

腹腔镜胆囊癌根治术的研究进展

武玉多 刘东斌 梁 阔 刘家峰 李 非

摘 要 胆囊癌是胆道系统的恶性肿瘤,预后差,近年来随着腹腔镜手术技术的不断成熟和腹腔镜手术器械的不断更新,腔镜手术逐渐被应用于胆囊癌根治术中,并取得很好的疗效。为此我们对腹腔镜胆囊癌根治术(laparoscopic radical cholecystectomy, LRC)的研究进展做一综述。

关键词 胆囊癌 腹腔镜 胆囊切除术

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.046

胆囊癌是一种常见的侵袭性强的胆管恶性疾病,且预后极差,5年的存活率为5%,平均的存活时间为3个月^[1]。对于治疗胆囊癌,根治性R₀切除是唯一治愈方式。胆囊癌根治术第1次被提出可追溯到20世纪初,当时支持的切除范围包括胆囊的切除和胆囊窝的楔形切除,不伴有区域淋巴结的切除。由于之前的操作方式取得的效果不佳,Glenn等在1954年第1次提出胆囊癌根治术包括完整切除胆囊、清扫肝十二指肠韧带淋巴结和胆囊床。随后此方法被广泛接受和应用,并被证实对于可切除的胆囊癌患者,该手术方法可提高患者的生存率^[2,3]。

一、胆囊癌的分期

治疗胆囊癌的关键是对其分期进行准确的判断。当前常用的分期方法有3种,但被最广泛应用的分期系统是由国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)与美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)联合发表的TNM(tumor-node-metastasis, TNM)分期。其他尚有日本胆道外科学会(Japanese Society of Biliary Surgical, JSBS)的分期及欧洲的Nevin分期系统,前者因存与临床实际不相符之处,故临床较少使用;后者因对淋巴结转移未进行分组,对晚期胆囊癌患者预后判断指导意义不佳,故也较少应用^[4]。胆囊癌在AJCC胆囊癌TNM分期中被分为5期:0期(Tis)、I期(T_{1a}

N₀M₀、T_{1b}N₀M₀)、II期(T₂N₀M₀)、III期(T₃N₀M₀、T₁₋₃N₁M₀)、IV期(T₄N₀~1M₀、T₁~4N₂M₀、T₁~4N₁~2M₁)。其中原位癌为Tis;T_{1a}为黏膜固有层受肿瘤侵犯;T_{1b}为肌层受侵;T₂为肌肉周围结缔组织被肿瘤侵犯,但未进入肝脏或超出浆膜层;T₃为浆膜层被肿瘤穿透,和(或)直接侵及肝脏,和(或)1个临近器官或结构,如胃、十二指肠、胰腺、结肠、肝外胆管或网膜;T₄为肝动脉或门静脉被肿瘤侵犯,或肿瘤入侵2个或更多肝外结构或器官。N₀为淋巴结无转移,N₁为肝门区淋巴结转移,N₂为远处淋巴结转移。M₀为其他器官无转移,M₁为其他器官出现转移。本文以下根据AJCC胆囊癌TNM分期对LRC进行介绍。

二、LRC的适应证和手术方式

目前认为,标准的胆囊癌根治术包括进行全胆囊切除,胆囊床肝组织适当地切除(距肿瘤边缘2cm以上,或切除肝IVb、V段),以及清扫肝十二指肠韧带淋巴结、十二指肠周围、胆囊三角区、肝总动脉旁、胰头后方淋巴结及肠系膜上动脉周围淋巴结^[5]。多数研究认为,0、I和II期胆囊癌为LRC的适应证。单纯胆囊切除术适应于0期和T_{1a}胆囊癌患者。T_{1b}和II期胆囊癌适宜行胆囊癌根治术,包括胆囊切除、切除部分肝脏及肝十二指肠韧带淋巴结清扫^[6]。

胆囊癌对于早期患者,单纯胆囊切除即可达到根治胆囊癌的目的。对0期和T_{1a}期胆囊癌为LRC的适应证多数学者已达成共识,即仅行单纯胆囊切除术即可对Tis和T_{1a}的胆囊癌根治。然而有研究认为,单纯胆囊切除术并不能根治接近胆囊颈部的肿瘤,因为易早期发生淋巴结转移,需在胆囊切除的同时清扫肝十二指肠韧带淋巴结^[7]。也有临床相关研究表明,胆囊颈部肿瘤T_{1a}期患者,是否术中行淋巴结清扫术对患者远期生存率的影响,其差异无统计学意

基金项目:人社部留学人员科技活动择优基金资助项目(008-0095)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院普外科(武玉多、刘东斌、梁阔、刘家峰、李非);100053 北京,首都医科大学宣武医院2015级研究生(武玉多)

通讯作者:刘东斌,副教授,副主任医师,电子信箱:liudongbin90266@sina.com

义^[8]。

目前对 T_{1b} 期患者的手术切除范围仍存在争议,有研究认为扩大手术范围并不能改善胆囊癌患者的预后,但也有研究提出在单纯胆囊切除的基础上扩大手术范围^[9,10]。最新的 NCCN 指南也建议全部的 T_{1b} 期及其以上的胆囊癌常规进行胆囊切除联合切除部分肝脏及清扫区域淋巴结。既往研究显示,因 T_{1b} 期胆囊癌患者肿瘤仅侵犯胆囊肌层,行胆囊单纯切除术与根治性胆囊切除术的生存率比较差异无统计学意义,但胆管癌复发率在根治性切除术后仅为 7%,而胆囊单纯切除术后复发率却高升至 17%^[11]。所以,单纯胆囊切除术能否保证 R0 切除是 T_{1b} 期患者手术治疗争议的焦点。有学者认为,术中应用快速冷冻病理对局部淋巴结与肿瘤切缘进行检查, T_{1b} 期胆囊癌患者如无淋巴结转移且切缘阴性,行胆囊单纯切除术即可,而根治性胆囊切除术则对高度怀疑或确定切缘阳性或淋巴结有转移的 T_{1b} 患者实行^[12]。

对 II 期胆囊癌目前已达成基本外科治疗共识,行根治性胆囊切除术能显著提高该期患者的 5 年生存率^[13]。而且对于 II 期患者 Ausania 等^[14]认为,肿瘤已侵及肌层而未穿透,仅胆囊切除可能会使患者复发风险增加。因此,胆囊根治性切除术建议在 T₂ 期患者进行。T₂ 期患者清扫的淋巴结应包含肝动脉、门静脉和肝门旁淋巴结及其临近组织。有研究认为,对 T₂ 期患者应更加彻底的清扫淋巴结,除提到的以上淋巴结外,还建议清扫部分十二指肠、胰头后方及腹腔干淋巴结^[15]。T₂ 期胆囊癌患者的肌层及周围结缔组织被肿瘤侵犯,未入侵肝脏和超出浆膜,但由于肝脏和胆囊连接部分浆膜层缺失,即使确认 T₂ 期肿瘤局限于胆囊壁内,单纯切除胆囊一般认为无法达到根治性切除,而部分切除肝脏的胆囊根治性切除术可提高 T₂ 期患者的生存期^[16]。

虽然最近来自韩国的研究显示,对术前影像学检查及术中超声检查无肝脏受侵迹象的 T₂ 期胆囊癌仅进行 LRC 及淋巴结清扫,患者术后 5 年生存率可达 90%^[17]。然而也有研究认为,对部分 T₂ 期胆囊癌患者仅行胆囊单纯切除术是不足的,应行含肝脏床楔形切除在内的标准根治性切除术^[18]。

目前 LRC 尚不支持在 III 期和 IV 期胆囊癌患者中施行。胆囊癌 III 期患者预后不佳,多中心的欧洲数据表明 T₃ 期和 T₄ 期患者的平均生存期分别为 8 和 2 个月,中位生存期分别为 6 和 3 个月^[19]。根据临床上患者的实际情况,此类病例通常考虑行胆囊癌扩大

根治性切除术,包括扩大切除右半肝、联合切除肝尾状叶、切除其他脏器,甚至行肝胰十二指肠切除术^[20]。根据腹腔镜现阶段技术,此类手术腹腔镜下进行的时机尚未成熟。R0 切除的真正放弃,强行“微创”腹腔镜操作而不考虑患者预后是不可取的。因此,在当前的技术前提下,LRC 的适应证不适宜包括 III 期和 IV 期的胆囊癌。但是最新的相关研究也指出^[21]如属于以下情况:①肿瘤已经属于晚期的胆囊癌患者,如果肿瘤位置局限,能与周围组织分离;②肿瘤侵犯十二指肠、胆总管下段、肝脏、胰腺、胰头后淋巴结转移;③对于腹主动脉旁淋巴结有转移者,即使没有十二指肠或胰头的直接浸润,可考虑行肝胰十二指肠切除术 (hepatopancreatoduodenectomy, HPD),虽然该扩大清除术具有很高的术后并发症发生率和围术期病死率,但却可以在一定程度上改善晚期胆囊癌患者的预后,改善其生存质量,延长其生存期。

三、LRC 的相关问题

1. 术前、术中分期的评估:肿瘤 TNM 分期的术前明确,对胆囊癌手术方式的选择以及判断是否适宜进行 LRC 十分重要。胆囊癌 TNM 分期中的 T 分期是患者接受何种手术至关重要的影响因素^[21]。然而,有时较为困难术前正确评估胆囊癌 TNM 分期。目前常用的评估方法包括腹部超声、超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS)、CT、MRI 及正电子发射计算机断层成像 - CT (positron emission tomography, PET - CT) 等检查。应用最广泛的为腹部超声检查,在超声下早期胆囊癌可显示为不规则的等或低回声占位,超声诊断胆囊癌的特异性为 80%,敏感度为 85%^[22]。EUS 能较准确地判断胆囊壁受肿瘤侵犯的组织学层次,对区域肿大淋巴结通过细针穿刺进行活检,明确是否有淋巴结转移。肿瘤的大小、位置、分期及肝脏是否受侵可通过腹部 CT 检查评估。CT 诊断准确率为 63% ~ 79%,但 MDCT (multi - detector row spiral CT, MDCT) 可将准确率提高 14% ~ 17%。近期研究表明,术前联合高分辨率超声和 MDCT 能有效鉴别 T_{1a} 期和 ≥ T_{1b} 期胆囊癌,其准确率分别达到 90.8% 和 88.5%^[23]。腹部 MRI 在判断门静脉、肝十二指肠韧带及局部淋巴结是否受侵是有优势的。PET - CT 可以帮助判断是否存在远处转移。术中腹腔镜超声的应用近年来也受到越来越多的重视。Cho 等^[12]对于怀疑是早期胆囊癌的患者,腹腔镜手术中再次应用术中超声进行诊断性探查,如未发现肝转移则直接行腹腔镜胆囊切除术,切下来的标本术中在全层冷冻活

组织病理检查,术中病理诊断为良性则手术结束,诊断为恶性则进行腹腔镜下转移淋巴结切除;如腹腔镜超声下术中发现有肝转移则进行开腹胆囊癌根治性切除术。

2. 淋巴结清扫范围:决定能否实现 R0 切除最需要了解 and 关注的问题为是否发生淋巴结转移、转移的淋巴结是否位于可根治性切除范围。沿胆总管旁淋巴结(No. 12b)向肝方向回流是胆囊淋巴回流的首要方向,并与胰头后上方(No. 13a)和门静脉后(No. 12p)淋巴结汇合后流入腹主动脉旁(No. 16)淋巴结。现已知胆囊癌淋巴转移第 1 和第 2 站淋巴结的分界点是 No. 13a,胆囊癌远处淋巴结转移的分界点是 No. 16。所以,要对 No. 13a 和 No. 16 术前影像学检查重点评估。胆囊癌淋巴结转移第 1、2 站淋巴结的分界点是 No. 13a,如第 2 站淋巴结有转移其会显示阳性;胆囊癌淋巴转移的终点是 No. 16,放弃根治术的依据是该组淋巴结阳性。因此,手术时对 T₃、T₄期病人应先将十二指肠、胰头充分游离,使胰头后方 No. 16 淋巴结显露,若该区域肿瘤无明显转移,再考虑位于肝门区肿瘤是否有根治性切除的条件^[24]。

3. LRC 术后切口种植和腹腔转移率:Ouchi 等的研究结果显示,在胆囊壁完整和胆囊破裂情况下,切口种植发生率分别为 2.4% 和 5.3%。由此可见,LRC 术后切口种植转移会在一部分患者发生,如果胆囊破裂会使肿瘤在切口种植的发生率增加。究其原因:①切口癌细胞种植可通过癌变胆囊、淋巴结以及受污染的器械经过导致;②LRC 术中胆囊破裂、胆漏,可造成癌细胞污染腹腔;③机体的免疫力可通过气腹中的 CO₂ 降低,同时有汽化作用和“烟囱”效应,增加癌细胞扩散的可能。在其他实体肿瘤的腹腔镜治疗和开腹手术中也同样存在切口肿瘤种植,但通过术中强调无瘤原则,可减少经 Trocar 转移的可能。通过精细的术中操作能减少直接接触肿瘤,避免胆囊破裂,防止肿瘤在腹腔种植转移,彻底切除、标本冲洗,装袋后取出标本均应遵循无瘤原则,防止肿瘤种植在穿刺孔。然而,相关研究显示切口种植转移率的发生并不会因腹腔镜手术而增加,开腹胆囊癌根治术与 LRC 导致的术后腹腔转移率和切口种植比较,差异无统计学意义。

综上所述,LRC 在早期胆囊癌治疗中有较好的临床应用价值。目前随着手术器械及腹腔镜技术的发展,外科医师已在全腹腔镜下进行胆道重建、切除

肝脏、切除胰腺等复杂手术,尤其是随着机器人腹腔镜外科的发展,LRC 的开展也将越来越普及,同时对于晚期患者扩大的 LRC 技术也将越来越成熟。

参考文献

- Kayahara M, Nagakawa T. Recent trends of gallbladder cancer in Japan: an analysis of 4770 patients[J]. *Cancer*, 2007,110(3):572-580
- 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
- Choi SB, Han HJ, Kim CY, *et al.* Fourteen year surgical experience of gallbladder cancer: validity of curative resection affecting survival[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012,59(113):36-41
- 孙备,张广权. 胆囊癌的临床分期与术式选择[J]. *中国实用外科杂志*, 2016,10:1031-1036
- 王健东,全志伟,杨勇,等. 胆囊癌临床分期及手术方式与预后的关系[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2009,4:257-259
- Fetzner UK, Holscher AH, Stippel DL. Regional lymphadenectomy strongly recommended in T_{1b} gallbladder cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2011,17(38):4347-4348
- 王健东,全志伟. 胆囊癌手术方式的选择与技术要点[J]. *中国实用外科杂志*, 2015,9:1022-1024
- 侯纯升,徐智,张同琳,等. 浸润深度局限在胆囊壁内的 T1 和 T2 期胆囊癌的预后分析[J]. *中华外科杂志*, 2006,23:1620-1623
- Cangemi V, Fiori E, Picchi C, *et al.* Early gallbladder carcinoma: a single-center experience[J]. *Tumori*, 2006,92(6):487-490
- Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, *et al.* Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding[J]. *World J Gastroenterol*, 2012,18(30):4019-4027
- Kapoor VK, Haribhakti SP. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gall bladder[J]. *Trop Gastroenterol*, 1995,16(4):74-75
- Cho JY, Han HS, Yoon YS, *et al.* Laparoscopic approach for suspected early-stage gallbladder carcinoma[J]. *Arch Surg*, 2010,145(2):128-133
- Shirobe T, Maruyama S. Laparoscopic radical cholecystectomy with lymph node dissection for gallbladder carcinoma[J]. *Surg Endosc*, 2015,29(8):2244-2250
- Ausania F, Tsirlis T, White SA, *et al.* Incidental pT2-T3 gallbladder cancer after a cholecystectomy: outcome of staging at 3 months prior to a radical resection[J]. *HPB/Oxford*, 2013,15(8):633-637
- Boutros C, Gary M, Baldwin K, *et al.* Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future[J]. *Surg Oncol*, 2012,21(4):e183-e191
- Choi SB, Han HJ, Kim CY, *et al.* Surgical outcomes and prognostic factors for T2 gallbladder cancer following surgical resection[J]. *J Gastrointest Surg*, 2010,14(4):668-678
- Yoon YS, Han HS, Cho JY, *et al.* Is laparoscopy contraindicated for gallbladder cancer? A 10-year prospective cohort study[J]. *J Am Coll Surg*, 2015,221(4):847-853

(转第 191 页)

老小鼠、H₂O₂ 诱导衰老鼠及自然衰老小鼠等各种衰老模型体内各指标的变化,发现活血化癥方药可抑制体内脂质过氧化反应、清除氧自由基,提高抗氧化酶活性、提高机体抗氧化能力达到延缓衰老的目的,表明活血化癥方药在延缓衰老中具有极大的应用价值。

值得注意的是,本文阐述的活血化癥方药延缓衰老的研究主要集中于基础研究,临床研究方面,笔者以“衰老”为筛选条件在中国临床试验中心(<http://www.chictr.org.cn/>)平台检索未发现活血化癥方药延缓衰老的注册临床试验方案。衰老是一个极为复杂的过程,延缓衰老也应针对导致自然衰老的各个环节和因素,未来期待开展高质量的临床研究,为活血化癥方药延缓衰老的临床应用提供较为可靠的循证医学依据。

参考文献

- Li J, Bonkowski MS, Moniot S, *et al.* A conserved NAD⁺ binding pocket that regulates protein-protein interactions during aging [J]. *Science*, 2017, 355(6331):1312-1317
- Baar MP, Brandt RM, Putavet DA, *et al.* Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging [J]. *Cell*, 2017,169(1):132-147
- Olshansky SJ. Ageing: measuring our narrow strip of life[J]. *Nature*, 2016, 538(7624):175-176
- 宋昊辨,孙冉冉,张惠敏,等.衰老的中医理论研究[J]. *中华中医药杂志*,2015,30(6):1889-1893
- 姜国贤,杨银盛,陈霞云,等.丹参抗衰老作用的实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*,2008,14(12):82
- 刘品月,晋贞超,邓小兰,等.丹参注射液对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆能力的影响[J]. *中国老年学杂志*,2015,35(10):2610-2612
- 陈梦,赵王文,孙艳玲,等.红花及其主要成分的药理作用研究进展[J]. *环球中医药*,2012,5(7):556-560
- 徐慧,马勤,王志祥,等.红花黄色素对血管性痴呆大鼠学习记忆的影响[J]. *中国药学杂志*,2014,49(12):1032-1035
- 马勤,徐慧,阮影影,等.红花黄色素对 Aβ1-42 诱导的痴呆大鼠学习记忆能力的影响[J]. *中药药理与临床*,2014,30(5):64-66
- 谢魁,李丽红,李丽.三七总皂苷抗衰老的实验研究[J]. *世界中*

西结合杂志 2008,3(2):86-88

- 陈新霞,顾呈华,杨明晶,等.三七多糖对小鼠免疫功能调节的研究[J]. *江苏预防医学*,2007,18(3):10-12
- 卢婉怡.姜黄素的抗氧化研究[J]. *中国实用医药*,2014,9(2):34-35
- Moodithaya S, Gowda KM, Suchetha Kumari N. Anti-aging role of curcumin by modulating the inflammatory markers in albino wistar rats. [J]. *J Natl Med Assoc*, 2017,109(1):9-13
- 李俊丽,韩兴发,刘铁秋,等.川牛膝多糖对衰老小鼠模型的体内抗氧化作用[J]. *中国抗生素杂志*,2014,39(7):553-559
- 邓彩霞,蓝贤俊,农文田,等.川芎对衰老小鼠脑组织 SOD 和 MDA 及羟自由基的影响[J]. *医学理论与实践*,2012,25(5):499-500
- 贺改英,徐颖,吴丽莉,等.银杏酮酯对衰老大鼠海马炎症相关细胞因子的调节作用[J]. *中国中药杂志*,2012,37(14):2130-2133
- 郝莉,徐玉英,郭春霞,等.银杏酮酯抗 H₂O₂ 诱导衰老海马神经元氧化 DNA 损伤的作用研究[J]. *中药药理与临床*,2015,31(3):83-88
- 张海燕,刘忠锦,陈志伟.赤芍总苷对 D-半乳糖诱导衰老大鼠脑组织 TOLL 受体和 IL-33 的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*,2013,33(6):830-833
- 景晓杨,雷燕,修成奎.人参三七川芎提取物对衰老大鼠免疫器官及行为学的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2012,21(22):184-187
- 雷燕,杨静,赵浩,等.人参三七川芎提取物延缓衰老小鼠血管老化的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*,2010,30(9):946-951
- 王强,雷燕,欧阳竞锋,等.人参三七川芎提取物对复制性衰老内皮细胞微丝形态学的影响[J]. *中医杂志*,2015,56(8):699-708
- 王强,修成奎,杨静,等.人参三七川芎醇提物对衰老人心脏微血管内皮细胞自噬的影响[J]. *中医杂志*,2017,58(6):516-519
- 王铭,雷燕,陈连凤,等.人参三七川芎提取物抑制 p53 基因表达促进衰老内皮细胞增殖的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2015,30(2):519-523
- 王铭,雷燕,陈连凤,等.人参三七川芎提取物激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 延缓血管内皮细胞衰老的研究[J]. *中华中医药杂志*,2015,30(6):2085-2088
- 王洋,雷燕,杨静,等.人参三七川芎提取物对自然衰老大鼠血管外膜重构的干预机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015,35(12):1474-1480

(收稿日期:2017-08-14)

(修回日期:2017-09-14)

(上接第 194 页)

- Lee H, Choi DW, Park JY, *et al.* Surgical strategy for T2 gallbladder cancer according to tumor location [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015,22(8):2779-2786
- Caldow PC, Groeschl RT, Quebbeman EJ, *et al.* Recent advances in systemic therapies and radiotherapy for gallbladder cancer[J]. *Surg Oncol*, 2013,22(1):61-67
- Tan Z, Zhang S, Li M, *et al.* Regulation of cell proliferation and migration in gallbladder cancer by zinc finger X-chromosomal protein [J]. *Gene*, 2013,528(2):261-266
- 王许安,刘颖斌.肝胰十二指肠切除术治疗胆囊癌的指征和技术要点[J]. *中国实用外科杂志*, 2016,10:1129-1131

- Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K, *et al.* Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas [J]. *World J Surg*, 2004,28(2):160-165
- Kalra N, Suri S, Gupta R, *et al.* MDCT in the staging of gallbladder carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006,186(3):758-762
- Joo I, Lee J Y, Baek J H, *et al.* Preoperative differentiation between T_{1a} and T_{1b} gallbladder cancer: combined interpretation of high-resolution ultrasound and multidetector-row computed tomography [J]. *Eur Radiol*, 2014,24(8):1828-1834

(收稿日期:2017-07-16)

(修回日期:2017-07-17)