

胆囊占位性病变的临床病理诊断 教学思考

王瀚¹, 朱恒美², 钱尤雯^{1*}

¹中国人民解放军海军军医大学第三附属医院病理科, 上海

²中国人民解放军海军军医大学第三附属医院特需科, 上海

收稿日期: 2024年4月7日; 录用日期: 2024年5月6日; 发布日期: 2024年5月14日

摘要

胆囊占位性病变是囊括了一组胆囊良、恶性疾病在内的一系列囊内新生物统称。具有起病和症状隐匿、发病机制各异、影像学特征不易区分等特点, 易漏诊和误诊, 胆囊占位性病变的教学是消化系统病理教学的重要组成部分之一, 也是肝胆专科病理教学的重点授课内容, 尽管一些典型病例可通过术前血清学等检查手段初诊, 但显微镜下的病理诊断仍然是胆囊占位性病变定性的金标准。尤其是术中快速冰冻诊断, 其教学质量将影响学员对病灶性质的判别以及后续正确的手术方式和切除范围。本文在胆囊外检的实际工作中探索出一条从临床表现 - 超声影像检查 - 大体标本 - 镜下形态 - 免疫组化 - 分子病理检测的系统教学方法, 以期加强对该类病变的病理诊断教学效果, 将有利于提高对胆囊疾病的认识, 强化病理专科诊断人才队伍的建设, 培养学员临床病理诊断能力和实践操作技能。

关键词

胆囊占位性病变, 病理诊断, 医学教育, 术中冰冻诊断

Thoughts on the Teaching of Clinicopathological Diagnosis of Gallbladder Space-Occupying Lesions

Han Wang¹, Hengmei Zhu², Youwen Qian^{1*}

¹Department of Pathology, Third Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai

²Department of Special Diagnosis and Treatment, Third Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai

Received: Apr. 7th, 2024; accepted: May 6th, 2024; published: May 14th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Gallbladder space-occupying lesion is a general term for a series of neoplasms in the gallbladder, including a group of benign and malignant gallbladder diseases. It is characterized by hidden onset and symptoms, different pathogenesis, and indistinguishable imaging features, and is frequent to be missed or misdiagnosed. The teaching of gallbladder space-occupying lesions is one of the important components of the teaching of digestive system pathology, and it is also the key teaching content of the pathology teaching of the hepatobiliary department, although some typical cases can be primary diagnosed by means of preoperative serology and other examination. However, microscopic pathologic diagnosis is still the gold standard for the qualitative characterization of space-occupying gallbladder lesions. In particular, the teaching quality of the intraoperative frozen section diagnosis will affect the students' judgment of the nature of the lesion and the subsequent correct surgical method and resection range. In the actual work of the gallbladder surgical examination, this paper explores a systematic teaching method from clinical manifestation-ultrasonic image examination-gross specimen-microscopic morphology-immunohistochemistry-molecular pathology detection, in order to strengthen the teaching effects of pathological diagnosis of this kind of lesions, which will be conducive to improving the understanding of gallbladder diseases and strengthening the construction of pathological diagnosis talents, and to cultivating students' clinical pathological diagnosis ability and practical operation skills.

Keywords

Space-Occupying Lesions of the Gallbladder, Pathological Diagnosis, Medical Education, Intraoperative Frozen Section Diagnosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胆囊占位性病变是胆囊腔内的各类良恶性新生物的统一，病种覆盖范围广泛，即使良性病变也存在一定恶变风险，如胆囊息肉、幽门腺腺瘤或囊内乳头状新生物等，恶性肿瘤也可出现不同分化程度或同时伴有两种及两种以上的组织学起源类型，因术前明确诊断存在困难，如何判别其成分性质并采取最佳处理策略是病理诊断和临床治疗面临的挑战。肝胆疾病专科病理的教学具有点多面广、专业性和技术性强的特点，除需掌握病理大体和镜下特征外，还涉及临床、检验、影像、分子生物学等多学科相关知识，其中术中冰冻诊断是病理教学的要点和难点，而一份客观、严谨、规范的病理报告是病理教学质量的最终体现。海军军医大学第三附属医院是全国闻名的肝胆疾病专科医院，也是消化病理专培基地，年均胆囊手术标本量 1 千余例，收集了全国最大载量的胆囊切除标本，为教学指导和实操技能的培训提供了丰富的病理资源。本文在探索胆囊占位性病变的病理诊断教学中，借鉴参考了多个共识指南[1] [2] [3] [4] [5]和最新研究进展，通过系统化规范的教学实践，形成了标准化的胆囊专科病理教学流程，现总结经验如下：

2. 胆囊占位性病变的临床表现教学

年龄是胆囊癌的危险因素之一，可为病理教学提供一些诊断思路，胆囊占位性病变好发于 30 岁以上

人群,在 Echelard [6]等发表的回顾性研究和 Chou [7]等 1204 例患者的前瞻性系列研究中,经多变量分析,年龄超过 50 岁胆囊恶变的风险增加 7~11 倍[8]。在教学过程中要提醒学员注意对此类患者送检大体标本的仔细观察及广泛取材。有些学员不理解为何还要测量胆囊结石的大小和描述其颜色质地,这是因为胆石症是胆囊占位性病变的常见伴随症状之一,患者往往有胆汁脂质代谢异常等成石因素,在其他局部病变存在的基础上促进了结石形成,其发病机制有助于学员掌握胆囊占位性病变的发生发展规律,本教学中心的经验是大约 85%的胆囊癌患者存在结石,且随着结石体积的增大,恶变风险也相应增加。大于 3 厘米的胆结石与较小胆结石相比,其患癌风险增加 10 倍以上[9],所以结石大小同样可以作为教学参考依据。至于结石的性质,如特殊的胆固醇性成分引起的局部黏膜刺激和慢性炎症也与较高的癌变风险相关。虽然部分胆囊占位性病变无明显临床症状,常因体检或其他疾病切除胆囊后发现,但对于经过全科病理规范化培训的学员来说,要求掌握当急性炎症发作或结石刺激囊壁时常出现典型临床症状,如恶心、厌油、纳差、右上腹痛或右肩背部放射痛、血象白细胞升高、发热等。慢性胆囊炎临床症状较轻,类似慢性胃炎或消化不良,往往被忽视,应提醒学员重视加强与外科医生和患者的沟通,仔细询问临床病史,以提高早期诊断率,尤其是早期胆囊癌的进展多被其他复杂胆道疾病所掩盖,导致延误病情诊断,当出现急剧腹痛、黄疸、腹水、消瘦等明显恶病质时已为晚期。

3. 胆囊占位性病变的超声及影像检查教学

在教学指导过程中强调关注病理送检申请单上胆囊占位性病变的影像学检查描述和倾向性诊断意见,有利于学员初步预判病种,便于后续大体标本肉眼观察和切开后剖面上重点部位的取材。

胆囊疾病术前首选的检查方式是超声技术,其具有成本低、可实时评估的优势,被广泛使用,这也是学员在病理申请单上发现的使用频率最高的术前辅助检查手段。刚从事诊断工作的低年资住院医师可从超声描述中获得有价值的信息。作为一组不同病理类型的疾病,胆囊占位性病变在超声声像图上有其共性,表现为囊壁内隆起的结节状或斑片状中-强回声团,附着于胆囊壁,形态不一,后方无声影,不随体位变化而移动;病理医师作为“医生的医生”,需要学员掌握的常见胆囊病种的各自不同声像图特征有:① 胆囊息肉(包括胆固醇性息肉、炎性息肉、纤维性息肉等)常多发,直径一般 < 1 cm;② 胆囊腺肌瘤,特征性的位于胆囊底部,导致囊壁增厚呈局限性结节状,直径在 0.5~2.5 cm 不等,内含多个微囊腔;③ 黄色肉芽肿性胆囊炎,囊壁内的低回声结节,胆囊颈部结石嵌顿、胆囊体积增大、囊内沉积物等现象有一定提示意义,因常伴有血清糖类抗原 CA19-9 升高,故需与胆囊癌鉴别,黏膜线回声完整、病变血流不丰富是其鉴别要点;④ 幽门腺腺瘤,通常为单个带细蒂肿物、内部回声均匀;⑤ 囊内乳头状新生物,呈弥漫颗粒状或突出于囊腔内,多发质脆易脱落,病灶平均直径 2.2 cm,形态欠规则,回声稍低,局部胆囊壁增厚,但黏膜线连续;⑥ 胆囊癌直径 > 2 cm,常单发,低回声,形态不规则及不对称,底部增宽,囊壁增厚,黏膜线回声不连续。彩色多普勒可显示上述所有病灶内的血流状况。学员在了解胆囊占位性病变的超声声像图描述后将对照病灶的良恶性性质有初步评估和关注重点。一般而言,形态规则、边缘光滑、细蒂、多发病灶、内部回声强则更支持于良性病变;形态欠规则、边缘粗糙、基底宽、单发病灶、内部低回声则更支持恶性病变。

此外,内镜超声、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、超声造影(CEUS)和剪切波弹性成像(SWE)可作为补充,多用于常规超声诊断有争议需进一步明确的情况下。尤其是内镜超声,可深入探测至胆囊壁附近,为病理组织活检取样创造条件。

4. 胆囊占位性病变的术中冰冻教学

镜下形态学是病理教学有别于其他医学专业的教学特色,而术中冰冻又是病理形态教学的教学重

点和难点,对教员和学员都提出了更高的要求。反复发作的慢性胆囊炎和胆石症等是胆囊切除最常见的手术指征,但在术中可能会遇到可疑的大体表现,如不对称增厚的或有硬结占位形成的胆囊壁、变色的胆囊外观以及分不清是炎症或是恶性肿瘤(例如腺癌)导致的囊壁与肝脏的广泛黏连。需要引起学员注意的是,对于局限于胆囊粘膜固有层的恶性肿瘤仅需行单纯的胆囊切除,一旦肿瘤侵及囊壁肌层或更深的解剖层次,则需扩大肝切除及清扫肝门部淋巴结[10][11]。此时,外科医生可向病理科申请术中冰冻协诊,以明确胆囊占位性病变或增厚囊壁的性质、评估恶性肿瘤侵犯囊壁的深度、有无累及胆囊管切缘以及是否存在神经侵犯的证据,在病理带教过程中,要提醒学员注意鉴别个别腺体在炎症刺激下导致的反应性增生和肿瘤性异型增生的区别。此外,须强调不要把伸入罗-阿窦的腺体过度判读为浸润性癌,尤其是在细胞有一定异型的情况下。对于初学者来说,胆囊腺肌症中的增生性腺体也可能被误认为浸润性腺癌。病变中腺性成分的良性细胞学特征及其周围的平滑肌束是正确诊断的关键。往往在冰冻条件下,细胞内冰晶形成、体积涨大,良恶性腺管容易混淆,影响结果的判读,即使有经验的病理医生也难以把握,此时可做延迟诊断,等待石蜡切片。另一个需要学员掌握的知识点在于,偶尔良性病变可合并发生胆囊腺癌,因而在冰冻诊断条件下,受大体取材部位和镜下观察范围的影响,有误诊的可能。

5. 胆囊占位性病变的大体教学

不同的胆囊占位性病变具有各自的外观特点,巨检的观察和标本取材是病理教学的重要环节也是一名合格病理医生的基本功,特别是将大体标本与超声影像描述结果对比观察,总结病变的共性和差异,结合显微镜下病理形态学的教学,可在短时间内培养学员的病理诊断思维能力,加深对标本的感性认知和对显微镜下病理形态学变化的理解。

常见的胆囊息肉是胆固醇性息肉,也是初学者最易掌握的一类病变,大体外观呈桑葚状黄色隆起,可单发或多发,单发时有细蒂与囊壁相连,往往连接不甚紧密,在取材时易脱落,多数胆固醇性息肉伴有弥漫的胆固醇沉积、表现为针尖或肉眼可见大小的黄色突起布满整个胆囊粘膜面。胆囊腺肌瘤是胆囊腺肌病在囊壁内局灶性结节性增生的表现,外科医师术中常误以为恶性肿瘤,其发病机制为慢性炎症刺激或囊腔内压力增加导致的胆囊粘膜内陷穿过肌间结缔组织以及周围平滑肌的增生,好发于胆囊底部,直径0.5~2.5 cm的灰白结节状,切面见多个囊腔,整个病变可埋于浆膜下,无包膜。黄色肉芽肿性胆囊炎的大体特征需要学员重点掌握,因炎症常波及胆囊壁外其他组织,形成广泛粘连,单个病灶的直径可达2.5 cm,突出于粘膜表面,或表现为胆囊壁高度弥漫增厚,部分病例可出现血清肿瘤标志物CA19-9升高,在临床、影像甚至大体上均不易与胆囊癌相鉴别,然而显微镜下确诊并不困难,经过执业医师规范化培训的学员即可确诊。幽门腺腺瘤表面光滑,基底部常有细蒂,常被当做胆囊息肉,腺瘤往往容易脱离粘膜表面在囊腔胆汁内自由漂浮而容易被忽视的,教学实践指导时需提醒学员取材时仔细寻找分辨。囊内乳头状新生物的大体特征是病灶弥漫片状无蒂、突出于粘膜表面向腔内生长,表面菜花样或乳头状,质脆易脱落。因半数的囊内乳头状新生物可检出浸润癌,若镜下发现合并细胞异型或浸润性癌,教学的重点在于关注取材时切面质硬区域。胆囊癌最常见于胆囊底部(70%),其次为体部,胆囊颈部较少(<10%),以弥漫浸润的生长方式最为常见,表现为胆囊壁的弥漫性增厚变硬,切面实性质韧。大多数病例发现时已累及大部分胆囊而很难辨别其起始部位,常穿透胆囊壁而直接侵入邻近肝实质,一些临床术前判断为肝占位的病例后被病理证实为胆囊癌累及肝实质,需提醒学员对生长部位在肝胆交界处的肿瘤应广泛全面多点取材,尽可能了解原发部位的信息。此外,教学过程中指导学员掌握少见病种的特殊大体外观,可对镜下组织学诊断有一定提示意义,如黏液腺癌及印戒细胞癌表面光滑呈黏液胶冻状,肉瘤样或低分化癌可具有鱼肉样的息肉状外观。

6. 胆囊占位性病变的病理形态教学

显微镜下的形态学表现是病理学专业有别于其他学科的教学重点,建议可采用灵活机动的多种教学方法和手段,如具体案例教学[12]、多头显微镜下实时带教、病理科-教室远程教学[13],以提高学员对常规病理形态的感性认识并加深对病理工作的理解。使学员领悟到不同疾病即使在临床、影像和大体上无法区分,但在镜下具有其特征性的组织结构、细胞形态、相关的诊断和鉴别诊断标准,这也是病理诊断被称为“金标准”的原因,带教时着重讲解疾病的诊断要点将起到事半功倍的效果。

也可通过提问讨论或考核学员等方式来检验教学效果,须知不同病种即使在大体形态上不易区分(譬如黄色肉芽肿性胆囊炎和胆囊癌),但镜下具有各自独立的组织结构和细胞形态特征,熟悉胆囊占位性病变的临床、大体、超声影像表现,也是为了方便学员更好地加深理解和记忆。例如,胆固醇性息肉表面可有数量不等的绒毛状突起,内含吞噬脂质的泡沫样组织细胞团,蒂部由血管结缔组织构成。胆囊腺肌瘤由深入肌层的罗-阿窦与增生的平滑肌束混杂构成,病灶表层上皮通常呈乳头状增生,与其下的罗-阿窦腺体常不连续。典型的黄色肉芽肿性胆囊炎囊壁增厚处镜下可见正常组织结构有不同程度的破坏,在深部肌层形成结节状肉芽肿,即中央为炎性坏死组织,外层为淋巴细胞、大量吞噬脂质和含铁血黄素的泡沫样组织细胞和 Touton 多核巨细胞浸润,在排除其他由结核、真菌、寄生虫引起的肉芽肿性病变后即可诊断。幽门腺腺瘤由类似幽门腺或 Brunner 腺的密集排列的小腺体构成,肿瘤细胞形态温和,瘤体较大的病例(直径 > 1 cm)局灶可出现腺上皮高级别异型增生甚至浸润癌。上述几种常见的良性胆囊占位性病变的镜下形态学表现是肝胆专科病理教学的基础内容之一。

此外,病理教学需要与时俱进,不断更新诊断术语,根据第五版世界卫生组织消化系统肿瘤[14]的定义,除了幽门腺腺瘤外,所有胆囊内生性生长的新生物被统称为囊内乳头状新生物,包括以往的乳头状腺瘤或管状腺瘤。镜下示为密集排列的背靠背腺体,有乳头或管状乳头状结构,少数病例可延伸入罗-阿窦中。根据组织结构、细胞极性以及核异型性差异,分为低级别和高级别;根据组织形态,分为胆管型、胃型、肠型、嗜酸细胞型,以高级别 I 和胆管型最易伴发浸润癌。

值得提醒学员注意的是,一些胆囊良性病变可出现类似胆囊癌的组织结构表现,初学者往往因经验不足误判为恶性,需避免过度诊断。Luschka 管可能有增生性非典型性和假浸润,但这些腺管通常出现在肝胆交界区域;在慢性胆囊炎中常可见黏膜上皮陷入肌层内形成罗-阿窦,但数量少、范围小、位置表浅;当罗-阿窦和腺肌瘤中的腺体出现局灶性上皮非典型及幽门腺化生或出现腺管毗邻/环绕神经组织时,需注意该表现并非真性神经侵犯,因病变总体组织结构及大多数上皮细胞无异型且平滑肌肌束未遭破坏;部分黄色肉芽肿性胆囊炎病例的黏膜上皮排列紊乱呈假复层或乳头样增生,仔细辨认,上皮细胞排列仍有一定极性,不典型腺上皮位于黏膜内,无浸润表现。表 1 总结了实际病理诊断工作经验,列举了需要学员掌握的良恶性胆道增生性疾病的鉴别要点。

7. 胆囊占位性病变的免疫组化及分子病理教学

近年来分子病理发展迅速,新形势下的病理教学,除了要指导形态学诊断外,还迫切需要学员掌握各种最新免疫组化标志物及分子病理学的知识与最新进展,各教学单位可结合科室自身硬件和检测条件,结合胆囊占位性病变需要进行分子病理检测的项目、临床意义、基本原理、结果判读、对应的治疗方案、相关疾病最新研究进展等以理论和实验课带教的方式安排授课、因材施教。

目前,胆囊息肉和胆囊腺肌瘤尚无明确免疫组化及分子病理改变。黄色肉芽肿性胆囊炎呈 p53 和 PCNA 低表达及 β -catenin 膜阳性,此有别于胆囊癌的表达模式,一般认为 XGC 不是胆囊癌的癌前病变,一旦出现 BCL2 和 c-Myc 基因高表达以及 FHIT 基因的基因组不稳定性或可导致恶性转化[15]。幽门腺腺瘤的肿瘤细胞通常 CK7 阳性,弥漫强表达 MUC6,有研究显示 60% 的 PGA 有 β -catenin 基因的突变,而

Table 1. Distinguishing points of benign and malignant biliary proliferative diseases**表 1.** 良恶性胆道增生性疾病的鉴别要点

特征	Luschka 管	罗 - 阿窦	胆囊腺肌瘤	胆囊腺癌
大体	肉眼不可见	多见于慢性胆囊炎，囊壁光滑、可增厚	局灶囊壁增厚	囊壁弥漫性/结节状增厚或向腔内生长
上皮细胞排列	排列呈分叶状、小管状，位于胆囊窝处的结缔组织内	垂直于胆囊腔，在平滑肌束穿插，可有不规则分支	囊状扩张的腺体与增生的平滑肌束同时存在	肿瘤性腺管不规则排列，随机浸润扩散
与胆囊腔是否相通	否	是	是	否
腺管形态	小、圆	可囊性扩张	囊性扩张	成角或畸形的腺管，伴周围纤维间质反应
细胞异型性	无	无	无	明显

胆囊癌中该基因突变率 < 10%，提示两种病变各自具有不同的分子病理机制[16]。胆管型囊内乳头状新生物的免疫组化表达 CK7 和 EMA (MUC1)；胃型 MUC5AC 呈弥漫性阳性，部分区域也可能表达 MUC6；肠型表达 CK20、CDX2 和 MUC2；嗜酸细胞型的 EMA (MUC1)表达阳性而 MUC6 阴性。虽然 KRAS 突变很常见，但 TP53 突变和 GNAS 密码子 201 点突变(该突变在 50%~70%的胰腺导管内肿瘤中可见，尤其是在肠道亚型中)在囊内乳头状新生物中却很少见。

需要向学员介绍慢性炎症与胆囊上皮细胞的恶性转化密切相关，这一课题也是目前肿瘤科研热点领域。慢性炎症会导致 DNA 损伤，从而引发反复的组织增生和代偿性修复，过程涉及细胞因子和生长因子等的释放。炎症通常是由胆石症导致的慢性刺激所引起，癌变顺序包括炎症、萎缩、化生、不典型增生和癌，这一过程可能需要几十年。像其他肿瘤一样，胆囊癌是由遗传易感性和暴露于环境危险因素之间的相互作用导致的多种遗传改变积累的产物。其他更常见的突变包括 CDKN2A 或 CDKN2B (19%)、ARID1A (13%)、PIK3CA (10%)和 CTNNB1 (10%)的改变；ERBB2 扩增(16%)、微卫星不稳定性启动子甲基化导致 CDKN2A 失活也已报道。从异型增生到癌经历了多种不同途径，其中 TP53 和 CDKN2A 突变较少，CTNNB1 (编码 β -catenin)突变频率较高[14]。此外，我国有一种独特的胆囊类型，称为磁化胆囊，被认为与胆囊癌密切相关。HER2 的免疫组织化学结果以及微卫星不稳定检测在指导靶向治疗方面已被应用于临床。

8. 结语

胆囊占位性病变的病理教学是肝胆亚专科病理的教学重点，也是学员在未来临床病理外检工作中最常遇见的消化系统冰冻送检标本，对提升病理诊断水平、决定外科手术切除范围和指导患者预后具有实际意义，对该疾病谱全面系统的病理教学也有助于学员掌握最新的研究进展和靶向免疫治疗策略。本文在肝胆病理教学实践中，探索出一条从临床表现 - 影像检查 - 大体标本 - 镜下形态 - 免疫组化到分子病理检测的系统科学的教学方法，为短期内使学员迅速掌握胆囊占位性病变的病理诊断要点提供可靠的理论依据和实操规范。

基金项目

1) 上海市科委医学创新研究专项(22Y11908700)；2) 海军军医大学第三附属医院“腾飞工程”蓄势项目——教学菁英。

参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆囊良性疾病外科治疗的专家共识(2021版) [J]. 中华外科杂志, 2022, 60(1): 4-9.
- [2] 阮祥, 陈俊杰, 王向, 等. 《美国超声放射医师学会胆囊息肉管理共识(2022)》解读[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(9): 1005-1009
- [3] 中国抗癌协会. 胆囊癌规范化诊治专家共识(2016) [J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(11): 721-728
- [4] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专业委员会. 胆囊癌诊断和治疗指南(2019版) [J]. 中华外科杂志, 2020, 58(4): 243-251.
- [5] 中国抗癌协会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南: 胆囊癌[J]. 肿瘤, 2022, 42(3): 188-202.
- [6] Echelard, P., Roy, S.F., Trinh, V.Q., *et al.* (2021) Age, Operation Time and Surgical Approach Can Be Used to Detect Incidental Gallbladder Carcinoma in Cholecystectomy Specimens from Low-Incidence Settings. *Histopathology*, **79**, 667-673. <https://doi.org/10.1111/his.14423>
- [7] Chou, S.-C., Chen, S.-C., Shyr, Y.-M., *et al.* (2017) Polypoid Lesions of the Gallbladder: Analysis of 1204 Patients with Long-Term Follow-Up. *Surgical Endoscopy*, **31**, 2776-2782. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5286-y>
- [8] Pericleous, M. and Khan, S.A. (2021) Epidemiology of HPB Malignancy in the Elderly. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 503-513. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.03.222>
- [9] Ganeshan, D., Kambadakone, A., Nikolaidis, P., *et al.* (2021) Current Update on Gallbladder Carcinoma. *Abdominal Radiology*, **46**, 2474-2489. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02871-2>
- [10] Lv, T.R., Yang, C., Regmi, P., *et al.* (2021) The Role of Laparoscopic Surgery in the Surgical Management of Gallbladder Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Journal of Surgery*, **44**, 1493-1502. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.03.015>
- [11] Sun, J., Xie, T.G., Ma, Z.Y., *et al.* (2023) Current Status and Progress in Laparoscopic Surgery for Gallbladder Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 2369-2379. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i16.2369>
- [12] 刘艳彩, 赵岭岭, 吴春平. 案例教学法在病理教学中的应用探究[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)教育科学, 2023(4): 140-142.
- [13] 方贤磊, 彭小燕, 卢小敏, 等. 数字化切片结合远程教学在成人教育病理学实验教学中的应用[J]. 中国医药科学, 2023, 13(4): 64-67.
- [14] WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019) Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours. 5th Edition, IARC Press, Lyon, 276-278.
- [15] Giudicelli, X., Rode, A., Bancel, B., *et al.* (2021) Xanthogranulomatous Cholecystitis: Diagnosis and Management. *Journal of Visceral Surgery*, **158**, 326-336. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2021.02.004>
- [16] Taskin, O.C., Basturk, O., Reid, M.D., *et al.* (2020) Gallbladder Polyps: Correlation of Size and Clinicopathologic Characteristics Based on Updated Definitions. *PLOS ONE*, **15**, e0237979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237979>