

# Research Progress on Prevention and Treatment Strategies of Unexpected Gallbladder Cancer

Yuefeng Li<sup>1,2</sup> Junli Wang<sup>1</sup> Shengli Li<sup>2\*</sup>

1.Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

2.Department of Hepatobiliary and Pancreatic Spleen, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

## Abstract

**Objective:** To understand the research progress of prevention and treatment strategies of unexpected gallbladder cancer in China and other countries. **Methods:** The literatures on preoperative diagnosis and treatment of gallbladder cancer and unexpected gallbladder cancer in China and other countries in recent years were searched and reviewed. **Results:** Gallbladder cancer is highly malignant and closely related to benign gallbladder diseases, patients with unexpected gallbladder cancer lack specific symptoms and signs in the early stage, clarifying the relationship between gallbladder cancer and benign gallbladder diseases and standardizing the diagnosis and treatment of benign gallbladder diseases are the fundamental methods to prevent the serious consequences of unexpected gallbladder. **Conclusion:** Most patients with unexpected gallbladder cancer are in the early stage. Improve the vigilance of medical personnel to unexpected gallbladder cancer, standardize the diagnosis and treatment of benign gallbladder diseases, comprehensively evaluate the tumor stage for patients with positive pathology during or after operation, and select the appropriate operation method. Most patients can obtain the opportunity of radical resection.

## Keywords

unexpected gallbladder cancer; prevention; treatment; strategies

# 意外胆囊癌防治策略研究进展

李跃峰<sup>1,2</sup> 王俊丽<sup>1</sup> 李胜利<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

2. 内蒙古自治区人民医院肝胆胰脾外科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

## 摘要

**目的:** 了解中国和其他国家目前对于意外胆囊癌防治策略的研究进展。**方法:** 检索近年来中国和其他国家关于胆囊癌、意外胆囊癌术前诊断方案及治疗措施的相关文献并进行综述。**结果:** 胆囊癌恶性程度高, 且与胆囊良性疾病密切相关, 意外胆囊癌患者早期缺乏特异性症状和体征, 明确胆囊癌与胆囊良性疾病的关系, 对胆囊良性疾病进行规范诊治是预防意外胆囊发生严重后果的根本方法。**结论:** 意外胆囊癌患者多为早期, 提高医务人员对意外胆囊癌的警惕, 对胆囊良性疾病进行规范化诊疗, 对于术中或术后病理阳性患者综合评估肿瘤分期, 选择合适的手术方式, 多数患者可获得根治性切除机会。

## 关键词

意外胆囊癌; 预防; 治疗; 策略

## 1 引言

胆囊癌是胆道系统中常见的恶性肿瘤, 发病率约占胆道系统恶性肿瘤的80%~95%, 死亡人数占有恶性肿瘤的1.7%, 居所有消化系统恶性肿瘤的第6位<sup>[1]</sup>。其恶性程度高、预后差、

**【作者简介】**李跃峰(1996-), 男, 中国内蒙古包头人, 硕士在读, 从事肝胆外科研究。

**【通讯作者】**李胜利(1971-), 男, 中国陕西西安人, 博士, 主任医师, 从事小儿肝胆外科研究。

容易复发转移、对放疗不敏感、又无敏感的靶向治疗药物, 目前手术是其唯一可能的治愈手段。其中, 意外胆囊癌(un-suspected/unexpected gallbladder carcinoma, UGC) 又称作“非显性”“隐匿性”或“亚临床”胆囊癌, 是指术前诊断为良性胆囊疾病行胆囊切除术, 术中冰冻病理或术后常规病理证实为胆囊癌的患者。论文检索了几年来中国和其他国家有关意外胆囊癌术前诊断预防及治疗措施的相关文献, 进行探讨意外胆囊癌的防治策略并进行综述。

## 2 明确胆囊癌特征及与良性疾病的联系是防治意外胆囊癌的前提

### 2.1 胆囊癌的特征

胆囊癌是起源于胆囊黏膜层的恶性肿瘤，多发生在胆囊体和底部，少数在颈部。腺癌最长见，约占82%。胆囊癌可经多种途径转移，如淋巴、静脉、神经或胆管腔转移，也可脱落于腹腔内种植转移，也可直接侵犯邻近器官。沿淋巴引流方向转移较为多见。

目前，原发性胆囊癌发病机制尚不明确，但有着明确的高危因素：①胆囊结石；②胆囊慢性炎症；③胆囊息肉；④胰胆管汇合异常；⑤胆道系统感染；⑥性别和年龄：高龄（大于50岁）女性；⑦遗传因素：胆囊癌家族史。

早期胆囊癌无特异性症状，如伴有慢性胆囊炎或胆囊结石时可出现腹痛、恶心呕吐、腹部压痛等症状。当肿瘤侵犯至浆膜或胆囊床，则可出现定位症状，如右上腹痛，及肩背部放射痛。若能触及右上腹肿物时往往已到晚期，常伴有腹胀、食欲差、体重减轻或消瘦、贫血、肝大，甚至出现黄疸、腹水、全身衰竭。对血清学进行检查时，CEA、CA19-9、CA125等均可升高，其中以CA19-9最为敏感，但无特异性。超声、CT检查可显示胆囊壁增厚不均匀，腔内有位置及形态固定的肿物。超声造影、增强CT或MRI可根据胆囊肿块的血供情况为胆囊癌的诊断提供帮助。

### 2.2 意外胆囊癌与胆囊良性疾病的联系

意外胆囊癌，究其定义可知其与胆囊良性疾病的密切联系，许多胆囊良性疾病被公认为胆囊癌的高危因素。以胆囊结石为例，流行病学显示，70%的病人与胆结石有关，胆囊结石至发生胆囊癌的时间为10~15年。胆囊癌合并胆囊结石是无结石胆囊癌的13.7倍，直径3cm结石发生胆囊癌的比例是1cm结石病人的10倍。这可能与胆囊结石长期机械刺激胆囊壁有关，此外，粘膜的慢性炎症、细菌产物中的致癌物质等综合因素也可能参与胆囊癌的发生发展。Hsing AW等人进行的研究中就发现了83.7%的胆囊癌合并胆囊结石<sup>[2]</sup>。

近年来，随着腹腔镜技术在各级医院的广泛开展，胆囊良性疾病的手术量不断增加，意外胆囊癌的发病率也逐年上升。包嘉凌<sup>[3]</sup>等人的研究显示，部分胆道结石疾病由于保守治疗效果差，从而行手术治疗，因而缩短了胆囊癌病程，使其获得早期诊治。此外，Kumar S<sup>[4]</sup>等研究显示，胆囊超声检

查中胆囊息肉发现率为5%~7%，多数为假性息肉，其中仅0.6%是恶性病变。同时，Elmasry M<sup>[5]</sup>认为，当胆囊息肉直径大于1cm，年龄大于50岁，单发无蒂胆囊息肉同时伴有胆囊慢性病变或原发性硬化性胆管炎时，其恶变可能性均明显增高。因此，对于那些具备手术指针的胆囊良性疾病，提高医务人员对UGC的警惕，缩短其术前发病时间可能对胆囊癌早期诊疗具有极大的帮助。

## 3 胆囊良性疾病的规范化诊治是防治意外胆囊癌的有效手段

随着生活水平的不断改善以及诊断技术的提高，胆囊良性疾病就诊率也逐年增加，因胆囊良性疾病行胆囊切除手术亦随之增加。伴随着腹腔镜技术的极大开展，术中或术后UGC的发生率亦逐渐增加。对于如何避免胆囊癌的漏诊及误诊，中国一项87例的UGC多中心诊疗分析中提出，从胆囊良性疾病规范化诊治角度入手防治可避免其发生不良后果<sup>[6]</sup>。

### 3.1 术前规范化的准备

胆囊癌发病隐匿，83.7%以上的胆囊癌患者合并胆石症，然而以胆石症就诊的患者中仅有4.5%~14%可能为胆囊癌患者。临床中胆囊癌多伴有胆囊结石或炎症，缺乏特异性临床表现和血肿瘤标志物，由于炎症症状的掩盖，影像学常常表现为阴性，这给医务人员带来了极大的困难与挑战。

对于胆囊癌的术前评估，秦建民<sup>[7]</sup>认为，应该重视术前影像学和肿瘤标志物检查在早期胆囊癌诊断中的作用。超声检查简便易行、敏感性高，是诊断胆囊疾病的首选检查方法，对于非晚期胆囊癌且年龄在50岁以上的患者，结石的直径大于2cm，且结石多发，拥有长时间的胆道病史，胆囊壁内部钙化萎缩、局部变厚、腺肌增生、息肉大于1cm的患者来说，可以进行多次的检查，对病情进行诊断<sup>[8]</sup>。多排螺旋CT与MRI、磁共振胰胆管成像（magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP）检查能客观反映胆囊与胆管影像全貌和临近脏器关系，对临床治疗方案的制定具有重要参考价值。与超声相比，多排螺旋CT对胆囊癌诊断准确率为73.68%，在胆囊癌和慢性胆囊炎、胆囊息肉的鉴别诊断以及临床分期等方面更具优势。MRI术前诊断胆囊癌的准确率为84.21%，MRI弥散加权的诊断敏感性和特异性分别为83.3%和100%<sup>[9,10]</sup>。杨新焕<sup>[11]</sup>等人的研究中还发现，MRI结

合 MRCP 更能敏感地显示胆囊癌及其与邻近脏器受累情况,清晰地显示肝内外胆管受累所致胆道梗阻征象,有利于准确评估肿瘤局部浸润范围。

影像学检查虽可以对胆囊癌的定位诊断提供很大的帮助,但是在早期胆囊癌尤其在 T1 期(肿瘤局限于黏膜层)和 T2 期(肿瘤局限于黏膜肌层)的检查中,由于炎症的影响往往暴露其局限性。因此,对于早期胆囊癌的诊断研究便需联系血清学检查。目前,胆囊癌缺乏一种特异性很强且公认的血清学肿瘤标志物,现有的血清学肿瘤标志物虽然对胆囊癌早期诊断缺乏特异性,但这些指标表达水平的异常对早期胆囊癌的诊断具有一定参考价值。张永东<sup>[12]</sup>的研究中显示,单一指标检测时,CA199 对 GBC 诊断的灵敏度、阳性预测值、阴性预测值、符合率、约登指数最高。联合检测时,CA199 与 CA242 或 CA125 联合对 GBC 诊断的价值高于 CA242 与 CA125 联合检测,且三种指标联合检测时,各项数值均高于单一指标或两种联合检测。也有学者在早期胆囊癌的诊断中将 CA199 和 hs-CRP 联合进行串联试验,获得了较单一检查更高的准确率<sup>[13]</sup>。因此,我们可以推测,在胆囊癌的早期诊断中,联合多个肿瘤标记物来进行综合评估,可以提高早期胆囊癌确诊的准确率,这也有待进一步的研究。

### 3.2 术中规范化的操作

对于高度怀疑胆囊癌的患者,如年龄大于 50 岁的女性、胆囊结石病史较长、术前影像学及/或血清肿瘤标志物异常等,给予实施胆囊切除术时,术中仔细探查和快速病理检查是降低 UGC 误漏诊的重要措施。无论选择开腹或者 LC,术中应仔细操作,尽可能避免术中胆囊破裂、胆汁外溢情况发生,用标本袋取出胆囊标本避免切口种植转移,如果局部炎症粘连严重,LC 操作困难,应及时中转开腹,保证胆囊切除的完整性。UGC 的诊断主要依赖于手术中病理检查,王志炎<sup>[14]</sup>的研究中,术中快速病理检查诊断胆囊癌 Tis+Ta 期、T1b 期、T2 期、T3 期的检出率分别为 16.7%、40%、39.3%、65%。因此若术中发现胆囊异常,胆囊切除后标本应仔细解剖检查,辨别胆囊壁的局部色泽、质地及厚度等,若发现胆囊内有肿块或胆囊壁有浸润性或增厚性改变应行快速冰冻病理检查,从而争取在一期手术中做到根治性治疗。

### 3.3 术后规范化的评估

有研究表明<sup>[15]</sup>,一次手术或再次手术对远期预后的影响

是无差别的。因此临床上应尽可能在术中快速冰冻病理检查中确诊意外胆囊癌,从而能在一次手术中进行符合病期要求的恰当的手术,避免第二次手术给病人带来的伤害。然而,由于术中冰冻病理检查取材范围局限性,不能涉及整个胆囊壁,而且冰冻病理检查难以区分黏膜不典型增生与胆囊局灶癌变,导致术中冰冻病理检出癌细胞灵敏度为 64%~84.2%,且随肿瘤浸润深度增加而增加。因此,术后石蜡组织病理检查就成为评估胆囊肿瘤 TNM 分期及选择手术方式的客观依据。Tis 期、T1a 期 UGC,多数研究认为该期肿瘤组织仅发生在胆囊黏膜内,未侵犯肌层,无淋巴转移行单纯胆囊切除术即可。T1b 期 UGC 侵犯肌层,由于胆囊床侧胆囊没有浆膜层,癌细胞可通过胆囊静脉回流入肝脏致肝床微转移,但肿瘤肝床微转移距离不超过 1.6cm,需行距胆囊床 2cm 以上肝组织楔形切除,获得肿瘤根治性切除。T2 期 UGC 侵犯肌层及周围结缔组织,但未突破浆膜层或未侵犯肝脏,行根治性切除术 5 年生存率可高达 80%<sup>[16]</sup>,因此对于 T2 期 UGC 患者应常规行肝脏 IV b 和 V 段切除根治。T3 期 UGC 肿瘤细胞突破浆膜层直接侵犯胆囊床,分为 III A 期与 III B 期,III A 期的手术方式主要是解剖性肝切除(IVb/V)及联合区域淋巴结清扫,若肝脏受侵范围较大或有大血管受累,则相应扩大肝脏切除范围或半肝切除。III B 期出现了肝门等处淋巴结转移,手术中要重视区域淋巴结清扫的彻底性,根据胆管侵犯的情况必要时切除胆管重建<sup>[17]</sup>。

## 4 结论

总体而言,随着中国各级医院腹腔镜技术的不断开展,意外胆囊癌的发病率逐渐增加,同时也使得更多胆囊癌患者得到早期诊治,获得了根治性切除的机会。目前多数意外胆囊癌的诊断都是依靠术中快速冰冻病理检查,且分期多为 T1 和 T2 期,往往首次手术即可根治性治疗,很大程度上避免了肿瘤的进一步发展,但是对于术后病理确诊为意外胆囊癌或首次手术未达 R0 切除的患者需要综合评估肿瘤分期后尽早采取适宜的手术方式进行补救。因此,规范化的诊疗流程及术中操作对于意外胆囊癌的防治起着极为重要的作用。

## 参考文献

- [1] FreddieBrayBSc, MSc, PhD, et al.Globalcancerstatistics2018: GLOBOCANestimatesofincidenceandmortalityworldwidefor36cancersin18

- 5countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018,68(6):45-46.
- [2] Hsing AW, Gao YT, Han TQ, et al. Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China [J]. Br J Cancer, 2007,97(11):1577-1582.
- [3] 包嘉凌,季沅,金慧涵,等.胆囊切除术中意外发现胆囊癌51例分析[J].江苏医药,2020,46(4):356-361.
- [4] Kumar Sandrasegaran,Christine O. Menais. Imaging and Screening of Cancer of the Gallbladder and Bile Ducts[J]. Radiologic Clinics of North America,2017(7):147-151.
- [5] Elmasry Mohamed, Lindop Don, Dunne Declan F J, et al. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review.[J]. International journal of surgery (London, England), 2016,33 Pt A.
- [6] 杨晓平,韩江,丁友成,等.87例UGC多中心诊疗分析[J].肝胆胰外科杂志,2020,32(11):655-658.
- [7] 秦建民. UGC误漏诊原因与临床防治策略[J].世界华人消化杂志,2020,28(23):1167-1176.
- [8] 辛晓利.彩超在胆囊癌诊断中的应用价值探讨[J].中国医药指南,2017,15(35):146-147.
- [9] 朱铖,周海伟,王红梅,等.超声造影与增强CT在胆囊疾病诊断中的对比分析[J].医学影像学杂志,2011,21(1):65-68.
- [10] 冉勇.多排螺旋CT与MRI在胆囊癌诊断中的应用价值[J].医疗装备,2020,33(20):35-36.
- [11] 杨新焕,袁曙光,闫东,等.原发性胆囊癌的MRI诊断[J].放射学实践,2010,25(2):174-177.
- [12] 张永东.血清CA199、CA242、CA125联合检测对胆囊癌患者诊断的临床价值研究[J].肝胆外科杂志,2016,24(2):106-110.
- [13] 钱靖,陆斐斐.肿瘤标志物CA19-9联合超敏C反应蛋白在胆囊癌早期诊断中的意义分析[J].全科口腔医学电子杂志,2018,5(7):43-44.
- [14] 王志炎.腹腔镜胆囊切除术意外胆囊癌的治疗[D].杭州:浙江大学,2015.
- [15] Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention[J]. Ann Surg, 2000(4):557-69.
- [16] Goetze TO, Paolucci V. The prognostic impact of positive lymph nodes in stages T1 to T3 incidental gallbladder carcinoma: results of the German Registry[J]. Surg Endosc, 2012(5):1382-1389.
- [17] Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies[J]. Cancer, 2003(8):1689-1700.

(上接第16页)

## 参考文献

- [1] 渠馨方,宋丽萍.男性强戒人员自我概念与复吸倾向:戒毒动机的中介作用[J].中国药物依赖性杂志,2020,29(2):142-147.
- [2] 杨绍春,刘丽,王莉.海洛因依赖稽延性戒断综合征612例的中医证候横断面调查研究[J].云南中医中药杂志,2015,36(5):104-105.
- [3] 范肖东.世界卫生组织ICD-10精神与行为障碍分类[M].北京:人民卫生出版社,1993.
- [4] 国家技术监督局.GB/T16751.2—1997 中医临床诊疗术语(证候部分)[S].北京:中国标准出版社,1997.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] 李灿东.中医诊断学(第十版)[M].北京:中国中医药出版社,2016.
- [7] 李琛峰,李丹阳,吴惠雯,等.中医药治疗稽延性戒断症状的研究进展与现状分析[J].中国药物依赖性杂志,2020,29(4):247-251.
- [8] 谢仁谦,贺殿,晋玲,等.中药福康片治疗阿片类药物成瘾慢性稽延症状临床疗效观察[J].中国药物滥用防治杂志,2020,26(5):256-260.
- [9] 郑洪新.中医基础理论(第十版)[M].北京:中国中医药出版社,2016.
- [10] 中国国家禁毒委员会.2019年中国毒品形势报告[EB/OL].http://www.nccc626.com/2020-06/24/c\_1210675813.htm,[2020-12-20].
- [11] 张友生.广东省未成年人吸毒问题的原因及对策探究[J].司法警官职业教育研究,2020,1(4):1-6.
- [12] 吴世友,朱彬钰,祝玉红,等.我国青少年药物滥用危害、原因和对策研究进展:基于1996-2020中文文献的系统综述[J].中国药物依赖性杂志,2021,30(2):97-105.
- [13] 张金玲,宫璞,林华坚,等.吸毒人员舌、脉象分布特征与中医证素的关联分析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(1):52-54.