

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.027

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1458.013.html>(2021-05-26)

# 进展期胆囊癌新辅助治疗临床疗效及安全性研究的 meta 分析\*

吉吉伍迁,向毅,黄洁<sup>△</sup>,许丁伟,周啸阳,孙翊程,孙敏  
(昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科三病区 650101)

**【摘要】 目的** 系统评价进展期胆囊癌新辅助治疗的临床疗效及安全性。**方法** 采用 Cochrane 系统评价方法,计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of science、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中国知网、万方数据库、维普数据库,根据纳入和排除标准选取文献,进行质量评价后采用 Stata15.1 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 6 项临床研究,362 例研究对象。新辅助治疗后临床获益率为 73%(95%CI:0.68~0.78, $P<0.01$ )、手术切除率为 36%(95%CI:0.21~0.52, $P<0.01$ )、R0 切除率 96%(95%CI:0.90~0.99, $P<0.01$ )、术后并发症发生率为 17%(95%CI:0.02~0.40, $P=0.01$ )、手术组与非手术组生存期均值差为 29.51 个月(95%CI:22.5~36.45, $P<0.01$ ),差异均有统计学意义。**结论** 新辅助治疗对进展期胆囊癌手术切除患者临床疗效确切,且安全性良好。

**【关键词】** 进展期胆囊癌;胆囊肿瘤;新辅助治疗;临床疗效;meta 分析  
**【中图法分类号】** R735.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8348(2021)20-3541-05

## Clinical efficacy and safety of neoadjuvant therapy for advanced gallbladder cancer: a meta-analysis\*

Ji Ji Wuqian, XIANG Yi, HUANG Jie<sup>△</sup>, XU Dingwei, ZHOU Xiaoyang, SUN Yicheng, SUN Min  
(Third Department of Hepatobiliary and pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of neoadjuvant therapy for the advanced gallbladder cancer. **Methods** The method of Cochrane systematic review was used to search PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, China Biology Medicine disc (CBMdisc), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang database, and VIP database. The literatures were selected according to the inclusion and exclusion criteria. After quality assessment, Stata 15.1 software was used for the meta-analysis. **Results** A total of six clinical studies with 362 subjects were included. After neoadjuvant therapy, the clinical benefit rate was 73% (95%CI: 0.68 to 0.78,  $P<0.01$ ), the resection rate was 36% (95%CI: 0.21~0.52,  $P<0.01$ ), the R0 resection rate was 96% (95%CI: 0.90 to 0.99,  $P<0.01$ ) and the surgical complication rate was 17% (95%CI: 0.02 to 0.40,  $P=0.01$ ). The mean difference in the survival time between the surgery group and the non-surgery group was 29.51 months (95%CI: 22.5 to 36.45,  $P<0.01$ ), and the differences were statistically significant. **Conclusion** The neoadjuvant therapy is effective and safe for patients undergoing surgical resection of advanced gallbladder cancer.

**【Key words】** advanced gallbladder cancer; gallbladder neoplasm; neoadjuvant therapy; clinical effect; meta-analysis

胆囊癌是最具侵袭性的胆道恶性肿瘤,世界各国发病率不同,印度、日本、智利及墨西哥发病率高<sup>[1]</sup>。在中国胆囊癌居消化道肿瘤第 6 位,胆囊癌患者 5 年总体生存率仅为 5%<sup>[2]</sup>。胆囊癌治疗总体远期预后不佳,根治性手术切除仍是治愈胆囊癌最好的方法,但胆囊癌早期无特异性临床表现,起病隐匿,侵袭性强,往往患者就诊时已经处于进展期,从而失去根治性手术切除机会<sup>[3-4]</sup>。近年来新辅助治疗在胃肠道进展期

肿瘤中得到肯定,胆囊癌新辅助治疗也成为研究热点,新辅助治疗旨在降低肿瘤分期,消灭肿瘤微转移灶,使不可切除或难以根治性切除的进展期肿瘤得以切除或根治性切除<sup>[5]</sup>。然而新辅助治疗可能增加手术切除率及生存期的同时可能引起疾病进展及安全性无法保证等风险<sup>[6]</sup>。目前新辅助治疗在进展期胆囊癌中临床疗效及安全性尚未得到共识,故通过 meta 分析系统评价现有文献中关于新辅助治疗在进展期

\* 基金项目:云南省医疗卫生单位内设研究机构科研项目(2016NS250)。 作者简介:吉吉伍迁(1991—),在读硕士研究生,主要从事肝胆肿瘤研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: huangjietao@126.com。

胆囊癌中的应用。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

采用主题词加自由词相结合的方式用计算机全面检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of science、中国生物医学文献数据库 (China Biology Medicine disc, CBMDisc)、中国知网 (National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普数据库。检索时限为建库至 2020 年 7 月。英文检索词: Gallbladder Neoplasm、Neoplasm Gallbladder、Neoplasms Gallbladder、Cancer of Gallbladder、Gallbladder Cancers、Gallbladder Cancer、Cancer Gallbladder、Cancers Gallbladder、Cancer of the Gallbladder、Neoadjuvant Therapies、Therapies Neoadjuvant、Therapy Neoadjuvant、Neoadjuvant Treatment、Neoadjuvant Treatments、Treatment Neoadjuvant、Treatments Neoadjuvant。中文检索词: 胆囊肿瘤、胆囊癌、胆囊癌性病变、新辅助治疗、新辅助化疗、新辅助放疗、新辅助化疗、新辅助化放疗、术前化疗。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 局部进展期胆囊癌患者, 新辅助治疗前有明确病理学或细胞学明确诊断胆囊癌, 不限国籍、种族、性别和年龄, 术后接受定期随访; (2) 有影像学支持的局部进展期胆囊癌; (3) 行术前化疗、放疗及联合放化疗等新辅助治疗; (4) 前瞻性、回顾性观察性研究和随机对照实验; 排除标准: (1) 胆囊癌合并其他疾病; (2) 接受过放疗、免疫治疗或生物治疗; (3) 重复应用数据; (5) 全文无法获取及无可用数据文献; (6) 综述、meta 分析、动物实验、会议报告等文献。

### 1.3 文献筛选及数据提取

两位研究者独立评价所有获得的文献, 阅读文献摘要或全文决定纳入或排除。对纳入的试验有分歧时, 由第三位研究者参与评价, 共同商讨后取得一致意见。提取数据包括作者、发表时间、国家、纳入病例数、新辅助化疗方案、肿瘤反应率 (完全缓解、部分缓解、稳定、进展)、手术切除率、R0 切除率、术后并发症、总生存期等。

### 1.4 质量评价

使用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-ottawa scale, NOS) 对纳入研究的方法学进行质量评价, 该评价量表包括研究人群选择 (selection)、可比性 (comparability)、结果 (outcome), 评价结果 9 分为满分,  $\geq 6$  分为高质量研究。

### 1.5 统计学处理

采用统计软件 Stata15.1 进行 meta 分析。结局指标为计数资料时效应量用率 (probability) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示; 计量资料的效应量用均值差 (mean Difference, MD) 及其 95% CI 表示效应量。纳入研究结果间的异质性用  $\chi^2$  检验分析, 检验水准为  $\alpha=0.10$ , 对异质性的定量分析

采用  $I^2$ 。对纳入各项研究之间的异质性进行检验, 如果无显著异质性 ( $P>0.10, I^2<50\%$ ), 采用固定效应模型进行合并分析; 若各项研究之间有显著异质性 ( $P\leq 0.10, I^2>50\%$ ), 且异质性在允许范围内时, 则采用随机效应模型进行合并分析, 同时进行异质性来源分析。如果异质性原因是文献质量过低, 则进行敏感性分析。对发表偏倚评价采用 Begg 漏斗图。以  $P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初步检索相关文献 310 篇, 经过逐层筛选后, 最终纳入 6 篇文献<sup>[7-12]</sup> 进行 meta 分析。

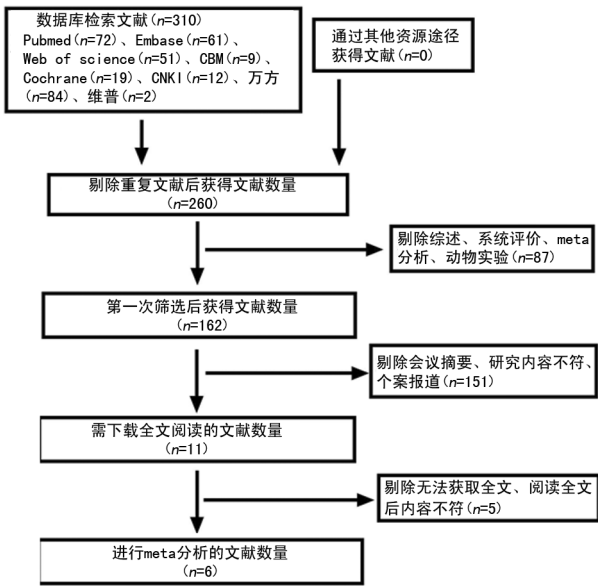


图 1 文献筛选流程图

### 2.2 纳入文献基本特征及质量评价

6 篇研究来自印度、美国及智利, 均为回顾性病例对照研究, 所有文献均有明确的纳入和排除标准。共包含 362 例研究对象, 其中男 89 例、女 273 例 (75.4%), 其中接受新辅助化疗 (NACT) 286 例 (79.0%), 接受新辅助放化疗 (NACRT) 76 例 (21.0%), 化疗方案均以吉西他滨为基础联合化疗, 联合放化疗的放射剂量为 45~57 Gy。按 NOS 评价 6 项研究, 结果 6 分 2 篇, 7 分 4 篇, 均为高质量研究。纳入文献基本特征及质量评价见表 1。

### 2.3 Meta 分析结果

#### 2.3.1 临床获益率

纳入临床获益率的研究有 5 项<sup>[8-12]</sup>, 异质性检验  $I^2=0, P=0.61$ , 提示各项研究间无异质性, 采用固定效应模型进行 meta 分析。5 项研究汇总临床获益率为 73% (95% CI: 0.68~0.78,  $P<0.01$ ), 差异有统计学意义, 见表 2。

#### 2.3.2 手术切除率及 R0 切除率

纳入的 6 篇研究<sup>[7-12]</sup> 文献都纳入了手术切除率, 362 位接受新辅助治疗的患者中, 手术切除者共有 128 例 (35.4%), 各项研究间异质性明显 ( $I^2=87.85\%, P<0.01$ ), 采用随机效应模型合并效应量,

手术切除率为 36%(95%CI:0.21~0.52, $P<0.01$ ), 差异有统计学意义,见图 2。有 1 篇<sup>[9]</sup>未提及 R0 切除率,有 2 篇<sup>[7,8]</sup>文献 R0 切除率为 100%,5 项研究<sup>[7,8,10-12]</sup>间无明显异质性( $I^2=25.05\%$ , $P=0.25$ ), 采用固定效应模型,R0 切除率为 96%(95%CI:0.90~0.99, $P<0.01$ ),差异有统计学意义,见表 2。

2.3.3 术后并发症

有 3 项研究<sup>[10-12]</sup>纳入了手术并发症,主要包括胆漏、术后出血,各项研究间异质性明显( $I^2=80.32\%$ ,  $P=0.01$ ),采用随机效应模型。3 项研究<sup>[10-12]</sup>汇总的术后并发症发生率为 17%(95%CI:0.02~0.40, $P=0.01$ ),差异有统计学意义,见表 2。

2.3.4 总生存期

比较新辅助治疗后手术组与非手术组生存期的共有 4 项研究<sup>[8,10-12]</sup>,各项研究间无异质性( $I^2=8.4\%$ , $P=0.35$ ),采用固定效应模型,结果手术组与非手术组总生存期 MD 为 29.51 个月(95%CI:

22.5~36.45, $P<0.01$ ),两组间差异有统计学意义,见表 2。

2.3.5 发表偏倚

6 篇研究文献漏斗图对称,对称性检验  $P=0.45$ , 差异无统计学意义,提示本次研究各文献不存在发表偏倚,见图 2。

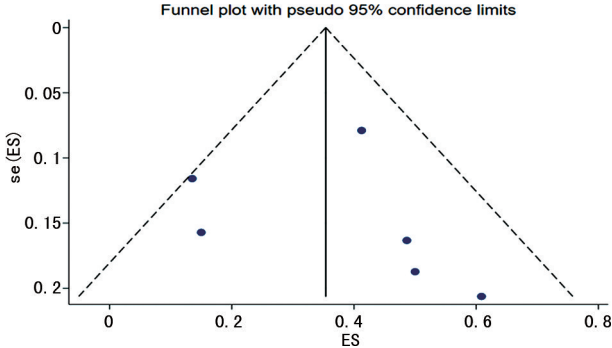


图 2 研究文献漏斗图

表 1 文献基本特征及质量评价

作者与发表时间	国家	n	男/女(n)	中位年龄(岁)	中位随访时间(月)	新辅助治疗方案	NOS 评分(分)
AGRAWAL 等 2016 <sup>[7]</sup>	印度	40	31/9	52	18	NACRT(25) NACT(15)	6
CREASY 等 2017 <sup>[8]</sup>	美国	74	36/38	65	36	NACT	7
DE ARETXABALA 等 2004 <sup>[9]</sup>	智利	23	0/23	58	43.8	NACRT	7
ENGINEER 等 2016 <sup>[10]</sup>	印度	28	7/21	53	37	NACRT	7
PATKAR 等 2018 <sup>[11]</sup>	印度	160	43/118	52	33	NACT	7
SIROHI 等 2015 <sup>[12]</sup>	印度	37	13/24	54	11.9	NACT	6

作者与发表时间	缓解率 CR/PR[n(%)]	疾病稳定 (SD)	疾病进展 (PD)	手术切除率 (%)	R0 切除率(%)	手术并发症
AGRAWAL 等 2016 <sup>[7]</sup>	肝转移 CR+PR=15(40.5) 淋巴阳性 CR+PR=23(67.6)	—	—	6/40(15.0)	6/6(100)	—
ENGINEER 等 2016 <sup>[10]</sup>	CR=9(32.1) PR=4(14.0)	7(25.0)	5(17.8)	14/28(50.0)	14/18(77.8)	6/14(42.9)
CREASY 等 2017 <sup>[8]</sup>	CR=0 PR=19(25.7)	38(51.4)	17(23.0)	10/74(13.5)	10/10(100)	—
DE ARETXABALA 等 2004 <sup>[9]</sup>	CR+PR=16(69.6)	0	7(30.4)	14/23(60.9)	—	—
PATKAR 等 2018 <sup>[11]</sup>	CR=16(10.0) PR=68(42.5)	28(17.5)	39(24.4)	66/160(41.2)	63/66(98.4)	7/66(10.6)
SIROHI 等 2015 <sup>[12]</sup>	CR=5(13.5) PR=20(54.0)	5(13.5)	7(18.9)	18/37(48.6)	17/18(94.4)	1/18(5.5)

—:文献未提及。

表 2 结局指标 meta 分析

结局指标	meta 分析结果			异质性		
	效应量	95%CI	P	I <sup>2</sup> (%)	P	效应模型
临床获益率 <sup>[8-12]</sup>	73%	0.68~0.78	<0.01	0	0.61	固定
手术切除率 <sup>[7-12]</sup>	36%	0.21~0.52	<0.01	87.85	<0.01	随机
R0 切除率 <sup>[7-8,10-12]</sup>	96%	0.90~0.99	<0.01	25.05	0.25	固定
手术并发症 <sup>[10-12]</sup>	17%	0.02~0.40	0.01	80.32	0.01	随机
总生存期均值差 <sup>[8,10-12]</sup>	29.51 个月	22.5~36.45	<0.01	8.40	0.35	固定

计数资料的效应量用率表示;计量资料的效应量用 MD 表示。

3 讨 论

目前根治性手术切除是唯一可能治愈胆囊癌的方法<sup>[2,13]</sup>。为了改善手术后胆囊癌患者远期预后,胆 囊癌术后辅助治疗在临床中得到了广泛应用与肯

定<sup>[14]</sup>。大多数胆囊癌患者就诊时已是进展期,失去手 术时机,新辅助治疗则旨在降低肿瘤分期、消灭肿瘤 微转移灶、提高 R0 切除率及患者总生存期<sup>[15]</sup>。然 而,新辅助治疗也有一定局限性和风险,出现不良反



应或治疗后无效致使疾病进展甚至丧失手术机会,同时增加围手术期死亡及术后并发症风险<sup>[15-16]</sup>。GLAZER 等<sup>[17]</sup>研究结果显示,胆囊癌新辅助治疗后手术时间平均延迟 6.8 个月( $P<0.001$ ),当前的新辅助治疗方案不能改善患者生存。甚至有研究结果显示,辅助化疗通过诱发转移性肿瘤微环境,促进肿瘤远处转移,特别是对新辅助化疗无任何病理反应的肿瘤患者<sup>[18]</sup>。因此,新辅助治疗虽然在其他胃肠道进展期肿瘤中得到肯定和推广,但在进展期胆囊癌患者中的临床疗效及安全性还需进一步的循证医学论证<sup>[19-20]</sup>。

本研究新辅助治疗后临床获益率为 73%,仅 36% 患者行手术切除,其中 96% 都行 R0 切除。其中 ENGINEER 等<sup>[10]</sup>的研究结果显示,所有患者的 5 年生存率为 24%,而 R0 切除的患者则达到 47%,预后得到极大改善。本研究结果与 HAKEEM 等<sup>[21]</sup>的进展期胆囊癌新辅助治疗 meta 分析结果临床缓解率为 66.6%、手术切除率为 40.0%、R0 切除率为 92.5% 相近。虽然通过化疗、放疗杀死部分肿瘤细胞,使得大部分患者肿瘤体积缩小达到降期目的,但最终能行手术患者比例仍较低,唯有行手术的患者能得到较高的 R0 切除率<sup>[22]</sup>。有研究结果显示,进展期胆囊癌无新辅助治疗的情况下,直接行手术治疗,R0 切除率可达 61.3%,R0 切除患者 5 年生存率为 52.0%<sup>[23]</sup>。另有研究对 338 例进展期胆囊癌患者行回顾性分析,结果显示手术切除率为 39.6%,其中 R0 切除率为 86.6%,R0 切除患者的总生存率高于非 R0 切除患者(1、3、5 年生存率:59.0%、47.3%、44.3% *vs.* 12.7%、8.3%、7.7%, $P<0.001$ )<sup>[24]</sup>。可见进展期胆囊癌行新辅助治疗与直接手术比较,手术切除率与 R0 切除率相近。然而,多项研究表明新辅助治疗可以提高不可切除的进展期胆囊癌患者手术切除率<sup>[25-26]</sup>。这可能是新辅助治疗方式及具体方案差异引起的。因此,虽然新辅助治疗对提高进展期胆囊癌手术切除率及 R0 切除率方面的作用还未得到确切的证据支持,但是能够使大部分进展期胆囊癌患者转化降期,能够改善区域淋巴结转移与邻近器官的侵犯,使 R0 切除患者总生存期明显提高。

该研究中 3 项研究合并后手术并发症发生率为 17%,其中胆漏患者最多,其次为术后出血,1 项研究<sup>[11]</sup>中有 1 例患者术后围手术期因胆汁性腹膜炎病情加重死亡。其余患者虽然术后并发症发生率较高,但通过积极的术后干预治疗后均治愈,表明进展期胆囊癌新辅助治疗后手术安全性较好。新辅助治疗后手术组与非手术组的亚组分析中,总生存期 MD 为 29.51 个月。周涛<sup>[27]</sup>的研究结果总生存期 MD 为 34.22 个月。新辅助治疗后手术组生存期明显高于非手术组,提示新辅助治疗后手术患者生存获益明显。TRAN 等<sup>[28]</sup>研究结果显示,对淋巴结转移的胆囊癌患者,手术后辅助治疗能显著提高生存期,手术治疗后无论是否行辅助治疗,患者的死亡风险均比非手术

治疗组低。另 1 项研究结果显示,胆囊癌术后辅助治疗可以改善淋巴结转移、切缘阳性及进展期肿瘤患者的总体生存期<sup>[29]</sup>。因此,新辅助治疗可能通过类似效应的作用使进展期胆囊癌转化降期,降低手术患者死亡风险,提高手术后胆囊癌患者生存期。

本研究存在一定局限性:纳入各项临床实验多为单臂资料分析,并且其纳入研究人种、疾病临床分期、化疗方案、各研究中心手术技术及手术方案、肿瘤可切判断标准不尽相同。研究表明切缘阳性、淋巴结远处转移、病理分化差、存在腹水都是胆囊癌术后不良预后的危险因素<sup>[24]</sup>。因此,今后应开展多中心、更大样本、更高质量的前瞻性随机对照实验来探讨新辅助治疗在进展期胆囊癌中的临床疗效及安全性研究。

综上所述,本研究表明进展期胆囊癌新辅助治疗后手术切除的患者生存获益明显,且安全性良好。

参考文献

[1] MISRA S, CHATURVEDI A, MISRA N C, et al. Carcinoma of the gallbladder[J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(3): 167-176.

[2] 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.

[3] 刘辰, 姜小清. 胆囊癌的综合治疗[J]. *肝胆外科杂志*, 2018, 26(6): 405-407.

[4] AZIZI A A, LAMARCA A, VALLE J W. Systemic therapy of gallbladder cancer: review of first line, maintenance, neoadjuvant and second line therapy specific to gallbladder cancer[J]. *Chin Clin Oncol*, 2019, 8(4): 43.

[5] BEKHOR E Y, SULLIVAN B, SOLOMON D, et al. The important role of adjuvant treatment in advanced gallbladder cancer[J]. *HPB*, 2019, 21: S103.

[6] MANEKELLER S, KALFF J C. Treatment approach for gall bladder and extrahepatic bile duct cancer[J]. *Chirurg*, 2018, 89(11): 880-886.

[7] AGRAWAL S, MOHAN L, MOURYA C, et al. Radiological downstaging with neoadjuvant therapy in unresectable gall bladder cancer cases[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(4): 2137-2140.

[8] CREASY J M, GOLDMAN D A, DUDEJA V, et al. Systemic chemo-therapy combined with resection for locally advanced gallbladder carcinoma: surgical and survival outcomes[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224(5): 906-916.

[9] DE ARETXABALA X, LOSADA H, MORA J, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy in gall-

- bladder cancer[J]. *Rev Med Chil*, 2004, 132(1): 51-57.
- [10] ENGINEER R, GOEL M, CHOPRA S, et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery for locally advanced gallbladder cancers: a new paradigm[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(9): 3009-3015.
- [11] PATKAR S, CHAUDHARI V, OSTWAL V, et al. Outcome of neoadjuvant chemotherapy in "locally advanced/borderline resectable" gallbladder cancer: the need to define indications[J]. *HPB(Oxford)*, 2018, 20: S213.
- [12] SIROHI B, MITRA A, JAGANNATH P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gallbladder cancer[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(10): 1501-1509.
- [13] HUNDAL R, SHAFFEREA E A. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 99-109.
- [14] HICKMAN L, CONTRERAS C. Gallbladder cancer: diagnosis, surgical management, and adjuvant therapies[J]. *Surg Clin North Am*, 2019, 99(2): 337-355.
- [15] SAHU A, OSTWAL V, PATKAR S, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gallbladder cancer: a retrospective tertiary care centre experience[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: x71.
- [16] BHORIWAL S, SULTANIA M, KUMAR S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable carcinoma gall bladder: Our experience[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: i100.
- [17] GLAZER E S, LIU P, ABDALLA E K, et al. Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(9): 1666-1671.
- [18] KARAGIANNIS G S, CONDEELIS J S, OKTAY M H. Chemotherapy-induced metastasis: molecular mechanisms, clinical manifestations, therapeutic interventions [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4567-4576.
- [19] TURGEON M K, MAITHEL S K. Cholangiocarcinoma: a site-specific update on the current state of surgical management and multi-modality therapy[J]. *Chin Clin Oncol*, 2019, 9(1): 4.
- [20] CREASY J M, GOLDMAN D A, GONEN M, et al. Evolution of surgical management of gallbladder carcinoma and impact on outcome: results from two decades at a single-institution [J]. *HPB*, 2019, 21(11): 1541-1551.
- [21] HAKEEM A R, PAPOULAS M, MENON K V. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer-a systematic review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(2): 83-91.
- [22] SELVAKUMAR V P, ZAIDI S, PANDE P, et al. Resection after neoadjuvant chemotherapy in advanced carcinoma of the gallbladder: a retrospective study[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2015, 6(1): 16-19.
- [23] HIGUCHI R, OTA T, ARAIDA T, et al. Surgical approaches to advanced gallbladder cancer: a 40-year single-institution study of prognostic factors and resectability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13): 4308-4316.
- [24] CHEN C, GENG Z, SHEN H, et al. Long-Term outcomes and prognostic factors in advanced gallbladder cancer: focus on the advanced T stage[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e166361.
- [25] UEDA N, FUJII Y, MIURA S, et al. Radical resection of cT3a gallbladder cancer after neoadjuvant chemotherapy-a case report[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43(12): 1597-1599.
- [26] SELVAKUMAR V P, ZAIDI S, PANDE P, et al. Resection after neoadjuvant chemotherapy in advanced carcinoma of the gallbladder: a retrospective study[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2015, 6(1): 16-19.
- [27] 周涛. 新辅助治疗对局部晚期胆囊癌疗效的 meta 分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [28] TRAN C H, ZHANG Q, SADA Y H, et al. The role of surgery and adjuvant therapy in lymph node-positive cancers of the gallbladder and intrahepatic bile ducts[J]. *Cancer*, 2018, 124(1): 74-83.
- [29] MANTEROLA C, DUQUE G, GRANDE L, et al. A systematic review of the effectiveness of adjuvant therapy for patients with gallbladder cancer[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(11): 1427-1435.