

从 NCCN 指南看胆囊癌的规范化综合治疗

浙江大学医学院附属第二医院肝胆胰外科 梁廷波

中国实用外科杂志 2016 年第 10 期

胆囊癌为起源于胆囊及胆囊管的恶性肿瘤，虽总体发病率并不高，但恶性程度极高，病人的长期存活率甚至不如胰腺癌。规范化的术前评估、合理的手术方式及个体化的术后辅助治疗是提高胆囊癌治疗效果的关键。

美国国家综合癌症网络(NCCN)出版的恶性肿瘤临床指南依托最新循证医学证据，强调多学科协作，已成为指导临床肿瘤诊治的重要参考。最新出版的 2016 年第 1 版 NCCN 胆囊癌指南较 2015 年版本做了部分修订。该指南更新的内容主要有：(1)更加强调多学科联合诊治的重要性。(2)强调检测血清癌胚抗原(CEA)及 CA19-9 水平仅为提供基线临床数据，并不能用于诊断肿瘤。(3)对于胆囊癌伴黄疸的病例，推荐常规行肝外胆管切除。(4)对于胆囊癌术后随访策略更加明确。推荐术后前 2 年每 6 个月复查影像学检查，此后每年复查 1 次，至术后 5 年。并首次提出血清 CEA 及 CA19-9 检测可作为术后常规随访项目。本文将最新 NCCN 指南为基础，系统阐述当前胆囊癌的综合诊治策略。

1、胆囊癌的分期系统及评估策略

1.1 胆囊癌的分期系统

准确的分期是指导胆囊癌治疗的关键。美国癌症联合委员会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)联合发布的 TNM 分期为目前应用最广泛的分期系统。其他尚有日本胆道外科学会(JSBS)分期及欧洲的 Nevin 分期系统，前者主要为日本学者所用，后者因年代过于久远，目前已经被学术界弃用。

1.2 可切除性评估

胆囊癌解剖位置特殊，较易侵犯邻近肝组织及肝门部血管、胆管。规范的术前评估应包括超声检查(含器官声学造影)、肺部 CT 平扫、腹部 CT 增强扫描、磁共振增强扫描等以准确判断肿瘤的可切除性。正电子发射计算机断层显像(PET-CT)在胆囊癌中的价

值尚无定论，部分回顾性分析提示 PET-CT 可协助评估肿瘤的局部浸润范围及是否存在全身转移，可避免部分可切除病例的术前分期过低。鉴于胆囊癌容易播散转移的生物学特性，对术前已存在腹腔广泛转移的病例行诊断性腹腔镜探查术可避免不必要的开腹手术。NCCN 指南在胆囊癌的术前评估章节虽提到腹腔镜探查术但并未明确该术的应用指征。Agarwal 等[1]近期发表一项包括 409 例胆囊癌病例的前瞻性研究，所有病例均行诊断性腹腔镜探查，其中 23.2%的病例在探查中发现腹腔弥漫转移而无法根治切除，腹腔镜探查的准确率约为 55.9%。笔者认为，对于瘤体较大、局部浸润明显、血清 CEA 或 CA19-9 显著升高的病人可考虑行诊断性腹腔镜探查，以避免不必要的开腹手术。

2、胆囊癌的手术治疗

2.1 手术切除范围

首先必须强调，胆囊癌根治性手术的目的是实现 R0 切除(切缘阴性)，切缘阳性(镜下或肉眼)为影响胆囊癌术后生存的重要因素。故手术切除范围需根据肿瘤的分期及术中探查所见而定，力争达到 R0 切除。

T1a 胆囊癌仅需切除胆囊即可达到根治的目的，而 II 期及以上的病例需行胆囊切除合并肝脏部分切除以达到根治目的，这已成为学术界的共识。然而对于 T1b 胆囊癌是否需联合肝脏部分切除目前尚存在争议。既往研究提示切缘阴性的单纯胆囊切除对 T1b 期胆囊癌已足够，但近年来越来越多的研究显示 T1b 胆囊癌行联合肝脏部分切除可显著提高该类病人的存活率[2-3]，故胆囊切除联合肝脏部分切除已渐渐成为 T1b 期胆囊癌根治的标准术式。最新的 NCCN 指南也体现了这一点，指南建议所有 T1b 期及以上的胆囊癌常规行胆囊切除联合肝脏部分切除及区域淋巴结清扫。

对于 T1b 期及以上的胆囊癌而言，为达到阴性切缘，肝脏的切除范围可选择距胆囊床 2~3 cm 的肝脏楔形切除、肝 IVB 及 V 段切除或右半肝甚至右三叶切除。若估计残肝体积过小，可考虑术前行门静脉栓塞(PVE)以促进残肝再生。但部分研究发现，PVE 对胆囊癌的效果要远远劣于胆管细胞癌。PVE 在胆囊癌中的失败率约为 32%，而在胆管癌中仅 12%[4]。另一研究发现约 43.2%的胆囊癌病人在 PVE 后残肝体积仍无法耐受手术，而肝门部胆管癌的这一比例仅为 17.3%[5]，具体原因尚不得而知。对于部分侵犯胆囊管、肝总管或胆总管的病例，为获得阴性切缘可能需要联合肝外胆管切除。部分学者甚至提出常规联合肝外胆管切除[6]，但 NCCN 指南并不推荐。研究表明这不仅增加并发症的发生率，而且并不能改善病人术后的总体存活率[7]。

2.2 扩大切除的意义

局部进展期特别是IV期胆囊癌行扩大切除的意义一直存在较大争议。一些较为激进的外科医生尝试联合周围器官切除、血管切除重建以达到根治目的。Dixon 等[8]报道联合多器官切除的胆囊癌病例中位生存期为 17 个月，围手术期病死率仅为 2%，提示扩大切除是安全的，且可能改善病人生存期。近期 Yamamoto 等[9]同样发现肝切除联合胰十二指肠切除虽然会增加术后并发症的发生率，但并不增加围手术期病死率，而且总体生存时间明显优于非手术组。但必须要强调的是，扩大切除术后获得长期生存的病例通常不伴有 N2 淋巴结转移[10]，故对术前评估高度怀疑 N2 淋巴结转移的病例行扩大切除的意义不大。有报道表明扩大切除术的围手术期死亡率及 5 年存活率分别为 10% ~ 15% 及 12% ~ 19%[11]。结合术后辅助治疗可能是改善扩大切除术后胆囊癌病人生存期的重要途径。有研究表明扩大切除结合辅助化疗较单纯胆囊切除可明显提高病人的 5 年存活率 (57% vs. 27%) [12]。

2.3 淋巴结清扫的问题

淋巴结转移为影响胆囊癌预后的重要因素。T1a 期胆囊癌的淋巴结转移发生率极低 (<2.5%[13])，不需要任何形式的淋巴结清扫。对于 T1b 期胆囊癌目前 NCCN 指南推荐常规行淋巴结清扫，因 T1b 期肿瘤的淋巴结转移发生率可达 15%[13]。就 II 期及以上的胆囊癌手术而言，彻底清扫肝十二指肠韧带淋巴结是达到根治标准的必要条件。而肝十二指肠韧带以外的淋巴结转移提示预后不良，即使清扫区域扩大至该范围也徒劳无益 [14]。AJCC 第 7 版分期相较于第 6 版的一大改变是将其他区域淋巴结如腹腔干、腹主动脉、下腔静脉及肠系膜上动脉周围淋巴结归为 N2。而 N2 淋巴结转移被视为远处转移 (IV 期)，等同于腹腔种植转移。故目前扩大淋巴结清扫(清扫范围超过肝十二指肠韧带)的目的主要是为了准确分期，而并非为改善术后生存期。近年来，AJCC 的淋巴结分期系统也受到了越来越多的挑战，较多的证据表明术中清扫的淋巴结阳性率 (lymph node ratio, LNR) 相较于 N2 淋巴结转移更能准确判断预后 [15-16]，故淋巴结分期中纳入 LNR 可能更优。更新版的 AJCC 分期系统会不会做出相应的改变，我们拭目以待。术中清扫淋巴结最低数目目前尚未明确，部分学者认为清扫 8 枚以上的淋巴结才具有诊断价值 [16-17]。当然，淋巴结转移本身比清扫的淋巴结数目更有意义。

2.4 意外发现胆囊癌的处理

必须指出，多数胆囊癌为术中或术后病理学检查意外发现。对于意外发现胆囊癌的处理，NCCN 指南的建议分成两部分。(1) 术中意外发现的胆囊癌：NCCN 指南建议行标准的胆囊癌根治术(胆囊切除，肝 IV、V 段切除及肝门淋巴结清扫)，若术者经验不足应

中止手术，并推荐病人至较大的医学中心接受再次手术。应避免术中活检以防止肿瘤播散。(2) 术后病理学检查报告提示胆囊癌：根据最新 NCCN 指南，T1a 期胆囊癌无须再次手术，建议定期观察随访；而 T1b 期及以上的肿瘤建议首先完善 CT 或 MRI 检查，必要时行腹腔镜探查以明确肿瘤的可切除性。若评估肿瘤可根治性切除，应尽早行胆囊癌根治性切除术(肝脏部分切除联合区域淋巴结清扫，必要时行肝外胆管切除)。

3、胆囊癌的辅助治疗

术后辅助治疗对胆囊癌的意义目前尚不明确。部分研究提示辅助化疗或放化疗可改善病人的总体存活率[12, 18-19]，但这些研究均为回顾性分析，并且数据往往同时包含其他胆道系统恶性肿瘤。目前尚无大样本前瞻性研究提示新辅助或辅助治疗可改善可切除胆囊癌病人的生存期[20]。目前正在进行的两项III期前瞻性临床随机对照研究有望阐明辅助治疗的意义。对于II期及以上的胆囊癌，NCCN 指南推荐以氟尿嘧啶为基础的化疗结合放疗作为胆囊癌术后的标准辅助治疗方案。

3.1 化疗

胆囊癌术后化疗一般推荐选用基于氟尿嘧啶类药物[如吉西他滨或 5- 氟尿嘧啶(5-FU)]的化疗方案，可以单用或联用顺铂等其他药物[21]。一项回顾性研究纳入 103 例中晚期胆管癌(其中包括 14 例胆囊癌术后病人)的研究显示，接受吉西他滨联合 S1 化疗组的 5 年存活率明显高于未接受化疗组(57% vs. 24%， $P<0.001$)，提示吉西他滨联合 S1 化疗方案可以明显改善病人远期存活率[22]。一项III期临床试验显示，5-FU 联合丝裂霉素化疗可以明显改善胆囊癌术后病人的 5 年总体存活率和无瘤存活率[23]。另外，还有一项吉西他滨联合顺铂化疗应用于胆囊癌根治术后病人的大规模多中心III期临床试验正在进行中，预期可以使病人的 2 年无瘤存活率从 35%提高到 55%[24]。

3.2 放疗

一项病例配对队列研究显示，胆囊癌术后接受放疗病人的 1 年存活率明显优于未接受术后放疗病人(68.2% vs. 58.0%)，中位生存时间也明显延长(18 个月 vs. 11 个月)，但 5 年存活率则没有优势，提示术后辅助放疗可以使病人短期生存获益[25]。另外，还有研究表明，对于淋巴结阳性或肝脏受累的胆囊癌病人，术后辅助放疗可以明显改善其远期存活率[26]。

3.3 联合放化疗

为了追求更好预后,也有学者将 5-FU 联合放疗应用于胆囊癌术后病人的辅助治疗。梅奥诊所回顾性分析了 73 例接受 R0 切除的胆囊癌病人资料,其中 25 例病人接受术后辅助放化疗,虽然术后辅助放化疗组的中位生存时间(4.8 年)和单独手术组(4.2 年)相比差异无统计学意义($P < 0.05$),但术后辅助放化疗组的 II 期病人更多,多因素分析提示联合放化疗是延长病人总体生存时间的独立危险因素[27]。但也有研究显示,联合放化疗与单独化疗或放疗相比,并不能更好地改善 II 期胆囊癌病人的总体存活率和无瘤存活率[28]。

4、展望

NCCN 指南的推出与不断更新,标志着恶性肿瘤的诊治由“经验医学”进入“循证医学”时代。但同时需要指出的是,指南提供的规范化诊治流程不应成为临床实践的桎梏,以指南为基础的个体化综合诊疗才是胆囊癌诊治的核心要素。具体来讲,准确的可切除性评估和分期是规范化治疗的前提;根据不同肿瘤分期制定不同的手术方式是胆囊癌治疗的关键;个体化的辅助治疗方案是保障胆囊癌治疗效果的重要组成部分。唯有做到这些,胆囊癌的诊治才能更上一个台阶,才能使更多病人获益。