

· 论 著 ·

进展期胆囊癌 95 例患者临床治疗的生存分析

晏冬¹, 伊力夏提·艾则孜¹, 周梅², 丁伟¹, 王喜艳¹

1. 新疆医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科, 新疆 乌鲁木齐 830011;

2. 新疆医科大学附属肿瘤医院病理科, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要: **目的** 探讨不同手术方式、术后辅助化放疗对进展期胆囊癌(GBC)患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2002 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 95 例 GBC 患者的临床资料,随访生存期并进行生存分析。**结果** GBC 患者总体中位生存时间 17.79 个月,其中根治性切除(R0)组为 39.58 个月。R0 切除组 1、3、5 年生存率分别为 87%、54%、40%,非根治性切除组中,R1 切除组分别为 40%、4%、0,R2 切除组分别为 18%、0、0,姑息手术组分别为 16%、0、0,时序检验表明 4 组生存率差异具有统计学意义($P=0.000$)。TNM III a 期、III b 期 GBC 患者根治切除组 1、3、5 年生存率为 93%、58%、39% 和 76%、42%、38%,高于非根治性切除组(47%、5%、0 和 38%、3%、0),差异有统计学意义($P=0.000$, $P=0.001$)。行 R0 切除的患者术后辅助治疗组的 1、3、5 年生存率与单纯手术组比较,差异无统计学意义($P=0.373$);TNM 分期分层分析显示,对 T 分期 T₃/T₄ 病变、N 分期 N1 病变行 R0 切除的患者,单纯手术组与术后化疗组、术后化疗联合放疗组的生存率比较差异具有统计学意义($P=0.006$, $P=0.022$)。**结论** R0 切除是改善 GBC 患者预后、延长生存期最有效的方法,辅助放化疗总体有效率低,但对 T₃/T₄、N1 病变 R0 切除术后可推荐适当的辅助化、放疗。

关键词: 胆囊肿瘤; 根治性手术; 姑息性手术; 化学治疗; 放射治疗; 生存时间; 生存率; 预后

中图分类号: R 735.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)08-1013-05

Survival analysis of clinical treatment in 95 patients with advanced gallbladder cancer

YAN Dong*, Yilixiati·Aizezi, ZHOU Mei, DING Wei, WANG Xi-yan

* Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Corresponding author: WANG Xi-yan, E-mail: wxyforum@163.com

Abstract: Objective To investigate the influence of different surgical methods and postoperative adjuvant chemoradiotherapy on the prognosis in patients with advanced gallbladder carcinoma (GBC). **Methods** retrospective analysis was performed on clinical data of 95 GBC patients between January 2002 and December 2011. Survival time was followed, and survival analyses were performed. **Results** Overall median survival time of GBC patients was 17.79 months in whom the median survival time in radical resection(R0) group was 39.58 months. The 1-, 3- and 5-year survival rates were 87%, 54%, 40% in R0 resection group, 40.0%, 4.0%, 0 in R1 resection group, 18.0%, 0, 0 in R2 resection group, 16.0%, 0, 0 in palliative operation group, and there was significant difference in them among four groups ($P=0.000$) by sequence check (Log-rank test). The 1-, 3- and 5-year survival rates in GBC patients with TNM stage III a (93%, 58%, 39%) and stage III b (76%, 42%, 38%) in R0 resection group were significantly higher than those (47%, 5%, 0; 38%, 3%, 0) in no-R0 resection group ($P=0.000$, $P=0.001$). There were no significant differences in 1-, 3- and 5-year survival rates between R0 combined with postoperative adjuvant radiochemotherapy group and simple operation group ($P=0.373$). TNM staging stratified analysis showed that there were significant differences in survival rates for stage T₃/T₄ lesions of T staging and stage N1 lesions of N staging in R0 resection group between simple operation group and adjuvant postoperative chemoradiotherapy group ($P=0.006$, $P=0.022$). **Conclusions** R0 resection is the most effective method to improve the prognosis and prolong the survival time of advanced GBC patients. The overall effective rate of adjuvant chemotherapy and

radiotherapy is low, but appropriate adjuvant chemotherapy and radiotherapy can be recommended for stage T₃/T₄ and stage N1 lesions after R0 resection.

Key words: Gallbladder neoplasms; Radical operation; Palliative operation; Chemotherapy; Radiotherapy; Survival time; Survival rate; Prognosis

胆囊癌(gallbladder cancer)起病隐匿,早期缺乏特异性的症状和体征,确诊时多属中晚期,5年生存率不足5%^[1]。近年来,国内胆囊癌的发病率逐渐升高^[2]。进展期胆囊癌指肿瘤侵及胆囊壁肌层以外或已发生更远处转移,占胆囊恶性肿瘤的60%^[3]。目前手术仍是胆囊癌最有效的治疗方式,但对中晚期胆囊癌的治疗仍存较大争论,手术后实行辅助性放疗,已成为研究的焦点之一^[4]。本文回顾95例进展期胆囊癌患者的临床资料,随访生存期并进行预后分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2002年1月至2011年12月新疆医科大学附属肿瘤医院行手术治疗的进展期胆囊癌患者95例,其中女62例,男33例,女:男=1.9:1,年龄36~82(59.01±11.12)岁,入选患者均临床病理资料完整,通过电话、信件和来院复查等方式进行随访,截至2015年9月1日,随访时间2~80个月。

1.2 手术方式 胆囊癌根治术标准:切除胆囊及距胆囊床2 cm以上的肝组织,沿肝十二指肠韧带“骨骼化”清扫淋巴结、神经和结缔组织,包括胰十二指肠后上淋巴结、肝动脉旁淋巴结、腹腔动脉旁淋巴结、肠系膜上动脉旁淋巴结。胆囊癌扩大根治术标准:在根治术的基础上,扩大淋巴清扫范围,包括联合部分肝段切除,如肝IVa、V和(或)VI段切除、右半肝或肝右三叶切除,浸润胆总管切除重建,门静脉切除重建,结肠部分切除,十二指肠部分切除重建,甚至是部分肝切除加胰十二指肠切除术。姑息手术为胆肠内引流或外引流术,胃空肠吻合术等。

1.3 术后病理结果 术后病理显示鳞癌2例,腺癌3例,神经内分泌癌3例,腺癌87例,其中黏液腺癌4例,乳头状腺癌3例,未分化癌1例。分化程度:高分化(G1)25例,中分化(G2)22例,低分化或未分化(G3/4)48例。采用国际抗癌联盟(UICC)2010年第7版TN/n分期标准^[5],其中II期7例,IIIa期29例,IIIb期22例,IVa期24例,IVb期13例。其中T分期:T₂8例,T₃59例,T₄28例。N分期:NO50例,N137例,N28例。

1.4 辅助治疗 术后化疗38例,5-氟脲嘧啶联合顺

铂方案化疗7例,吉西他滨单药或联合奥沙利铂方案化疗31例,化疗1~7周期。其中化疗联合放疗11例,放疗剂量为40~60 Gy,中位放射剂量为50 Gy。放射野:胆囊床和区域淋巴结。

1.5 统计学处理 采用SPSS 15.0统计软件,寿命表法计算生存率,Kaplan-Meier法计算中位生存时间,组间生存率比较采用时序检验(Log-rank test)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组情况 95例经术中和术后病理检查证实为根治性手术(R0切除组,显微镜下无残存癌)53例,根治性切除率55.79%;非根治性手术组42例,其中R1切除组(术中肉眼未见残留肿瘤,显微镜下有残存癌)15例,R2切除组(术中肉眼及术后病理均可见残存癌)11例,姑息手术组16例。

2.2 手术方式与生存情况 全组总的1、3、5年生存率分别为60%、30%、22%,中位生存时间17.79个月,其中R0切除组中位生存时间为39.58个月。R0切除组、R1切除组、R2切除组和姑息手术组,采用时序检验,4组间生存率差异有统计学意义($\chi^2 = 80.343, P = 0.000$)。见表1、图1。

TNM分期IIIa期胆囊癌患者,中位生存时间41.12个月,根治性手术后1、3、5年生存率分别为93%、58%、39%,高于非根治性手术组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 12.941, P = 0.000$);IIIb期胆囊癌患者,中位生存时间13.64个月,其中根治手术组1、3、5年生存率分别为76%、42%、38%,高于非根治性手术组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 10.109, P = 0.001$);IVa期胆囊癌患者,中位生存时间10.85个月,根治手术组1、3年生存率分别为63%、17%,高于非根治性手术组,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.197, P = 0.138$)。见表2。行胆囊癌根治术(或扩大根治术)的生存率高于非根治性手术组($\chi^2 = 68.477, P = 0.000$)。见图2。

2.3 术后辅助治疗生存分析 胆囊癌患者总体术后辅助治疗组(术后行化疗或化疗联合放疗者)的1、3、5年生存率分别为76%、34%、27%,与单纯手术组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.309, P = 0.129$);对R0切除的患者,术后辅助治疗组的1、3、5年生存率分别

为 95%、57%、46%，与单纯手术组比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.793, P = 0.373$)；对 R1、R2 切除的患者，术后辅助治疗组与单纯手术组比较，其 1、3 年生存率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.193, P = 0.660; \chi^2 = 0.015, P = 0.901$)；对姑息手术组的患者，术后辅助治疗组的 1 年生存率为 8%，与单纯手术组 3% 比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.974, P = 0.095$)。见表 3。

表 1 95 例进展期胆囊癌患者分组及生存情况

| 分组 | 例数 | 中位生存时间(月) | 生存率(%) | | | | χ^2 值 | P 值 |
|-------|----|-----------|--------|-----|-----|-----|------------|-------|
| | | | 1 年 | 2 年 | 3 年 | 5 年 | | |
| R0 | 53 | 39.58 | 87 | 67 | 54 | 40 | 80.343 | 0.000 |
| R1 | 15 | 10.00* | 40 | 13 | 4 | 0 | | |
| R2 | 11 | 7.33* | 18 | 0 | - | - | | |
| 姑息手术组 | 16 | 7.15* | 16 | 0 | - | - | | |
| 总体 | 95 | 17.79 | 60 | 40 | 30 | 22 | | |

注:与 R0 比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 不同病理分期胆囊癌患者的生存率比较 (%)

| 病理分期 | 例数 | 中位生存时间(月) | 根治性手术组(R0) | | | 非根治性手术组(R1、R2、姑息) | | | χ^2 值 | P 值 |
|------|----|-----------|------------|-----|-----|-------------------|-----|-----|------------|-------|
| | | | 1 年 | 3 年 | 5 年 | 1 年 | 3 年 | 5 年 | | |
| Ⅲ a | 29 | 41.12 | 93 | 58 | 39 | 47 | 5 | 0 | 12.941 | 0.000 |
| Ⅲ b | 22 | 13.64 | 76 | 42 | 38 | 38 | 3 | 0 | 10.109 | 0.001 |
| Ⅳ a | 24 | 10.85 | 63 | 17 | 0 | 35 | 0 | - | 2.197 | 0.138 |

表 3 不同手术方式中单纯手术组与术后辅助治疗组的生存率比较 (%)

| 手术方式 | 例数 | 单纯手术组 | | | 术后辅助治疗组 | | | χ^2 值 | P 值 |
|--------|----|-------|-----|-----|---------|-----|-----|------------|-------|
| | | 1 年 | 3 年 | 5 年 | 1 年 | 3 年 | 5 年 | | |
| R0 | 53 | 80 | 52 | 36 | 95 | 57 | 46 | 0.793 | 0.373 |
| R1 | 15 | 25 | 3 | 0 | 57 | 4 | 0 | 0.193 | 0.660 |
| R2 | 11 | 17 | 0 | - | 20 | 0 | - | 0.015 | 0.901 |
| 姑息手术 | 16 | 3 | 0 | - | 8 | 0 | - | 2.974 | 0.095 |
| 非根治手术组 | 42 | 13 | 0 | - | 48 | 0 | - | 1.941 | 0.164 |
| 总体 | 95 | 49 | 28 | 19 | 76 | 34 | 27 | 2.309 | 0.129 |

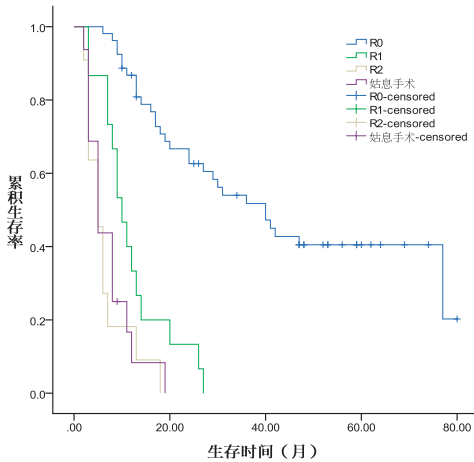


图 1 不同手术方式生存曲线

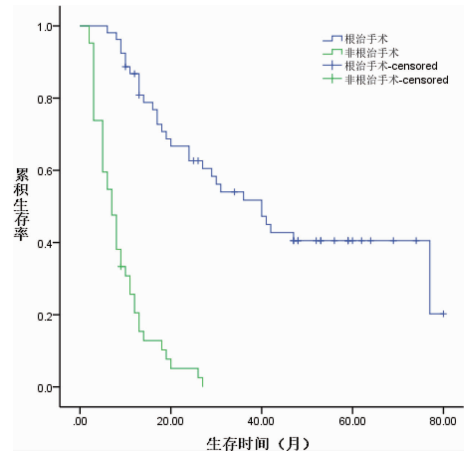


图 2 根治手术组与非根治手术组生存曲线

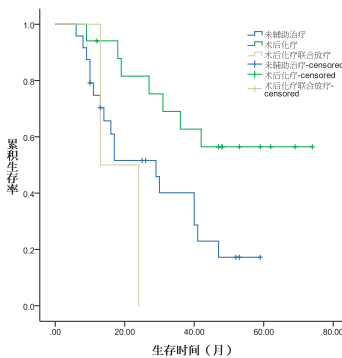


图 3 T₃/T₄ 病变 R0 切除术后不同辅助治疗生存曲线

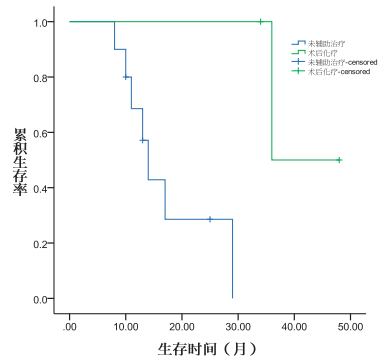


图 4 N1 病变 R0 切除术后不同辅助治疗生存曲线

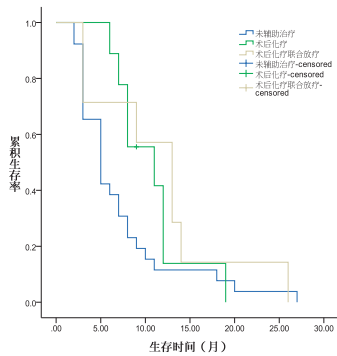


图 5 T₃/T₄ 病变非根治性手术后不同辅助治疗生存曲线

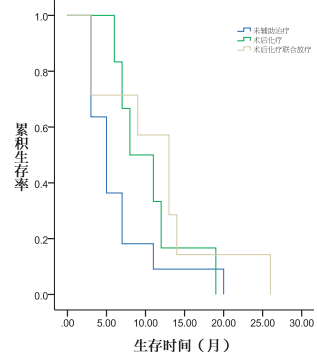


图 6 N1 病变非根治性手术后不同辅助治疗生存曲线

TNM 分期分层分析显示,对 T 分期 T₃/T₄ 病变 R0 切除术后,未行辅助治疗组与术后化疗组、术后化疗联合放疗组的生存率比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 10.233, P = 0.006$)。见图 3。对 N 分期 N1 病变 R0 切除术后,术后化疗组与未辅助治疗组的生存率差异亦具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.271, P = 0.022$)。见图 4。对 T₃/T₄ 病变、N1 病变非根治性手术后,未行辅助治疗组与术后化疗组、术后化疗联合放疗组的生存率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.443, P = 0.179; \chi^2 = 3.423, P = 0.181$)。见图 5、图 6。

3 讨论

研究显示胆囊癌根治术后的 5 年生存率差异较大,为 18% ~ 58%^[6-7],实施扩大根治术可使进展期胆囊癌患者获得较好的生存率^[8]。尤其对于 III 期胆囊癌患者,行积极手术治疗的疗效是肯定的,其中扩大根治术虽然存在高并发症可能,但经过适当保守治疗,可一定程度上提高 III 期胆囊癌患者的术后生存率^[9]。本研究对 III a 期、III b 期、IV a 期胆囊癌行根治性切除与非根治性切除的预后进行了比较,结果提示对于 III a 期、III b 期胆囊癌,根治性切除组的 1、3、5 年生存率高于非根治性切除组,但对 IV a 期胆囊癌,根治性切除术后其生存率较非根治切除组,差异无统计学意义。

研究表明对 III、IV 期胆囊癌患者,R0 切除率为 68%^[10]。本研究根治性切除率 55.79%,尽管目前对 III、IV a 期胆囊癌手术治疗的实际意义存在争议,对 III a 期、III b 期胆囊癌,如患者能耐受手术,建议尽可能行扩大根治性切除,追求 R0 切除以尽可能延长患者的生存期。对 IV a 期胆囊癌,往往操作复杂,手术时间长,并发症多,可根据肿瘤侵及的范围、可切除性(能否达到 R0 切除)、患者的局部和全身状况以及外科医师的经验,合理适当地实施扩大根治术,手术指征应慎重考虑。

进展期胆囊癌术后是否进行化疗、放疗存在争

议。Murakami 等^[10]对 62 例进展期胆囊癌患者的研究表明,R0 切除术后联合化疗可延长患者的生存期。Murakami 等^[11]对 103 例胆囊癌术后患者的研究表明,吉西他滨化疗组 5 年生存率优于未行化疗组。Mojica 等^[12]对 3 187 例胆囊癌患者资料进行回顾性分析,伴有区域淋巴结转移和肿瘤侵犯肝脏的患者接受放射治疗可以获益。但 Park 等^[13]报道 160 例患者行胆囊癌根治术后,以 5-氟尿嘧啶为基础的联合化疗并不能延长患者的生存时间。

本研究表明,胆囊癌总体术后辅助治疗组的 1、3、5 年生存率较单纯手术组差异无统计学意义,进一步分层分析显示,对 T₃/T₄、N1 病变,R0 切除术后,未行辅助治疗组与术后化疗组、术后化疗联合放疗组的生存率比较差异具有统计学意义,提示进展期胆囊癌术后整体化疗、放疗效果不佳,但对 T₃/T₄ 病变、N1 病变,R0 切除术后联合化疗或化放疗,可一定程度改善患者预后,延长生存期。对非根治性手术后的患者予以辅助性化疗或化放疗相结合,提高了部分患者的生活质量,并不能改善患者的预后。但本组资料的时间跨度较大,化疗方案缺乏一致性,术后辅助化放疗的作用还需进一步验证。

综上所述,尽管 III、IV a 期胆囊癌患者行根治性切除,均存在较高的复发风险,且生存率较低,但目前 R0 切除是改善进展期胆囊癌患者预后、延长生存期有效的方法。胆囊癌术后是否进行化疗或同步化、放疗,尚需多中心、大样本、前瞻性的研究证实,对 T₃/T₄、N1 病变行根治性切除手术后可推荐适度的辅助化、放疗。

参考文献

- [1] Shukla PJ, Barreto SG. Gallbladder cancer: we need to do better[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(8): 2084 - 2085.
- [2] Yuan Y, Yang ZL, Zou Q, et al. Clinicopathological significance of DNA fragmentation factor 45 and thyroid transcription factor 1 expression in benign and malignant lesions of the gallbladder[J]. Pol J Pathol, 2013, 64(1): 44 - 51.

- [3] Selvakumar VP, Zaidi S, Pande P, et al. Resection after neoadjuvant chemotherapy in advanced carcinoma of the gallbladder; a retrospective study [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2015, 6(1): 16 - 19.
- [4] Gold DG, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant therapy for gallbladder carcinoma; the Mayo Clinic Experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(1): 150 - 155.
- [5] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer; the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471 - 1474.
- [6] Liang JW, Dong SX, Zhou ZX, et al. Surgical management for carcinoma of the gallbladder; a single-institution experience in 25 years [J]. *Chin Med J*, 2008, 121(19): 1900 - 1905.
- [7] 张航宇, 窦科峰. 单纯胆囊切除术与根治性切除术治疗 II 期胆囊癌远期疗效分析 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 17(3): 406 - 409.
- [8] Meng H, Wang X, Fong Y, et al. Outcomes of radical surgery for gallbladder cancer patients with lymphatic metastases [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(8): 992 - 998.
- [9] 李静静, 刘卫, 曲强, 等. 胆囊癌患者 151 例新版 TNM 分期的临床评估 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20(7): 507 - 510.
- [10] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic factors of patients with advanced gallbladder carcinoma following aggressive surgical resection [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(6): 1007 - 1016.
- [11] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy improves survival after aggressive surgical resection for advanced biliary carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(6): 950 - 956.
- [12] Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease [J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(1): 8 - 13.
- [13] Park HS, Lim JY, Yoon DS, et al. Outcome of adjuvant therapy for gallbladder cancer [J]. *Oncology*, 2010, 79(3/4): 168 - 173.
- 收稿日期: 2017 - 02 - 20 修回日期: 2017 - 03 - 10 编辑: 王国品

(上接第 1012 页)

- [16] 林长赋, 魏霞, 张兵, 等. 利多卡因和异丙酚预先给药对哮喘大鼠肺组织 NO 和内皮素水平的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2007, 27(3): 252 - 255.
- [17] Komasa N, Nishihara I, Nishimura W, et al. Treatment of ventilation failure after tracheal intubation due to asthma attack with high concentration sevoflurane [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 38: 6.
- [18] Ng D, Fahimi J, Hern HG. Sevoflurane administration initiated out of the ED for life-threatening status asthmaticus [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(8): 1110 - 1113.
- 收稿日期: 2017 - 04 - 15 修回日期: 2017 - 05 - 15 编辑: 石嘉莹