

• 临床研究 •

119 例进展期胆囊癌临床治疗的疗效分析*

伊力夏提·艾则孜, 雷勇, 祝浩栋, 迪力夏提·阿布地热木, 晏冬[△]

830049 乌鲁木齐, 新疆乌鲁木齐市友谊医院 普外科 (伊力夏提·艾则孜、雷勇、祝浩栋、迪力夏提·阿布地热木); 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属肿瘤医院 肝胆胰外科 (晏冬)

[摘要] 目的: 分析能够影响进展期胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC) 患者预后的因素, 探讨不同治疗方法对患者预后的影响。方法: 收集 2003 年 1 月至 2012 年 12 月我院收治的 119 例进展期 GBC 患者的临床资料和随访资料, 通过单因素分析和多因素分析探讨预后相关因素, 并进行生存分析。结果: 单因素分析提示, CEA、CA199、术前胆红素水平、有无黄疸、肿瘤分化程度、治疗方式、切缘、TNM 分期及淋巴结转移均为影响患者预后的危险因素。多因素分析提示, TNM 分期为ⅢA~ⅣA 期、淋巴结转移、低分化或未分化、治疗方式和是否实现根治性 R0 切除是影响进展期 GBC 患者预后的危险因素。ⅢA 和ⅢB 期患者接受的治疗方法有 GBC 标准根治术、扩大根治术、术后化疗、姑息治疗和支持治疗, 接受不同治疗的ⅢA 期患者的中位生存时间分别为 10.3 个月、14.0 个月、27.8 个月、9.0 个月和 5.7 个月, ⅢB 期患者则为 12.0 个月、22.0 个月、23.9 个月、7.9 个月和 3.1 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。接受根治性治疗的患者中, R0 切除率为 85.3%, 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 72.3%、33.6% 和 20.0%, 均优于接受非根治性 R1/2 切除组的患者 (21.8%、0% 和 0%), 且中位生存时间也明显延长 (29.9 个月 vs 10.3 个月), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.012, P < 0.05$)。结论: 影响进展期 GBC 患者预后的因素有低分化或未分化、治疗方式不同、原发肿瘤能否根治性 R0 切除、TNM 为ⅢA~ⅣA 期以及淋巴结转移。根治性 R0 切除组患者的预后明显优于非根治性切除组。对于ⅢA~ⅣA 期的患者, 在患者身体条件允许的前提下, 可通过 GBC 扩大根治术提高根治性切除率, 术后再适当予以辅助化疗, 可在一定程度上改善患者的术后生存期。

[关键词] 进展期胆囊癌; 根治性手术; 化学治疗; 预后

[中图分类号] R735.8; R730.7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.04.005

引文格式: Yilixiati A, Lei Y, Zhu HD, et al. Efficacy of clinical treatment in 119 cases of advanced gallbladder carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(4): 315-322. [伊力夏提·艾则孜, 雷勇, 祝浩栋, 等. 119 例进展期胆囊癌临床治疗的疗效分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(4): 315-322.]

Efficacy of Clinical Treatment in 119 Cases of Advanced Gallbladder Carcinoma

Yilixiati · Aizezi, Lei Yong, Zhu Haodong, Dilixiati · Abudiremu, Yan Dong

Department of General Surgery, Urumqi Friendship Hospital, Urumqi 830049, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Yilixiati · Aizezi, Lei Yong, Zhu Hao Dong, Dilixiati · Abudiremu); Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Yan Dong)

Corresponding author: Yan Dong, E-mail: doctoryd@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 30960433).

[Abstract] **Objective:** To analyze prognostic factors affecting patients with advanced gallbladder carcinoma (GBC), and investigate the effect of different treatment methods on the prognosis of patients. **Methods:** Retrospective analysis was performed on clinical data of 119 GBC patients admitted in our hospital from January 2003 to December 2012. Univariate and multivariate analyses were conducted to analyze factors affecting the prognosis of patients, and survival analyses were carried

out. **Results:** Results of univariate analysis revealed that carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, preoperative bilirubin level, jaundice, tumor differentiation, surgical method, margin, the TNM classification and lymph

[收稿日期] 2019-11-25 **[修回日期]** 2020-04-10

[基金项目] * 国家自然科学基金 (编号: 30960433)

[通讯作者] [△] 晏冬, E-mail: doctoryd@163.com

node metastasis were risk factors affecting the prognosis of patients. Multivariate analysis showed that stage III A-IV A (the TNM classification), lymph node metastasis, poorly-differentiated or undifferentiated tumor, therapeutic method, and R0 resection were risk factors for prognosis in patients with advanced GBC. The median survival time of stage III A and III B GBC patients who received radical resection, extended radical resection, postoperative chemotherapy, alleviative treatment and conservative treatment were 10.3 vs 12.0, 14.0 vs 22.0, 27.8 vs 23.9, 9.0 vs 7.9, and 5.7 vs 3.1 months, respectively ($P < 0.05$). In patients with radical resection, the incidence of R0 resection was 85.3%, and the 1-year, 3-year and 5-year survival rate after radical resection were 72.3%, 33.6% and 20.0% which were remarkably higher than those of patients with R1/2 resection (21.8%, 0% and 0%) ($\chi^2 = 15.012, P < 0.05$). And there was also statistically significant difference in the median survival time of patients with R0 vs R1/2 resection (29.9 vs 10.3 months, $\chi^2 = 15.012, P < 0.05$). **Conclusion:** Poorly-differentiated or undifferentiated tumor, therapeutic method, R0 resection, stage III A-IV A, lymph node metastasis are factors affecting the prognosis of patients. The prognosis of patients with R0 resection is significantly better than that of patients with R1/2 resection. If stage III A-IV A patients are in good condition, the rate of R0 resection can be improved by extended radical resection and postoperative adjuvant chemotherapy, which can improve the survival time of patients.

[Key words] Advanced gallbladder carcinoma; Radical resection; Chemotherapy; Prognosis

胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)是胆道系统常见的恶性肿瘤。这种疾病的发病相对隐蔽,缺乏具体的临床表现。当临床症状出现时,患者已经处于中晚期^[1-2],5 年生存率仅为 5% 左右^[3-4]。晚期 GBC 病是指肿瘤已累及胆囊壁肌层,或肝脏、胃、胰腺和大网膜邻近结构已感染的患者(I B ~ IV A 期),约 60% 的胆囊恶性肿瘤。近年来,不同手术方法的改进为晚期 GBC 病患者带来了希望^[5],但在具体的手术方法、淋巴结清扫范围以及术后是否应进行辅助放化疗等方面仍存在诸多争议。本文回顾性分析了 119 例晚期 GBC 患者的资料,并对其生存情况进行了分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2003 年 1 月至 2012 年 12 月我院收治的进展期(TNM 分期 I B ~ IV A 期)GBC 患者的病历资料,共 119 例。其中男性患者 41 例(34.5%),女性 78 例(65.5%),男女比例约 1:2;年龄跨度在 38 至 83 岁之间,平均年龄(60.5 ± 12.4)岁。通过电话或医院检查详细记录患者出院后的状态和存活时间,随访截至 2018 年 1 月,随访时间 2 ~ 63 个月,无患者失访。

1.2 病例纳入和排除标准

纳入标准:1)符合诊断标准的原发性 GBC 病例;2)癌组织已浸润肌层、胆囊壁全层、侵及肝脏或侵犯到邻近脏器(如肝外胆管、胃、胰腺、十二指肠及结肠)的进展期 GBC。排除标准:1)癌组织侵犯仅限于黏膜或黏膜下层者;2)已有远处转移(Tx-NxM1)的 GBC 病例;3)同时合并有其他部位原发性恶性肿瘤的患者;4)临床病例资料不完整者。

1.3 治疗方式

1)单纯胆囊切除术:切除范围仅包含胆囊;2)GBC 标准根治术:胆囊切除联合胆囊床深达 2 cm 的肝脏组织一并切除,或胆囊切除联合肝 S4b 和 S5 切除。并且,淋巴结清扫时对肝十二指肠韧带血管行“骨骼化”清扫,包括淋巴结、神经和周围软组织;3)GBC 扩大根治术:联合右半肝或右三肝切除、肝外胆管切除、右半结肠切除、门静脉切除重建、肝胰十二指肠切除。若术中胰头后上方 13a 组淋巴结活检呈阳性,则行包括肝十二指肠韧带(12 组)、肝动脉(8 组)、胰头周围(13 组)和腹腔干周围(9 组)淋巴结在内的淋巴结扩大清扫术;4)GBC 根治术联合辅助化疗,化疗方案包括吉西他滨单药、吉西他滨联合铂类、吉西他滨联合卡培他滨或 5-氟尿嘧啶(5-FU)化疗;5)姑息性治疗:包括经皮经肝胆管引流术、经内镜胆道支架内引流术、胆-肠吻合术以及胃-空肠吻合术;6)支持治疗:包括止痛、肠内或肠外营养支持等对症支持治疗。

1.4 研究指标

本研究分析的指标包括患者基本资料(性别和年龄)、实验室检查结果(肿瘤标志物和胆红素)、病理特征(肿瘤部位、病理类型和分化程度)、TNM 分期、治疗方式以及生存时间等。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,通过绘制 Kaplan-Meier 曲线,对预后危险因素进行单因素分析,Log rank 检验后有统计学意义和临床意义的指标进一步纳入 Cox 多因素生存分析中,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

单因素分析提示,以术前胆红素水平、黄疸、CEA、CA199、TNM 分期、病理分化程度、不同治疗方式以及切缘是否为阳性对进展期 GBC 患者进行分组时,不同组患者的生存时间差异有统计学意义($P < 0.05$);而以性别、年龄、肿瘤病理类型、有无腹水和肿瘤部位对患者进行分组时,不同组患者的生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 进展期胆囊癌患者预后因素的单因素分析

Table 1. Univariate Analysis of Factors Affecting Prognosis of Patients with Advanced Gallbladder Carcinoma

Variable	Case	Survival (month)	χ^2	P
Sex	Male	41	0.187	0.666
	Female	78		
Age (year)	< 50	26	1.479	0.477
	50 - 70	68		
	> 70	25		
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	< 17.1	54	22.522	< 0.001
	17.1 - 34	16		
	> 34	49		
Jaundice	Yes	48	20.237	< 0.001
	No	71		
CA199 (IU/L)	< 40	68	25.201	< 0.001
	≥ 40	51		
CEA ($\mu\text{g/L}$)	< 37	109	4.161	0.041
	≥ 37	10		
Pathologic type	Adeno-	77	7.698	0.053
	Squamous	6		
	Adenosquamous	4		
	Sarcomatoid	1		
Tumor differentiation	Well differentiated	20	54.543	< 0.001
	Moderately differentiated	41		
	Poorly differentiated	19		
	Undifferentiated	8		
Ascites	Yes	7	2.349	0.125
	No	112		
Tumor location	Bottom	32	3.869	0.306
	Body	44		
	Neck	43		
The TNM classification	Stage IB	10	49.697	< 0.001
	Stage II	16		
	Stage III A	41		
	Stage III B	32		
	Stage IV A	20		
Therapy	LC	10	85.567	< 0.001
	Radical resection	27		
	Extended radical resection	18		

(Table 1 continues on next page)

2.2 多因素分析

单变量分析的预后指标进一步纳入多变量分析的 Cox 回归模型。分析结果表明:TNM 分期、淋巴结转移、较差的病理分化程度、不同治疗方式以及肿瘤标本是否根治性 R0 切除均是影响患者预后的主要危险因素($P < 0.05$);而 CEA 和 CA199 等肿瘤标志物、术前胆红素水平以及黄疸对患者预后的影响差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

(Continued from previous page)

Variable		Case	Survival (month)	χ^2	P
Margin	Adjuvant chemotherapy	20	28.8	14.832	<0.001
	Alleviative treatment	21	8.1		
	Conservative treatment	23	5.0		
	R0	64	31.2		
	R1/2	11	11.4		

CA199: Carbohydrate antigen 19-9; CEA: Carcinoembryonic antigen; LC: Laparoscopic cholecystectomy.

表 2 影响进展期胆囊癌预后的多因素分析

Table 2. Multivariate Analysis of Factors Affecting Prognosis of Patients with Advanced Gallbladder Carcinoma

Variable		β	Wald χ^2	95% confidence interval	P
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	<17.1	-0.455	0.834	0.239 - 1.684	0.361
	17.1 - 34				
	>34				
Jaundice	Yes	0.759	0.529	0.276 - 16.515	0.467
	No				
CA199 (IU/L)	<40	0.350	1.000	0.714 - 2.822	0.317
	≥ 40				
CEA ($\mu\text{g/L}$)	<37	-0.099	0.017	0.202 - 4.053	0.897
	≥ 37				
Tumor differentiation	Well differentiated	0.584	5.599	1.105 - 2.910	0.018
	Moderately differentiated				
	Poorly differentiated				
	Undifferentiated				
The TNM classification	Stage I B	1.321	26.581	2.267 - 6.189	<0.001
	Stage II				
	Stage III A				
	Stage III B				
	Stage IV A				
Lymphatic metastasis	Yes	-0.973	4.717	0.157 - 0.909	0.030
	No				
Therapy	LC	-0.566	7.896	0.382 - 0.843	0.005
	Radical resection				
	Extended radical resection				
	Chemotherapy				
	Alleviative				
Margin	Conservative				
	R0	1.010	4.791	1.111 - 6.786	0.029
	R1/2				

Abbreviations as indicated in Table 1.

2.3 不同治疗方式生存分析

根据患者不同 TNM 分期采取不同治疗方式。I B 期患者 10 例,其中接受胆囊切除术者 5 例,中位生存时间为 53.3 个月;接受 GBC 标准根治术者 5 例,中位生存时间为 45.0 个月。II 期患者 16 例,其

中接受胆囊切除术 5 例,标准根治术 3 例,术后辅助化疗 7 例,支持治疗 1 例,中位生存时间分别为 26.0 个月、38.5 个月、32.7 个月和 13.0 个月。接受不同治疗 I B 期和 II 期患者的生存时间无统计学差异($P > 0.05$)。

ⅢA 期患者 41 例,其中接受标准根治术者 10 例,扩大根治术 10 例,术后辅助化疗 6 例,姑息性治疗 8 例,支持治疗 7 例,中位生存时间分别为 10.3 个月、14.0 个月、27.8 个月、9.0 个月和 5.7 个月;接受不同治疗的 ⅢA 期患者间的生存率差异有统计学意义($\chi^2 = 28.186, P < 0.05$) (图 1)。ⅢB 期患者共 20 例,其中接受标准根治术者 6 例,扩大根治术者 5 例,接受术后辅助化疗者 6 例,姑息性治疗者 8 例,支持治疗者 7 例,中位生存时间分别为 12.0

个月、22.0 个月、23.9 个月、7.9 个月和 3.1 个月;接受不同治疗的 ⅢB 期患者间的生存率差异有统计学意义($\chi^2 = 47.369, P < 0.05$) (图 2)。ⅣA 期患者 32 例,其中接受标准根治术者 3 例,扩大根治术者 3 例,术后辅助化疗者 1 例,姑息性治疗 5 例,支持治疗 8 例,中位生存时间为 4.0 个月、10.7 个月、11 个月、5.4 个月和 4.4 个月;接受不同治疗的 ⅣA 期患者间的生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

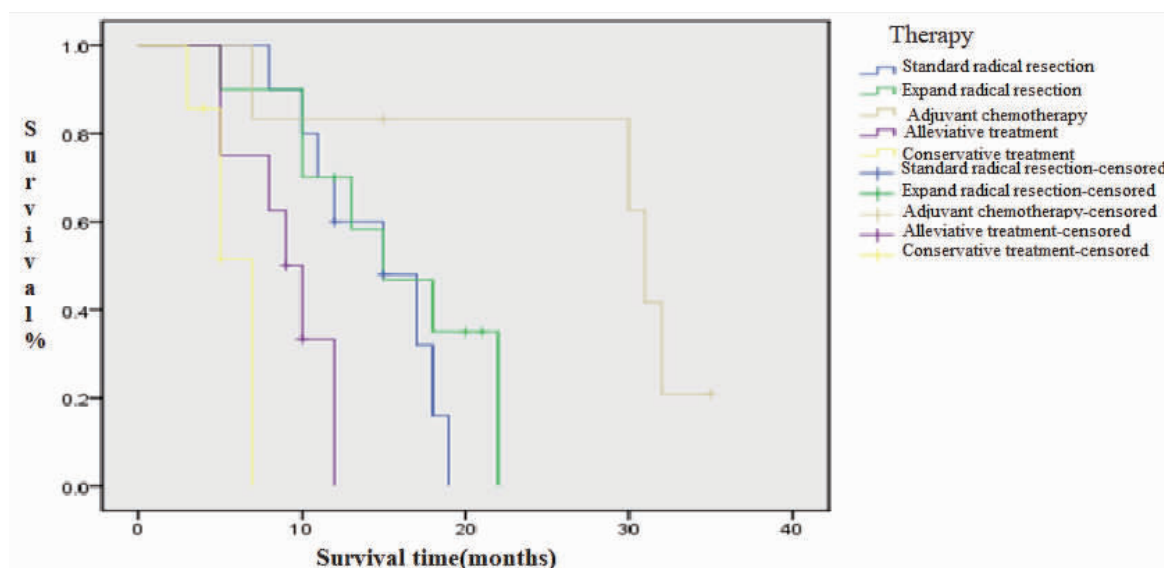


图 1 接受不同治疗方法的 ⅢA 期患者的生存曲线

Figure 1. Survival Time of Stage III A Patients with Different Therapies

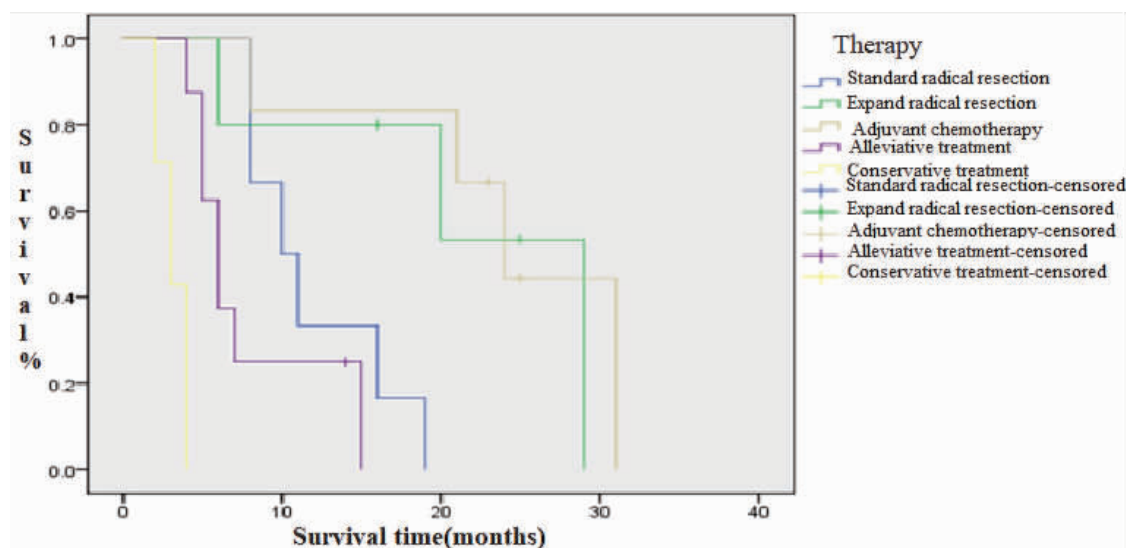


图 2 接受不同治疗方法的 ⅢB 期患者的生存曲线

Figure 2. Survival Time of Stage III B Patients with Different Therapies

对于接受手术治疗的 75 例患者,根据切缘情况分成根治性 R0 切除组和非根治性 R1/2 切除组。其中, R0 切除组患者 64 例,根治性切除率为 85.3%,中位生存时间为 29.9 月,1 年、3 年和 5 年

的生存率分别为 72.3%、33.6% 和 20.0%;非根治性 R1/2 切除组患者 11 例,中位生存时间为 10.3 月,1 年、3 年和 5 年生存率分别为 21.8%、0% 和 0%。根治性切除组患者预后明显优于非根治性切

除组,两组患者间的生存率差异有统计学意义($\chi^2 = 15.012, P < 0.05$) (表 3, 图 3)。根治性 R0 切除组的 64 例患者中,接受单纯胆囊切除者 5 例,标准根治术者 16 例,扩大根治术者 15 例,术后辅助化疗者 18 例,其中位生存时间分别 26.0 个月、18.0 个月、18.8 个月和 29.6 个月。接受不同治疗方法治疗的 R0 切除患者间的生存时间差异有统计学意义($\chi^2 =$

9.652, $P < 0.05$)。非根治性 R1/2 切除组的 11 例患者中,接受标准根治术者 6 例,扩大根治术者 3 例,术后辅助化疗者 2 例,中位生存时间分别为 6.5 个月、9.0 个月和 16.4 个月。接受不同治疗方法治疗的 R1/2 切除患者间的生存时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 根治性 R0 切除患者与非根治性 R1/2 切除患者间的生存时间对比

Table 3. Survival Time of Patients with R0 and R1/2 Resection

Therapy	Curative resection (R0)				Non-curative resection (R1/2)			
	N	Median survival time (m)	χ^2	P	N	Median survival time (m)	χ^2	P
LC	5	26.0	9.652	0.022	—	—	1.393	0.498
Radical resection	16	18.0			6	6.5		
Extended radical resection	15	18.8			3	9.0		
Chemotherapy	18	29.6			2	16.4		

Abbreviations as indicated in Table 1.

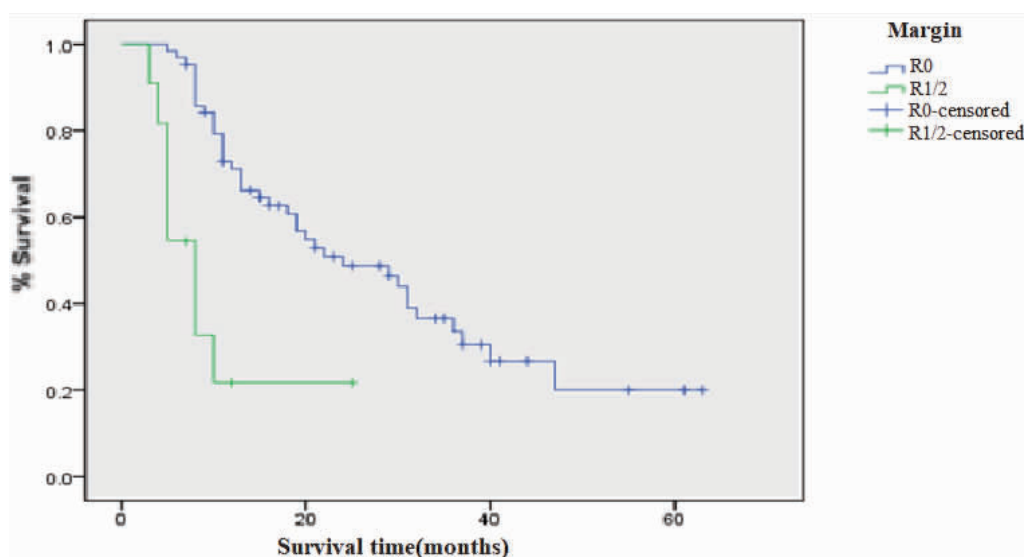


图 3 根治性 R0 切除和非根治性 R1/2 切除患者生存曲线

Figure 3. Survival Time of Patients with R0 and R1/2 Resection

3 讨论

目前,探索与 GBC 发病相关的各种因素,分析如何在根治性手术切除基础上给予多种辅助治疗,改善患者的生存时间和预后,是现在极为重要的临床课题。GBC 目前尚缺少特异性和灵敏度均较高的肿瘤标志物。有研究报道,CA199 和 CEA 用于 GBC 的首诊评估和判断预后时,参考价值较高[6]。本组资料中,CA199 和 CEA 升高的患者比例分别为 42.9% 和 10.5%,提示这两种指标用于诊断评估时的敏感性不甚理想,但这也可能和本组患者的数量较少有关。由于进展期 GBC 患者的癌细胞已浸润

至肌层、浆膜层甚至邻近脏器,单纯胆囊切除术往往无法达到 R0 切除目的,故术后疗效并不理想^[7]。本研究表明,在接受了手术切除的患者中,根治性 R0 切除组患者的预后明显优于非根治性 R1/2 切除组患者,两组患者间的生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。由于 GBC 患者的临床特征和病理特征往往存在较大差异,单一术式无法完成实现所有 GBC 患者的根治性切除^[8]。大多数学者建议根据术中快速冷冻病理和淋巴结活检的结果,进一步对患者进行准确分期,以便进行更有针对性的后期治疗^[9-10]。

有文献报道,GBC 尚处在 IB ~ II 期时,癌细胞

就可经胆囊静脉进入肝组织,导致胆囊床附近形成肝脏微转移,需采用楔形切除距胆囊床 2 cm 以上的肝组织,或采用切除肝 S4b 和 S5 在内的 GBC 标准根治术^[11]。相关研究表明,由于胆囊壁肌层和浆膜层之间是淋巴管的主要分布区,导致 II 期 GBC 淋巴结转移率接近 50%,且在进行淋巴结清扫的患者中未接受淋巴结清扫的预后明显优于清扫者^[12]。术中应常规解剖肝和十二指肠的韧带淋巴结(12 组和 8 组),术中胰头后部和上部的淋巴结活检结果(13a 组)应作为是否扩大解剖的标准^[13]。大多数研究表明,第二个部位(第 9、13、14、16 组)的阳性淋巴结状态意味着患者有远处转移,常规扩大淋巴结清扫不能带来生存益处^[14]。

Nishio 等^[18]的研究指出,对于 IVA 期 GBC 患者,如果患者全身情况良好,可考虑行胆囊癌扩大根治术,实现术中肿瘤病灶的 R0 切除,从而为患者提供较好生存预后。Kaneoka 等^[19]研究认为,肝胰十二指肠切除术的手术时间长、操作技术难度高、并发症多,并且 GBC 患者术前重要脏器的功能(如心、肺等)和一般情况较差,再加上肝十二指肠韧带轮廓不清,甚至周围转移淋巴结融合成团块状时,冒险实施的肝胰十二指肠切除术并不能明显改善患者预后。因此,在考虑对 IVA 期患者行肝胰十二指肠切除术时,需慎重把握手术指征,严格挑选病例。本组资料的根治性 R0 切除组中,接受不同方法治疗的患者间的生存时间差异并无统计学意义。因此,对于 IIIA~IV A 期患者,如果一般情况允许,并且患者能够耐受手术,可以考虑通过扩大胆囊癌根治性切除术实现肿瘤病变的 R0 切除,从而提高根治性切除率。

一项随机多中心 III 期临床试验发现^[20],癌细胞浆肌层甚至侵犯胆囊壁邻近脏器的 GBC 患者($\geq T2$ 期)在接受术后辅助化疗后,无病生存期和总生存期均明显延长。另有研究指出^[21],术后辅助化疗并不能明显改善 II 期 GBC 患者的预后情况,但是 III 期和 IVA 期 GBC 患者可以从术后辅助化疗中获益。Valle 等^[22]研究显示,与接受吉西他滨单药治疗的患者相比,接受吉西他滨联合顺铂(GP)方案治疗的患者总生存期和中位无进展生存期均明显更长。GP 方案一般为吉西他滨 $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ d1、d8 + 顺铂 $20\text{mg}/\text{m}^2$ d1~3,静脉给药。此方案耐受性相对较好,可以较安全地用于老年患者和体质较差患者,并且两药联合化疗方案可以明显地提高胆系恶性肿瘤化疗效果。有研究还发现,吉西他滨与顺铂之间存

在一定的协同作用,故而该方案也逐渐被公认为是胆道系统恶性肿瘤化疗的最佳方案之一^[23]。曾有研究指出,术后辅助化疗仅在用于接受非根治性手术的患者时,能在延缓病情进展方面发挥一定作用^[24-25]。本研究结果显示,在根治性 R0 切除组中,接受不同治疗的患者间的生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,R0 切除后适当的辅助化疗可以在一定程度上提高患者的术后生存率。

综上所述,TNM 分期、肿瘤病理分化程度、不同治疗方式以及是否对原发肿瘤行根治性 R0 切除均是影响进展期 GBC 患者预后的主要危险因素。对于 IIIA~IV A 期患者,如一般情况允许并积极耐受手术治疗,可通过 GBC 扩大根治性肿瘤病灶实现 R0 切除,从而提高根治性切除率。同时,术后适当予以辅助化疗可为患者带来生存获益。辅助化疗能否改善 R1/2 切除患者预后及生存质量尚需通过更多大样本、前瞻性的临床研究进一步验证。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Groot Koerkamp B, Fong Y. Outcomes in biliary malignancy[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(5):585-591.
- [2] Hueman MT, Jr VC, Pawlik TM. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(8):2101-2115.
- [3] Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6(1):99-109.
- [4] 邹声泉, 张林. 全国胆囊癌临床流行病学调查报告[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(1):43-46.
- [5] Eun IS, Sik KK, Bae KW, et al. Practical Guidelines for the Surgical Treatment of Gallbladder Cancer[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(10):1333-1334.
- [6] 耿智敏, 王林, 陈晨, 等. 438 例胆囊癌外科治疗及预后因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(4):346-352.

- [7] 孙静锋, 赵何伟, 郑苏文, 等. 根治性切除及单纯胆囊切除对Ⅱ期胆囊癌疗效的 Meta 分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5(1):33-36.
- [8] Lim H, Seo DW, Park DH, et al. Prognostic factors in patients with gallbladder cancer after surgical resection: Analysis of 279 operated patients[J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(5):443-448.
- [9] 别平, 何宇. 规范的胆囊癌根治术[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(3):255-257.
- [10] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic factors of patients with advanced gallbladder carcinoma following aggressive surgical resection[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(6):1007-1016.
- [11] Isambert M, Leux C, Métairie S, et al. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? [J]. J Visc Surg, 2011, 148(2):77.
- [12] Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder carcinoma: A review[J]. J Gastrointest Surg, 2007, 11(9):1188-1193.
- [13] 董家鸿, 王剑明, 曾建平. 胆囊癌诊断和治疗指南(2015 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 14(3):411-419.
- [14] Niu GC, Shen CM, Cui W, et al. Surgical treatment of advanced gallbladder cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2015, 38(1):5-10.
- [15] Birnbaum DJ, Viganò L, Ferrero A, et al. Locally advanced gallbladder cancer: Which patients benefit from resection? [J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(8):1008-1015.
- [16] Aloia TA, Járufe N, Javle M, et al. Gallbladder Cancer: Expert consensus statement[J]. HPB, 2015, 17(8):681-690.
- [17] Nasu Y, Hirano S, Tsuchikawa T, et al. Aggressive surgery for locally advanced gallbladder cancer with obstructive jaundice: Result of a prospective study. [J]. Diges Surg, 2016, 33(3):213-219.
- [18] Nishio H, Nagino M, Ebata T, et al. Aggressive surgery for stage IV gallbladder carcinoma; What are the contraindications? [J]. Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007, 14(4):351-357.
- [19] Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, et al. Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy. [J]. World J Surg, 2010, 34(11):2662-2670.
- [20] Stein A, Arnold D, Bridgewater J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multi-disciplinary, multinational phase III trial [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1):564.
- [21] 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):101-104.
- [22] Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: A meta-analysis of two randomised trials[J]. Ann Oncol, 2014, 25(2):391-398.
- [23] Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma[J]. Ann Oncol, 2005, 16(2):279-281.
- [24] Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16):1934-1940.
- [25] Ma N, Cheng H, Qin B, et al. Adjuvant therapy in the treatment of gallbladder cancer: A meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1):1-10.