



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.006
China Journal of General Surgery, 2023, 32(8):1177-1186.

· 专题研究 ·

意外胆囊癌二次术后早期复发的危险因素及辅助化疗疗效分析

李起, 刘恒超, 李孟柯, 高琦, 陈晨, 张东, 耿智敏

(西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 陕西 西安 710061)

摘要

背景与目的: 术后早期复发是胆囊癌预后不良的重要危险因素, 越来越多的证据表明辅助化疗可以改善患者的预后。但目前有关意外胆囊癌 (IGBC) 二次术后早期复发及辅助化疗对患者预后的影响尚未见报道。因此, 本文探讨 IGBC 二次术后早期复发的危险因素及分析辅助化疗对于早期复发和非早期复发患者的疗效, 以为临床提供决策支持。

方法: 回顾性收集 2011 年 1 月—2021 年 12 月于西安交通大学第一附属医院肝胆外科因 IGBC 行意向性根治术的 170 例患者的临床病理资料, 分析患者术后早期复发的影响因素 (早期复发定义为二次意向性根治术后 12 个月内), 以及患者术后无复发生存 (RFS) 与总体生存 (OS) 的影响因素。

结果: 170 例行 IGBC 意向性根治术后患者, 随访期间复发者 73 例 (42.94%)、早期复发者 41 例 (24.12%)。IGBC 术后早期复发患者中位 OS 时间明显短于非早期复发患者 ($\chi^2=192.910$, $P<0.001$)。病理分化程度 ($OR=20.758$, 95% $CI=5.557\sim80.239$)、CA19-9 水平 ($OR=7.920$, 95% $CI=1.557\sim39.771$) 及病灶残留 ($OR=8.050$, 95% $CI=3.062\sim21.160$) 是 IGBC 术后早期复发的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。病理分化程度 ($HR=6.160$, 95% $CI=2.877\sim13.193$)、CA19-9 水平 ($HR=2.538$, 95% $CI=1.297\sim4.965$)、手术切除范围 ($HR=2.111$, 95% $CI=1.154\sim3.860$)、病灶残留 ($HR=2.571$, 95% $CI=1.547\sim4.273$) 是 IGBC 术后 RFS 时间的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。病理分化程度 ($HR=3.225$, 95% $CI=1.461\sim7.121$)、早期复发 ($HR=29.558$, 95% $CI=14.250\sim61.311$)、病灶残留 ($HR=2.416$, 95% $CI=1.361\sim4.287$) 是 IGBC 术后 OS 时间的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。辅助化疗是术后 OS 时间的独立保护性因素 ($HR=0.260$, 95% $CI=0.123\sim0.551$, $P<0.05$)。按有无病灶残留及是否早期复发分层分析的结果显示, 辅助化疗可延长病灶残留患者术后 RFS 时间及 OS 时间, 亦可延长早期复发患者术后 OS 时间 (均 $P<0.05$)。

结论: 病灶残留是 IGBC 二次术后早期复发及预后的独立危险因素, 术后辅助化疗可以有效改善病灶残留及早期复发患者的预后。

关键词

胆囊肿瘤; 意外胆囊癌; 复发; 肿瘤, 残余; 化学疗法, 辅助; 预后

中图分类号: R735.8

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (62076194); 陕西省重点研发计划基金资助项目 (2021SF-016; 2022SF-606)。

收稿日期: 2023-05-29; **修订日期:** 2023-07-05。

作者简介: 李起, 西安交通大学第一附属医院博士研究生, 主要从事胆道恶性肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 耿智敏, Email: gengzhimin@mail.xjtu.edu.cn

Analysis of risk factors for early recurrence of incidental gallbladder cancer after second surgery and the efficacy of adjuvant chemotherapy

LI Qi, LIU Hengchao, LI Mengke, GAO Qi, CHEN Chen, ZHANG Dong, GENG Zhimin

(Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract

Background and Aims: Early postoperative recurrence is a significant risk factor for poor prognosis of gallbladder cancer, and growing evidence suggests that adjuvant chemotherapy can improve the outcomes of patients. However, there have been no reports on early postoperative recurrence after the second surgery and the impact of adjuvant chemotherapy on patients with incidental gallbladder cancer (IGBC). Therefore, this study explored the risk factors for early postoperative recurrence after the second surgery in IGBC patients and analyzed the efficacy of adjuvant chemotherapy in early and non-early recurrence patients to provide clinical decision support.

Methods: The clinicopathologic data of 170 patients who underwent curative-intent resection for IGBC at the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2011 to December 2021 were retrospectively collected. The factors influencing early postoperative recurrence (defined as recurrence within 12 months after the second radical surgery), as well as recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS) after surgery of patients, were analyzed.

Results: Among the 170 patients who underwent curative-intent resection for IGBC, 73 (42.94%) experienced recurrence during the follow-up period, with 41 (24.12%) experiencing early postoperative recurrence. The median OS in patients with early postoperative recurrence was significantly shorter than those without early recurrence ($\chi^2=192.910$, $P<0.001$). The degree of pathological differentiation ($OR=20.758$, 95% $CI=5.557-80.239$), CA19-9 level ($OR=7.920$, 95% $CI=1.557-39.771$), and residual lesions ($OR=8.050$, 95% $CI=3.06-21.160$) were independent risk factors for early postoperative recurrence of IGBC (all $P<0.05$). The degree of pathological differentiation ($HR=6.160$, 95% $CI=2.877-13.193$), CA19-9 level ($HR=2.538$, 95% $CI=1.297-4.965$), surgical resection scope ($HR=2.111$, 95% $CI=1.154-3.860$), and residual lesions ($HR=2.571$, 95% $CI=1.547-4.273$) were independent risk factors for RFS in IGBC patients after surgery (all $P<0.05$). The degree of pathological differentiation ($HR=3.225$, 95% $CI=1.461-7.121$), early recurrence ($HR=29.558$, 95% $CI=14.250-61.311$), and residual lesions ($HR=2.416$, 95% $CI=1.361-4.287$) were independent risk factors for OS in IGBC patients after surgery (all $P<0.05$). Adjuvant chemotherapy was an independent protective factor for OS ($HR=0.260$, 95% $CI=0.123-0.551$, $P<0.05$). Stratified analysis based on residual lesions and early recurrence showed that adjuvant chemotherapy prolonged RFS and OS in patients with residual lesions and extended OS in early recurrence patients (all $P<0.05$).

Conclusion: Residual lesions are independent risk factors for early postoperative recurrence and prognosis in IGBC patients after the second surgery. Adjuvant chemotherapy after surgery can effectively improve the prognosis of patients with residual lesions and early recurrence.

Key words

Gallbladder Neoplasms; Incidental Gallbladder Cancer; Recurrence; Neoplasm, Residual; Chemotherapy, Adjuvant; Prognosis

CLC number: R735.8

意外胆囊癌 (incidental gallbladder cancer, IGBC) 是因胆囊结石、胆囊息肉等胆囊良性疾行胆囊切除术, 术中或术后病理检查偶然发现的胆囊癌^[1-2]。近年来, 随着腹腔镜胆囊切除术在各级医疗机构的广泛应用, IGBC 病例数量呈逐年增长的趋势^[3-4]。目前, 二次根治性切除手术仍然是治愈 IGBC, 使患者获得长期生存的有效方式^[5]。然而, 胆囊癌患者即使行根治性切除术, 术后发生局部或远处转移率可高达 30%~50%。根治性切除患者一旦出现术后复发, 即使接受辅助治疗或再次手术切除, 5 年总体生存 (overall survival, OS) 率仅为 15%~20%^[6-9]。

越来越多的证据表明, 术后早期复发是胆囊癌^[6-7]、肝内胆管癌^[10]、肝门部胆管癌^[11]、胰腺癌^[12]等肝胆胰恶性肿瘤预后的重要危险因素。研究发现, 辅助化疗可使肝门部胆管癌^[11]、胰腺癌^[12-13]术后早期复发患者获益, 可作为辅助化疗选择潜在的客观指标。因此, IGBC 早期复发的危险因素识别及其是否可以获益于辅助化疗具有重要的临床价值有助于临床治疗方案的制定。基于此, 本研究回顾性分析因 IGBC 行二次意向性根治术患者的临床病理资料, 探讨术后早期复发的危险因素, 以及辅助化疗对于早期复发患者的预后影响, 以期 IGBC 的综合治疗提供临床决策支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2011 年 1 月—2021 年 12 月于西安交通大学第一附属医院肝胆外科因 IGBC 行意向性根治术的 170 例患者的临床病理资料, 其中男性 41 例 (24.1%), 女性 129 例 (75.9%); 年龄 30~83 岁, 平均 (57.79 ± 10.34) 岁。纳入标准: (1) 初次胆囊切除术后病理证实为胆囊癌者; (2) 行二次意向性根治术者, 病理切缘为 R₀/R₁ 者; (3) 术前未接受新辅助治疗或其他针对恶性肿瘤治疗者; (4) 临床病理及随访资料完整者。排除标准: (1) 合并消化系统其他恶性肿瘤者; (2) 姑息性手术切除者; (3) 存在远处转移 (M1) 者; (4) 因为非胆囊癌转移复发者; (5) 术后围术期 30 d 内死亡者。本研究通过西安交通大学第一附属医院伦理委员会审批 (批号: XJTU1AF2022LSK-089)。所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 手术治疗及二次术后病理情况

本研究纳入 170 例患者中, 其中 3 例 (1.8%) 患者为院内术后病理发现行二次根治手术; 初次胆囊切除术后病理提示, 胆囊肿瘤位置: 颈部 14 例、体部 29 例、底部 10 例、体底部 9 例、弥漫 6 例、位置不详 102 例; 肿瘤细胞病理类型: 腺癌 157 例、黏液腺癌 5 例、腺鳞癌 2 例、神经内分泌癌 1 例、不详 5 例。二次手术中, 152 例患者行根治性切除术 (肝楔形切除/IVb+V 段切除+淋巴结清扫), 18 例患者行扩大根治术 (肝楔形切除/IVb+V 段切除+淋巴结清扫+胃部分切除/胆管切除/门静脉部分切除/结肠部分切除), 二次术后病理切缘 R₀ 165 例、R₁ 5 例。根据第 8 版 AJCC 分期对 170 例患者重新分期, T1b 42 例、T2 期 14 例、T3 期 110 例、T4 期 4 例; N0 期 135 例、N1 期 26 例、N2 期 9 例; TNM 分期: I 期 38 例、IIA 期 8 例、IIB 期 3 例、IIIA 期 83 例、IIIB 期 25 例、IVA 期 4 例、IVB 期 9 例。病灶残留指二次术后病理标本中任何组织经病理检查发现癌细胞, 包括邻近脏器、脂肪组织、结缔组织及淋巴结^[14]。本组病例中病灶残留 68 例 (40.0%), 其中 I 期 3 例、IIB 期 1 例、IIIA 期 26 例、IIIB 期 25 例、IVA 期 4 例、IVB 期 9 例。

1.3 辅助化疗情况

辅助化疗方案的采用美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 制定的《肿瘤临床实践指南》^[15]。26 例患者接受 GS 方案 (吉西他滨 1 000 mg/m², 第 1、8 天; 替吉奥 40~60 mg, 第 1~14 天, 每 3 周为 1 个周期); 5 例患者接受 GEMOX 方案 (吉西他滨 1 000 mg/m²; 第 1、8 天; 奥沙利铂 130 mg/m², 第 1 天, 每 3 周为 1 个周期); 3 例患者接受 GP 方案 (吉西他滨 1 000 mg/m²+ 顺铂 30 mg/m², 第 1、8 天, 每 3 周为 1 个周期); 3 例患者接受 AG 方案 (白蛋白紫杉醇 125 mg/m²+ 吉西他滨 1 000 mg/m², 第 1、8 天, 每 3 周为 1 个周期); 2 例患者接受 SOX 方案 (替吉奥 40~60 mg, 第 1~14 天; 奥沙利铂 100 mg/m², 第 1 天, 每 3 周为 1 个周期); 联合使用贝伐珠单抗 4 例, 多西他赛 2 例。术后辅助化疗中位周期为 6 (3~10) 周期, 化疗期间无因不良反应死亡患者, 相关不良反应经对症治疗后缓解, 能够维持原剂量化疗。

1.4 随访

所有患者术后均接受随访。术后以门诊和电话方式进行常规随访, 术后 1 年内每 3 个月复查肝

功能、肿瘤标志物：癌胚抗原（CEA）、糖类抗原19-9（CA19-9）、CA125、上腹部B超、CT或MRI检查。随后每3~6个月随访1次。观察术后无复发生存（recurrence free survival, RFS）时间及OS时间，RFS时间定义为从患者治疗开始到肿瘤进展、复发或远处转移的时间；OS时间定义从手术治疗开始到死亡或未次随访的时间；早期复发定义为肿瘤复发在二次手术切除术后12个月内^[7,16]。观察终点即为手术日期到随访截止日期或因肿瘤复发及转移致死亡的日期。随访截至2023年4月7日。

1.5 统计学处理

应用SPSS 25.0统计软件进行分析。计数资料以频数（百分比） $[n(\%)]$ 表示。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，非正态分布计量资料以中位数（范围）表示，早期复发单变量分析采用 χ^2 检验或Mann-Whitney U 检验，多变量分析采用Logistic回归模型，生存单变量分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验，采用单变量及多变量Cox比例风险回归模型进行预后分析。采用Graphpad Prism 8绘制生存曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访及生存分析结果

170例行IGBC意向性根治术后患者，中位随访时间50个月，随访期间复发者73例（42.94%）、早期复发者41例（24.12%）；存活106例（62.35%），死亡64例（37.65%），死亡原因均为肿瘤复发转移致多器官功能衰竭后死亡；术后RFS时间1~139个月、OS时间2~139个月；中位RFS时间及OS时间分别为73.0个月、85.0个月；1、3、5年RFS率分别为75.9%、59.2%、48.3%，1、3、5年OS率分别为84.7%、62.4%、51.7%。早期复发患者中位OS时间仅为10.0个月，明显差于非早期复发患者（ $\chi^2=192.910$ ， $P<0.001$ ）（图1）。

2.2 IGBC早期复发危险因素分析

单变量分析显示，初次术后T分期、病理分化程度、初次术后胆囊管切缘、CA19-9水平、

CA125水平、手术切除范围、二次术后病理切缘、N分期、肝侵犯、病灶残留是影响IGBC术后复发的危险因素（均 $P<0.05$ ）（表1）。多因素Logistic回归模型分析显示，病理分化程度、CA19-9水平及病灶残留是影响IGBC术后早期复发的独立危险因素（均 $P<0.05$ ）（表2）。

2.3 IGBC术后预后分析

多变量Cox回归模型分析显示，病理分化程度、早期复发、病灶残留是影响IGBC术后OS时间的独立危险因素（均 $P<0.05$ ），辅助化疗是术后OS时间的独立保护性因素（ $P<0.05$ ）。病理分化程度、CA19-9水平、手术切除范围、病灶残留是影响IGBC术后RFS时间的独立危险因素（均 $P<0.05$ ）（表3）。

2.4 辅助化疗对病灶残留者预后的影响

分析辅助化疗对于有无病灶残留及是否早期复发的影响，结果显示，病灶残留患者中，未接受辅助化疗和接受辅助化疗者中位RFS时间分别为11.0、52.0个月（ $\chi^2=4.722$ ， $P<0.05$ ），未接受辅助化疗者中位OS时间为17.0个月、辅助化疗者中位OS时间未获得（ $\chi^2=8.326$ ， $P<0.05$ ）（图2）；早期复发患者中，未接受辅助化疗和接受辅助化疗者中位OS时间分别为9.0、19.0个月（ $\chi^2=5.738$ ， $P<0.05$ ）（图3）。

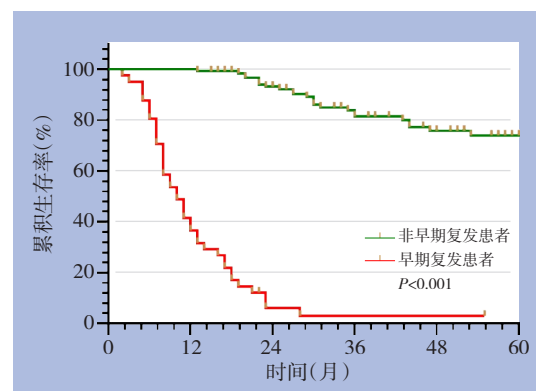


图1 早期复发与非早期复发的IGBC患者术后Kaplan-Meier生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves for IGBC patients with early recurrence and non-early recurrence after surgery

表 1 IGBC 患者术后早期复发影响因素的单变量分析[n (%)]

Table 1 Univariate analysis of influencing factors for early postoperative recurrence in IGBC patients [n (%)]

因素	非早期复发 (n=129)	早期复发 (n=41)	χ^2/Z	P	因素	非早期复发 (n=129)	早期复发 (n=41)	χ^2/Z	P
性别					二次手术时间(周)				
男	31(24.0)	10(24.4)	0.002	0.963	≤2	60(46.5)	21(51.2)	-0.048	0.654
女	98(76.0)	31(75.6)			>2~4	46(35.7)	13(31.7)		
年龄(岁)					>4	23(17.8)	7(17.1)		
≤65	104(80.6)	28(68.3)	2.724	0.099	手术切除范围			10.872	0.001
>65	25(19.4)	13(31.7)			根治术	121(93.8)	31(75.6)		
胆囊结石					扩大根治术	8(6.2)	10(24.4)		
否	23(17.8)	4(9.8)	1.158	0.218	二次术后病理切缘			8.790	0.003
是	106(82.2)	37(90.2)			R ₀	128(99.2)	37(90.2)		
初次术后T分期					R ₁	1(0.8)	4(9.8)		
T1b	48(37.2)	5(12.2)	-3.180	0.001	N分期			31.008	<0.001
T2	15(11.6)	4(9.8)			N0	115(89.1)	20(48.8)		
T3	66(51.2)	32(78.0)			N1~2	14(10.9)	21(51.2)		
病理分化程度					肝侵犯			8.575	0.003
高分化	45(34.9)	2(4.9)	否	121(93.8)	32(78.0)				
中分化	60(46.5)	15(36.6)	-5.206	<0.001	是	8(6.2)	9(22.0)		
低分化	24(18.6)	24(58.5)			神经浸润				
初次术后胆囊管切缘					否	120(93.0)	40(97.6)	1.157	0.282
阴性	118(91.5)	31(75.6)	是	9(7.0)	1(2.4)				
术前总胆红素(μmol/L)					脉管癌栓			0.710	0.399
≤17.1	115(89.1)	35(85.4)	否	126(97.7)	39(95.1)				
>17.1	14(10.9)	6(14.9)	0.429	0.513	是	3(2.3)	2(4.9)		
CEA(ng/mL)					病灶残留			32.592	<0.001
≤5.0	125(96.9)	37(90.2)	3.073	0.080	否	93(72.1)	9(22.0)		
>5.0	4(3.1)	4(9.8)			是	36(27.9)	32(78.0)		
CA19-9(U/mL)					辅助化疗			1.052	0.305
≤39.0	124(96.1)	30(73.2)	19.225	<0.001	否	97(75.2)	34(82.9)		
>39.0	5(3.9)	11(26.8)			是	32(24.8)	7(17.1)		
CA125(U/mL)									
≤35.0	103(79.8)	24(58.5)	7.476	0.006					
>35.0	26(20.2)	17(41.5)							

表 2 IGBC 患者术后早期复发影响因素的多变量分析

Table 2 Multivariate analysis of influencing factors for early postoperative recurrence in IGBC patients

临床病理因素	B	SE	Wald	OR(95% CI)	P
病理分化程度					
中分化 vs. 高分化	2.015	0.847	5.653	5.501(1.425~19.488)	0.017
低分化 vs. 高分化	3.426	0.873	15.402	20.758(5.557~80.239)	<0.001
CA19-9(>39.0 U/mL vs. ≤39.0 U/mL)	2.069	0.823	6.317	7.920(1.557~39.771)	0.012
病灶残留(是 vs. 否)	2.086	0.493	17.888	8.050(3.062~21.160)	<0.001

表3 IGBC预后影响因素的单变量与多变量Cox回归模型分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression model analysis of influencing factors for prognosis in IGBC patients

因素	OS时间				RFS时间			
	单变量分析		多变量分析		单变量分析		多变量分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别								
女 vs. 男	1.029(0.577~1.836)	0.923	—	—	1.242(0.704~2.192)	0.454	—	—
年龄(岁)								
>65 vs. ≤65	1.113(0.622~1.992)	0.717	—	—	1.114(0.647~1.918)	0.698	—	—
胆囊结石								
是 vs. 否	2.204(0.950~5.113)	0.066	—	—	1.909(0.915~3.983)	0.085	—	—
初次术后T分期								
T2 vs. T1	1.367(0.475~3.934)	0.562	—	—	1.898(0.747~4.822)	0.178	—	—
T3 vs. T1	2.936(1.523~5.658)	0.001	—	—	3.107(1.660~5.813)	<0.001	—	—
病理分化程度								
中分化 vs. 高分化	2.744(1.244~6.054)	0.012	2.216(1.055~4.654)	0.036	2.900(1.376~6.111)	0.005	2.846(1.335~6.069)	0.007
低分化 vs. 高分化	5.583(2.679~12.919)	<0.001	3.225(1.461~7.121)	0.004	6.804(3.230~14.330)	<0.001	6.160(2.877~13.193)	<0.001
初次术后胆囊管切缘								
阳性 vs. 阴性	2.972(1.628~5.423)	<0.001	—	—	2.751(1.547~4.894)	0.001	—	—
术前总胆红素(μmol/L)								
>17.1 vs. ≤17.1	1.300(0.642~2.634)	0.466	—	—	1.340(0.687~2.615)	0.391	—	—
CEA(ng/mL)								
>5.0 vs. ≤5.0	2.315(0.926~5.788)	0.073	—	—	2.511(1.184~5.818)	0.032	—	—
CA19-9(U/mL)								
>39.0 vs. ≤39.0	5.588(2.938~10.630)	<0.001	—	—	4.785(2.554~8.963)	<0.001	2.538(1.297~4.965)	0.007
CA125(U/mL)								
>35.0 vs. ≤35.0	1.941(1.157~3.256)	0.012	—	—	1.638(0.999~2.685)	0.051	—	—
二次手术时间(周)								
>2~4 vs. ≤2	0.982(0.566~1.705)	0.949	—	—	0.954(0.569~1.099)	0.858	—	—
>4 vs. ≤2	1.114(0.558~2.221)	0.760	—	—	1.146(0.605~2.172)	0.675	—	—
手术切除范围								
扩大根治术 vs. 根治术	3.355(1.848~6.090)	<0.001	—	—	3.230(1.822~5.725)	<0.001	2.111(1.154~3.860)	0.015
二次术后病理切缘								
R ₁ vs. R ₀	3.720(1.348~10.265)	0.011	—	—	4.803(1.924~11.989)	0.001	—	—
N分期								
N1~2 vs. N0	3.713(2.231~6.180)	<0.001	—	—	3.337(2.050~5.434)	<0.001	—	—
肝侵犯								
是 vs. 否	2.303(1.202~4.412)	0.012	—	—	2.265(1.218~4.211)	0.010	—	—
神经浸润								
是 vs. 否	0.776(0.243~2.475)	0.668	—	—	0.428(0.105~1.747)	0.237	—	—
脉管癌栓								
是 vs. 否	1.797(0.563~5.736)	0.322	—	—	1.681(0.529~5.343)	0.379	—	—
是否早期复发								
是 vs. 否	24.684(13.826~44.067)	<0.001	29.558(14.250~61.311)	<0.001	—	—	—	—
病灶残留								
是 vs. 否	4.116(2.458~6.891)	<0.001	2.416(1.361~4.287)	0.003	3.135(1.963~5.007)	<0.001	2.571(1.547~4.273)	<0.001
辅助化疗								
是 vs. 否	0.501(0.247~0.957)	0.037	0.260(0.123~0.551)	<0.001	0.767(0.428~1.376)	0.374	—	—

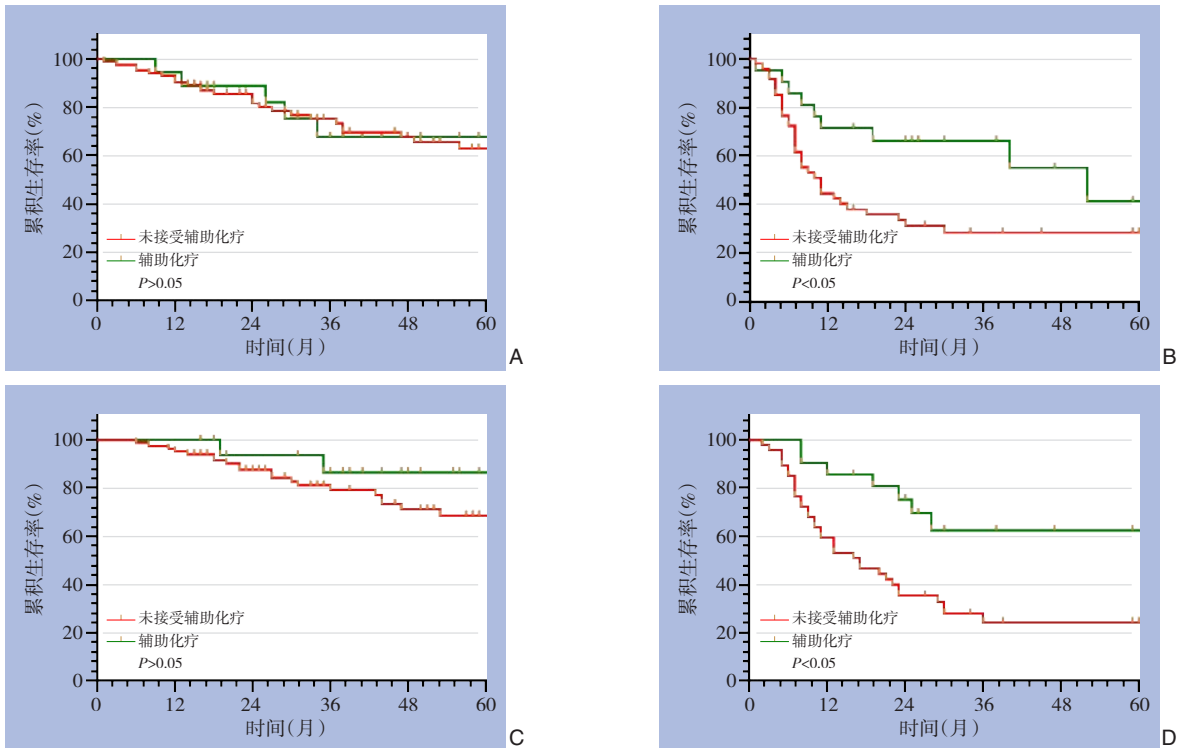


图 2 辅助化疗对有无病灶残留的 IGBC 患者术后预后的影响 A: 无病灶残留患者的 RFS 曲线; B: 无病灶残留患者的 OS 曲线; C: 病灶残留患者的 RFS 曲线; D: 病灶残留患者的 OS 曲线

Figure 2 The influence of adjuvant chemotherapy on postoperative prognosis of IGBC patients with and without residual lesions A: RFS curves for patients without residual lesions; B: OS curves for patients without residual lesions; C: RFS curves for patients with residual lesions; D: OS curves for patients with residual lesions

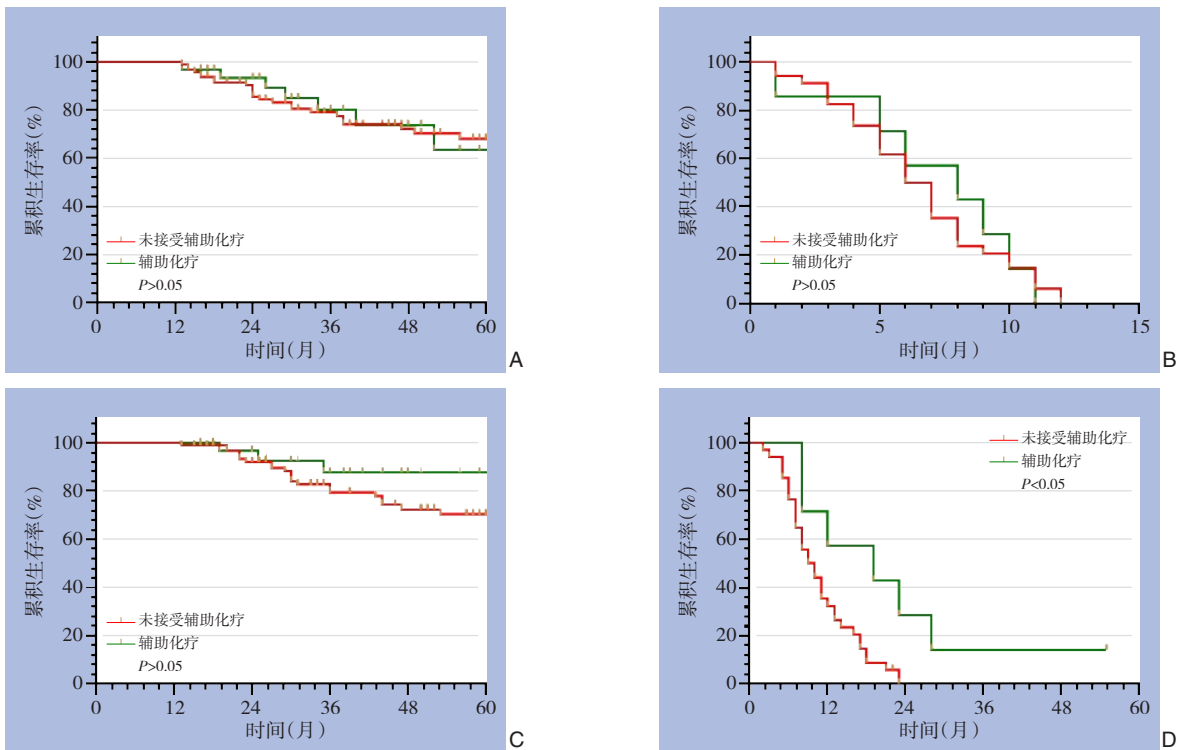


图 3 辅助化疗对是否早期复发的 IGBC 患者术后预后的影响 A: 非早期复发患者的 RFS 曲线; B: 非早期复发患者的 OS 曲线; C: 早期复发患者的 RFS 曲线; D: 早期复发患者的 OS 曲线

Figure 3 The influence of adjuvant chemotherapy on postoperative prognosis of IGBC patients with and without early recurrence A: RFS curves for non-early recurrence patients; B: OS curves for non-early recurrence patients; C: RFS curves for early recurrence patients; D: OS curves for early recurrence patients

3 讨论

随着腹腔镜胆囊切除术的广泛开展, IGBC 病例数量呈逐年增长的趋势。受医疗条件限制, 部分患者即使术中未发现为 IGBC, 也无法完成根治性手术, 这对胆囊癌术前精准评估提出更高的要求^[3]。近年来, 尽管更多的证据^[17-18]表明新辅助或辅助治疗可以使胆囊癌患者获益, 但毋庸置疑, IGBC 二次根治手术切除仍是治疗过程中的关键环节, 能够有效改善患者预后^[19]。本研究结果发现, IGBC 患者二次术后中位 RFS 时间及 OS 时间分别为 73.0 个月与 85.0 个月, 5 年 RFS 率及 OS 率分别为 48.3%、51.7%, 预后明显优于 Fuks 等^[20]报告的 IGBC 二次术后的 5 年 OS 率 41%。近期, 四川大学华西医院程南生教授团队^[21]报道 IGBC 二次术后中位 OS 时间为 74.52 个月, 5 年 OS 率高达 74.7%。因此, IGBC 规范的二次手术治疗对于患者预后改善十分重要。

研究^[6-7]表明, 早期复发是进展期胆囊癌患者不良预后的重要原因, 早期复发患者的 OS 时间明显差于非早期复发者。本研究发现, IGBC 早期复发患者中位 OS 时间仅为 10 个月, 明显差于非早期复发者, 多变量分析发现, 早期复发是患者预后不良的独立危险因素。因此, 重视识别 IGBC 早期复发对制定患者综合诊疗策略具有重要参考价值。本研究还发现, 初次术后 T 分期、病理分化程度、初次胆囊管切缘状态、肿瘤标志物、手术切除范围、N 分期、肝侵犯、二次手术切缘及病灶残留等是影响 IGBC 术后早期复发及预后的影响因素, 与既往研究^[6-7, 22-23]报道一致。

对于 IGBC 二次手术治疗方案主要取决于初次手术病理 T 分期。遗憾的是, 初次手术仅行单纯的胆囊切除并不能获得准确的 T 分期, 从而限制综合治疗方案的制定^[24]。本组病例中, 初次胆囊切除术后 T1b 期 53 例 (31.2%)、T2 期 19 例 (11.2%)、T3 期 98 例 (57.6%), 二次术后 T1b 期 42 例 (24.7%)、T2 期 14 例 (8.2%)、T3 期 110 例 (64.7%)、T4 期 4 例 (2.4%), 上述结果表明, 初次术后 T 分期与患者二次术后 T 分期存在一定出入, T3 期及以上患者比例较高, IGBC 不等同于早期胆囊癌。因此, 二次术前准确的 T 分期评估对于制定 IGBC 综合治疗方案尤为重要。有学者^[2]提出, 将 T3 期及以上患者纳入 IGBC 范畴, 容易延误根治手术及辅助化疗时机, 导致初次手术创面出现短期复发并加速

淋巴及血液转移的进程, 是患者不良预后的重要因素, 这显示出 IGBC 规范诊断命名的重要性及临床价值。

病灶残留是指二次术后病理标本中胆囊邻近脏器、脂肪组织、结缔组织及淋巴结等经病理检查发现癌细胞, 其能够较好地兼顾肿瘤局部浸润、淋巴结状态及肿瘤生物学行为等特征, 从而为 IGBC 的治疗方案选择提供参考。Ramos 等^[14]通过回顾性分析 59 例 IGBC 患者的临床病理资料发现, 30 例 (50.8%) 的患者存在病灶残留, 即使二次手术实现 R₀ 切除仍预后不良。本研究发现, 病灶残留是 IGBC 早期复发及预后的独立危险因素, 本组 68 例 (40.0%) IGBC 患者合并病灶残留, 随着 T 分期的增加, 病灶残留比例亦升高, 其中 4 例患者为 T1b 期。因此, 病灶残留指标亦为 T1b 期行根治性切除术的必要性评估提供依据^[25]。

在二次手术时间窗方面, 目前推荐的二次手术最佳时期为胆囊切除术后 4~8 周^[26]。张宝华教授团队^[27]发现, 2 周内二次手术预后优于 >2~4 周以及 >4 周者, 这表明二次手术最佳时期仍需进一步研究。本研究结果显示, 二次手术时间间隔并非患者早期复发及不良预后的影响因素, 但笔者团队^[28]既往发现, 病灶残留患者二次手术时间在初次胆囊切除 4 周内可明显改善预后, 无病灶残留患者预后与二次手术时间无关。近年来新辅助化疗理念在胆囊癌综合治疗中的应用越来越受到重视, 病灶残留的患者新辅助治疗周期延长了二次手术时间窗, 但其对于患者预后的影响仍需进一步研究, 从而为患者个体化治疗提供依据。

胆囊癌的辅助治疗目前缺乏统一标准, 仍存在一定争议, 如何筛选出辅助化疗潜在获益的胆囊癌患者仍是胆道外科医生关注热点及难点, 适应证主要包括 T2 期以上、淋巴结阳性或 R₁ 切除或合并神经浸润或脉管侵犯等不良预后病理特征者^[29-30]。本研究中, 26 例患者接受 GS 方案, 5 例接受 GEMOX 方案, 3 例接受 GP 方案, 3 例接受 AG 方案, 2 例接受 SOX 方案, 无严重不良反应发生, 预后多变量分析显示, 辅助化疗是患者 OS 时间的独立保护性因素。分层分析发现, 辅助化疗可以改善病灶残留患者预后, 亦可以延长早期复发患者术后 OS 时间。Xiang 等^[31]也发现辅助化疗可以改善合并有病灶残留的高复发风险的 IGBC 患者的 OS。因此, 对于病灶残留患者可以在二次术后行辅助化疗以降低早期复发风险, 延长 OS 时间。

本研究初步发现,病理分化程度、CA19-9及病灶残留与IGBC二次术后早期复发独立相关,术后辅助化疗可以有效改善病灶残留及早期复发患者的预后,但仍存在以下不足:(1)本研究纳入大多数患者为基层医院的转诊患者,初次胆囊切除术中是否完整切除、有无胆汁漏等,病理诊断水平差异及报告不规范等可能造成研究偏倚;(2)本研究为单中心回顾性研究,辅助化疗样本量相对较小,仍需多中心、大样本、前瞻性研究进一步评估辅助化疗对于早期复发患者预后的有效性及安全性;(3)辅助化疗方案及周期不同可能是影响辅助化疗有效性的潜在因素。

综上所述,病灶残留是IGBC早期复发及预后的独立危险因素,辅助化疗可以改善早期复发患者OS;在有病灶残留的患者中,接受辅助化疗可有助于改善患者RFS及OS。规范IGBC的管理,详细记录初次胆囊切除术中情况,二次手术前进行病理组织标本会诊,明确初次术后肿瘤T分期、肿瘤分化程度、手术切缘、肿瘤细胞类型、有无神经浸润及脉管癌栓等重要病理特征,将为患者综合治疗决策制定提供参考依据,有效改善患者的预后。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李起、耿智敏设计了这项研究并进行了数据分析、图表绘制和写作;刘恒超、李孟柯、高琦负责数据采集;陈晨、张东、耿智敏负责文章审阅。

参考文献

- [1] Coimbra F, Torres O, Alikhanov R, et al. Brazilian consensus on incidental gallbladder carcinoma[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2020, 33(1): e1496. doi: 10.1590/0102-672020190001e1496.
- [2] 周迪,翁明哲,全志伟.“意外胆囊癌”不规范诊断命名的纠正和预防策略[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(7):490-493. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200302-00174.
Zhou D, Weng MZ, Quan ZW. Nomenclature correction of "incidental gallbladder cancer" and its prevention strategies[J]. *Chinese Journal of Surgery* 2020, 58(7): 490-493. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200302-00174.
- [3] Di Mauro D, Orabi A, Myintmo A, et al. Routine examination of gallbladder specimens after cholecystectomy: a single-centre analysis of the incidence, clinical and histopathological aspects of incidental gallbladder carcinoma[J]. *Discov Oncol*, 2021, 12(1):4. doi: 10.1007/s12672-021-00399-5.
- [4] Altioik M, Özdemir HG, Kurt F, et al. Incidental gallbladder cancer: a retrospective clinical study of 40 cases[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2022, 102(4):185-192. doi: 10.4174/ast.2022.102.4.185.
- [5] 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.ijsu.2022.106234.
- [6] Shimizu Y, Ashida R, Sugiura T, et al. Early recurrence in resected gallbladder carcinoma: clinical impact and its preoperative predictive score[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(9):5447-5457. doi: 10.1245/s10434-022-11937-y.
- [7] Sahara K, Tsilimigras DI, Kikuchi Y, et al. Defining and predicting early recurrence after resection for gallbladder cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(1):417-425. doi: 10.1245/s10434-020-09108-y.
- [8] Kim WS, Choi DW, You DD, et al. Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the efficacy of adjuvant therapy after radical resection for gallbladder carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(4):679-687. doi: 10.1007/s11605-009-1140-z.
- [9] Margonis GA, Gani F, Buettner S, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gallbladder cancer: a multi-institution analysis from the US Extra-hepatic Biliary Malignancy Consortium[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(11):872-878. doi: 10.1016/j.hpb.2016.05.016.
- [10] Li Q, Zhang J, Chen C, et al. A nomogram model to predict early recurrence of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma for adjuvant chemotherapy guidance: a multi-institutional analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:896764. doi: 10.3389/fonc.2022.896764.
- [11] Zhao J, Zhang W, Zhang J, et al. Independent risk factors of early recurrence after curative resection for perihilar cholangiocarcinoma: adjuvant chemotherapy may be beneficial in early recurrence subgroup[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:13111-13123. doi: 10.2147/CMAR.S289094.
- [12] Seelen LWF, Floortje van Oosten A, Brada LJH, et al. Early recurrence after resection of locally advanced pancreatic cancer following induction therapy: an international multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(1): 118-126. doi: 10.1097/SLA.0000000000005666.
- [13] 朱磊,李姗姗,顾洪柱,等.胰腺导管腺癌术后早期复发的危险因素及新辅助化疗与术后辅助化疗的应用价值分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(9):1084-1090. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.008.
Zhu L, Li SS, Gu HZ, et al. Analysis of risk factors for early postoperative recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma and application value of neoadjuvant chemotherapy and postoperative adjuvant chemotherapy[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(9):1084-1090. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.008.
- [14] Ramos E, Lluís N, Llado L, et al. Prognostic value and risk stratification of residual disease in patients with incidental gallbladder cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 18. doi: 10.1186/s12957-020-1794-2.
- [15] 耿智敏,汤朝晖.2018年NCCN指南新版胆囊癌诊治进展述评[J]. *西部医学*, 2018, 30(7):937-942. doi: 10.3969/j.issn.1672-

- 3511.2018.07.001.
Geng ZM, Tang ZH. The development on diagnosis and management of gallbladder cancer: focus on the update of NCCN guideline in 2018[J]. Medical Journal of West China, 2018, 30(7): 937-942. doi: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.07.001.
- [16] Li Q, Li N, Gao Q, et al. The clinical impact of early recurrence and its recurrence patterns in patients with gallbladder carcinoma after radical resection[J]. Eur J Surg Oncol, 2023. doi: 10.1016/j.ejso.2023.06.011. [Online ahead of print]
- [17] Li Q, Liu HC, Gao Q, et al. Textbook outcome in gallbladder carcinoma after curative-intent resection: a 10-year retrospective single-center study[J]. Chin Med J (Engl), 2023. doi: 10.1097/CM9.0000000000002695. [Online ahead of print]
- [18] de Savornin Lohman E, Belkouz A, Nuliyalu U, et al. Adjuvant treatment for the elderly patient with resected gallbladder cancer: a SEER-Medicare analysis[J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(6): 3227-3239. doi: 10.21037/jgo-22-348.
- [19] de Savornin Lohman EAJ, van der Geest LG, de Bitter TJJ, et al. Re-resection in incidental gallbladder cancer: survival and the incidence of residual disease[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(4): 1132-1142. doi: 10.1245/s10434-019-08074-4.
- [20] Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group[J]. World J Surg, 2011, 35(8):1887-1897. doi: 10.1007/s00268-011-1134-3.
- [21] Jin YW, Ma WJ, Gao W, et al. Laparoscopic versus open oncological extended re-resection for incidental gallbladder adenocarcinoma: we can do more than T1/2[J]. Surg Endosc, 2023, 37(5):3642-3656. doi: 10.1007/s00464-022-09839-x.
- [22] 程杨, 陈小彬, 魏志鸿, 等. 术前淋巴细胞与C反应蛋白比值在预测胆囊癌术后复发中的应用及其临床价值[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(2): 190-199. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004.
Cheng Y, Chen XB, Wei ZH, et al. Application of preoperative lymphocyte to C-reactive protein ratio in predicting postoperative recurrence of gallbladder cancer and its clinical value[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2023, 32(2): 190-199. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004.
- [23] 张铃福, 侯纯升, 徐智, 等. 腹腔镜胆囊切除术中或术后意外胆囊癌腹腔镜手术治疗: 单中心10年回顾性分析[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(4): 277-281. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.04.007.
Zhang LF, Hou CS, Xu Z, et al. Laparoscopic treatment for incidental gallbladder cancer: a retrospective 10 years study from a single institution[J]. Chinese Journal of Surgery, 2019, 57(4):277-281. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.04.007.
- [24] Chatelain D, Fuks D, Farges O, et al. Pathology report assessment of incidental gallbladder carcinoma diagnosed from cholecystectomy specimens: results of a French multicentre survey[J]. Dig Liver Dis, 2013, 45(12):1056-1060. doi: 10.1016/j.dld.2013.07.004.
- [25] 巩鹏, 刘鹏, 张贤彬, 等. 意外胆囊癌诊断与治疗的多中心回顾性研究(附223例报告)[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(3):252-256. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.03.008.
Gong P, Liu P, Zhang XB, et al. Diagnosis and treatment of unexpected gallbladder carcinoma: a multicenter retrospective study (a report of 223 cases) [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2018, 17(3): 252-256. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.03.008.
- [26] 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.
- [27] 杨新伟, 栗玉龙, 杜晶, 等. 术后意外胆囊癌再次手术时机探讨[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(2):119-123. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.02.008.
Yang XW, Li YL, Du J, et al. Timing of radical surgery in patients with postoperative incidentally discovered gallbladder cancer[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2020, 26(2): 119-123. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.02.008.
- [28] 孟强芳, 王林, 张瑞, 等. 胆囊术后意外胆囊癌的诊治分析[J]. 西部医学, 2018, 30(7): 966-970. doi: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.07.007.
Meng QL, Wang L, Zhang R, et al. Unsuspected gallbladder carcinoma discovered after cholecystectomy[J]. Medical Journal of West China, 2018, 30(7): 966-970. doi: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.07.007.
- [29] Engineer R, Patkar S, Lewis SC, et al. A phase III randomised clinical trial of perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCAGB): study protocol[J]. BMJ Open, 2019, 9(6): e028147. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028147.
- [30] Creasy JM, Goldman DA, Dudeja V, et al. Systemic chemotherapy combined with resection for locally advanced gallbladder carcinoma: surgical and survival outcomes[J]. J Am Coll Surg, 2017, 224(5):906-916. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.058.
- [31] Xiang JX, Zhang XF, Weber SM, et al. Identification of patients who may benefit the most from adjuvant chemotherapy following resection of incidental gallbladder carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2021, 123(4):978-985. doi: 10.1002/jso.26389.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李起, 刘恒超, 李孟柯, 等. 意外胆囊癌二次术后早期复发的危险因素及辅助化疗疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(8):1177-1186. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.006

Cite this article as: Li Q, Liu HC, Li MK, et al. Analysis of risk factors for early recurrence of incidental gallbladder cancer after second surgery and the efficacy of adjuvant chemotherapy[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(8): 1177-1186. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.006