

意外胆囊癌的外科诊治现状

田佳¹, 蔡兵¹, 顾澄宇¹, 安方梅²

1. 南京医科大学附属无锡市人民医院肝胆外科, 江苏 无锡 214023; 2. 南京医科大学附属无锡市人民医院消化内科

摘要: 意外胆囊癌 (incidental gallbladder cancer, IGBC) 是指在术前评估为胆囊良性疾病, 在行胆囊切除术中发现或者术后病理确诊的胆囊癌。由于其起病隐匿, 早期无特异性临床表现, 并且往往合并其他胆囊良性病变, 导致术前确诊困难。随着腹腔镜胆囊切除术在各级医院的广泛开展, 意外胆囊病例也随之增多。现代影像学、病理学检查有助于提高胆囊癌的术前诊断率, 减少意外胆囊癌的发生。第 8 版 AJCC 胆囊癌 TNM 分期对意外胆囊癌手术方式选择与预后判断起着至关重要的指导作用。对于意外胆囊癌的进一步治疗, 以根治性手术为主的综合治疗是目前改善意外胆囊癌患者预后最为有效的手段, T2 和 T3 期意外胆囊癌经二次根治性治疗效果明显。单一手术方式并不适用于各期意外胆囊癌, 具体手术方式应根据患者肿瘤 TNM 分期而定。化疗、放疗的综合治疗对于意外胆囊癌虽已取得一定成效, 但总体效果尚不满意。目前国内外对意外胆囊癌开展相关研究的重视程度不足, 意外胆囊癌相关研究的进展相对缓慢, 临床上仍缺乏一个全面有效处理意外胆囊癌的准则与规范, 诸多方面仍存在一定的困惑与争议。本文对近年来意外胆囊癌综合治疗的研究进展与疑点进行简要概述。

关键词: 胆囊肿瘤; 意外胆囊癌; TNM 分期; 二次手术

中图分类号: R735.8 R730.56 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)07-1179-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000325

Present status of surgical diagnosis and treatment of incidental gallbladder cancer

TIAN Jia, CAI Bing, GU Cheng-yu, et al

Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi Municipal People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China

Abstract: The incidental gallbladder cancer (IGBC) is defined as the gallbladder cancer, which is diagnosed during or following cholecystectomy by pathological examinations, preoperatively considered as benign gallbladder disease. IGBC is usually not associated with readily discernible clinical signs and combined with other benign lesions. And the early clinical manifestations are usually non-specific. It is more difficult to diagnosis before operation. With the extensive operation of laparoscopic cholecystectomy, the patients with IGBC have increased. Modern imageology can improve the preoperative diagnosis of gallbladder cancer and reduce the incidence of IGBC. TNM staging system (AJCC 8th) for gallbladder cancer has an important guiding significance for treatment selection and prognosis of IGBC. Comprehensive treatment based on radical surgery is the most effective therapeutic option for IGBC. Secondary radical surgery appears to have a clear therapeutic effect in T2 and T3 patients with IGBC. Single surgical approach does not apply to the patients with IGBC in each stage, and the specific surgical approach should be based on TNM staging. Chemotherapy and radiotherapy has achieved certain results in the case of IGBC, but the overall effect is not satisfactory. There is a lack of attention to the research on IGBC at present. Clinically, there is still a lack of effective guidelines to treat IGBC, and the standard surgical regimens for IGBC remained controversial. In this paper, the authors give a brief overview of the research progress and doubtful points in the treatment of IGBC.

Key words: Gallbladder neoplasms; Incidental gallbladder cancer; TNM staging system; Secondary surgery

临床上将因胆囊结石、胆囊炎、胆囊良性息肉样病变、胆囊腺肌症等良性疾病进行胆囊切除术, 在手术过程中或者术后确诊的胆囊癌, 称为意外胆囊癌。随着目前人们自身健康观念的加强以及腹部微创外科技术的普及, 腹腔镜胆囊切除术 (laparoscopic cholecystectomy, LC) 的手术指征不断扩大, IGBC 的发生率随着 LC 手术量的增加而逐渐升高, 约占 LC 患者的 0.19% ~ 2.8%^[1], 其中老年患者占多数, 且女性患者明显多于

男性患者^[2]。相比于术前确诊的原发性胆囊癌 (non-IGBC), IGBC 发现时多为早期、高分化的肿瘤^[3], 但由于胆囊癌恶性程度高、生长快速、转移早的生物学特性, 意外胆囊癌患者如得不到及时规范的治疗, 预后极差。因此对于 IGBC 的外科诊治, 是广大肝胆外科医师需要关注和重视的问题。本文就 IGBC 诊断与治疗中的几个方面进行综述。

1 影像学检查及病理学检查对诊断意外胆囊癌的价值

早中期胆囊癌起病隐匿, 无特异性的临床表现, 是许多 IGBC 无法在术前确诊的主要原因, 但在很多情况下, IGBC 的发生与患者术前检查不够完善, 导致

基金项目: 国家自然科学基金 (81502038); 上海市卫生和计划生育委员会公共卫生重点学科建设项目 [沪卫计教科 (2016)3 号]

通信作者: 蔡兵, E-mail: caibing@wuxiph.com

IGBC的漏诊,影像学检查及病理学检查对于诊断及鉴别胆囊癌起着尤为重要的作用^[4-5]。

1.1 影像学检查 系统的术前影像学检查能够提供胆囊占位性质、生长部位、肿瘤侵犯情况以及淋巴结转移、远处转移等信息。术前影像学检查应联合应用彩色多普勒超声、CT及MRI等手段。彩色多普勒超声是诊断胆囊癌首选的定性检查,诊断准确率约为80%,能发现胆囊壁增厚、胆囊腔内占位病灶及结石等情况,是当前筛查胆囊癌最常用、价廉的方法^[6]。EUS(内镜超声)和HRUS(高分辨率超声)可以显示胆囊占位侵犯胆囊壁的结构及深度,辅助FNA(细针穿刺活检术)可获取部分组织行病理学检查,明确胆囊占位性质^[7]。一旦临床上常规行彩B超检查怀疑胆囊癌可能,则需用CT及MRI检查进一步明确诊断。CT及MRI诊断准确率可达到90%,可以清晰直观地显示肿瘤大小与部位、侵犯胆囊壁程度、肝脏及临近脏器侵犯深度、血管侵犯、淋巴结转移及远处转移情况^[8]。MRCP(磁共振胰胆管成像)对判断肝外胆管侵犯具有重要作用。PET(正电子发射计算机断层显像)诊断胆囊癌的准确率更高,但费用昂贵,一般不作为诊断的常规检查,对发现微小病灶及远处转移有良好的临床应用价值,能够在无创的情况下较为准确地鉴别胆囊病变的良恶性、评估肿瘤TNM分期,而且可对胆囊癌术后残留及疗效作出有效的评价^[9-10]。因IGBC往往合并其他胆囊良性病变,影像学医师阅片时不能满足于已知病变的诊断,需注重胆囊壁厚度和黏膜细节,避免胆囊癌的漏诊^[11]。

1.2 病理学检查 病理学检查对早期诊断胆囊癌、术中明确TNM分期、指导选择合理的根治性手术方式具有重要意义^[12]。病理学检查能够确切地鉴别胆囊癌与胆囊腺瘤、胆囊腺肌症、黄色肉芽肿性胆囊炎等胆囊良性疾病。对于术前怀疑胆囊癌的患者,可以通过穿刺活检、淋巴结活检、术中快速冰冻切片或者术后病理明确诊断,从而选择下一步治疗方案。术中病理学检查能够明确肿瘤浸润范围、淋巴结转移情况以及切缘阴阳结果,通过病理学检查可在术中再一次评估患者肿瘤TNM分期,帮助手术者对术中肝脏切除范围、淋巴结清扫范围、联合脏器切除、肝外胆管切除以及血管重建等情况进行选择。

2 意外胆囊癌根治性手术治疗基于TNM分期

第8版AJCC(美国癌症联合委员会)肿瘤TNM分期系统于2018年1月1日起开始使用,其中第8版AJCC胆囊癌TNM分期综合考虑肿瘤侵犯程度(T)、淋巴结转移数目(N)及远处转移情况(M),将胆囊癌分为:0期:TisN0M0;I期:T1aN0M0(I A期)、T1bN0M0(I B期);II期:T2aN0M0(II A期)、

T2bN0M0(II B期);III期:T3N0M0(III A期)、T1-3N1M0(III B期);IV期:T4N0-1M0(IV A期)、任何TN2M0及任何T任何NM1(IV B期)。第8版AJCC胆囊癌TNM分期对于部分内容较第7版做出了较大修订,其重要修订内容包括:①将T2期胆囊癌依据生长部位分为T2a期(胆囊游离侧)与T2b期(肝脏侧);②指出淋巴结阳性数量较淋巴结转移部位能更能决定N分期,重新定义胆囊癌N分期:无区域淋巴结转移为N0,1~3枚区域淋巴结转移为N1及≥4枚区域淋巴结转移为N2,同时提出根治性手术淋巴结清扫数量应至少达6枚^[13]。AJCC胆囊癌TNM分期对胆囊癌预后特征给予了相应分析,对选择治疗方案、评估肿瘤可切除性以及决定手术方式极为重要。手术者需通过评估患者影像学检查、术中情况以及病理学检查从而明确TNM分期。

3 意外胆囊癌各分期手术方式选择

根治性的手术能够有效地延长患者生命期限,行根治性手术的IGBC患者1年(76%)、3年(54%)、5年(41%)生存率,较未接受二次手术的患者1年(52%)、3年(20%)、5年(15%)生存率明显提高^[14]。由于IGBC存在直接浸润、血行、淋巴等多种转移方式,这些局部及远处转移方式决定了胆囊癌在临床上的表现呈多态性,单一手术方式不能解决所有问题,具体根治性手术方式须根据肿瘤T分期决定。一项对2145例IGBC患者的系统回顾及荟萃分析显示大部分IGBC属于早中期胆囊癌,各分期比例大约为:Tis占2.4%,T1占23.0%,T2占47.0%,T3占25.1%,T4占4.2%^[15]。需要值得注意的是在手术过程中发现的IGBC由于取材及时间的限制,仅仅通过冰冻切片,病理科医师对于T分期的诊断可能存在偏差,手术医师还需结合患者术中情况及影像学结果决定手术方式。

3.1 Tis、T1a期手术方式 Tis、T1a期胆囊癌淋巴结转移率<2.5%^[16],行单纯胆囊切除术即可取得良好的治疗效果,5年生存率可达100%^[17-18],无需再行肝部分切除。在手术过程中须避免胆囊破裂、胆汁外漏及保证胆囊管切缘阴性,若病理表明胆囊管切缘阳性,则需要行肝外胆管切除及重建。虽T1a期IGBC淋巴结转移率较低,有国外学者认为可不必行淋巴结清扫^[16,19],但对于确实存在区域淋巴结转移的个体预后来说造成了极大的影响,在目前对是否需行淋巴结清扫仍无定论的情况下,可行肝十二指肠韧带淋巴结(No.12)、肝总动脉周围淋巴结(No.8)的区域淋巴结清扫,以达到彻底根治的效果。

3.2 T1b期手术方式 T1b期胆囊癌淋巴结转移率约5%~16%^[16]。临床上对T1b期IGBC的治疗方式采取单纯胆囊切除术还是标准胆囊癌根治性切除术目

前仍有争议。刘文龙等及 Ha TY 等^[20-21]发现 T1b 期 IGBC 采取 2 种术式的患者术后 5 年生存率差异并无统计学意义;而 Goetze TO 等^[22]发现 T1b 期 IGBC 患者只行单纯胆囊切除术,5 年生存率仅为 34%,而获得行标准胆囊癌根治性切除术的患者 5 年生存率提高至 75%;以及 Principe A 等^[23]发现 T1b 期胆囊癌仅行单纯胆囊切除 1 年后生存率只有 50%。笔者认为对 T1b 期 IGBC 需采取标准胆囊癌根治性切除术,其手术范围包括肝楔形切除以及区域淋巴结清扫。此外杨彦等^[24]研究表示 T1b 期胆囊癌侵犯肝脏最大深度为 16 mm,肝脏切除范围只要行肝楔形切除(距胆囊床 2~3 cm),不需要行解剖性 IVb 段和 V 段肝脏切除。

3.3 T2 期手术方式 T2 期胆囊癌淋巴结转移率约 9%~30%^[16],Fuks D 等^[14]的研究表明,在对胆囊切除术后 T2 期 IGBC 的患者行二次根治性手术后发现,其中 82% 的术后病理提示肿瘤残留,与仅行胆囊切除未行二次手术的患者相比,再次根治性手术将 T2 期 IGBC 患者的 5 年生存率从 0 增加到 62%,因此对于 T2 期的 IGBC 应行根治性手术。第 8 版 AJCC 肿瘤分期较前对于 T2 期胆囊癌依据 Shindoh J 等^[25]的研究进行了分类,将胆囊游离侧肿瘤分期为 T2a,肝脏侧则为 T2b;研究表示 T2a 期的 3 年、5 年存活率(73.7% 和 64.7%)明显高于 T2b 期(52.1% 和 42.6%),T2a 期淋巴结转移、神经侵犯和血管侵犯概率远低于 T2b 期胆囊癌。对于 T2b 期的胆囊癌对应第 7 版分期中的 T2 期胆囊癌,行肝楔形切除并不能达到 R0 切除标准,应至少行解剖性 IVb 段和 V 段肝脏切除,并行区域淋巴结清扫。对于 T2a 期胆囊癌,目前尚缺乏对此分期大样本的研究,因此建议仍采取和 T2b 期同样的手术方式,以保证根治性切除率。

3.4 T3 期手术方式 T3 期胆囊癌淋巴结转移率约 39%~72%^[16]。T3 期及以上的胆囊癌已属于进展期,被发现时已存在多途径的肝脏、周围组织脏器侵犯及淋巴结转移,自然生存期限仅 8 个月左右,长期存活者极少,预后不佳,但如经手术治疗能达到 R0 切除,5 年生存率甚至能达到 60.6%^[19]。对于 T3 期 IGBC,采取单纯胆囊切除及标准胆囊癌根治术并不能改善该期患者预后,需行胆囊癌扩大根治术,手术范围包括:胆囊切除、肝脏部分切除、受侵组织脏器联合切除及淋巴结清扫。①肝脏部分切除:肝脏切除范围由胆囊侵犯肝脏深度、胆囊癌部位及是否存在淋巴结转移决定。当 T3 期 IGBC 侵犯肝脏深度在 2 cm 以内时,行解剖性 IVb 段和 V 段肝脏切除即可达 R0 切除;一旦术中证实以下情况:胆囊癌侵犯肝脏深度超过 2cm、胆囊颈管部胆囊癌、胆囊三角受侵、淋巴结转移阳性(即 III B 期),因胆囊癌细胞可能通过淋巴管、肝门静脉、肝动

脉和肝管转移至右半肝,此时须行右半肝或者右半肝+IVb 段切除甚至肝右三叶切除。②术中发现有邻近脏器受侵需行联合切除,侵犯胃、十二指肠、结肠需行消化道切除重建;侵犯肝外胆管需行肝外胆管切除及胆肠 Roux-en-Y 吻合;侵犯胰腺需行胰腺部分甚至胰十二指肠切除等。手术应保证所有切缘病理学检查均阴性。③淋巴结清扫范围应扩大,在清扫区域淋巴结基础上加行腹腔动脉右侧淋巴结(No. 8、9)、胰头后淋巴结(No. 13)及肠系膜上动脉旁淋巴结(No. 14)。III B 期胆囊癌在 T 分期上与 I 期、II 期及 III A 期均有重合,但在肝切除范围及淋巴结清扫范围上较之扩大,由此可见淋巴结阳性结果对于患者的治疗方案选择及预后判断影响重大。

3.5 T4 期手术方式 T4 期胆囊癌淋巴结转移率约 67%~80%^[16],T4 期 IGBC 患者数量极少,发现时往往有多处脏器侵犯、淋巴结转移及远处转移,属于晚期胆囊癌,生存率极低,预后极差。对于 T4 期 IGBC 的外科治疗意见不一,以往认为 T4 期是远处转移及不可切除的标志,难以达到根治,建议采取对症及姑息治疗。国内外有一些学者研究表明,对于部分 T4 期胆囊癌患者若行根治性手术达到肿瘤完整切除的情况下,其预后优于非手术患者^[26-27]。笔者认为 T4 期胆囊癌并不是绝对手术禁忌,外科根治性治疗对于无远处转移的 T4 期胆囊癌(即 M0)行有重要意义,对于部分有条件行根治性手术的患者,可改善其预后。T4 期 IGBC 根治性手术切除范围大,切除范围无确切标准,唯一目的是达到 R0 切除,切除范围包括:右半肝及以上的肝切除、肝外脏器侵犯脏器切除、肝外胆管切除重建、肝门部血管切除重建、扩大的淋巴结清扫等,如肿瘤侵犯胰头或十二指肠时,甚至需联合行胰十二指肠切除术(HPD),此类手术风险较大,术后出血、胆漏、胆道狭窄、胰漏等并发症发生率高,术前应严格筛选手术患者,完善术前准备(胃肠道准备、人工血管等),同时应做好术前沟通工作,遵循患者及其家属意愿,不可盲目手术。

4 关于腹腔镜 Trocar 穿刺孔切除

Trocar 穿刺孔转移表示出现了远处转移,一般预后极差,腹腔镜 Trocar 穿刺孔切除的研究是目前 IGBC 治疗中的热点及难点,对于是否需加行 Trocar 穿刺孔切除(PSE)目前仍存较大争议。有研究^[28]表明 IGBC 患者在行腹腔镜胆囊切除术后,穿刺孔肿瘤复发率达 30%,表示应常规行穿刺孔切除,从而减少在手术过程中造成的肿瘤种植转移概率;但另有研究^[29]表明 PSE 对于 IGBC 患者并没有提高生存率及预后,同时伴有切口疝等并发症,不建议常规加行 Trocar 穿刺孔切除。腹腔镜下结肠直肠癌手术的经验表明,在使用适当的

预防措施的情况下,穿刺孔部位复发的发生率极低^[30]。外科手术医师应注意以下几点以减少穿刺孔转移的发生率:常规使用取物袋取出完整病变胆囊标本;提升微创手术技术,操作轻柔,避免胆囊破裂、胆汁外漏;减少手术过程中对胆囊的挤压;在无气腹或者以氦气气腹替代二氧化碳气腹状态下行腹腔镜手术;避免操作器械直接接触穿刺孔部位;在关闭穿刺孔前使用蒸馏水或者无水酒精清洗穿刺孔。

5 意外胆囊癌二次根治性手术时机

目前对于二次手术时机尚无确切结论^[31], Shih SP等^[32]研究表明意外胆囊癌可不立即行根治性手术; Ethun CG等^[33]的研究显示在207例IGBC患者中,在第一次胆囊切除术后4~8周行第二次根治性手术患者的中位生存时间(40.4个月),明显优于4周内(17.4个月)与8周后(22.4个月)的患者。但为了避免肿瘤转移复发,二次手术一般尽早完成。因此基层医院在术中发现意外胆囊癌,在无条件行根治性手术或者病理科无法确定肿瘤分期时,可先行关腹,将病人携病理转至上级医院行进一步诊治。

6 腹腔镜技术在意外胆囊癌根治性治疗上的应用

目前腹腔镜微创技术已在外科治疗胃癌、结直肠癌、肝癌等消化道恶性肿瘤上得到广泛应用,但在胆囊癌的治疗上进展十分缓慢,仅仅在进行开腹根治性手术前行腹腔镜探查以及晚期病人行姑息性胃肠道短路手术时得以应用。近年来,一些学者对腹腔镜胆囊癌根治术进行了尝试,结果令人鼓舞,其研究显示,对于早中期胆囊癌,腹腔镜手术能够完成受侵肝脏切除以及区域性的淋巴结清扫,并能够获得足够的淋巴结标本数量,腹腔镜手术较取得了与传统的开腹手术同等的预后,在长期随访过程中并未出现Trocar穿刺孔的复发转移,早期胆囊癌经腹腔镜手术根治后5年生存率达94.2%,并且具有减少术中出血、减轻患者痛苦及降低住院时间等优势^[34-37]。意味着腹腔镜根治性手术对于治疗早中期IGBC是可行且有效的,特别对于部分在LC术中发现的IGBC减少了患者再次手术的痛苦与住院费用。

7 意外胆囊癌综合辅助治疗

目前对于胆囊癌缺乏统一的、高敏感性的放化疗方案,总体效果尚不令人满意,并且大部分研究也仅仅限于临床试验阶段^[38]。Valle J等^[39]对410位胆道肿瘤(包括胆囊癌)患者进行了一项Ⅲ期临床试验,其结果表明接受吉西他滨联合顺铂化疗方案患者在整体中位生存时间(11.7个月 vs. 8.1个月)与中位无进展生存时间(8.0个月 vs. 5.0个月)上都明显优于接受吉西他滨单方案的患者。Hyder O等^[40]的研究表明放疗

能够提高胆囊癌的短期治疗收益,在提升1年生存率(68.2% vs. 58.0%)上与中位生存时间(18个月 vs. 11个月)上有一定效果。

综上所述,肝胆外科医师应在术前合理选择辅助检查,提高胆囊癌的诊断率,减少IGBC发生。手术治疗为主的综合性治疗仍是目前治疗IGBC的首要方法,根据IGBC不同的肿瘤分期,选择个体化、规范化的手术方式,达到根治性治疗效果。同时针对IGBC诊治中存在争议,应给予高度重视,加快关于此方面研究,以提高IGBC的诊治效率与效果。

参考文献

- [1] Dorobisz T, Dorobisz K, Chabowski M, et al. Incidental gallbladder cancer after cholecystectomy: 1990 to 2014 [J]. *Oncol Targets Ther*, 2016, 9(1):4913-4916.
- [2] Muszynska C, Lundgren L, Lindell G, et al. Predictors of incidental gallbladder cancer in patients undergoing cholecystectomy for benign gallbladder disease: Results from a population-based gallstone surgery registry [J]. *Surgery*, 2017, 162(2):256-263.
- [3] Wang JH, Liu BJ, Xu HX, et al. Clinical, pathological and sonographic characteristics of unexpected gallbladder carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7):11109-11116.
- [4] 梁廷波, 楼健颖. 胆囊切除术前影像学评估方法合理选择及评价 [J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(9):932-935.
- [5] 曹贵章, 邓毅磊, 吴昊钧, 等. 腹腔镜胆囊切除术后常规病理检查的必要性探讨 [J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(8):1140-1144.
- [6] Chantarojanasiri T, Hirooka Y, Kawashima H, et al. The role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of gallbladder diseases [J]. *J Med Ultrason*, 2017, 44(1):63-70.
- [7] Matsubayashi H, Matsui T, Yabuuchi Y, et al. Endoscopic ultrasonography guided-fine needle aspiration for the diagnosis of solid pancreaticobiliary lesions: Clinical aspects to improve the diagnosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2):628-640.
- [8] Morine Y, Shimada M, Imura S, et al. Detection of Lymph Nodes Metastasis in Biliary Carcinomas: Morphological Criteria by MDCT and the Clinical Impact of DWI-MRI [J]. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(140):777-781.
- [9] Goel M, Tamhankar A, Rangarajan V, et al. Role of PET CT scan in redefining treatment of incidental gall bladder carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(6):652-658.
- [10] Annunziata S, Pizzuto DA, Caldarella C, et al. Diagnostic accuracy of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in gallbladder cancer: A meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(40):11481-11488.
- [11] Yongchel A, Cheon-Soo P, Shin H, et al. Incidental gallbladder cancer after routine cholecystectomy: when should we suspect it preoperatively and what are predictors of patient survival? [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2016, 90(3):131-138.
- [12] Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. A Novel Pathology-Based Preoperative Risk Score to Predict Locoregional Residual and Distant Disease and Survival for Incidental Gallbladder Cancer: A 10-Institution Study from the U. S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(5):1343-1350.
- [13] Mahul BA, Stephen E, Frederick LG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017:303-309.
- [14] Fuks D, Regimbeau JM, Le TY, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group [J]. *World J Surg*, 2011, 35(8):1887-1897.

- 非重症哮喘患儿中的应用[J]. 全科护理, 2014, 12(11): 961-964.
- [8] 冯永娟. 舒适护理干预在小儿急性哮喘急诊护理中的应用效果[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(2): 152-153.
- [9] 钟丽红, 郑则广, 刘妮, 等. 基于呼气峰流速实时监测调整治疗强度在支气管哮喘患者管理中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(4): 348-350.
- [10] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 113(1): 59-65.
- [11] Reiter J, Demirel N, Mendy A, et al. Macrolides for the long-term management of asthma - a meta analysis of randomized clinical trials [J]. Allergy, 2013, 68(8): 1040-1049.
- [12] Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention[R]. 2016:56-57.
- [13] Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 170(8): 836-844.
- [14] 刘忠英. 院外延续性护理对缓解期支气管哮喘患儿预后的有效性观察[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(2): 181-182.
- [15] 文衡萍. 护理干预对哮喘患儿主观幸福感与生活质量的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2012, 18(34): 31-32.
- (本文编辑: 赵瑞) 收稿日期: 2018-02-11
-
- (上接第 1182 页)
- [15] Choi KS, Choi SB, Park P, et al. Clinical characteristics of incidental or unsuspected gallbladder cancers diagnosed during or after cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(4): 1315-1323.
- [16] Eun LS, Sik KK, Bae KW, et al. Practical Guidelines for the Surgical Treatment of Gallbladder Cancer [J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(10): 1333-1340.
- [17] Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, et al. Gallbladder Cancer in the 21st Century[J]. J Oncol, 2015, 2015(10): 967472.
- [18] Yamaguchi J, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Benefit of extended radical surgery for incidental gallbladder carcinoma [J]. Surgery Today, 2016, 46(4): 453-459.
- [19] Hwang KY, Yoon YI, Hwang S, et al. Survival analysis following resection of AJCC stage III gallbladder carcinoma based on different combinations of T and N stages[J]. Korean J Hepato-biliary Pancreat Surg, 2015, 19(1): 11-16.
- [20] 刘文龙, 梁斌, 田远虎, 等. 单纯腹腔镜胆囊切除术与胆囊癌根治术治疗 T1b 期意外胆囊癌患者的预后比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 754-757.
- [21] Ha TY, Yoon YI, Hwang S, et al. Effect of Reoperation on Long-Term Outcome of pT1b/T2 Gallbladder Carcinoma After Initial Laparoscopic Cholecystectomy [J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(2): 298-305.
- [22] Goetze TO, Paolucci V. Immediate radical re-resection of incidental T1b ? gallbladder cancer and the problem of an adequate extent of resection (results of the German Registry "Incidental Gallbladder Cancer") [J]. Zentralbl Chir, 2014, 139(Suppl 2): e43-e48.
- [23] Principe A, Del GM, Ercolani G, et al. Radical surgery for gallbladder carcinoma: possibilities of survival [J]. Hepatogastroenterology, 2006, 53(71): 660-664.
- [24] 杨彦, 王剑明. 胆囊癌病理分期与肝切除范围[J]. 外科理论与实践, 2017, 22(3): 205-210.
- [25] Shindoh J, Aretxabala XD, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study [J]. Annals of Surgery, 2015, 261(4): 733-739.
- [26] Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, et al. Is combined pancreatoduodenectomy for advanced gallbladder cancer justified? [J]. Surgery, 2016, 159(3): 810-820.
- [27] 曾磊, 涂兵. 原发性胆囊癌诊疗现状[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(3): 390-393.
- [28] Berger-Richardson D, Chesney TR, Englesakis M, et al. Trends in port-site metastasis after laparoscopic resection of incidental gallbladder cancer: A systematic review [J]. Surgery, 2017, 161(3): 618-627.
- [29] Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. Routine port-site excision in incidentally discovered gallbladder cancer is not associated with improved survival: A multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium [J]. J Surg Oncol, 2017, 115(7): 805-811.
- [30] Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Port-site metastasis after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer [J]. Surgery Today, 2017, 47(3): 280-283.
- [31] Agopian VG, Hiatt JR. The Timing of Reoperation for Incidental Gallbladder Cancer: Sooner or Later? [J]. Jama Surgery, 2017, 152(2): 149.
- [32] Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection [J]. Annals of Surgery, 2007, 245(6): 893-901.
- [33] Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. Association of Optimal Time Interval to Re-resection for Incidental Gallbladder Cancer With Overall Survival: A Multi-Institution Analysis From the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium [J]. Jama Surgery, 2017, 152(2): 143-149.
- [34] Agarwal AK, Javed A, Kalayarsan R, et al. Minimally invasive versus the conventional open surgical approach of a radical cholecystectomy for gallbladder cancer: a retrospective comparative study [J]. HPB, 2015, 17(6): 536-541.
- [35] Yoon YS, Han H S, Cho JY, et al. Is Laparoscopy Contraindicated for Gallbladder Cancer? A 10-Year Prospective Cohort Study [J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(4): 847-853.
- [36] Itano O, Oshima G, Minagawa T, et al. Novel strategy for laparoscopic treatment of pT2 gallbladder carcinoma [J]. Surg Endosc, 2015, 29(12): 3600-3607.
- [37] 徐懿耀, 姜海, 喻志敏, 等. 完全腹腔镜胆囊癌根治术的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(4): 353-356.
- [38] Ma N, Cheng H, Qin B, et al. Adjuvant therapy in the treatment of gallbladder cancer: a meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2015, 15(3): 615-621.
- [39] Weigt J, Malfertheiner P. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 4(4): 395-397.
- [40] Hyder O, Dodson RM, Sachs T, et al. Impact of adjuvant external beam radiotherapy on survival in surgically resected gallbladder adenocarcinoma: a propensity score-matched Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis [J]. Surgery, 2014, 155(1): 85-93.
- (本文编辑: 季群) 收稿日期: 2017-12-10