳头状肿瘤, 伴浸润性癌。

分别于 2020 年 6 月 4 日、2020 年 7 月 27 日开始行卡培他滨 (2 g, bid, d1 ~ 21) 单药化疗 2 个疗程。2020 年 9 月 3 日复查腹部 MR 未见转移及复发, 氟尿嘧啶 (0.75 g) + 奥沙利铂 (150 mg) 方案经肝动脉灌注化疗。截止 2020 年 11 月 26 日随访, 患者一般状况良好, 无特殊不适症状。

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金 (145RJZA177); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划 (CY2019-BJ02); 兰州大学第二医院 2016 年度硕士生导师科研基金 (sdkyjj-08); 兰州市科技发展指导性计划项目 (2019-ZD-50)

** 通讯作者, E-mail: 13893273850@163.com

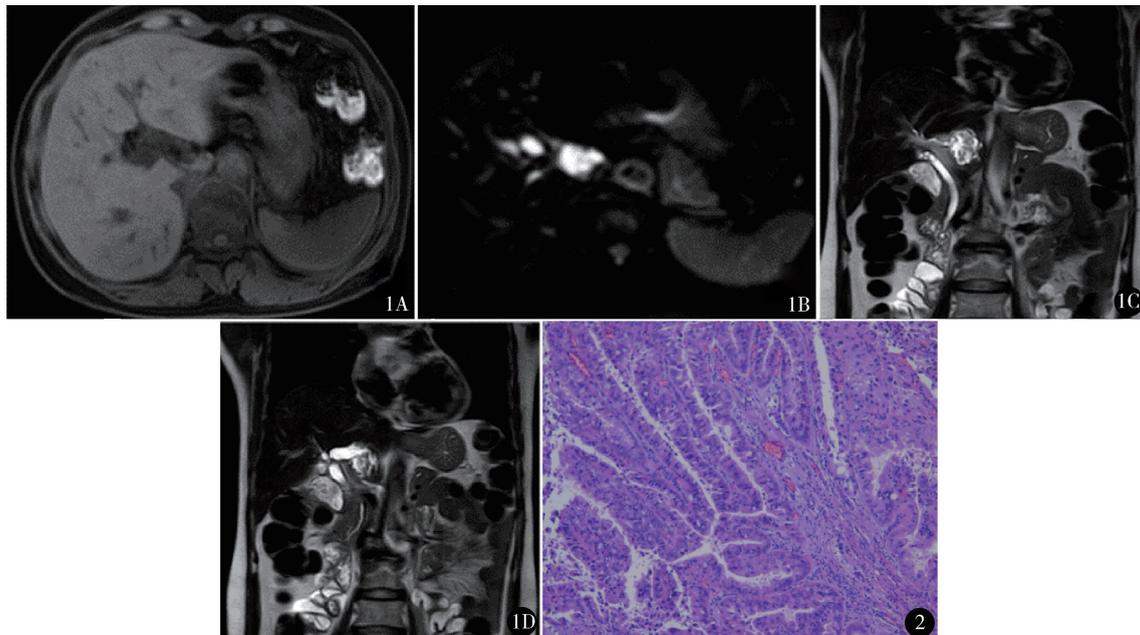


图 1 腹部 MRI A. 肿瘤呈不均匀长 T1 信号; B. 肿瘤呈不均匀长 T2 信号; C. DWI 肿瘤呈高信号; D. 肿瘤所在肝叶胆管扩张 图 2 显微镜下见肿瘤组织由纤细、密集的乳头组成, 突出于腔内, 乳头中央为纤维血管性的间质; 乳头表面被覆立方及柱状上皮; 上皮细胞有不同程度的异型 (HE 染色 ×100)

2 讨论

肝内胆管乳头状瘤是胆管内乳头状肿瘤 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct, IPNB) 起源于肝内胆管的一种类型, 临床极为罕见。IPNB 多见于 50 ~ 70 岁中老年人群, 大多数研究认为男性患病率略高于女性, 且远东地区相对多见^[1]。本病的特征为胆管上皮细胞的乳头状增生, 肿瘤可局部单发或者多发, 亦可广泛累及胆管树系统。WHO 公布的 2019 消化系统肿瘤分类认为肝内胆管乳头状肿瘤是一种癌前病变。根据乳头样增生的特点及上皮细胞内所含黏液性状的差异, 可将 IPNB 分为胃型、肠型、胰胆管型及嗜酸细胞型 4 种亚型, 本例分型为嗜酸细胞型。

IPNB 的发病机制目前仍不明确, 可能由多种因素长期刺激引起胆管慢性炎症, 进一步引起胆管上皮细胞乳头状增生, 逐步进展为不同程度异型增生, 最终发展为恶性肿瘤, 其发病过程与胰腺导管内乳头状瘤具有相似性。病变早期肿瘤组织分泌的黏液在胆管内积聚可使管腔内压力增大, 而后促使其排出, 患者多表现为反复发作的上腹部疼痛和梗阻性黄疸。随着肿瘤体积的逐渐增大, 黏液排出困难, 二

者共同导致的长期梗阻将进一步引起胆管扩张、肝功能损害。继发感染时可有梗阻性化脓性胆管炎的表现, 此外, 本病还可能出现恶心、呕吐、纳差等消化系统常见症状。

本病术前化验及检查缺乏特异性, CA19-9 升高有一定的提示性, 腹部 B 超、CT 及 MRI 等常用检查对本病均有不同程度的诊断意义。通常认为受累的肝内胆管相对于另一肝叶胆管或胆总管不成比例的扩张是肝内胆管乳头状肿瘤的特征性影像学表现。经内镜逆行胰胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、经皮肝穿刺胆道引流术 (percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)、经皮经肝胆道镜 (percutaneous transhepatic cholangioscopy, PTCS) 等有创操作不仅具有诊断意义, 同时可以通过清理结石和 (或) 黏液发挥一定的治疗作用, 从而缓解患者症状。IPNB 的确诊依赖于病理诊断, 胆管引流液脱落细胞学检查或 PTCS 下钳取病变组织进行病理活检均可提高此病的早期确诊率, 超细胆道镜的应用对此或有较大帮助^[2]。然而, 由于脱落细胞学检查阳性率较低, PTCS 在部分医疗机构开展较困难, 因此, 本病在术前多难以明确诊断。

对于临床表现及相关检查高度怀疑此病者,在患者可耐受手术的情况下应积极手术治疗。Yeung 等^[3]报道手术切除患者的平均生存期约 28 个月,姑息性治疗患者的平均生存期不足 11 个月。术中可行胆道镜探查和冰冻活检,进一步明确诊断,胆道镜下可见肝内胆管中附着于管壁生长的肿瘤及胆管内黏液成分,冰冻活检可以明确肿瘤组织是否恶变以及手术切缘是否阴性^[4]。术中诊断对术式的选择具有指导意义,尚未恶变的 IPNB 应当完整切除肿瘤组织,且保证手术切缘阴性。对于肿瘤已经恶变的患者,由于其复发率高,且 R1 切除是影响复发率的主要因素^[5],因此,建议行根治性切除。Lee 等^[6]报道 IPNB 患者经根治性切除 5 年生存率可达 81%。一般来说,对于肿瘤局限于肝叶或肝段者,可行肝叶或肝段切除术;广泛累及胆道树系统者,建议行肝移植手术。对于无法手术完整切除的患者可行化疗、经皮胆道镜激光烧灼、胆道内铒-192 疗法等姑息性治疗^[7]。

术后病理活检是确定本病最终诊断的依据,同时也是确定患者术后辅助治疗策略的依据。Schlitter 等^[8]研究表明不同的分子靶标在各亚型中的表达有所差异,MUC-1、MUC-2 及 MUC5AC 分别在胰胆管型、肠型及胃型 IPNB 中持续性表达,而 CDX-2 和 MUC-6 在各种亚型中均有表达。该研究认为胃型和胰胆管型的 IPNB 较其他 2 种亚型更容易发展为浸润性癌^[8]。MUC5AC 阳性的 IPNB 具有更强的侵袭性。因此,我们推论胃型 IPNB 较其他各型具有更强的恶变潜能。肿瘤是否恶变、肿瘤亚型等均是影响患者预后的重要因素,因此,我们认为对于不同分期及不同亚型的患者,应结合术后病理结果,给予相对个体化的术后辅助治疗策略。对于尚未恶变的肠型及嗜酸粒细胞型肿瘤患者术后应当定期随访;对于胃型及胰胆管型 IPNB 患者应增加随访频率,适当延长随访周期;对于肿瘤已经恶变的患者,术后推荐行辅助化疗或放疗。然而,目前临床上对本病术后的相关治疗策略鲜有报道,因此,具体随访频率的确定以及辅助放化疗方案的选择,还有赖于大量的临床及流行病学的研究论证。

本例患者术前 MRI 示尾状叶肿瘤合并明显扩张胆管,具有此型典型的影像学表现,但限于疾病罕

见,术前未能进行识别。对于手术切除范围而言,目前指南多推荐肝内胆管细胞癌切缘应距肿瘤 3 cm 以上,但尾状叶肿瘤往往无法达到该标准,严格遵从推荐标准可能会导致手术相关风险及并发症显著增高。此例患者肿瘤为癌前病变,切除范围是否可依据术中情况适当进行调整,以同时保证安全性和 R0 切除,尚待研究。术中应行快速冰冻活检以明确肿瘤良恶性,对于恶性者,应扩大根治,遗憾的是,本例患者未能实施术中冰冻活检。此例患者术后病理回报 MUC5AC 阳性,提示浸润性强,具有较高的恶变风险,术后给予全身化疗及肝脏局部灌注化疗,并密切随访。

总之,本病临床表现缺乏特异性,患病率低,早期诊断困难,MRI 和 ERCP 是最主要的术前诊断方法。由于本病具有多发性、高度恶变潜能且极易复发的特点,因此,一经诊断应积极手术切除,且应保证切缘阴性。已恶变者,术后应推荐给予辅助放化疗及肝脏灌注治疗,并密切随访。

参考文献

- 1 Park HJ, Kim SY, Kim HJ, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: clinical, imaging, and pathologic features. *Am J Roentgenol*, 2018, 211(1): 67-75.
- 2 金浩, 刘会春, 李宗狂, 等. 超细胆道镜在经皮经肝途径胆管肿瘤活检中的应用. *中国微创外科杂志*, 2017, 17(8): 698-700.
- 3 Yeung YP, AhChong K, Chung CK, et al. Biliary papillomatosis: report of seven cases and review of English literature. *Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10(5): 390-395.
- 4 陆才德, 卢长江, 吴胜东, 等. 肝内胆管乳头状瘤病的临床病理特征和诊治分析: 附九例报告. *中华肝胆外科杂志*, 2010, 16(5): 328-332.
- 5 Kim WJ, Hwang S, Lee YJ, et al. Clinicopathological features and long-term outcomes of intraductal papillary neoplasms of the intrahepatic bile duct. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(7): 1368-375.
- 6 Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer*, 2004, 100(4): 783-793.
- 7 石承昕, 邱伟, 孙晓东, 等. 肝内胆管乳头状瘤二例. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(2): 181-182.
- 8 Schlitter AM, Born D, Bettstetter M, et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways. *Mod Pathol*, 2014, 27(1): 73-86.

(收稿日期: 2020-09-11)

(修回日期: 2020-12-23)

(责任编辑: 李贺琼)