



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.003
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.003
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(8):968-972.

· 专题研究 ·

T₃期胆囊癌行扩大淋巴结清扫的临床效果

周红兵, 杨兴业, 陈曦, 袁寅

(江苏省泰州市人民医院肝胆外科, 江苏泰州 225300)

摘要

目的: 探讨扩大淋巴结清扫对 T₃ 期胆囊癌患者预后的影响。

方法: 回顾性分析 2009 年 1 月—2014 年 12 月江苏省泰州市人民医院 45 例行胆囊癌根治术的 T₃ 期胆囊癌患者的临床资料。根据术中淋巴结清扫范围分为标准清扫组 (20 例, 行标准区域淋巴结清扫, 即清扫胆囊管、胆总管周围及肝十二指肠韧带等部位的淋巴结) 和扩大清扫组 (25 例, 行扩大区域淋巴结清扫, 即标准淋巴结清扫基础上, 行胰头后上淋巴结清扫, 并送快速病理检查, 如为阳性则加做腹主动脉旁淋巴结清扫)。比较两组患者术后并发症情况及预后。

结果: 两组患者均无围手术期死亡。标准清扫组患者并发症发生率为 15.0% (3/20), 扩大清扫组患者并发症发生率为 20.0% (5/25), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。标准清扫组 1、3 年累积生存率为 8%、0, 中位生存时间为 9 个月; 扩大清扫组 1、3 年累积生存率为 100%、44%, 中位生存时间为 28 个月, 扩大清扫组生存率明显高于标准清扫组 ($\chi^2=45.921, P<0.05$)。

结论: T₃ 期胆囊癌患者在原发病灶能够根治性切除的基础上, 加行以清扫胰头后上方淋巴结及腹主动脉旁淋巴结为重点的扩大淋巴结清扫可明显提高患者术后生存率, 且不增加手术并发症。

关键词

胆囊肿瘤 / 外科学; 淋巴结切除术; 预后
中图分类号: R735.8

Clinical efficacy of extended lymphadenectomy in treatment of T₃ gallbladder cancer

ZHOU Hongbing, YANG Xingye, CHEN Xi, YUAN Yin

(Department of Hepatobiliary Surgery, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China)

Abstract

Objective: To investigate the impact of extended lymph node dissection on patients with T₃ gallbladder cancer.

Methods: The clinical data of 45 patients with T₃ gallbladder cancer undergoing radical surgery in Taizhou People's Hospital from January 2009 to December 2014 were retrospectively analyzed. According to the scope of lymphadenectomy, the patients were divided into standard dissection group (20 cases undergoing standard regional lymphadenectomy, namely, dissection of the lymph nodes around the cystic duct and common bile duct and hepatoduodenal ligament), and extended dissection group (25 patients undergoing extended regional lymphadenectomy, namely, standard regional lymphadenectomy plus lymphadenectomy of the posterior superior region of the head of the pancreas, or additional para-aortic lymphadenectomy for those with positive finding in rapid pathological diagnosis). The incidence of postoperative complications and survival conditions of two groups

收稿日期: 2017-04-18; 修订日期: 2017-07-13。

作者简介: 周红兵, 江苏省泰州市人民医院副主任医师, 主要从事肝胆胰方面的研究。

通信作者: 周红兵, Email: 327543501@qq.com

of patients were compared.

Results: No perioperative death occurred in any of the groups. The incidence of postoperative complications was 15% (3/20) in standard dissection group and 20% (5/25) in extended dissection group, which showed no statistical difference ($P>0.05$). The 1- and 3-year cumulative survival rate and median survival time was 8%, 0 and 9 months in standard dissection group, and 100%, 44% and 28 months in extended dissection group, and the survival rate in extended dissection group was significantly higher than that in standard dissection group ($\chi^2=45.921, P<0.05$).

Conclusion: The extended regional lymphadenectomy focusing on lymph nodes in the posterior superior region of the head of the pancreas and para-aortic lymph nodes may effectively improve the survival of the patients with T₃ gallbladder cancer without an increase of surgical complications under the premise of radical resection of the primary lesion.

Key words Gallbladder Neoplasms/surg; Lymph Node Excision; Survival rate
CLC number: R735.8

胆囊癌是目前胆道系统最常见的恶性肿瘤,在世界范围内约占恶性胆道肿瘤80%~95%^[1-2]。我国胆囊癌的发病率正在不断提高,而在同期胆道疾病患者中胆囊癌患者所占的比例也在不断提高^[3]。已有的资料^[4]表明胆囊结石是胆囊癌发生的危险因素之一。国内有资料^[5]显示中晚期胆囊癌患者即便获得相关治疗,总体5年生存率低于5%,文献^[6]显示,中晚期胆囊癌患者手术后的5年生存率只能达到2%~8%。淋巴结转移是胆囊癌最常见的转移方式。胆囊癌的淋巴结转移发生率可高达约62.5%~73.0%^[6]。国内相关研究^[7]表明,对于T₂期的胆囊癌患者可以从对包括肝十二指肠韧带、胰头后淋巴结的扩大清扫范围的淋巴结清扫术当中获益,但由于病例数目的限制,目前对T₃期以后的胆囊癌淋巴结清扫范围尚不明确。

笔者回顾性分析泰州市人民医院肝胆外科近

5年来T₃期胆囊癌行根治性手术治患者的相关资料,分别采用标准淋巴结清扫和扩大淋巴结清扫两种不同手术方式,重点关注了胰头后及腹主动脉旁淋巴结的清扫,探讨能否通过扩大淋巴结清扫方式帮助改善晚期胆囊癌患者的预后和延长生存时间。

1 资料与方法

1.1 一般资料

45例均为我科2009—2014年收治的胆囊癌根治术患者,男13例,女32例;年龄41~86岁,平均63.5岁。按照TNM分期标准,本组均符合PT₃分期(肿瘤浸润浆膜或浸润邻近脏器,浸润肝脏范围 ≤ 2 cm者)(表1)。

表1 两组患者一般资料[n(%)]

Table 1 General data of the two groups of patients [n(%)]

组别	n	性别		年龄(岁)		T(原发肿瘤)	
		男	女	<55	>55	肿瘤穿破浆膜	合并肿瘤侵及肝脏
标准清扫组	20	6(30.0)	14(70.0)	8(40.0)	12(60.0)	15(75.0)	5(25.0)
扩大清扫组	25	7(28.0)	18(72.0)	10(40.0)	15(60.0)	13(52.0)	12(48.0)

1.2 手术方式

按手术切除范围及淋巴结清扫范围分组, T₃标准清扫组共纳入20例病例, T₃扩大清扫组共纳入25例病例。(1)标准清扫组:包括胆囊的切除及肝脏的部分切除及局部淋巴结的清扫,具体范围包括靠近胆囊2 cm的肝脏IV、V或VI段,以保证足够

的切缘;局部淋巴结清扫范围是将肝总动脉旁、肝十二指肠韧带内淋巴结及神经结缔组织一并清除。(2)扩大淋巴结清扫组:在标准清扫组胆囊癌根治术的基础上,行胰头后上淋巴结清扫,并送快速病理检查,如为阳性则加做腹主动脉旁淋巴结清扫。

1.3 随访

入组的患者的术后随访均采用电话联系来进行,若患者来院复诊则也纳入随访结果内。术后患者的生存时间由患者手术后当月开始,按月作为时间单位来进行计算。随访的截止日期为2014年12月31日。如果患者的死亡原因为胆囊癌复发后死亡则以患者的死亡日期作为截止时间,若患者在随访的截止日期仍然生存则将最后一次随访时间视为截止时间。另外,将死于胆囊癌以外的其他原因的患者归为失访。

1.4 统计学处理

所有病例的相关数据均采用IBM SPSS 19.0统计软件进行分析。数据分析方法则通过采用Fisher确切概率法分析并发症发生率, Kaplan-Meier法完成数据分析后则采用Log-rank法对相关分析结果进行检验。分析两组不同的淋巴结清扫范围对T₃期胆囊癌患者预后的影响。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术相关指标及并发症处理

两组患者均无围手术期死亡。标准清扫组平均手术时间2.23 h,术中出血量平均50.62 mL;扩大清扫组平均手术时间3.35 h,术中出血量平均62.56 mL。标准清扫组术后发生胆汁漏1例,经腹腔引流保守治疗治愈;腹腔感染1例,为膈下脓肿,经B超引导穿刺引流治愈;肝功能异常1例,经保肝治疗后治愈;标准清扫组并发症发生率为15.0%(3/20);扩大清扫组患者中出现胆汁漏2例,经腹腔引流保守治疗治愈;淋巴漏1例,经腹腔负压引流保守治疗治愈;腹腔感染1例,为肝断面脓肿,经B超引导穿刺引流治愈;肝功能异常1例,经保肝治疗后治愈;扩大清扫组并发症发生率为20.0%(5/25)。两组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)(表2)。

表2 两组患者术后并发症(n)

Table 2 Complications of the two groups of patients (n)

组别	n	胆汁漏	淋巴漏	腹腔感染	肝功能异常	合计 [n (%)]
标准清扫组	20	1	0	1	1	3(15.0)
扩大清扫组	25	2	1	1	1	5(20.0)
合计		3	1	1	1	8

2.2 两组患者术后生存情况

全组45例患者术后中位生存时间为25个月,标准清扫组术后中位生存时间为9个月,扩大清扫组术后中位生存时间28个月。通过应用Kaplan-Meier法单因素分析比较两组术后生存时间,扩大清扫组的患者术后生存时间明显长于标准清扫组的患者($\chi^2=45.921$, P<0.05)(表3)(图1)。

表3 两组患者生存情况比较

Table 3 Comparison of the survival conditions between the two groups of patients

组别	n	中位生存时间 (月)	生存率 (%)	
			1年	3年
标准清扫组	20	9	8	0
扩大清扫组	25	28	100	44

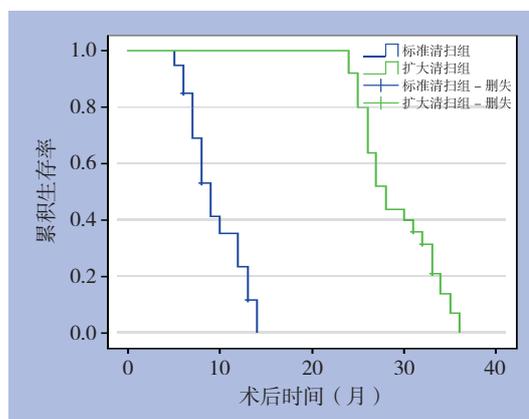


图1 两组患者的生存曲线

Figure 1 Survival curves of the two groups of patients

3 讨论

胆囊癌的发病原因目前尚未明确,流行病学研究^[8-10]表明,年龄、性别、种族、饮食习惯、激素水平、感染、胆囊结石等均是导致胆囊癌发病的危险因素。超过50%的胆囊癌患者合并胆囊结石,胆囊结石慢性刺激导致黏膜上皮组织异常及胆汁排空障碍,胆汁中的致癌物质如胆石酸等明显增多,对胆囊形成长期有害刺激,可能是胆囊癌发病的一个重要机制^[11]。腺癌是最常见的病理类型,占有胆囊肿瘤98%^[12]。由于胆囊腺癌对放疗与化疗均不敏感,因此,手术切除仍是目前根治胆囊癌的唯一手段^[13]。原发性肿瘤(T)是AJCC分期标准中最重要的因素,它决定了手术的方法^[14]。总体5年生存率,R₀根治性切除的胆囊癌患者为21%~69%,而非R₀切除者为0。所以胆囊癌

的手术治疗目标是达到R₀切除^[12]。在胆囊癌的手术治疗中,T₃期胆囊癌的手术方式选择是临床研究的热点和难点^[15-16]。本研究探讨了不同淋巴结清扫范围治疗T₃期胆囊癌的效果。

淋巴结转移是胆囊癌重要的转移途径,也是影响胆囊癌预后的因素之一^[17],研究^[18]显示胆囊癌患者中有至少50%发生淋巴结转移。胆囊壁内有深浅两层淋巴管,浅层位于胆囊壁浆膜下,深层位于胆囊粘膜和胆囊壁肌层。胆囊左半部的淋巴回流汇入胆囊三角内的胆囊淋巴结,而右半部的胆囊淋巴回流则进入网膜孔淋巴结。二者合流后则会继续顺着肝十二指肠韧带通过胰头后上淋巴结、肠系膜上动脉旁淋巴结最终进入腹主动脉旁淋巴结。而Uesaka等^[19]通过术中向胆囊壁注射碳颗粒混浊液的方法发现,胆囊的淋巴引流总共可分为三个路径,其中最常见的是右侧路径,可以在95%的病例中发现此种路径的淋巴引流。右侧路径是由肝十二指肠韧带淋巴结经胰十二指肠后上淋巴结进入腹主动脉旁淋巴结。第二常见的是在50%左右的患者中发现的左侧路径。左侧路径是由肝十二指肠韧带淋巴结经肝动脉旁淋巴结及腹腔动脉旁淋巴结进入腹主动脉旁淋巴结。另外有只在20%的病例中出现的肝门部淋巴结引流。由此可见,不论是通过左侧还是右侧路径,肝十二指肠韧带内淋巴结是进展期胆囊癌发生淋巴结转移的必经之路,也就是说肝十二指肠韧带淋巴结是胆囊癌的“前哨淋巴结”^[20]。所以,传统上胆囊癌的淋巴结清扫范围仅局限于肝十二指肠韧带内淋巴结清扫。但是,根据日本学者^[21]研究发现,T₂、T₃以及T₄期胆囊癌在淋巴结转移时常常表现出“微转移”的特点,即术中探查未触及肿大的区域淋巴结,但切除后送病理检查仍可以检出存在该淋巴结存在癌转移,这个比例可以高达35%。所以对于这些胆囊癌患者来说,仅仅接受肝十二指肠韧带内的淋巴结清扫往往是不够的,如果只清扫该区域的淋巴结,仍不能保证手术的彻底性。有学者对胆囊癌患者的尸体进行了解剖后发现,胆囊癌患者的肝十二指肠韧带淋巴结转移率最高可达43.2%,胰腺周围淋巴结转移率可达24.3%,而肝动脉周围淋巴结的转移率为13.5%。有资料^[22]研究显示T₃期胆囊癌有45%~70%的患者存在淋巴结转移,本组45例病例中共有32例胆囊癌患者出现了不同程度的,淋巴结转移率为71.1%,胰头后上淋巴结转移15例,腹主动脉旁淋

巴结转移3例。

中晚期的胆囊癌患者行根治性切除术时,手术的操作复杂,手术的创伤大,术后的相关并发症多,且部分患者不能耐受手术。黄庆兴等^[23]研究报道,胆囊癌根治性切除并发症发生率高达25%,所以对于这些胆囊癌患者应该慎重地决定是否行根治性切除手术治疗^[24]。本研究显示标准清扫组术后并发症发生率为15%(3/20);扩大清扫组术后并发症发生率为20%(5/25)。两组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组并发症均经保守治疗后痊愈。因此在临床工作中不能因为手术并发症多、风险大而轻易放弃根治性切除手术机会。根据UICC分期标准,本研究中T₃期胆囊癌患者共45例。按手术切除范围及淋巴结清扫范围分组,T₃标准清扫组共纳入20例病例,T₃扩大清扫组共纳入25例病例。通过应用Kaplan-Meier法单因素分析对比标准清扫组、扩大清扫组的术后生存时间发现,标准清扫组患者1年生存率8%,3年累积生存率为0,中位生存时间为9个月;扩大清扫组患者1年生存率100%,3年累积生存率为44%,中位生存时间为28个月,两组比较,扩大清扫组生存率明显高于标准清扫组。由此表明当胆囊癌患者的淋巴结转移达胰头后淋巴结,即淋巴结转移到达N₂期时,扩大淋巴结清扫的范围仍然对改善预后和提高生存率有积极的意义。部分患者可以长期生存。因此,T₃期胆囊癌根治性手术,只要手术者有充分耐心,操作熟练,扩大淋巴结清扫范围并不增加手术并发症。以清扫胰头后上方淋巴结及腹主动脉旁淋巴结为重点的扩大淋巴结清扫,可明显提高患者术后生存率。

参考文献

- [1] Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6:99-109. doi: 10.2147/CLEP.S37357.
- [2] Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2001, 51(6):349-364.
- [3] 石景森. 我国胆囊癌的发病情况及外科处理[J]. 肝胆胰外科杂志, 1999, 11(1):51-52.
Shi JS. Epidemiology and surgical treatment of gallbladder carcinoma in China[J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 1999, 11(1):51-52.
- [4] Trevino F, Carter O. Gallstone size and the risk of gallbladder

- cancer[J]. JAMA, 1984, 251(23):3080-3081.
- [5] Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC)[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(7):485-489. doi: 10.1002/jso.21141.
- [6] 张林, 李茂岚, 李松岗, 等. 胆囊癌淋巴转移分子机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(8):919-923.
Zhang L, Li ML, Li SG, et al. Progress of the molecular mechanisms research of gallbladder cancer lymphatic metastasis[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2012, 17(8):919-923.
- [7] 王健东, 沈军, 周学平, 等. T2期胆囊癌区域淋巴结清扫的范围[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10(2):100-102. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.02.007.
Wang JD, Shen J, Zhou XP, et al. Selection of range of regional lymphadenectomy for patients with T2 gallbladder cancer[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2011, 10(2):100-102. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.02.007.
- [8] Jain K, Mohapatra T, Das P, et al. Sequential occurrence of preneoplastic lesions and accumulation of loss of heterozygosity in patients with gallbladder stones suggest causal association with gallbladder cancer[J]. Ann Surg, 2014, 260(6):1073-1080. doi: 10.1097/SLA.0000000000000495.
- [9] 徐建庆, 陈晨, 宋虎伟, 等. 胆囊癌发病相关危险因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2):190-194. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.007.
Xu JQ, Chen C, Song HW, et al. Analysis of relevant factors in pathogenesis of gallbladder cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):190-194. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.007.
- [10] Inui K, Yoshino J, Miyoshi H. Diagnosis of gallbladder tumors[J]. Intern Med, 2011, 50(11):1133-1136.
- [11] Goepfert B, Frauenschuh L, Zucknick M, et al. Prognostic impact of tumour-infiltrating immune cells on biliary tract cancer[J]. Br J Cancer, 2013, 109(10):2665-2674. doi: 10.1038/bjc.2013.610.
- [12] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. New York: Springer, 2009: 211-217.
- [13] Joo I, Lee JY, Kim JH, et al. Differentiation of adenomyomatosis of the gallbladder from early-stage, wall-thickening-type gallbladder cancer using high-resolution ultrasound[J]. Eur Radiol, 2013, 23(3):730-738. doi: 10.1007/s00330-012-2641-9.
- [14] Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, et al. Current management of gallbladder carcinoma[J]. Oncologist, 2010, 15(2):168-181. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0302.
- [15] 伍英, 熊环, 何睿, 等. 广州市某三级甲等医院2005年-2014年原发性胆囊癌手术患者住院情况分析[J]. 中国病案, 2015, 16(9):72-75. doi:10.3969/j.issn.1672-2566.2015.09.030.
Wu Y, Xiong H, He R, et al. Hospitalization Situation Survey on Operation Inpatients with Primary Gallbladder Carcinoma in a Grade A and Tertiary Hospital of Guangzhou from 2005 to 2014[J]. Chinese Medical Record, 2015, 16(9):72-75. doi:10.3969/j.issn.1672-2566.2015.09.030.
- [16] 毛拉艾沙·买买提, 依马木买买提江·阿不拉, 薛峰. 胆囊癌的外科疗效及预后影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(9):1166-1169.
Maolaaisa·MMT, Yimamumaimaitijiang·ABL, Xue F. The surgical treatment of gallbladder carcinoma and analysis of factors affecting the prognosis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 21(9):1166-1169.
- [17] Pilgrim CH, Usatoff V, Evans P. Consideration of anatomical structures relevant to the surgical strategy for managing gallbladder carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(11):1131-1136. doi: 10.1016/j.ejso.2009.02.006.
- [18] Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy [J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(6):1402-1410.
- [19] Uesaka K, Yasui K, Morimoto T, et al. Visualization of routes of lymphatic drainage of the gallbladder with a carbon particle suspension [J]. J Am Coll Surg, 1996, 183(4):345-350.
- [20] 彭承宏, 詹茜, 陈梦闽. 胆囊癌侵袭转移特点及淋巴结清扫指征与技巧[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(10):1045-1048.
Peng CH, Zhan X, Chen MM. Invasion and metastasis features of gallbladder cancer and indications and techniques of lymphadenectomy[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2016, 36(10):1045-1048.
- [21] Nagakura S, Shirai Y, Yokoyama N, et al. Clinical significance of lymph node micrometastasis in gallbladder carcinoma[J]. Surgery, 2001, 129(6):704-713.
- [22] Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection [J]. J Gastrointest Surg, 2007, 11(11):1478-1486.
- [23] 黄庆兴, 曹爱红, 李钧. 晚期胆囊癌127例外科治疗[J]. 肿瘤研究与临床, 2012, 24(7):478-479. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2012.07.015.
Huang QX, Cao AH, Li J. Surgical treatment for 127 patients with advanced gallbladder cancer[J]. Cancer Research and Clinic, 2012, 24(7):478-479. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2012.07.015.
- [24] Jensen EH, Abraham A, Jarosek S, et al. Lymph node evaluation is associated with improved survival after surgery for early stage gallbladder cancer[J]. Surgery, 2009, 146(4):706-711.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 周红兵, 杨兴业, 陈曦, 等. T₃期胆囊癌行扩大淋巴结清扫的临床效果[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(8):968-972. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.003
Cite this article as: Zhou HB, Yang XY, Chen X, et al. Clinical efficacy of extended lymphadenectomy in treatment of T₃ gallbladder cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 26(8):968-972. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.003