

胆囊癌并多脏器联合切除并靶向化疗病例诊疗体会

陈曦¹, 姜兴虎^{2*}

¹延安大学, 陕西 延安

²陕西省渭南市华州区人民医院, 陕西 渭南

收稿日期: 2021年12月21日; 录用日期: 2022年1月11日; 发布日期: 2022年1月26日

摘要

胆囊癌是常见的胆道系统恶性肿瘤, 具有隐匿性、发展快、预后差的特点, 尤其对于晚期胆囊癌侵犯多脏器的患者, 改善预后的关键在于术前给予精准的评估, 同时有效及时地切除肿瘤组织, 能够延长患者生命, 改善患者生存质量。本文就一例胆囊癌侵犯多脏器进行联合切除手术的患者, 探讨其诊疗体会。

关键词

胆囊癌, 多脏器联合切除, 靶向化疗, 诊疗体会

Diagnosis and Treatment of Gallbladder Cancer with Combined Resection of Multiple Organs and Targeted Chemotherapy

Xi Chen¹, Xinghu Jiang^{2*}

¹Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Huazhou District People's Hospital, Weinan Shaanxi

Received: Dec. 21st, 2021; accepted: Jan. 11th, 2022; published: Jan. 26th, 2022

Abstract

Gallbladder cancer is a common malignant tumor of the biliary system. It has the characteristics of occult, rapid development, and poor prognosis. Especially for patients with advanced gallbladder

*通讯作者。

cancer invading multiple organs, the key to improving the prognosis lies in accurate evaluation before surgery, and at the same time, effective and timely removal of tumor tissue can prolong the life of the patient and improve the survival of the patient. This article discusses the clinical experience of a case of gallbladder cancer invading multiple organs undergoing combined resection.

Keywords

Gallbladder Cancer, Combined Resection of Multiple Organs, Targeted Chemotherapy, Experience in Diagnosis and Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

胆囊癌是发生于胆囊(包括胆囊底部、体部、颈部及胆囊管)的恶性肿瘤。近年来我国胆囊癌发病率呈递增趋势,胆囊癌的发病率随着年龄增加而升高,确诊平均年龄为 65 岁,其中女性较为多发[1] [2] [3]。胆囊癌占同期胆道疾病的 0.4%~3.8%,居消化道肿瘤第 6 位,胆囊癌患者 5 年总体生存率仅为 5%~10%,其预后较差。肿瘤的生物学特点和早期易发生肝内外转移,从而影响了手术的治疗效果,目前根治性手术切除仍是胆囊癌唯一可以有效治愈的治疗方案[4]。尽管胆囊癌在诊断技术、手术方案和辅助治疗等方面均取得了进步,但是由于多数患者就诊时已处于进展期或晚期。据报道当出现黄疸症状时,患者预后更差,对于胆囊癌的根治性治疗以及术后的进一步治疗,目前临床存在较大的分歧[5]。本文就针对一例胆囊癌侵犯部分肝脏,十二指肠,胰腺,部分横结肠的患者诊疗过程的临床体会及最新研究进行总结,以期对胆囊癌进展期侵犯多脏器的临床治疗有所帮助。

2. 病例报告

患者,女,62岁,以“上腹部不适3年,加重10余天”之主诉于2020年12月收住院。2017年前无明显诱因出现上腹部不适,疼痛伴憋胀感,无反酸、烧心,无恶心、呕吐、腹泻,于当地医院就诊,诊断为“胆囊炎”,给予消炎等治疗(具体不详),症状缓解,随后上述症状反复出现,消炎治疗可好转。10余天前无明显诱因出现上腹部疼痛加剧,伴恶心、反胃,无呕吐、腹泻,屈曲位可缓解疼痛症状,神志清、精神尚可,食纳、夜休较差,小便发黄、便秘。上腹部超声提示:胆囊声像图,多考虑占位性病变,胆结石,肝光点稍增多,肝门部周围及胰头部前方低回声,考虑淋巴结。上腹部MRI平扫+DWI+增强扫描提示:1)胆囊窝区异常信号影,与邻近十二指肠球部及降部上段分界不清,考虑为肿瘤性病变,胆囊癌累及十二指肠可能;胆囊右后方局部脓肿形成并邻近肝实质炎性改变,其肝门区、胰头、十二指肠周围渗出性病变,十二指肠降部、水平部肠壁水肿;2)脉管走行区异常信号影,考虑淋巴回流障碍可能;3)肝门区及胰头周围多发稍大淋巴结;4)胆囊结石;肝左叶小囊肿;副脾可能;5)少许腹水;6)扫及心包微量积液(见图1)。磁共振检查示:胆囊右后方局部脓肿形成并邻近肝实质炎性改变。2020-12-12患者出现发热症状,最高体温达39.1℃,立即给予退热、抗感染、保肝、营养支持等对症处理,经围术期积极准备后,患者无明显手术禁忌症,于2020年12月21日在气管插管全麻下行胆囊癌根治性切除术+肝部分切除+胰十二指肠根治性切除+右半结肠切除术,术中见:腹腔内有少量淡黄色腹水,胆囊质硬,黄白色,约11cm*8cm*6cm大小,比邻肝脏质硬,肝门部、肝十二指肠韧带及肝总管可及质硬

肿块,解剖结构不清,侵及肝总管及胆总管,肿瘤下端侵及横结肠及其系膜。胆囊剖开见胆囊壁厚 3 cm,切面灰白,胆囊腔见脓液。胃、肠道及盆腔未见明显异常。术后病理结果:(胆囊)中分化腺癌侵及全层。(结肠距切缘 4 cm)肠壁全层见中分化腺癌组织。结肠切缘、回肠切缘、胆总管切缘、肝脏切缘、胃切缘、十二指肠切缘未见癌组织。胆囊周围淋巴结 1/2、8 组淋巴结 1/1 枚见癌转移。胰腺周围淋巴结 1 枚、结肠周围淋巴结 8 枚未见癌转移。(胆总管)送检组织内未见癌组织。(下腔静脉壁)送检组织中未见癌组织。慢性阑尾炎。免疫组化:P40(-)、CK5/6(-)、P63(-)、CK7(+)、CK20(-)、CK19(+)、CDX2(+)、SATB2(-)、CD10 部分(+)、MUC-1(+)、MUC-2(-)、Ki-67 指数约 20%。术后病理分期 T3N1M0 IIIb 期(见图 2)。术后给予抑酸、抑酶、抗感染、保肝、补液等营养支持治疗。随访一年,该患者术后恢复良好,一般情况可,术后给予进一步治疗,完善基因检测:VEGFR2 mRNA 表达水平检测结果为低表达,MSI 微卫星不稳定检测:MSS 体细胞基因变异检测:1 个基因突变。免疫药物相关检测结果:实验中阴性及阳性对照结果均正确。样本的 DNA 扩增后图谱清晰,分型结果良好。按照 NCI [6]对肿瘤 MSI 的评判标准,本例患者的肿瘤组织为微卫星稳定(MSS)型。经基因检测结果推荐患者术后服用瑞戈非尼[拜万戈]用于后期化疗。(基因检测报告图片详见图 3~5。)

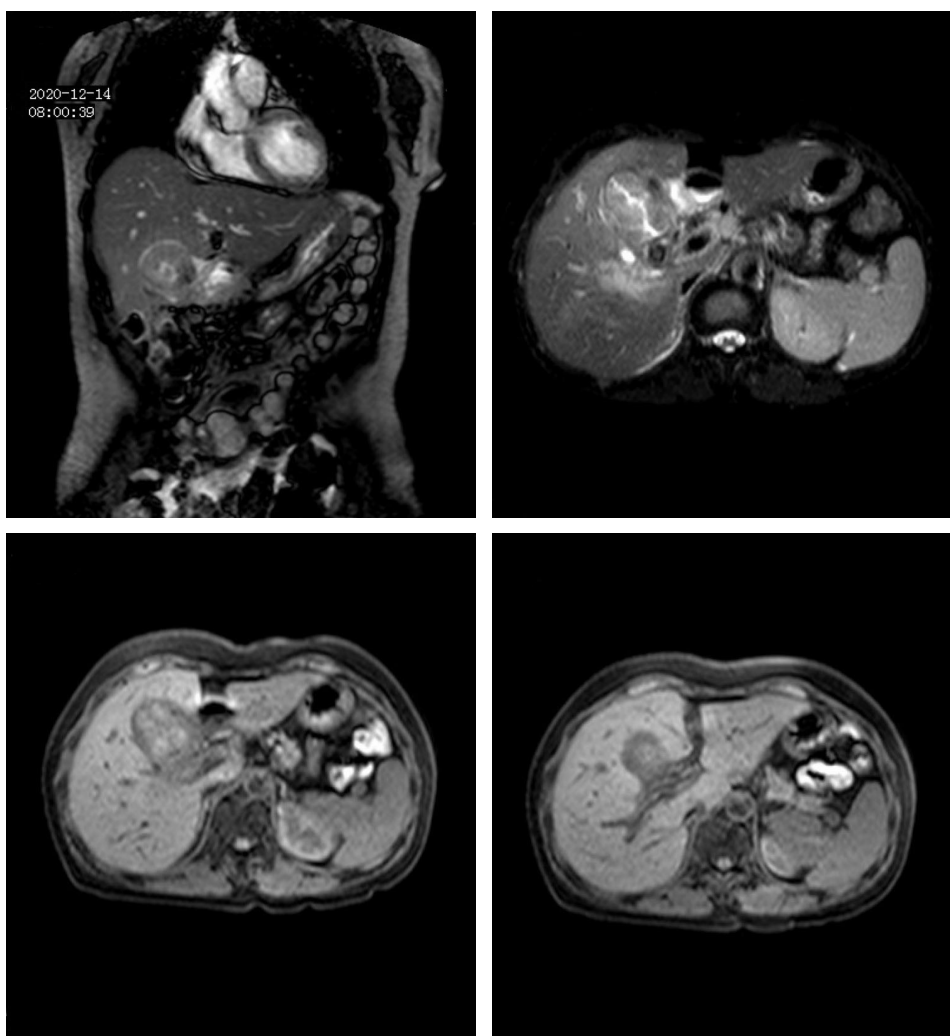


Figure 1. Epigastrum MRI
图 1. 上腹部 MRI

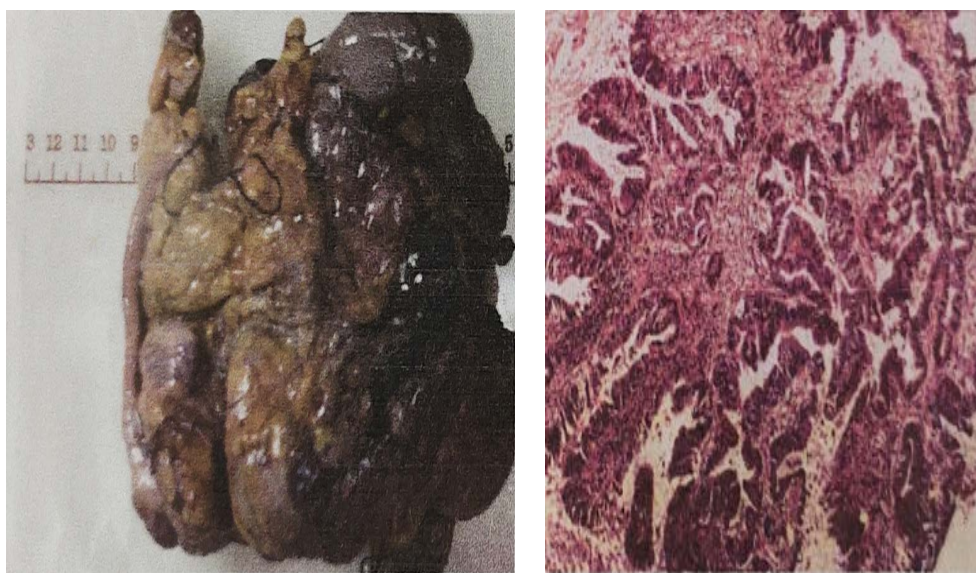


Figure 2. Resected gallbladder and metastatic lesions, pathological section
图 2. 切除的胆囊以及转移病灶、病理切片

临床试验药物相关的基因突变

基因	外显子	结果		
		碱基变化	氨基酸变化	突变比率
TP53	4	c.215C>G	p.P72R	53.78%

Figure 3. Genetic mutations associated with clinical trials of drugs
图 3. 临床试验药物相关的基因突变

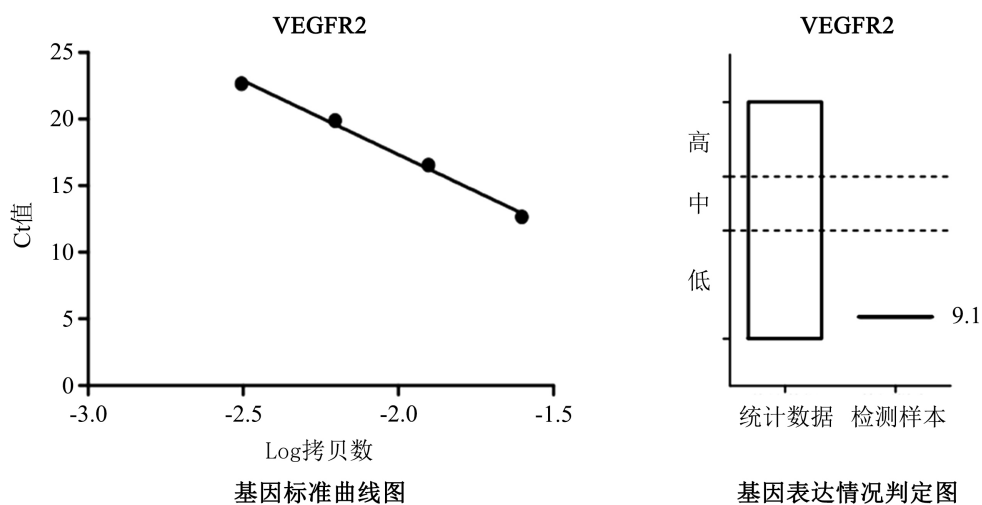


Figure 4. Standard curve of genes, determination diagram of gene expression
图 4. 基因标准曲线图、基因表达情况判定图

微卫星不稳定性(MSI)各位点基因分型结果

正常组织 编号: MSC744			病变组织 编号: MSC744		
Marker	Size 1	Size 2	Marker	Size 1	Size 2
NR21	85		NR21	85	
Bat26	123		Bat26	123	
NR27	156		NR27	156	
TH01	186	198	TH01	186	198
Bat25	106		Bat25	106	
HSP110	133		HSP110	133	
Mono27	171		Mono27	171	
NR24	141		NR24	142	
TPOX	212	224	TPOX	212	224

Figure 5. MSI genotyping result of each site

图 5. MSI 各位点基因分型结果

3. 讨论

目前对于晚期胆囊癌联合多脏器切除存在两种不同的观点。一种观点认为:晚期胆囊癌通过血管侵犯而发生广泛地转移。因此手术采用联合多脏器切除,使得切除脏器多、创伤大,术后胰漏、胆漏、肠漏、肝功能衰竭等各种并发症的发生率高,此类患者大多年龄偏大,存在一定的基础疾病,常导致极高的围手术期死亡率,加之胆囊癌其高度恶性的生物学特性,术后肿瘤复发时间短、生存率低,患者获益较低,因此不建议常规开展多脏器联合切除手术[7]。另一种观点认为,根治性手术是胆囊癌患者可能获得治愈机会的唯一方法晚期胆囊癌患者行扩大根治术。术后5年生存率明显优于非手术组,值得探索。胆囊癌根治术标准:胆囊连同胆囊床2cm以上的肝组织一并切除,沿肝十二指肠韧带清扫淋巴结、神经和结缔组织,即肝十二指肠韧带的血管“骨骼化”,淋巴结清扫范围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,再扩大淋巴结清扫范围或者还包括部分肝切除或邻近浸润转移脏器的切除,如部分肝段切除(IVa、V段或IVa、V、VI段或右半肝、右三叶)、浸润胆总管切除重建、门静脉切除重建、结肠部分切除、十二指肠切除重建,甚至是胰十二指肠切除(HPD)。姑息手术如胆肠内引流或外引流、单纯剖腹探查、剖腹探查加切取活检、单纯胆囊切除、胃空肠吻合等。胆囊癌联合器官切除应强调以R0切除为首要前提。如能实现R0切除,可根据病情选择创伤更小的术式。如胆囊癌单纯合并十二指肠上段侵犯,无胰头浸润,可联合远端胃及十二指肠上段切除,避免行肝胰十二指肠切除;如胆囊癌侵犯胆管下端或胰头,可实施肝胰十二指肠切除术。对伴有肝动脉侵犯、肝脏转移或需切除肝脏、肝外胆管以外器官的患者,联合器官切除生存获益有限。联合血管切除重建的患者整体预后差,需慎重选择。Zhou等[8]报道的一篇包括胆囊癌、胆管癌的共397例行肝胰十二指肠扩大根治病例的Meta分析结果显示总体5年存活率达3%~50%(中位数为31%),对于达到R0切除的胆囊癌患者的5年总生存率为18%~68.8%(中位数=51.3%)。

晚期胆囊癌患者行联合受累脏器的扩大根治术仍有可能达到 RO 切除, 让患者获得治愈及长期生存的机会。本病例患者, 我们经过多方面的综合考虑, 最终给予多脏器联合切除扩大根治术, 患者获得较好的临床治疗效果, 术后完善基因检测, 对患者进行靶向治疗, 延长患者生存时间的同时, 也明显地改善了患者的生活质量。

因此笔者的治疗体会是: 对于晚期的胆囊癌患者, 我们在手术前对于肿瘤以及被侵犯的脏器是否可以完整的切除, 应该对患者的病情进行完善的分析及评估, 必要时可以行 MTD 多学科联合讨论。积极给予患者最完善的治疗, 为患者争取无瘤生存的机会, 改善患者的生存质量, 延长患者的生存周期。本病例患者在笔者投稿前已随访一年, 患者生活质量较好, 仍然存活。本病例患者术前检查及术中探查发现肿瘤与十二指肠粘连紧密, 胆囊右后方局部脓肿形成并邻近肝实质炎性改变, 其肝门区、胰头、十二指肠周围渗出性病变, 十二指肠降部、水平部肠壁水肿; 脉管走行区异常信号影, 考虑淋巴回流障碍可能。术后病理结果: (胆囊)中分化腺癌侵及全层。(结肠距切缘 4 cm)肠壁全层见中分化腺癌组织, 但由于本组病例数有限, 仍有待于多中心、大样本的研究进一步证实及进一步的基础研究阐明其分子生物学机制; 本病例患者实施 RO 根治性手术, 术后患者进行了全基因组测序, 结果表明 VEGFR2 mRNA 表达水平检测结果为低表达, MSI 微卫星不稳定检测: MSS 体细胞基因变异检测: 1 个基因突变。免疫药物相关检测结果: 实验中阴性及阳性对照结果均正确。样本的 DNA 扩增后图谱清晰, 分型结果良好。按照 NCI [9]对肿瘤 MSI 的评判标准, 本例患者的肿瘤组织为微卫星稳定(MSS)型。经基因检测结果推荐患者术后服用瑞戈非尼[拜万戈]用于后期化疗。一项纳入 60 例不可切除或复发的胆道癌患者的一期非随机临床对照研究中(胆囊癌占 33%), 85% 的患者微卫星稳定, 30 例患者在吉西他滨联合顺铂化疗基础上联合纳武单抗治疗, 与 30 例接受单抗单药治疗患者相比, 中位生存时间明显延长(15.4 个月比 5.2 个月)。最新 NCCN 指南给出了包括“吉西他滨/顺铂”在内的一系列可能使患者受益的方案, 但也没有给出标准的化疗方案[9]。笔者认为这是我们对晚期胆囊癌患者的药物治疗新进展, 也是延长这类患者生存期的手段之一。最后笔者认为对于晚期胆囊癌患者, 在完善围术期相关的检查及准备、给予规范的外科手术治疗、完备的麻醉 ICU 生命支持等多学科的临床协作、支持下, 进行联合多脏器切除扩大根治是可以达到 RO 切除的手术方式, 同时术后积极行基因检测, 并给予个体化的靶向治疗, 可显著延长患者生命以及改善患者术后生活质量。

参考文献

- [1] 张磊, 陈亚进. 开展腹腔镜胆囊癌根治术的启示与思考[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1): 46-49.
- [2] 殷雯灵, 陈缘, 陈红健, 等. 完全腹腔镜胆囊癌根治术治疗胆囊癌患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2021, 34(9): 106-107.
- [3] 王伟, 别玉坤, 尹余余. 腹腔镜下胆囊癌根治术的有效性及其安全性研究[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(4): 609-611, 642.
- [4] 窦常伟, 张成武. 腹腔镜胆囊癌根治术的临床应用体会及思考[J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32(5): 270-273, 276.
- [5] 伊力夏提·艾则孜, 晏冬. 进展期胆囊癌治疗模式的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(9): 95-98.
- [6] Sakamoto, Y., Nara, S., Kishi, Y., Esaki, M., Shimada, K., Kokudo, N. and Kosuge, T. (2013) Is Extended Hemihepatectomy Plus Pancreaticoduodenectomy Justified for Advanced Bile Duct Cancer and Gallbladder Cancer? *Surgery*, **153**, 794-800. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.11.024>
- [7] Zhou, Y., Zhang, Z., Wu, L. and Li, B. (2016) A Systematic Review of Safety and Efficacy of Hepatopancreatoduodenectomy for Biliary and Gallbladder Cancers. *HPB (Oxford)*, **18**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.07.008>
- [8] 付佳禄, 李起, 张东, 等. 《胆囊癌诊断和治疗指南》(2019 版)更新解读[J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32(11): 659-663, 666.
- [9] Boland, C.R., Thibodeau, S.N. and Hamilton, S.R., et al. (1998) A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for Cancer Detection and Familial Predisposition: Development of International Criteria for the Determination of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **58**, 5248-5257.