



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.009  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.009  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(2):227-235.

· 临床研究 ·

## T1b/T2期胆囊癌根治性手术中肝切除术时机与临床疗效及预后的关系

林轩涵<sup>1</sup>, 田一童<sup>1</sup>, 陈浙涵<sup>2</sup>, 周学吟<sup>3</sup>, 张津鸣<sup>1</sup>, 胡家豪<sup>1</sup>, 周恩杰<sup>1</sup>, 张斌<sup>1</sup>, 沈吉良<sup>1</sup>, 方益锋<sup>1</sup>, 曹佳胜<sup>1</sup>, 陈鸣宇<sup>1</sup>

(1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 普通外科, 浙江 杭州 310016; 2. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 3. 温州医科大学第二临床医学院, 浙江 温州 325035)

### 摘要

**背景与目的:** 胆囊癌 (GBC) 是最常见的胆道系统恶性肿瘤, 根据 AJCC TNM 分期系统 (第8版) T1b/T2 期 GBC 患者需要接受包括胆囊切除术、肝切除和区域淋巴结清扫在内的 GBC 根治性手术进行治疗。手术时机选择包括胆囊切除联合肝切除和术后病理提示 GBC 而行二期肝切除手术。目前, GBC 根治性手术中关于肝脏切除时机的研究较少。因此, 本研究探讨 GBC 根治性手术中肝脏切除时机选择对患者围术期指标和远期预后的影响。

**方法:** 回顾性收集浙江大学医学院附属邵逸夫医院 2011 年 1 月—2018 年 8 月行 GBC 根治性手术的 114 例 T1b/T2 期 GBC 患者资料, 其中 82 例行胆囊切除术同时联合肝切除 (一期组), 32 例行胆囊切除术后行二期肝切除手术 (二期组)。采用倾向性评分匹配 (PSM) 平衡两组患者基线资料后, 比较两组患者的总生存期 (OS) 和无病生存期 (DFS) 的差异, 分析影响患者 OS 和 DFS 的危险因素, 并比较两组患者手术时间与住院时间的差异, 此外, 进一步单独比较二期组中不同手术时间间隔 (间隔  $\leq 20$  d 与  $> 20$  d) 患者围术期指标与预后的差异。

**结果:** 按 1:1 PSM 后, 两组各 28 例, 除 GBC 诊断时间差异有统计学意义外 ( $P < 0.05$ ), 其余基线资料均均衡可比 (均  $P > 0.05$ )。生存分析结果显示, 两组患者 OS 和 DFS 差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。危险因素分析显示, 仅有男性性别为患者 OS 的独立危险因素 ( $HR = 2.237$ ,  $95\% CI = 1.119 \sim 4.473$ ,  $P = 0.023$ ), 手术时机与其他因素均与患者 OS 及 DFS 无明显关系 (均  $P > 0.05$ )。两组患者的手术时间与住院时间差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。不同手术时间间隔对二期肝切除患者的围术期指标和预后均无明显影响 (均  $P > 0.05$ )。

**结论:** 对于 T1b/T2 期 GBC 患者, 二期切除对患者的疗效及远期预后的影响均不劣于一期肝切除。此外, 不同时间间隔的二期肝切除手术在 4 周内的时间窗对于预后也无明显影响。

### 关键词

胆囊肿瘤; 肝切除术; 预后

中图分类号: R735.8

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金资助项目 (82202873); 浙江省自然科学基金资助项目 (LQ23H160036); 浙江省医药卫生科技计划基金资助项目 (2024KY1126, 2024KY1139)。

**收稿日期:** 2024-01-21; **修订日期:** 2024-02-15。

**作者简介:** 林轩涵, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院住院医师, 主要从事肝胆胰外科方面的研究 (田一童、陈浙涵为共同第一作者)。

**通信作者:** 曹佳胜, Email: blackcao@zju.edu.cn; 陈鸣宇, Email: mychen@zju.edu.cn

## Relations of timing of hepatectomy with clinical efficacy and prognosis in radical surgery for T1b/T2 stage gallbladder cancer

LIN Xuanhan<sup>1</sup>, TIAN Yitong<sup>1</sup>, CHEN Zhehan<sup>2</sup>, ZHOU Xueyin<sup>3</sup>, ZHANG Jinming<sup>1</sup>, HU Jiahao<sup>1</sup>, ZHOU Enjie<sup>1</sup>, ZHANG Bin<sup>1</sup>, SHEN Jiliang<sup>1</sup>, FANG Yifeng<sup>1</sup>, CAO Jiasheng<sup>1</sup>, CHEN Mingyu<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, Sir Run-Run Shaw Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China; 2. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3. School of the Second Clinical Medical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325035, China)

### Abstract

**Background and aims:** Gallbladder cancer (GBC) is the most common malignancy of the biliary system. According to the AJCC TNM staging system (8th edition), T1b/T2 stage GBC patients require radical surgery, including cholecystectomy, hepatectomy, and regional lymph node dissection. Timing options for surgery include cholecystectomy combined with hepatectomy and secondary hepatectomy based on postoperative pathological diagnosis of GBC. Currently, there is limited research on the timing of hepatectomy in radical surgery for GBC. Therefore, this study was performed to investigate the impact of timing selection for hepatectomy during radical surgery for GBC on perioperative variables and long-term prognosis of patients.

**Methods:** The data of 114 patients with T1b/T2 stage GBC who underwent radical surgery in Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, from January 2011 to August 2018, were retrospectively collected. Among them, 82 patients underwent cholecystectomy combined with hepatectomy (one-stage group), and 32 patients underwent secondary hepatectomy after cholecystectomy (two-stage group). After balancing the baseline data of the two groups using propensity score matching (PSM), differences in overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were compared, factors influencing OS and DFS of patients were analyzed, and differences in operative time and length of hospital stay between the two groups were also compared. Additionally, within the two-stage group, differences in perioperative indicators and prognosis were compared between patients with different time intervals for surgery ( $\leq 20$  d vs.  $> 20$  d).

**Results:** After 1:1 PSM, there were 28 cases in each group, with statistically significant difference only in the time of GBC diagnosis ( $P < 0.05$ ), while other baseline data were balanced and comparable (all  $P > 0.05$ ). Survival analysis showed no statistically significant differences in OS and DFS between the two groups (all  $P > 0.05$ ). The analysis of risk factors revealed that only male gender was an independent risk factor for OS ( $HR = 2.237$ , 95%  $CI = 1.119 - 4.473$ ,  $P = 0.023$ ), while timing of surgery and other factors showed no significant relationship with OS and DFS (all  $P > 0.05$ ). There were no statistically significant differences in operative time and length of hospital stay between the two groups (all  $P > 0.05$ ). Different time intervals for secondary hepatectomy had no significant impact on perioperative variables and prognosis of patients (all  $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** For T1b/T2 stage GBC patients, secondary hepatectomy has a comparable impact on efficacy and long-term prognosis compared to one-stage hepatectomy. Moreover, different time intervals for secondary hepatectomy within a 4-week window do not significantly affect prognosis.

### Key words

Gallbladder Neoplasms; Hepatectomy; Prognosis

**CLC number:** R735.8

胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC) 是最常见的胆道系统恶性肿瘤, 约占胆道系统肿瘤的 80%~95%, 恶性程度高, 预后较差, 平均总生存期 (overall survival, OS) 为 6 个月, 5 年生存率仅为 5%<sup>[1-2]</sup>。根治性切除是唯一可能治愈 GBC 的方法<sup>[3]</sup>。对于不同分期 GBC 患者, 多学科综合和个性化的治疗方法对于改善 GBC 患者预后至关重要<sup>[1]</sup>。根据 AJCC TNM 分期系统 (第 8 版), T1b/T2 期 GBC 患者需要接受包括胆囊切除术、肝切除和区域淋巴结清扫在内的 GBC 根治性手术<sup>[4-7]</sup>。术中快速冷冻切片病理诊断在确定患者 GBC 分期、明确手术范围上具有重要意义<sup>[8]</sup>。术中冷冻确诊为 GBC 时, 应立即行 GBC 根治性手术切除, 对于术后病理确诊 GBC 的患者, 则建议行二次补救性手术。近年来, 加速康复理念的推行有效改善了 GBC 患者的预后, 提高了患者满意度<sup>[9]</sup>。对于 T1b/T2 期 GBC 患者, 根治性手术中涉及的肝切除时机包括胆囊切除联合肝切除手术 (一期肝切除) 和胆囊切除术后病理提示 GBC 而行二期肝切除手术 (二期肝切除)<sup>[10]</sup>。目前关于 GBC 根治性手术中肝脏切除时机的研究较少且尚存在争议<sup>[11]</sup>。因此, 本研究旨在比较 GBC 根治性手术中不同肝脏切除时机对患者围术期和远期预后的影响, 以探索 GBC 患者接受肝切除术的最佳时机。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

回顾性收集来自浙江大学医学院附属邵逸夫医院 2011 年 1 月—2018 年 8 月行 GBC 根治性手术的 114 例 T1b/T2 期 GBC 患者资料, 其中 82 例行胆囊切除术同时联合肝切除 (一期组), 32 例行胆囊切除术后再行二期肝切除手术 (二期组)。纳入标准: (1) 术后病理确诊为原发性 T1b/T2 期 GBC; (2) 患者最终接受 GBC 根治性手术 (一期或二期根治性肝切除), 其中二期肝切除患者 GBC 病理确诊时间均为术后; (3) 围术期资料完整, 随访 >3 个月。排除标准: (1) T 分期非 T1b/T2 期; (2) 基线数据不全; (3) 年龄 >80 岁; (4) 随访时间 <3 个月。为减少选择偏倚, 平衡两组患者间的基线特征, 采用 PSM 二分类 Logistic 回归分析进行匹配<sup>[12]</sup>。选用患者年龄、性别、体质量指数 (BMI)、术前黄疸、糖尿病、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、癌胚抗原 (CEA)、肿瘤

直径、T 分期、肿瘤分化程度、阳性淋巴结数、GBC 诊断时间作为基线指标纳入比较, 并用最邻近匹配法进行 1:1 倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM)。本研究经浙江大学附属邵逸夫医院医学伦理委员会审批 (批件号: 2024-2078-01)。患者及家属术前均知晓两种手术方式的优缺点并签署相关知情同意书。

### 1.2 临床资料

选择患者 OS 和无病生存期 (disease free survival, DFS) 作为主要结局指标, 手术时间、住院时间等围术期指标作为次要结局指标。GBC 根治性手术定义为胆囊切除联合肝切除及区域淋巴结清扫。一期肝切除定义为胆囊切除术同时联合肝切除; 二期肝切除定义为胆囊切除术后病理提示 GBC 而行二期肝切除手术。OS 定义为患者接受 GBC 根治性手术到患者死亡的时间或随访结束; DFS 定义为患者接受 GBC 根治性手术到肿瘤复发或患者死亡的时间或随访结束。随访以门诊或电话随访方式进行, 随访时间截至 2020 年 1 月。

### 1.3 亚组分析

为进一步研究二期肝切除时间窗对患者远期预后和围术期指标的影响, 根据二期组中接受胆囊切除术和肝切除手术时间间隔的中位数将患者分成短间隔组 (手术间隔 ≤ 20 d) 和长间隔组 (手术间隔 > 20 d), 进行亚组分析以分析接受手术时间间隔对 T1b/T2 期 GBC 患者 OS、DFS 等远期预后指标和手术时间、住院时间等围术期指标的影响。

### 1.4 统计学处理

使用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计学处理。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 计数资料以例数 (百分比) [*n* (%)] 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析两组患者 OS 和 DFS 的差异, 组间比较采用 Log-rank 检验。采用 Poisson 回归计算相对危险度 (RR) 比较两组患者围术期指标的差异。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入患者的一般资料

本研究共有 181 例胆囊癌患者接受手术治疗, 排除 T 分期非 T1b/T2 期患者 52 例, 基线数据不全患者 10 例, 年龄 >80 岁患者 4 例, 随访时间 <3 个月

患者1例,共有符合纳入排除标准患者114例,其中一期组82例,二期组32例。在患者数据经1:1 PSM匹配后,共纳入28例一期组患者和匹配的28例二期组患者(图1)。术后病理检查显示,患者中分期为T1b期8例,T2期106例,肿瘤病理类型均为腺癌,其中高分化54例,中分化23例,低分化37例,发生淋巴结转移30例,最大淋巴结转移数量为5个。在PSM前,两组CA19-9水平、肿瘤直径、GBC诊断时间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),而其余基线资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。PSM后,除GBC诊断时间外( $P<0.05$ ),所有基线资料在两组间均达到平衡(均 $P>0.05$ )(表1)。

## 2.2 生存分析

PSM后,一期组术后1、3、5年OS率分别为85.7%、46.4%、21.4%;DFS率分别为82.1%、73.6%、61.4%。二期组术后1、3、5年OS率分别为89.3%、42.9%、21.4%;DFS率分别为81.8%、

56.8%、49.7%。Kaplan-Meier生存曲线显示,两组OS率( $P=0.810$ )与DFS率( $P=0.511$ )差异均无统计学意义(图2)。

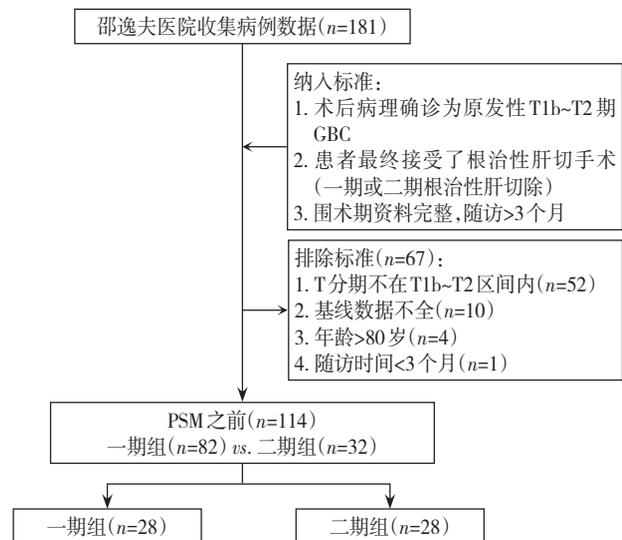


图1 病例筛选流程图

Figure 1 Case selection flowchart

表1 PSM前后两组患者基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of the two groups before and after PSM

资料	PSM前			PSM后		
	一期组(n=82)	二期组(n=32)	P	一期组(n=28)	二期组(n=28)	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	61.61±9.176	63.00±9.281	0.470	64.11±8.543	62.21±9.351	0.433
性别[n(%)]						
男	20(24.4)	12(37.5)	0.162	9(32.1)	11(39.3)	0.577
女	62(75.6)	20(62.5)		19(67.9)	17(60.7)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.85±2.970	23.48±3.267	0.561	23.23±3.126	23.60±3.307	0.675
术前黄疸[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	>0.999	0(0.0)	0(0.0)	>0.999
糖尿病[n(%)]	4(4.9)	2(6.3)	>0.999	2(7.1)	1(3.6)	>0.999
CA19-9(kU/L, $\bar{x} \pm s$ )	152.70±367.050	17.01±19.033	0.022	12.41±9.129	16.85±19.620	0.974
CEA(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	11.31±45.173	2.11±1.572	0.144	2.01±1.429	2.19±1.653	0.688
肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$ )	2.89±1.689	2.12±1.505	0.011	2.64±1.758	2.24±1.571	0.260
T分期[n(%)]						
T1b	4(4.9)	4(12.5)	0.306	3(10.7)	3(10.7)	>0.999
T2	78(95.1)	28(87.5)		25(89.3)	25(89.3)	
肿瘤分化[n(%)]						
低	27(32.9)	10(31.3)	0.720	5(17.9)	7(25.0)	0.701
中	15(18.3)	8(25.0)		7(25.0)	8(28.6)	
高	40(48.8)	14(43.7)		16(57.1)	13(46.4)	
阳性淋巴结数(枚, $\bar{x} \pm s$ )	0.65±1.337	0.50±1.270	0.475	0.32±0.772	0.50±1.347	0.951
GBC诊断时间[n(%)]						
术前	62(75.6)	0(0.0)	0.000	21(75.0)	0(0.0)	0.000
术中	18(22.0)	0(0.0)		6(21.4)	0(0.0)	
术后	2(2.4)	32(100.0)		1(3.6)	28(100.0)	

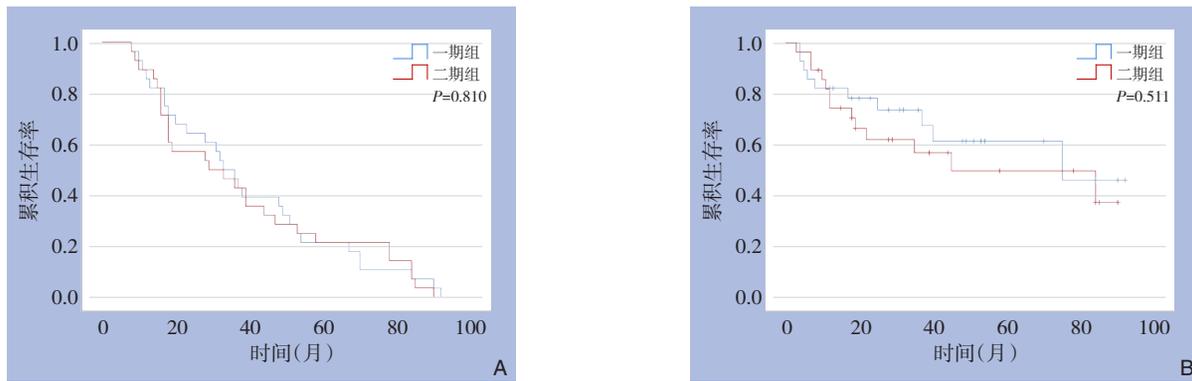


图2 不同时机手术的患者生存分析 A: OS曲线; B: DFS曲线

Table 2 Survival analysis of patients undergoing different timings of surgery A: OS curves; B: DFS curves

### 2.3 影响GBC患者OS与DFS的因素分析

单因素分析显示,患者OS与性别有关,男性OS低于女性,差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素分析显示,男性是影响患者OS的独立危险因素

( $P<0.05$ ) (表2)。单因素分析中,肿瘤分化是患者DFS的独立危险因素,肿瘤分化程度越低,风险越大( $P<0.05$ ),但在多因素分析中,肿瘤分化不是患者DFS的独立影响因素( $P>0.05$ ) (表3)。

表2 患者OS影响因素的单变量与多变量分析

Table 2 Univariable and multivariable analysis of factors for OS of patients

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	1.002(0.968~1.037)	0.900	1.014(0.974~1.055)	0.506
性别				
男	1.907(1.069~3.399)	0.029	2.237(1.119~4.473)	0.023
女	1	—	1	—
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	1.011(0.930~1.099)	0.795	1.009(0.922~1.103)	0.853
糖尿病	0.346(0.083~1.439)	0.144	0.372(0.081~1.698)	0.202
CA19-9(kU/L)	1.012(0.992~1.033)	0.244	1.000(0.974~1.027)	0.985
CEA(ng/mL)	1.020(0.836~1.244)	0.845	0.941(0.746~1.187)	0.607
肿瘤直径(cm)	0.978(0.815~1.172)	0.809	0.973(0.768~1.232)	0.818
T分期(T1b/T2)	0.468(0.193~1.134)	0.093	0.361(0.127~1.027)	0.056
肿瘤分化(高/中/低)	1.099(0.773~1.562)	0.599	0.909(0.583~1.417)	0.673
阳性淋巴结数	1.112(0.868~1.424)	0.402	1.255(0.881~1.788)	0.209
手术时机				
一期切除	1	—	1	—
二期切除	1.065(0.626~1.813)	0.816	0.951(0.532~1.700)	0.865

### 2.4 围术期指标比较

PSM后,一期组的中位手术时间为222.61(194.16~251.05)min,二期组的中位手术时间为212.61(181.33~243.88)min,差异无统计学意义( $P=0.365$ );一期组的中位住院时间为11.25(8.75~13.75)d,二期组的中位住院时间为11.54(8.78~14.29)d,差异无统计学意义( $P=0.920$ )。

### 2.5 不同时间间隔对二期切除患者的影响

在32例二期切除的患者中,短间隔组(16例)与长间隔组(16例)之间在OS( $P=0.234$ )及DFS( $P=0.178$ )差异均无统计学意义(图3)。两组患者的手术时间(197.50min vs. 232.69min,  $P=0.183$ )与住院时间(12.31d vs. 9.69d,  $P=0.256$ )差异均无统计学意义。

表3 患者DFS影响因素的单变量与多变量分析  
Table 3 Univariable and multivariable analysis of factors for DFS of patients

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	0.986(0.940~1.033)	0.547	0.974(0.920~1.033)	0.382
性别				
男	1.790(0.777~4.123)	0.171	1.203(0.433~3.344)	0.723
女	1	—	1	—
BMI	1.085(0.948~1.241)	0.238	1.045(0.895~1.220)	0.581
糖尿病	0.533(0.071~3.970)	0.539	0.636(0.077~5.268)	0.675
CA19-9(kU/L)	1.024(0.996~1.054)	0.097	1.035(0.996~1.076)	0.082
CEA(ng/mL)	1.132(0.868~1.477)	0.359	1.333(0.938~1.894)	0.109
肿瘤直径(cm)	1.111(0.876~1.410)	0.384	1.219(0.919~1.615)	0.169
T分期(T1b/T2)	23.869(0.044~12 873.128)	0.323	872 457.766(0.000~---) <sup>1)</sup>	0.978
肿瘤分化(高/中/低)	1.689(1.016~2.806)	0.043	1.937(0.997~3.764)	0.051
阳性淋巴结数	1.321(0.999~1.746)	0.051	0.867(0.543~1.384)	0.550
手术时机				
一期切除	1	—	1	—
二期切除	1.317(0.576~3.010)	0.514	1.233(0.465~3.269)	0.673

注:1) 95% CI最大值超过SPSS默认范围,具体数字无法显示

Note: 1) The maximum value of 95% CI exceeded the default range of SPSS, and the specific numbers could not be shown

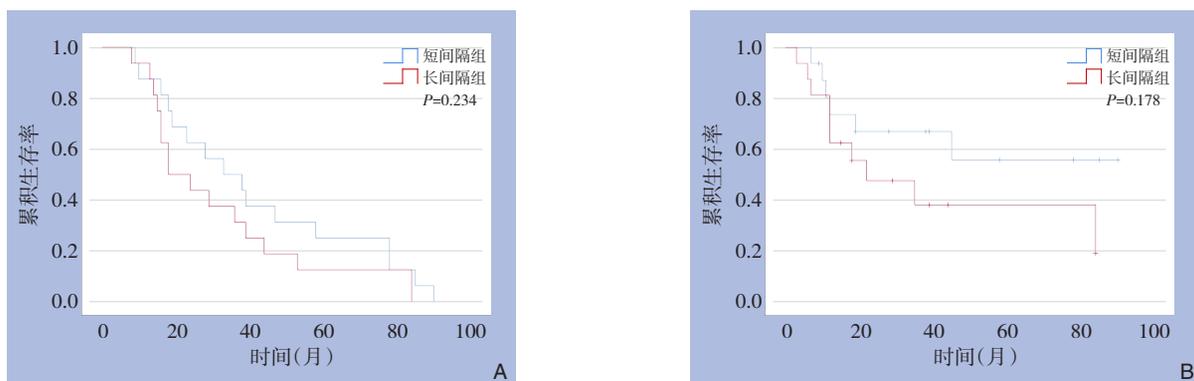


图3 不同时间间隔二期肝切除患者的生存分析 A: OS曲线; B: DFS曲线

Figure 3 Survival analysis of patients undergoing secondary hepatectomy at different time intervals A: OS curves; B: DFS curves

### 3 讨论

本研究结果显示,对于T1b/T2期GBC,一期肝切除与二期肝切除在OS以及DFS之间无显著差异,同时在围术期指标比较中,二期组在手术时间以及住院时间方面同样无显著差异。在二期组中,短间隔组和长间隔组在OS、DFS、手术时间和住院时间之间均无显著差异。

二期组OS和DFS等远期预后指标与一期组无显著统计学差异,说明二期切除对患者远期预后的积极影响不劣于一期切除。He等<sup>[13]</sup>表明,对于意外GBC患者,二期切除患者生存预后不劣于一期切除患者。Vega等<sup>[14]</sup>表明,T2a期GBC患者中,非

意外GBC接受一期手术患者与意外GBC接受二期手术患者预后无明显差异。和以往关于意外GBC的研究相比,本研究纳入的样本范围更广,包括意外GBC患者在内的在术前、术中或术后诊断为T1b/T2期GBC的患者。尽管为确保两组患者基线资料相平衡,经PSM控制混杂因素后样本量减少较多,但本研究结果与以往研究结果一致,仍然具有一定说服力。Ethun等<sup>[15]</sup>报道了4~8周的时间窗是意外GBC二期切除最佳的时间窗。但本次亚组分析未能显示不同手术间隔时间对患者远期预后以及围术期指标的影响,除此之外,亚组分析中远期预后和围术期指标未表现出显著差异也可能与

设置的时间窗分割点不同有关。尽管如此,依然有其他理论支持手术时间窗的存在。从肿瘤生物学的角度,肝切除时间过早可能无法进行完整的肿瘤分期与评估。过晚的再次手术可能为GBC的进一步侵袭和转移提供时间。因此,在首次手术和再次手术之间留有适当的时间窗口是必要的。此外,T1b/T2期GBC未突破浆膜,无远处转移<sup>[16]</sup>。这些临床特征允许了窗口期的存在。恰到好处的时间差既可以让外科医生充分评估肿瘤情况,又可避免肿瘤的进展。这使得一期组和二期组的生存预后无明显差异。

对两组患者预后的单因素和多因素分析表明,性别是患者OS的独立危险因素,肿瘤分化在单因素分析中是DFS独立危险因素,与以往研究<sup>[17-18]</sup>一致,但多因素分析中与DFS无显著关联,可能与样本量较小或存在其他混杂因素有关。

亚组分析中不同治疗时间窗之间OS和DFS等远期预后指标以及围术期指标差异无统计学意义,相关研究也得出二期手术在4周内的时间窗对于预后的影响没有显著差异<sup>[19]</sup>。肿瘤在4周以内分期大致稳定<sup>[20]</sup>,这可能解释一期肝切除和二期肝切除对GBC患者预后无显著影响。尽管不同研究针对延期手术与否和时间窗争议较大,但目前指南建议对一期手术后常规病理提示GBC,尽早进行二期肝脏补切手术<sup>[21-22]</sup>。

在GBC的诊治过程中,根据术前和术后的分期诊断选择合适处理策略对患者的预后至关重要。对于T1b期GBC患者,术前无法明确患者的确切分期,往往需要通过术中冷冻或者胆囊术后病理来明确分期,可以最大程度避免二次手术。然而,术中冷冻误诊率较高,张铃福等<sup>[23]</sup>报道术中冷冻病理误诊率为85.7%,石蜡病理均等于或高于冷冻病理分期。错误的术中冷冻结果可能影响后续的治疗方案选择。对于术中冷冻证实为T1b期GBC患者,现多建议一期行GBC根治性切除术,以尽早控制肿瘤的进展。但亦有研究<sup>[24]</sup>表明,单纯胆囊切除术与根治性切除术对患者预后影响差别不大。若术后病理提示T1b期GBC,现多倾向于在术后4周进行GBC根治性切除术,以减少手术的风险和并发症<sup>[25]</sup>。在二次手术中,应做到R<sub>0</sub>切除和彻底的淋巴结清扫<sup>[26]</sup>。T2期GBC原发肿瘤浸润至肌周结缔组织,但未侵犯浆膜或肝脏,术前可通过超声、MRI、CT等影像学方式对T2期GBC进行分期

诊断,其中MRI对GBC诊断准确性优于CT和超声<sup>[27]</sup>。对于术前怀疑T2期GBC患者,现多建议一期GBC根治性切除术,若术后考虑T2期GBC,则建议尽早行GBC根治术。但是新的研究发现,肝切除术不是T2期GBC患者预后的独立保护因素( $HR=0.68, P=0.381$ ),胆囊切除术联合淋巴结清扫术而不切除肝对T2期GBC可能是合理的治疗选择<sup>[28]</sup>。不同分期、不同确诊时间GBC的合理诊治策略仍有待于更深入的研究。

本研究优势主要在体现以下方面:由于一期组和二期组匹配前在CA19-9和肿瘤直径等基线特征上存在明显差异,直接比较两组围术期指标和远期预后存在选择偏倚,降低结论的可靠性。Shah等<sup>[19]</sup>提出合并症与生存预后相关,本次研究纳入的基线特征中包括糖尿病等合并症,采用PSM后,两组患者的基线特征得到平衡,降低了选择偏倚,增加数据的可比性<sup>[29-30]</sup>。既往关于GBC根治性手术的研究主要集中在术中肝脏切除范围<sup>[31-33]</sup>和手术方式<sup>[34-37]</sup>上,关于GBC根治术中肝脏切除时机的研究较少,本研究揭示GBC根治性手术中二期根治性肝切除手术对患者围术期指标和远期预后影响不劣于一期根治性肝切除手术。在得到结论后,本研究进一步对二期组进行亚组分析,以研究二期肝切除时间窗对围术期和远期预后的影响,尽管样本量不足可能对于亚组分析结论存在影响,但是本研究初步发现二期切除不同时间间隔间预后不存在显著差异。

然而,本次研究仍存在一定局限性。首先,由于本研究为回顾性单中心研究,纳入样本量较少,且PSM后大量数据丢失,生存分析中两组预后无显著差异,未来需要开展多中心大样本研究以提供进一步证据支持。但是,经PSM平衡两组患者基线特征后,样本中的混杂因素得到控制,一定程度上消除了样本量小可能造成的结果偏倚。其次,在亚组分析中,由于样本量过少,结论缺乏说服力,未来需要纳入更大样本量,同时设置更细致的时间窗分组,以研究二期手术时间窗对于围术期和远期预后的影响,同时匹配分析不同时间窗的二期手术与一期手术对预后是否存在影响。第三,本研究未纳入一期胆囊切除术中胆囊破裂致胆汁漏情况,未来将进一步探讨术中胆汁漏对预后影响。

综上所述,对于T1b/T2期GBC患者,二期组

在患者 OS 和 DFS 等远期预后方面均不劣于一期组。性别为患者 OS 的独立危险因素。二期组手术时间、住院时间等围术期指标与一期组无显著差异。二期组中，短间隔和长间隔之间远期预后和围术期指标也均无显著差异。这些发现为二期切除对 T1b/T2 期 GBC 生存预后无显著影响提供了证据。未来仍需要大样本量多中心回顾性研究或前瞻性研究进一步明确 GBC 患者的具体肝切时机，为外科医生制定治疗策略提供依据，有效改善 GBC 患者的预后。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：林轩涵、田一童、陈浙涵是文章的主要撰写人，负责完成临床数据收集和统计、文献资料收集分析及文章初稿的写作；周学吟、张津鸣、胡家豪、周恩杰、张斌、沈吉良、方益锋参与数据分析和文章修改；曹佳胜、陈鸣宇指导论文写作和修改。全体作者都阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

- [1] Roa JC, García P, Kapoor VK, et al. Gallbladder cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):69. doi:10.1038/s41572-022-00398-y.
- [2] Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 99-109. doi: 10.2147/CLEP.S37357.
- [3] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专业委员会. 胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(4): 243-251. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200106-00014.  
Group of Biliary Surgery of Society of Surgery of Chinese Medical Association, Biliary Surgery Professional Committee of Surgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association. Guideline for the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma (2019 edition)[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2020, 58(4):243-251. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20200106-00014.
- [4] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(5):541-565. doi: 10.6004/jnccn.2021.0022.
- [5] Ito H, Ito K, D'Angelica M, et al. Accurate staging for gallbladder cancer: implications for surgical therapy and pathological assessment[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(2): 320-325. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822238d8.
- [6] Krell RW, Wei AC. Gallbladder cancer: surgical management[J]. *Chin Clin Oncol*, 2019, 8(4):36. doi:10.21037/cco.2019.06.06.
- [7] Reddy SK, Clary BM. Surgical management of gallbladder cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2009, 18(2): 307-324. doi: 10.1016/j.soc.2008.12.004.
- [8] Chan BK, Carrion-Alvarez L, Telfer R, et al. Surgical management of suspected gallbladder cancer: the role of intraoperative frozen section for diagnostic confirmation[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(3):399-404. doi:10.1002/jso.26726.
- [9] 李彩霞, 王世东. 加速康复理念和疼痛管理在行胆囊癌切除术患者中的应用效果评估[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(2):241-246. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.016.  
Li CX, Wang SD. Implementation, efficacy and assessment of enhanced recovery concept and pain management of patients undergoing resection of gallbladder carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2019, 28(2): 241-246. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.016.
- [10] Sturm N, Schuhbaur JS, Hüttner F, et al. Gallbladder cancer: current multimodality treatment concepts and future directions[J]. *Cancers*, 2022, 14(22):5580. doi:10.3390/cancers14225580.
- [11] Feo CF, Ginesu GC, Fancellu A, et al. Current management of incidental gallbladder cancer: a review[J]. *Int J Surg*, 2022, 98: 106234. doi:10.1016/j.ijso.2022.106234.
- [12] Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies[J]. *Multivariate Behav Res*, 2011, 46(3): 399-424. doi: 10.1080/00273171.2011.568786.
- [13] He S, Yu T, Khadaroo PA, et al. A comparison between the prognosis of simultaneous and salvage radical resection in incidental gallbladder cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 13469-13478. doi:10.2147/CMAR.S286292.
- [14] Vega EA, Vinuela E, Okuno M, et al. Incidental versus non-incidental gallbladder cancer: index cholecystectomy before oncologic re-resection negatively impacts survival in T2b tumors[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(8): 1046-1056. doi: 10.1016/j.hpb.2018.12.006.
- [15] Ethun CG, Postlewait LM, Le NN, et al. Association of optimal time interval to re-resection for incidental gallbladder cancer with overall survival: a multi-institution analysis from the US extrahepatic biliary malignancy consortium[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(2):143-149. doi:10.1001/jamasurg.2016.3642.
- [16] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2): 127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
- [17] Wu D, Jin WJ, Zhang Y, et al. Insights from the analysis of clinicopathological and prognostic factors in patients with gallbladder cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:889334. doi:10.3389/fonc.2022.889334.
- [18] Cao JS, Yan JF, Hu JH, et al. Estimating the influencing factors for T1b/T2 gallbladder cancer on survival and surgical approaches selection[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(16):16744-16755. doi:10.1002/cam4.6297.

- [19] Shah S, Sweeney R, Wegner RE. Survival benefit with re-resection and optimal time to re-resection in gallbladder cancer: a national cancer database study[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2023, 54(4): 1331–1337. doi:10.1007/s12029-023-00934-3.
- [20] Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(9): 2156–2164. doi: 10.1007/s00464-010-0914-4.
- [21] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN guidelines® insights: biliary tract cancers, version 2.2023[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(7):694–704. doi:10.6004/jnccn.2023.0035.
- [22] Ando T, Sakata J, Nomura T, et al. Anatomic location of residual disease after initial cholecystectomy independently determines outcomes after re-resection for incidental gallbladder cancer[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406(5): 1521–1532. doi: 10.1007/s00423-021-02165-1.
- [23] 张铃福, 侯纯升, 郭丽梅, 等. 术中冰冻或术后石蜡病理报告T1b期胆囊癌的外科治疗策略[J]. *北京大学学报:医学版*, 2017, 49(6): 1034–1037. doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2017.06.017. Zhang LF, Hou CS, Guo LM, et al. Surgical strategies for treatment of T1b gallbladder cancers diagnosed intraoperatively or postoperatively[J]. *Journal of Peking University: Health Sciences*, 2017, 49(6): 1034–1037. doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2017.06.017.
- [24] Kim BH, Kim SH, Song IS, et al. The appropriate surgical strategy for T1b gallbladder cancer incidentally diagnosed after a simple cholecystectomy[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2019, 23(4): 327–333. doi:10.14701/ahbps.2019.23.4.327.
- [25] 刘伟, 王亚军, 王永兴. 意外胆囊癌外科治疗进展与争议[J]. *中华普通外科学文献:电子版*, 2022, 16(6):448–451. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2022.06.015. Liu W, Wang YJ, Wang YX. Advance and controversy on surgical treatment of incidental gallbladder carcinoma[J]. *Chinese Archives of General Surgery: Electronic Edition*, 2022, 16(6):448–451. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2022.06.015.
- [26] Cavallaro A, Piccolo G, Di Vita M, et al. Managing the incidentally detected gallbladder cancer: algorithms and controversies[J]. *Int J Surg*, 2014, 12(Suppl 2): S108–S119. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.08.367.
- [27] Lee ES, Kim JH, Joo I, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis: diagnostic performance of US, CT, and MRI for differentiation from gallbladder carcinoma[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(7):2281–2292. doi:10.1007/s00261-015-0432-x.
- [28] Park Y, Lee JS, Lee B, et al. Prognostic effect of liver resection in extended cholecystectomy for T2 gallbladder cancer revisited: a retrospective cohort study with propensity score-matched analysis[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(6): 985–993. doi: 10.1097/SLA.0000000000005908.
- [29] Andrew BY, Alan Brookhart M, Pearse R, et al. Propensity score methods in observational research: brief review and guide for authors[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 131(5): 805–809. doi: 10.1016/j.bja.2023.06.054.
- [30] Chen JW, Maldonado DR, Kowalski BL, et al. Best practice guidelines for propensity score methods in medical research: consideration on theory, implementation, and reporting. A review[J]. *Arthroscopy*, 2022, 38(2): 632–642. doi: 10.1016/j.arthro.2021.06.037.
- [31] 朱宏毅, 刘颖斌. 胆囊癌切除范围研究进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(10): 1184–1188. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.10.23. Zhu HY, Liu YB. Progress in resection range for gallbladder carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2022, 42(10): 1184–1188. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.10.23.
- [32] Chen M, Cao J, Xiang Y, et al. Hepatectomy strategy for T2 gallbladder cancer between segment IVb and V resection and wedge resection: a propensity score-matched study[J]. *Surgery*, 2021, 169(6):1304–1311. doi:10.1016/j.surg.2020.12.039.
- [33] 祝家海, 邵汉瑞, 王鑫乐, 等. T2期胆囊癌最佳肝切除范围的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(8):987–996. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.001. Zhu JH, Shao HR, Wang XL, et al. Meta-analysis of the optimal resection scope of hepatectomy for T2 gallbladder carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(8): 987–996. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.001.
- [34] Vega EA, De Aretxabala X, Qiao W, et al. Comparison of oncological outcomes after open and laparoscopic re-resection of incidental gallbladder cancer[J]. *Br J Surg*, 2020, 107(3):289–300. doi:10.1002/bjs.11379.
- [35] Jang JY, Han HS, Yoon YS, et al. Retrospective comparison of outcomes of laparoscopic and open surgery for T2 gallbladder cancer - Thirteen-year experience[J]. *Surg Oncol*, 2019, 29: 142–147. doi:10.1016/j.suronc.2019.05.007.
- [36] Cao J, Wang Y, Zhang B, et al. Comparison of outcomes after primary laparoscopic versus open approach for T1b/T2 gallbladder cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 758319. doi: 10.3389/fonc.2021.758319.
- [37] Feng JW, Yang XH, Liu CW, et al. Comparison of laparoscopic and open approach in treating gallbladder cancer[J]. *J Surg Res*, 2019, 234:269–276. doi:10.1016/j.jss.2018.09.025.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式:林轩涵,田一童,陈浙涵,等.T1b/T2期胆囊癌根治性手术中肝切除术时机与临床疗效及预后的关系[J].*中国普通外科杂志*, 2024, 33(2): 227–235. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.009

Cite this article as: Lin XH, Tian YT, Chen ZH, et al. Relations of timing of hepatectomy with clinical efficacy and prognosis in radical surgery for T1b/T2 stage gallbladder cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(2):227–235. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.009