

· 述评 ·

胆管囊腺肿瘤的诊断与治疗

耿小平

【摘要】 胆管囊腺肿瘤(BCTs)是一种较少见的肝脏囊性肿瘤,占肝脏全部囊性病变的比例 $\leq 5\%$ 。BCTs好发于中老年女性,术前缺乏特异性诊断指标,主要依赖影像学诊断,影像学相对特征表现为多房性伴乳头状突起及分隔的囊性肿瘤。其误诊误治率极高,尤其需与肝囊肿相鉴别。BCTs疑似患者应首选完整的根治性切除,手术切除范围包括囊性肿瘤在内的部分正常肝组织。根治性切除术后BCTs患者总体预后较好,但仍有一定的复发率,需规范化随访检查,一旦发现肿瘤复发,及时行再手术仍可获得较好疗效。

【关键词】 胆管囊腺瘤; 胆管囊腺癌; 诊断; 治疗

Diagnosis and treatment of biliary cystic tumors Geng Xiaoping. The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230003, China

Corresponding author: Geng Xiaoping, Email: xp-geng@163.net

【Abstract】 Biliary cystic tumors (BCTs) are rare cystic tumors and are accounted for less than 5% of liver cysts. BCTs are very common in middle-aged and elderly women, and depend on diagnosis of imaging including papillary projection or multilocular cystic liver mass. BCTs are frequently misdiagnosed due to the absence of specific diagnostic indicators, which should differentiate from diagnosis of hepatic cystic. Complete surgical resection is the first choice for BCTs with a good outcome, in addition to low recurrence. Once recurrence was identified in follow-up, BCTs can be treated by reoperation with a good outcome.

【Key words】 Biliary cystadenoma; Biliary cystadenocarcinoma; Diagnosis; Therapy

胆管囊腺肿瘤(biliary cystic tumors, BCTs)是一种肝脏少见的囊性肿瘤,包括胆管囊腺瘤(biliary cystadenoma, BCA)和胆管囊腺癌(biliary cystadenocarcinoma, BCAC)。因其发病率较低,目前的文献多为个案报道,缺乏典型的临床、影像学及病理学特征,临床医师对此病认识不足,故其误诊误治率极高,常致患者多次手术后才最终确诊。安徽医科大学第一附属医院2003-2014年外科手术治疗BCTs 19例(BCA 7例, BCAC 12例)。本文结合国内外研

究报道及笔者单位经验,分析其临床特点,实验室、影像学、病理学特征,进行诊断和鉴别诊断从而制订治疗策略,以期提高对BCTs的认识水平,减少误诊误治。

1 诊断和鉴别诊断

1.1 临床特点

1887年Hueter报道世界首例BCA, 5年后Keen报道世界首例外科切除BCA^[1]。从此打开了临床医师对BCTs认识的大门。但由于此类肿瘤少见,临床缺乏针对性研究,长期以来,难以在第一时间确诊并给予恰当的治疗。目前研究结果发现:这类囊性肿瘤占肝脏全部囊性病变的比例 $\leq 5\%$ ^[2]。BCA可发生于任何年龄, 85%发生于中年女性; BCAC好发于中老年人, 男女均可发病。笔者单位诊断与治疗BCA发病患者男女比例为2:10, BCAC男女比例为3:4; BCA成年发病平均年龄为50.4岁。1例8个月男婴因腹腔巨大包块行手术治疗, 术后病理学检查证实为BCA。BCAC发病平均年龄为60.1岁。BCTs生长缓慢。Thomas等^[3]的研究结果显示: BCA从首发症状到接受外科治疗平均间隔时间为3年。目前至少有3例报道间隔10年以上^[4-5]。多数患者肿瘤直径较大, 肿瘤平均直径 > 10.0 cm (1.5~35.0 cm)^[3]。BCTs患者无特异性临床症状, 大多数患者系体格检查时发现, 并多被诊断为肝囊肿, 临床多无症状, 少数可因肿瘤较大压迫腹腔器官引起腹痛、腹胀、腹部包块、黄疸等非特异性症状就诊。

1.2 实验室检查

BCTs实验室检查无特异性, 血生化检查一般正常, 若肿瘤压迫肝内外胆管则可出现TBil等升高。肿瘤标志物主要检查血清和囊液CEA、CA19-9和AFP等。AFP一般正常, 若血清CEA及CA19-9增高, 则诊断BCTs可能性大^[6]。穿刺囊液CEA及CA19-9检测有助于鉴别BCTs及单纯性肝囊肿^[7-8]。但也有文献报道单纯性肝囊肿囊液CEA及CA19-9也可增高^[9]。Fuks等^[10]检测囊液黏蛋白72, 以25 U/mL为界鉴别单纯性肝囊肿及BCTs, 其灵敏度和特异度分别为79%和97%。虽然细针

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.02.001

基金项目:安徽省卫生厅重点项目(2010A009)

作者单位:230003 合肥, 安徽医科大学第二附属医院

通信作者:耿小平, Email: xp-geng@163.net

吸取细胞学检查一定意义上有助于术前 BCTs 鉴别诊断,但穿刺活组织检查有发生腹膜种植转移的风险^[11]。因此,不建议常规行超声引导下细针吸取细胞学检查。

1.3 影像学检查

BCTs 缺乏特异性临床表现及实验室检查方法,术前诊断较困难,临床诊断主要依赖影像学检查。影像学诊断应关注囊壁、分隔、乳头状突起及实性成分。

BCTs 超声检查典型表现为肝内单发或多发囊性包块,边界清楚,多腔低回声区,多伴分隔或乳头状突起,外周被高回声壁包绕。超声造影检查 BCTs 灌注特点为动脉期囊壁、分隔及乳头状突起强化,门静脉期及延迟期强化减弱。乳头状突起虽然不是 BCA 特有特征,但当乳头状突起 > 1 cm 提示 BCAC 可能性大,无乳头状突起提示为 BCA 可能性大^[12]。Xu 等^[12]的研究结果显示:超声造影检查可显示 BCTs 的血供特点,但无法鉴别 BCAC 和 BCA。因此,超声检查鉴别诊断 BCTs 主要依据囊壁是否增生、光整、是否有分隔及乳头状突起和乳头状突起的大小。

BCTs 的 CT 平扫表现为单房或多房性肝内低密度囊性包块,或呈囊中囊征,囊内有分隔或乳头状突起,因囊内液体成分不同,各囊密度可不一致。CT 增强扫描后肿瘤实质成分和分隔呈现持续性强化为该病的一个明显特征^[8,13-14]。Kim 等^[15]的研究结果表明:CT 检查示囊肿上端胆管扩张、囊肿位于肝左叶、囊肿数目 < 3 个以及肝实质暂时性密度差别则多考虑 BCTs,以此鉴别肝囊肿。

MRI 检查具有更高的软组织分辨率,可以更清晰地显示肿瘤内部结构,例如多房、囊壁、分隔、乳头状突起等病变特征。MRI 典型表现为 T₁WI 呈均匀低信号, T₂WI 呈均匀高信号,囊壁及囊内分隔 T₁WI、T₂WI 呈稍低信号。由于 BCTs 内容物不同, MRI 检查时可表现为不同的信号。MRI 增强扫描与 CT 增强扫描类似,肿瘤实质成分(囊壁、分隔、乳头状突起)呈明显强化^[14,16-17]。

以上 3 种影像学检查均可显示 BCTs 一定的特征性表现。超声检查简单易行;CT 检查对钙化的分辨率优于 MRI 检查;而 MRI 检查具有更高的软组织分辨率,对囊液性状的判断、肿瘤内部结构的显示及病变进展范围方面存在一定的优势。但仅凭这些影像学特征性表现难以鉴别 BCAC 和 BCA。Arnaoutakis 等^[18]回顾性分析 248 例 BCTs 的 7 项特征性影像学

表现:多房、分隔、乳头状突起、钙化、高血流信号、强化、胆管扩张,BCAC 和 BCA 合并以上任何一种特征概率分别为 81.5% 和 79.2%,上述表现两种疾病比较,差异无统计学意义。合并以上特征诊断 BCAC 具有较高的阴性预测值为 91%,而较低的阳性预测值为 11%,也就是说合并以上特征性表现的不一定是 BCAC,而不合并以上特征的 BCTs 往往提示为 BCA^[18]。综合分析,Wang 等^[19]提出 BCAC 和 BCA 鉴别诊断评分标准,包括年龄、性别、症状持续时间、囊肿位置及血供 5 大因素,以 10.256 为界值,诊断灵敏度和特异度分别为 100.0% 和 93.8%。

1.4 病理学特征

BCTs 常单发,病变体积较大,呈多腔,囊腔较大,由一层厚薄不均的纤维囊壁包裹,部分形成壁结节并凸向囊腔,局部囊壁可见钙化。腔内可见分隔,腔内液体黏稠,偶呈水样或血性^[13,18]。1958 年, Wheeler 和 Edmondson^[20]首次将 BCTs 定义为由密集的柱状上皮和卵巢样间质细胞组成的多房病变。这种定义覆盖大部分 BCTs 的病理学特征^[18,20]。这也正好能解释为什么 BCA 好发于女性并在激素治疗及怀孕期间肿瘤生长较快。通常这种类型的 BCTs 由 3 层组织构成:(1)分泌黏蛋白的柱状或立方上皮细胞为衬里的上皮层。(2)未分化的间质细胞层,位于上皮内衬下面。(3)胶原结缔组织的稠密层,将囊肿与肝实质组织分开,位于基质细胞带外面^[20]。而当内衬上皮明显异型,极向消失,复层排列,出现核分裂象或癌巢穿出囊壁、浸润肝实质时则应列为 BCAC。大多数 BCA 病理学检查发现卵巢间质样细胞,这部分患者几乎均为女性,但一小部分 BCA 病理学检查未发现卵巢间质样细胞,男女发病比例相当^[17]。因此,BCTs 病理学诊断与胰腺黏液性囊性肿瘤病理学诊断不同,上皮细胞层下的卵巢样间质为其诊断的非必要条件。卵巢样间质细胞是预测 BCAC 预后的重要因素。Devaney 等^[21]依据 BCAC 病理组织类型,将其分为含有卵巢基质和无卵巢基质两个亚型,其结果显示:5 例含有卵巢基质 BCAC 侵袭程度低,患者预后较好,随访 4~8 年无一例患者死亡;7 例不含有卵巢基质 BCAC 恶性程度较高,患者预后差,易转移,中位生存时间为 3 年。

1.5 鉴别诊断

由于 BCTs 临床罕见,缺乏特异性临床症状和体征,早期实验室及影像学检查亦无特异性,加之临床医师缺乏对该病的确切认识和足够重视,术前极易误诊误治。Thomas 等^[3]回顾性分析范德比尔特

大学医学院收治的 19 例 BCTs 患者临床资料显示: 每例 BCTs 患者术前均被 1~4 名外科医师及多名内科医师诊断与治疗, 其中 8 例在既往做过 20 次姑息性手术治疗。临床上 BCTs 需与复杂性和不典型性肝囊肿相鉴别。这对治疗和判断预后具有重要意义。笔者的经验是: (1) 对此病保持警惕并注意鉴别诊断, 特别是中老年女性肝囊肿患者。 (2) 熟知其影像学特征是单房或多房囊性肿瘤伴分隔或乳头状突起。 (3) 对术后复发或肿瘤标志物升高的“肝囊肿”应高度重视鉴别诊断。 (4) 重视“有疑问”的肝囊性病变的手术规划, 术中送快速冷冻切片病理学检查, 综合考虑决定手术方案。通过对 BCTs 影像学 and 临床特征的不断总结和加深认识, 可避免对 BCTs 的错误治疗。不轻易放过任何有疑问的肝囊肿病变极为重要。

2 治疗和预后

BCTs 术前良恶性难以鉴别, BCA 恶性倾向较高, 国内外文献报道 BCA 恶变率高达 20%, 非完整切除或局部切除术后局部复发率极高^[3,5,8,18]。因此, BCTs 的治疗原则为完整切除病变组织, 切除包括肿瘤在内的部分肝脏。应避免或禁忌行穿刺抽液、注射硬化剂、内引流、开窗或肿瘤部分切除术等姑息性手术方式治疗。已行肝囊肿开窗引流术后复发患者, 应高度警惕 BCTs 可能^[3,8,18]。对肝囊肿开窗引流术中怀疑 BCTs, 建议行术中快速冷冻切片病理学检查。2014 年, 一项来自世界范围多中心 248 例外科手术治疗的 BCTs 患者资料显示: 姑息性手术、腹腔镜手术、R₁ 或 R₂ 切除、病理类型为 BCAC 是 BCTs 复发的独立危险因素^[18]。开窗或肿瘤部分切除术后 BCTs 复发率为 48.6%, 大多数开窗引流患者采用腹腔镜手术; 而大范围肝切除组患者术后复发率仅为 10%^[18]。具体手术方式可根据患者一般情况、肿瘤位置及术者经验选择肝切除术或肿瘤剝除术。笔者的经验是: (1) 若肿瘤位置表浅或局限一叶的肿瘤可联合肝叶切除术。 (2) 若位于肝中叶邻近重要的血管及胆管的 BCA 可选择行肿瘤的完整剝除术。 (3) BCTs 若位于肝外胆道系统则需联合胆道切除重建。 (4) 对无肝外转移而难以根治性切除 BCAC 患者可考虑行同种异体肝移植。尽管根治性切除术后, BCTs 仍有一定的复发率, 对复发患者仍可反复多次手术完整切除, 获得较好预后。Arnaoutakis 等^[18]回顾性分析 46 例 BCTs 患者的临床资料, 其中复发患者 33 例 (71.7%) 再次接

受手术治疗, 11 例行部分肝切除术, 22 例行半肝或扩大性半肝切除术, 平均随访 18.5 个月, 26 例患者仍无瘤生存。由于肿瘤可能与胆管相通, 因此常见手术并发症有胆管狭窄以及胆汁漏。Sang 等^[8]报道 10.5% 的 BCA 患者术后出现需穿刺引流治疗的胆汁漏。故术中在处理肝脏断面时, 应仔细检查胆管断端, 妥善处理, 避免术后胆汁漏。对无法行根治性手术的 BCAC 或 BCAC 患者术后行放化疗是否能够改善患者预后, 目前尚缺乏循证医学证据, 因此不作常规放化疗推荐。

BCAC 作为一种相对惰性肿瘤, 其恶性程度较实体癌 (肝细胞癌或胆管细胞癌) 低, 手术完整切除后预后较为理想。BCTs 完整切除术后复发率较低 (5%~10%), 主要表现为局部复发, 肝外转移较少报道^[3,8,18]。BCAC 完整切除术后 5 年总体生存率为 65%~84%, 明显优于肝细胞癌和胆管细胞癌^[3,8,18]。Kubota 等^[4]报道 1 例 BCAC 患者误诊为 BCA, 随诊 10 年后行左半肝切除术, 术后随访 4 年仍无瘤生存。Arnaoutakis 等^[18]回顾性分析 248 例 BCTs 资料显示: BCTs 1、3、5 年总体生存率分别为 95.0%、86.8% 和 84.2%, 中位生存时间为 8.4 年。所以 BCTs 只要有切除可能就应尽量争取外科根治性切除, 如有肝内复发或转移, 在患者条件允许下, 仍可再次或多次行手术切除。

3 结语

综上所述, BCTs 是一种较少见的肝脏囊性肿瘤, 临床多无症状, 少数可因肿瘤压迫腹腔器官表现为压迫相关症状。实验室检查时血清和囊液肿瘤标志物 CEA 和 CA19-9 常表达异常, 但无特异性。B 超、CT 以及 MRI 检查可显示 BCTs 多房、分隔、乳头状突起、钙化、高血流信号、强化和胆管扩张的影像学特征表现。BCTs 病理学特征由柱状或立方上皮细胞、间质细胞层以及胶原结缔组织的稠密层 3 层细胞组成。临床上可根据上述特征进行诊断和鉴别诊断, 确诊后及时手术切除可使患者获得良好预后。

参考文献

- [1] Short WF, Nedwich A, Levy HA, et al. Biliary cystadenoma. Report of a case and review of the literature[J]. Arch Surg, 1971, 102(1): 78-80.
- [2] Walt AJ. Cysts and benign tumors of the liver[J]. Surg Clin North Am, 1997, 57(2): 449-464.
- [3] Thomas KT, Welch D, Trueblood A, et al. Effective treatment of biliary cystadenoma[J]. Ann Surg, 2005, 241(5): 769-775.
- [4] Kubota E, Katsumi K, Iida M, et al. Biliary cystadenocarcinoma followed up as benign cystadenoma for 10 years[J]. J Gastroenterol,

- 2003,38(3):278-282.
- [5] Bakoyiannis A, Delis S, Triantopoulou C, et al. Rare cystic liver lesions; a diagnostic and managing challenge [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(43):7603-7619.
- [6] Lee JH, Chen DR, Pang SC, et al. Mucinous biliary cystadenoma with mesenchymal stroma: expressions of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen in serum and cystic fluid [J]. J Gastroenterol, 1996, 31(5):732-736.
- [7] Koffron A, Rao S, Ferrario M, et al. Intrahepatic biliary cystadenoma; role of cyst fluid analysis and surgical management in the laparoscopic era [J]. Surgery, 2004, 136(4):926-936.
- [8] Sang X, Sun Y, Mao Y, et al. Hepatobiliary cystadenomas and cystadenocarcinomas: a report of 33 cases [J]. Liver Int, 2011, 31(9):1337-1344.
- [9] Choi HK, Lee JK, Lee KH, et al. Differential diagnosis for intrahepatic biliary cystadenoma and hepatic simple cyst: significance of cystic fluid analysis and radiologic findings [J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(4):289-293.
- [10] Fuks D, Voitot H, Paradis V, et al. Intracystic concentrations of tumour markers for the diagnosis of cystic liver lesions [J]. Br J Surg, 2014, 101(4):408-416.
- [11] Yuefeng M, Weili F, Jing L, et al. A case of biliary cystadenocarcinoma with malignant seeding of the tract after percutaneous catheter drainage [J]. Turk J Gastroenterol, 2012, 23(6):795-798.
- [12] Xu HX, Lu MD, Liu LN, et al. Imaging features of intrahepatic biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma on B-mode and contrast-enhanced ultrasound [J]. Ultraschall Med, 2012, 33(7):E241-249.
- [13] Chen YW, Li CH, Liu Z, et al. Surgical management of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(3):6383-6390.
- [14] Okazaki M, Shimizu I, Shiraishi T, et al. Hepatobiliary cystadenocarcinoma without mesenchymal stroma showing a good prognosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(8):1356-1358.
- [15] Kim JY, Kim SH, Eun HW, et al. Differentiation between biliary cystic neoplasms and simple cysts of the liver: accuracy of CT [J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(5):1142-1148.
- [16] Cogley JR, Miller FH. MR imaging of benign focal liver lesions [J]. Radiol Clin North Am, 2014, 52(4):657-682.
- [17] Seidel R, Weinrich M, Pistorius G, et al. Biliary cystadenoma of the left intrahepatic duct (2007;2b) [J]. Eur Radiol, 2007, 17(5):1380-1383.
- [18] Arnaoutakis DJ, Kim Y, Pulitano C, et al. Management of Biliary Cystic Tumors: A Multi-institutional Analysis of a Rare Liver Tumor [J]. Ann Surg, 2015, 261(2):361-367.
- [19] Wang C, Miao R, Liu H, et al. Intrahepatic biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: an experience of 30 cases [J]. Dig Liver Dis, 2012, 44(5):426-431.
- [20] Wheeler DA, Edmondson HA. Cystadenoma with mesenchymal stroma (CMS) in the liver and bile ducts. A clinicopathologic study of 17 cases, 4 with malignant change [J]. Cancer, 1985, 56(6):1434-1445.
- [21] Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients [J]. Am J Surg Pathol, 1994, 18(11):1078-1091.

(收稿日期:2014-12-31)

(本文编辑:赵蕾)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊 2015 年第 3 期重点内容介绍

腹腔镜胃癌手术规范化施行的策略与技术	余佩武 罗华星
局部进展期胃癌的合理淋巴结清扫范围	梁寒
小探头内镜超声在早期胃癌 T 分期中的应用价值	曹长琦 李士杰 闫炎等
¹⁸ F-FDG PET/CT 检查在胃癌与原发性胃淋巴瘤鉴别诊断中的价值	左聪 徐文贵 戴东等
“黄氏三步法”在进展期胃上部癌腹腔镜保脾脾门淋巴结清扫术中的应用	陈起跃 黄泽宁 黄昌明等
3D 完全腹腔镜胃癌根治术的临床疗效	马君俊 臧潞 洪希周等
腹腔镜胃癌根治术治疗老年进展期胃癌的临床疗效	李益萍 王滢 崔琮等
达芬奇机器人手术系统与腹腔镜胃癌根治术近期疗效的 Meta 分析	李政焰 石彦 余佩武等
胃癌血管侵犯的临床病理特点分析	余亮 吕成余 赵有财等
多层螺旋 CT 评价胃肠道间质瘤危险度的临床价值	马菊香 叶兆祥 李绪斌等
胃全系膜切除在胃癌根治性手术中的应用进展	胡林 李昌荣 李红浪等