

原发性胆囊癌的研究进展

张鹏杰, 张灵强*

青海大学附属医院普通外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月1日; 录用日期: 2022年10月25日; 发布日期: 2022年11月3日

摘要

原发性胆囊癌(Primary Gallbladder Carcinoma, PGC)是由多种因素所导致的一种恶性病变, 其恶性程度高, 一经发现即为进展期或中晚期, 且多数预后较差, 由于起病隐匿, 早期临床表现不明显, 因而易被误诊为某些良性疾病。目前以手术为主、辅以放化疗等综合治疗仍是PGC的主要治疗手段, 近年来, 靶向治疗与免疫治疗成为了治疗PGC研究的热门。

关键词

原发性胆囊癌, 危险因素, 诊断, 治疗

Research Progress of Primary Gallbladder Carcinoma

Pengjie Zhang, Lingqiang Zhang*

General Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 1st, 2022; accepted: Oct. 25th, 2022; published: Nov. 3rd, 2022

Abstract

Primary gallbladder carcinoma is a malignant lesion caused by many factors. Its malignant degree is high. Once discovered, it will be progressive or middle and late stage, and most of them have poor prognosis. Due to concealment of onset, the early clinical manifestation is not obvious, so it is easy to be misdiagnosed as some benign diseases. At present, surgery combined with radiotherapy and chemotherapy is still the main treatment for PGC. In recent years, targeted therapy and immunotherapy have become hot topics in the treatment of PGC.

*通讯作者。

Keywords

Primary Gallbladder Carcinoma, Risk Factors, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 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

PGC 占据消化系统恶性肿瘤发生率的第 5~6 位[1], 是胆道系统中最为常见的恶性肿瘤。有研究表明 PGC 症状出现频次由高到低依次为腹痛、恶心、呕吐、体重减轻和黄疸等[2], 恶性程度一般较高, 早期的临床表现不明显, 极易在早期发生局部浸润和转移, 大部分病人经入院诊断即已发展至进展期或中晚期[3], 经手术治疗已然达不到治疗效果, 其对大多数化疗药物也不敏感, 故 PGC 患者多数预后很差, 在 5 年内的存活率不足 5% [4]。

2. 胆囊癌的危险因素

2.1. 危险因素

2.1.1. 胆囊结石、胆囊炎

根据我国有关文献报道, 胆囊结石病(gallbladder stones, GS)在我国的发病率相当高。GS 可以导致胆囊组织发生慢性炎症, 其与胆囊癌变联系紧密, 有实验数据证明大约 85%的胆囊癌患者都合并有胆囊结石[5]。

2.1.2. 瓷化胆囊

瓷化胆囊(porcelain gallbladder)是指胆囊壁发生钙化, 变的质硬且易碎, 外表呈现为淡蓝色形态的特殊病变。目前对于瓷化胆囊形成的病因研究尚无定论, 但其黏膜细胞可通过不典型增生而引起癌变, 有资料证实大约 25%的瓷化胆囊可转化为胆囊癌[6]。

2.1.3. 黄色肉芽肿性胆囊炎

黄色肉芽肿性胆囊炎(xanthogranulomatous cholecystitis, XGC)形成的病因目前尚无结论, 关于 XGC 与胆囊癌之间的关系众说纷纭, 有文献报道 XGC 可发生恶性病变, 部分患者甚至会出现 XGC 与胆囊癌共存的现象[7]。

2.1.4. 胆囊息肉

胆囊息肉(gallbladder polyps, GBP)系指由胆囊壁向胆囊腔内突出或隆起性的病变, 影响 GBP 发生的因素有很多, 有文献报道影响 GBP 发生的风险因素包括: 年龄、性别、血脂异常等[8]。宋彦伟等[9]研究表明当 GBP 的直径超过一定范围时, GBP 转变为胆囊癌的风险明显增高。

2.2. 可能的危险因素

2.2.1. 胆囊腺肌症

胆囊腺肌症(gallbladder adenomyomatosis, GA)是一种以腺体和肌层增生为主的良性胆囊病变, 临床无

特殊表现, 其发病原因目前尚不明确[10], Aldridge 等[11]首先证明 GA 在相关因素的影响下可以转变为胆囊癌, 有部分专家对此呈支持态度, 指出 GA 可发生病变进展为胆囊癌, 但也有专家并不认同这一说法。

2.2.2. EB 病毒

EB 病毒(Epstein-Barrvirus, EBV)是一种疱疹病毒科嗜淋巴细胞病毒, 段建峰等[12]将胆囊癌病人的石蜡标本采用荧光原位杂交法进行了肿瘤细胞的 EBV 抗体测定, 得到胆囊癌的发病率与 EB 病毒感染密切相关。现阶段对 EB 病毒与胆囊癌之间是否有关系的研究少之又少, 仅少数文献阐述部分胆囊癌患者中存在 EB 病毒感染, 但无法确定 EB 病毒是自身致癌因子还是和其它危险因子相互作用导致胆囊癌的发生[13], EB 病毒与胆囊癌之间的关系有待深入研究。

2.2.3. 伤寒沙门菌

伤寒沙门菌是胞内寄生菌, 流行病学调查发现伤寒沙门菌和胆囊癌之间有密切的相关性。目前研究表明, 胆汁盐经肠内细菌降解其产物可能导致肿瘤的发生[14]。

2.2.4. 螺杆菌(Helicobacter)

黄俊等人[15]在原发性胆囊癌病人中发现了 Hp 感染现象, 且感染率不低, 初步表明了胆道系统中 Hp 感染可能会导致胆囊癌的发生。

2.2.5. 年龄、性别

在影响恶性肿瘤发生率的诸多因素中, 年龄和性别显得尤为重要, 其发生率与年龄呈正比例增加, 即随着年龄的增加恶性肿瘤的发病率也随之上升, 胆囊癌患者的平均年龄在 71 岁左右, 恶性肿瘤的发生率与性别也有着莫大的联系, 在胆囊癌患者中其男女比例约为 1:3 [16]。女性胆囊癌患者的危险因素有生育次数多、绝经年龄晚等[17]。

2.2.6. 体重

体重指标对于健康评估来说是非常重要的, 异常的体重是诱发癌症的重要危险因素之一, 且对患者的预后影响非常大。流行病学研究发现体重与胆囊癌的发病率联系紧密, 相对于正常个体, 随着个体体质指数(BMI)的增加其患胆囊癌的风险也随之升高[18]。

2.2.7. 糖尿病

近年来我国糖尿病的发病率不减反增, 大量的流行病学资料证实糖尿病可以大大的提高肿瘤的发生率[19], 美国癌症学会(American Cancer Society, ACS)和美国糖尿病学会(American Diabetes Society, ADA)在 2010 年联合共同表明糖尿病患者会增加胆囊癌的发生率。

2.2.8. 原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是一种原因不明的慢性胆汁淤积性疾病, 众多国内外文献证实 PSC 在相关因素的促进下可发生恶性病变, 其中 PSC 进展为胆管癌最为常见, PSC 患者因其胆囊内的相关变化也会导致胆囊发生恶性病变[20]。

2.2.9. 遗传因素、环境因素

胆囊癌的发生率存在鲜明的地域和民族特点, 遗传和环境因素是引起疾病的重要危险因素[21]。流行病学调查也证实了胆囊癌的发生与地理环境和人种存在密不可分的联系。若同种族及其群体中胆囊癌的发生率高, 则表明胆囊癌的发生与其遗传基因有关。

3. 胆囊癌的诊断方法

3.1. 影像学

3.1.1. B 超检查

目前临床上检测胆囊癌最常用的影像学方法为 B 超, 其确诊率高达 80%。B 超能够动态观察胆囊隆起样病变, 彩色多普勒超声可以通过图像的形式显示肝血管是否受到损害。超声内镜(EUS)较 B 超对胆囊癌的诊断率更高, EUS 检查经十二指肠扫描胆囊, 可以较为清晰的观察胆囊壁的情况, 同时提示胆囊周围的组织系统是否受侵犯, 较为准确的了解肿瘤是否发生了扩散、扩散的程度以及淋巴结转移情况[22]。

3.1.2. CT、MRCP

CT 和 MRCP 检查可以发现胆囊的局部病变, 同时可以观察病变是否向周边组织浸润及淋巴结的转移情况, 在明确诊断的同时有助于胆囊癌的临床分期, 对患者采取何种治疗方案有重要的参考意义[23]。临床上医师在结合患者症状的同时应注重联合多种影像学检查, 这样可以提高疾病的诊断率, 同时也可以对疾病的发展状况做一个详细的评估。

3.2. 细胞学检查

细胞学检查是指通过取胆囊相应部位的组织或直接抽取胆汁查找癌细胞。对早期胆囊病变的患者诊断困难时可以采用细胞学检查, 以达到定性目的, 相关参考文献表明单独使用细胞学检查方法很难明确诊断胆囊癌, 但联合影像学检查便可对多数患者诊断, 提高诊断率[24], 不失为一种早期诊断方法。

3.3. 血清肿瘤标志物

结合国内外研究发现部分胆囊癌患者一些肿瘤标志物可异常升高, 具有代表性的有 CEA、CA19-9、CA125、CA242 等, 其中 CA19-9 相比其它肿瘤标志物在胆囊癌患者中变化最为明显, 并伴随着病情的进展, 其阳性率也随之升高, 对早期胆囊癌诊断有一定的参考意义。CEA 在胆囊癌患者中变化也比较明显。有文献[25]报道, 若在胆囊癌患者中出现 CA19-9 和 CEA 同时升高的情况, 其预后一般相对较差。

3.4. 基因诊断

随着医疗水平的飞速发展, 和胆囊癌有关基因的研究逐渐深入, 目前对胆囊癌相关基因的研究主要有三个方面, 分别为原癌基因、抑癌基因和细胞周期调节基因。

3.5. 术中检查

许多外科医生在对患者胆囊疾病诊断不明确的情况下行腹腔镜胆囊切除术, 导致意外胆囊癌的发生率居高不下。故要求医师在操作前应明确诊断, 严格把握腹腔镜胆囊切除术的适应症, 在手术的过程中认真检查胆囊, 对怀疑不明确的病灶务必送病理检查, 对术前诊断不明确的患者应常规送病理。

4. 胆囊癌的治疗

4.1. 手术治疗

目前原发性胆囊癌最有效的治疗方法为根治性切除手术[26] [27]。相关文献表明[28], 胆囊癌患者经手术治疗后其生存期大大提升, 而未行手术治疗者其平均生存期仅在 10 个月左右。胆囊癌分期对患者的诊疗起到一个非常重要的作用, 是选择手术方式的重要参考, 胆囊癌的分期是否精准直接影响其对治疗方案的选择, 同时也可以对胆囊癌的发展程度及预后进行一个简单且准确的评估[29]。胆囊癌患者是否发

生淋巴结的转移是影响其预后的又一个重要因素, 有研究表明胆囊癌患者行手术治疗时对其相关淋巴结进行清扫可明显提高患者的生存期[30]。目前临床中经常用到的分期标准是由国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会发表的。

4.1.1. 单纯胆囊切除术

Nevin I 期肿瘤浸润局限于胆囊黏膜固有层, 行单纯胆囊切除术就可以达到预期的治疗效果, 而且预后良好, 无需再手术。需要注意的是在行单纯胆囊切除术治疗胆囊癌患者时应仔细检查胆囊管, 确保其切缘阴性, 同时在切除胆囊的过程中应谨慎小心, 避免胆囊发生破裂等其它意外情况[31]。意外胆囊癌多为术前诊断不明确, 在行手术治疗时经病理学检查确诊为胆囊癌, 多属于 Nevin 分期 I 期和 II 期, I 期患者行单纯胆囊切除术即可治愈, 而对于 II 期患者仅单纯的摘除胆囊是不够的, 应在合适的情况下行二次手术, 通过手术切除胆囊周围相关组织及清扫区域淋巴结, 这样可以较为完整的切除肿瘤, 同时清除掉已经受到肿瘤浸润的组织。

4.1.2. 标准根治术

根治切除可以很大程度提高进展期胆囊癌患者的存活率[32]。标准根治术是指切除胆囊及胆囊周围相关组织及其相关淋巴结, 具体范围可在手术时具体分析。对于胆囊癌 Nevin 分期 II 期的患者, 通常行标准根治术就可以达到很好的治疗效果。

4.1.3. 扩大根治术及相应的淋巴结清扫术

扩大根治术是指在标准根治术的基础上将胆囊周围相关淋巴结进行更为彻底的清扫, 并根据患者情况切除部分肝脏组织或行胰十二指肠手术等[33]。该手术的难点在于彻底清扫受侵犯的淋巴结, 胆囊癌患者若有远处淋巴结转移, 其预后较差。相关研究表明对于中晚期的胆囊癌患者行扩大根治术其治疗效果不尽人意, 而且术后很大几率会出现并发症, 国内外学者对此尚无明确研究结论, 故对于手术适应证及手术方式的选择应谨慎。

4.1.4. 姑息性手术

姑息性手术适用于晚期的胆囊癌患者, 比如肿瘤侵及肝脏或其他邻近器官或组织, 或者不能行手术治疗的患者, 其目的是降低患者的痛苦程度。姑息性手术仅仅是解决导致患者痛苦的主要临床症状, 并不能起到根治患者的作用, 尽管姑息性手术可以降低患者的痛苦程度, 改善患者的生活质量, 但在操作的过程中仍有许多意料之外的风险, 如加快肿瘤的扩散、操作不当致腹内出血及肠痿等问题。姑息性手术相比于其它手术方式其疗效欠佳, 故因严格把握其适应症, 尽量减少无谓的创伤及合并症的发生。

4.2. 放、化疗

目前关于胆囊癌的非手术治疗研究飞速发展。因大部分病人经入院诊断即已发展至中晚期或进展期, 受限于各种因素影响无法行手术治疗, 尽管排除手术禁忌症选择了手术治疗, 但由于胆囊癌的高复发率及易向远处扩散转移的特性, 导致胆囊癌患者预后很差, 所以辅助治疗对于胆囊癌患者而言是非常必要的[34]。有研究[35]表明, 胆囊癌患者术后行辅助放化疗的中位生存期为 24 个月, 而未行辅助治疗患者中位生存期仅为 11 个月。目前临床胆囊癌化疗最常用的方案是吉西他滨联合铂类(GC 方案) [36]。对患者辅以化疗治疗时多采取联合用药, 可以更好的发挥药物作用, 达到更好的治疗效果, 相比较于单一用药诱发的副作用更小。

4.3. 基因靶向治疗

靶向治疗是指在发生恶性病变时特定的作用于异常表达的基因上, 从而达到抑制肿瘤发展的效果。

国内外相关文献证实胆囊癌患者中异常表达的基因有表皮生长因子受体(EGFR)、胰岛素样生长因子(IGFs)等[37]。目前胆囊癌发病的相关分子学机制被逐渐揭示,相关癌基因被陆续证实,相关治疗靶点的药物已经陆续被开发出来,胆囊癌靶向药物有耐药性低、不良反应少及治疗效果明显等优势,已经成为现阶段胆囊癌治疗的研究热门。

5. 小结

综上所述,胆囊癌的发生及其进展是由多种因素相互作用所导致的。随着胆囊癌的分子生物学、发病机制、诊断方法研究的快速发展以及特异性肿瘤标志物的深入研究,胆囊癌的早期诊断率也越来越高。目前手术治疗仍是唯一可治愈胆囊癌患者的手段,但各项研究表明单纯手术治疗对于胆囊癌患者整体预后效果提升不明显,因此对于胆囊癌患者须附加额外的治疗方案,如上所述,通过胆囊癌患者的症状结合多种影像学检查方法将其精准分期,从而选择合适的手术方式,辅以化疗、靶向治疗等综合治疗,达到预期的治疗效果。寻求早期胆囊癌精确诊断的有效方法,得出最有利于患者的治疗方案,将会是未来很长一段时间的研究重点。

参考文献

- [1] 李连弟, 张思维, 鲁凤珠, 牧人, 孙秀娣, 皇甫小梅, 孙杰, 周有尚, 夏毅, 戴旭东, 饶克勤, 陈育德, 孙爱明, 薛志福. 中国恶性肿瘤死亡谱及分类构成特征研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1997, 19(5): 323-328.
- [2] Jones, R.S. (1990) Carcinoma of the Gallbladder. *Surgical Clinics of North America*, **70**, 1419-1428. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)45292-8](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)45292-8)
- [3] 窦科峰, 陶开山. 胆囊癌扩大根治的联合脏器切除问题[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(8): 458-458.
- [4] Goetze, T.O. (2015) Gallbladder Carcinoma: Prognostic Factors and Therapeutic Options. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 12211-12217. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12211>
- [5] Hundal, R. and Shaffer, E.A. (2014) Gallbladder Cancer: Epidemiology and Outcome. *Clinical Epidemiology*, **6**, 99-109. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37357>
- [6] Schnelldorfer, T. (2013) Porcelain Gallbladder: A Benign Process or Concern for Malignancy? *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **17**, 1161-1168. <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2170-0>
- [7] Hale, M.D., Roberts, K.J., Hodson, J., Scott, N., Sheridan, M. and Toogood, G.J. (2014) Xanthogranulomatous Cholecystitis: A European and Global Perspective. *HPB (Oxford)*, **16**, 448-458. <https://doi.org/10.1111/hpb.12152>
- [8] 刘力玮, 姚贵宾, 白雪松, 等. 胆囊息肉形成相关风险因素的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(2): 13-15, 19.
- [9] 宋彦伟, 程军, 罗威, 等. 胆囊息肉样病变直径对判断息肉性质的价值分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 130-133.
- [10] 徐玉彬, 张培建, 薛峰. 胆囊腺肌症的发病机制与影像学诊断进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(11): 134-137.
- [11] Aldridge, M.C. (1991) Adenomyomatosis of the Gallbladder. A Premalignant Lesion? *Surgery*, **109**, 107-110.
- [12] 段建峰, 刘晓晨, 豆发福, 等. 胆囊癌与 EB 病毒感染的关系初探[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(4): 310-311.
- [13] 冉燕翠, 杨翠红, 郑春燕, 等. EB 病毒与胆囊癌的关系研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(11): 1266-1270.
- [14] Lax, A.J. and Thomas, W. (2002) How Bacteria Could Cause Cancer: One Step at a Time. *Trends in Microbiology*, **5**, 749-759. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(02\)02360-0](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(02)02360-0)
- [15] 黄俊, 熊杰, 汪宏, 等. 原发性胆囊癌胆囊黏膜和胆汁中螺杆菌相关基因的检测[J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(7): 576-579.
- [16] 严焕军, 忻畅, 卓奇峰, 等. 黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的特征鉴别分析[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(5): 485-487.
- [17] 刘洪锋, 延学军. 女性胆囊癌发生相关危险因素的分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(7): 12-13.
- [18] 姜蔚. 肥胖促进肿瘤发生发展的相关机制研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(2): 154-158.
- [19] Badrick, E., et al. (2014) Diabetes and Cancer: 5 Years into the Recent Controversy. *European Journal of Cancer*, **50**, 2119-2125. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.032>

- [20] Muething, L. and Burton, J.R. (2017) Malignancy and Primary Sclerosing Cholangitis: Cholangiocarcinoma, Hepatocellular Carcinoma, and Gallbladder Carcinoma. Springer International Publishing, Berlin. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40908-5_2
- [21] Misra, S., Chaturvedi, A. and Misra, N.C. (2006) Gallbladder Cancer. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, **9**, 95-106. <https://doi.org/10.1007/s11938-006-0028-1>
- [22] 李鸿君, 杨文奇. 胆囊癌诊断与手术治疗近况[J]. 中外医学研究, 2010, 8(8): 28-30.
- [23] 张兰, 王培军. B超、CT和MRCP对原发性胆囊癌的诊断价值[J]. 同济大学学报: 医学版, 2010, 31(6): 59-63.
- [24] 夏泽亮, 刘会春. 胆囊癌的诊断与手术治疗现状[J]. 肝胆外科杂志, 2012, 20(6): 476-478.
- [25] Wen, Z., Si, A., Yang, J., et al. (2017) Elevation of CA19-9 and CEA Is Associated with a Poor Prognosis in Patients with Resectable Gallbladder Carcinoma. *HPB*, **19**, 951-956. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.06.011>
- [26] Wernberg, J.A. and Lucarelli, D.D. (2014) Gallbladder Cancer. *Surgical Clinics of North America*, **94**, 343-360. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.01.009>
- [27] Benson, A.B., D'Angelica, M.I., Abrams, T.A., et al. (2014) Hepatobiliary Cancers, Version 2. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **12**, 1152-1182. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0112>
- [28] Creasy, J.M., Goldman, D.A., Dudeja, V., et al. (2017) Systemic Chemotherapy Combined with Resection for Locally Advanced Gallbladder Carcinoma: Surgical and Survival Outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*, **224**, 906-916. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.058>
- [29] Fong, Y., Wagman, L., Gonen, M., et al. (2006) Evidence-Based Gallbladder Cancer Staging. *Annals of Surgery*, **243**, 771-774. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000219737.81943.4e>
- [30] Birnbaum, D.J., et al. (2015) Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Surgery for a Gallbladder Cancer. Extension of the Lymph Node Dissection and Prognostic Value of the Lymph Node Ratio. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 811-818. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4044-4>
- [31] Hidetoshi, E., Osamu, I., Hiroaki, O., et al. (2005) Surgical Significance of Superficial Cancer Spread in Early Gallbladder Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **35**, 134-138. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyi042>
- [32] Qiu, Y., Liu, C., Bin, Y.I., et al. (2010) Long-Term Results of Surgical Treatment in 181 Cases of Advanced Stage Gallbladder Carcinoma.
- [33] 洪德飞, 彭淑膈. 胆囊癌合理根治术的决策依据和疗效评价[J]. 外科理论与实践, 2011, 16(4): 336-339.
- [34] Hari, D.M., Howard, J.H., Leung, A.M., et al. (2012) A 21-Year Analysis of Stage I Gallbladder Carcinoma: Is Cholecystectomy Alone Adequate? *HPB*, **15**, 40-48. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00559.x>
- [35] Horgan, A.M., Amir, E., et al. (2012) Adjuvant Therapy in the Treatment of Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **30**, 1934-1940. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.5381>
- [36] Edeline, J., et al. (2019) Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **37**, 658-667.
- [37] 徐晗, 孙强, 殷保兵. 胆囊癌的靶向治疗进展[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2018, 7(3): 244-247.