



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.004
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.004
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):175-179.

·胆道肿瘤专题研究·

肝内胆管癌与肝细胞癌临床特征的比较研究

杭轶¹, 杨小勇², 李文美²

(1. 徐州医学院研究生学院, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医学院附属医院 普通外科, 江苏 徐州 221002)

摘要

目的: 探讨肝内胆管癌 (ICC) 的临床特征, 以加深对该疾病的认识, 减少临床误诊、误治。

方法: 回顾性分析 2005 年 1 月—2013 年 12 月间收治的 42 例经病理证实的 ICC 患者 (ICC 组) 及 80 例肝细胞癌 (HCC) 患者 (HCC 组) 的临床资料。

结果: 与 HCC 组比较, ICC 组组内无性别差异 (HCC 组男性多于女性); 既往或现有合并胆石症的例数增加, 且结石与瘤灶多位于同一侧肝脏; HBsAg 与 AFP 阳性率及检测值均明显降低, 但 CA19-9 阳性率与 γ -GT 增高比率及检测值均明显升高; 影像学检查更多显示有腹腔淋巴结肿大、胆管结石、肿瘤周围胆管扩张及肝包膜凹陷征或肝叶萎缩的特点; 术前误诊率较高、组织学上细胞分化较差、腹腔淋巴结转移率较高; 手术方式更多采用肝脏病灶切除加腹腔淋巴结清扫, 以上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

结论: ICC 具有一定的不同于 HCC 的临床特征, 通过提高对 ICC 的认识, 可减少其误诊、误治。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 癌, 肝细胞; 诊断, 鉴别

中图分类号: R735.8

Comparative study of clinical features between intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma

HANG Yi¹, YANG Xiaoyong², LI Wenmei²

(1. Graduate School, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Department of General Surgery, Affiliated Hospital, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract

Objective: To investigate the clinical features of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), for increasing the understanding of this disease, and reducing its misdiagnosis and inappropriate treatment.

Methods: The clinical date of 42 ICC patients (ICC group) and 80 hepatocellular carcinoma (HCC) patients (HCC group) with pathological confirmation, admitted from January 2005 to December 2013, were retrospectively analyzed.

Results: In ICC group compared with HCC group, there was no gender difference (number of male cases was more than female cases in HCC group); the number of cases with past or present cholelithiasis was increased, and most stones were on the same side of the tumors; the positive rate of HbsAg and AFP as well as their detection values were decreased, while the positive rate of CA19-9 and proportion of cases with high γ -GT level as well as their detection values were increased; the imaging profiles were more characterized by enlargement of abdominal

收稿日期: 2014-10-20; 修订日期: 2015-01-15。

作者简介: 杭轶, 徐州医学院研究生学院硕士研究生, 主要从事肝胆方面的研究。

通信作者: 李文美, Email: L5748036@126.com

lymph nodes, bile duct stones, peritumoral bile duct dilation and liver capsule retraction or lobe atrophy; the preoperative misdiagnosis rate was high, tumor cells showed histologically poor differentiation, and abdominal lymph node metastasis rate was increased; liver tumor resection plus abdominal lymphadenectomy was the most adopted procedure. All the difference had statistical significance (all $P < 0.05$).

Conclusion: ICC has some clinical features different from those of HCC, and a better understanding of ICC may reduce its misdiagnosis and wrong treatment.

Key words Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Carcinoma, Hepatocellular; Diagnosis, Differential

CLC number: R735.8

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是指发生在肝内包括二级胆管在内的末梢的原发性胆管细胞癌。ICC与肝细胞型肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 虽然均生长于肝内, 但由于ICC与HCC组织来源的不同, 因而在肿瘤生物学行为和手术方式的选择上均存在差异^[1]。目前对HCC的病因、病理和临床研究较为深入, 但对ICC的系统研究报道较少。国外医学界, 现已普遍将ICC归属于胆管癌的范畴, 但国内教科书中仍将ICC归类于原发性肝癌。在临床上亦常将ICC笼统诊断为原发性肝癌, 这样极易混淆两者的差别, 造成认识上的误区。因此, 本研究拟通过对ICC与HCC临床特征的对比研究, 以加深对ICC的认识, 减少其临床误诊、误治。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本科2005年1月—2013年12月经手术探查术后病理证实的42例ICC患者 (ICC组), 以及随机抽取的同期手术具有病理学诊断的80例HCC患者 (HCC组)。

1.2 观察指标

对比分析2组的临床相关资料, 包括性别、年龄、既往 (或现有) 胆石症病史、首诊原因 (腹痛、黄疸、体检发现肝占位、其他)、有无乙丙肝病毒感染、有无肝硬化、肝功能分级、肿瘤标志物 (AFP、CA19-9、CEA)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、病灶位置、肿瘤数目、术前影像学检查 (包括B超、CT、MRI)、手术方式、术后病理检查 (包括肿瘤分化程度、腹腔淋巴结转移、门静脉癌栓) 及术前/后诊断符合率。

1.3 统计学处理

采用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析, 数

值以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计量资料比较采用方差分析 (F 检验), 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 一般临床资料对比较

ICC组平均年龄 55.5 ± 8.7 (39~73) 岁, HCC组 (52.1 ± 10.4) (28~75) 岁, 两组间差异无统计学意义 ($P = 0.082$); ICC组发病在性别上男女无明显差异, 而HCC组以男性为多 ($P < 0.05$); ICC组更多既往/现有合并胆石症病史, 且结石与瘤灶多位于同一侧肝脏 (均 $P < 0.05$); ICC组肿瘤位置较HCC组更多发生于肝左叶, 且以单个病灶为多, 但曾有乙肝病毒感染和肝硬化者少于HCC组 (均 $P < 0.05$); 两组Child-Pugh分级差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表1)。

2.2 肿瘤相关实验室检查

ICC组与HCC组比较, HCC组AFP的阳性率与检测值明显高于ICC组, 而ICC组的CA19-9阳性率与 γ -GT增高例数及检测值明显高于HCC组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。两组CEA阳性率均不高, 且差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表2)。

2.3 影像学、病理学、手术方式及术前后诊断

ICC组与HCC组比较, ICC组影像学检查更多显示有腹腔淋巴结肿大、胆管结石、肿瘤周围胆管扩张及肝包膜凹陷征 (或肝叶萎缩); ICC组病理学检查的中低分化肿瘤与腹腔淋巴结转移比率明显高于HCC组, 且肿瘤多无包膜; 手术方式上, ICC组更多采用了肝脏病灶切除加腹腔淋巴结清扫, 联合肝外脏器切除亦明显多于HCC组; ICC组术前误诊率明显高于HCC组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表3)。

表1 ICC组与HCC组的一般临床资料比较[n(%)]
Table 1 Comparison of the general clinical data between ICC group and HCC group [n(%)]

因素	ICC组 (n=42)	HCC组 (n=80)	χ^2	P
性别				
男	22 (52.3)	68 (85.0) ¹⁾	15.144	<0.001
女	20 (47.6)	12 (15.0)		
既往/现有胆石症	18 (42.8)	6 (7.5)	17.442	<0.001
结石与肿瘤的位置				
位于同侧肝脏	14 (77.7) ¹⁾	1 (16.6)	26.290	<0.001
位于非同侧肝脏	4 (22.2)	5 (83.3)	0.432	0.511
首诊原因				
腹部隐痛不适	22 (52.3)	31 (38.8)	2.083	0.149
体检发现肝占位	11 (26.2)	30 (37.5)	1.579	0.209
黄疸	6 (14.2)	3 (3.8)	4.474	0.034
其他	3 (7.1)	16 (20)	3.463	0.063
肝炎病毒感染				
HBsAg 阳性	12 (28.6)	69 (86.2)	41.064	<0.001
抗 HCV	1 (2.3)	2 (2.5)	0.002	0.968
肝硬化				
有	8 (19.0)	66 (82.5)	46.465	<0.001
无	34 (80.9)	14 (17.5)		
肿瘤位置				
肝左叶	24 (57.1)	21 (26.2) ¹⁾	11.290	0.001
肝右叶	18 (42.9)	59 (73.8)		
肿瘤数目				
单个	40 (96.7)	63 (78.8)	5.694	0.017
多个	2 (3.3)	17 (21.2)		
Child-pugh 分级				
A 级	28 (66.7)	63 (75.5)	2.122	0.145
B 级	14 (33.3)	17 (24.5)		
C 级	0 (0.0)	0 (0.0)		

注: 1) 组内比较, P<0.05

Note: 1) P<0.05, intra-group comparison

表2 ICC组与HCC组肿瘤相关实验室检查比较[n(%)]
Table 2 Comparison of the results of tumor-related laboratory tests between ICC group and HCC group [n(%)]

因素	ICC组 (n=42)	HCC组 (n=80)	χ^2/F	P
AFP				
阳性	4 (9.5)	51 (63.8)	32.710	<0.001
阴性	38 (90.5)	29 (36.2)		
阳性平均值($\mu\text{g/mL}$)	752.3 \pm 253.4	1517.4 \pm 942.4	21.072	<0.001
CA19-9				
阳性	31 (73.8)	13 (16.2)	39.572	<0.001
阴性	11 (26.2)	67 (83.8)		
阳性平均值(U/L)	815.3 \pm 214.5	57.4 \pm 12.6	32.123	<0.001
CEA				
阳性	3 (7.1)	1 (1.2)	3.016	0.082
阴性	39 (92.9)	79 (98.8)		
γ -GT				
增高	27 (64.2)	17 (21.2)	22.121	<0.001
增高平均值(U/L)	445.2 \pm 128.4	82.82 \pm 15.8		

表3 ICC组与HCC组影像学、病理学、手术方式及术前/后诊断符合率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of the imaging and pathological features, surgical procedures and pre- and postoperative diagnostic accordance rate between ICC group and HCC group [n(%)]

因素	ICC组 (n=42)	HCC组 (n=80)	χ^2	P
影像学检查				
腹腔淋巴结肿大	18 (42.8)	2 (2.5)	32.727	<0.001
胆管结石	14 (33.3)	0 (0.0)	30.123	<0.001
肝内胆管扩张	16 (38.1)	0 (0.0)	35.076	<0.001
肝包膜凹陷/肝叶萎缩	17 (40.5)	0 (0.0)	37.624	<0.001
手术方式				
肝病灶切除	18 (42.9)	78 (97.5)	49.037	<0.001
肝病灶切除加腹腔淋巴结清扫	24 (57.1)	2 (2.5)	49.037	<0.001
联合肝外脏器切除	7 (16.7)	3 (3.8)	6.106	0.013
病理学检查				
腹腔淋巴结转移	19 (45.2)	1 (1.3)	38.881	<0.001
门静脉癌栓	3 (7.1)	11 (13.8)	1.184	0.277
包膜				
有	5 (11.9)	64 (80.0)	51.977	<0.001
无	37 (88.1)	16 (20.0)		
肿瘤分化程度				
高分化	5 (11.9)	46 (57.5)	23.535	<0.001
中低分化	37 (88.1)	34 (42.5)		
术前/后诊断符合率				
基本符合 ¹⁾	36 (85.7) ¹⁾	79 (98.8)	8.653	0.003
误诊	6 (14.3)	1 (1.3)		

注: 1) 术前诊断为原发性肝癌

Note: 1) Diagnosed as primary liver cancer before surgery

3 讨论

3.1 ICC的病因

ICC的确切发病机制尚不清楚,目前的研究认为ICC与肝内胆管结石和胆道感染、病毒性肝炎、原发性硬化性胆管炎(PSC)、胆道畸形(如Caroli病)、寄生虫感染(如肝吸虫感染)等有关^[2]。我国是肝内胆管结石的高发地区,黄志强等^[3]报道肝内胆管结石并肝内胆管癌的发生率是0.36%~10%。Chen等^[4]曾报道162例ICC中106例(65.5%)伴肝内胆管结石。本组资料显示,42.8%的ICC患者有肝胆管结石病史,且有77.7%的肝内胆管结石与肿瘤位于同一侧肝脏。提示ICC的发病和肝胆管结石有密切的关系。一般认为肝内胆管结石好发于肝左叶,这可能是导致本组ICC较HCC更多见于肝左叶的原因之一^[5]。目前认为肝胆管结石导致ICC发生的过程可能是由肝胆管结石、胆管炎、胆管上皮增生及化生、胆管癌四个

阶段逐渐演变而来。

既往研究显示乙肝、丙肝感染与HCC关系密切。近年有研究认为乙肝、丙肝感染亦是发生ICC的危险因素之一。本组资料显示, ICC组HBsAg阳性率为28.6%, 虽显著低于HCC(86.2%), 但仍明显高于国内一般人群的乙肝感染率(9.09%)^[6], 提示乙肝亦是本病可能的致病因素。虽然国外有研究^[7]认为丙肝与ICC的发病密切相关。但本组丙肝感染率较低(2.3%), 未能显示与ICC的发病有关, 其可能原因除与本组病例数较少外, 更主要与国内外乙肝、丙肝病毒的感染率存在较大差别有关。

3.2 ICC 的诊断

ICC由于在临床上发病率较低, 与HCC比较又无特异性的临床表现, 且易被合并的肝胆管结石症状所掩盖, 加之临床医生对ICC往往认识不足, 故ICC易被临床误诊^[8]。本组资料显示, ICC的临床误诊率明显高于HCC, 若考虑到本组资料已将ICC术前诊断为原发性肝癌即认为与术后基本符合这一因素, ICC的术前诊断符合率应更低。由于ICC与HCC在肿瘤生物学特性与手术方式上均存在一定差异, 因而术前有必要对ICC与HCC进行鉴别诊断。本研究显示: ICC与HCC在首诊原因临床表现方面无明显差别, 但在性别上, HCC以男性发病率更高; ICC好发于左肝, 且以单发病灶为多。在影像学检查方面, ICC组发现肝肿块并有腹腔淋巴结肿大、肝胆管结石、肝内胆管扩张和肝包膜凹陷(或肝叶萎缩)的比率明显高于HCC, 均有助于两者的鉴别诊断。Soyer等^[9]认为靠近边缘的ICC可导致局部肝叶萎缩, 影像学上可表现为特征性的“脐凹征”。亦有研究^[10]认为肝内胆管结石、早期的肝门和腹腔淋巴结转移以及临近器官浸润征象也是ICC和HCC相区别的影像学特点^[11]。

由于ICC和HCC的组织细胞来源的不同, 血中肿瘤相关标志物也会有差异。本研究显示, AFP是HCC的主要肿瘤标志物, 而ICC的CA19-9阳性率及检测值显著高于HCC, 阳性率达73.8%, 阳性的检测平均值为(815.3 ± 214.5) U/L, 远高于国外同类研究中确定的诊断值上限180 U/L^[12], 表明CA19-9对ICC有较高的诊断价值。本资料还显示, ICC组的 γ -GT值增高比率与增高的检测值明显高于HCC组, 这可能与ICC来源于胆管上皮细胞, 容易导致小胆管梗阻及合并肝胆管结石有

关, 因而 γ -GT的增高同样有助于ICC与HCC的鉴别诊断。

3.3 ICC 的生物学特性与手术方式

从本研究结果可以看出, 在肿瘤转移方式上, ICC与HCC明显不同, HCC的转移以肝内经门静脉血流播散转移为主, 少有腹腔淋巴结转移和邻近器官的直接浸润^[13]。ICC的转移方式以淋巴回流的形式向腹腔淋巴结转移及肝外脏器的直接浸润为主。ICC肿瘤多无包膜。在肿瘤分化程度上, ICC组中低分化比率明显高于HCC, 提示ICC恶性度较高, 预后较差。

手术切除仍是ICC首选治疗方法^[14]。但鉴于ICC的腹腔淋巴结转移率高, ICC更多需要在肝原发灶切除的同时加行广泛的腹腔淋巴结清扫^[15]。本研究对于术前确诊和高度怀疑ICC的病例, 行术中淋巴结清扫24例, 结果有19例术后病理报告淋巴结转移, 淋巴结转移率达45.2%。术中因膈肌、胃、结肠等脏器受侵而联合肝外脏器切除比率(16.7%)亦明显高于HCC(3.8%)。Yamamoto等^[16]研究认为ICC的基本手术方式应包括: (1)肝内病灶的根治性切除; (2)肝十二指肠韧带的骨骼化; (3)肝总动脉, 胃左动脉和腹腔动脉区域的淋巴结清除术; (4)可能的膈肌、胃的部分切除。目前大多数学者都把肝原发灶切除加广泛的腹腔淋巴结清扫作为ICC的标准术式。

总之, ICC是既不同于HCC, 也不同于肝外胆管癌的相对独立的疾病。从病因、影像学和实验室检查、到肿瘤生物学行为、手术方式选择上都有其特殊性。有必要进一步加深对ICC临床与生物学特征的研究, 但鉴于本组病例数尚少, 对ICC的更深入的探讨, 还有待于多中心大样本的研究。

参考文献

- [1] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60(6):1268-1289.
- [2] Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Hepatology, 2008, 48(1):308-321.
- [3] 黄志强, 刘永雄. 肝内胆管结石的外科治疗—40年回顾[J]. 肝胆胰脾外科杂志, 1997,(1):2-6.
- [4] Chen MF, Jan YY, Hwang TL, et al. Impact of concomitant hepatolithiasis on patients with peripheral cholangiocarcinoma[J].

- Dig Dis Sci, 2000, 45(2):312-316.
- [5] Rountree CB, Mishra L, Willenbring H. Stem cells in liver diseases and cancer: recent advances on the path to new therapies[J]. Hepatology, 2012, 55(1):298-306.
- [6] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology, 2009,50(3):661-662.
- [7] Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis[J]. Cancer, 2000, 88(11):2471-2477.
- [8] Sapisochin G, de Lope CR, Gastaca M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study[J]. Ann Surg, 2014, 259(5):944-952.
- [9] Soyer P, Bluemke DA, Sibert A, et al. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Abdom Imaging, 1995, 20(2):126-130.
- [10] 段力耕, 万毅, 马宇, 等. 胆管细胞性肝癌的临床特征[J]. 肝胆胰外科杂志, 2010, 22(4):284-286.
- [11] 张爱辉, 李志晓. 原发性肝内外胆管癌的多层螺旋 CT 诊断[J]. 实用放射学杂志, 2014, 30(2):355-356.
- [12] Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(1): 204-207.
- [13] Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Surgery, 2013, 153(6):811-818.
- [14] Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection[J]. Ann Surgery, 2008, 248(1):84-96.
- [15] 周少君, 黄志勇. 肝内胆管癌根治性切除术后肿瘤复发转移的预后因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 23(8): 1024-1029.
- [16] Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T. Extended resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 1999, 6(2):117-121.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 杭轶, 杨小勇, 李文美. 肝内胆管癌与肝细胞癌临床特征的比较研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2):175-179. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.004

Cite this article as: HANG Y, YANG XY, LI WM. Comparative study of clinical features between intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(2):175-179. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.004

本刊 2015 年各期重点内容安排

本刊 2015 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 1 期 肝脏移植技术及肝脏外科

第 2 期 胆道肿瘤及其外科治疗

第 3 期 急性胰腺炎基础与临床研究

第 4 期 胃肠道肿瘤及其转移癌的外科治疗

第 5 期 乳腺、甲状腺肿瘤基础与临床研究

第 6 期 主动脉及外周血管疾病的腔内治疗与杂交治疗

第 7 期 肝脏肿瘤基础与临床研究

第 8 期 胆道疾病及胆道外科

第 9 期 胰腺肿瘤及胰腺外科

第 10 期 消化道肿瘤及胃肠外科疾病

第 11 期 乳腺、甲状腺疾病外科治疗及内分泌外科

第 12 期 血管外科及其他

中国普通外科杂志编辑部