

胆囊癌的外科治疗现状及进展

黄汉生¹, 阳丹才让²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年9月21日; 录用日期: 2021年10月14日; 发布日期: 2021年10月21日

摘要

通过查阅国内外相关文献, 总结胆囊癌的外科治疗进展。胆囊癌目前仍以手术治疗为主, 对病理证实的不同T分期胆囊癌手术方式选择差异较大, Tis期及T1a期胆囊癌行单纯胆囊切除术可达根治。对于T1b及T2期胆囊癌均推荐行根治性胆囊切除术联合区域淋巴结清扫, 根治性胆囊癌切除术肝切除方式可选择肝楔形切除或肝S4b + 5段切除。对于T3及T4期胆囊癌, 临床难以根治, 扩大根治手术及扩大淋巴结清扫目前存在争议。肝胰十二指肠切除术可用于进展期胆囊癌的手术治疗。胆囊癌的诊疗目前仍需进一步的规范及更多的临床及基础研究, 以进一步改善胆囊癌的预后。

关键词

胆囊癌, 胆囊切除术, 胆囊癌根治术, T分期

Surgical Treatment of Gallbladder Carcinoma: Current Situation and Progress

Hansheng Huang¹, Cairang Yangdan²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Sep. 21st, 2021; accepted: Oct. 14th, 2021; published: Oct. 21st, 2021

Abstract

The progress of surgical diagnosis and treatment of gallbladder cancer is summarized by referring to relevant literature research. Gallbladder cancer, at present, is still mainly treated by surgery,

and surgical strategies for different T stages of gallbladder cancer vary greatly. Cholecystectomy for Tis stage and T1a stage gallbladder cancer, can achieve clinical radical resection. Cholecystectomy combined with regional lymph node clearance is recommended for T1b and T2 stage gallbladder cancer, including hepatic wedge resection or hepatic S4b + 5 segment resection for surgical strategies. For stage T3 and T4 gallbladder cancer, it is difficult to cure clinically, and there are controversies about expanded radical surgery and expanded lymph node dissection. Hepatopancreatoduodenectomy can be used in the surgical treatment of advanced gallbladder carcinoma. The diagnosis and treatment of gallbladder cancer still need to be further standardized and more clinical and basic studies to further improve the prognosis of gallbladder cancer.

Keywords

Gallbladder Carcinoma, Cholecystectomy, Radical Resection, T Stage

Copyright © 2021 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. 前言

胆囊癌(Gallbladder carcinoma, GBC)是指发生于胆囊颈部、体部、底部以及胆囊管的恶性肿瘤, 临床少见。据相关研究统计, 我国 GBC 发病率约为 1.0~1.3/10 万[1]。虽然 GBC 的发病率较低, 但由于早期通常无症状, 且有早期转移的倾向, 这导致临床近 70% 的患者一经诊断即为晚期, 大多已无手术机会[2]。GBC 的恶性程度极高, 预后极差, 据估计 GBC 年龄标准化的 5 年相对生存率仅为 20% 左右, 而近 20 年来总体呈降低趋势[3]。根治性手术切除是目前改善胆囊癌生存预后的唯一有效手段, 但整体效果仍不理想, 需进一步加强对胆囊癌的临床研究及诊治。

美国癌症联合委员会(AJCC)指南发布的第 8 版胆囊癌 TNM 分期是目前应用最为广泛的分期系统, 已被证实 GBC 治疗的预后评估作用方面优于第 7 版 TNM 分期[4]。GBC 的 T 分期定义了原发肿瘤对侵犯局部组织器官及各邻近结构的深度、重要血管累及程度, 并与淋巴结及远处转移有关, 是指导 GBC 病人进行临床治疗策略选择的重要参考依据。不同 T 分期的根治手术范围选择及预后差异极大, 本文就 GBC 的 T 分期对于临床手术策略的选择及相关研究作一综述。

2. Tis 及 T1a 期 GBC 外科治疗

Tis 期 GBC 及 T1a 期 GBC 均属于早期 GBC, 定义为仅侵犯黏膜层尚未突破肌层, 但术前通常难以诊断, 临床亦很少见。《胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版)》明确对此期 GBC 可行单纯胆囊切除术即可达临床根治的效果[5], 且有报道 T1aGBC 的淋巴结转移发生率极低(1.8%~2.5%) [6]。更有相关研究结果表明, 临床 T1aGBC 术后 5 年生存率接近 100%, 且与肿瘤位于肝侧和腹腔侧无明显差异[7] [8]。此二期患者故仅需切除胆囊即可达到根治性切除目的。

3. T1b 期 GBC 外科治疗

T1b 期 GBC 定义为肿瘤已侵犯至胆囊壁肌层, 存在一定的肝脏转移风险。以往有观点认为行单纯胆囊切除术对 T1bGBC 可达到根治效果, Sternby 等的研究发现胆囊癌根治术(胆囊切除 + 楔形肝切除或肝 S4b + 5 段切除)相较于单纯胆囊切除术联合局部淋巴结清扫可改善患者预后[9]。Michael 等的研究发现接

受根治性切除手术切除的患者的5年生存率优于单纯胆囊切除术, 分别为57.5%, 48.3%; 且行根治性切除的患者中淋巴结阴性的患者的5年生存率为64.4%, 并报道T1bGBC近15%患者的术后区域淋巴结评估为阳性[10], 而淋巴结切除程度目前尚存在争议。因此, 对于T1b期GBC而言, 单纯行胆囊切除术无法达到R0切除。《胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)》对于T1b期GBC患者的手术治疗方式尚存在争议[5], 目前建议此期患者应进行胆囊癌根治术, 即胆囊切除术联合楔形切除胆囊床周围2~3cm的肝组织, 同时需行区域淋巴结如肝十二指肠韧带淋巴结(No.12)等清扫。此外, 李国明等对T1bGBC采用射频消融方法替代楔形肝切除术, 结果表明此方法在处理胆囊床方面安全有效。射频消融具有简化手术操作, 可极大降低手术难度及术中出血风险等优势[11], 为GBC手术中胆囊床及邻近肝脏的处理提供了新的思路。但此研究样本量相对较小, 且其研究目标为同期与二期手术组, 射频消融的有效性仍待进一步验证。

4. T2期GBC外科治疗

4.1. T2GBC的临床差异及外科治疗

T2期GBC定义为肿瘤尚未侵犯肌层周围的结缔组织, 未超出浆膜(T2a)和未侵入肝脏(T2b)。绝大多数术后诊断的GBC处于T1b、T2或T3阶段, 其中T2期最为常见, 高达47% [12]。T2期GBC仍是可以手术达到根治的阶段。目前的研究较多, 由于T2a与T2b期GBC有明显不同的生物学侵袭性, 临床表现及预后亦有明显的差异。Shindoh等首次报道了病灶位置作为T2期GBC的一个重要预后因素, 肿瘤位于肝脏侧(T2h)与腹腔侧(T2p)相比, 前者的血管浸润率(51% vs. 19%), 神经浸润(33% vs. 8%), 淋巴结转移(40% vs. 17%)均较高, T2h肿瘤患者和较T2p肿瘤在邻近的肝实质中微转移的发生概率亦明显升高(33% vs. 6%), 其预后亦有明显差异[7]。Toge等对81例T2期GBC患者分析结果表明, T2b肿瘤患者的术后复发率高于T2a肿瘤患者(31.0% vs. 24.6%), 而局部复发往往是肿瘤相关死亡的主要原因, 并报道T2b肿瘤患者行根治性手术后的5年生存率明显低于T2aGBC患者(72% vs. 96%) [13]。这些研究表明T2GBC的临床特征差异, 亦为手术方式需联合行肝脏切除及淋巴结切除提供依据及支持。由于T2aGBC预后相对较好, 目前指南建议T2a与T1bGBC手术方式均行胆囊切除术联合肝脏楔形切除术并区域淋巴结清扫术[5]。

对于T2b期GBC患者行胆囊癌根治术亦可明显改善预后, 部分学者认为T2aGBC无需行肝脏的切除。Kwon等的研究结果表明T2GBC行胆囊癌根治术相较于单纯胆囊切除术可提高患者的预后, 并提出对于所有T2GBC患者均应行胆囊癌根治术[14]。Lee等发现胆囊切除联合肝切除+淋巴结清扫相较于不清扫淋巴结显著提高了T2bGBC的5年生存率(80.3% vs. 30.0%), 但认为肝脏楔形切除术与肝S4b+5段切除相比, 患者5年生存率和无病生存率无统计学差异[15], 故目前T2b期GBC联合肝脏切除术式选择中二者地位相当。指南[5]建议T2b期GBC行胆囊切除联合肝楔形切除或肝S4b+5段切除, 并建议常规行区域性淋巴结如肝十二指肠韧带No.12淋巴结(No.12)、肝总动脉周围淋巴结清扫(No.8)等处清扫。Goetze等发现胆肝回流静脉的范围距离胆囊床约2~5cm, 且至少一个方向上为>4囊向cm进行初级回流[16], 这一结果可能与部分胆囊静脉直接汇入胆囊床部分的肝脏有关, 肿瘤可经此途径发生肝内转移, 被认为是肝S4b+5段切除临床获益的解剖基础。一项使用吲哚菁绿(Indocyanine green, ICG)的研究也证实约2/3的胆囊静脉最终引流到S4和S5段[17]。肝脏微转移指肝侧肿瘤尤其是侵犯浆膜下组织超越3cm的肿瘤术后病理多发现有肝脏微转移病灶, 术前常难以明确。因此, 术中超声可应用于肝脏切除[13], 术中可仔细对整个肝脏进行扫查, 特别是高危区域如S4b和S5段, 该技术可检测到小于0.5cm的微转移性病变, 在手术中应用极为重要。为达到阴性切缘, 有学者提出可进行右半肝甚至右三叶切除, 但手术创伤较大, 目前亦缺乏统一的标准, 且GBC发病群体以老年为主, 基础疾病相对较多, 术前应慎重考虑。

4.2. T2GBC 淋巴结转移及治疗

T2GBC 的预后主要与淋巴结是否阳性有关, T2GBC 的淋巴结转移率为 19%~62%, 初次手术后的残余率约为 10% [12]。研究表明淋巴结阳性和阴性患者的 5 年无病生存率分别为 48.6% 和 82.9% [14]。手术的重点应放在受侵淋巴结的确认和清扫上。尽管指南建议对手术应进行标准的淋巴结清扫术如区域淋巴结清扫, 淋巴结阳性数目亦有助于进一步明确 GBC 临床分期和一定程度指导术后的辅助治疗, 并非完全为了根治性切除。但 GBC 术中淋巴结清扫的情况并不乐观, 在 1983 手术治疗的 931 例患者中仅 46.9% 接受了正式的淋巴结切除手术[18]。肝段切除联合淋巴结切除术是 T1b 期及更大肿瘤的标准术式, 淋巴结结果的评估在必要的肝切除术中至关重要, 而根治性手术切除+标准淋巴结清扫相较于不清扫淋巴结前者可有生存获益。胆囊癌可经淋巴转移至主动脉旁淋巴结(16 组)和腹腔淋巴结, 而主动脉旁淋巴结阳性被认为 GBC 已发生远处转移的标志, 往往已无法根治[19], 建议术中若探查发现此区淋巴结肿大可行该区淋巴结清扫并术中病理冰冻活检。一项使用单克隆抗体的免疫组化研究表明正常胆囊中肌周结缔组织含有更多更大的淋巴管, 且肝脏侧相比与腹腔侧含有更多数量的淋巴管[20], 这一发现可能解释了在 T2 期的差异及更晚期 GBC 中淋巴结转移的高发生率。

4.3. 腹腔镜技术在 GBC 的应用

腹腔镜手术目前在 GBC 的治疗中存在一定争议。以往认为腹腔镜手术在治疗 GBC 中存在一定 Trocar 孔转移及腹膜种植的风险, 一项对腹腔镜治疗 T2 期及以下分期 GBC 的 Meta 分析表明无论是单纯胆囊切除术还是胆囊癌根治术, 腹腔镜手术相比开腹手术具有更短的手术及住院时间、并可减少手术出血、降低术后并发症发生率, 两种手术方式的术后复发率、淋巴结清扫率和生存率无统计学差异[21]。认为腹腔镜手术治疗此期 GBC 患者是可行的, 而更晚期的 GBC 腹腔镜手术争议较大, 其有效性有待进一步研究。

需要强调的是, 无论选择腹腔镜手术或是开腹手术, 保持术中无瘤原则及精细操作非常重要, 若术中在分离胆囊时发生胆囊破溃、胆汁外渗, T 分期可直接上升至 T3 期[22]。

4.4. T2GBC 合并黄疸及肝外胆管切除的外科治疗

GBC 肿瘤体积大直接压迫胆管、肿瘤胆道侵犯、管腔内外梗阻均可导致梗阻性黄疸。若黄疸仅是由肿瘤压迫胆道引起的, 建议经评估后行手术切除解除梗阻; 若黄疸是肿瘤直接浸润胆管引起, 则应行更广泛的切除, 如同时进行胆管切除甚至胰十二指肠切除[23]。相关研究表明, 术前黄疸组的 R0 切除率显著低于黄疸组, 术中胆管切除率、≥3 个肝段切除率、重要血管重建率(门静脉或肝动脉)、术后并发症及死亡发生概率增加有关[24]。亦有研究表明, 术前行相应减黄治疗解除黄疸则可显著增加手术可切除性及减少术后并发症[25]。通常认为胆总管切除会明显增加术后并发症发生率且与不良预后有关, 相关报道无淋巴结转移的患者行肝外胆管切除术(T2N0M0) 5 年生存率为 72%, 而胆管保留组为 81%, 两组 5 年生存率无统计学差异, 这说明淋巴结转移是影响预后的关键因素而非由于肝外胆管的切除[26]。虽然肝外胆管切除有助于达到 R0 切除, 但 T2 期 GBC 非必要时不建议常规行肝外胆管切除术, 建议行术中冰冻病理, 若胆囊管切缘阳性, 则需行肝外胆管切除术[19]。

5. T3、T4GBC 外科治疗进展

T3 或 T4GBC 为进展期 GBC, 实现 R0 切除和明确肿瘤分期是治疗的根本目的。T3~T4 GBC 患者达到 R0 切除的难度极大, 目前多数以姑息治疗为主, 外科治疗目前仍存在争议。杨发才等对 T3 期 GBC 患者进行回顾性分析结果表明, 对阳性淋巴结比例 < 1/3 和肿瘤侵犯肝脏的 T3GBC 患者而言, 扩大根治

术与区域性根治术相比不能改善预后[27]。何红莹等的研究认为扩大肝切除相较于肝楔形切除仍可改善T3期预后[28]。指南建议对局限于右半肝不伴有远处转移及肝床受累 $<2\text{ cm}$ 的GBC的可考虑行右半肝或肝右三叶切除联合邻近器官切除及淋巴结清扫,目前认为需联合肝十二指肠韧带淋巴结(12组)、腹腔动脉淋巴结(9组)、胰头周围淋巴结(13b)等处淋巴结清扫,扩大淋巴结清扫是否可改善此期患者预后目前仍有争议[5]。对于计划行大范围肝脏切除的患者术前应对肝脏储备功能及剩余肝脏体积(FLR)进行充分评估,以尽可能保证大范围肝切除的安全性及降低术后肝功能衰竭的发生。

T4期GBC因肿瘤侵犯重要脏器及大血管,扩大根治手术治疗因其创伤大、难以根治、术后复发风险高等风险,目前争议较大。T4期GBC患者存在手术机会者占比不足5% [29]。有研究发现T4N0-1M0GBC行扩大切除根治术仍可达到R0切除,显著改善5年生存率[30]。即使病变较大并侵犯了邻近脏器,行扩大根治切除手术仍可能使部分晚期GBC患者生存获益。扩大根治手术的实施应严格按照整块切除的原则,充分规划联合脏器切除和脉管重建的方案,以期达到R0切除,如联合胰十二指肠切除术适用于肿瘤侵犯胆管下段者。

肝胰十二指肠切除术(Hepatopancreatoduodenectomy, HPD)是指肝切除术、胰十二指肠切除术和切除整个肝外胆道系统的一种非常复杂的手术,可对局部晚期GBC和肝外胆管癌患者进行治疗,对于存在胰腺内胆管浸润、胰头浸润、胰头淋巴结侵犯的患者可选择此术式。一项对于肝胰十二指肠切除术(HPD)治疗胆道肿瘤的系统回顾肯定了HPD在治疗局部晚期GBC患者的积极意义[30],随着手术技术的进步,接受HPD的晚期GBC患者3年生存率可达25%。手术的死亡率可低于10%,但要求手术达到R0切除,否则预后仍很差[31]。

总体而言:唯一能潜在治愈GBC的措施为达到R0切除,如果需要对患者采取较大的手术方式治疗,则需要在术前对患者进行充分评估以确认可切除性。

6. 结语

综上所述,目前GBC的外科治疗仍存在很多争议和有待明确的内容,仍还有很大改进和提升的空间。不同分期GBC的治疗策略不同,但根治性切除始终是外科治疗GBC的最终目标与方向,相信随着外科治疗的进一步规范,GBC的手术治疗可以为患者带来更大的获益。化疗在GBC治疗策略中的重要性已得到广泛认知,GBC的系统治疗在过去的十年中有了显著的发展,但目前辅助治疗的效率和效果仍不尽人意,亦缺少相关的基础研究,虽然现在已经有了公认的一线 and 二线化疗方案,但临床多数晚期的患者常伴有黄疸、肝功能异常等,综合治疗常难以进行。相信随着精准医学的发展及靶向治疗时代的来临亦将为GBC的综合治疗带来更大的进步。

参考文献

- [1] 吕文才, 邹运, 温爽, 等. 中国胆囊癌发病率及流行趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(2): 186-189.
- [2] Rao, S., Guren, M.G., Khan, K., et al. (2021) Anal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **32**, 1087-1100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.015>
- [3] Zeng, H., Chen, W., Zheng, R., et al. (2018) Changing Cancer Survival in China during 2003-15: A Pooled Analysis of 17 Population-Based Cancer Registries. *The Lancet Global Health*, **6**, e555-e567. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30127-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30127-X)
- [4] Wang, L., Dong, P., Zhang, Y., et al. (2018) 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. *Oncology Letters*, **16**, 4427-4433. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9189>
- [5] 胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)[J]. 中华外科杂志, 2020(4): 243-251.
- [6] Hari, D.M., Howard, J.H., Leung, A.M., et al. (2013) A 21-Year Analysis of Stage I Gallbladder Carcinoma: Is Cholecystectomy Alone Adequate? *HPB (Oxford)*, **15**, 40-48. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00559.x>

- [7] You, D.D., Lee, H.G., Paik, K.Y., *et al.* (2008) What Is an Adequate Extent of Resection for T1 Gallbladder Cancers? *Annals of Surgery*, **247**, 835-838. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181675842>
- [8] Shindoh, J., de Aretxabala, X., Aloia, T.A., *et al.* (2015) Tumor Location Is a Strong Predictor of Tumor Progression and Survival in T2 Gallbladder Cancer: An International Multicenter Study. *Annals of Surgery*, **261**, 733-739. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000728>
- [9] Sternby, E.M., Lundgren, L., Cahlin, C., *et al.* (2017) Surgical Treatment for Gallbladder Cancer—A Systematic Literature review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **52**, 505-514. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1284895>
- [10] Vo, E., Curley, S.A., Chai, C.Y., *et al.* (2019) National Failure of Surgical Staging for T1b Gallbladder Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 604-610. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-7064-7>
- [11] 李国明, 等. 射频消融处理胆囊床在 T1b 期胆囊癌根治性手术中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020(1): 44-47.
- [12] Zhou, D., Wang, J., Quan, Z., *et al.* (2019) Improvement in the Diagnosis and Treatment of T2 Gallbladder Carcinoma Is Pivotal to Improvement in the Overall Prognosis for This Disease. *BioScience Trends*, **13**, 1-9. <https://doi.org/10.5582/bst.2019.01039>
- [13] Toge, K., Sakata, J., Hirose, Y., *et al.* (2019) Lymphatic Spread of T2 Gallbladder Carcinoma: Regional Lymphadenectomy Is Required Independent of Tumor Location. *European Journal of Surgical Oncology*, **45**, 1446-1452. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.038>
- [14] Kwon, W., Kim, H., Han, Y., *et al.* (2020) Role of Tumour Location and Surgical Extent on Prognosis in T2 Gallbladder Cancer: An International Multicentre Study. *British Journal of Surgery*, **107**, 1334-1343. <https://doi.org/10.1002/bjs.11618>
- [15] Lee, W., Jeong, C.Y., Jang, J.Y., *et al.* (2017) Do Hepatic-Sided Tumors Require More Extensive Resection than Peritoneal-Sided Tumors in Patients with T2 Gallbladder Cancer? Results of a Retrospective Multicenter Study. *Surgery*, **162**, 515-524. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.05.004>
- [16] Goetze, T. and Paolucci, V. (2012) The Prognostic Impact of Positive Lymph Nodes in Stages T1 to T3 Incidental Gallbladder Carcinoma: Results of the German Registry. *Surgical Endoscopy*, **26**, 1382-1389. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-2044-z>
- [17] Kai, K., Satoh, S., Watanabe, T., *et al.* (2010) Evaluation of Cholecystic Venous Flow Using Indocyanine Green Fluorescence Angiography. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **17**, 147-151. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0111-9>
- [18] Kemp, B.P.M. and Nelson, D.W. (2020) Reply to “Comment on: Adjuvant Chemotherapy in Resectable Gallbladder Cancer Is Underutilized Despite Benefits in Node-Positive Patients”. *Annals of Surgical Oncology*, **27**, 942-943. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09170-6>
- [19] 王泽宇, 等. 基于 TNM 分期的胆囊癌手术治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(2): 236-238.
- [20] Nagahashi, M., Shirai, Y., Wakai, T., *et al.* (2007) Perimuscular Connective Tissue Contains More and Larger Lymphatic Vessels than the Shallower Layers in Human Gallbladders. *World Journal of Gastroenterology*, **13**, 4480-4483. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i33.4480>
- [21] 张凌霄, 李永盛, 吴文广, 等. 胆囊癌腹腔镜外科治疗安全性的荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(42): 3342-3349.
- [22] 刘厚宝, 倪小健, 沈盛, 郑博豪, 刘寒. 胆囊良性疾病的治疗现状与思考[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(8): 813-819.
- [23] Lv, T.R., Hu, H.J., Regmi, P., *et al.* (2021) The Effect of Preoperative Jaundice in the Surgical Management of Gallbladder Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *ANZ Journal of Surgery*, **91**, E455-E464. <https://doi.org/10.1111/ans.17000>
- [24] Tran, T.B., Norton, J.A., Ethun, C.G., *et al.* (2017) Gallbladder Cancer Presenting with Jaundice: Uniformly Fatal or Still Potentially Curable? *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **21**, 1245-1253. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3440-z>
- [25] Yang, X.W., Chen, J.Y., Wen, Z.J., *et al.* (2020) Effect of Preoperative Jaundice on Long-Term Prognosis of Gallbladder Carcinoma with Radical Resection. *World Journal of Surgical Oncology*, **18**, 239. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02015-2>
- [26] Bains, L., Kaur, D., Kakar, A.K., *et al.* (2017) Primary Carcinoma of the Cystic Duct: A Case Report and Review of Classifications. *World Journal of Surgical Oncology*, **15**, 30. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1073-4>
- [27] 何红莹, 李广涛, 李青利, 马小忱, 张扬帆, 陈璐, 房锋, 宋天强. T3 期胆囊癌根治术的临床疗效及预后分析[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(10): 966-978.

-
- [28] D'Hondt, M., Lapointe, R., Benamira, Z., *et al.* (2013) Carcinoma of the Gallbladder: Patterns of Presentation, Prognostic Factors and Survival Rate. An 11-Year Single Centre Experience. *European Journal of Surgical Oncology*, **39**, 548-553. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.02.010>
- [29] Shimizu, H., Kimura, F., Yoshidome, H., *et al.* (2007) Aggressive Surgical Approach for Stage IV Gallbladder Carcinoma Based on Japanese Society of Biliary Surgery Classification. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, **14**, 358-365. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1188-z>
- [30] Fancellu, A., Sanna, V., Deiana, G., *et al.* (2021) Current Role of Hepatopancreatoduodenectomy for the Management of Gallbladder Cancer and Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 625-637. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i6.625>
- [31] D'Souza, M.A., Valdimarsson, V.T., Campagnaro, T., *et al.* (2020) Hepatopancreatoduodenectomy—A Controversial Treatment for Bile Duct and Gallbladder Cancer from a European Perspective. *HPB (Oxford)*, **22**, 1339-1348. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.12.008>