

胆囊息肉癌变风险分析和临床处理的研究进展

郑亚民 姚贵宾 王悦华 李 非

〔作者简介〕 郑亚民,医学博士、主任医师、副教授、硕士生导师。首都医科大学宣武医院普外科工作,北京市卫生系统高层次卫生技术人才学科骨干人才、首都医科大学宣武医院优秀教师。现任中华医学会外科分会胆道外科学组委员,中国医师协会普通外科专业医师分会微创专业医师委员会委员。主要从事肝胆胰外科工作,在肝胆肿瘤综合治疗、肝胆外科微创手术治疗、肝胆胰外科危重症治疗方面有较深入的研究。承担多项省部级课题,已发表统计源论文30余篇,SCI论文多篇。

中图分类号 R749

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.001

胆囊息肉即胆囊息肉样病变(polypoid lesion of gallbladder, PLG),是指向胆囊腔内突出或隆起的胆囊壁内病变的一类疾病。超声检查在体检中的广泛开展有利于PLG的筛查,PLG检出率0.3%~12.3%^[1]。胆囊息肉往往最后需要外科治疗,胆囊切除手术的必要性、手术时机和随访标准是当前临床研究的主要问题,其核心在于评估PLG良恶性。术前如何区分恶性病变与良性病变影响着外科手术的决策^[2-5]。综合既往文献研究,通过分析PLG恶变风险因素的研究进展,有利于制定更加合理的随访计划和外科治疗策略。

一、胆囊息肉恶变的风险

PLG病理学主要分为肿瘤性和非肿瘤性息肉,非肿瘤性息肉包括胆固醇性息肉、炎性息肉、腺瘤样增生等,肿瘤性息肉主要包括胆囊腺癌和胆囊腺瘤等^[6]。部分患者术后病理中可以发现混合性息肉,多个息肉分别具有不同的病理属性。胆囊息肉样病变包括胆囊腺癌,大部分研究发现腺瘤性息肉进展为胆囊癌,也有报道胆囊胆固醇性息肉发生癌变的病例^[7]。有PLG病例显示同一个胆囊内包括腺癌、腺瘤不典型增生和胆固醇性PLG。各个研究对胆囊息肉癌变的比例报道差异比较大,PLG恶变发生率为0.08%~20.00%^[8,9]。Meta分析显示,在PLG患者超声随访中,PLG恶变发生率为0.57%~0.60%^[9]。在PLG行切除胆囊手术的患者中,病理结果分析的

恶变率2%~12%^[10]。回顾性分析研究显示,大约有80%胆囊癌的患者术前常常被诊断为PLG^[11]。临床典型的影像学结果和CEA升高,有助于胆囊癌的确诊。PLG缺乏典型的临床症状,大部分PLG患者经B型超声,术前都无法有效区分良恶性病变^[12]。增强CT和MRI检查、超声造影、超声内镜有助于胆囊息肉的检出和良恶性的判断^[13]。但依然存在假阴性,并提高了患者负担,不适宜大宗人群的长期随访。胆囊恶性肿瘤预后差,放化疗效果不佳,早期发现和手术治疗明显延长患者生存时间和生活质量,这是对高风险PLG采用胆囊切除手术治疗主要意义。确定PLG患者何时采取手术治疗,需要权衡恶变风险带来的损害和手术的安全性,以及卫生经济学的考量。目前广泛采用的手术适应证标准是PLG直径>10mm^[14]。但是否把PLG直径作为唯一手术选择的标准,依然存在争论。如何选择随诊和手术,需要全面考虑影响PLG恶变的风险因素。

二、胆囊息肉癌变相关风险因素

大多数PLG患者没有症状或表现为非特异性的腹痛、腹胀等腹部症状,临床症状与良性或恶性PLG没有明显相关性。既往PLG恶变相关性因素研究主要包括以下一些因素。

1. 息肉直径:PLG直径可以很好地预测肿瘤息肉恶变已经成为共识,只是手术适应证的具体划分标准上存在差异,目前临床实践中常常把息肉直径>10mm作为手术切除胆囊的标准^[15]。Koga等^[16]和Zielinski等^[17]研究认为,直径<10mm的PLG只有3.2%~3.7%恶变。Kozuka等^[18]在切除胆囊的病理分析的基础上,认为12mm直径作为标准更加适合。Kubota等^[19]、Sugiyama等^[20]、Chou等^[21]开展多个研

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养骨干人才基金资助项目(2014-3-053)

作者单位:100053 首都医科大学宣武医院普通外科

通讯作者:郑亚民,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:

cpuzym@sina.com

究,基于B超检查结果发现,<10mm PLG仍有3%~13%左右的恶变率,同时有<6mm PLG恶变的报道^[9]。对这类患者更需要引起重视,但是否需要密切和长期的随访,目前仍存在不同意见^[22]。

2. 息肉数量:有一些研究认为单发胆囊息肉比多个恶性息肉具有更高的恶变率^[23]。但另有研究并不支持这一观点,Aldouri等^[24]的研究认为在多变量风险分析中,息肉数量并不是一个独立的影响因素。目前还没有高质量的研究证明无症状的单发息肉的恶变率会更高^[25]。

3. PLG固着形态:Myers等以超声检查随访为基础的研究确认PLG形态影响恶变的独立风险因素。Bhatt等研究认为宽基底(无蒂)固着形态的PLG癌变风险增加7.32倍。

4. 患者年龄:年龄是一个公认的胆囊恶性肿瘤危险因素。有证据表明老年患者即使PLG较小,仍然需要更多的定期随访或积极的外科手术治疗^[22]。不同研究确定的年龄阈值是不同的,有50岁、60岁、65岁^[6,22]。目前没有足够的数据来确定最合适的年龄阈值,临床实践中多采用50岁的年龄标准。

5. 合并胆囊结石:术前诊断PLG的患者中,合并伴发胆囊结石的比例占11%~33%。一部分既往研究确认了胆囊恶性肿瘤与合并胆结石风险关系密切^[25]。但另一些研究结果认为合并胆囊结石并不是PLG恶变的危险因素^[12]。其中混杂的问题是术前B超发现的胆囊结石合并PLG的患者,大约有12.9%左右的病理结果并未发现息肉病变,主要由于B超影像的假阳性结果以及胆囊切除造成息肉破坏造成的结果。本研究还发现术前影像没有诊断PLG患者,在术后病理检查时风险胆囊息肉样病变的病例。

6. 胆囊壁增厚和胆囊炎:老年患者胆囊癌研究中显示胆囊壁增厚>4mm是胆囊癌的独立风险因素。Aldouri等^[24]研究发现胆囊壁增厚 ≥ 5 mm和壁不规则都是胆囊癌的危险因素。囊壁增厚常被认为伴发胆囊炎症病变,从而使这些患者更有可能接受胆囊切除术造成研究的选择偏移。同时应该注意到这些研究的设计往往并没有完全针对PLG患者。

7. 种族和原发性胆管炎:印度族患者PLG恶变风险明显增加^[9]。东亚的一些种族似乎也存在PLG癌变的较高风险。目前缺乏我国大样本人群PLG癌变分析的研究,所以对于我国胆囊息肉的治疗是否采取与欧洲标准不一样的治疗策略,还需要更加深入的研

究探讨。有研究发现合并原发性胆管炎提高了PLG癌变的风险。原发性胆管炎发病存在区域差异,我国与欧洲北美国家相比,原发性胆管炎的发生率处于较低的水平,相关PLG癌变的报道很少。

三、胆囊息肉的随访计划和手术治疗策略

中华医学会外科学分会胆道外科学组指定的胆囊良性疾病治疗决策的专家共识中,建议对存在明显症状或单发直径>10mm的良性PLG、怀疑恶性病变或快速增长的PLG患者采取手术治疗。对于无症状的胆固醇性息肉,可以进行6~12个月的定期随访和观察。在2017年欧洲年更新的胆囊息肉诊治指南中,PLG直径>1cm患者建议手术切除胆囊。对直径5~10mm的PLG患者,如果年龄>50岁、无蒂息肉、伴发原发性硬化胆管炎和属于印度人种,被认为其具有癌变的高危潜能,同样建议胆囊切除手术。患者如不接受手术,至少需要每6个月~1年间隔进行影像学检查的随诊。在临床实践中,需要综合考虑肿瘤大小及其他风险因素,建议>1cm的PLG进行手术治疗,特别是>1.2cm的PLG,应该高度怀疑胆囊癌变。对于<1cm的PLG,应该综合考虑相关癌变风险因素,结合患者自身情况,指导手术方案或随访的计划,做到诊疗的规范化和个体化相结合。

参考文献

- 1 Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: natural history and management[J]. *Can J Gastroenterol*, 2001, 16(3):187-194
- 2 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 胆囊良性疾病治疗决策的专家共识(2011版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(2):14-19
- 3 李非,郑亚民,王喆. 胆囊息肉的规范化诊断和治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(9):1003-1004
- 4 李非,王悦华. 胆囊息肉手术适应证再讨论[J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28(2):84-86
- 5 王悦华,李非. 胆囊息肉手术需谨慎选择[J]. *中国乡村医药*, 2008, 15(6):14
- 6 Marangoni G, Hakeem A, Toogood GJ, et al. Treatment and surveillance of polypoid lesions of the gallbladder in the United Kingdom [J]. *HPB:Oxford*, 2012, 14(7):435-440
- 7 Ito H, Hann LE, D'Angelica M, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and follow up[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208:570-575
- 8 Park JK, Yoon YB, Kim YT, et al. Management strategies for gallbladder polyps: is it possible to predict malignant gallbladder polyps? [J]. *Gut Liver*, 2008, 2(2):88-94
- 9 Elmasry M, Lindop D, Dunne D, et al. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: a systematic review [J]. *Int J Surg*, 2016, 33(Pt A):28-35
- 10 Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J, et al. The risk of gallbladder cancer

from polyps in a large multiethnic series[J]. *Eur J Surg Oncol*,2009, 35(1):48-51

11 Choi SB, Han HJ, Kim CY, *et al.* Incidental gallbladder cancer diagnosed following laparoscopic cholecystectomy [J]. *World J Surg*, 2009,33(12):2657-2663

12 Irie H, Kamochi N, Nojiri J, *et al.* High b-value diffusion-weighted MRI in differentiation between benign and malignant polypoid gallbladder lesions[J]. *Acta Radiol*, 2011,52(3):236-240

13 Liu LN, Xu H, Lu MD, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of gallbladder diseases: a muhi-center experience [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48371

14 Mainprize KS, Gould SW, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder[J]. *Br J Surg*,2000,87(4):414-417

15 Terzi C, Sokmen S, Seckin S, *et al.* Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications [J]. *Surgery*, 2000,127(6):622-627

16 Koga A, Watanabe K, Fukuyama T, *et al.* Diagnosis and operative indications for polypoid lesions of the gallbladder[J]. *Arch Surg*, 1988. 123(1): 26-29

17 Zielinski MD, Atwell TD, Davis PW, *et al.* Comparison of surgically resected polypoid lesions of the gallbladder to their pre-operative ultrasound characteristics[J]. *J Gastrointest Surg*,2009,13(1):19-25

18 Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, *et al.* Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder[J]. *Cancer*,1982,50(10):2226-2234

19 Kubota K, Bandai Y, Noie T, *et al.* How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy?

[J]. *Surgery*,1995,117(5):481-487

20 Sugiyama M, Xie XY, Atomi Y, *et al.* Differential diagnosis of small polypoid lesions of the gallbladder: the value of endoscopic ultrasonography[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(4): 498-504

21 Chou SC, Chen SC, Shyr YM, *et al.* Polypoid lesions of the gallbladder: analysis of 1204 patients with long-term follow-up [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(7): 2776-2782

22 Pedersen MR, Dam C, Rafaelsen SR. Ultrasound follow-up for gallbladder polyps less than 6 mm may not be necessary[J]. *Dan Med J*, 2012, 59(10): A4503

23 Lamasery M, Lindop D, Dunne DF, *et al.* The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: a systematic review[J]. *Int J Surg*,2016,33:28-35

24 Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J, *et al.* The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009,35(1):48-51

25 Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, *et al.* Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery-European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) [J]. *Eur Radiol*, 2017,27(9): 3856-3866

(收稿日期:2018-04-12)

(修回日期:2018-04-18)

(接第6页)

9 陈勇,马勇,邓敏,等.超声评价继发孔型房间隔缺损对心房电机械延迟和左心房功能的影响[J]. *中国循环杂志*,2013,7:523-527

10 吕品,李培英,张菊侠.心脏超声参数对房颤导管射频消融术后复发的评估价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(5): 594-596

11 Osmanagic A, Möller S, Osmanagic A, *et al.* Left atrial sphericity index predicts early recurrence of atrial fibrillation after direct-current cardioversion: an echocardiographic study[J]. *Clin Cardio*, 2016, 39(7):406

12 闻松男,刘念,孙鹏瑜,等.右心房大小预测阵发性心房颤动合并左心房增大导管射频消融术后的复发[J]. *临床心血管病杂志*, 2016,8:794-798

13 Dupont E, Ko Y S, Rothery S, *et al.* The Gap-Junctional protein connexin40 is elevated in patients susceptible to postoperative atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 103(6):842

14 Morton JB, Sanders P, Vohra JK, *et al.* Effect of chronic right atrial stretch on atrial electrical remodeling in patients with an atrial septal defect[J]. *Circulation*, 2003,107:1775-1782

15 Pandozi C, Bianconi L, Villani M, *et al.* Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 1998, 98: 2860-2865

16 夏曦.房间隔缺损合并肺动脉高压患儿导管封堵术后左房结构

及功能的变化[J]. *临床心血管病杂志*, 2015,1:54-56

17 Yilmazer MM, Güven B, Vupa-Çilengiroglu Ö, *et al.* Improvement in cardiac structure and functions early after transcatheter closure of secundum atrial septal defect in children and adolescents. [J]. *Turkish J Pediatr*, 2013, 55(55):401-410

18 Fang F, Yu CM, Sanderson JE, *et al.* Prevalence and determinants of incomplete right atrial reverse remodeling after device closure of atrial septal defects[J]. *Am J Cardiol*,2011,108:114-119

19 Fang F, Luo XX, Lin QS, *et al.* Characterization of mid-term atrial geometrical and electrical remodeling following device closure of atrial septal defects in adults. [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1):467-471

20 Pujol C, Niesert AC, Engelhardt A, *et al.* Usefulness of direct oral anticoagulants in adult congenital heart disease [J]. *A J Cardiol*, 2016, 117(3):450

21 Masuda K, Ishizu T, Niwa K, *et al.* Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias[J]. *Int J Cardiol*, 2017,234:69-75

22 Parwani AS, Morris DA, Blaschke F, *et al.* Left atrial strain predicts recurrence of atrial arrhythmias after catheter ablation of persistent atrial fibrillation[J]. *Open Heart*,2017, 4(1):e000572

23 李玲玲,都丽萍,梅丹.床旁即时凝血检测仪在华法林用药管理中的临床应用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016,1:72-73

(收稿日期:2017-09-28)

(修回日期:2017-10-30)