

# 胆囊癌淋巴结状态精准评估策略\*

李起 陈晨 耿智敏

(西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 陕西 西安 710061)

**【摘要】** 淋巴结转移是胆囊癌(GBC)最常见的转移方式,准确的淋巴结状态评估对于 GBC 患者预后评估、治疗方案选择及手术切除范围等均具有重要的指导意义。目前对于 GBC 淋巴结状态评估仍存在较多问题与争议。本文从术前、术中及术后三个方面,结合近年来快速发展的人工智能及影像组学技术对 GBC 淋巴结状态评估现状及存在问题作一述评。

**【关键词】** 胆囊癌;淋巴结状态;机器学习;影像组学;精准评估

**【中图分类号】** R735.8 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.001

## Strategies for accurate assessment of lymph node status in gallbladder carcinoma

LI Qi, CHEN Chen, GENG Zhimin

(Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xian Jiaotong University, Xian 710061, China)

**【Abstract】** Lymph node metastasis is the most common pattern of metastasis in gallbladder carcinoma (GBC), and accurate assessment of lymph node status is an important guide in prognosis assessment, choosing treatment options and the extent of surgical resection among GBC patients. Currently, there still exist many problems and controversies in the assessment of lymph node status among GBC patients. The article summarized the current status and problems for assessment of lymph node status in GBC from three aspects of preoperative, intra-operative and postoperative by combing with the rapid development of artificial intelligence and radiomics technologies in recent years.

**【Key words】** Gallbladder carcinoma; Lymph node status; Machine learning; Radiomics; Accurate assessment

胆囊癌(Gallbladder carcinoma, GBC)是胆道系统最常见的恶性肿瘤,发病率居消化道恶性肿瘤第六位,具有恶性程度高、侵袭性强、易局部浸润及发生淋

巴结转移的特征<sup>[1]</sup>。近年来,GBC 发病率在全球范围内呈逐渐上升趋势,中国人群近 30 年的发病率上升了 20%~100%,每年新发病例约为 5.28 万例<sup>[2-3]</sup>。目前,根治性手术切除仍然是 GBC 患者的首选治疗方式<sup>[4]</sup>。然而,即使患者行根治性切除,术后 5 年内的复发转移率也高达 30%~50%,其中淋巴结转移是导致患者术后高复发率的重要原因<sup>[5]</sup>。

淋巴结转移是 GBC 最常见的转移方式,进展期 GBC 的淋巴结转移率高达 62.5%~73%<sup>[6]</sup>,并且随 T 分期增高而增加。淋巴结转移不仅是影响患者预后的独立危险因素,同时亦是决定能否行根治性切除及手术切除范围的关键影响因素<sup>[7-8]</sup>。因此,淋巴结状态精准评估对于 GBC 患者预后评估、治疗方案选择及手术切除范围等均具有重要的指导意义。近年来,随着人工智能技术的快速发展以及外科手术技术的进步,GBC 淋巴结状态评估取得一定进展,但仍存在较多问题及争议。本文就 GBC 淋巴结状态的评估研

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(62076194);陕西省重点研发计划项目(2022SF-606)

**执行编委简介:**耿智敏,教授,博士生导师,西安交通大学第一附属医院肝胆外科副主任、胆道外科主任。中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会常委、中华医学会外科学分会胆道外科学组委员、陕西省医师协会胆胰疾病专业委员会副主任委员、陕西省医学会腔镜外科分会副主任委员、陕西省抗癌协会肝胆胰肿瘤分会副主任委员。担任《中国普通外科杂志》《西部医学》《岭南现代临床外科杂志》编委,《中华消化外科杂志》通讯编委,Frontiers In Oncology, Chinese Medical Journal,《中华外科杂志》《中华消化外科杂志》《西安交通大学医学版》等杂志审稿专家。先后主持国家自然科学基金 3 项,陕西省重点研发计划项目 2 项,陕西省科技攻关项目 2 项,近五年发表文章 80 余篇,其中 SCI 收录 20 余篇。E-mail: gengzhimin@mail.xjtu.edu.cn

**引用本文:**李起,陈晨,耿智敏.胆囊癌淋巴结状态精准评估策略[J].西部医学,2023,35(7):937-942. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.001

究现状作一梳理分析,旨在提高 GBC 淋巴结状态的精准评估水平。

## 1 GBC 淋巴结转移途径及分站

GBC 淋巴结转移途径、分站是淋巴结状态评估的基础,也是患者 N 分期及指导手术方式/范围的理论基础。目前认为,GBC 淋巴结回流主要通过以下三条路径:最常见为右侧途径沿 No. 12b(胆总管旁)组淋巴结至 No. 13a(胰头后上方)或 No. 12p(门静脉后)组淋巴结汇合后回流至 No. 16(腹主动脉旁)组淋巴结,此途径最恒定,见于 95% 的患者;其次,左侧途径见于 50% 的患者,经肝十二指肠韧带左缘至 No. 13a(胰头后上方)组淋巴结,回流至 No. 16(腹主动脉旁)组淋巴结;接近 20% 的患者为肝门路径,直接经 No. 12h(肝门部)组淋巴结汇合后回流至 No. 16(腹主动脉旁)组淋巴结<sup>[9]</sup>。

参考胆囊的淋巴回流途径,国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)将与 GBC 转移有关的淋巴结分为两站:No. 12c(胆囊颈部)及 No. 12b(胆总管旁)淋巴结为第 1 站(N1),其余淋巴结为第 2 站(N2)。日本胆道外科协会(Japanese Society of Biliary Surgery, JSBS)则将淋巴结分为 3 站:第一站为 No. 12c(胆囊颈部)组、No. 12b(胆总管旁)组淋巴结;第二站为 No. 12p(门静脉后)组、No. 8(肝总动脉)组、No. 12a(肝固有动脉)组、No. 13a(胰头后上方)组、No. 12h(肝门部)组淋巴结,第一站及第二站组淋巴结为区域淋巴结;第三站 No. 9(腹腔动脉)、No. 13b 及 No. 17~18(胰头周围)、No. 14(肠系膜上动脉周围)、No. 16(腹主动脉旁)组淋巴结定义为远处淋巴结。我国《胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版)》<sup>[1]</sup>采用日本胆道外科协会对 GBC 淋巴结分站。不同国家的淋巴结分站反映了其对于区域性和远处淋巴结转移范围的认识差异,其合理性和准确性有待进一步对比研究,从而为淋巴结状态评估及术中淋巴结清扫范围提供指导。

## 2 GBC 淋巴结状态的术前精准评估

2.1 术前常规影像评估 术前准确的淋巴结状态评估对于 GBC 患者预后评估、术中淋巴结清扫范围以及治疗方案的选择至关重要。目前,临床上对于 GBC 淋巴结状态的术前评估主要依据超声、CT、MRI、EUS 及 PET-CT 等传统影像学诊断方式。常规影像学诊断主要依据淋巴结的形态及强化特征分析,以淋巴结直径大小、形态及强化特点来判断是否发生转移,存在灵敏度较低且易受影像医师诊断能力的影响等缺陷,对淋巴结转移诊断的敏感性仅为 28%~54%<sup>[10-11]</sup>。尽管 PET-CT 对淋巴结转移的诊断准确

性相对较高,可以检出最大径 $\leq 1.0$  cm 的转移淋巴结,但其检查费用高昂,临床应用范围受限,并不作为术前淋巴结状态评估的首选手段<sup>[12]</sup>。因此,目前常规的影像学诊断不能提供准确的 GBC N 分期,术前如何准确地评估淋巴结状态已成为目前 GBC 研究的热点及难点问题之一。

2.2 淋巴结转移风险预测模型 为了有效提高 GBC 术前淋巴结状态评估的准确性,改进常规影像评估方法的缺陷,淋巴结转移风险预测模型近年来逐渐受到关注。Yang 等<sup>[13]</sup>基于 T 分期、肿瘤大小及肿瘤分化程度建立了意外胆囊癌(Incidental gallbladder cancer, IGBC)淋巴结转移的列线图预测模型,验证集 AUC 为 0.692,对 IGBC 淋巴结转移显示了一定的预测价值。Huang 等<sup>[14]</sup>基于术前肿瘤标志物及影像诊断淋巴结状态等变量建立了肝内胆管癌淋巴结转移的随机森林预测模型,预测能力优于列线图模型。Yang 等<sup>[15]</sup>基于支持向量机、逻辑回归、梯度提升树、高斯过程分类等不同机器学习算法建立了早期胃癌的淋巴结转移预测模型,表现出良好的预测效能,有望为患者诊疗提供决策支持。以上不同机器学习算法的应用为基于术前临床特征的淋巴结转移风险预测模型的建立提供了方法支撑,亦为 GBC 的术前淋巴结状态评估提供了新的手段,有待进一步的研究深入。

## 2.3 基于影像组学技术的 GBC 淋巴结状态评估

2012 年荷兰学者 Lambin 提出影像组学的概念,通过获取及重建影像图像、分割病灶、提取和选择纹理特征以实现感兴趣区(Region of interest, ROI)空间数据的分析和特征提取,将影像图像转化为可挖掘、预测和分析的特征数据<sup>[16]</sup>。近年来,影像组学通过结合不同机器学习算法等人工智能核心技术建立疾病预测模型,为疾病的精确诊断、个体化治疗提供了更多信息,初步应用于指导临床决策并显示出了一定优势。王学浩院士团队<sup>[17]</sup>首次基于影像组学建立了胆道恶性肿瘤的淋巴结转移风险预测模型,影像组学模型、临床列线图模型及术前影像在训练集及测试集对淋巴结转移诊断的 AUC 分别为 0.81、0.72、0.64,0.80、0.73、0.63;初步显示了影像组学的优势,但该研究未将 GBC 独立纳入分析且样本量较小。严盛教授团队<sup>[18]</sup>基于增强 CT 门静脉期图像通过 LASSO 回归降维后建立临床-影像组学模型预测 GBC 淋巴结转移风险,训练集及测试集的 AUC 分别为 0.851 和 0.819,预测能力虽有所提高但未考虑动脉期影像特征。笔者研究团队基于 CEA、CA-125、影像 T 分期、影像淋巴结状态等 4 项影响 GBC 淋巴结转移的独立

危险因素建立了列线图预测模型,训练集和测试集的 Harrell 一致性指数(C-index)分别为 0.769、0.730;同时筛选出动脉期和静脉期影像组学中 10 个最重要的特征,结果表明动脉期影像特征对于淋巴结转移评估较静脉期更为重要,并基于筛选特征建立影像组学模型,模型训练集和测试集的 AUC 分别为 0.753、0.761<sup>[19]</sup>。从目前的研究来看,术前影像组学预测 GBC 淋巴结状态可有效弥补传统影像诊断依靠人眼识别征象和经验判断的不足,较传统影像手段显示出了较大优势,具有一定的临床应用价值。

由于胆囊是一个空腔脏器,相较于其他实体恶性肿瘤,空腔脏器肿瘤往往形态不规则且轮廓较难界定,同时 ROI 的分割易受胆汁、胆囊结石等影响,图像分割及影像组学标签提取更为复杂,因此如何提高 GBC 图像 ROI 分割的效能及准确性就成为 GBC 影像组学研究的难点及瓶颈问题。近年来,深度学习已广泛应用于肿瘤相关研究,但在胆道恶性肿瘤的相关报道较少,亟需开展进一步研究。在 GBC 的肿瘤病灶分割方面,刘颖斌教授团队<sup>[20]</sup>通过 Mask R-CNN 算法构建了病灶的识别及分割模型,实现了 GBC 的自动识别,显示出用于 GBC 辅助诊断的可行性。笔者团队亦基于深度学习 nnU-Net 的语义分割算法构建 GBC 门静脉期病灶分割模型,其效能良好可满足影像组学的研究需求<sup>[21]</sup>。Bian 等<sup>[22]</sup>基于深度学习算法 3D nnUNet 对胰腺导管腺癌区域淋巴结进行自动分割以实现淋巴结状态的精准评估。因此,人工智能技术的发展为 GBC 术前淋巴结状态的精准评估提供了更多可能。

### 3 GBC 淋巴结状态的术中精准评估

3.1 术中淋巴结状态评估 GBC 术中主要依据探查情况、快速病理及淋巴结示踪技术评估,为 GBC 淋巴结清扫范围及数量提供参考。由于不同 GBC 患者淋巴结转移引流途径的差异以及术中快速冰冻病理检查的局限,导致术中难以准确地评估淋巴结转移位置、阳性淋巴结数目(Number of metastatic lymph nodes, NMLN)以及阳性淋巴结比率(Lymph nodes ratio, LNR)等。因此,术中如何准确地评估淋巴结转移的途径及范围,能够清晰显示转移淋巴结并与周围组织予以区分,从而辅助术中淋巴结清扫以实现根治性切除,具有重要的临床意义。近年来,淋巴结示踪技术已应用于 GBC 术中,通过注射淋巴示踪剂以实现肿瘤区域引流淋巴结的活体染色,以指导术者术中确定手术切除及淋巴结清扫范围,从而有助于避免不必要的组织损伤、减少出血量、缩短手术时间以及降低手术并发症的发生。

临床上目前常用的淋巴示踪剂包括亚甲蓝、纳米活性炭及吲哚菁绿(Indocyanine green, ICG)等。纳米碳是一种具有高度的淋巴系统趋向性示踪剂,研究显示纳米碳淋巴结示踪技术能够提高 GBC 患者总体及阳性淋巴结的清扫数目,指导精准手术操作以及改善患者总体生存期<sup>[23]</sup>。Chiba 等<sup>[24]</sup>通过对 T2 GBC 患者注射 ICG,结果显示术中成像有助于根治切除术,可为该分期患者术中手术切除提供参考。此外有研究发现采用 ICG 成像技术导航机器人的 GBC 根治术,在肝外胆管周围淋巴廓清亦具有优势<sup>[25]</sup>。尽管淋巴结示踪技术在 GBC 淋巴结清扫中已得到初步应用,但研究报道相对较少且样本量较小,有待大样本、前瞻性研究进一步证实其对淋巴结清扫及预后改善价值。

3.2 淋巴结清扫数目与范围 淋巴结清扫是 GBC 手术治疗的重要组成部分,清扫足够数目的淋巴结不仅有助于肿瘤根治性切除、降低术后复发风险,而且可为 GBC 术后准确分期及辅助治疗的选择提供参考<sup>[26]</sup>。但另一方面,盲目增加淋巴结清扫数目可能增加组织损伤及并发症风险,且并不一定有助于改善患者预后<sup>[27]</sup>。因此,淋巴结清扫数目及范围一直是 GBC 研究领域的焦点问题。目前,关于最佳淋巴结清扫数目仍存在争议,多数研究结果建议清扫至少 6 枚淋巴结以提高分期的准确性及改善预后<sup>[28-29]</sup>。美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 8 版指南亦指出尚无广泛认可的满足 GBC 准确分期的需要的最小必要淋巴结清扫数目,推荐至少清扫 6 枚淋巴结,然而“至少 6 枚”对预后评估的价值仍需进一步探讨<sup>[30]</sup>。Tsilimigras 等<sup>[30]</sup>通过分析美国国立肿瘤数据库中 6531 例 GBC 患者发现,所有患者中位淋巴结清扫数目为 2 枚,通过机器学习算法分析清扫 4~7 枚淋巴结患者预后最佳。笔者团队通过一项纳入 401 例患者的国内多中心研究发现,淋巴结清扫数目为 12~15 枚组患者预后明显优于 1~11 枚组及 ≥16 枚组;通过对不同 T 分期患者分析后发现,对 T1b 期患者淋巴结清扫数目为 1~7 枚预后优于 ≥8 枚组;T2 期患者淋巴结清扫数目为 ≥7 枚预后优于 1~6 枚组;对于 T3 及 T4 进展期患者淋巴结清扫数目为 12~15 枚预后明显优于 1~11 枚及 ≥16 枚组<sup>[31]</sup>。目前术中淋巴结清扫数目仍需开展进一步研究,以实现 GBC 精准分期及有效改善不同 T 分期患者预后。

关于术中淋巴结清扫的范围亦存在一定争议。目前,对于 T1a 期患者可仅行胆囊切除术,并无证据证明行淋巴结清扫可改善患者预后。《胆囊癌诊断及治疗指南(2019 版)》<sup>[1]</sup>推荐对 T1b 及以上分期 GBC

行区域淋巴结清扫术。最近, Ren 等<sup>[32]</sup>分析国内 24 家中心数据后建议对 T1b 患者行淋巴结清扫术, 与指南推荐结果一致。Tran 等<sup>[33]</sup>分析发现对于 N0 期患者行扩大淋巴结清扫可改善患者预后, 近期 Wu 等<sup>[34]</sup>证实其研究结果。《胆囊癌诊断及治疗指南(2015 版)》<sup>[35]</sup>中, 建议对于 N1 期患者应行 13a(胰头后上方)组淋巴结活检, 若为阴性行区域淋巴结清扫, 若为阳性行扩大淋巴结清扫。但笔者团队既往研究发现<sup>[36]</sup>, N1 期患者行 D2 淋巴结清扫术虽未改善预后, 但可提高术后 N 分期的准确性, 建议根治性切除的患者均行 D2 淋巴结清扫术。对于 N2 期患者, Nishio 等<sup>[37]</sup>和 Regimbeau 等<sup>[38]</sup>研究证实根治性切除可改善其预后, 即使已转移至 16 组(腹主动脉旁)淋巴结。然而, 由于 TNM 分期中 N 分期的变化, 对于淋巴结清扫范围亦发生变化。2019 版指南<sup>[1]</sup>中指出, 16 组淋巴结状态可用于评估有无远处淋巴结转移, 当术中病理活检提示 16 组淋巴结阳性时应放弃手术治疗, 扩大淋巴结清扫并不能改善患者预后。

#### 4 GBC 淋巴结状态的术后精准评估

4.1 N 分期的变化 GBC 术后淋巴结状态的评估主要依据术中清扫的淋巴结进行病理诊断和分子检测, 病理学检查报告应详细描述手术清扫的各组淋巴结数目及阳性淋巴结数目, 以提供最终的 N 分期。既往 AJCC 第 7 版 TNM 分期依据阳性淋巴结解剖学位置对患者淋巴结状态进行评估, 该评估方式依赖于淋巴结清扫的范围, 而忽略了阳性淋巴结数量。多项研究证明, 阳性淋巴结数目是患者预后的独立危险因素<sup>[39-40]</sup>。基于此, AJCC 第 8 版 TNM 分期将原先按淋巴结转移部位划分 N 分期改为按阳性淋巴结数目进行划分, N1 定义为 1~3 枚淋巴结发生转移, N2 定义为  $\geq 4$  枚淋巴结转移<sup>[41]</sup>。

4.2 淋巴结状态评估 指标除阳性淋巴结位置及 NMLN 用于预后评估外, LNR、阳性淋巴结对数发生比(Log odds of metastatic lymph nodes, LODDS)及淋巴结分期评分(Nodal staging score, NSS)等亦用于淋巴结状态评估, 其中  $LNR = NMLN / \text{清扫淋巴结总数目}$ ,  $LODDS = \text{Log}(NMLN + 0.5) / (\text{清扫淋巴结总数目} - NMLN + 0.5)$ , NSS 计算方式参考相关文献<sup>[42]</sup>。为了有效避免清扫淋巴结数目过少引起的阳性淋巴结数目对淋巴结分期产生的偏倚, Negi 等<sup>[28]</sup>首次提出 LNR 的概念, 并证实 LNR 为预后的独立危险因素, 随后 Liu 等<sup>[29]</sup>及 Birnbaum 等<sup>[43]</sup>证实了 LNR 的预后评估价值。因此, 对于淋巴结清扫数目  $< 6$  枚的患者, LNR 具有一定的预后评估价值且优于第 8 版 TNM 分期<sup>[44]</sup>。然而, 笔者团队分析发现 LNR 虽可

用于预后评估, 但并非预后的独立危险因素<sup>[45]</sup>。目前, LNR 仍存在一定局限性, 如缺乏区分相同 LNR 但具有不同阳性淋巴结数及清扫淋巴结总数患者的能力, 以及由于淋巴结清扫范围的不同可能导致阳性淋巴结数目较少的患者具有较高的 LNR 水平等, 从而限制了其对预后的评估价值<sup>[45]</sup>。

LODDS 用于 GBC 预后评估最早由 Amini 等<sup>[46]</sup>提出, LODDS 对预后的评估能力优于 TNM 分期, 尤其是对于清扫淋巴结数目  $\geq 4$  枚者。Xiao 等<sup>[47]</sup>基于 SEER 数据库分析 LODDS 在 GBC 术后预后的预测价值, 结果发现 LODDS 是患者预后的独立危险因素, 对于淋巴结状态的评估准确性最佳。随后 Li 等<sup>[48]</sup>和 Yuan 等<sup>[49]</sup>亦证实 LODDS 是  $> 45$  岁及 T3、T4 期 GBC 患者预后的独立危险因素。Lee 等<sup>[50]</sup>进一步评估不同淋巴结分期指标对不同淋巴结清扫数目的预后预测价值, 结果发现 LODDS 对于淋巴结清扫数目  $\geq 6$  枚的患者预后评估能力最佳。然而, 近期一项研究发现, 基于 SEER 数据库分析 LNR 及 LODDS 并未提高对于 GBC 的 5 年生存率预测能力<sup>[51]</sup>。笔者认为, LODDS 用于临床的主要局限在于不同研究 LODDS 分期截点的差异, 导致其临床应用受限, 且对于淋巴结清扫总数更多时可能不适合指导临床。

笔者团队通过比较阳性淋巴结位置、NMLN、LNR 以及 LODDS 等不同淋巴结转移分期指标对 GBC 预后评估价值, 结果显示 NMLN 对于预测行根治性切除术的 GBC 患者预后更准确<sup>[45, 52]</sup>。因此, 尽管 NMLN 仍存在一定不足, 但其受医疗技术水平差异影响较小, 目前是更具临床实用价值的淋巴结转移分期标准。此外, Huang 等<sup>[53]</sup>通过对 pT1~pT2 期 GBC 建立 NSS 可有助于病理评估为淋巴结阴性患者真实状态下为淋巴结阴性的概率, 可对 N 分期进行有效补充, 从而为淋巴结状态精准评估提供新的手段。

4.3 术后淋巴结状态评估的意义 术后淋巴结状态评估有助于 GBC 患者预后评估以及高危复发患者识别, 亦可作为患者是否从术后辅助化疗中获益的客观指标。一项研究纳入 42917 例胆道肿瘤接受术后辅助化疗的患者, 结果发现术后辅助化疗对于淋巴结转移的患者可明显改善患者术后生存<sup>[54]</sup>。Mcnamara 等<sup>[55]</sup>研究发现, 术后辅助放疗对淋巴结转移患者的疗效优于无淋巴结转移者。一项纳入 9364 例 GBC 术后接受辅助放疗的荟萃分析表明, 辅助放疗可降低术后复发率及死亡率, 尤其是淋巴结转移者可明显获益<sup>[56]</sup>。Wang 等<sup>[57]</sup>研究发现术后使用联合放化疗对淋巴结转移者获益明显优于单纯化疗者。综合目前研究, 术后辅助治疗可以改善 GBC 淋巴结转移者的

预后,建议淋巴结转移患者接受辅助治疗。

## 5 小结与展望

GBC 淋巴结状态评估包括术前、术中及术后评估三个阶段,术前主要依靠影像学诊断,术中主要依据探查情况、快速病理及淋巴结示踪技术评估,术后主要依靠病理诊断及分子检测,从而为预后评估、N 分期及治疗方式选择提供指导,其中术前评估最为重要,也最具有挑战性。近年来,随着人工智能的发展、淋巴结示踪技术的发展以及分子诊断技术的突破,为 GBC 淋巴结状态精准评估提供了更多的可能。未来,术前精准评估区域淋巴结状态、术中应用示踪剂规划淋巴结清扫范围、术后合理的淋巴结分期及精准分子诊断相结合,有望提高 GBC 个体化诊疗水平,最终改善 GBC 患者预后。

## 【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.
- [2] ARE C, AHMAD H, RAVIPATI A, *et al.* Global epidemiological trends and variations in the burden of gallbladder cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(5): 580-590.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] 刘颖斌,陈炜.胆囊癌临床治疗的现状与展望[J].中华消化外科杂志,2023,22(1): 81-88.
- [5] XIANG F, LIANG X, YANG L, *et al.* Contrast-enhanced CT radiomics for prediction of recurrence-free survival in gallbladder carcinoma after surgical resection [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(10): 7087-7097.
- [6] KIM W S, CHOI D W, YOU D D, *et al.* Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the efficacy of adjuvant therapy after radical resection for gallbladder carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(4): 679-687.
- [7] ALOIA T A, JÁRUFÉ N, JAVLE M, *et al.* Gallbladder cancer: expert consensus statement [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8): 681-690.
- [8] 陈晨,张东,王林,等.原发性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(2):128-134.
- [9] UESAKA K, YASUI K, MORIMOTO T, *et al.* Visualization of routes of lymphatic drainage of the gallbladder with a carbon particle suspension [J]. *J Am Coll Surg*, 1996, 183(4): 345-350.
- [10] RIZVI S, KHAN S A, HALLEMEIER C L, *et al.* Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 95-111.
- [11] RAZUMILAVA N, GORES G J. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2168-2179.
- [12] FLORIO A A, FERLAY J, ZNAOR A, *et al.* Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012[J]. *Cancer*, 2020, 126(11): 2666-2678.
- [13] YANG Y, TU Z, CAI H, *et al.* A predictive nomogram for lymph node metastasis of incidental gallbladder cancer: a SEER population-based study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 828.
- [14] HUANG T, LIU H, LIN Z, *et al.* Preoperative prediction of intrahepatic cholangiocarcinoma lymph node metastasis by means of machine learning: a multicenter study in China [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 931.
- [15] YANG T, MARTINEZ-USEROS J, LIU J, *et al.* A retrospective analysis based on multiple machine learning models to predict lymph node metastasis in early gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023110.
- [16] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, *et al.* Radiomics; extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [17] JI G W, ZHANG Y D, ZHANG H, *et al.* Biliary tract cancer at CT: a radiomics-based model to predict lymph node metastasis and survival outcomes[J]. *Radiology*, 2019, 290(1): 90-98.
- [18] LIU X, LIANG X, RUAN L, *et al.* A clinical-radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in gallbladder cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 633852.
- [19] 李起,金哲川,张东,等.基于双期增强 CT 检查影像学胆囊癌淋巴结转移预测模型构建及其应用价值[J].中华消化外科杂志,2022,21(7):931-940.
- [20] 尹梓名,孙大运,翁昊,等.基于深度神经网络 Mask R-CNN 胆囊癌辅助识别系统临床应用价值研究[J].中国实用外科杂志,2021,41(3): 310-314.
- [21] 金哲川,李起,张东,等.基于 nnU-Net 的临床影像学模型对胆囊癌预后的预测价值[J].中华消化外科杂志,2022,21(5): 656-664.
- [22] BIAN Y, ZHENG Z, FANG X, *et al.* Artificial intelligence to predict lymph node metastasis at CT in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Radiology*, 2023, 306(1): 160-169.
- [23] 穆森茂,王连才,李德宇,等.纳米碳淋巴结示踪技术在胆囊癌根治术中应用价值的前瞻性研究[J].中华消化外科杂志,2018,17(3):237-243.
- [24] CHIBA N, SHIMAZU M, OCHIAI S, *et al.* Resection of hepatic lesions perfused by the cholecystic vein using indocyanine green navigation in patients with cT2 gallbladder cancer [J]. *World J Surg*, 2019, 43(2): 608-614.
- [25] AHMAD A. Use of indocyanine green (ICG) augmented near-infrared fluorescence imaging in robotic radical resection of gallbladder adenocarcinomas [J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(6): 2490-2494.
- [26] PICCOLO G, DI VITA M, CAVALLARO A, *et al.* Lymph node evaluation in gallbladder cancer: which role in the prognostic and therapeutic aspects. update of the literature[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(2 Suppl): 47-53.
- [27] TSUKADA K, ABE H, BANDO T, *et al.* Significance of aggressive lymph node dissection in advanced gallbladder carcinoma [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 2002, 103(8): 553-556.
- [28] NEGI S S, SINGH A, CHAUDHARY A. Lymph nodal in-

- volvement as prognostic factor in gallbladder cancer: location, count or ratio? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15 (6): 1017-1025.
- [29] LIU G J, LI X H, CHEN Y X, *et al.* Radical lymph node dissection and assessment: Impact on gallbladder cancer prognosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(31): 5150-5158.
- [30] TSILIMIGRAS D I, HYER J M, PAREDES A Z, *et al.* The optimal number of lymph nodes to evaluate among patients undergoing surgery for gallbladder cancer: correlating the number of nodes removed with survival in 6531 patients [J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(8): 1099-1107.
- [31] 张瑞, 吴予涵, 张东, 等. 胆囊癌根治术中淋巴结清扫数目与预后关系的多中心临床研究 [J]. *中华外科杂志*, 2020, 58 (4): 303-309.
- [32] REN T, LI Y S, DANG X Y, *et al.* Prognostic significance of regional lymphadenectomy in T1b gallbladder cancer: results from 24 hospitals in China [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2021, 13(2): 176-186.
- [33] TRAN T B, NISSEN N N. Surgery for gallbladder cancer in the US: a need for greater lymph node clearance [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(5): 452-458.
- [34] WU B, SHEN Y, CHEN X, *et al.* Effect of lymphadenectomy on the prognosis for N0 gallbladder carcinoma patients: a study based on SEER database [J]. *Cancer Med*, 2021, 10 (20): 7136-7143.
- [35] 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 胆囊癌诊断和治疗指南 (2015 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(11): 881-890.
- [36] 陈晨, 王林, 耿智敏, 等. 胆囊癌的淋巴转移特征及手术策略 [J]. *西部医学*, 2016, 28(7): 917-924.
- [37] NISHIO H, NAGINO M, EBATA T, *et al.* Aggressive surgery for stage IV gallbladder carcinoma; what are the contraindications? [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007, 14(4): 351-357.
- [38] REGIMBEAU J M, FUKS D, BACHELLIER P, *et al.* Prognostic value of jaundice in patients with gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37 (6): 505-512.
- [39] ENDO I, SHIMADA H, TANABE M, *et al.* Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gallbladder cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(7): 999-1007.
- [40] SHIRAI Y, SAKATA J, WAKAI T, *et al.* Assessment of lymph node status in gallbladder cancer: location, number, or ratio of positive nodes [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 87.
- [41] 汤朝晖, 田孝东, 魏妙艳, 等. 美国癌症联合委员会胆道恶性肿瘤分期系统 (第 8 版) 更新解读 [J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37 (3): 248-254.
- [42] GÖNEN M, SCHRAG D, WEISER M R. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6166-6171.
- [43] BIRNBAUM D J, VIGANÒ L, RUSSOLILLO N, *et al.* 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 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3): 811-818.
- [44] LI J, SUN Y, ZHAO B, *et al.* Lymph node ratio-based staging system for gallbladder cancer with fewer than six lymph nodes examined [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 542005.
- [45] 陈晨, 刘德春, 张震, 等. 不同淋巴结转移分期标准预测进展期胆囊癌预后的应用价值 [J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17 (3): 244-251.
- [46] AMINI N, SPOLVERATO G, KIM Y, *et al.* Lymph node status after resection for gallbladder adenocarcinoma: prognostic implications of different nodal staging/scoring systems [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(3): 299-305.
- [47] XIAO Z, SHI Z, HU L, *et al.* A new nomogram from the SEER database for predicting the prognosis of gallbladder cancer patients after surgery [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(23): 738.
- [48] LI P, SONG L. Prognostic evaluation for patients over 45 years old with gallbladder adenocarcinoma resection: a SEER-based nomogram analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6370946.
- [49] YUAN C, TAO Q, WANG J, *et al.* Nomogram based on log odds of positive lymph nodes predicting cancer-specific survival in patients with T3 and T4 gallbladder cancer after radical resection [J]. *Front Surg*, 2021, 8: 675661.
- [50] LEE W, JEONG C Y, KIM Y H, *et al.* Validation of the prognostic performance in various nodal staging systems for gallbladder cancer: results of a multicenter study [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2019, 404(5): 581-588.
- [51] MAEGAWA F B, ASHOURI Y, HAMIDI M, *et al.* Gallbladder cancer surgery in the United States: lymphadenectomy trends and impact on survival [J]. *J Surg Res*, 2021, 258: 54-63.
- [52] CHEN C, RUI Z, YUHAN W, *et al.* Optimal lymph node staging system in evaluating prognosis of gallbladder carcinoma: a multi-institutional study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(13): 8142-8151.
- [53] HUANG X T, HUANG C S, LI J H, *et al.* Evaluating the adequacy of nodal status in node-negative gallbladder cancer with T1b-T2 stages: use of nodal staging score [J]. *HPB (Oxford)*, 2021, 23(5): 795-801.
- [54] RANGARAJAN K, SIMMONS G, MANAS D, *et al.* Systemic adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(4 Pt A): 684-693.
- [55] MCNAMARA M G, WALTER T, HORGAN A M, *et al.* Outcome of adjuvant therapy in biliary tract cancers [J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(4): 382-387.
- [56] KIM B H, KWON J, CHIE E K, *et al.* Adjuvant chemoradiotherapy is associated with improved survival for patients with resected gallbladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(1): 255-264.
- [57] WANG S J, LEMIEUX A, KALPATHY-CRAMER J, *et al.* Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35): 4627-4632.

(收稿日期: 2023-03-29; 修回日期: 2023-06-01; 编辑: 刘灵敏)