胆囊癌的综合治疗

王健东 全志伟

Comprehensive management of gallbladder cancer WANG Jian-dong, QUAN Zhi-wei. Department of General Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China
Corresponding author: QUAN Zhi-wei, Email: zhiwuquan@yahoo.com.cn

【Abstract】 Gallbladder cancer is the most common malignancy of biliary tract with a very poor prognosis. The therapeutic strategy of gallbladder cancer has been improved in some aspects. Identifying the accurate stage is the basis of surgical treatment. Radical resection is the only choice of treatment which provides patients long survival. For most patients in T_{1a} stage, simple cholecystectomy is adequate, but dissection of hepatoduodenal ligament should be added when the lesions located in neck and duct of gallbladder. Patients in T_{1b} stage often need radical cholecystectomy. Radical cholecystectomy with IVb and V segmentectomy and lymphadenectomy of N₂ nodes should be performed to patients in T₂ stage. Extended right lobe resection can improve the prognosis of selected T₃ and T₄ patients. The effect of chemotherapy for gallbladder cancer remains unsatisfactory, and current chemotherapeutic regimens were based on 5-FU, gemcitabine or S-1. The effect of a new chemotherapeutic sensitization scheme with continuous infusion of somatostatin, epirubicin 5-FU/CF and cisplatin is under research, and the preliminary results are promising. Radiation shows some benefits to patients with gallbladder cancer, but its effects are still uncertain.

【Key words】 Gallbladder neoplasms; Surgical treatment; Chemotherapy; Radiotherapy

【关键词】 胆囊肿瘤; 手术治疗; 化学治疗; 放射治疗

胆囊癌是最常见的胆道恶性肿瘤,约占全部胆道系统肿瘤的 2/3,占消化系统恶性肿瘤的第 5 位。胆囊癌的疗效长期徘徊不前,5 年总体生存率为 5%。综合治疗依然是胆囊癌治疗的主要方式。随着对胆囊癌浸润、转移途径的了解,外科手术技术及围手术期支持的进步,放、化疗方案的改进,胆囊癌的综合治疗取得了一些进展。

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-9752.2011.02.005

基金项目: 国家自然科学基金(30972919); 上海交通大学医学院科技基金(10XJ22003)

作者单位: 200092 上海交通大学医学院附属新华医院普通外科
通信作者: 全志伟, Email: zhiwuquan@yahoo.com.cn

1 胆囊癌的手术治疗

1.1 规范化临床分期

目前已经认识到胆囊癌的临床分期与预后密切相关,对治疗措施的选择具有最重要的指导意义。但至今没有统一的临床分期标准,很难获得准确的循证医学证据。常用的胆囊癌分期标准有 Nevin、美国癌症联合会(AJCC)及日本胆道外科协会(JSBS)分期 3 种。目前 Nevin 分期应用较多,但 Nevin 分期过于简单、有局限性。国内外学者开始认识到应该统一使用胆囊癌的 AJCC 分期^[1]。评估胆囊癌的临床分期,可采用 B 超、CT、MRI、PET-CT 检查。此外,诊断性腹腔镜检查是目前受到重视的一项方法。据统计,约 66% 的 T₃ 期和 80% 的 T₄ 期胆囊癌患者已有腹膜转移^[2]。因此,术前应常规进行诊断性腹腔镜检查,对可疑病变进行活组织检查以明确诊断,并根据结果对手术的可行性和彻底性重新评估,避免不必要的手术探查。

1.2 手术方式选择

目前公认外科根治性手术治疗(R₀ 切除)是胆囊癌患者获得治愈并长期生存的惟一手段。即使是进展期患者,根治性扩大切除仍可提高患者术后长期生存率。因此,为了提高远期疗效,除超过腹主动脉旁淋巴结转移和远处转移者外,对其他所有各期胆囊癌患者应争取积极的手术治疗。

胆囊癌根治性手术的目的是所有肿瘤侵犯区域的根治性全切除,包括胆囊、侵犯的邻近器官和区域淋巴结。胆囊癌浸润程度、淋巴结转移部位是决定手术方式的主要因素。胆囊癌标准根治切除术,包括完整的全胆囊切除,适当的切除胆囊床肝组织(邻近胆囊床的肝 IVb、V 段部分或全部切除,至少在肿瘤周围正常肝脏组织 2 cm 以上)以及区域淋巴结清扫(整块切除肝十二指肠韧带内淋巴结、胰头后、十二指肠、肝总动脉旁、腹腔动脉旁、肠系膜上动脉旁淋巴结,即常规行 N₁、N₂ 站淋巴结清扫)。

单纯胆囊切除术对绝大部分 T_{1a} 期(病变局限于黏膜层)胆囊癌患者已经足够,但位于胆囊颈或胆

囊管的 T_{1a} 期胆囊癌由于邻近胆囊三角,可能较早发生淋巴结转移(尽管淋巴结阳性率 < 2.5%),应重视胆囊管切缘是否阴性,同时行肝十二指肠韧带清扫^[3]。对 T_{1b} 期胆囊癌患者需扩大手术范围,5%~20% 的 T_{1b} 期胆囊癌患者伴有淋巴结转移,仅行单纯胆囊切除术后复发率达 30%~60%,而根治性胆囊切除术可使复发率降至 10% 以下^[4]。对于 T₂ 期胆囊癌,多数学者赞成采取根治性胆囊切除术。对于 T₃ 期胆囊癌,淋巴结阳性率达到 72% 以上,多数学者认为根治性切除术范围至少应包括胆囊和肝 IVb、V 段或扩大的肝右叶切除,以及区域淋巴结。如果邻近器官如胃、结肠、十二指肠和胰腺受累也一并切除,可使某些 T₃ 期胆囊癌患者 5 年生存率提高到 63%~67%^[5]。

对于多数胆囊癌患者,彻底的 N₁ 和 N₂ 站淋巴结清扫可获得长期生存和减少肿瘤复发,但腹主动脉旁淋巴结转移被认为是远处转移,不适合行根治性手术。Kondo 等^[6] 检查了 60 例患者手术切除的淋巴结,发现有 38% 的患者 N₃ 站淋巴结(腹主动脉、腔静脉淋巴结)为阳性,其预后明显较 N₁ 或 N₂ 站淋巴结阳性差,因此,建议术中应对可疑的腹主动脉旁淋巴结进行活组织检查,避免不必要的手术切除,对腹主动脉、腔静脉淋巴结阳性的胆囊癌患者放弃根治性手术。

60% 的胆囊癌位于胆囊底部,30% 位于胆囊体部,10% 位于胆囊颈部,肝切除的范围应依据肿瘤所处位置来实施。由于胆囊颈距离右肝管仅 2 mm,距离右前、右后肝管分叉 6 mm,位于胆囊颈部的胆囊癌极易侵犯右肝管及肝外胆管,如果肿瘤侵犯胆囊壶腹、胆囊颈或胆囊三角,需行右肝三叶切除和胆管切除及胆道重建。位于胆囊底部或体部的胆囊癌,如为 T₂ 期,可行肝 IVb、V 段切除;如为 T₃ 期,则行扩大的肝右叶切除,但肝外胆管往往无需切除^[7]。

胆囊癌扩大根治术是在胆囊癌根治术基础上加行肝外胆管(必要时左右 I 级肝管)切除重建、扩大的肝右叶切除、胰头十二指肠切除及右半结肠切除术等。切除肝脏组织的多少、是否有必要切除肝外胆管和胰十二指肠仍存有争议。Chijiwa 等^[8] 指出在胆囊癌的扩大切除术中,有 43% 的患者可获得切缘阴性(R₀ 切除)。随着肝移植及精准肝切除技术的发展,以及围手术期支持的改进,已有相当一部分中晚期胆囊癌患者受益于扩大根治术,5 年生存率

达到 16%~18%,而且围手术期死亡率为 0^[9-10]。

目前尚没有资料显示,切除未受侵犯的肝外胆管可提高患者生存率,但 T₂ 期胆囊癌肝外胆管浸润发生率已达到 47%~60%。愈来愈多的学者建议放宽肝外胆管切除的指征,对浸透浆膜下的胆囊癌应行肝外胆管切除。Sakamoto 等^[11] 分析 58 例没有发生胆管浸润的胆囊癌患者的资料,认为肝外胆管切除可以改善周围神经浸润的胆囊癌患者的预后。

2 胆囊癌的化疗

胆囊癌对化疗相对不敏感,目前缺乏有效、标准、系统的化疗方案,缺乏大型、多中心、前瞻性的临床研究来阐明胆囊癌的化疗效果。尽管英国 ABC-01 及 ABC-02 试验所进行的包括 149 例胆囊癌患者的 II、III 期前瞻性临床研究结果表明,盐酸吉西他滨联合顺铂治疗胆道恶性肿瘤的疗效优于盐酸吉西他滨单药,但没有提供治疗胆囊癌的确切疗效^[12]。目前,胆囊癌化疗方案包括基于 5-氟尿嘧啶方案、基于盐酸吉西他滨方案、基于 S-1 方案,患者全身化疗总缓解率为 10%~30%,而且多为部分缓解,中位生存时间为 3~11 个月。

目前,胆囊癌化疗方案中存在的缺点主要是缺乏敏感的化疗药物。单药容易耐药,剂量相对较大,并且副作用大,所以需要寻找更有效、更安全、新型化疗方案。多药联合应用在一定程度上可以改善胆囊癌的预后。目前,基于细胞周期调控系统的化疗敏感性研究成为关注的热点。我们通过体外细胞实验和裸鼠荷瘤实验,发现生长抑素可以通过影响肿瘤细胞 G₁/S、S 期内调控点功能,使癌细胞停滞于细胞 DNA 合成期,提高癌细胞对表阿霉素的化疗敏感性,从而制订了针对胆囊癌的生长抑素、表阿霉素所组成的增强肿瘤细胞化疗敏感性的方案^[13]。上海交通大学医学院附属新华医院牵头联合全国 31 家医院开展了对晚期胆囊癌化疗新方案有效性、安全性的多中心、随机对照临床研究,采用生长抑素+表阿霉素+5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸钙+顺铂联合化疗方案,具体疗效评估有待长期随访结果的总结。

3 胆囊癌的放射治疗

放射治疗无论作为辅助治疗还是姑息治疗,均能在一定程度上提高胆囊癌患者的生存率。Houry 等^[14] 对 1974—2000 年有关胆囊癌放疗的文献进行了分析,发现结合术中放疗及术后外照射或近距离

腔内治疗可改善局部控制率,并使患者生存率稍有提高,数据显示 Nevin 分期为 IV、V 期的胆囊癌患者单纯手术的平均生存时间少于 6 个月,而联合放疗的患者则提高到平均 16 个月。从放疗中得益最大的是肿瘤切除后仅镜下有残留的患者,其长期生存率有明显改善,而对于那些肉眼残留或无镜下残留者则无改善。尽管有研究报道放疗可缓解症状及延长生存时间,但大多数报道涉及患者少,而且都只作为辅助治疗。因此,目前还需进行进一步的有权威性的大宗病例的研究调查。还存在的另一个问题是精确地判断肿瘤的大小和累及的范围较为困难,因此,不能正确地控制放疗的剂量。

总之,以手术为主的综合治疗是胆囊癌的主要治疗手段,必须重视胆囊癌的规范化手术切除,胆囊癌手术的目的是所有肿瘤侵犯区域的根治性切除,包括胆囊、侵犯的邻近器官和区域淋巴结。根治性切除应达到肉眼与术后镜下切缘检查均无肿瘤残留(R_0)的标准,这样才能延长患者的生存时间。但单纯扩大手术切除范围并未显著提高胆囊癌患者的 5 年生存率,辅助治疗是增加胆囊癌手术疗效和提高非手术患者生存时间的重要手段,探索有效的药物及多种方法的联合应用,有可能使胆囊癌的治疗效果取得进步。

参考文献

- [1] 王健东,王雪峰,杨勇,等.不同分期方法在胆囊癌疗效评估中的价值.中华消化外科杂志,2010,9(2):131-133.
- [2] Agrawal S, Sonawane RN, Behari A, et al. Laparoscopic staging in gallbladder cancer. Dig Surg,2005,22(6):440-445.
- [3] Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, et al. Surgical significance of superficial cancer spread in early gallbladder cancer. Jpn J Clin Oncol,2005,35(3):134-138.
- [4] You DD, Lee HG, Paik KY, et al. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? Ann Surg,2008,247(5):835-838.
- [5] Kai M, Chijiwa K, Ohuchida J, et al. A curative resection improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma. J Gastrointest Surg,2007,11(8):1025-1032.
- [6] Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, et al. Mode of tumor spread and surgical strategy in gallbladder carcinoma. Langenbecks Arch Surg,2002,387(5/6):222-228.
- [7] Kohya N, Miyazaki K. Hepatectomy of segment 4a and 5 combined with extra-hepatic bile duct resection for T2 and T3 gallbladder carcinoma. J Surg Oncol,2008,97(6):498-502.
- [8] Chijiwa K, Kai M, Nagano M, et al. Outcome of radical surgery for stage IV gallbladder carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007,14(4):345-350.
- [9] Nishio H, Nagino M, Ebata T, et al. Aggressive surgery for stage IV gallbladder carcinoma; what are the contraindications? J Hepatobiliary Pancreat Surg,2007,14(4):351-357.
- [10] Hemming AW, Magliocca JF, Fujita S, et al. Combined resection of the liver and pancreas for malignancy. J Am Coll Surg,2010,210(5):808-814.
- [11] Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, et al. Clinical significance of extrahepatic bile duct resection for advanced gallbladder cancer. J Surg Oncol,2006,94(4):298-306.
- [12] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med,2010,362(14):1273-1281.
- [13] Li JY, Quan ZW, Zhang Q, et al. The synergistic inhibitory effect of somatostatin-doxorubicin co-treatment on gallbladder carcinoma. BMC Cancer,2007,7:125.
- [14] Houry S, Barrier A, Huguier M. Irradiation therapy for gallbladder carcinoma: recent advances. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001,8(6):518-524.

(收稿日期:2010-12-03)

(本文编辑:毛蜀)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊启动“优先数字出版”平台

本刊已于 2010 年 10 月正式启动“优先数字出版”平台。读者可在中华消化外科杂志官方网站(www.zhxxhwk.com)的“每期快报”栏目免费查看各期文章,在杂志出版之前提前了解本刊最新内容。