

文章编号:1005-6947(2005)08-0561-03

· 述评 ·

# 努力提高胆囊癌的诊治水平

石景森

(西安交通大学医学院第一医院 肝胆外科研究室, 陕西 西安 710061)

**关键词:**胆囊肿瘤; 综述文献

**中图分类号:**R735.8; R44 **文献标识码:**A

原发性胆囊癌近年来发病率有增加的趋势,因其预后极差而倍受关注。当前诊治中令人最困惑的问题仍然是早期病例少,术前误诊高,切除率低,预后黯淡。

在术前能够做出诊断的病例中,又多为中晚期。我院894例胆囊癌中(1956年~2005年2月),术前误诊率30.9%。其中498例中Nevin I, II期仅占15.1%, III期16.7%, IV, VI期68.2%。表明医生面对的是80%以上的中晚期患者,手术根治机率不高。因此,要想提高胆囊癌的治疗效果,应积极开展临床基础研究,争取尽早发现和诊断早期胆囊癌,努力提高胆囊癌的诊治水平。

## 1 胆囊癌发生的高危因素

### 1.1 胆囊结石

胆囊结石可以诱发癌变已被大多数外科学者所认可。我院资料表明,60%的胆囊癌患者合并有胆囊结石。Lowenfels等研究发现,有结石者的胆囊癌的发病率是无结石者的29.9倍。胆囊癌的发生不仅与胆结石有关,还与结石的大小有关,结石大于2cm者患胆囊癌的相对危险度显著升高。结石引起胆囊癌的发病机制尚不十分清楚,病理学研究发现,胆囊结石刺激能导致胆囊黏膜发生炎症增生、不典型增生到原位癌的演变,而且不典型增生病变与胆囊癌在胆囊中的所在位置相似,提示胆囊癌可能来自不典型增生。慢性胆囊炎可发生胆囊壁结节状增厚,腺上皮增生、异型,最后可导致壁

肥厚型腺癌。胆囊癌合并结石者多有慢性胆囊炎长期反复发作史,病理组织学检查见癌旁组织呈慢性炎症改变,从上皮单纯增生变化到高度增生直至不典型增生和肠上皮化生。另外,厌氧菌感染导致胆汁中胆酸等化学成分的改变可产生化学致癌物。因此大多数学者认为,结石的刺激及胆汁中存在的致癌物可使黏膜上皮发生异型化,不典型增生,进而癌变。

### 1.2 胆囊息肉样病变

胆囊息肉样病变是一组由胆囊壁向囊腔局限性突出的病变,目前尚无统一的命名,从形态学角度看,由于它表现为局限性隆起,因此,有称之为胆囊隆起样病变或胆囊瘤样病变者,但更多的是称之为胆囊息肉样病变。从病理角度看,它是一组性质不同的疾病,它不仅包括肿瘤性息肉,亦包括非肿瘤性息肉,至今已有较多的临床病理研究资料证实有癌变可能。

**1.2.1 胆囊腺瘤** Kozuka等根据对1605例手术切除的胆囊标本行病理组织学检查,提出以下6点证明腺瘤是癌前病变:(1)组织学可见腺瘤向癌移行。(2)在腺瘤组织中有腺瘤成分。(3)随着腺瘤的增大,癌发生率明显增加。(4)患者的发病年龄从腺瘤到腺癌有递增的趋势。(5)良性肿瘤中有94%的肿瘤直径小于10mm,而恶性肿瘤中有88%的肿瘤直径大于10mm。(6)患腺瘤或浸润癌的患者中女性居多。笔者的研究发现:腺瘤的恶变率为28.5%,其中直径大于1.0cm者占92.9%,大于1.5cm者占66.6%,合并结石者占83.3%,并发现腺肌增生症及炎性息肉癌变1例。表明胆囊腺瘤无论单发还是多发,都具有明显的癌变潜能;一般认为多发性、无蒂、直径大于1cm的腺瘤和伴有结石的腺瘤以及病理类型为管状腺瘤者,癌变机率更大。

**收稿日期:**2005-05-09。

**作者简介:**石景森(1937-),男,河北易县人,西安交通大学医学院第一医院主任医师,博士生导师,主要从事肝胆胰疾病诊治的临床与基础研究。

**通讯作者:**石景森 电话:029-85323527; E-mail:shijingsen@163.com。

1.2.2 胆囊腺肌病 胆囊腺肌病以胆囊腺体和平滑肌增生为特征。近年来的临床观察和病理学研究发现其为癌前病变,或认为其具有癌变倾向,因此认为即使不伴有胆囊结石和慢性胆囊炎也应行胆囊切除术。

1.2.3 胆囊息肉 胆囊炎性息肉属于反应性病变,是由炎症直接刺激所引起的肉芽肿,已有癌变的报道资料。胆固醇性息肉至今尚无癌变的报道。

### 1.3 异常胆胰管连接与胆囊癌

异常胆胰管连接(anomalous junction of pancreaticobiliary ductal system, AJPBDS)是一种先天性疾病。主胰管和胆总管在十二指肠壁外汇合,由于结合部位过长及缺少括约肌而造成两个方向的返流,相应地引起了多种病理改变。Babbit于1969年发现,AJPBDS且无胆管扩张的病人常合并胆囊癌。以后的临床研究大多证实了AJPBDS患者中胆囊癌的发病率显著高于胆胰管汇合正常者。AJPBDS患者胆系肿瘤高发的机制尚不清楚。近年来对AJPBDS患者的胆道上皮的基因改变研究甚多,结果发现AJPBDS病人胆胰混合液对胆道上皮细胞具有诱变性,胆囊黏膜上皮增殖活性增强且K-ras基因突变,使其遗传性改变,最终发生癌变,并且在胆道上皮细胞发生形态学变化之前其遗传物质已经发生变化。

### 1.4 Mirizzi综合征与胆囊癌

Mirizzi综合征是因胆囊管或胆囊颈部结石嵌顿或合并炎症所致梗阻性黄疸和胆管炎,是胆囊结石的一种少见并发症,约占整个胆囊切除术的0.7%~1.4%。Redaelli等对1759例行胆囊切除术的患者进行回顾性研究,发现了18例Mirizzi综合征,其中有5例(27.8%)伴发胆囊癌;而在所有标本中总共仅有36例(2%)发现胆囊癌,二者间有显著差异。18例Mirizzi综合征患者中有12例肿瘤相关抗原CA19-9上升,而5例合并胆囊癌者更为明显,与无Mirizzi综合征者相比有显著差异。大多数学者认为胆囊结石可以引起胆囊黏膜持续性损害,并可导致胆囊壁溃疡和纤维化,上皮细胞对致癌物质的防御能力降低,加上胆汁长期淤积,有利于胆汁酸向增生性物质转化。Mirizzi综合征包含了所有这些胆囊癌高发原因的病理学基础。

从大量胆囊癌流行病学以及临床研究资料,胆囊癌的发病与以下人群密切相关已基本得到了共识:(1)50岁以上的女性胆囊结石病人;(2)胆结石病程大于5年;(3)B超提示胆囊壁有局限性增

厚;(4)结石直径大于2.0cm;(5)胆囊颈部嵌顿结石;(6)胆囊萎缩或囊壁明显增厚;(7)瓷化样胆囊;(8)合并有胆囊息肉样病变;(9)合并异常胰胆管连接;(10)以往曾行胆囊造瘘术。因此,对上述疾病人群应采取积极手术治疗措施,并强调术中冰冻检查和术后病理检查,可望发现较多的早期病例,取得治愈效果,力求避免LC后发生的Trocar转移。

## 2 走出外科诊断的思维误区

### 2.1 加强对原发性胆囊癌的重视

有些临床医师和影像学医师对胆囊癌的高危人群罹患此病没有足够的警惕,仅满足于胆囊良性疾病的诊断,造成误诊、漏诊至今屡见不鲜。黄志强曾指出,要获得较早期的诊断,一方面需要提高影像学检查者对胆囊癌临床诊断的意识而不止是单纯影像的描述;另一方面临床医师应该熟悉胆囊癌的高危因素而实施必要的深入检查。我院894例胆囊癌临床资料中,术前误诊率30.9%;可见重视胆囊癌高危人群的随访工作有着重要的临床意义。

### 2.2 避免对合并存在胆囊结石、慢性胆囊炎的误导

胆囊癌60%左右多合并有胆囊结石和慢性胆囊炎。胆囊癌早期没有特异的临床表现,常与胆囊结石、胆囊炎的症状相似,表现为右上腹隐痛、全身不适、食欲不振、恶心等,有时被误诊为胃炎、溃疡病等进行对症的药物治。在基层医疗单位较多见,胆病常见有胃部的症状而引起诊断思维的错误,当出现右上腹肿块、黄疸、消瘦、腹水时,胆囊癌已进入晚期,失去了根治的机会。在诊断过程中,常受胆囊结石、胆囊炎的干扰,忽视了详细追问病史、认真查体并结合影像学检查结果综合分析,是造成误诊、漏诊的重要原因。应重视随诊,细致观察可减少延误诊断的发生率。

### 2.3 重视胆囊息肉样病变

有人报告,PLG中有10%是早期胆囊癌,而且胆囊息肉是否演变成癌与息肉的大小有明显的关系,直径<10mm者极少为癌,≥10mm的息肉23%合并胆囊癌。有些医师对PLG没有足够的认识,仅认为其是胆囊良性病变,使有手术指征的患者没有得到及时治疗,<10mm的息肉没有得到进一步的检查和密切随访,是造成胆囊癌误诊的另一原因。随着B超等影像学检查方法的普及,临床上胆囊息

肉的检出率明显增高,已经成为胆道外科最常见的疾病之一,大多数的胆囊息肉为良性病变,而胆固醇性息肉至今无癌变的报道。但如胆囊息肉有以下情况应采取积极的手术治疗:(1)息肉大于10mm,基底变宽;(2)年龄在50岁以上,广基单发胆囊息肉;(3)胆囊息肉合并胆囊结石;(4)胆囊颈部息肉伴胆绞痛。而对于胆囊功能良好的小息肉,无临床症状定期观察即可。诚然胆囊息肉样病变与胆囊癌的发生有关系,但不能草木皆兵对胆囊息肉样病变一律手术,适应证的掌握应考虑到胆道不是一个废用器官,有良好功能的胆囊,不应随意切除。

## 2.4 常规检查切除的胆囊标本

许多原发性胆囊癌,虽然术前没有确诊,却被有经验的外科医师在术中发现。在诊断为其它胆囊病变行胆囊切除术时,如果外科医师手术过程中没有对胆囊标本进行仔细检查,没对可疑病灶及时行冷冻切片检查,则会误诊、漏诊。近年来,腹腔镜胆囊切除术得到普及,少部分外科医师为了追求手术的速度和例数,省去了术中检查标本的步骤,使术中漏诊增多。所以不论采用那种术式,均应对胆囊标本进行认真检查,其方法是:先观察胆囊的大体轮廓有无异常,然后触摸胆囊有无局限性增厚、硬结和肿块,最后从胆囊管处向底部纵行剖开,仔细观察内容和胆囊壁的病理改变情况,对可疑的病灶及时送冷冻切片病理检查,尽快明确诊断。切除的胆囊,尤其是对胆囊癌的高危人群切除的标本必须检查,以避免以后的尴尬局面。

近年来研究表明,胆囊癌的发生和发展涉及到多种癌基因与抑癌基因的异常改变,是多基因变异积累的结果。有实验证实对血清中一些抑癌基因的甲基化检测可望对胆囊癌的早期诊断有着潜在价值。

## 3 胆囊癌外科治疗的思维程序

### 3.1 早期胆囊癌的手术方式

早期胆囊癌是指 Nevin I, II 期或 TNM 分期 0, I 期者,对此类患者以往认为行单纯胆囊切除术的可达治疗目的。近年研究表明,由于胆囊壁淋巴管丰富,胆囊癌可有极早的淋巴转移,并且早期发生肝脏转移也不少见,因而尽管是早期病例,亦有根治性切除的必要。许多学者的实践证明,对 Nevin I, II 期病例行根治性胆囊切除术的长期生存率显著优于单纯胆囊切除术,故强调包括肝楔形切除在内的胆囊癌根治手术的重要性。目前基本认可的看法是,术前确诊为胆囊癌者应该做根治性的手术,因良性病变行胆囊切除术后病检意外发现胆囊癌

者,如为 Nevin I 期不必再次手术,如为 Nevin II 期应当再次手术清扫区域淋巴结并楔形切除部分肝脏。临床上早期胆囊癌很难在术前诊断,绝大多数是在术中冷冻切片或术后病理确诊,由于胆囊癌的恶性程度高,所以对术后发现的早期胆囊癌亦应持积极治疗态度。

### 3.2 中晚期胆囊癌的手术方式

因为中晚期胆囊癌的概念范围较大,临床常用的 Nevin 分期和 TNM 分期中包括的情况在不同病例中也有很大差别,故对此类患者不能一概而论。如有些位于肝床面的胆囊癌很早可发生肝脏浸润转移,而此时尚无淋巴结转移,这种病人按临床病理分期已属晚期,但经过根治性胆囊切除术可能取得良好效果。由于胆囊的淋巴引流途径很广,更为常见的是一些病例无肝转移,但淋巴结转移已达第3站,这时虽然分期比前者早,但治疗效果却明显要差。通常所谓的扩大切除术基本是指在清扫十二指肠韧带淋巴结、胰十二指肠后上淋巴结、腹腔动脉周围淋巴结和腹主动脉下腔静脉淋巴结的同时,做肝中叶、扩大的右半肝或肝三叶切除,仅做右半肝切除是不合适的,因为胆囊的位置在左右叶之间,胆囊癌常见的转移包括肝左内叶的直接浸润和血行转移。目前有人加做邻近的浸润转移脏器的切除,甚至加做胰头十二指肠切除术。扩大根治术主要的困难并不在于肿瘤局部侵犯器官的切除难度,而在于受累淋巴结的彻底性清扫,即使将肿瘤整块切除,做到切缘无癌残留,若有远处淋巴结转移,并不能称为根治术。这些手术创伤大、并发症多、死亡率高,对已属晚期的癌肿患者应该谨慎选择。

### 3.3 无法切除的胆囊癌肝转移的外科治疗

胆囊癌肝转移方式多样,有些情况下无法行切除手术,多见于:(1)肝内转移灶广泛;(2)转移灶过大或侵犯肝门;(3)肝转移合并其它脏器广泛转移;(4)全身状况较差,不能耐受肝切除手术;(5)合并肝硬化等。不能切除的原发性肝癌和其它肝转移癌的治疗方法同样适用于胆囊癌肝转移。主要有经股动脉穿刺插管肝动脉化疗栓塞,经皮 B 超引导下无水酒精注射。也可联合应用门静脉插管化疗,放入皮下埋置式化疗泵;术中病灶微波固化、冷冻治疗等亦可考虑。对于合并肝门或远端胆管侵犯所致的各种梗阻性黄疸,应积极采取多种方式引流术以减轻痛苦,提高生存质量。

提高医生和患者对胆囊癌的警惕性,普及相关知识提高保健意识,加强对高危患者的随访、合理选择辅助检查手段并加强临床、影像、病理等多学科协作,是进一步提高胆囊癌诊治水平的重要措施。