

# 胆囊息肉恶变相关研究进展

胡晨巍<sup>1,2</sup>, 张伟<sup>1,2</sup>, 常仁安<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南通大学附属医院肝胆胰脾外科, 南通市 226001; <sup>2</sup>南通大学医学院, 南通市 226001

**摘要:** 随着健康体检的普及和影像学技术的发展, 胆囊息肉检出率越来越高。胆囊息肉作为一种常见的胆道疾病, 其恶性变性风险一直是外科领域研究的热点。随着医疗技术的进步和科学研究的深入, 我们对胆囊息肉恶变的认识也在不断更新。胆囊癌是发生于胆囊的恶性肿瘤, 恶性程度高, 预后差。尽管胆囊息肉的总体恶变率较低, 可是一旦演变为胆囊癌, 将对患者的健康造成严重威胁。因此, 深入研究胆囊息肉的恶变对于提高胆囊癌的早期诊断率和改善患者预后具有重要意义。本文将对胆囊息肉的病理类型、恶变危险因素以及监测治疗等方面进行的回顾和归纳, 以期能为临床实践提供参考。

**关键词:** 胆囊息肉, 胆囊息肉样病变, 胆囊癌, 恶变, 危险因素

## Advances in the study of malignant transformation in gallbladder polyps

Chenwei Hu<sup>1,2</sup>, Wei Zhang<sup>1,2</sup>, Renan Chang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China;

<sup>2</sup>Department of Surgery, School of Medicine, Nantong University, Nantong 226001, China

**Abstract:** With the widespread availability of health check-ups and the development of imaging technology, the rate of detection of gallbladder polyps has increased. As a common biliary disease, the risk of malignant transformation of gallbladder polyps has always been a topic of interest in research on surgery. With advances in medical technology and more in-depth scientific research, our understanding of the malignant transformation of gallbladder polyps is constantly being updated. Gallbladder cancer, a malignant tumor developing in the gallbladder, is highly malignant and has a poor prognosis. The overall malignancy rate of gallbladder polyps is low, but once a polyp transforms into gallbladder cancer, it poses a serious threat to the patient's health. Therefore, in-depth research on the malignant transformation of gallbladder polyps is of great significance to improving the early rate of diagnosis of gallbladder cancer and improving the patient's prognosis. This article reviews and summarizes the pathological types of gallbladder polyps, risk factors for malignant transformation, and monitoring and treatment in order to provide a reference for clinical practice.

**Keywords:** gallbladder polyp, polypoid lesion of the gallbladder, gallbladder cancer, malignant transformation, risk factors

### 1. 引言

胆囊息肉 (gallbladder polyp, GP) 又称胆囊息肉样病变 (polypoid lesion of gallbladder), 是指胆囊粘膜向胆囊腔内突出或隆起的病变, 患病率大致在6.3~9.5%之间, 通常在影像学检查中偶然发现, 或在急性胆囊炎、胆绞痛的患者胆囊切除术后发现<sup>(1-3)</sup>。GP大多临床意义不大, 但它潜在的恶性进展能力给临床实践带来挑战。胆囊癌

(gallbladder cancer, GC) 是胆道系统的恶性肿瘤, 发病隐匿, 侵袭性强, 易通过淋巴转移、血行转移或直接侵入肝脏而早期扩散, 因此大多数患者在诊断时已处于晚期, 预后较差<sup>(4,5)</sup>。如果肿瘤穿透浆膜或累及淋巴结, GC患者的5年生存率低于25%; 但是如果癌变局限于粘膜肌层或肌层周围结缔组织, 5年生存率可以分别提高到100%和57~72%<sup>(6)</sup>。尽管大多数GP本质上是良性的, 但尽早发现并处理恶性的或有恶变潜能的GP, 对GC的防治和提高患者的长期生存有重大意义。

### 2. GP主要病理类型

GP可分为真性息肉 (肿瘤性息肉) 和假性息肉 (非肿瘤性息肉) 两大类。前者包括胆囊腺瘤、间叶组织肿瘤、腺癌等, 后者包括胆固醇性息肉、炎性息肉、胆囊腺肌症、增生性息肉等<sup>(7,8)</sup>。此外, 影像学诊断的假阳性结果包

收稿日期: 2023-12-27; 修回日期: 2024-4-3

基金项目: 吴阶平医学基金项目 (编号: 320.6750.2023-10-1);

江苏省政府留学奖学金项目 (苏教办外函 (2019) 134号)

通讯作者/Corresponding author: 常仁安/Renan Chang, E-mail:

cra@ntu.edu.cn

本文编辑: 蔡雨龙

括粘附在胆囊壁上的结石、强回声胆泥和黏膜褶皱<sup>(3)</sup>。

### 2.1. 胆固醇性息肉和炎性息肉

胆固醇性息肉是最常见的病理类型，约占60~90%，与胆固醇代谢紊乱有关，通常是由胆固醇在胆囊黏膜下形成<sup>(9,10)</sup>。胆固醇性息肉不具有恶变潜能，但也有病例在手术前仅发现胆固醇性息肉，术后病理证实其与腺癌共存<sup>(11)</sup>。炎性息肉是胆囊炎症的一种表现形式，约占全部GP的10%，同样不具有恶变潜能，病理特征是炎细胞浸润和纤维化，其形成与继发于慢性炎症的局部上皮细胞增殖有关<sup>(8,9)</sup>。

### 2.2. 胆囊腺肌症

胆囊腺肌症 (gallbladder adenomyomatosis, GADM) 是一种退行性和增生性疾病，发病机制尚不清楚，其特征是黏膜上皮肥大，陷入增厚的肌层的间隙，形成罗-阿窦 (Rokitansky-Aschoff sinuse, RAS)，窦内常形成结石或胆固醇结晶<sup>(12,13)</sup>。目前尚无充分证据证明GADM就是癌前病变，但当GADM继发胆囊结石和胆囊炎时，可能导致异型增生和GC<sup>(14)</sup>。

### 2.3. 胆囊腺瘤

胆囊腺瘤是一种良性肿瘤，由胆囊黏膜上皮细胞增生形成。虽然腺瘤本身是良性的，但其有一定的恶变风险，其直径越大、镜下呈乳头状的数量越多，其恶变的风险就越大<sup>(15)</sup>。目前在胆囊腺瘤-腺癌序列方面仍存在争议。已有研究描述了胆囊腺瘤-腺癌序列是胆囊癌形成的重要途径<sup>(16,17)</sup>。

## 3. GP恶变的危险因素

### 3.1. 年龄

大量研究认为年龄是影响GP恶变的因素之一，不同的研究所采用的年龄阈值也有所不同。Elmasry等回顾了包含5482例GP患者的12项研究后指出，年龄>60岁是增加GP恶变风险的可能危险因素<sup>(18)</sup>。Onda等的多变量分析显示年龄≥65岁是恶性GP的独立预测因子 ( $P=0.005$ , 比值比 (odds ratio, OR) =5.98, 95% CI: 1.73-20.7)<sup>(19)</sup>。

### 3.2. 种族

部分研究表明亚裔或印度裔患者GP恶变的可能性更高。Babu等分析了43项研究的11685例GP指出，亚洲人群中病理表现为恶性的比例为14.1%，而欧洲人群只有6.2%，同时作者建议患有GP的亚洲人群延长检测时间<sup>(20)</sup>。Aldouri等以搜集的71431位患者的胆囊检查异常超声报告为基础，开展有关GP引起风险的多种族研究后发现，有印度种族背景的GP患者中，其恶性GP的比例 (5.5%) 远高于白种人 (0.08%) ( $P<0.001$ )<sup>(21)</sup>。

### 3.3. 大小

大量的研究表明，当GP超过10mm时，其恶性概率显著增加，从22.8%至88%不等<sup>(22)</sup>。Park等在对1558名患者的长期随访中发现，GP≥10mm时的恶性风险是GP<10mm时的24.2倍<sup>(23)</sup>。Bhatt等分析了54项研究的8701例GP发现，84.7%的恶性GP>10mm，15.3%的恶性GP<10mm。他们的进一步分析表明，恶性的概率随着GP大小的增加而显著增加；以大小10mm作为提示手术的分界点，可以最小化整体假阳性率和假阴性率<sup>(22)</sup>。Wenmacher等的一项大型观察性研究提出，将10mm作为阈值不足以进行胆囊切除手术，这是由于肿瘤性和非肿瘤性GP的平均大小存在显著差异 (分别为18.1mm和7.5mm,  $P<0.001$ )<sup>(24)</sup>。但是在目前没有更高质量证据的阈值代替下，仍可将≥10mm作为胆囊切除术的阈值<sup>(25)</sup>。

### 3.4. 形态

GP的形态区别主要包括单发性 (孤立性) 或多发性、有蒂或无蒂。Bhatt等发现，10mm以下的无蒂GP恶性比例为13.9%，而10mm以下的单发性无蒂GP恶性比例为24.8%；如果GP无蒂，则恶性的几率增加7.32倍 (95% CI: 4.18-12.82)<sup>(22)</sup>。Kwon等分析了291例经手术确诊的GP发现，恶性组比良性组更倾向于无蒂形态 (60.0% vs. 10.5%,  $P<0.001$ ) 和单发性 (65.7% vs. 44.1%,  $P=0.016$ )。其中无蒂形态可视为恶性GP的独立危险因素 ( $P<0.001$ , OR=7.70, 95% CI: 2.48-23.95)<sup>(26)</sup>。尽管关于单发GP的恶性风险有待进一步研究，但合并有其他明确风险因素时，单发性强化了恶性潜能存在的证据<sup>(25)</sup>。

### 3.5. 生长速度

有报告提出GP生长速度可以预测肿瘤性GP。Shin等进行的一项研究表明，单变量分析中，GP生长速度>0.6mm/月与肿瘤性GP有关 ( $P=0.025$ )；而多变量分析显示没有显著关联 ( $P=0.580$ )<sup>(27)</sup>。但在Han等的类似研究中，GP生长速≥3mm/年，是预测肿瘤性GP的独立危险因素 ( $P=0.020$ , OR=2.97, 95% CI: 1.16-7.38)<sup>(28)</sup>。

### 3.6. 原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 是一种少见的慢性胆汁淤积性疾病，与消化道恶性肿瘤风险增加有关，其特征是肝内或肝外胆管的狭窄、纤维化以及持续性炎症<sup>(29,30)</sup>。Van Erp等对453名PSC患者进行研究，16% (71/453) 的患者在随访期内查出GP；其中17例接受胆囊切除术，术后病理证实18% (3/17) 为恶性<sup>(31)</sup>。Torabi等的研究纳入了236例PSC患者，GP发生率为10.6% (25/236)。接受胆囊切除术的16例中6例 (37.5%) 为恶性，其中2例恶性GP分别只有4mm和7mm。因此研究者建议，无论GP有多大，胆囊切除术可使患有GP的PSC人群获益<sup>(30)</sup>。

### 3.7. 胆囊结石和胆囊炎

胆囊结石可引起慢性炎症，炎症介质的持续释放有助于突变细胞的增殖、抗凋亡、血管生成和逃避免疫反

应,从而导致GC的发生<sup>(32)</sup>。Aldouri等进行的多因素风险分析显示,胆囊结石的存在与GC发生风险增加独立相关( $P=0.005$ , 风险比(hazard ratio, HR)=3.20, 95% CI: 1.42-7.22)<sup>(21)</sup>。另一项研究也表明胆囊结石是GP恶性风险增加的独立预测因子( $P=0.001$ , 95% CI: 1.849-9.854)<sup>(23)</sup>。但是Park等的研究发现,合并胆囊结石对GP恶性风险的影响没有统计学意义( $P=0.268$ )<sup>(33)</sup>。

### 3.8. 胆囊壁增厚

GC可在影像学下表现出胆囊壁的局灶性不规则壁增厚,当发现胆囊壁不对称或不规则的明显增厚(>10mm)时,应引起对恶性肿瘤的足够关注<sup>(34)</sup>。Guo等的研究中,良性GP组与恶性GP组之间,胆囊壁的厚度并没有统计学差异( $P=0.504$ )<sup>(35)</sup>。不过Wenmacker等发现恶性GP比腺瘤性(包括不典型增生)GP更容易表现为局灶性胆囊壁增厚(分别为37.9%和17.9%,  $P<0.001$ )<sup>(24)</sup>。Aldouri等进行的多因素风险分析显示,胆囊壁增厚>5mm( $P<0.001$ , HR=33.45, 95% CI: 13.47-83.05)和胆囊壁不规则增厚( $P<0.001$ , HR=17.88, 95% CI: 4.25-75.16)分别与GC发生风险增加独立相关<sup>(21)</sup>。

### 3.9. 肿瘤标志物

只有CEA和CA19-9两项肿瘤标志物可用于辅助诊断GC,它们最常在GC晚期升高,特异性较低<sup>(36)</sup>。由于大多数恶性GP属于早期GC,肿瘤标志物在区别良恶性GP方面作用很有限。Kwon等将良性GP组与恶性GP组的术前血清CEA、CA19-9水平相比,并没有发现明显差异( $P=0.210$ )<sup>(26)</sup>。

### 3.10. 其他

其他与GC发展相关的危险因素包括女性<sup>(37-39)</sup>、烟草<sup>(39-41)</sup>、糖尿病<sup>(39,42,43)</sup>、肥胖<sup>(37,38,44)</sup>以及先天性胆道异常<sup>(45)</sup>等。特别是在绝经前女性中,肥胖对GC风险的提高尤为显著<sup>(44)</sup>。

## 4. 临床表现

大多GP是患者体检或为非相关疾病进行检查时偶然发现,只有少数是因患者出现直接相关症状就诊发现。首发症状通常是非特异性的消化系统症状,如腹痛、恶心、呕吐等;如果胆固醇碎片从胆囊黏膜上脱落可引起间歇性梗阻,导致间歇性右上腹隐痛;少数情况下,一些GP可阻塞胆囊管引起急性胆囊炎,或者脱落并阻塞胆管引起胆管炎,从而导致腹痛、梗阻性黄疸等相关表现<sup>(9,46)</sup>。

## 5. 影像学检查

### 5.1. 超声

对GP的常规初步检查应是传统腹部超声(transabdominal ultrasound, TAUS),在有条件的中心,高分辨超声(high-resolution ultrasound, HRUS)、内镜超

声(endoscopic ultrasound, EUS)、超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)等可能有助于我们在疑难病例中做出决策<sup>(20)</sup>。TAUS很擅长区分胆囊有无息肉,而且有着经济、方便等优点,但在鉴别真性与假性GP以及GP的良恶性方面不太准确,而且容易混淆GP与胆囊嵌顿性结石<sup>(9,47)</sup>。HRUS与TAUS相比可以更好地评估胆囊壁层,更准确地分析GP的内部回声变化<sup>(48)</sup>。比如肿瘤性GP中的低回声灶,这是预测肿瘤性GP的强烈因素<sup>(49)</sup>。此外,HRUS有助于区分GADM和早期胆囊壁增厚型GC,也有助于对GC进行TNM分期中的T类(Tumor)分期<sup>(49,50)</sup>。EUS的超声探头可在比TAUS更近的距离检查胆囊,具有较高的空间分辨率,所以在GP定性诊断和肿瘤浸润深度评估方面更详细<sup>(51)</sup>。CEUS在鉴别GP良恶性方面同样具有重要价值。CEUS可实时显示病灶内的血流灌注,通过观察病灶的增强模式、血管形态特征以及局部胆囊壁连续性,可对病灶性质做出判断<sup>(52,53)</sup>。如果CEUS发现病灶内出现分枝状、线状血管以及胆囊壁破坏,则高度提示恶性GP<sup>(54)</sup>。Zhang等发现,与TAUS相比,CEUS诊断胆囊恶性病变,敏感度(94.1% vs. 82.4%,  $P=0.301$ )和特异度(95.5% vs. 89.8%,  $P=0.124$ )略有提高<sup>(55)</sup>。

### 5.2. 计算机成像

计算机成像(computed tomography, CT)诊断GP的灵敏度不高,特别是对于<10mm的GP作用有限,但有助于鉴别肿瘤性GP、恶性GP以及术前定位<sup>(1,9,56)</sup>。Sato等的研究发现,CT对GC的检出率明显高于胆固醇型GP(73% vs. 10%,  $P<0.01$ ),这与病变的脂质含量和细胞密度有关<sup>(57)</sup>。而且,在CT上的可检测性是预测GC的独立预测因子( $P=0.045$ , OR=27.1, 95% CI: 1.07-685)。CT仿真内镜(CT virtual endoscopy, CTVE)可以重建出空腔器官内表面的立体图像,显示GP的立体结构。对比增强CT(contrast-enhanced CT, CE-CT)比CT平片更有助于鉴别GP的良恶性<sup>(58)</sup>。Yuan等的研究中CE-CT对于肿瘤性GP的敏感度和特异度分别为83.87%和77.59%,整体准确性与CEUS相当( $P=0.406$ );而对于恶性GP的敏感度和特异度分别为93.15%和75.00%,同样与CEUS相当( $P=0.362$ )<sup>(59)</sup>。不过此研究的局限是只纳入了>10mm的GP。对于已出现明显胆囊壁侵犯并高度怀疑恶性的GP,CE-CT可用于判断病灶的分期和肝脏浸润深度<sup>(60)</sup>。此外,CT检查结果结合炎症指标在术前鉴别和预测GP的良恶性方面具有良好的效能(AUC=0.964)<sup>(61)</sup>。

### 5.3. 磁共振成像

恶性GP在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上通常表现为早期和持续的强化影,而良性GP表现为早期的强化影并迅速消退<sup>(62)</sup>。此外,在弥散加权磁共振成像(diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWI)上,恶性GP的信号强度也高于良性GP<sup>(63)</sup>。Kitazume等使用DWI测定病变形态学特征与表观弥散系数(ADC)和病灶/脊髓的信号强度比值(LSR),指出巨大肿块、黏膜受损以及双线征消失是恶性GP的典型特征,其灵敏度、特异性和准确度分别可达73.0%、96.2%和92.9%<sup>(64)</sup>。

## 6. 随访与治疗时机

中华医学会胆囊良性疾病外科治疗专家共识（2021版）将能否影像测及血流作为确定手术指征的重要指标<sup>(65)</sup>。共识推荐，对于测及血流的GP，无论其大小，均应及时实施胆囊切除术。而对于未测及血流的GP，再根据其大小选择合适的方案：（1）最大径>10mm，尽早行胆囊切除术；（2）最大径6-9mm，每半年复查一次超声等影像学检查；（3）最大径<5mm每年行一次超声检查。当出现临床症状或合并GC危险因素（年龄>50岁、6个月内GP增大>2mm、胆囊壁增厚>3mm等）时，尽早行胆囊切除术。对于GADM患者推荐适时实施胆囊切除术，反对胆囊部分切除术，并且术中需行快速病理学检查，以免造成GC漏诊。

欧洲多学会GP治疗与随访联合指南（2021版）推荐：

（1）GP≥10 mm的患者，建议行胆囊切除术；（2）GP≤5mm且没有恶变危险因素，则不需要随访；（3）GP为6~9 mm且患者无恶变危险因素，或GP直径≤5mm且患者有恶变危险因素时，建议在6个月、1年和2年进行超声检查随访。危险因素包括：年龄>60岁、有PSC病史、亚洲人群、无蒂状态(包括局灶性胆囊壁增厚>4mm)。如果随访期间GP没有增大，2年后应停止随访；如果增大到10mm，则建议行胆囊切除术；如果GP在2年的随访期内增大2mm或更多，那么此时的大小应与危险因素一起考虑是否有必要继续监测或切除胆囊。同时指南推荐可通过多学科会议的方式讨论患者的最佳管理方案<sup>(25)</sup>。

另外，美国超声放射科医师协会建议对大小≥15mm的息肉进行手术咨询，对于10-14mm的息肉，可以根据患者因素或随访影像的增长证据来决定是否需要手术咨询<sup>(66)</sup>。如果对息肉进行随访，最多3年足以识别绝大多数息肉相关恶性肿瘤。

## 7. 手术基本原则

与开放式胆囊切除术相比，腹腔镜下胆囊切除术（laparoscopic cholecystectomy, LC）具有术后并发症更少、疼痛轻、失血量少、住院时间短、恢复快的优点，现已成为胆囊良性疾病治疗的金标准<sup>(67)</sup>。胆囊标本取出后应行全面检查（包括胆囊管），同时根据术中病理学检查结果决定后续处理方案<sup>(65)</sup>。针对胆固醇性GP、炎性GP等良性病变，腹腔镜下保胆取息肉手术（laparoscopic gallbladder-preserving polypectomy, LGPP）可以保留胆囊功能以及减少部分LC术后并发症，但是术后复发率较高。Tian等前瞻性观察LGPP术后患者，结果显示1年和3年息肉复发率分别为13.2%和23.4%<sup>(68)</sup>。另外，并不推荐对胆囊腺瘤性息肉行LGPP，因其无法去除息肉的蒂部以避免息肉复发，而且，如果使含有肿瘤细胞的胆汁外溢至腹腔，极易导致肿瘤腹腔种植转移<sup>(69)</sup>。LC治疗肿瘤性GP是可行的，但如果外科医生认为术中胆囊穿孔的风险很高，应转为剖腹手术，以避免潜在的腹腔内肿瘤播散<sup>(70)</sup>。

如果病理提示原位癌或侵及固有层（Tis期和T1a期），只要术中胆囊完整切除，无破溃，无胆汁溢出，且胆囊置入标本袋内完整取出，单纯胆囊切除术已达根治目的；如果侵及肌层或更多时（≥T1b期）需行根治性手术<sup>(71,72)</sup>。由于存在腹腔内播散和穿孔孔转移的风险，在LC后

再行GC根治术时，建议切除所有穿孔孔、肝脏IVb段和V段，并进行完整的淋巴结切除术<sup>(73,74)</sup>。

## 8. 总结

尽管GP中恶性的发生率较低，但是考虑到部分良性GP的恶变风险和GC极差的预后，应综合考虑患者的临床表现、合并症以及GP的大小、形态等，充分考虑其恶变危险因素，选择合理的监测、随访和治疗策略。考虑到这些因素，医生需要对患者的情况进行全面评估，以便制定最佳的治疗方案。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

## 参考文献

1. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *N Am J Med Sci.* 2012;4:203-211.
2. Runde R, Auyang ED, Ng R, Llorente K, Tiwari HA, *et al.* The gallbladder: What's new in 2022. *Abdom Radiol (NY).* 2023;48:2-28.
3. Riddell ZC, Corallo C, Albazaz R, Foley KG. Gallbladder polyps and adenomyomatosis. *Br J Radiol.* 2023;96:20220115.
4. Ertel AE, Bentrem D, Abbott DE. Gall Bladder Cancer. *Cancer Treat Res.* 2016;168:101-120.
5. Roa JC, Garcia P, Kapoor VK, Maithel SK, Javle M, Koshiol J. 2022. Gallbladder cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:69.
6. Misra MC, Guleria S. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol.* 2006;93:690-698.
7. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, Vashist YK, Rafaelsen SR, *et al.* Management and follow-up of gallbladder polyps : Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery-European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol.* 2017;27:3856-3866.
8. Dilek ON, Karasu S, Dilek FH. Diagnosis and Treatment of Gallbladder Polyps: Current Perspectives. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9:40-48.
9. Kalbi DP, Bapatla A, Chaudhary AJ, Bashar S, Iqbal S. Surveillance of Gallbladder Polyps: A Literature Review. *Cureus.* 2021;13:e16113.
10. Lim SH, Kim DH, Park MJ, Kim YS, Kim CH, *et al.* Is Metabolic Syndrome One of the Risk Factors for Gallbladder Polyps Found by Ultrasonography during Health Screening. *Gut Liver.* 2007;1:138-144.
11. Sasaki T, Kajiwara M, Ishii F, Hamada Y, Hasegawa S. Gallbladder Intramucosal Carcinoma Arising in a Cholesterol Polyp: A Case Report. *Cureus.* 2022;14:e22898.
12. Bonatti M, Vezzali N, Lombardo F, Ferro F, Zamboni G, *et al.* Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings, tricks and pitfalls. *Insights Imaging.* 2017;8:243-253.
13. Lee KF, Hung E, Leung H, Lai P. A narrative review of gallbladder adenomyomatosis: what we need to know. *Ann Transl Med.* 2020;8:1600.

14. Pang L, Zhang Y, Wang Y, Kong J. Pathogenesis of gallbladder adenomyomatosis and its relationship with early-stage gallbladder carcinoma: An overview. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51: e7411.
15. Katabi N. Neoplasia of gallbladder and biliary epithelium. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1621-1627.
16. Albores-Saavedra J, Chablé-Montero F, González-Romo MA, Ramírez Jaramillo M, Henson DE. Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expression of gastric and intestinal mucins, and incidence of high-grade dysplasia/carcinoma in situ and invasive carcinoma. *Hum Pathol.* 2012;43:1506-1513.
17. Lin J, Peng X, Dong K, Long J, Guo X, *et al.* Genomic characterization of co-existing neoplasia and carcinoma lesions reveals distinct evolutionary paths of gallbladder cancer. *Nat Commun.* 2021;12:4753.
18. Elmasry M, Lindop D, Dunne DF, Malik H, Poston GJ, Fenwick SW. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review. *Int J Surg.* 2016;33 Pt A:28-35.
19. Onda S, Futagawa Y, Gocho T, Shiba H, Ishida Y, *et al.* A Preoperative Scoring System to Predict Carcinoma in Patients with Gallbladder Polyps. *Dig Surg.* 2020;37:275-281.
20. Babu BI, Dennison AR, Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400:455-462.
21. Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J, Khan S, Ranganathan K, *et al.* The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:48-51.
22. Bhatt NR, Gillis A, Smoothey CO, Awan FN, Ridgway PF. Evidence based management of polyps of the gall bladder: A systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon.* 2016;14:278-286.
23. Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, *et al.* Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:219-222.
24. Wennmacker SZ, van Dijk AH, Raessens J, van Laarhoven C, Drenth J, *et al.* Polyp size of 1 cm is insufficient to discriminate neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps. *Surg Endosc.* 2019;33:1564-1571.
25. Foley KG, Lahaye MJ, Thoeni RF, Soltes M, Dewhurst C, *et al.* Management and follow-up of gallbladder polyps: Updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE. *Eur Radiol.* 2022;32:3358-3368.
26. Kwon W, Jang JY, Lee SE, Hwang DW, Kim SW. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci.* 2009;24:481-487.
27. Shin SR, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Rhee JC, *et al.* Can the growth rate of a gallbladder polyp predict a neoplastic polyp. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:865-868.
28. Han JW, Choi YH, Lee IS, Choi HJ, Hong TH, You YK. Gallbladder polyps growth rate is an independent risk factor for neoplastic polyps. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:651-656.
29. Dyson JK, Beuers U, Jones D, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2018;391:2547-2559.
30. Torabi Sagvand B, Edwards K, Shen B. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Gallbladder Polyps in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Case-Control Study. *Hepatol Commun.* 2018;2:1440-1445.
31. van Erp LW, Cunningham M, Narasimman M, Ale Ali H, Jhaveri K, *et al.* Risk of gallbladder cancer in patients with primary sclerosing cholangitis and radiographically detected gallbladder polyps. *Liver Int.* 2020;40:382-392.
32. Li Y, Zhang J, Ma H. 2014. Chronic inflammation and gallbladder cancer. *Cancer Lett.* 2014;345:242-248.
33. Park JK, Yoon YB, Kim YT, Ryu JK, Yoon WJ, *et al.* Management strategies for gallbladder polyps: is it possible to predict malignant gallbladder polyps. *Gut Liver.* 2008;2:88-94.
34. Runner GJ, Corwin MT, Siewert B, Eisenberg RL. Gallbladder wall thickening. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202:W1-1W12.
35. Guo J, Wu G, Zhou Z. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 160 cases with special reference to diagnosis and treatment in China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:11569-11578.
36. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. 2017. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3978-3998.
37. Malik H, Izwan S, Ng J, Teng R, Chan E, *et al.* Incidence and management of gallbladder cancer in cholecystectomy specimens: A 5-year tertiary centre experience. *ANZ J Surg.* 2023;93:2481-2486.
38. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2007;96:1457-1461.
39. Jain K, Sreenivas V, Velpandian T, Kapil U, Garg PK. Risk factors for gallbladder cancer: a case-control study. *Int J Cancer.* 2013;132:1660-1666.
40. Lugo A, Peveri G, Gallus S. Should we consider gallbladder cancer a new smoking-related cancer? A comprehensive meta-analysis focused on dose-response relationships. *Int J Cancer.* 2020;146:3304-3311.
41. Park JH, Hong JY, Han K. Threshold dose-response association between smoking pack-years and the risk of gallbladder cancer: A nationwide cohort study. *Eur J Cancer.* 2023;180:99-107.
42. Gu J, Yan S, Wang B, Shen F, Cao H, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32:63-72.
43. Lai HC, Chang SN, Lin CC, Chen CC, Chou JW, *et al.* Does diabetes mellitus with or without gallstones increase the risk of gallbladder cancer? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol.* 2013;48:856-865.
44. Borena W, Edlinger M, Bjørge T, Häggström C, Lindkvist B, *et al.* A prospective study on metabolic risk factors and gallbladder cancer in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *PLoS One.* 2014;9:e89368.
45. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:99-109.
46. McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman HG. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2844-2852.
47. Wennmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, Drenth JP, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD012233.
48. Cocco G, Basilico R, Delli Pizzi A, Cocco N, Boccatonda A, *et al.* Gallbladder polyps ultrasound: what the sonographer needs to know. *J Ultrasound.* 2021;24:131-42.
49. Kim JH, Lee JY, Baek JH, Eun HW, Kim YJ, *et al.* High-resolution sonography for distinguishing neoplastic gallbladder polyps and staging gallbladder cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:W150-59.
50. Joo I, Lee JY, Kim JH, Kim SJ, Kim MA, *et al.* Differentiation of adenomyomatosis of the gallbladder from early-stage, wall-thickening-type gallbladder cancer using high-resolution ultrasound. *Eur Radiol.* 2013;23:730-738.
51. Tanaka K, Katanuma A, Hayashi T, Kin T, Takahashi K. Role of endoscopic ultrasound for gallbladder disease. *J Med Ultrason (2001).* 2021;48:187-198.
52. 费翔, 刘强, 吕发勤, 武荣, 姚春晓等. 超声造影在胆囊占位性病鉴别诊断中的临床应用. *中华医学超声杂志(电子版).*

- 2011;8:2550-2557.
53. Sun LP, Guo LH, Xu HX, Liu LN, Xu JM, *et al.* Value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis between gallbladder adenoma and gallbladder adenoma canceration. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:1115-1121.
54. Liu LN, Xu HX, Lu MD, Xie XY, Wang WP, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of gallbladder diseases: A multi-center experience. *PLoS One.* 2012;7:e48371.
55. Zhang HP, Bai M, Gu JY, He YQ, Qiao XH, Du LF. Value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of gallbladder lesion. *World J Gastroenterol.* 2018;24:744-751.
56. Matos AS, Baptista HN, Pinheiro C, Martinho F. Gallbladder polyps: how should they be treated and when. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2010;56:318-321.
57. Satoh T, Kikuyama M, Sasaki K, Ishiwatari H, Kawaguchi S, *et al.* Detectability on Plain CT is an Effective Discriminator between Carcinoma and Benign Disorder for a Polyp >10 mm in the Gallbladder. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:388.
58. Vijayakumar A, Vijayakumar A, Patil V, Mallikarjuna MN, Shivaswamy BS. Early diagnosis of gallbladder carcinoma: an algorithm approach. *ISRN Radiol.* 2013;2013:239424.
59. Yuan Z, Liu X, Li Q, Zhang Y, Zhao L, *et al.* Is Contrast-Enhanced Ultrasound Superior to Computed Tomography for Differential Diagnosis of Gallbladder Polyps? A Cross-Sectional Study. *Front Oncol.* 2021;11:657223.
60. 陈涛, 王坚. 胆囊息肉影像学诊断新进展. *中华肝胆外科杂志.* 2019;25:394-397.
61. Zhang J, Wu Y, Feng Y, Fu J, Jia N. The value of CT findings combined with inflammatory indicators for preoperative differentiation of benign and malignant gallbladder polypoid lesions. *World J Surg Oncol.* 2023;21:51.
62. Catalano OA, Sahani DV, Kalva SP, Cushing MS, Hahn PF, *et al.* MR imaging of the gallbladder: A pictorial essay. *Radiographics.* 2008;28:135-155; quiz 324.
63. Yu MH, Kim YJ, Park HS, Jung SI. Benign gallbladder diseases: Imaging techniques and tips for differentiating with malignant gallbladder diseases. *World J Gastroenterol.* 2020;26:2967-2986.
64. Kitazume Y, Taura S, Nakaminato S, Noguchi O, Masaki Y, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to differentiate malignant from benign gallbladder disorders. *Eur J Radiol.* 2016; 85:864-873.
65. 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医师委员会. 胆囊良性疾病外科治疗的专家共识 (2021版). *中华外科杂志.* 2022;60:4-9.
66. Kamaya A, Fung C, Szpakowski JL, Fetzer DT, Walsh AJ, *et al.* Management of Incidentally Detected Gallbladder Polyps: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Recommendations. *Radiology.* 2022;305:277-289.
67. Haomin L, Jinchang Z, Xujia L, Yuanquan L, Song S. Comparative outcomes of single-incision laparoscopic, mini-laparoscopic, four-port laparoscopic, three-port laparoscopic, and single-incision robotic cholecystectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Updates in Surgery.* 2023;75:41-51.
68. Tian F, Ma YX, Liu YF, Liu W, Hong T, *et al.* Management Strategy for Gallbladder Polypoid Lesions: Results of a 5-Year Single-Center Cohort Study. *Dig Surg.* 2022;39:263-273.
69. 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医师委员会. 《胆囊良性疾病外科治疗的专家共识 (2021版)》解读. *中华外科杂志.* 2022;60:337-342.
70. Valibouze C, El Amrani M, Truant S, Leroy C, Millet G, *et al.* The management of gallbladder polyps. *J Visc Surg.* 2020;157:410-417.
71. Krell RW, Wei AC. Gallbladder cancer: surgical management. *Chin Clin Oncol.* 2019;8:36.
72. 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). *中华外科杂志.* 2020;58:243-251.
73. Jin K, Lan H, Zhu T, He K, Teng L. Gallbladder carcinoma incidentally encountered during laparoscopic cholecystectomy: how to deal with it. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:25-33.
74. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, *et al.* Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:127-140.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 胡晨巍, 张伟, 常仁安. 胆囊息肉恶变相关研究进展. *医学新视角.* 2024;1(2):72-77. doi:10.5582/npjm.2024.01003
- Chenwei Hu, Wei Zhang, Renan Chang. Advances in the study of malignant transformation in gallbladder polyps. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):72-77. doi:10.5582/npjm.2024.01003