

胆囊癌诊断和治疗指南(2015 版)

中华医学会外科学分会胆道外科学组

【摘要】 为规范胆囊癌的诊断和治疗,中华医学会外科学分会胆道外科学组基于循证医学原则,从胆囊癌的主要流行病学危险因素及病因、胆囊癌的 TNM 分期、病理学类型、诊断依据、术前和术中评估、治疗原则与方法、随访等方面进行了全面论证。强调术前应根据多排螺旋 CT 和(或)MRI 等影像学检查结合肝功能状态评估对胆囊癌的分期及可切除性做出判断;术中需结合快速冷冻切片病理学检查、淋巴结活组织检查(13a 组、16 组)再次进行胆囊癌 TNM 分期,以指导治疗方式的选择;并建立基于 T 分期选择肝切除范围、基于淋巴结活组织检查选择淋巴结清扫范围,基于胆囊管切缘病理学选择肝外胆管切除范围的胆囊癌根治性手术原则。

【关键词】 胆囊肿瘤; 诊断; 治疗; 指南

Guideline for the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma (2015 edition) Biliary Surgery Group of Surgery Branch of Chinese Medical Association

Corresponding author: Dong Jiahong, the Hepato-pancreato-biliary Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 102218, China, Email: dongjh301@163.com

【Abstract】 To standardize the procedures of diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma (GBC), the Biliary Surgery Group of Surgery Branch of Chinese Medical Association (CMA) worked out a comprehensive guideline for the diagnosis and treatment of GBC. The guideline is based on the principles of evidence-based medicine, detailing the epidemiological factors, etiologies, pathological assessment, TNM staging, diagnostic considerations, preoperative and intraoperative evaluation, treatment of GBC and follow-up. The guideline emphasizes the preoperative judgement on the staging and resectability of GBC in accordance with multislice spiral computed tomography (MSCT), magnetic resonance imaging (MRI) and 3-dimensional reconstruction plus with liver function evaluation. It also provides guidance for the GBC treatment according to findings of intraoperative ultrasound, quick freezing sections and lymph node biopsy (13a, 16). The principle of radical resection of GBC was conducted by selecting the extents of liver resection, lymph nodes dissection and extrahepatic bile duct resection respectively based on T staging, lymph node biopsy and pathological examination of resection margins of cystic duct.

【Key words】 Gallbladder neoplasms; Diagnosis; Therapy; Guideline

胆囊癌是指发生于胆囊(包括胆囊底部、体部、颈部以及胆囊管)的恶性肿瘤。我国胆囊癌发病率占同期胆道疾病的 0.4%~3.8%,位列消化道肿瘤发病率第 6 位,患者 5 年总生存率仅为 5%^[1-3]。胆囊癌疗效的提高主要取决于对其主要高危因素的认识,准确的临床分期和根治性手术切除方法的应用。由于长期缺乏符合我国国情的诊断和治疗规范,目前对于胆囊癌诊断和治疗方法的认识和应用仍较为混乱。为此,中华医学会外科学分会胆道外科学组基于循证医学原则,通过深入论证制订了本指南,旨在为实现我国胆囊癌诊断和治疗过程的规范化、标准化提供指导性意见。

本指南中参考文献及引用数据符合循证医学证据质量等级分类标准^[4-5],其等级由高到低分为:Ⅰ级:证据来自系统综述或 Meta 分析;Ⅱ级:证据来自 1 个或多个随机对照试验结果;Ⅲ级:证据来自前瞻性非随机对照试验结果;Ⅳ级:证据来自回顾性流行病学研究(队列研究和病例对照研究结果);Ⅴ级:描述性研究结果(病例报道和病例系列研究);Ⅵ级:基于病例资料的专家个人意见和讨论意见。本指南中诊断和治疗策略的推荐等级相应分为:A 级:强烈推荐,高级别(Ⅰ、Ⅱ级)证据支持;B 级:推荐,中等级别(Ⅲ、Ⅳ级)证据支持;C1 级:考虑推荐,低级别(Ⅴ、Ⅵ级)证据支持;C2 级:不推荐,低级别(Ⅴ、Ⅵ级)证据反对;D 级:强烈反对,高级别(Ⅰ、Ⅱ级)证据反对。

1 主要流行病学危险因素及病因

1.1 胆囊结石

约 85% 的胆囊癌患者合并胆囊结石^[1]。胆囊结石患者患胆囊癌的风险是无胆囊结石人群的 13.7 倍,在胆囊结石患者中,单个结石直径 > 3 cm 者患胆囊癌的风险是直径 < 1 cm 者的 10 倍^[3]。

1.2 胆囊慢性炎症

胆囊组织慢性炎症与胆囊肿瘤关系密切。胆囊慢性炎症伴有黏膜腺体内的不均匀钙化、点状钙化或多个细小钙化被认为是癌前病变。胆囊壁因钙化

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.11.001

基金项目:国家科技支撑计划课题(2012BAI06B01)

通信作者:董家鸿,102218 北京清华长庚医院肝胆胰中心,Email: dongjh301@163.com

而形成质硬、易碎和呈淡蓝色的瓷性胆囊,约 25% 瓷性胆囊与胆囊癌高度相关^[1,6-7]。

1.3 胆囊息肉

近 5% 的成年人患有胆囊息肉样病变,但多数为假性息肉,无癌变可能,具体包括:由载脂泡沫状巨噬细胞构成的胆固醇性息肉(胆固醇沉积症),约占 60%;胆囊腺肌症;由肉芽组织或纤维组织构成的增生黏膜或炎性息肉,约占 10%。胆囊息肉具有恶变倾向的特征如下:(1)息肉直径 > 10 mm (约 1/4 发生恶变);(2)息肉直径 < 10 mm 合并胆囊结石、胆囊炎;(3)单发息肉或无蒂息肉,且迅速增大者(增长速度 > 3 mm/6 个月)。年龄 > 50 岁胆囊息肉患者,恶变倾向增高,需动态观察^[1,8-9]。

1.4 胰胆管汇合异常

胰胆管汇合异常是一种先天性畸形,胰管在十二指肠壁外汇入胆总管,丧失 Oddi 括约肌控制功能,胰液逆流入胆囊,引起黏膜恶变,在组织学上多表现为乳头状癌。约 10% 的胆囊癌患者合并胰胆管汇合异常^[1,8,10]。

1.5 遗传学

遗传因素是胆囊癌的常见危险因素,有胆囊癌家族史者,其发病风险增加。基因遗传背景占胆囊结石总发病风险的 5%~25%,有胆囊结石家族史者,胆囊癌发病风险亦增加^[1,11]。

1.6 胆道系统感染

慢性细菌性胆管炎明显增加了胆管黏膜上皮组织恶变的风险。常见的致病菌是沙门氏菌(如伤寒沙门氏菌、副伤寒沙门氏菌)和幽门螺杆菌,伤寒带菌者中胆囊癌患病率可增加 12 倍;幽门螺杆菌携带者的胆囊癌患病率增加 6 倍。其发病机制可能与细菌诱导胆汁酸降解有关^[1,12]。

1.7 肥胖症和糖尿病

肥胖症者[体质指数(BMI) > 30 kg/m²]可明显增加胆囊癌发病率,其 BMI 每增加 5 kg/m²,女性患胆囊癌风险增加 1.59 倍,男性增加 1.09 倍。肥胖症引起的代谢综合征可增加患胆囊癌的风险,如糖尿病是形成结石的危险因素,糖尿病与结石协同促进胆囊癌的发生^[1]。

1.8 年龄和性别

胆囊癌发病率随年龄增加呈上升趋势,20~49 岁发病率为 0.16/10 万;50~64 岁为 1.47/10 万;65~74 岁为 4.91/10 万;>75 岁为 8.69/10 万。此外,女性发病率较男性高 2~6 倍^[1]。

推荐 1:为了预防胆囊癌的发生,出现下列危险因素时应考虑行胆囊切除术,且胆囊标本应广泛取材进行病理学检查:(1)直径 > 3 cm 的胆囊结石;(2)合并有胆囊壁不均匀钙化、点状钙化或多个细小钙化的胆囊炎以及瓷性胆囊;(3)胆囊息肉直径 > 10 mm;胆囊息肉直径 < 10 mm 合并胆囊结石、胆囊炎;单发或无蒂的息肉且迅速增大者(增长速度 > 3 mm/6 个月);(4)合并胆囊结石、胆囊炎的胆囊腺肌症;(5)胰胆管汇合异常合并胆囊占位性病变;(6)胆囊结石合并糖尿病。(推荐等级 A 级,证据等级 I 级)

推荐 2:出现下列情况时,建议间隔 6~12 个月行彩色多普勒超声动态检查胆囊:(1)胆囊息肉;(2)年龄超过 50 岁,特别是女性;(3)肥胖症;(4)有胆石症或胆囊癌家族史。(推荐等级 A 级,证据等级 I 级)

2 胆囊癌的 TNM 分期和病理学类型

2.1 胆囊癌的 TNM 分期

美国癌症联合委员会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)联合发布的 TNM 分期在胆囊癌各种分期方法中应用最广泛(表 1)^[13-14]。其提供了胆囊癌临床病理学诊断的统一标准,对胆囊癌的局部浸润深度、邻近脏器侵犯程度、门静脉和肝动脉受累情况、淋巴结及远处转移等临床病理学因素给予了全面评估,有助于胆囊癌的可切除性评估、治疗方法的选择及预后判断。

表 1 美国癌症联合委员会(AJCC)胆囊癌 TNM 分期标准(2010 年第 7 版)

TNM 分期	原发肿瘤(T)	区域淋巴结(N)	远处转移(M)
0	Tis	N0	M0
I A	T1a	N0	M0
I B	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III A	T3	N0	M0
III B	T1~3	N1	M0
IV A	T4	N0~1	M0
IV B	任何 T	N2	M0
	任何 T	任何 N	M1

T、N、M 字母的含义分别为:

T——原发肿瘤

Tx:原发肿瘤情况无法评估。

T0:没有证据证明存在原发肿瘤。

Tis:原位癌。

T1:肿瘤侵犯黏膜固有层或肌层。

T1a:肿瘤侵犯黏膜固有层。
T1b:肿瘤侵犯肌层。
T2:肿瘤侵犯肌层周围结缔组织,但未突破浆膜层或侵犯肝脏。
T3:肿瘤突破浆膜层(脏层腹膜),和(或)直接侵犯肝脏,和(或)侵犯肝外1个相邻的脏器或组织结构,例如:胃、十二指肠、结肠、胰腺、网膜或肝外胆管。
T4:肿瘤侵犯门静脉主干,或肝动脉,或2个以上的肝外脏器或组织结构。
N——区域淋巴结
Nx:区域淋巴结情况无法评估。
N0:无区域淋巴结转移。
N1:胆囊管、胆总管、肝动脉、门静脉周围淋巴结转移。
N2:腹腔干周围淋巴结、胰头周围淋巴结、肠系膜上动脉周围淋巴结、腹主动脉周围淋巴结等。
M——远处转移
M0:没有远处转移。
M1:已有远处转移。

2.2 胆囊癌病理学类型

根据 WHO 2010 年版胆囊癌病理学分型(表 2)^[14],最常见的病理学类型为腺癌。其他还包括:腺鳞癌、鳞癌、未分化癌,神经内分泌来源肿瘤及间叶组织来源肿瘤等。部分肿瘤虽属良性病变,但其生物学行为为介于良性和恶性之间,术后需密切随访。
推荐 3:胆囊癌的 TNM 分期标准及病理学分型有助于治疗方式的选择和患者预后的判断。(推荐等级 A 级,证据等级 I 级)

3 诊断依据

除了临床表现(如右季肋区疼痛、包块、黄疸等)和实验室检查以外,胆囊癌临床诊断主要依赖影像学检查。

3.1 彩色多普勒超声检查

彩色多普勒超声检查是筛查胆囊癌最常用方法,其表现为:(1)息肉型;(2)肿块型;(3)厚壁型;(4)弥漫型^[15]。

3.2 内镜超声(EUS)检查

EUS 检查经十二指肠球部和降部直接扫描胆囊,可精确显示胆囊腔内乳头状高回声或低回声团块及其浸润囊壁结构和深度,以及肝脏、胆道受侵犯的情况^[15]。

3.3 多排螺旋 CT(MSCT)检查

MSCT 检查准确率为 83.0%~93.3%,动态增强扫描可显示肿块或胆囊壁的强化,在延迟期达高峰,可显示胆囊壁侵犯程度、毗邻脏器受累及淋巴结转移情况^[16-17]。

3.4 磁共振成像(MRI)检查

MRI 检查准确率为 84.9%~90.4%,动态增强扫描呈现快进慢出的特性,必要时可联合血管成像及磁共振胰胆管成像(MRCP)检查,可诊断肿瘤大小、肝脏侵犯程度、是否合并胆管扩张、血管侵犯、腹腔淋巴结转移及远处转移等^[18]。

表 2 WHO 2010 年版胆囊癌病理学分型

分类	生物学行为编码	分类	生物学行为编码
1 上皮组织来源		1.2.4 与侵袭性癌相关的黏液性囊性肿瘤	3
1.1 癌前病变		1.2.5 鳞状细胞癌	3
1.1.1 腺瘤	0	1.2.6 未分化癌	3
管状	0	1.3 神经内分泌肿瘤	
乳头状	0	1.3.1 神经内分泌瘤	3
管状乳头状混合	0	神经内分泌瘤 G1 级	3
1.1.2 胆道上皮内瘤变 3 级	2	神经内分泌瘤 G2 级	3
1.1.3 乳头状瘤伴有低或中等级别上皮内瘤变	0	1.3.2 神经内分泌癌	3
1.1.4 乳头状瘤伴有高级别上皮内瘤变		大细胞型	3
1.1.5 黏液性囊性肿瘤伴有低或中等级别上皮内瘤变	2	小细胞型	3
1.1.6 黏液性囊性肿瘤伴有高级别上皮内瘤变	0	1.3.3 混合性腺神经内分泌癌	3
1.2 癌	2	1.3.4 杯状细胞类癌	3
1.2.1 腺癌	3	1.3.5 管状类癌	1
胆管型	3	2 间叶组织来源	
胃小凹类型	3	2.1 颗粒细胞瘤	0
肠型	3	2.2 平滑肌瘤	0
透明细胞腺癌	3	2.3 卡波西肉瘤	3
黏液腺癌	3	2.4 平滑肌肉瘤	3
印戒细胞癌	3	2.5 横纹肌肉瘤	3
1.2.2 腺鳞癌	3	3 淋巴瘤	
1.2.3 与侵袭性癌相关的乳头状肿瘤	3	4 继发性胆囊癌	

注:生物学行为编码 0:良性肿瘤;1:生物学行为不确定,介于良性和原位癌之间;2:原位癌或 3 级上皮内瘤变;3:恶性肿瘤

3.5 正电子发射计算机断层显像(PET)检查

PET 检查对胆囊癌灵敏度高,可发现胆囊癌早期病变,并可检出直径 ≤ 1.0 cm 的转移淋巴结和转移病灶^[19-20]。

推荐 4:彩色多普勒超声检查常作为胆囊癌的首选筛查手段;MSCT 和(或)MRI、EUS 检查可进一步判断肿瘤浸润程度和肝脏、血管受累情况,以及是否有淋巴结转移及远处转移。PET 检查不推荐作为常规检查方法,可作为补充诊断手段,有助于判断局部和全身转移病灶。(推荐等级 A 级,证据等级 I 级)

4 病情评估

胆囊癌病情评估包括 T 分期评估、淋巴结转移评估、术中再次分期评估及可切除性评估,旨在为选择合适的治疗方法提供依据。

4.1 胆囊癌 T 分期评估

胆囊癌局部浸润深度是决定手术方式的基础。T1 和 T2 期多为隐匿性胆囊癌,术前影像学分期较困难,其分期主要依靠术中快速冷冻切片病理学及术后病理学检查;T3 和 T4 期根据术前影像学检查结果可作出临床分期。由于彩色多普勒超声检查易受肠道气体干扰,对病灶及淋巴结情况显示不清楚,术前临床 T 分期主要依靠 MSCT 及 MRI 检查。T3 期肿瘤 MSCT 检查显示:胆囊浆膜层肿瘤结节,其与邻近器官之间的脂肪层消失,侵犯肝脏或一个邻近器官^[17,21];MRI 检查显示:T1 期反相位显示胆囊外层低信号层破坏提示侵犯肝脏或一个邻近器官^[22-23]。T4 期肿瘤 MSCT 及 MRI 检查均显示:肿瘤侵犯门静脉或肝动脉主干,侵犯 2 个或 2 个以上的邻近器官^[17,21-23]。

4.2 淋巴结转移评估

胆囊的淋巴回流首先沿胆总管旁淋巴结(12b 组)向离肝方向回流,并与门静脉后(12p 组)和胰头后上方(13a 组)淋巴结汇合后流入腹主动脉旁(16 组)淋巴结。现已明确 13a 组淋巴结系胆囊癌淋巴转移第一站淋巴结和第二站淋巴结的分界点,16 组淋巴结是胆囊癌淋巴结远处转移的分界点。

超声检查对肝门区、胰头周围及腹膜后的淋巴结显示较好,但对肠系膜根部的淋巴结显示不理想,CT、MRI 检查对各区域的淋巴结都可较好显示。目前,从影像学角度判定淋巴结是否转移常根据以下几个方面:淋巴结的最短径 ≥ 5 mm;强化;融合分叶

或毛刺状;淋巴结内部坏死等^[17,22]。

4.3 术中再次分期评估

可根据术中超声、快速冷冻切片、淋巴结活组织检查或经皮穿刺细胞学检查、诊断性腹腔镜探查对是否存在远处转移进行评估,若病理学检查发现不典型增生或怀疑有恶变者,需扩大取材行病理学检查以指导治疗方式。术中应常规行胰头后上方(13a 组)、腹主动脉旁(16 组)淋巴结活组织检查,以准确判断淋巴结转移情况及决定淋巴结清扫范围:(1)13a 组淋巴结是胆囊癌淋巴结转移第一站淋巴结和第二站淋巴结的分界点,其阳性提示第二站淋巴结有转移;(2)16 组淋巴结是胆囊癌淋巴转移的终点,其阳性可作为放弃根治术的依据。术中为获取肿瘤的精确分期,应清扫至少 6 枚淋巴结。对于术前评估为 T3 期及以上胆囊癌,因容易发生腹膜、肝脏远处转移,可考虑先行腹腔镜探查,以避免不必要的开腹手术。

4.4 胆囊癌可切除性判断

应根据患者一般状况,肝脏和其他重要脏器功能及肿瘤分期等情况进行综合评估。根据 MSCT 及 MRI 影像学检查结果对胆囊癌分期进行评估。需要联合大范围肝切除者,术前应量化评估肝功能储备和肝脏体积,进而确定患者必须功能性肝体积和安全肝切除量。合并黄疸者预留肝脏体积(future liver remnant, FLR)需 $> 40\%$,具体标准可参考《肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011 版)》^[24],以及中华医学会外科学分会胆道外科学组和解放军全军肝胆外科专业委员会制订的《肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013 版)》^[25]。胆囊癌可根治切除的条件包括:(1)胆囊及邻近脏器癌灶和区域性转移淋巴结可清除;(2)剩余肝脏功能可代偿,且其脉管结构完整性可保存或重建;(3)手术创伤患者可耐受。

推荐 5:经临床和超声检查怀疑胆囊癌的患者,应常规行肝脏 MSCT 和(或)MRI 检查,以准确评估肿瘤侵袭范围和淋巴结转移情况。(推荐等级 B 级,证据等级 III 级)

推荐 6:胆囊癌术中应常规行胰头后上方(13a 组)或腹主动脉旁(16 组)淋巴结活组织检查,以准确判断淋巴结转移情况及决定淋巴结清扫范围。(推荐等级 B 级,证据等级 III 级)

推荐 7:对于可能需联合大范围肝切除的患者,术前应常规行预留肝脏结构评估和预留肝脏体积量

化评估,以准确判断患者的必需功能性肝体积和预留功能性肝体积。(推荐等级 B 级,证据等级Ⅲ级)

5 胆囊癌的治疗

5.1 外科治疗原则

根治性手术是原发性胆囊癌患者获得治愈可能的唯一方法^[20,26]。胆囊癌的外科治疗应在具有丰富经验的胆道外科医师和病理科医师的医疗中心内完成。手术方式的选择应基于胆囊癌的 TNM 分期^[26-27]。

5.1.1 肝切除范围:根据不同 T 分期的肿瘤入侵肝脏的途径和范围确定肝切除范围,包括肝楔形(距胆囊床 2 cm)切除、肝 S4b + S5 切除、右半肝或右三肝切除。

(1) Tis 或 T1a 期胆囊癌侵犯胆囊黏膜固有层。此期多为隐匿性胆囊癌,行单纯胆囊切除术后 5 年生存率可达 100%,不需再行肝切除术或二次手术^[1,26-27]。

(2) T1b 期胆囊癌侵犯胆囊肌层。由于胆囊床侧胆囊没有浆膜层,肿瘤细胞可通过胆囊静脉回流入肝造成肝床微转移。T1b 期肿瘤肝床微转移距离不超过 16 mm,故需行距胆囊床 2 cm 以上的肝楔形切除术^[28]。

(3) T2 期胆囊癌侵犯胆囊肌层周围结缔组织,未突破浆膜层或未侵犯肝脏。此期胆囊癌细胞经胆囊静脉回流入肝范围平均距胆囊床 2 ~ 5 cm,且至少有一个方向范围 > 4 cm,仅行肝楔形切除术不能达到 R₀ 切除,应至少行肝 S4b + S5 切除术^[29]。

(4) T3 期胆囊癌突破胆囊浆膜层,和(或)直接侵犯肝脏,和(或)侵犯肝外 1 个相邻的脏器或组织。此期胆囊癌侵犯肝实质主要途径包括:①直接浸润至邻近胆囊床附近的肝实质;②经胆囊静脉途径进入肝脏侵犯肝 S4b 和 S5;③通过肝十二指肠韧带淋巴结经肝门途径沿淋巴管道和 Glisson 系统转移至肝脏。治疗方法包括:①对于 T3N0 期肝床受累 < 2 cm 的胆囊癌,其侵犯肝脏仅有前 2 条途径而无肝十二指肠韧带淋巴结转移,行肝 S4b + S5 切除术即可达到 R₀ 切除^[30];②对于肝床受累 > 2 cm、肿瘤位于胆囊颈部、侵犯胆囊三角或合并肝十二指肠韧带淋巴结转移者(T3N1 期),提示癌细胞沿淋巴管道或 Glisson 系统转移至整个右半肝,需行右半肝或右三肝切除术。

(5) T4 期胆囊癌侵犯门静脉主干或肝动脉,或 2 个以上的肝外脏器或组织。有研究结果表明:T4

期胆囊癌行扩大根治术,切除率为 65.8%,手术组患者 5 年生存率为 13.7%,其中联合肝胰十二指肠切除术后 5 年生存率为 17%;联合门静脉切除重建者 1、3、5 年生存率分别为 48%、29% 和 6%;非手术组患者 5 年生存率为 0,手术组预后明显优于非手术组($P < 0.05$)^[31]。因而,本指南认为:对 T4N0 ~ 1M0 期胆囊癌患者行联合脏器切除的扩大根治术仍可能达到 R₀ 切除,能改善患者预后,肝切除范围为右半肝或右三肝切除。

5.1.2 淋巴结清扫范围(根据淋巴结受累的路径):术中根据 13a 组和 16 组淋巴结活组织检查结果,选择行肝十二指肠韧带淋巴结(12 组、8 组)清扫术或扩大淋巴结(12 组、8 组、9 组、13 组)清扫术。

(1) Tis 期或 T1a 期胆囊癌无需行区域淋巴结清扫。

(2) T1b 期胆囊癌淋巴结转移首先累及胆囊三角淋巴结及沿胆总管分布的淋巴结,淋巴结转移率为 15.7%,淋巴管浸润率为 18%,故需行淋巴结清扫^[29]。T1b 期胆囊癌有可能出现胰头后上方(13a 组)淋巴结转移^[30]。因此,术中常规行 13a 组淋巴结活组织检查,13a 组淋巴结活组织检查结果为阴性,行肝十二指肠韧带(12 组)和肝动脉(8 组)淋巴结清扫;13a 组淋巴结活组织检查结果为阳性,行扩大淋巴结清扫,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。

(3) T2 期胆囊癌淋巴结转移率高达 46%,比较淋巴结清扫组和未清扫组患者 5 年生存率分别为 50% 和 10% ($P < 0.05$),差异有统计学意义,故需行淋巴结清扫^[32]。术中根据 13a 组淋巴结活组织检查结果决定是否行扩大淋巴结清扫术。

(4) T3 期胆囊癌淋巴结转移率如下:胆总管周围淋巴结转移率为 54%、胆囊管周围淋巴结转移率为 38%、第二站淋巴结转移率为 19% ~ 29%、更远处的淋巴结转移率 < 5%^[30]。淋巴结检查阴性者术后 5 年生存率高达 80%,淋巴结检查阳性者 5 年生存率仅为 34%^[30]。故多数学者主张行扩大淋巴结清扫。而 16 组淋巴结阳性患者行扩大根治性手术,其中位生存时间无明显延长。因此,16 组淋巴结阳性视为远处转移(M1 期),失去根治意义,不建议行手术治疗。

(5) T4 期胆囊癌,如术中 16 组淋巴结活组织检查结果为阳性,视为远处转移(M1 期),不行手术治

疗;若检查结果为阴性,且无远处转移者,行胆囊癌扩大根治术仍有望达到 R_0 切除,改善患者预后。因此,可根据患者情况行扩大淋巴结清扫术。

5.1.3 肝外胆管处理:术中根据胆囊管切缘活组织检查结果,阳性需联合肝外胆管切除,范围从胰头后上方至第一肝门部,行胆管空肠 Roux-en-Y 吻合。

(1) Tis 期或 T1a 期胆囊癌:单纯胆囊切除即可达 R_0 切除。

(2) T1b 期胆囊癌:胆囊管切缘活组织检查结果为阴性,无需切除肝外胆管;活组织检查结果为阳性,需行联合肝外胆管切除术。

(3) T2 期胆囊癌:有研究表明:T2 期胆囊癌患者行肝外胆管切除术后 5 年生存率为 100%,而未切除肝外胆管患者仅为 60%,差异有统计学意义,建议切除肝外胆管^[33]。而另一研究表明:胆囊管切缘阴性者,行肝外胆管切除与未行肝外胆管切除患者 5 年生存率比较,差异无统计学意义(72% 比 81%, $P > 0.05$),因此,基于大样本研究结果,不建议常规行肝外胆管切除术^[34]。

(4) T3 期胆囊癌:此期胆囊管未受侵犯时,行肝外胆管切除与未行肝外胆管切除的 5 年生存率比较,差异无统计学意义(62% 比 46%, $P > 0.05$),而常规行肝外胆管切除,会增加手术创伤、术后并发症的风险^[34]。因此,基于大样本研究结果,不建议对 T3 期胆囊癌患者行常规肝外胆管切除术,建议术中行胆囊管切缘活组织检查。

(5) T4 期胆囊癌:对于无远处转移(T4N0 ~ 1M0 期)的胆囊癌,行胆囊癌扩大根治术仍有望达到 R_0 切除,改善预后,可根据患者情况行联合肝外胆管切除术。

5.1.4 联合脏器切除及血管重建:T3 期和 T4N0 ~ 1M0 期合并邻近脏器转移的胆囊癌,可行联合受侵犯脏器切除的扩大根治术。

(1) T3 期胆囊癌合并邻近 1 个脏器转移,可行联合脏器的扩大根治术^[35]。

(2) T4 期胆囊癌中,T4N0 ~ 1M0 期患者行根治性手术,术后 5 年生存率明显优于非手术组患者^[31,36]。因而 T4N0 ~ 1M0 期胆囊癌患者行联合脏器切除的扩大根治术仍可能达到 R_0 切除,能改善患者预后。可选择的手术方式包括:联合肝外胆管切除的胆囊癌根治术、联合肝胰十二指肠切除的胆囊癌根治术、联合右半肝或右三肝切除的胆囊癌根治术、联合门

静脉切除重建的胆囊癌根治术、联合右半结肠切除的胆囊癌根治术等。

推荐 8: Tis 期或 T1a 期胆囊癌,仅行单纯胆囊切除术。(推荐等级 A 级,证据等级 I 级)

推荐 9: T1b 期胆囊癌根治切除的手术范围包括:胆囊连同肝楔形整块切除(距胆囊床 2 cm 以上)和淋巴结清扫。术中常规行 13a 组淋巴结活组织检查,检查结果为阴性,行肝十二指肠韧带(12 组)和肝动脉(8 组)淋巴结清扫;检查结果为阳性,行扩大淋巴结清扫,包括肝十二指肠韧带(12 组)、肝动脉(8 组)、胰头周围(13 组)和腹干周围(9 组)淋巴结。(推荐等级 B 级,证据等级 III 级)

推荐 10: T2 期胆囊癌根治切除的手术范围包括:胆囊连同肝 S4b + S5 整块切除及淋巴结清扫,淋巴结清扫范围同 T1b 期。不建议常规行肝外胆管切除,如肝外胆管受侵犯或胆囊管切缘活组织检查结果有癌细胞浸润者,需联合肝外胆管切除,范围从胰头后上方至肝门部胆管。(推荐等级 A 级,证据等级 II 级)

推荐 11: T3 期胆囊癌手术范围包括:(1) 肝脏切除范围:对于 T3N0 期肝床受累 < 2 cm 的胆囊癌,行肝 S4b + S5 切除术;对于肝床受累 > 2 cm、肿瘤位于胆囊颈部、侵犯胆囊三角或合并肝十二指肠韧带淋巴结转移者(T3N1 期),行扩大右半肝或右三肝切除术;(2) 联合脏器切除:行联合受累脏器切除的扩大根治术;(3) 淋巴结清扫范围:术中常规行 16 组淋巴结活组织检查,阴性者行扩大淋巴结清扫。(推荐等级 A 级,证据等级 I 级)。16 组淋巴结活组织检查阳性者,不行手术治疗,建议行姑息治疗(推荐等级 C1 级,证据等级 IV 级)。(4) 肝外胆管切除:原则同 T2 期肿瘤。(推荐等级 A 级,证据等级 II 级)

推荐 12: 对于 T4 期胆囊癌,合并远处转移者(T4N0 ~ 2M1),只行姑息治疗;无远处转移者(T4N0 ~ 1M0),行胆囊癌扩大根治术有望达到 R_0 切除,改善患者预后。胆囊癌扩大根治手术方式取决于肿瘤局部浸润范围,包括:联合肝外胆管切除;扩大右半肝或右三肝切除;门静脉切除重建;右半结肠切除;肝胰十二指肠切除等。(推荐等级 C1 级,证据等级 IV 级)

推荐 13: 基于 TNM 分期的胆囊癌根治性手术方式。

基于 TNM 分期的胆囊癌根治性手术方式

胆囊癌 TNM 分期	根治性手术方式
Tis 期或 T1a 期	单纯胆囊切除术
T1b 期	
13a 组淋巴结活组织检查结果阴性	胆囊癌根治术:胆囊连同肝楔形整块切除(距胆囊床至少 2 cm) + 肝十二指肠韧带淋巴结清扫(8 组、12 组)
13a 组淋巴结活组织检查结果阳性	胆囊连同肝楔形整块切除(距胆囊床至少 2 cm) + 扩大淋巴结清扫(8 组、9 组、12 组、13 组)
T2 期	
13a 组淋巴结活组织检查结果阴性	胆囊连同肝 S4b + S5 整块切除 + 肝十二指肠韧带淋巴结清扫
13a 组淋巴结活组织检查结果阳性	胆囊连同肝 S4b + S5 整块切除 + 扩大的淋巴结清扫
T3 期	
16 组淋巴结活组织检查结果阳性	不推荐手术,行姑息治疗
侵犯肝脏 < 2 cm, 16 组淋巴结活组织检查结果阴性	胆囊连同肝 S4b + S5 整块切除 + 扩大的淋巴结清扫
侵犯肝脏 > 2 cm, 16 组淋巴结活组织检查结果阴性	胆囊连同右半肝或右三肝整块切除 + 扩大的淋巴结清扫
侵犯肝脏相邻器官	胆囊连同右半肝或右三肝整块切除 + 扩大的淋巴结清扫 + 联合受累脏器切除
T4 期	
16 组淋巴结活组织检查结果阳性	不推荐手术,行姑息治疗
16 组淋巴结活组织检查结果阴性	联合受累血管切除重建和(或)肝外脏器切除的扩大胆囊癌根治术

5.2 胆囊管癌的处理

胆囊管癌是指肿瘤中心位于胆囊管的恶性肿瘤。胆囊管肌层由较薄的肌纤维组成,且肝十二指肠韧带由疏松的纤维组织、淋巴管及神经纤维构成,胆囊管癌易经肝十二指肠韧带侵犯胰头、主动脉旁淋巴组织及肝脏 Glisson 鞘。有研究结果表明:胆囊管癌对周围神经、淋巴结(管)、血管的侵犯比例明显高于胆囊底和胆囊体部癌,胆囊管癌患者的 3、5 年生存率明显低于胆囊底和胆囊体部癌^[37]。因此,建议胆囊管癌要比同期的胆囊癌手术范围更大。

Tis 期或 T1a 期胆囊管癌单纯胆囊切除即可达 R₀ 切除。T1b 期胆囊管癌存在肝十二指肠韧带淋巴管和神经纤维侵犯的可能,且因胆囊管的部分静脉回流由胆囊静脉回流入肝,为达 R₀ 切除,T1b 期需行胆囊连同肝楔形整块切除 + 肝外胆管切除 + 淋巴结清扫术^[38]。淋巴结清扫范围依据淋巴结活组

织检查结果而定。

≥T2 期胆囊管癌极易侵犯肝十二指肠韧带内淋巴管及神经纤维经 Glisson 系统发生肝内转移,故需行右半肝或右三叶切除 + 肝外胆管切除 + 淋巴结清扫术^[39]。淋巴结清扫范围依据淋巴结活组织检查结果而定。

推荐 14:胆囊管癌应较同期胆囊底和胆囊体癌扩大切除范围。T1b 期胆囊管癌应行肝楔形整块切除 + 肝外胆管切除 + 淋巴结清扫术。≥T2 期胆囊管癌需行右半肝或右三叶切除 + 肝外胆管切除 + 淋巴结清扫术。(推荐等级 A 级,证据等级 I 级)

5.3 隐匿性胆囊癌的处理

隐匿性胆囊癌:术前临床诊断为胆囊良性疾病而行胆囊切除术,在术中或术后经病理学检查确诊为胆囊癌,又称为意外胆囊癌。

隐匿性胆囊癌多为 T1、T2 期胆囊癌。对于 Tis 期或 T1a 期隐匿性胆囊癌,若术中胆囊完整切除,无破溃,无胆汁溢出,且胆囊置入标本袋内取出者,单纯行完整的胆囊切除术已达根治目的,无需行二次手术;否则需再次手术处理可能形成的转移灶,不推荐常规行经 Trocar 窦道切除^[40-41]。

推荐 15:≥T1b 期隐匿性胆囊癌,应根据 T 分期行二次根治性手术。(推荐等级 A 级,证据等级 I 级)

推荐 16:隐匿性胆囊癌如胆囊切除中发生破溃或胆汁溢出者,二次手术时需处理可能形成的转移灶。(推荐等级 A 级,证据等级 I 级)

5.4 胆囊癌腹腔镜手术

Tis 期或 T1a 期胆囊癌侵犯胆囊黏膜固有层,多为意外胆囊癌,由术后病理学检查证实。目前研究结果证实:Tis 期或 T1a 期胆囊癌手术过程中,若胆囊无破溃、切缘阴性,无论是腹腔镜切除或开腹切除,术后 5 年生存率均达 100%。

对于 T1b 期或 T2 期胆囊癌,仍存在较大争议。研究结果表明:胆囊癌腹腔镜手术易引起胆囊破溃、胆汁泄漏以及烟囱效应等,均可增加穿刺孔转移以及腹膜播散的几率^[2,42-43]。近年来,有 T1b 期或 T2 期胆囊癌腹腔镜手术的文献报道,但大多数为回顾性研究,研究标准不统一,证据级别低,其安全性及可行性尚需进一步研究。因此,对于此期胆囊癌,腹腔镜手术仅可作为探索性研究,且仅限于具备以下条件的专业医疗中心进行:(1)可取得足够的门静脉旁及主动脉-腔静脉旁淋巴结样本;(2)肝脏、胆管切缘阴性;(3)可在腹腔镜下行肝总管或胆总管切除及重建;(4)术中可确定病理学分期。

对于 T2 期以上胆囊癌,根治性手术范围更大,甚至需行联合脏器切除等扩大根治术,难以达到上述 4 项条件。因此,目前对术前怀疑或确诊为胆囊癌的患者,建议行开腹手术。

推荐 17: Tis 期或 T1a 期胆囊癌,行腹腔镜胆囊切除术即可达 R₀ 切除; T1b 期或 T2 期胆囊癌,腹腔镜手术仅作为探索性研究,且仅限于具备腹腔镜技术的专业医疗中心进行(推荐等级 C 级,证据等级 IV 级)。>T2 期胆囊癌,建议行开腹手术;对术前怀疑有远处转移者可行诊断性腹腔镜探查,以避免不必要的开腹手术。(推荐等级 C 级,证据等级 IV 级)

5.5 胆囊癌合并阻塞性黄疸的处理

胆囊癌合并黄疸者常需联合肝切除才能达到根治目的,而此类手术死亡率高达 10%,其主要死亡原因为肝衰竭。故对于黄疸时间长伴有显著肝损害或伴有胆管炎、或营养不良、或血清胆红素 > 200 μmol/L 且需要作大范围肝切除(切除肝体积 > 60%)的患者,应予术前胆道置管引流以改善肝脏功能。

推荐 18: 伴有阻塞性黄疸胆囊癌的肝切除术,可参考中华医学会外科学分会胆道外科学组和解放军医学会肝胆外科专业委员会制订的《肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013 版)》。

5.6 姑息性治疗

失去根治性手术机会的晚期胆囊癌患者,包括:多发肝转移灶、肝十二指肠韧带广泛侵犯、血管侵犯、腹膜转移灶或其他远处转移,姑息性减瘤手术并不能改善患者生存率且会增加创伤及转移风险,故不推荐行减瘤手术^[44]。此类患者多存在梗阻性黄疸或消化道梗阻,姑息性治疗的目的仅限于解除胆道及消化道梗阻,如:经内镜胆道塑料支架内引流术、经内镜鼻胆管引流术、经皮经肝胆管引流术、胃-空肠吻合术等,以延长患者的生存时间和改善其生命质量。

推荐 19: 对于不能根治的晚期胆囊癌患者,外科和介入治疗仅限于解除胆道梗阻和消化道梗阻,以期改善患者生命质量和延长生存时间。(推荐等级 C2 级,证据等级 V 级)

5.7 非手术治疗

胆囊癌目前尚无统一标准的化、放疗方案。基于目前现有的大样本回顾性研究及随机对照临床实验结果,本指南建议以下方案:

5.7.1 T1N0 期患者的化、放疗:该期患者有统一的研究结果表明:T1N0 期胆囊癌患者 R₀ 切除术后,行

化、放疗组和未行化、放疗组 5 年生存率比较,差异无统计学意义,故该期患者无需行术后化、放疗^[26]。

5.7.2 ≥T2 期, R₁ 切除或淋巴结阳性患者的化、放疗:该期患者行化、放疗能改善总体生存率。

(1)化疗:一项多中心 III 期临床试验研究结果表明:112 例胆囊癌术后患者给予氟尿嘧啶联合丝裂霉素化疗较未化疗患者 5 年生存率明显提高(26.0% 比 14.4%, $P < 0.05$),说明辅助化疗可改善胆囊癌患者的总体预后^[45]。另一项回顾性研究纳入 103 例胆囊癌术后患者,行基于吉西他滨化疗组 5 年生存率明显优于未行化疗组(57% 比 24%, $P < 0.001$)^[46]。因此,推荐此期患者应行基于氟尿嘧啶或吉西他滨的化疗方案,可改善患者预后^[26]。

(2)放疗:一项纳入 3 000 例胆囊癌患者的回顾性研究结果表明:17% 的患者接受放疗后中位生存时间为 14 个月,未接受放疗患者中位生存时间为 8 个月($P < 0.05$),差异有统计学意义,特别是淋巴结阳性患者($P < 0.001$)或肝脏受累者($P < 0.05$)^[47]。这提示放疗可减缓局部侵犯及提高淋巴结阳性患者的远期生存率。

(3)联合化、放疗:回顾性分析 117 例接受基于氟尿嘧啶联合化、放疗患者的中位生存时间为 24 个月,与未接受化、放疗患者的 11 个月比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),多因素回归分析结果表明:联合化、放疗是提高远期生存率的独立预测因素,可明显改善淋巴结阳性患者的预后^[48]。

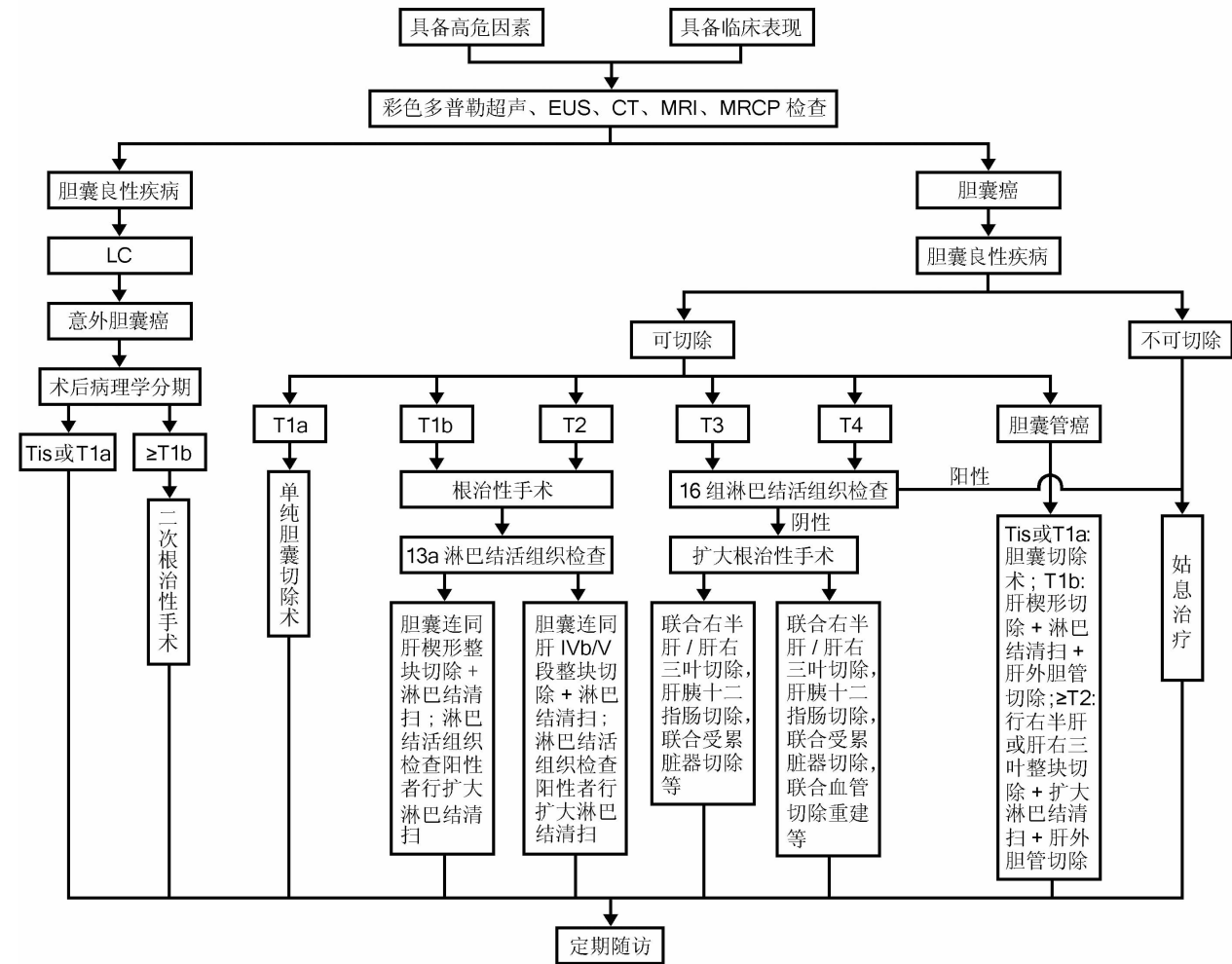
5.7.3 无法手术切除患者的化、放疗:该期患者行姑息性化疗后能延长有限的生存时间,而姑息性放疗仅能缓解疼痛等症状。

(1)化疗:一项多中心 III 期临床研究纳入 410 例无法手术的胆道肿瘤患者,一组给予吉西他滨联合顺铂治疗,另一组单用吉西他滨治疗。其研究结果表明:吉西他滨联合顺铂组中位生存时间为 11.7 个月;单用吉西他滨组中位生存时间为 8.1 个月($P < 0.001$)^[49]。这说明吉西他滨联合化疗较单药化疗能延长患者生存时间。

(2)放疗:目前尚缺乏足够的研究结果证明放疗能提高无法手术患者的生存率,但可缓解患者疼痛等症状^[50]。

推荐 20: 对于 T1N0 期患者, R₀ 切除后无需化疗或放疗;对于 ≥T2 期, R₁ 切除或淋巴结阳性,建议术后化疗和(或)放疗;对于无法切除的局部晚期患者或远处转移患者,可酌情选择姑息性化疗和(或)放疗。(推荐等级 B 级,证据等级 I 级)

6 胆囊癌诊断和治疗流程图



7 随访

应对胆囊癌患者建立完整的病例资料数据库, 详细记录临床分期、病理学类型、手术方式、放化疗情况、肿瘤复发情况、随访终止时间及原因等, 以使用于临床研究。手术患者半年内应每个月复查, 半年后每3个月复查肝功能、肾功能、肿瘤标志物及腹部彩色多普勒超声检查, 对于可疑者应及时行CT、MRI等影像学检查。

《胆囊癌诊断和治疗指南(2015版)》编审委员会成员名单

组长: 董家鸿

成员(按姓氏汉语拼音排序):

陈亚进 陈燕凌 程南生 程石 方驰华 龚伟
郭伟 韩天权 何小东 霍枫 李强 李相成
李灼日 林胜璋 刘厚宝 卢绮萍 罗亦刚 孙诚谊
汤恢焕 王广义 王坚 王剑明 王秋生 王忠裕
吴硕东 徐智 杨成旺 张爱民 张宗明 郑树国
郑亚民 曾永毅 周宁新

执笔: 王剑明 曾建平 董家鸿

参考文献

[1] Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 99-109.

[2] Hueman MT, Vollmer J, Pawlik TM. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(8): 2101-2115.

[3] 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.

[4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.

[5] 陈耀龙, 李幼平, 杜亮, 等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2): 127-133.

[6] Schnelladorfer T. Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy? [J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(6): 1161-1168.

[7] Cunningham SC, Alexander HR. Porcelain gallbladder and cancer: ethnicity explains a discrepant literature? [J]. Am J Med, 2007, 120(4): e17-18.

[8] Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors[J]. Int J Cancer, 2006, 118(7): 1591-1602.

[9] Gallahan WC1, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2010, 39(2): 359-367.

- [10] 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.
- [11] Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease; cholelithiasis and cancer[J]. *Gut Liver*, 2012, 6(2):172-187.
- [12] 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 Microbiol*, 2011, 9(1):9-14.
- [13] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer; the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6):1471-1474.
- [14] Fred TB, Fatima C, Raiph HH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system[M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
- [15] Jang JY, Kim SW, Lee SE, et al. Differential diagnostic and staging accuracies of high resolution ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and multidetector computed tomography for gallbladder polypoid lesions and gallbladder cancer[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(6):943-949.
- [16] Kumaran V, Gulati MS, Paul SB, 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.
- [17] Kim SJ, Lee JM, Lee JY, et al. Accuracy of preoperative T-staging of gallbladder carcinoma using MDCT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(1):74-80.
- [18] Tseng JH, Wan YL, Hung CF, et al. Diagnosis and staging of gallbladder carcinoma. Evaluation with dynamic MR imaging[J]. *Clin Imaging*, 2002, 26(3):177-182.
- [19] Dutta U. Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4):642-653.
- [20] Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 2014, 94(2):343-360.
- [21] Yoshimitsu K, Honda H, Shinozaki K, et al. Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the TNM system in patients who underwent surgical resection[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 179(2):423-428.
- [22] Kim SJ, Lee JM, Lee ES, et al. Preoperative staging of gallbladder carcinoma using biliary MR imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(2):314-321.
- [23] Yoshimitsu K, Nishihara Y, Okamoto DA, et al. Magnetic resonance differentiation between T2 and T1 gallbladder carcinoma; significance of subserosal enhancement on the delayed phase dynamic study[J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(6):854-859.
- [24] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(1):20-25.
- [25] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 解放军全军肝胆外科专业委员会. 肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013 版)[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(10):865-871.
- [26] Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abrams TA, et al. Hepatobiliary cancer, version 2. 2014[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(8):1152-1182.
- [27] Lee SE, Jang JY, Lim CS, et al. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(2):174-180.
- [28] Isambert M, Leux C, Metairie S, et al. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? [J]. *J Visc Surg*, 2011, 148(2):e77-84.
- [29] Goetze TO, Paolucci V. The prognostic impact of positive lymph nodes in stages T1 to T3 incidental gallbladder carcinoma: results of the German Registry[J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(5):1382-1389.
- [30] Shirai Y, Wakai T, Sakata J, et al. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: Rational extent, technical details, and patient outcomes[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(22):2775-2783.
- [31] Goetze T, Paolucci V. Does laparoscopy worsen prognosis for incidental gallbladder cancer? [J]. *Surg Endosc*, 2006, 20(2):286-293.
- [32] Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder carcinoma; a review[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(9):1188-1193.
- [33] Kohya N, Miyazaki K. Hepatectomy of segment 4a and 5 combined with extra-hepatic bile duct resection for T2 and T3 gallbladder carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 97(6):498-502.
- [34] Araida T, Higuchi R, Hamano M, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected or preserved in R0 radical surgery for advanced gallbladder carcinoma? Results of a Japanese Society of Biliary Surgery Survey: A multicenter study [J]. *Surg Today*, 2009, 39(9):770-779.
- [35] Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(2):331-342.
- [36] Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, et al. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007, 14(4):358-365.
- [37] Nakata T, Kobayashi A, Miwa S, et al. Impact of tumor spread to the cystic duct on the prognosis of patients with gallbladder carcinoma[J]. *World J Surg*, 2007, 31(1):155-163.
- [38] Sasaki K, Matsuda M, Hashimoto M, et al. Early cystic duct carcinoma of new classification[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2011, 2(8):246-249.
- [39] Yokoyama Y, Nishio H, Ebata T, et al. New classification of cystic duct carcinoma[J]. *World J Surg*, 2008, 32(4):621-626.
- [40] Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut Y, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group [J]. *World J Surg*, 2011, 35(8):1887-1897.
- [41] Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2):409-417.
- [42] Steinert R, Lippert H, Reymond M. Tumor cell dissemination during laparoscopy: prevention and therapeutic opportunities[J]. *Dig Surg*, 2002, 19(6):464-472.
- [43] Kondo S, Takada T, Miyazaki M, et al. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008, 15(1):41-54.
- [44] Pandey D. Surgical management of gallbladder cancer[J]. *Indian Journal of Surgery*, 2009, 71(6):363-367.
- [45] Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is Postoperative Adjuvant Chemotherapy Useful for Gallbladder Carcinoma? [J]. *J Cancer*, 2002, 95(8):1685-1695.
- [46] Murakami Y, Uemura K, Sudo TA, et al. Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy improves survival after aggressive surgical resection for advanced biliary carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(6):950-956.
- [47] Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(1):8-13.
- [48] Balachandran P, Agarwal S, Krishnani N, et al. Predictors of long-term survival in patients with gallbladder cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10:848-854.
- [49] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14):1273-1281.
- [50] Macdonald OK, Crane CH. Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2002, 11(4):941-954.

(收稿日期: 2015-10-08)

(本文编辑: 赵蕾、陈敏)