

专栏导读: 为了扩大杂志的影响,推动《中国普通外科杂志》的发展,充分利用学术平台为广大普通外科工作者服务,本刊从2015年第1期开始与AME Publishing Company合作共同打造“AME科研时间专栏”。2014年,AME中文平台——“科研时间”的诞生,为广大从事临床和基础研究的科研工作者提供了更多科研交流和学习分享的机会,一经推出得到了广大读者的喜爱,引起了广大临床工作者的不同反响;其学术前沿、科研与临床、医学与人文等内容更是让读者耳目一新。欢迎广大读者关注我们“AME科研时间专栏”,给我们提出宝贵的建议和意见,以便于将这个专栏建设得更好,成为读者喜闻乐见的一个栏目。

胆囊癌是一种恶性程度高、早期诊断困难、预后极差的消化道肿瘤。因此,深入了解和掌握胆囊癌的规律与临床特征,对于其早期诊断、治疗及改善预后具有重要意义。本期克罗地亚学者的文章就胆囊癌的流行病学、病因、临床表现、诊断、分期、治疗、预后等诸多方面进行了阐述,可为全面了解该疾病提供有益的参考。



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.001

http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.001

Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(2):157-161.

• AME 科研时间专栏 •

胆囊癌的临床诊疗现状与挑战

Mislav Rakić, Leonardo Patrlj, Mario Kopljar, Robert Kliček, Marijan Kolovrat, Bozo Loncar, Zeljko Basic

(克罗地亚杜布拉瓦大学医院 肝胆外科)

摘要

胆囊癌在胃肠道癌症中位居第五位,同时它也是胆道最常见的恶性肿瘤,约占80%~95%。这种肿瘤预后不佳,总体5年生存率低于5%,平均中位生存期<6个月。因为胆囊癌在进展时可以没有任何症状,所以早期诊断是至关重要。术前诊断为胆囊结石,而术后确诊为胆囊癌的发生率为0.5%~1.5%。如果术前怀疑患者胆囊癌,则不应通过腹腔镜手术。流行病学研究已经确定了胆囊癌的发病率有地理和种族的显著差异:美洲的印第安人高发,东南亚地区也比较高,但在美洲和世界的其他地区发病率较低。环境诱发因素在胆囊癌的发展过程中发挥关键作用,胆石症、胆道和寄生虫感染的慢性炎症是最好的例证。在过去的10年里,改进成像技术和改良根治的手术方法可改善患者的预后,并帮助延长胆囊癌患者的存活时间。对于R₀切除的胆囊癌患者,其总体5年生存率为21%~69%。在将来,潜在的诊断标志物的发展将对那些种族易感性或已知胆道解剖异常的人群提供早期筛查诊断的机会。

关键词

胆囊肿瘤; 胆囊结石病; 胆囊切除术, 腹腔镜; 肝切除术

中图分类号: R735.8

胆道癌是浸润性腺癌,起源于胆囊及肝内和肝外胆管的上皮细胞系。尽管这些恶性肿瘤在解剖上相关,并且转移模式类似,但却各自有自己独特的临床表现、分子病理以及预后^[1]。

胆囊癌是最常见的恶性胆道肿瘤,在世界范围内约占恶性胆道肿瘤80%~95%^[2-3]。在胃肠道癌症中位居第五位。全球胆囊癌的发病率存在差异,流行病学显示在一些地区和种族中发病率特别高,如智利、日本和印度北部^[2]。这种差异的原因可能与环境暴露差异与内在的遗传易感性有关。有几种情况并慢性炎症被认为是胆囊癌的危险因素:胆石症、瓷化胆囊、胆囊息肉、慢性沙门氏菌感染,先天性胆管囊肿和异常的胰胆管汇合^[2-3]。

术前诊断为胆囊结石,而术后确诊为胆囊癌的发生率为0.5%~1.5%^[4-6]。在大多数情况下,胆

囊癌发展需要5~15年,经历上皮化生至不典型增生、原位癌,然后发展成为侵袭性癌^[1]。良好的预后取决于早期的诊断和手术切除。尽管有治愈的可能,肿瘤可以切除的患者仍小于10%,且50%的患者有淋巴结转移^[4]。除手术治疗以外,对于大多数发生转移的患者,不断改进的辅助性治疗成为主要的治疗手段^[5]。

该肿瘤被认为是一种高度致命性疾病,总体5年生存率低于5%^[5],平均中位生存期<6个月^[6]。

1 风险因素

风险因素的鉴别是至关重要,其不仅可以为不同地区及人群发病机理的研究提供方向,同时也可以为预防及治疗提供策略。

胆囊癌发病率会随年龄的增加而增加。在纪念斯隆-凯特琳癌症中心关于435例胆囊癌患者的报告中,其中位年龄为67岁^[5]。在世界范围内,女性的胆囊癌发病率高于男性^[7]。有报道^[8]称女性的发病率约为男性的2~6倍。

胆囊癌的发病率在不同的地理区域有很大的不同:亚洲是一个高发区域,而美国 and 大多数西方以及地中海欧洲国家(如英国、法国和挪威)则为低风险地区^[5-6, 9-10]。即使在不同地理环境中,族裔在胆囊癌的发病率中也扮演着重要的角色。朝鲜族胆囊癌的发病率在亚洲最高(每10万人),生活在加利福尼亚州,洛杉矶市的朝鲜男性也是美国发病率最高族裔^[10]。

胆结石与这种恶性疾病密切相关,约85%胆囊癌患者中有胆结石。胆结石患者中的胆囊癌发生率为0.3%~3%^[11]。胆囊癌发生率在胆结石较大的患者中更高,原因可能与较长时间的黏膜刺激引起慢性炎症有关^[12-13]。所以针对这类患者可以采取预防性胆囊切除术^[14]。

慢性炎症可以引起DNA的损伤,引起反复的组织增生,释放细胞因子和生长因子,这些过程诱发了细胞的癌变^[15]。慢性炎症也会导致钙沉积在胆囊壁。当沉积的钙较多时,胆囊便呈现出淡蓝色,同时变得脆弱,甚至易碎,所以被称为“瓷胆囊”^[16]。瓷胆囊通常与(平均25%,范围:12%~61%)胆囊癌相关^[17-18]。

慢性细菌性胆管炎是胆道恶性肿瘤一个明确的风险因素。较常见的细菌种类包括沙门氏菌和螺旋杆菌^[19-20]。细菌定植可能诱发初级胆汁酸的水解。通过本身慢性炎症反应和肿瘤抑制基因的改变(如p53)或原癌基因(如突变K-ras)^[15, 21],肿瘤得以进一步发展。

原发性硬化性胆管炎(PSC)是一种慢性纤维化性炎症,同恶性肿瘤的发生密切相关^[22]。原因可能与促进了组织化生-不典型增生-肿瘤形成这一连锁反应有关^[23-24]。

各种环境暴露如:重金属,烟草,氡^[25-28]等都有可能是胆囊癌的发生的风险因素。肥胖的人患胆囊癌的风险是增加的^[29-31]。糖尿病患者也是如此^[32]。几乎5%的成年人患有胆囊息肉^[33-34]。但他们大多是良性息肉,没有发展成为肿瘤的潜力^[35]。预测胆囊恶性息肉的因素有:息肉>10 mm,单发或广基,伴有胆结石、患者的年龄50岁以上以及特

征性的息肉快速生长^[7, 29]。胰胆管汇合异常是一种先天畸形,主要为胰管在Vater乳头外注入至胆管。这种汇合的方式使Oddi括约肌的功能失效,造成胰液反流入胆管和胆囊,从而导致黏膜恶变^[36]。

胆囊癌似乎是遗传易感性和环境因素共同造成的结果^[37]。一个假设的致癌过程为:胆石诱发的炎症→p53突变(↓)→K-ras突变(↑)^[21]。

2 诊 断

临床表现类似于胆绞痛或慢性胆囊炎。最常见的症状是:持续性右上腹疼痛、黄疸、恶心、体质量减轻。部分患者可触及到肿块^[38-39]。

影像学可以用于检测恶性肿瘤。对于上腹部疼痛和黄疸的患者而言,经腹超声是有用的初始检查手段^[40]。超声内镜(EUS)是目前可以明确胆囊癌分期的检查方式。借助EUS还可以对病灶进行细针穿刺活检^[41]。计算机断层扫描(CT)可帮助明确淋巴结,肝脏有无受侵等情况,还可以帮助判断有无远处转移。术前CT扫描可以对胆囊的可切除性做出精确的判定(93%)^[42]。标准的磁共振成像(MRI)一般应用较少。磁共振胆道造影和磁共振血管造影可以比较准确地检测到胆道或血管浸润情况,敏感性和特异性接近100%。正电子发射计算机断层扫描(PET)在良恶性疾病的鉴别、术前分期和检测术后残留病灶检测上是比较有帮助的^[43]。

3 分期系统

胆囊癌分期是基于美国癌症委员会(AJCC)的指导原则制定的,分期的要点在于疾病的侵袭情况以及扩散程度^[44]。

腺癌是最常见的病理类型,占有胆囊肿瘤98%^[45]。其他组织病理学的类型包括乳头状癌、黏液样癌、鳞癌和腺鳞癌。疾病的分期决定了治疗方式。可以行胆囊切除术的患者预后较好。在I期时,根据美国标准,肿瘤侵入黏膜或肌层。II期穿孔浆膜层和/或邻近的组织器官。T₁至T₃肿瘤如发生淋巴结转移则列为III期。I、II期是有可能行有效切除的。因血管侵犯以及临近多器官受侵,III期通常预示着疾病无法局部切除。IV期因远处转移无法手术治疗^[46]。

4 外科治疗

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^[44]。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^[40]。

胆囊癌肝切除的类型可以为IVb、V的非规则性切除,也可以为右半肝切除术。根据国际癌症控制联盟(UICC)/AJCC的标准,存在两种类型的区域淋巴结清扫术:N₁型—肝十二指肠韧带淋巴结(胆囊管,胆总管及肝门区淋巴结);N₂型—胆胰周,胰胆管,门静脉,肝动脉,腹腔和肠系膜上动脉淋巴结。

当已知或术前怀疑胆囊癌,腹腔镜胆囊切除术则是绝对禁忌。经术前合理的评估或腹腔镜下怀疑是胆囊癌,则应行开放式胆囊切除术。如经术中冷冻病理切片确诊为胆囊癌,则应同台行根治性切除术^[5]。在腹腔镜胆囊切除术后意外发现胆囊癌的概率为0.3%~3%。对于这类患者,除了Tis和T_{1a}级肿瘤外,仍应行第二次的根治性切除。在术前未曾怀疑的胆囊癌腹腔镜手术中,有17%的腹腔镜孔道复发率^[47],原因可能是肿瘤细胞意外溢出至Trocar或切口处所致。所以再次手术时,需把腔镜的孔道一并切除。Tis和T_{1a}胆囊癌(肿瘤局限于黏膜)通常是在胆囊切除术后确诊的。对于这类患者,单纯的胆囊切除是足够的,5年生存率可以达到100%^[47]。对于T_{1b}胆囊癌(肿瘤侵入肌层),最佳的治疗方式仍存在争议。有报道^[47-48]称这一级的肿瘤淋巴结隐匿性转移率是15%~25%,而胆囊床残留率为10%。积极的根治性切除术应包括3 cm的IVb和V肝实质部分,再加上适当的淋巴结清扫术^[48-49]。这种方式的手术患者10年生存率为100%,而单纯的胆囊切除术的患者10年生存率为75%。

T₂级胆囊癌侵犯肌层但未侵犯浆膜或肝脏。单纯胆囊切除以及根治性手术的患者5年生存率分别为10%~61%和54%~100%。Yamaguchi报告超过40%单纯胆囊切除术的患者有阳性切缘,并且淋巴结阳性率为19%~62%。因此,根治性切除是更好的手术方式,并且需要更加规范的IVb和V段部分切除术^[48-50]。

T₃级肿瘤侵出浆膜,可累及肝脏和其他毗邻器官。在这种情况下,手术要求更加彻底,范围

应包括右半肝切除以及可能的肝尾叶切除^[47]、区域淋巴结清扫术以及其他受侵犯的组织切除^[46]。一些中心进一步倡导胰十二指肠切除术,以改善预后^[47]。有45%~70%的患者存在淋巴结转移,同时有36%的患者术后存在癌残留^[51]。

T₄级肿瘤通过血管侵犯而发生广泛转移。病变通常不能手术切除而且也不可能做到R₀切除。因此姑息性治疗,如疼痛控制,手术或非手术性胆道引流则是更合适的选择。

外科手术干预的目标是获得R₀切除。较晚期的胆囊癌手术只在有可能R₀切除时才实施^[46-47,52]。

5 辅助治疗

胆囊癌患者诊断时,往往已是疾病晚期。保守治疗是唯一的治疗方式,尽管效果很差。可能使用的化疗药物有3类:吉西他滨、氟嘧啶和铂类化合物。单药治疗效果有限^[43]。联合使用吉西他滨和顺铂可以提高这类患者的生存期^[51]。放射治疗对于晚期患者而言治疗效果有限。

靶向细胞和分子通路的药剂,可以阻碍肿瘤的生长。针对表皮生长因子受体(EGFR)的靶向的治疗在体外试验中表现出抑制增殖的作用,并可能在未来提供有效的治疗方式^[53]。不幸的是,目前关于辅助性或新辅助性化疗的数据都是基于II期试验,并没有确凿的证据证明其效果^[46]。

6 预后

最重要的预后因素包括:原发病灶T分级、淋巴结及远处转移情况和黄疸(其中明确胆道侵犯情况及阻塞情况)^[46]。

通过胆囊癌的分期而选择合适的治疗方式提高了患者的5年生存率^[2],同时因化疗的进步,也使疗效进一步获得提高^[53]。

AJCC《癌症分期指南》评估了从1989年到1996年的10 000例胆囊癌患者,5年生存率0期为80%,I期为50%,II期为28%,IIIa期为8%,IIIb期为7%,IVa期为4%,最后,IVb期为2%(44)。

7 结论

胆囊癌在胃肠道癌症中位居第五位,同时

它也是胆道最常见的恶性肿瘤。在世界各地的发病率有很大的不同，其组织病理学类型以腺癌为主。胆囊癌预后不佳，总体5年生存率低于5%，平均生存期仅6个月。

胆囊结石引起的慢性炎症是胆囊癌最重要的危险因素。尽管术前影像学检查如经腹超声、内镜超声、多层计算机断层扫描（MSCT）技术有了很大的进步，但术前仍很难诊断，有时是在行胆结石手术时确诊的。手术是唯一可能根治的治疗手段。不幸的是，尽管试图采取根治性手术，然而由于疾病较晚，或淋巴结转移，术后往往复发无法达到根治效果。当已知或术前怀疑胆囊癌，腹腔镜胆囊切除术则是绝对禁忌。除了T_{1a}级肿瘤外，胆囊手术发现的胆囊癌的患者需进行再次根治性手术。因没有有效的治疗胆囊癌的辅助治疗手段，R₀切除仍是唯一有可能治愈该病的方法。积极的手术方法应由手术风险（病死率，并发症发生率）与治疗效果之间比较来决定。

参考文献

- [1] Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, et al. Current management of gallbladder carcinoma[J]. *Oncologist*, 2010, 15(2):168-181.
- [2] Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6:99-109.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [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.
- [6] Lai CH, Lau WY. Gallbladder cancer--a comprehensive review[J]. *Surgeon*, 2008, 6(2):101-110.
- [7] Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(7):1591-1602.
- [8] Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, et al. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience[J]. *Arch Surg*, 2009, 144(5):441-447.
- [9] Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer incidence in five continents[M]. IX. Lyon: International Agency for Research on Cancer Scientific Publications, 2007.
- [10] Surveillance, Epidemiology and End-Results Program (SEER). The Four Most Common Cancers for Different Ethnic Populations 2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2013.
- [11] Singh V, Trikha B, Nain C, et al. Epidemiology of gallstone disease in Chandigarh: a community-based study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(5):560-563.
- [12] Csendes A, Becerra M, Rojas J, et al. Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: a prospective study of 592 cases[J]. *J Gastrointest Surg*, 2000, 4(5):481-485.
- [13] Mlinarić-Vrbica S, Vrbica Z. Correlation between cholelithiasis and gallbladder carcinoma in surgical and autopsy specimens[J]. *Coll Antropol*, 2009, 33(2):533-537.
- [14] Le MD, Henson D, Young H, et al. Is gallbladder cancer decreasing in view of increasing laparoscopic cholecystectomy[J]. *Ann Hepatol*, 2011, 10(3):306-314.
- [15] Rashid A, Ueki T, Gao YT, et al. K-ras mutation, p53 overexpression, and microsatellite instability in biliary tract cancers: a population-based study in China[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(10):3156-3163.
- [16] Berk RN, Armubuster TG, Saltzstein SL. Carcinoma in the porcelain gallbladder[J]. *Radiology*, 1973, 106(1):29-31.
- [17] Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited[J]. *Surgery*, 2001, 129(6):699-703.
- [18] Cunningham SC, Alexander HR. Porcelain gallbladder and cancer: ethnicity explains a discrepant literature[J]. *Am J Med*, 2007, 120(4):e17-18.
- [19] Kumar S. Infection as a risk factor for gallbladder cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(8):633-639.
- [20] Gonzalez-Escobedo G, Marshall JM, Gunn JS. Chronic and acute infection of the gall bladder by salmonella typhi: understanding the carrier state[J]. *Nat Rev Micro*, 2010, 9(1):9-14.
- [21] Saetta AA. K-ras, p53 mutations, and microsatellite instability (MSI) in gallbladder cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(8):644-649.
- [22] Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(5):1842-1852.
- [23] Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, et al. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(6):907-913.
- [24] Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2010, 51(2):660-678.
- [25] Pandey M. Environmental pollutants in gallbladder carcinogenesis[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(8):640-643.

- [26] Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(11):817-827.
- [27] Darby SC, Whitley E, Howe GR, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(5):378-384.
- [28] Jain K, Sreenivas V, Velpandian T, et al. Risk factors for gallbladder cancer: a case-control study[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(7):1660-1666.
- [29] Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer[J]. *Gut Liver*, 2012, 6(2):172-187.
- [30] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(17):1625-1638.
- [31] Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer[J]. *Oncologist*, 2010, 15(6):556-565.
- [32] Lai HC, Chang SN, Lin CC, et al. Does diabetes mellitus with or without gallstones increase the risk of gallbladder cancer? Results from a population-based cohort study[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(7):856-865.
- [33] Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for gallbladder cancer across the world[J]. *HPB (Oxford)*, 2008, 10(5):327-331.
- [34] Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management[J]. *Journal canadien de gastroenterologie*, 2002, 16(3):187-194.
- [35] Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(2):359-367.
- [36] Nomura T, Shirai Y, Sandoh N, et al. Cholangiographic criteria for anomalous union of the pancreatic and biliary ducts[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 55(2):204-208.
- [37] Dutta U, Nagi B, Garg PK, et al. Patients with gallstones develop gallbladder cancer at an earlier age[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2005, 14(4):381-385.
- [38] Roa I, de Aretxabala X, Morgan R, et al. Clinicopathological features of gallbladder polyps and adenomas[J]. *Rev Med Chil*, 2004, 132(6):673-679.
- [39] Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications[J]. *Surgery*, 2000, 127(6):622-627.
- [40] 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.
- [41] Kim HJ, Lee SK, Jang JW, et al. Diagnostic role of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration of gallbladder lesions[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(118):1691-1695.
- [42] Kumaran V, Gulati S, Paul B, et al. The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder[J]. *Eur Radiol*, 2002, 12(8):1993-1999.
- [43] Dutta U. Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4):642-653.
- [44] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. New York: Springer, 2010.
- [45] Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update[J]. *Histopathology*, 2009, 55(2):218-229.
- [46] Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(2):331-342.
- [47] Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(5):671-681.
- [48] Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, et al. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(30):4019-4027.
- [49] Fong Y, Brennan MF, Turnbull A, et al. Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery. Potential for iatrogenic tumor dissemination[J]. *Arch Surg*, 1993, 128(9):1054-1056.
- [50] Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y, et al. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(2):256-260.
- [51] 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.
- [52] Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, et al. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan[J]. *World J Surg*, 1991, 15(3):337-43.
- [53] Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(4):350-391.

(译者 冯铁诚, 审校 李新营)

本文引用格式: Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, 等. 胆囊癌的临床诊疗现状与挑战[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(2):157-161. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.001

Cite this article as: Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, et al. Current status and challenges in diagnosis and treatment of gallbladder cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(2):157-161. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.001