

胆囊癌的治疗现状

马 伟 李 军 魏云巍

摘 要 胆囊癌是一种罕见的并且高度恶性的肿瘤,它是胆管系统最常见的恶性肿瘤,也是恶性程度最高,中位生存时间最短的胆管系统肿瘤。胆囊癌在胃肠道肿瘤中发生率居第 5 位。近年来其发生率呈上升趋势。虽然胆囊癌的发生率低于其他癌症,但却是致死率非常高的恶性肿瘤。在世界范围内,胆囊癌患者的中位生存期 <1 年,5 年生存率 <15%。胆囊癌的特点是局部浸润,广泛的区域淋巴结转移,血管侵犯和远处转移。原发性胆囊癌的首选治疗方式是手术治疗,早期胆囊癌患者手术治疗可以取得满意的效果,进展期胆囊癌行根治性手术有助于患者生存率的提高。

关键词 胆囊癌 超声内镜(EUS) 肝胰十二指肠切除术(HPD) 辅助治疗

中图分类号 R735 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.050

一、流行病学

在全世界范围内胆囊癌的发生率存在很大的差异,根据不同地区的流行病学统计,在所有接受胆囊切除的患者中,约有 0.1%~6.0% 的患者在术中或术后被诊断为胆囊癌。发生率最高的地区是印度、亚洲、东欧和南美洲^[1~4]。在最近的一份关于胆囊癌的世界流行病学报告里,在胆囊癌发生率最高的地区智利,胆囊癌是女性最常见的致死性肿瘤^[5]。在胆囊癌的另一个高发区日本,胆囊癌占女性致死性肿瘤的 3.5%,这个数据在男性是 1.25%^[6]。北美洲是胆囊癌的低发区,在那里胆囊癌每年的发生率为(1~2)/100000。然而美国本土居民特别是西南部和从高发区迁移过来的居民发生胆囊癌的概率依然很大。在不同的地区,影响胆囊癌发展的因素和对胆囊癌临床表现的描述不同^[7,8]。国内很多研究者认为胆囊结石可能是诱发胆囊癌的重要因素之一。胆囊结石患者患胆囊癌的高危因素包括以下几点:①女性;②年龄>55 岁;③慢性结石性胆囊炎病史>10 年;④腹痛在 1 年内多次发作,或腹痛由间断性转为持续性;⑤影像学检查提示胆囊萎缩,胆囊壁增厚或胆囊内形态异常;⑥胆囊结石直径较大;⑦陶瓷样胆囊。因此对于存在上述高危因素的胆囊结石患者,应积极采取胆囊切除术,以防止胆囊癌的发生。然而国外相关报道称,尽管胆囊癌患者通常合并有胆囊结石,并且胆囊结石似乎在胆囊癌的演变中扮演了重要的角色,但是否存在某种必然关系尚未被定义^[9]。

二、诊 断

原发性胆囊癌的起病隐匿,易与胆囊结石,胆囊息肉,胆囊炎等良性胆囊病变相混淆,当出现上腹痛、食欲不振、黄疸、体重减轻等临床表现时多属中晚期,手术切除率低,术后 5 年生存率不到 5%。胆囊癌早期缺乏特征性的症状及体征,诊断困难,早期诊断率仅为 19.1%。但早期胆囊癌手术预后较好,5 年生存率可达 100%。因此,提高胆囊癌早诊率是提高胆囊癌诊治水平的关键。各种影像学检查中,超声检查的诊断率最高,并以简便无创和可重复性而成为胆囊癌检查的首选。其主要特点是可准确探及胆囊癌病灶的动脉血流,并根据其血流速度鉴别良恶性。其他影像学检查,如电脑断层扫描(CT)和磁共振胆胰管造影(MRCP)尽管在术前全面评估病变范围上存在局限性,但作为重要的非侵入性操作常用于评估分期和决定术式。经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)或经皮肝穿刺胆管造影(PTC)可用于缓解胆管梗阻,或者通过刷取病变组织做病理学检查。

肿瘤标志物 CA19-9、CA125 和 CEA 因其敏感度不够,且易受胆管良性病变干扰,使其对胆囊癌诊断的临床意义不大^[10]。超声内镜(EUS)不仅可以直接取病理组织做病理化验明确病变性质,还可以根据淋巴结血管受侵犯与否为肿瘤的分期提供帮助。超声内镜及超声内镜引导下细针穿刺活检可避免胃肠道积气干扰,对病灶检查更细微^[11]。其分辨力高,成像清晰,可显示胆囊壁的 3 层结构,对胆囊癌早期微小病变的确诊和良恶性鉴别诊断以及区域淋巴结有无转移更具有优势,并可判断癌组织浸润程度有望成为今后胆囊癌检查的有力手段之一。术前评

估应包括身体评估和成像学研究(包括胸腹部 CT, 有条件的患者可以行 PET-CT 检查)。术后随访包括术后每 4~6 个月行 CT、核磁, 或 PET-CT 检查。对于行胆囊切除术偶然发现的胆囊癌病例, 一定要检查其标本以便明确分期, 根据分期结果筛选出那些需要进一步手术的病例, 做进一步扩大根治。

三、治 疗

1. 手术治疗: (1) 单纯胆囊切除术: 适用于病变局限于黏膜层和固有肌层且无淋巴结转移的早期胆囊癌患者, 统计资料显示, 早期胆囊癌仅行单纯胆囊切除, 其 5 年生存率也可达 95% 以上, 因此传统认为对于早期胆囊癌行单纯胆囊切除术也可达到治疗目的。但近年来越来越多的研究者认识到胆囊壁淋巴管丰富, 胆囊癌可较早出现淋巴结或肝转移, 因此, 目前普遍认可的看法是, 术前诊断为胆囊癌的患者应做标准胆囊癌根治术, 对于术后意外发现的胆囊癌患者, 如为 T_1 期可不必要行再次手术, 如为 T_2 期应再次手术, 行区域淋巴结清扫并做肝楔形切除。相关文献报道称, T_2 期胆囊癌首次手术行根治性切除与再次手术行根治性治疗都可以达到很好的预后。(2) 胆囊癌标准根治术: 需完整切除胆囊, 肝门区及肝十二指肠韧带骨骼化清扫, 楔形切除胆囊床深 2cm 以上的肝组织。大部分观点认为 T_{1b} 胆囊癌需切除肝 IVb、V 段 2cm 以上的肝组织, 连同淋巴结清扫, 其 5 年生存率也可在 95% 左右^[12]。对于 T_2 期患者, 需行 IVb 段和 V 段肝脏切除, 同时进行肝门部淋巴结清扫, T_2 期胆囊癌患者行根治术预后较好。规范的肝切除和淋巴结清扫是提高胆囊癌治疗效果的关键。(3) 胆囊癌扩大根治术: III 期胆囊癌预后较差, 欧洲多中心数据显示 T_3 和 T_4 期患者相应的平均生存期分别为 8 个月和 2 个月, 中位生存期分别为 6 个月和 3 个月^[13]。这类患者常需采用胆囊癌大根治性切除。包括肝段规则切除, 左、右半肝切除, 肝三叶切除, 肝外胆管切除, 胰十二指肠切除术、相关血管切除和重建术, 扩大淋巴结清扫术, 联合其他受侵犯的脏器切除, 以及肝部分切除联合胰十二指肠切除术 (HPD)。曾有学者对侵及胃十二指肠、胰腺或胰头后淋巴结的进展期胆囊癌患者行 HPD, 5 年生存率达 29%, 其中部分行 R0 切除的患者, 其 5 年生存率达到了 50%^[14]。也有学者报道对晚期胆囊癌患者行 HPD 的 R0 切除, 其 5 年生存率达 52.7%^[15]。以上虽然病例不多, 但疗效令人鼓舞。HPD 由日本研究者在 1988 年首次报道, 近年来越来越受到中外研究者的重视。但因其

手术难度大, 围术期病死率高, 一直限制其在临床的普及应用。近年来随着对肝脏解剖认识的不断提高, 以及切肝器械和技术的逐渐成熟, 已经基本解决了肝脏外科出血的问题。对于肝大部切除术引起的出血和胰肠吻合口瘘增加的问题, 彭淑牖发明的彭氏多功能手术解剖器 POMD 和捆绑式胰肠吻合术很好地解决了这个问题。对于肝大部切除术后引起的肝衰竭, 有学者提出在术前行门静脉分支栓塞, 使健侧肝脏代偿性增大, 进而减少术后肝衰竭的风险。另外对于拟行 HPD 的患者必须严格掌握手术适应证, 一般认为除了对病变范围的准确把握外, 接受术 HPD 的患者其年龄应在 65 岁以内, 无其他并发症, 剩余正常肝组织至少应在 30% 以上等。(4) 姑息性治疗: 对于 IV 期患者, 因肿瘤已经存在远处转移, 手术旨在减轻痛苦, 提高患者生活质量。包括姑息切除、对症手术和剖腹探查活检术。

2. 放射治疗: 有研究证实对胆囊癌行局部放疗是有作用的。Mojica 等为证实放疗对胆囊癌患者的作用, 做了大样本回顾性分析, 结果证实放疗可以显著延长胆囊癌患者的中位生存时间, 尤其是对伴有淋巴结转移和局部浸润的胆囊癌患者益处更大, 但放疗对 I 期胆囊癌患者的作用不大^[16]。然而也有研究者认为, 因胆囊癌远处转移概率较高, 行局部放射治疗疗效可能欠佳。

3. 化学治疗: 目前关于化疗对胆囊癌患者疗效的机制尚未阐述清楚。关于胆囊癌化疗方案的报道较为混乱, 大多数报道容纳了胆囊癌和胆管癌, 且多为小样本或回顾性分析案例, 试验设计多为单药和联合用药对照试验, 因样本容量小, 试验分期不严格, 许多试验最终结果显示差异无统计学意义。目前研究较多的化疗药包括, 5-FU、铂类、吉西他滨、卡培他滨、阿霉素等药物。Cereda 等报道 PEGF 方案 (顺铂、表柔比星、吉西他滨、5-FU) 对 37 例胆管系统肿瘤行化疗治疗, 其缓解率、中位生存时间、生存率均好于以往的化疗方案。从现有的研究结果看, 胆囊癌化疗应以吉西他滨为主, 联合铂类、阿霉素等其他药物可能会取得更好的效果。

4. 靶向治疗: 胆囊癌的靶向治疗目前还只是起步阶段, 缺少成熟的靶向治疗药物可用于胆囊癌的靶向治疗。表皮生长因子受体 (EGFR) 被证明与胆囊癌的侵袭和进展有关, 而血管内皮生长因子受体 (VEGF) 则与胆囊癌的生长和淋巴转移关系密切, 二者均是胆囊癌预后不佳的标志物^[17,18]。K-ras 基因

突变已经被观测到频繁出现在胰胆管汇合处异常的患者身上。而这个异常汇合点在日本被认为是肿瘤发生的高危因素,但在与腺瘤相关胆囊癌病例中这个突变基因很少被识别^[19,20]。此外,TP53 基因上遗传物质频谱的不同已经在胆囊癌高发地区(日本,智利)被记录下来。目前发现与胆囊癌有关的特征性分子还包括 INK4a、HER-2 扩增等。

四、影响预后的因素

胆囊癌患者往往在发现时已属晚期,且较早出现远处转移,手术切除率低,多年来广大外科医生一直对胆囊癌的治疗持消极悲观的态度。对于胆囊癌的治疗,除了要做到早发现、早治疗,完整的肿瘤切除及彻底的淋巴结清扫是提高胆囊癌治疗效果的关键。近年来随着诊疗措施、手术技术的进步以及人们认识水平的提高,越来越多以往认为不能切除的胆囊癌病例得到完整切除术。特别是对淋巴结清扫必要性的认识,也极大地改善了胆囊癌患者的预后。

尽管就整体而言胆囊癌的预后有着相当的差异,但行根治性切除的患者其中位生存时间类似。多项分析结果证实,病变的范围是影响胆囊癌预后结果的独立因素。胆囊癌复发常表现为远处转移复发。单发肿瘤,无血管侵犯,R0 切除以及无淋巴结转移都与较好的预后有关。尽管以往资料显示近 75% 的患者在接受治疗时已丧失根治性切除的机会,但随着诊疗水平的提高,胆囊癌手术适应证逐步扩大。完整的切除是胆囊癌治疗的关键,并且是有治愈可能的,胆囊癌患者行手术切除术后其 5 年生存率为 15% ~ 50%,因此对于胆囊癌患者应争取切除肿物,并做彻底的淋巴结清扫。对于病变相对较晚的病例,如患者条件许可应尽可能做扩大根治术以改善预后。近年来随着人们对淋巴结清扫必要性的认识,胃癌患者术式由以往的胃大部切除术转变为以淋巴结清扫为重点的胃癌根治术后,胃癌患者的术后生存时间显著延长,相信在不久的将来,随着人们对胆囊癌认识的改观和胆囊癌手术的进步,胆囊癌患者的预后也会如胃癌一样得到极大改善。

参考文献

- 1 Zhu AX, Hong TS. Current management of gallbladder carcinoma [J]. *The Oncologist*, 2010, 15(2):168-181
- 2 Lee HK, Cho MS, Kim TH. Prognostic significance of muc4 expression in gallbladder carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10(27):224
- 3 Hueman M, Vollmer C, Pawlik T. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(8):2101-2115
- 4 Randi G, Malvezzi M, Levi F, *et al.* Epidemiology of biliary tract

- cancers: an update [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(1):146-159
- 5 Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome [J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 7(6):99-109
- 6 Ou YJ, Tang D, Kuang M, *et al.* Analysis of the clinicopathological features and prognosis of incidental gallbladder cancer [J]. *Chinese Journal of Clinicians*: Electronic Edition, 2011, 5(12):3441-3444
- 7 D'Hondt M, Lapointe R, Benamira Z, *et al.* Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11-year single centre experience [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(6):548-553
- 8 Wang XT, Wu JX, Chen C, *et al.* Clinical risk factors of gallbladder lymphatic metastasis [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2013, 23(3):38-40
- 9 Lai HC, Chang SN, Lin CC, *et al.* Does diabetes mellitus with or without gallstones increase the risk of gallbladder cancer? Results from a population-based cohort study [J]. *J Gastroenterology*, 2012, 48(7):1-10
- 10 Khan SA, Davidson BR, Golden RD, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update [J]. *Gut*, 2012, 61(12):1657-1669
- 11 王爱兰. 彩色多普勒超声对原发性胆囊癌的诊断 [J]. *基层医学论坛*, 2011, 15(8):238-239
- 12 Ferrarese AG, Solej M, Enrico S, *et al.* Diagnosis of incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: our experience [J]. *BMC Surg*, 2013, 17(2):13-20
- 13 Nanashima A, Tobinaga S, Abo T, *et al.* Evaluation of surgical resection for gallbladder carcinoma at a Japanese cancer institute [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(118):1717-1721
- 14 Li M, Zhang S, Wang Z, *et al.* Prognostic significance of nemo-like kinase (NLK) expression in patients with gallbladder cancer [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(6):3995-4000
- 15 Li M, Shen J, Wu X, *et al.* Downregulated expression of hepatoma-derived growth factor (HDGF) reduces gallbladder cancer cell proliferation and invasion [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2):587-592
- 16 Caldow Pilgrim CH, Groeschl RT, Quebbeman EJ, *et al.* Recent advances in systemic therapies and radiotherapy for gallbladder cancer [J]. *Surg Oncol*, 2013, 22(1):61-67
- 17 Dong NN, Duan XF, Zhang T, *et al.* Analysis of treatment and prognosis of primary gallbladder cancer [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2012, 11(3):267-270
- 18 Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, *et al.* Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1):48-54
- 19 Meng XK, Zhang L. Predictive factors for surgical treatment of gallbladder carcinoma [J]. *Modern Oncology*, 2013, 21(7):1657-1670
- 20 Marangoni G, Hakeem A, Toogood GJ, *et al.* PTU-084 Incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: treatment and surveillance policies in the UK: result of a survey [J]. *Gut*, 2012, 61(2):218-218

(收稿日期:2015-01-17)

(修回日期:2015-02-04)