

# 胆囊癌诊治的困惑及未来突破方向

作者单位：第三军医大学第一附属医院全军肝胆外科研究所 别平，陈志宇

文章来源：中国实用外科杂志 2016 年第 10 期

胆囊癌是指发生于胆囊(包括胆囊底、体、颈部以及胆囊管)的恶性肿瘤。在我国，胆囊癌的发病率位列消化道恶性肿瘤第 6 位，多发于 50 岁以上的中老年人，女性多见，男女比例约 1:1.98[1]。近年来，胆囊癌的发病率呈逐年递增趋势，而治疗效果却没有明显改善，病人 5 年存活率仅为 5%[2-3]。而且，胆囊癌发病隐匿，早期临床症状不典型，>80%的病人在明确诊断时已属中晚期，失去外科手术治疗的机会。笔者单位通过对 2012 年 1 月至 2014 年 12 月 102 例胆囊癌病例的分析也显示，胆囊癌早期诊断率低，进展期治疗方案不统一，治疗效果差；晚期缺乏有效的综合治疗手段，这些成为了目前困扰肝胆外科医生的难题。

## 1、早期症状不典型，早期诊断率低

与大多数恶性肿瘤一样，胆囊癌早期缺乏特异性的临床表现。在收治入院的胆囊癌病人中，72.8% 是以右上腹隐痛不适为主要临床表现，43.2% 伴随黄疸[4]。右上腹隐痛往往意味着胆囊癌已经突破浆膜层，或伴随腹腔内淋巴结转移且已经刺激腹腔内神经丛；而黄疸则意味着肿瘤已经压迫肝门部胆管。一旦伴随上述症状，胆囊癌至少已经进展至 T3 期，即使行扩大根治术，其 5 年存活率也仅为 8%[5]。因此，以症状来发现“早期”胆囊癌是不可取的。众所周知，>75% 的胆囊癌病人合并胆囊结石，胆囊结石病人患胆囊癌的风险是无胆囊结石人群的 13.7 倍[6]。然而，胆囊结石在美国的发病率>10%，每年有>750 000 例病人接受胆囊切除手术，而胆囊癌的发病率仅为 2.2/10 万~2.4/10 万。显然，绝大多数的胆囊结石病人不会发展为胆囊癌，且其中大部分可能终身都无症状，无须处理。因此，将所有胆囊结石病人均视为胆囊癌的高危人群，甚至扩大指征预防性行胆囊切除术是不可取的。

而在现有的技术手段下，尚无任何一种特异度、敏感度均高的肿瘤标记物能够应用于临床，指导并发现早期胆囊癌[7]。因此，有学者提出，与其寄希望寻找特异性的胆囊癌肿瘤标记物，不如倡导对高危人群定期(每 6 个月 1 次)行超声检查，并建议行胆囊切除术，防范于未然[8]。

## 2、进展期治疗方案不统一

尽管疗效不尽如人意,根治性手术仍然是目前原发性胆囊癌病人获得治愈可能的惟一方法[9-12]。近年来肝胆外科向着“微创”与“巨创”两个方向不断发展。胆囊癌的外科手术治疗同样面临以上两种不同的选择,也随之带来了诸多争议。

Tis 期或 T1a 期胆囊癌手术过程中,若胆囊无破溃、切缘阴性,无论是腹腔镜切除或开腹切除,术后 5 年存活率均达 100%。因此,目前公认该部分病人可以通过腹腔镜手术获得良好预后。而针对 T1b 期及以上分期的胆囊癌,由于其高侵袭、高转移能力的特征,加之腹腔镜手术导致腹腔内压力增高,胆囊破溃、胆汁泄漏以及烟囱效应等,术后易导致 trocar 部位肿瘤复发及腹腔内肿瘤广泛播散,一度被认为是腹腔镜手术的禁忌证。Yamamoto 等[13]认为胆囊破溃胆汁漏出是切口及腹膜转移的主要原因,显著影响 T1 期胆囊癌预后。Clemente 等[14]研究认为胆囊癌术中胆漏对预后有不良影响。因此,根据中华医学会外科学分会胆道外科学组《胆囊癌诊断和治疗指南(2015 版)》,对于 T1b 期及 T2 期的胆囊癌,腹腔镜手术仅作为探索性研究,且仅限于具备腹腔镜技术的专业医疗中心进行。而针对 T2 期以上的胆囊癌,该指南认为应该行开腹手术。然而,由于腹腔镜技术的不断发展,已经有多家中心正尝试使用腹腔镜开展进展期胆囊癌根治术[15]。陈亚进等[16]开展了 30 例腹腔镜下胆囊癌根治术(肝 IVb 和 V 段切除+N1 区域淋巴结清扫术,或加做肝外胆管切除+胆肠 Roux-en-Y 吻合)。术者随访发现近期疗效满意。尽管如此,目前腹腔镜胆囊癌根治术的开展仍受到当前普遍认知的限制。

而从“巨创”的角度出发,外科医生必须认识到,由于胆囊所处的解剖位置关系以及其强侵袭转移能力,胆囊癌可能侵犯周围多个重要器官及毗邻的血管。笔者认为,胆囊癌的根治范围必须根据胆囊癌的部位、周围器官、淋巴结、血管侵犯的程度做出综合判断。如为胆囊底、体部来源可能侵犯升结肠或横结肠,需要行结肠切除再吻合。笔者单位行根治性手术治疗的 102 例胆囊癌病人中,有 5 例(4.9%)侵犯结肠,在术前肠道准备的情况下行结肠受侵犯段切除,一期吻合,术后恢复良好,无肠痿发生。如为胆囊床来源则可能向肝脏侵犯较深,根据中华医学会外科学分会胆道外科学组《胆囊癌诊断和治疗指南(2015 版)》,对于 T3 期胆囊癌,如果肝床受累>2 cm,须行右半肝或右三叶肝切除术。然而,根据笔者资料,是否行扩大肝切除术,应取决于胆囊癌的侵犯范围。当右肝蒂受侵犯,行单纯 IVb/V 段部分切除,若 IVb/V 段部分切除无法达到 R0 根治效果,必须行右半肝切除(8/102, 7.8%)。当肝门部胆管受侵犯,左肝管横部受累时,只有右三叶肝切除才能达到根治目的(2/102, 4.9%)。而肝床受侵犯的程度并不是进行扩大肝切除的指征。胆囊管来源的胆囊癌可能侵犯胆总管,早期出现梗阻性黄疸,并多合并肝十二指肠韧带内淋巴结转移,须行肝外胆管全切除,清扫 No. 8、12 淋巴结。在笔者单位 102 例行根治性手术的胆囊癌病人中,有 85 例(83.3%)行肝外胆管切除、胆管空肠 Roux-en-Y 吻合。而某些胆囊癌原发病灶可能较小,淋巴结转移却发生于早期,尤其是当 No. 13 淋巴结转移时,可能会侵犯十二指肠降段及胰头部,需要加行胰十二指肠切除术。由于此时胰腺本身无基础病变,质地柔软,胰管扩张程度往往较轻,因而行胰肠吻合往往较困难,术后发生胰漏的风险也较高。在上述 102 例病人中,有 8(7.8%)例行联合肝脏切除的胰十二指肠切除术,其中 1 例发生胰漏,3 例发生腹腔内积液、感染,均经引流后痊愈出院。

当胆囊癌侵犯血管，尤其是肝动脉时，往往是胆囊癌根治性切除率低的重要原因。随着对胆囊癌认识的不断深入，外科医生逐渐意识到，血管受侵犯很多时候是由于解剖部位毗邻所致，并非一定意味着恶劣的生物学行为，而合并血管切除重建可以显著提高胆囊癌的R0手术切除率，为部分病人带来根治性切除的机会。因此，目前普遍认为，门静脉受侵犯是制约胆囊癌达到R0切除的惟一因素，故应该积极地进行切除重建。当门静脉受侵犯段较长，且切除后对端吻合张力较高时，可使用Cortex人造血管架桥的方式进行重建。在上述102例病人中，有18例(17.6%)行门静脉切除重建，其中6例使用Cortex人造血管架桥。病人术后恢复良好，随访发现门静脉系统通畅，无血栓形成。肝动脉的处理则相对复杂，相当部分学者认为肝动脉切除重建并不能提高病人的远期疗效，而且可能带来更高的并发症发生率。因此，“胆囊癌扩大根治术”的必要性受到质疑。然而，外科医生必须认识到，在肝动脉受侵犯的情况下，往往伴随较广的侵犯范围和淋巴结转移。无论采取哪一种治疗方式，其疗效与“标准根治术”相比都是有限的。笔者中心研究数据表明，联合肝动脉切除的扩大根治术整体治疗效果虽然不尽如人意，但预后仍优于非手术组(待发表)。可见肝动脉切除重建为部分晚期胆囊癌病人提供了根治性手术切除的机会，也偶有疗效较好的病例。在上述102例病人中，有5例(4.9%)行肝动脉切除重建，1例术后发生肝动脉血栓形成，肝脏脓肿形成、感染，经穿刺引流后好转出院。

当侵犯健侧肝脏的动脉(多为左肝动脉)平面较高，且无法行对端吻合时，可以考虑门静脉动脉化以恢复肝脏动脉血供，该手术方式的弊端显而易见，即术后门静脉高压、大量腹腔积液几乎无法避免。由于缺乏相关临床研究，其吻合口内径大小也缺乏规范，往往根据手术操作者个人经验而定。笔者团队共对2例(2.0%)病人施行了胃十二指肠动脉门静脉端侧吻合术，术后病人均恢复良好，顺利出院。但该术式仍需要更多的病例积累，才能建立起诊疗规范。

总之，对于已侵犯周围器官、血管的进展期胆囊癌，根据肿瘤侵犯部位、淋巴结、血管受侵犯程度进行联合器官切除、血管重建的扩大根治术为病人提供了R0切除的机会，可以在具有丰富经验的肝胆外科和病理科专家的医疗中心内尝试开展。而细致的术前准备(如结肠受侵犯病人术前的肠道准备，门静脉受侵犯病人人工血管，术前医患沟通等)是提高手术成功率的重要因素。

### 3、综合治疗效果不佳

目前，尚未发现有特异性针对胆囊癌的化疗药物，而临床上普遍使用的顺铂、表柔比星、5-氟尿嘧啶(5-FU)等化疗药物的效果也无法达到满意。因此，临床上大量晚期无法行手术治疗，或行姑息性手术治疗的胆囊癌病人面临非常被动的局面。随着精准医疗时代的到来，以个体化医疗为基础、随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而

发展起来的新型医疗模式已经在临床上开始运用。恶性肿瘤究其本质而言是一种基因病，是由于调控细胞周期、血管生成等相关基因发生突变，从量变到质变、长期累积而导致的疾病，胆囊癌也不例外。因此，恶性肿瘤的治疗最终也要通过基因层面上来解决，即“寻找靶点，对症下药，精准打击肿瘤”，进而总结为“同癌异治”“异癌同治”的治疗理念。该理念已经在肺癌、乳腺癌、前列腺癌等的治疗中得以运用并且效果显著。如选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼不仅可以应用于局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)，而且应用在某些同样具有EGFR突变的其他恶性肿瘤治疗中也有良好效果。

然而，目前进入美国食品药品监督管理局(FDA)临床试验阶段的分子靶向药物如吉非替尼、拉帕尼替、曲妥珠单抗等，无一例外地对胆囊癌没有显著疗效。是否分子靶向药物对胆囊癌都无效果?答案是否定的。临床上经常有T4期发生远处转移，无法手术切除的胆囊癌病人在使用某种分子靶向药物以后病情得以显著控制的个案。那么，为何该分子靶向药物仅对个案有效，而对胆囊癌群体无效?是由于胆囊癌的基因突变靶点众多，特定的一种分子靶向药物可能只针对极少数病人有效，故造成了“分子靶向药物对胆囊癌无效”的临床实验结果。如果经过高通量测序(high-throughput sequencing)[又名下一代测序(next generation sequencing, NGS)检测]发现了特定的突变基因位点，有针对性地使用分子靶向药物，效果可能截然不同。以欧美人群肝脏肿瘤驱动基因变异检测结果为例[17-18]，在所有可报变异人群中，仅有6%被推荐使用索拉菲尼，44%被推荐使用其他分子靶向药物，其余50%变异基因尚未研制出靶向药物。因此，被FDA批准用于肝癌治疗的索拉菲尼实际上只针对极少数病人有效。胆囊癌发病率相对较低，关于治疗靶点的研究尚不深入，这也不难解释为何单一的分子靶向药物在胆囊癌的临床实验会失败。而肿瘤驱动基因变异检测的广泛开展，个性化的分子靶向治疗方案，将有助于提高胆囊癌分子靶向治疗的效果。

胆囊癌的5年存活率极低，治疗效果在近20年来并未有显著改善。基于恶性肿瘤是基因病这一共识，笔者认为胆囊癌疗效的突破最终也要通过基因层面上来解决。而肝胆外科医生所要做的，就是在寻找到精确治疗靶点之前，普及胆囊癌高危因素的知识，早期发现胆囊癌;规范胆囊癌的手术方案，采取其他综合治疗，尽可能地延长胆囊癌病人的生存时间及生存质量。