



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.014
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(8):1000-1006.

· 文献综述 ·

胆囊癌的多学科治疗进展

朱振成, 罗昆仑

(安徽医科大学无锡临床医学院 / 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院 肝胆外科, 江苏 无锡 214044)

摘要

胆囊癌(GBC)是罕见的高度恶性肿瘤, 尽管近年来相关研究在不断深入, GBC患者预后仍多不良。手术是唯一有治愈GBC可能的治疗, 辅助疗法结合手术的多学科疗法是晚期GBC患者提升生存期的希望。笔者将对近年来关于GBC治疗的相关文献进行回顾和总结。

关键词

胆囊肿瘤 / 外科学; 放化疗, 辅助; 综述文献
中图分类号: R735.8

Progress in multidisciplinary treatment of gallbladder carcinoma

ZHU Zhencheng, LUO Kunlun

(Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi Clinical School of Anhui Medical University/the 904th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China)

Abstract

Gallbladder carcinoma (GBC) is a rare and highly malignant tumor. Although the continuous deepening of the relevant studies in recent years, the prognosis of patient with GBC is still poor. Surgical treatment offers the only chance of cure for GBC. Multidisciplinary treatment of adjuvant therapy combined with surgery is the hope for advanced GBC patients to improve survival. Here, the authors review and summarize the relevant literature on the treatment of GBC in recent years.

Key words

Gallbladder Neoplasms/surg; Chemoradiotherapy, Adjuvant; Review
CLC number: R735.8

胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)是世界上第三大常见的胃肠道恶性肿瘤和最常见的胆道恶性肿瘤, 总体发生率仅为2.5/10万, 但预后极差, 5年生存率仅5%, 平均生存期6个月^[1-3]。关于GBC的治疗方案目前尚无定论, 长疗程放化疗为主的治疗方式效果并不理想, 根治性切除可以

有效改善预后^[4]。然而GBC早期诊断困难, 发现时多已晚期, 仅15%~47%的患者发现时可予以手术, 丧失手术机会的患者预后尤为不良^[5]。尽管如此, 早期GBC患者经根治性切除存在完全治愈的可能, 而对于有选择的晚期患者, 合适的手术治疗也可延长生存期, 手术仍为GBC治疗的首要方案^[6-8]。随着对GBC认识的不断深入, 手术联合辅助治疗的多学科疗法在延长晚期肿瘤患者生存期上可能发挥着更好的作用, 被学者们所关注^[9]。目前GBC治疗仍存在一些问題, 规范化的手术方式及辅助治疗尚未明确。近来相关研究众多, 基于肿瘤分期制定相应治疗方案有助于改善GBC总体预后。

基金项目: 南京军区医药卫生科研基金资助项目(14D05)。

收稿日期: 2019-03-22; **修订日期:** 2019-07-18。

作者简介: 朱振成, 安徽医科大学无锡临床医学院 / 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 罗昆仑, Email: lkl197041@163.com

1 分期

GBC分期依据肿瘤浸润和扩散程度制定,对治疗具有指导作用。2018年1月美国癌症联合委员会(American Joint Committee on cancer, AJCC)发布的第8版TNM分期被证明可以有效的评估手术患者预后,优于传统Nevin分期^[10]。

浸润深度是最重要的预后因素,从T2到T4期肿瘤,远处转移的发生率从16%增加到79%、而出现淋巴结转移的几率也从33%增加到69%^[2]。Shindoh等^[6]发现T2期患者中,肿瘤位置也是决定预后的关键因素、肝侧肿瘤患者较腹膜侧患者预后更差,新版TNM分期也作出了相应的修改。同时,新分期将原先按区域淋巴结转划分的N分期修改为根据转移(阳性)淋巴结数目划分,建议最少检出淋巴结数目为6枚。Fan等^[11]在随后的研究中发现,N0期GBC患者检查淋巴结数目越多术后生存率越高,证明分期中建议至少检查6枚淋巴结存在意义,应在临床中推行开来。

2 多学科治疗

2.1 手术治疗

GBC手术方式包括单纯性胆囊切除、扩大胆囊切除术(胆囊床2~3 cm楔形切除+N1淋巴结清扫)、根治性GBC切除术(单纯性胆囊切除+肝IVb、V段切除+N1淋巴结清扫)。根据情况也可施行扩大根治性GBC切除术(肝右三叶联合胆囊切除+N2淋巴结扩大清扫)、联合胆道部分切除或胰十二指肠切除术等,但存在争议。影响手术方式选择最重要的因素是原发肿瘤的浸润深度^[8]。不论选择何种手术方式,尽力达到R₀切除是GBC患者手术治疗的最终目的,达到R₀切除的GBC术后患者的5年生存率为21%~69%,而未行R₀切除术的患者为0%^[12]。根据分期不同制定合适的手术方案对于提升GBC患者疗效意义重大。

2.1.1 T1期 对于T1期肿瘤,多数患者经手术治疗后可达到R₀切除,预后较好。T1a期及原位癌患者,单纯的胆囊切除术往往已可达到良好的疗效,有研究^[13]报道,T1a经单纯胆囊切除术后5年生存率可达96.4%~100%。对于T1b患者的手术选择尚存在争议,有学者^[13]认为,在T1b GBC的生存和复发上,扩大胆囊切除术并不优于单纯胆囊切除术。另有研究^[12]指出,虽然在T1b GBC患者的生存上两者并无明显差别,但是在局部复发

率上,扩大切除患者较单纯胆囊切除者低(7% vs. 17%),大约10%的患者在胆囊床上会存在残留病变。鉴于GBC的高度恶性与不良预后,在身体条件可耐受的情况下行扩大胆囊切除术安全性更高。

有国外文献^[13]指出,T1期GBC淋巴结是否清扫、以及是否阳性在5年生存率上均无明显区别,局部淋巴结清扫对T1期患者的必要性仍存疑问。但是有数据表明,尽管T1a期淋巴转移率只有2.5%,T1b期GBC患者却达15%^[11]。故对T1b期患者而言,为求R₀切除,区域淋巴结清扫可能还是需要的。在条件允许下,联合胆囊切除术和肝门淋巴结清扫或更广泛的淋巴结清扫有助于准确分期、评估预后,进一步指导临床治疗和随访^[14]。

2.1.2 T2期 对于T2期患者因存在治愈性切除的可能,应作为GBC手术治疗的重点加以重视。T2期的手术方式也存在诸多争议,以往认为,单纯胆囊切除术对于T2期并不足够,单纯胆囊切除术后5年生存率为10%~61%,而根治性切除术后5年生存率为54%~100%,故建议T2期GBC应行根治性胆囊切除术^[12]。近年有研究在肯定T2期根治性GBC切除术的疗效同时,发现T2期肿瘤肝侧(T2h)预后较腹膜侧(T2p)差^[6]。鉴于预后的不同,T2p与T2h期治疗方式也有待进一步研究,以寻找到潜在治愈性切除方式,尤其对于预后较好的T2p期患者。

Endo等^[15]在研究中提出肝脏微转移(肝脏<5 mm转移灶)这一概念,认为T2期不伴有肝脏转移的患者中,肝侧肿瘤、尤为侵犯浆膜下组织超越3 cm者多见肝脏微转移,而腹膜侧肿瘤未见,且微转移出现于胆囊床内1 cm多于1~2 cm外,但均位于胆囊床3 cm内,出现肝脏微转移者易出现肝脏复发。由此可引发思考,对于T2h期GBC,伴有肝叶部分切除术的根治性胆囊切除术可能是必要的;但是对于T2p期患者,是否扩大胆囊切除术、甚至单纯性胆囊切除联合区域淋巴结清扫更加合适。近来有一系列研究证明,对于T1p期GBC,肝叶是否切除或切除的程度对于患者预后并未产生影响,从而建议对T2期GBC患者行扩大胆囊切除术或不伴有肝叶切除的根治性GBC切除术^[16]。另有研究发现,造成T2p期GBC患者根治性胆囊切除术预后较单纯性GBC切除术好的唯一原因为淋巴结转移^[16]。故对于T2p期患者,扩大胆囊切除术伴区域淋巴结清扫可考虑作为标准术式推行开来。

T2h患者预后较差,因而建议行标准的根治性GBC切除术,而更为激进的右半肝切除术等

在T2h期患者身上的价值仍需斟酌^[15-16]。肝脏是GBC患者最常见复发位置,多通过血运转移^[15]。常见的途径有两条:一是部分胆囊静脉直接汇入胆囊床部分的肝脏,这也是GBC根治性切除术肝叶IVb、V段切除的理论基础;二是另一部分胆囊静脉伴行着胆囊动脉的分支变异,汇入胆囊颈部静脉丛,进入门静脉,最后进入肝脏^[15]。说明肿瘤细胞可能是通过胆囊床和门脉主干同时进入肝脏造成转移,故右半肝扩大切除对于减少肝脏复发可能无明显作用,而进一步的辅助治疗却是需要的。

尽管T2p及T2h患者中主动脉旁淋巴结复发均最常见(5.6%和15.6%)^[16]。但有研究认为,扩大淋巴结清扫范围与提升总体生存率无关^[16]。目前仍建议行D₁区域淋巴清扫,D₂淋巴结清扫尚存争议。

关于T2期患者肝外胆管是否切除的问题,有学者^[17]认为,T2期肿瘤侵犯情况术前难以确定,肝外胆管切除有助于达到R₀切除、延长生存期,并在回顾性研究中证明了这一观点。然而肝外胆管微小浸润(MVI)是局部晚期GBC的标志,对于无胆管浸润的患者,预防性切除肝外胆管对生存期并无影响^[18]。同时,另一项研究^[19]也指出,无胆管浸润的GBC患者常规行肝外胆管切除,总体生存率、淋巴结清扫率、复发率均无明显提高,但并发症发生率反而升高。故常规行预防性肝外胆管切除并不合理,结合术中快速病理确定胆管切缘是否阳性,进而决定是否切除胆管更为合适。

2.1.3 T3~T4期 由于T3~T4期肿瘤侵犯肝脏或周围结构,切除需更加彻底,可选择右半肝(包括尾状叶)切除甚至胰十二指肠切除术,有助于达R₀切除。有研究^[20]报道,对于T3-4N0-2M0期肿瘤患者,如能达到R₀切除仍可延长患者生存期。但T3、T4期患者总体难以获得R₀切除,对于术前评估无法达到R₀切除的患者,不建议行根治性手术切除治疗,可采取姑息性治疗包括疼痛控制,手术或非手术胆道引流^[12]。对于T4期侵犯右肝动脉的患者可行右半肝或者扩大右半肝切除术,而侵犯左肝动脉的患者则失去手术机会^[21]。

以往研究认为,如排除远处转移性疾病,无论阻塞性黄疸如何,积极的外科手术都可以改善晚期GBC患者的长期生存^[21]。但近来有学者在相关Meta分析中提出,术前出现梗阻性黄疸是GBC不可手术的标志,术前出现黄疸的患者经根治性手术术后总体生存期明显下降,术后病死率明显上升,ERCP等姑息性治疗是更加适合的治疗方式^[22]。

肝外胆管的切除有助于达到R₀切除,术中需对切缘远端行快速冷冻切片确定切缘是否阴性,且术后需建议仔细随访以发现早期复发^[23]。

总的来说,R₀切除是唯一能带来潜在性治愈的治疗方式,更是激进的手术方式需要基于维持手术风险及疗效的平衡下进行。

2.1.4 淋巴结与远处转移 GBC患者一旦出现转移,预后往往较差。T1b、T2和T3期的淋巴转移率分别约为12%、31%和45%^[24]。一般认为,N1期患者仍可从根治性手术中获益,而N2期无法达到R₀切除,失去手术机会,应以疼痛控制等晚期姑息性治疗为主^[25]。但也有学者^[26]提出不同观点,认为N2期患者如达R₀切除仍可延长生存期。然而这些研究均基于第七版AJCC分期,新分期下N2期患者是否可从根治性切除中获益尚存疑问。

近来文献普遍认为,肝十二指肠韧带及肝动脉周围的标准区域淋巴结清扫建议在T2-4N0-1M0期患者中施行,进一步的D₂扩大淋巴结清扫意义(胰后、主动脉旁、肠系膜根部淋巴结)往往在于更准确的分期,在延长患者生存期上的价值尚未明确^[2,27]。尽管如此,准确分期往往有助于达到R₀切除,D₂扩大淋巴结清扫是否能使患者受益需要进一步研究。

出现远处转移的M1期患者已失去手术机会,无法达到R₀切除,以姑息性治疗缓解症状为主。

2.1.5 腹腔镜手术的应用 随着腹腔镜技术的快速发展,腔镜能否应用于肿瘤治疗领域受到越来越多的关注。一系列研究^[28-29]已证明腹腔镜下GBC根治性切除术及相应的淋巴结清扫对于T1和T2期GBC患者的安全性。而在T3、T4期患者中,尽管有报道^[30]成功施行腔镜下GBC根治性切除术,但因腔镜手术本身肿瘤转移的风险、以及气腹建立中CO₂促进肿瘤细胞生长等原因,晚期患者选择腔镜下手术仍需谨慎。由于GBC初次手术时的根治性切除与总体预后相关,选择腔镜手术需要基于同样开放性手术效果时才可选择,以达到R₀切除为目的,否则仍建议在初次诊断GBC时选用开放性手术^[29]。

2.2 辅助疗法

GBC患者在诊断时多以晚期,辅助疗法的治疗价值受到众多学者关注。一般建议对中晚期GBC患者(T2及以上)均应行化疗,但在出现转移的患者中现有的化疗方案意义不大^[24,31]。

GBC的化疗方案众多,常用的化疗药物包括吉西他滨、氟尿嘧啶和铂类化合物,单一用药疗效往往有限^[10]。有II期研究证明顺铂(不耐受者

可替用奥沙利铂)联合吉西他滨在治疗GBC上具有明显的效果,已作为一线化疗纳入临床实践,可用于术后辅助化疗和新辅助化疗^[1,32]。此外,有研究^[33]认为一期联合卡培他滨放化疗、二期吉西他滨联合卡培他滨是有前途的方案,有待进一步临床实践证明。FOLFOX-4是一种有效且耐受良好的治疗晚期GBC的二线方案^[34]。腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy, HIPEC)是近年来新兴起的疗法,钟振东^[35]提出HIPEC可以延长进展期GBC患者术后生存时间,值得进一步推广使用。

单纯性放疗对于GBC的价值仍存在疑问。有学者^[36]认为放疗对GBC患者没有长期益处。但也有学者^[37]提出放疗对局部扩散和肝浸润的患者存在的价值。此外,对于手术切除的GBC患者,辅助放疗可提供更好的局部控制^[38],因此,辅助放疗对GBC患者的价值应进一步探究。放化疗结合的术后辅助疗法可以延长非I期,切缘阳性,淋巴结阳性或状态不明患者的生存期^[24, 37]。但对已达R₀切除的淋巴结阳性患者,放化疗结合并无证据优于单纯化疗^[24]。

新辅助疗法作为晚期肿瘤患者降低分期,争取手术机会的治疗策略,已经在乳腺癌及一些胃肠道肿瘤中推行开来。在GBC中,近来有研究^[32]提出对于局部晚期不可切除的肿瘤患者,新辅助疗法可能会提升手术的切除率,并延长生存期。

近来有研究^[39]提出汉方己碱和雷公藤甲素可以通过调控caspase-3、PARP以及Bcl-2水平抑制肿瘤生长,可能是有希望的治疗药物。此外也有文献^[40]报道,氧化苦参碱可以通过PTEN/PI3K/Akt途径诱发细胞凋亡和抑制肿瘤生长。这些药物在规范化疗之外可能会起到一定的作用。

靶向治疗对晚期GBC患者而言是有前途的治疗方案,靶向治疗联合化疗效果优于单纯化疗^[41]。围绕着EGFR的研究仍是热点,已有II期实验证明了EGFR抑制剂如厄洛替尼和西妥昔单抗在GBC治疗上的价值^[25]。PIK3CA的E545K突变通过增强与EGFR的结合,激活下游Akt活性,促进GBC的进展,PI3K选择性抑制剂A66可抑制GBC的增殖^[42]。此外,Hedgehog、Notch、Wnt、erbb等其他潜在靶点通路的研究也为GBC的靶向治疗带来了新的思路^[43-44]。

细胞程式死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)仅在四分之一的GBC患者中表达,但阳性表达者预后往往较好,预示着PDL1

可能在将来的免疫治疗中发挥着作用,ERBB2/ERBB3突变可作为识别对PD-L1单克隆抗体治疗敏感患者的有效生物标志物^[45]。

间充质细胞转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)被发现与GBC的发生和进展相关,调控网络和EMT事件之间的联系为抑制GBC进展和转移提供了潜在的有利治疗靶点,进一步的研究将会了解如何通过单独应用EMT抑制剂或与其他药物联合应用来靶向这些EMT过程^[46]。

此外,microRNA、lncRNA也是近来的研究热点。对GBC分子生物学内在事件研究的不断深入,有望会为进一步有效的辅助治疗提供参考依据。

3 预后因素

尽管近年来关于GBC的研究从未停滞,GBC整体的病死率仍旧很高。GBC的预后因素有助于有效评估患者生存期,制定合适的术后随访及治疗方案。

肿瘤浸润的深度是最重要的预后因素,肿瘤大小、淋巴侵犯情况同样也是重要的预后因素^[2]。从浸润模式上看,破坏性浸润型的胆囊腺癌高恶性潜能的标志,间接提示了这部分患者的不良预后^[47]。

炎症与肿瘤进展密切相关。近来有研究发现炎症评价指标,如中性粒细胞数/淋巴细胞数(NLR)、血小板计数/淋巴细胞数(PLR)等,与GBC的不良预后相关,其中以NLR相关性最强^[48]。NLR>2.61的GBC患者较NLR≤2.61者预后明显变差,差异存在统计学意义($P<0.05$)^[49]。格拉斯哥预后评分(Glasgow prognostic score, GPS)是近来新提出的炎症评价指标,有研究^[50]指出GPS在预后价值方面更优于NLR,不仅与肿瘤进展相关,而且是预后不良的独立标志。

肿瘤标志物被认为在评估预后中也起着一定的作用,血清CA19-9水平升高超过20 U/mL可用于评估不良预后,且CA19-9联合CEA升高者GBC术后疗效较差^[51-52]。此外,有研究^[53]发现肿瘤基质比(tumor-stroma ratio, TSR)也是影响GBC预后的独立危险因素,TSR>2.428者总体生存期较短,提示基质丰富的肿瘤与较差的总生存率有关。

4 意外GBC(incidental gallbladder carcinoma, IGBC)

GBC起病隐匿,症状常与胆囊良性病变

重叠,相当一部分患者为因胆石症或胆囊炎等良性病变行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC),术后病理提示为GBC,称为IGBC。IGBC在LC患者中发生率约为2.3%,且多为T1、T2期GBC,存在治愈性切除的机会^[54]。因此,能否从二次手术中获益对IGBC患者意义重大。有研究^[55-56]指出,无论肿瘤是在胆囊切除术中还是术后被发现,LC都不会恶化IGBC的预后。但是对疑似患者,初次手术时应使用塑料标本袋保持胆囊完整性,避免肿瘤播散和复发^[12,57]。IGBC患者根据情况施行二次手术根治性切除可以有效改善预后^[58]。

对于切缘阴性、胆囊未破裂的T1a期患者单纯的LC已足够,术后应随访观察而不必二次手术;T1b或更晚期IGBC患者建议二次手术,以求R₀切除^[57]。T1b、T2p期患者因肝脏侵袭率较低可考虑行胆囊床楔形切除,而T2h患者肝脏侵袭率较高,仍建议行标准的根治性切除术^[12]。T3期IGBC合并淋巴结侵犯者预后不良,相较于二次手术可考虑其他替代性治疗^[59]。但是,在身体条件可耐受的情况下,右半肝切除联合可行下的尾状叶切除以及区域淋巴结清扫的手术治疗,联合放化疗的综合治疗仍可使T3期患者受益^[12,57]。T4期患者预后差,失去手术机会,考虑行姑息性治疗^[12]。

二次手术时是否应部分切除腔镜洞仍存争议,有研究^[24]报道,腔镜洞部分切除对GBC生存期无影响,且15%发生切口疝,故不建议行常规的腔镜洞切除术。

二次手术时机对IGBC而言也是重要的影响因素。IGBC初次手术和二次根治性手术之间的时间间隔过短会影响手术的可操作性,间接影响患者的生存,是影响其预后的因素之一^[56]。Eihun等^[60]在对207例IGBC患者进行研究时发现,首次胆囊切除术后4~8周再手术患者中位生存期最长,从而建议首次胆囊切除术后4~8周二次手术效果最好。但Du等^[56]学者在对80例IGBC进行研究时却发现,2周内再次手术的患者总体预后较好,故建议IGBC患者应在2周内再次手术,以避免延误治疗导致肿瘤扩散。然而由于样本量不足,研究存在一定局限性,进一步的大样本研究以明确IGBC患者二次手术的最佳时机可能还是必要的。

5 小 结

GBC虽然发生率低,但恶性度极高、预后

差。手术仍是主要的治疗方案,根治性切除可以有效提高患者生存率,对于IGBC也是如此。手术联合放化疗、新辅助治疗的多学科疗法可能有效延长晚期患者生存期,降低病死率,应考虑应用于GBC的临床治疗。

参考文献

- [1] Dwivedi AN, Jain S, Dixit R. Gall bladder carcinoma: Aggressive malignancy with protean loco-regional and distant spread [J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3(3):231-244. doi: 10.12998/wjcc.v3.i3.231.
- [2] Boutros C, Gary M, Baldwin K, et al. Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future [J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(4):e183-191. doi: 10.1016/j.suronc.2012.08.002.
- [3] Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome [J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6:99-109. doi: 10.2147/CLEP.S37357.
- [4] Lau CSM, Zywot A, Mahendraraj K, et al. Gallbladder Carcinoma in the United States: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 22,343 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result Database (1973-2013)[J]. *HPB Surg*, 2017, 2017:1532835. doi: 10.1155/2017/1532835.
- [5] Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, et al. Gallbladder Cancer in the 21st Century [J]. *J Oncol*. 2015, 2015:967472. doi: 10.1155/2015/967472.
- [6] Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(4):733-739. doi: 10.1097/SLA.0000000000000728.
- [7] Lee SE, Kim SW, Han HS, et al. Surgical Strategy for T2 Gallbladder Cancer: Nationwide Multicenter Survey in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(28):e186. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e186.
- [8] Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(43):12211-12217. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12211..
- [9] Zhang XZ, Tu JJ, Chen W, et al. Gallbladder cancer with tumor thrombus in the portal vein: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(16):e0271. doi: 10.1097/MD.00000000000010271.
- [10] Wang L, Dong P, Zhang Y, et al. Prognostic validation of the updated 8th edition Tumor-Node-Metastasis classification by the Union for International Cancer Control: Survival analyses of 307 patients with surgically treated gallbladder carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4):4427-4433. doi: 10.3892/ol.2018.9189.
- [11] Fan DX, Xu RW, Li YC, et al. Impact of the number of examined lymph nodes on outcomes in patients with lymph node-negative gallbladder carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(26):2886-2892. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2886.
- [12] Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, et al. Gallbladder cancer[J].

- Hepatobiliary Surg Nutr, 2014, 3(5):22122–22126. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03.
- [13] Lee SE, Jang JY, Kim SW, et al. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(11):3654–3660. doi: 10.1245/s10434-014-3527-7.
- [14] Hari DM, Howard JH, Leung AM, et al. A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: is cholecystectomy alone adequate?[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(1):40–48. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00559.x.
- [15] Endo I, Shimada H, Takimoto A, et al. Microscopic liver metastasis: prognostic factor for patients with pT2 gallbladder carcinoma [J]. *World J Surg*, 2004, 28(7):692–696. doi: 10.1007/s00268-004-7289-4.
- [16] Cho JK, Lee W, Jang JY, et al. Validation of the oncologic effect of hepatic resection for T2 gallbladder cancer: A retrospective study[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):8. doi: 10.1186/s12957-018-1556-6.
- [17] Onoe S, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Hepatectomy of segment 4b and 5 with extrahepatic bile duct resection for pT2 gallbladder carcinoma is valid: a single-institution result[J]. *Updates Surg*, 2015, 67(3):265–271. doi: 10.1007/s13304-015-0319-y.
- [18] Igami T, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Combined extrahepatic bile duct resection for locally advanced gallbladder carcinoma: does it work?[J]. *World J Surg*, 2015, 39(7):1810–1817. doi: 10.1007/s00268-015-3011-y.
- [19] Nigri G, Berardi G, Mattana C, et al. Routine extra-hepatic bile duct resection in gallbladder cancer patients without bile duct infiltration: A systematic review [J]. *Surgeon*, 2016, 14(6):337–344. doi: 10.1016/j.surge.2016.06.004.
- [20] Cong LL, Cai ZQ, Guo P, et al. Decision of surgical approach for advanced gallbladder adenocarcinoma based on a Bayesian network[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(8):1123–1131. doi: 10.1002/jso.24797.
- [21] Nasu Y, Hirano S, Tsuchikawa T, et al. Aggressive Surgery for Locally Advanced Gallbladder Cancer with Obstructive Jaundice: Result of a Prospective Study[J]. *Dig Surg*, 2016, 33(3):213–219. doi: 10.1159/000443842.
- [22] Dasari BVM, Ionescu MI, Pawlik TM, et al. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(3):477–485. doi: 10.1002/jso.25186.
- [23] Feo CF, Cossu ML, Ginesu GC, et al. Perineural infiltration as a prognostic factor in surgically treated gallbladder cancer a single center experience and literature review[J]. *Ann Ital Chir*, 2017, 88:485–490.
- [24] Aloia TA, Járufe N, Javle M, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8):681–690. doi: 10.1111/hpb.12444.
- [25] Sakata J, Kobayashi T, Ohashi T, et al. Prognostic heterogeneity of the seventh edition of UICC Stage III gallbladder carcinoma: Which patients benefit from surgical resection?[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(4):780–787. doi: 10.1016/j.ejso.2017.01.001.
- [26] Cong LL, Cai ZQ, Guo P, et al. Decision of surgical approach for advanced gallbladder adenocarcinoma based on a Bayesian network [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(8):1123–1131. doi: 10.1002/jso.24797.
- [27] Kishi Y, Nara S, Esaki M, et al. Extent of lymph node dissection in patients with gallbladder cancer[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(12):1658–1664. doi: 10.1002/bjs.10913.
- [28] Ome Y, Hashida K, Yokota M, et al. Laparoscopic approach to suspected T1 and T2 gallbladder carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(14):2556–2565. doi: 10.3748/wjg.v23.i14.2556.
- [29] Steinert R, Nestler G, Sagynaliev E, et al. Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(8):682–689. doi: 10.1002/jso.20536.
- [30] Kim S, Yoon YS, Han H S, et al. Laparoscopic extended cholecystectomy for T3 gallbladder cancer[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(6):2984–2985. doi: 10.1007/s00464-017-5952-8.
- [31] Kasumova GG, Tabatabaie O, Najarian RM, et al. Surgical Management of Gallbladder Cancer: Simple Versus Extended Cholecystectomy and the Role of Adjuvant Therapy[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(4):625–631. doi: 10.1097/SLA.0000000000002385.
- [32] Kobayashi S, Tomokuni A, Gotoh K, et al. A retrospective analysis of the clinical effects of neoadjuvant combination therapy with full-dose gemcitabine and radiation therapy in patients with biliary tract cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(4):763–771. doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.008.
- [33] Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(24):2617–2622. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2219.
- [34] Dodagoudar C, Doval DC, Mahanta A, et al. FOLFOX-4 as second-line therapy after failure of gemcitabine and platinum combination in advanced gall bladder cancer patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(1):57–62. doi: 10.1093/jjco/hyv148.
- [35] 钟振东. 腹腔热灌注化疗治疗进展期胆囊癌的临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2018, 1–23.
Zhong ZD. Clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer[D]. Changsha: Hunan Normal University, 2018, 1–23.
- [36] Zhang WJ, Xu GF, Tian ZQ, et al. Surgical approach does not influence the outcome of incidental gallbladder carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1):869–875.
- [37] Mallick S, Benson R, Haresh KP, et al. Adjuvant radiotherapy in the treatment of gall bladder carcinoma: What is the current evidence[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2016, 28(1):1–6. doi: 10.1016/

- j.jnci.2015.07.004.
- [38] Wang J, Narang AK, Sugar EA, et al. Evaluation of Adjuvant Radiation Therapy for Resected Gallbladder Carcinoma: A Multi-institutional Experience [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3):S1100–1106. doi: 10.1245/s10434-015-4685-y.
- [39] Gangopadhyay A, Nath P, Biswas J. Reduced Dose Intensity of Chemotherapy may not Lead to Inferior Palliation in Locally Advanced Carcinoma of the Gall Bladder: An Experience from a Regional Cancer Centre in Eastern India[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(3):297–300. doi: 10.1007/s12029-015-9742-z.
- [40] Qian L, Li X, Ye P, et al. Oxymatrine induces apoptosis and inhibits invasion in Gallbladder carcinoma via PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. *Cytotechnology*, 2018, 70(1):83–94. doi: 10.1007/s10616-017-0153-9.
- [41] Dutta U. Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome?[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4):642–653. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07048.x.
- [42] Zhao S, Cao Y, Liu SB, et al. The E545K mutation of PIK3CA promotes gallbladder carcinoma progression through enhanced binding to EGFR[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1):97. doi: 10.1186/s13046-016-0370-7.
- [43] Mittal B, Yadav S. Targeting the hedgehog pathway for gallbladder cancer therapy?[J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(1):2. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.12.03.
- [44] Liu L, Yang ZL, Wang C, et al. The Expression of Notch 1 and Notch 3 in Gallbladder Cancer and Their Clinicopathological Significance [J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(3):483–492. doi: 10.1007/s12253-015-0019-4.
- [45] Li M, Liu F, Zhang F, et al. Genomic ERBB2 / ERBB3 mutations promote PD-L1-mediated immune escape in gallbladder cancer: A whole-exome sequencing analysis[J]. *Gut*, 2019, 68(6):1024–1033. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316039.
- [46] Xu S, Zhan M, Wang J. Epithelial-to-mesenchymal transition in gallbladder cancer: from clinical evidence to cellular regulatory networks[J]. *Cell Death Discovery*, 2017, 3:17069. doi: 10.1038/cddiscovery.2017.69.
- [47] Okada K, Kijima H, Imaizumi T, et al. Wall-invasion pattern correlates with survival of patients with gallbladder adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(2):685–691.
- [48] Tao Z, Li SX, Cui X, et al. The prognostic value of preoperative inflammatory indexes in gallbladder carcinoma with hepatic involvement[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(3):551–557. doi: 10.3233/CBM-181230.
- [49] Zhang Y, Jiang C, Li J, et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with gallbladder carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(7):600–607. doi: 10.1016/j.hpb.2016.03.608.
- [50] Wu XS, Shi LB, Li ML, et al. Evaluation of two inflammation-based prognostic scores in patients with resectable gallbladder carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2):449–457. doi: 10.1245/s10434-013-3292-z.
- [51] Wen Z, Si A, Yang J, et al. Elevation of CA19-9 and CEA is associated with a poor prognosis in patients with resectable gallbladder carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(11):951–956. doi: 10.1016/j.hpb.2017.06.011.
- [52] Lee JW, Kim YT, Lee SH, et al. Tumor Marker Kinetics as Prognosticators in Patients with Unresectable Gallbladder Adenocarcinoma Undergoing Palliative Chemotherapy[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(1):102–110. doi: 10.5009/gnl16588.
- [53] Li H, Yuan SL, Han ZZ, et al. Prognostic significance of the tumor-stroma ratio in gallbladder cancer[J]. *Neoplasma*, 2017, 64(4):588–593. doi: 10.4149/neo_2017_413.
- [54] Utsumi M, Aoki H, Kunitomo T, et al. Evaluation of surgical treatment for incidental gallbladder carcinoma diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy: single center results[J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1):56. doi: 10.1186/s13104-017-2387-1.
- [55] Zhang WJ, Xu GF, Tian ZQ, et al. Surgical approach does not influence the outcome of incidental gallbladder carcinoma[J] *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1):869–875.
- [56] Du J, Yang XW, Wen ZJ, et al. Relationship between Prognosis and Time Interval from Cholecystectomy to Reoperation in Postoperative Incidental Gallbladder Carcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(20):2503–2505. doi: 10.4103/0366-6999.243565.
- [57] Tian YH, Ji X, Liu B, et al. Surgical treatment of incidental gallbladder cancer discovered during or following laparoscopic cholecystectomy[J]. *World J Surg*, 2015, 39(3):746–752. doi: 10.1007/s00268-014-2864-9.
- [58] Yamaguchi J, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Benefit of extended radical surgery for incidental gallbladder carcinoma[J]. *Surg Today*, 2016, 46(4):453–459. doi: 10.1007/s00595-015-1198-z.
- [59] Addeo P, Centonze L, Locicero A, et al. Incidental Gallbladder Carcinoma Discovered after Laparoscopic Cholecystectomy: Identifying Patients Who will Benefit from Reoperation[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(4):606–614. doi: 10.1007/s11605-017-3655-z.
- [60] Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. Association of Optimal Time Interval to Re-resection for Incidental Gallbladder Cancer With Overall Survival: A Multi-Institution Analysis From the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(2):143–149. doi: 10.1001/jamasurg.2016.3642.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式：朱振成，罗昆仑. 胆囊癌的多学科治疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(8):1000–1006. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.014

Cite this article as: Zhu ZC, Luo KL. Progress in multidisciplinary treatment of gallbladder carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(8):1000–1006. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.014