



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.019
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3793.shtml

· 文献综述 ·

意外胆囊癌治疗的研究进展

董臣¹ 综述 江涛² 审校

(1. 天津市武清区人民医院 普通外科, 天津 301700; 2. 天津市人民医院 肝胆外科, 天津 300121)

摘要

意外胆囊癌 (IGBC) 是指因临床诊断为胆囊良性疾病而行胆囊切除术, 在术中或术后经病理检查确诊为恶变的胆囊癌。随着腹腔镜胆囊切除术的普及, 术中术后意外发现胆囊癌的病例明显增多, 同时对于 IGBC 的治疗也存在诸多争议。笔者对 IGBC 的治疗进展进行综述, 以供临床参考。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(2):236-239]

关键词

胆囊肿瘤 / 诊断; 意外胆囊癌 / 治疗; 综述文献
中图分类号: R735.8

Advances in treatment of incidental gallbladder cancer

DONG Chen¹, JIANG Tao²

(1. Department of General Surgery, Tianjin Wuqing People's Hospital, Tianjin 301700, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China)

Corresponding author: JIANG Tao, Email: jiangtao4939@gmail.com

ABSTRACT

Incidental gallbladder cancer (IGBC) is defined as the gallbladder cancer (GBC) diagnosed during or after cholecystectomy for clinically considered as benign gallbladder disease. Patients with gallbladder carcinoma found during or after operation have increased with the wide use of laparoscopic cholecystectomy, and meanwhile, there is still much controversy about the treatment of IGBC. In this paper, the authors address the advances in IGBC treatment, so as to provide information for clinical practice. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(2):236-239]

KEYWORDS

Gallbladder Neoplasms/diag; Incidental Gallbladder Carcinoma/therapy; Review
CLC number: R735.8

胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC) 位于消化道恶性肿瘤发生率第 5 位, 胆道系统发生率第 1 位, 并具有发病隐匿, 易于复发及转移, 预后差的特点^[1]。胆囊癌的流行情况存在地理差异, 近年来我国胆囊癌发病率有上升趋势。有研究^[2]显示胆囊癌中 69%~100% 的患者同时合并胆石, 同时, 胆石症患者中胆囊癌的发生率约为 4.5%~14%。

由于技术普及以及便捷经济等优势, 超声诊断成为世界范围内胆囊疾病的重要检查方法。目前胆囊切除术 (开腹 / 腹腔镜) 仍是治疗胆石症等胆囊良性疾病的最常见的治疗手段。随着接受胆囊切除术患者数量的逐步增多, 发现意外胆囊癌 (incidental gallbladder cancer, IGBC) 的病例也呈上升趋势。意外胆囊癌是指因胆石症、胆囊炎等胆囊良性疾疾病而接受胆囊切除术并在术中术后组织病理学检查证实为恶变的胆囊癌。有文献报道接受胆囊切除术 (包括开腹及腹腔镜) 的病例中约有 0.2%~2.9% 的患者术中或术后组织病理学检查发现意外胆囊

收稿日期: 2013-11-20; 修订日期: 2014-01-24。

作者简介: 董臣, 天津市武清区人民医院住院医师, 主要从事胃肠外科及肝胆外科方面的研究。

通信作者: 江涛, Email: jiangtao4939@gmail.com

癌,而所有胆囊癌的病例中27%~41%为意外胆囊癌。绝大部分术前评估为良性病变的意外胆囊癌病例属T₁和T₂期的早期胆囊癌^[3]。

1 胆石症与胆囊癌

存在胆石者较无胆石者发生胆囊癌的风险高2~24倍。胆石症与胆囊癌具有相同的风险因素,如女性、高龄、多次妊娠以及肥胖等。胆石直径与胆囊癌的发生呈正相关,胆石直径2~2.9 cm的患者是胆石直径≤1 cm患者发生癌变风险的2.4倍,而≥3 cm的患者是后者癌变风险的10.1倍^[4]。胆囊癌与胆石数目的关系尚未明确。目前主流的理论认为,胆囊癌的发生与胆石导致的胆囊内炎症状态的强度相关,并遵循由化生到不典型增生再发展为恶变的规律。慢性胆囊炎和胆石症的患者右上腹疼痛由间断发作加重为持续发作,应警惕胆囊癌。

2 腹腔镜胆囊切除术以及穿刺部位种植

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)是目前治疗胆石症胆囊炎等胆囊良性疾病的最常用的术式。接受LC术的胆囊癌患者发生腹膜转移及穿刺部位种植的风险较高。据不同文献报道意外胆囊癌LC术后发生穿刺部位种植率为0~40%^[5]。造成上述情况的原因可能与胆囊穿孔、胆汁溢出、标本取出不规范以及气腹过程中的理化因子刺激等有关。Goetze等^[6]的研究表明LC术后6个月约有17.1%的胆囊癌患者发生穿刺部位复发。一项接受腹腔镜胆囊切除同时加做穿刺部位切除患者的回顾性研究^[7]表明,T₂及T₃分期的患者术后19%发生穿刺部位种植,与此同时,77%的穿刺部位转移的病例术后发生腹膜转移,而穿刺部位阴性者发生率为34%。由此可见,腹膜转移的发生与穿刺部位是否受侵有关。

3 意外胆囊癌的治疗

手术切除仍是唯一可能根治胆囊癌的治疗方法。根治性胆囊切除术是治疗胆囊癌的标准术式,只有10%~30%的胆囊癌患者发现时能接受根治手

术。目前认为包括意外胆囊癌在内的胆囊癌患者治疗方法的选择主要根据肿瘤的T分期,也就是肿瘤对胆囊壁侵犯深度^[8]。根治性胆囊切除术(又称扩大的胆囊切除术)的切除范围包括整个胆囊、相应胆囊床2 cm或是更大范围肝组织以及肝门部、肝胃韧带、十二指肠后、胰周以及腹腔干周围淋巴结。有学者主张加做胆管切除以利淋巴结廓清,但此术式可增加术后并发症发生风险。当意外胆囊癌胆管切缘病理回报为阳性时才建议行胆总管切除及胆肠吻合。对于胆囊癌肝切除的范围目前仍有争议,从无需肝切除、肝段切除、肝右叶切除到肝三段切除都有支持者。如果首次手术是腹腔镜胆囊切除术,再次手术时应将所有穿刺部位行足够范围切除而避免穿刺部位种植^[9]。

根据治疗指南,意外胆囊癌患者可分为如下两个临床组别:(1)术前评估为良性疾病而行腹腔镜或开腹胆囊切除术,术中发现的胆囊癌;(2)因胆囊良性病变行单纯胆囊切除术,术后组织病理学检查发现的胆囊癌。

3.1 术中发现意外胆囊癌的治疗

因缺乏特异性的症状、体征及确切的影像学改变,术前诊断早期胆囊癌是非常困难的。如果超声检查发现肿块型病变、息肉直径>10 mm、病变部位或弥漫胆囊壁不规则增厚、充满型结实伴胆囊壁钙化就应警惕胆囊癌可能^[10]。当患者具备不典型临床表现及影像学发现以及胆囊分离困难等情况时,术者应高度警惕胆囊癌可能。若正进行腹腔镜胆囊切除术,应进行详细探查胆囊周围及肝门区情况,甚至应用腹腔镜超声探明肿瘤侵犯情况,必要时立刻中转开腹手术。手术结束前应完全取出并解剖胆囊仔细检查,明确有无可疑病变,必要时行术中冷冻病理检查明确病变性质及侵犯深度,一旦确诊为胆囊癌,应根据结果进行根治性切除术。若患者病情不能耐受根治性手术,应在单纯胆囊切除术基础上限期进行根治手术。

3.2 术后发现意外胆囊癌的治疗

患者考虑存在意外胆囊癌风险较高时应在术后进行全胆囊的组织病理学检查,明确肿瘤T分期。组织病理学报告中应详细记录肿瘤的分级、位置(肝脏侧/腹腔侧)、淋巴结、血管、周围神经侵犯以及胆囊管切缘情况等信息,上述信息对于评估肿瘤分期、决定进一步手术方式有重要意义。

患者的临床体格检查应包括一般情况、有无贫血、黄疸、营养状况、左侧锁骨上淋巴结、肝脏是否增大、腹部肿块、手术切口有无种植等情况，并检测肝脏功能。三期增强 CT 检查及腹部磁共振等检查有助于探明残余病变，明确转移情况并评估可切除性。有文献报道多排 CT 对于评估局部病变范围及预测可切除性的准确度约为 85%^[11]。PET-CT 因多种原因不能作为胆囊癌的常规影像学检查，但期对于发现潜在转移、局部淋巴结侵犯、腹腔转移及术后残余病灶有重要作用^[12]。目前仍没有对于 PET-CT/MRI/CT 对于胆囊癌诊断及分期评估的前瞻性对照的研究，有待进一步研究明确其在胆囊癌诊断及术前评估的价值。现有文献^[13]表明血清 CEA 和 CA19-9 的水平对于意外胆囊癌术后残余病灶的诊断并无指导作用。

对于处于 pT_{is} 及 pT_{1a} 期的患者而言，肿瘤侵犯深度仅限于黏膜层并且胆囊管切缘为阴性，此类患者发生淋巴结侵犯的发生率约为 0~2.5%，单纯胆囊切除术即可以达到根治目的。文献报道 pT_{is} 及 pT_{1a} 患者单纯胆囊切除术后 5 年生存率接近 100%。若患者胆囊管切缘有肿瘤侵犯，则需再次手术切除受侵胆管。侵犯肌层的 pT_{1b} 期及更为晚期患者需再次手术，行根治性切除或扩大的根治性切除。pT_{1b} 期患者发生淋巴转移的风险可达 16%^[9]。目前对于 T_{1b} 期的意外胆囊癌患者的治疗仍存在争议。有部分学者认为 T_{1b} 期患者单纯胆囊切除术已达到治疗目的并拥有约 87% 的 10 年生存率，同时有研究指出 T_{1b} 期患者行根治性切除术较单纯胆囊切除术有更高的生存率。一项德国的意外胆囊癌的研究表明根治性切除较单纯胆囊切除，患者的 5 年生存率由 40% 提高至 72%^[6]。对于 T_{1b} 期患者大多数学者还是倾向于根治性手术。

对于 pT₂ 分期的患者应行包括切除 IVB、V 段肝脏及淋巴结清扫的根治性手术。因胆囊床一侧的胆囊壁没有浆膜层覆盖，肿瘤侵犯肌层后易侵及肝脏组织，所以对于 pT₂ 期患者 IVB、V 段肝切除是必须的。有报道称 pT₂、T₃、T₄ 分期的淋巴结转移发生率分别为 39%~54%、62%、69%。40%~76% 的 pT₂ 患者再次手术时发现肿瘤残余灶。T₂ 分期患者根治性胆囊切除术较单纯胆囊切除术 5 年生存率可由 20% 提升至 70%^[10]。结肠、十二指肠等周围器官的累及不是再次根治手术的禁忌证。有少量文

献报道联合扩大肝脏切除范围及胰十二指肠切除术的根治性切除对于患者生存率有益，同时具有较高的并发症及病死率。评估再次手术不可切除的 T₃、T₄ 患者若一般情况平稳应予行姑息性化疗。吉西他滨和顺铂在进展期胆囊癌姑息性化疗中已表现出生存获益^[13]。因肿瘤累及十二指肠造成消化道梗阻可行姑息性胃空肠造瘘术。黄疸患者可行内镜下支架置入引流胆汁减轻黄疸。

目前对于再次手术的时机尚未明确指南可依，但目前一致认为再次根治性手术应尽早实施。通常的意外胆囊癌再次手术多在第 1 次单纯胆囊切除术后 1~3 个月后进行。

胆囊癌是消化外科及肝胆外科常见恶性肿瘤。随着超声、CT 等影像诊断技术的普及，以及胆囊切除术特别是腹腔镜胆囊切除术的普遍展开，全球范围内发现意外胆囊癌呈明显上升趋势。胆囊管切缘阴性的 T_{is} 及 T_{1a} 分期患者单纯胆囊切除已经足够。T_{1b} 及晚期患者行再次根治手术已被广泛接受。如果首次手术为 LC 应于再次手术时切除穿刺部位避免穿刺部位种植转移发生。T_{1b} 及晚期的患者接受根治性手术较单纯胆囊切除术拥有更高生存率。一期根治手术与二期根治手术生存率相当，对于再次手术的时机选择尚有争议。新辅助化疗对于胆囊癌的受益仍有待进一步研究。吉西他滨和顺铂化疗对于胆囊癌患者生存期有益。胆石症及胆囊息肉等病变行胆囊切除术时术者应警惕意外胆囊癌可能，尤其是在胆囊癌高发地区及遇到不典型病例时。

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
- [2] Alexander S, Lemmens VE, Houterman S, et al. Gallbladder cancer, a vanishing disease?[J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(10):1705-1709.
- [3] Shrikhande SV, Barreto SG, Singh S, et al. Cholelithiasis in gallbladder cancer: coincidence, cofactor, or cause?[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(6):514-519.
- [4] Shukla PJ, Neve R, Barreto SG, et al. A new scoring system for gallbladder cancer (aiding treatment algorithm): an analysis of 335 patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(11):3132-3137.

- [5] Shrikhande SV, Barreto SG. Surgery for gallbladder cancer: the need to generate greater evidence[J]. World J Gastrointest Surg, 2009, 1(1):26-29.
- [6] Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry[J]. Surg Endosc, 2008, 22(11):2462-2465.
- [7] Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer?[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(2):409-417.
- [8] Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16):1934-1940.
- [9] Lee SE, Jang JY, Lim CS, et al. Systematic review on the surgical treatment for T₁ gallbladder cancer[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(2):174-180.
- [10] Shirai Y, Wakai T, Sakata J, et al. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extent, technical details, and patient outcomes[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(22):2775-2783.
- [11] Furlan A, Ferris JV, Hosseinzadeh K, et al. Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191(5):1440-1447.
- [12] Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer[J]. J Am Coll Surg, 2008, 206(1):57-65.
- [13] Glazer E, Liu P, Abdalla E, et al. Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins[J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16(9):1666-1671.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:董臣,江涛.意外胆囊癌治疗的研究进展[J].中国普通外科杂志,2014,23(2):236-239. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.019

Cite this article as: DONG C, JIANG T. Advances in treatment of incidental gallbladder cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(2):236-239. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.019

欢迎浏览我刊姊妹刊《Gland Surgery》网站

由中国普通外科杂志社、楠西医药科技(杭州)有限公司联合主办的《Gland Surgery》(Print ISSN 2227-684X; Online ISSN 2227-8575)(季刊)于2012年4月正式创刊、出版并向国内外公开发行;欢迎普通外科同仁登录 <http://www.glandsurgery.org> 浏览交流。

《Gland Surgery》是我刊姊妹刊,主要发表腺体外科转化研究领域中的新成果和新发现等方面的文章,并提供腺体外科中诊断、预防以及临床调查中最新实用性资讯。其关注的领域包括:腺体疾病(胸、甲状腺、消化腺等)相关的多科性治疗、生物标记、成像、生物学、病理学以及技术进步的案例,同时还介绍一些关联领域,如营养学、公共卫生、人类遗传学、基础医学、教育学、社会学以及护理学等。本杂志的目标是为介绍腺体疾病及相关各领域的原创研究类文章和评论性文章的传播提供探讨的媒介。这是一本国际同行评议性杂志,聚焦腺体外科这一飞速发展领域中的前沿成果,同时提供腺体疾病诊断、预防和治疗最新实用性资讯。腺体外科杂志以其杰出的编委团队为特色,汇集了一大批在腺体疾病治疗和研究方面经验丰富的专家。我们将借助编委会成员丰富和多样化的经验使广泛的腺体疾病研究不断进步。

欢迎业内人士投稿,并一如既往地关心支持我们。我们相信在不久的将来,《Gland Surgery》一定会在国际范围产生学术影响,成为外科学术期刊领域一颗耀眼的新星。

中国普通外科杂志编辑部