

胆囊结石与胆囊癌局部浸润的关系

尚延生, 邹忠平, 黄加国

■背景资料

广泛证实, 胆囊结石是胆囊癌发生的重要因素。许多学者提倡保胆手术治疗胆囊结石。然而, 本研究从胆囊结石与胆囊癌局部进展的角度, 论证了预防性胆囊切除的必要性。

尚延生, 邹忠平, 莱芜钢铁集团有限公司医院消化内科 山东省莱芜市 271126

黄加国, 莱芜市人民医院消化内科 山东省莱芜市 271199

尚延生, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由尚延生设计; 研究过程由尚延生、邹忠平及黄加国操作完成; 数据分析及写作由尚延生完成。

通讯作者: 尚延生, 住院医师, 271126, 山东省莱芜市钢城区新兴路68号, 莱芜钢铁集团有限公司医院消化内科。

40215164@qq.com

电话: 0634-6825546

收稿日期: 2014-12-04 修回日期: 2014-12-29

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-28

Relationship between gallstones and local invasion of gallbladder carcinoma

Yan-Sheng Shang, Zhong-Ping Zou, Jia-Guo Huang

Yan-Sheng Shang, Zhong-Ping Zou, Department of Gastroenterology, Laiwu Steel Group Hospital, Laiwu 271126, Shandong Province, China

Jia-Guo Huang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Laiwu, Laiwu 271199, Shandong Province, China

Correspondence to: Yan-Sheng Shang, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Laiwu Steel Group Hospital, 68 Xinxing Road, Gangcheng District, Laiwu 271126, Shandong Province, China. 40215164@qq.com

Received: 2014-12-04 Revised: 2014-12-29

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To explore the relationship between the local invasion of gallbladder carcinoma and the features of gallstones, such as quantity and diameter.

METHODS: One hundred fifty patients with pathologically confirmed gallbladder carcinoma were analyzed. The relationship between gallstones and the Nevin stage of gallbladder

carcinoma was analyzed.

RESULTS: Stages IV and V gallbladder carcinoma was more commonly seen in patients with gallbladder stones ($\chi^2 = 6.15, P < 0.05$), especially those with stones greater than 2 cm in diameter ($\chi^2 = 5.79, P < 0.05$). However, the number of stones (single or multiple) showed no significant correlation with the Nevin stage of gallbladder carcinoma ($\chi^2 = 0.13, P > 0.05$).

CONCLUSION: Gallbladder carcinoma patients with gallbladder stones, especially those greater than 2 cm in diameter, tend to have a more serious disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gallbladder carcinoma; Gallstones; Diameter; Invasion; Nevin stage

Shang YS, Zou ZP, Huang JG. Relationship between gallstones and local invasion of gallbladder carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 990-993 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.990>

摘要

目的: 探讨胆囊结石数量、直径、性质与胆囊癌局部进展的关系。

方法: 对经病理证实的150例胆囊癌进行回顾性分析, 研究胆囊结石与胆囊癌Nevin分期的关系, 并采用SPSS19.0统计软件处理, 以 χ^2 检验验证研究结果的统计学意义。

结果: Nevin分期IV-V期在结石组、多发结

■同行评议者

张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科;
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

石组中、直径>2 cm组所占比例显著高于其对照组, 统计学证实, 在结石组与无结石组、直径>2 cm组与<2 cm组2个对照组中的差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.15, 5.79, P < 0.05$), 在多发结石组与单发结石组之间的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.13, P > 0.05$). 目前资料对胆囊结石具体数量、性质的统计较少, 无法判断其与胆囊癌Nevin分期之间的关系, 需进行更多的研究。

结论: 胆囊结石尤其直径>2 cm可导致胆囊癌局部进展更明显. 提倡预防性胆囊切除术。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆囊癌; 胆囊结石; 直径; 进展; Nevin分期

核心提示: 本研究重点探讨胆囊结石数量、性质、直径与胆囊癌局部进展的关系, 发现伴有胆囊结石、胆囊结石直径>2 cm与胆囊癌的局部浸润呈正相关. 进一步证实了预防性胆囊切除术的必要性, 对完善预防性胆囊切除术的适应证, 判断胆囊癌患者的预后具有重要意义。

尚延生, 邹忠平, 黄加国. 胆囊结石与胆囊癌局部浸润的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 990-993 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.990>

0 引言

胆囊癌是消化系较为常见的恶性肿瘤, 早期诊断困难, 死亡率高^[1]. 鉴于此, 国内外学者进行了大量的研究, 证实胆囊结石是胆囊癌的重要发病因素^[2], 结石多发、直径较大、合并胆囊炎等, 均与胆囊癌的发病呈正相关^[3]. 因此, 预防性胆囊切除术成为目前降低其死亡率的有效途径^[4]. 然而, 因胆囊切除后的并发症影响了患者的生活质量, 近年来众多学者提倡保胆手术治疗胆囊结石^[5]. 是否进行预防性胆囊切除术、如何掌握其适应证成为临床医师和广大大学者关注的焦点. 因此, 我们重点研究了胆囊结石与胆囊癌进展之间的关系, 发现胆囊结石与胆囊癌的局部浸润呈正相关^[6]. 进而, 我们深入探讨了胆囊结石具体数量、性质、直径大小与胆囊癌局部进展之间关系. 目的在于, 继续证实胆囊结石与胆囊癌局部进展之间的关系, 论证预防性胆囊切除术的必要性, 为进一步完善预防性胆囊切除术的适应证提供理论支持和临床依据, 并指导判断胆囊癌患者的预

后^[7]. 现详细报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集兰州大学第一医院、泰山医学院附属莱钢医院(莱芜钢铁集团有限公司医院)及莱芜市人民医院2007-12/2014-11经病理证实的胆囊癌患者的临床资料. 其中男40例, 女110例, 50岁以下42例, 50岁以上108例. 所纳入的病例均进行了腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)检查, 结合手术及腹腔镜下所见, 以判断其浸润转移程度. 其中腹腔镜下单纯胆囊切除术5例, 腹腔镜下活检4例, 开腹手术141例, 其中姑息手术40例, 根治术37例, 扩大根治术48例, 单纯胆囊切除40例, 打开腹腔后无法切除、单纯活检6例. 对结石的具体数量进行描述者10例. 对结石性质描述者30例, 其中伴胆固醇结石20例, 胆色素结石10例. 余病例未对结石数量、性质进行描述。

1.2 方法 根据胆囊结石的有无、结石是否多发、直径是否>2 cm分为结石组与无结石组、单发结石组与多发结石组、结石直径>2 cm组与≤2 cm组3个对照组, 观察Nevin分期IV-V期在各组中的差异。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行处理, 予以 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结石组、结石直径>2 cm组、多发结石组中IV-V期的病例数分别为65、19、37例, 在各分组中的比例依次为43%、48%、37%, 均大于其对照组23例(15%)、6例(15%)、28例(28%)(表1). χ^2 值分别为6.15、5.79、0.13, IV-V期在前两组中的差异有统计学意义, 在单发结石组与多发结石组之间的差异无统计学意义(表1)。

3 讨论

众所周知, 胆囊结石是导致胆囊癌的重要原因^[8]. 目前, 国内外少有研究探讨胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系. 我们不仅证实了胆囊结石为胆囊癌的发病因素. 同时发现伴有胆囊结石、胆囊结石直径>2 cm与胆囊癌的局部进展呈正相关, 进一步证实了预防性胆囊切除术的必要性. 同时, 这对预防性胆囊切除术适应证的完

■研究前沿

胆囊结石的特点与胆囊癌的关系、保胆手术治疗胆囊结石为近年来的研究热点. 但是, 少有研究证实胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系, 保胆手术治疗的胆囊结石的科学性亦需要深入探讨. 本课题对此进行了研究和分析。

■相关报道

我们在胆囊结石与胆囊癌局部浸润相关性的临床研究这一报道中初步证实胆囊结石与胆囊癌的局部浸润呈正相关. 这证实了预防性胆囊切除术的必要性, 对判断胆囊癌患者的预后具有重要意义。

■ 创新亮点

本文创新点在于发现合并胆囊结石、结石直径>2 cm的胆囊癌局部进展更快, 预后更差, 论证了预防性胆囊切除术的必要性, 有助于判断胆囊癌患者的预后, 并为预防性胆囊切除术适应证的完善提供了一个很好的研究方向。

表 1 Nevin分期 I-III期、IV-V 期在各组中的分布

分组	I-III期[n(%)]	IV-V期[n(%)]	合计(n)	χ ² 值	P值
有无结石				6.15	<0.05
无	28(19)	23(15)	51		
有	34(23)	65(43)	99		
结石单发或多发				0.13	>0.05
单发	16(16)	28(28)	44		
多发	18(18)	37(37)	56		
直径(cm)				5.79	<0.05
≤2	9(23)	6(15)	15		
>2	6(15)	19(48)	25		

善以及胆囊癌预后的判断有重要指导意义。现进行详细的阐述。

3.1 胆囊结石与胆囊癌的局部进展 胆囊癌以周围侵犯和淋巴转移为主, 少有血行转移^[9], Nevin分期 I-III期局限于胆囊内, IV-V 期以周围组织器官侵犯为主, 或伴有淋巴转移。因此, 研究Nevin分期IV-V 期在各组中的比例, 可以明确结石的有无、是否多发、直径是否>2 cm与胆囊癌局部浸润的关系。数据分析证实, IV-V 期在结石组、结石直径>2 cm组与多发结石组的比例高于其相应的对照组。统计学处理显示, 前两组与其对照组的差异具有统计学意义, 在单发结石组、多发结石组之间的差异无统计学意义。由此可见, 胆囊结石的有无及结石直径是否>2 cm同胆囊癌的局部进展呈正相关。总结胆囊结石与胆囊癌的研究进展, 可能的机制有以下方面。首先, 存在某些易感基因, 使两种情况下的胆囊癌易发生浸润和转移, 这一观点需要更深入、广泛的研究来证实; 其次, 胆囊结石不断的刺激胆囊癌变, 从而加快了胆囊癌的局部进展的速度和程度, 其机制总结如下: (1)基因突变: 胆囊癌相关基因、基因突变、癌基因-抑癌基因失衡等^[10]。胆囊结石的不断刺激导致癌基因-抑癌基因出现平衡失调、甚至基因突变^[11], 引起细胞恶变; 胆囊癌及胆囊结石相关基因^[12], 虽不直接引起胆囊癌的发生, 却促进胆囊结石的形成, 间接地促使细胞癌变; (2)增生-凋亡失衡: 黏膜通过增生修复损伤的同时, 激活了细胞凋亡系统和细胞周期调控系统^[13], 当增生或凋亡失调时, 便可出现单纯增生-不典型增生-重度不典型增生-癌变这一改变。广泛研究^[14]证实, 周期素依赖性激酶4(cyclin dependent kinase 4, CDK4)相关基因失调、细胞周期素D1(human Cyclin-D1 elisa kit,

CyclinD1)相关基因等均为导致这一改变的因素; (3)损伤累积: 包括时间积累、程度积累, 机械损伤或炎症程度越重、病程越长, 就越容易发生不典型增生, 从而增加胆囊癌变的几率; (4)胆汁淤积: 胆囊结石特别是体积大的结石影响了胆汁排泄。胆汁的刺激作用、胆汁中的促癌成分、胆汁中胆固醇的成石作用, 均可加剧细胞癌变^[15]。

3.2 临床意义 并发胆囊结石或结石直径>2 cm, 导致胆囊癌的局部进展更快, 使患者病情更重、发展更快, 预后更差。这一发现对指导判断胆囊癌患者的预后有着十分重要的意义。同时, 明确胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系, 有助于制定胆囊结石的治疗方案, 以及完善预防性胆囊切除术的适应证。作为治疗胆囊结石的传统方法, 众多学者认为胆囊切除术后有消化不良、腹胀、腹泻等诸多不良反应^[16], 主张保胆取石术。我们认为胆囊癌并发胆囊结石或结石直径>2 cm时, 更容易出现局部进展。故而不可把降低胆囊切除后综合征作为是否行预防性胆囊切除术的唯一根据, 应同时结合胆囊结石的数量、直径等因素, 结石的具体数量及直径, 我们将继续研究探讨。

此外, 为排除其他因素的影响, 本研究选取了单发结石组探讨结石直径与胆囊癌局部浸润之间的关系, 其总量仅40例, 其中38例来源于兰州大学第一附属医院, 结果存在地域限制及偶然性的可能。搜集资料中对胆囊结石具体数量、性质的描述也较少, 尚无法完全证实胆囊结石数量、性质与胆囊癌局部进展的关系。因此, 需要多个地区搜集更多的病例进一步探讨胆囊结石与胆囊癌局部进展之间的关系。

总之, 并发胆囊结石的与胆囊癌的局部进展呈正相关, 结石具体数量、直径大小、性质

■ 应用要点

结合胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系, 可以在临床中更好的判断胆囊癌患者的预后, 制定胆囊癌患者的治疗方案, 如: 是否行预防性胆囊切除术、是否予以更积极的药物治疗等。

与胆囊癌局部进展的关系, 以及是否存在相关基因直接导致胆囊癌局部进展更明显, 需继续深入研究. 继续探讨胆囊结石与胆囊癌局部进展的关系, 可以判断胆囊癌的预后、指导制定胆囊结石的手术治疗方案、完善预防性胆囊切除术的适应证.

4 参考文献

- Wan X, Zhang H, Chen C, Yang X, Wang A, Zhu C, Fu L, Miao R, He L, Yang H, Zhao H, Sang X. Clinicopathological features of gallbladder papillary adenocarcinoma. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e131 [PMID: 25501049 DOI: 10.1097/MD.0000000000000131]
- Genç V, Onur Kırımler E, Akyol C, Kocaay AF, Karabörk A, Tüzünler A, Erden E, Karayalçın K. Incidental gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy in members of the Turkish population with gallstone disease. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 513-516 [PMID: 22234759]
- Heemskerk J, Nienhuijs SW. Gallstone ileus as first presentation of a gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 253-254 [PMID: 19565065]
- Garg PK, Pandey D, Sachdeva S. Preventive cholecystectomy for gallbladder cancer in high-risk groups: primary or secondary prevention. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1439 [PMID: 25357220]
- Iakimova LV, Kharitonova LA, Kuramshin RR. [Risk factors and mechanisms of the postcholecystectomy syndrome development in children]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (1): 48-54 [PMID: 23951899]
- 黄加国, 尚延生. 胆囊结石与胆囊癌局部浸润相关性的临床研究. *中国现代医学杂志* 2014; 24: 81-82
- Wang RT, Xu XS, Liu J, Liu C. Gallbladder carcinoma: analysis of prognostic factors in 132 cases. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2511-2514 [PMID: 22938413]
- Hamdani NH, Qadri SK, Aggarwalla R, Bhartia VK, Chaudhuri S, Debakshi S, Baig SJ, Pal NK. Clinicopathological study of gall bladder carcinoma with special reference to gallstones: our 8-year experience from eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5613-5617 [PMID: 23317226]
- Roa I, Ibacache G, Muñoz S, de Aretxabala X. Gallbladder cancer in Chile: Pathologic characteristics of survival and prognostic factors: analysis of 1,366 cases. *Am J Clin Pathol* 2014; 141: 675-682 [PMID: 24713738 DOI: 10.1309/AJCPQT3ELN2BBCKA]
- Báez S, Tsuchiya Y, Calvo A, Pruyas M, Nakamura K, Kiyohara C, Oyama M, Yamamoto M. Genetic variants involved in gallstone formation and capsaicin metabolism, and the risk of gallbladder cancer in Chilean women. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 372-378 [PMID: 20082485]
- Nigam J, Chandra A, Kazmi HR, Parmar D, Singh D, Gupta V, M N. Expression of survivin mRNA in gallbladder cancer: a diagnostic and prognostic marker? *Tumour Biol* 2014; 35: 9241-9246 [PMID: 24935470 DOI: 10.1007/s13277-014-2200-x]
- Winter J, Hiort O, Hermanns P, Thiele S, Pohlenz J. A new heterozygous mutation (D196N) in the Gs alpha gene as a cause for pseudohypoparathyroidism type IA in a boy who had gallstones. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 297-301 [PMID: 21823526]
- Jain K, Mohapatra T, Das P, Misra MC, Gupta SD, Ghosh M, Kabra M, Bansal VK, Kumar S, Sreenivas V, Garg PK. Sequential occurrence of preneoplastic lesions and accumulation of loss of heterozygosity in patients with gallbladder stones suggest causal association with gallbladder cancer. *Ann Surg* 2014; 260: 1073-1080 [PMID: 24827397 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000495]
- Srivastava K, Srivastava A, Sharma KL, Mittal B. Candidate gene studies in gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mutat Res* 2011; 728: 67-79 [PMID: 21708280 DOI: 10.1016/j.mrrev.2011.06.002]
- Martins PN, Sheiner P, Facciuto M. Xanthogranulomatous cholecystitis mimicking gallbladder cancer and causing obstructive cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 549-552 [PMID: 23060404]
- Iakimova LV. [Postcholecystectomy syndrome in children (case report)]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (1): 64-67 [PMID: 23951902]

同行评价

科学结论较明确, 实验证据较充足, 文章具有一定的科学性、创新性和可读性.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

