

第 8 版《美国癌症联合会肿瘤分期手册》 肝内胆管细胞癌 TNM 分期解读

陈骏 毛谅 何健 孔炜伟 贺奇彬 史炯 沈洁 刘苓 唐敏 仇毓东

【摘要】 肝内胆管细胞癌 (ICC) 是肝脏第 2 常见的原发性恶性肿瘤且预后非常差。为了更好地指导临床治疗, 美国癌症联合会 (AJCC) 在第 7 版《AJCC 肿瘤分期手册》中首次将 ICC 与肝细胞癌分开, 单独设置章节, 反映了 ICC 的危险因素与肝细胞癌的差异性。而最近出版的第 8 版《AJCC 肿瘤分期手册》中进一步对 ICC 的 TNM 分期系统进行了更新。其中, 不再以肿瘤大体分型特征进行 T 分期, 同时淋巴结转移 (N1 期) 被归入 III B 期, 而非第 7 版中归入 IV 期。另外还对区域淋巴结和远处转移等做出了明确定义, 并推荐至少清扫 6 枚区域淋巴结方可进行准确的 N 分期。第 8 版 AJCC 肝内胆管细胞癌分期系统的优势在于能够更准确地显示患者预后, 对临床具有更高的指导价值。

【关键词】 肝内胆管细胞癌; TNM 分期; 第 8 版; 美国癌症联合会; 解读

Interpretation of the TNM classification for intrahepatic cholangiocarcinoma in the American Joint Committee on Cancer cancer staging manual (8th edition) Chen Jun, Mao Liang, He Jian, Kong Weiwei, He Qibin, Shi Jiong, Shen Jie, Liu Qin, Tang Min, Qiu Yudong. Department of Pathology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China
Corresponding author: Qiu Yudong, Email: yudongqiu510@163.com

【Abstract】 Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most common primary liver cancer with a very poor prognosis. In order to guide better clinical management of ICC patients, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual (7th edition) have established a unique TNM staging scheme for separating ICC from hepatocellular carcinoma (HCC) for the first time, and reflected a difference between risk factor of ICC and HCC. This TNM staging system for ICC has been most recently updated by the AJCC cancer staging manual (8th edition), in which T staging has been redefined without gross features, and lymph node metastasis (N1) in N staging has been grouped as stage III B, but not stage IV as required by the 7th edition of AJCC cancer staging manual. In addition, region lymphatic and distant metastases have been

clearly redefined by the AJCC cancer staging manual (8th edition) that also requires recovering at least 6 lymph nodes for the N staging scheme. The apparent advantages of the AJCC cancer staging manual (8th edition) for ICC pathologic staging may better stratify the prognosis of ICC patients and provide an improved guidance in clinical practice.

【Key words】 Intrahepatic cholangiocarcinoma; TNM Classification; Eighth edition; American Joint Committee on Cancer; Understanding

肿瘤的 TNM 分期系统描述了肿瘤的生长, 侵袭和转移等信息, 对判断患者预后和指导肿瘤临床治疗起了非常重要的作用。美国癌症联合会 (AJCC) 自 1977 年出版第 1 版肿瘤分期手册以来, 2016 年底已出版第 8 版, 由于该分期系统简便易掌握, 为内外科临床医师广泛采用。其中, 肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是一种高度致死性肿瘤, 发病率低 [(0.3~1.0)/100 000 人·年], 病因存在种族与地域差异, 手术仍是唯一公认的有效治疗方式^[1-3]。直到 2002 年第 6 版 AJCC 分期中仍未分出专门章节阐述, 仅将 ICC 并入肝细胞癌章节, 与肝细胞癌使用相同的 TNM 分期方法。ICC 作为第 2 常见的肝脏原发性肿瘤, 其病因、发病机制和侵袭转移方式与肝细胞癌显著不同。因此, 2010 年出版的 AJCC 第 7 版 TNM 分期中, 胆管癌依据其发生部位被分为肝内胆管细胞癌, 肝门部胆管癌和远端胆管癌, 并分别设置章节进行有针对性的 TNM 分期。然而, 在第 7 版的 ICC 分期中存在不足, 比如区域淋巴结的清扫是否必要, 如何评价 T4 分期, M1 期的适用范围模糊等。2016 年底 AJCC 发布了第 8 版 TNM 分期, 并依据惯例出版了第 8 版《AJCC 肿瘤分期手册》。新版的 TNM 分期延续了第 7 版对 ICC 单独分期, 并进行了内容更新。目前, 我国各大医院对肿瘤治疗多参照 AJCC 的 TNM 分期标准。AJCC 第 8 版的 TNM 分期系统更新对 ICC 的影像学评估、手术规划、病理学诊断和综合治疗等均有重大影响。笔者所在的多学科团队长期致力于肝胆肿瘤

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.04.003

作者单位: 210008 南京大学医学院附属鼓楼医院病理科 (陈骏、史炯), 肝胆胰外科 (毛谅、仇毓东), 医学影像科 (何健、唐敏), 肿瘤科 (孔炜伟、沈洁、刘苓), 消化科 (贺奇彬)

通信作者: 仇毓东, Email: yudongqiu510@163.com

的诊断与治疗,仔细阅读第 7 版和第 8 版《AJCC 肿瘤分期手册》中 ICC 及相关章节,结合相应文献和临床工作中的经验,有针对性地解读 AJCC 第 8 版中 ICC 章节内容。

1 AJCC 第 8 版 ICC 分期变更要点

在 AJCC 第 7 版的基础上,AJCC 第 8 版的 ICC 分期主要变动包括以下 4 点。见表 1。

(1)以肿瘤直径 5 cm 为界,将单发的无血管侵犯的 T1 期肿瘤分为 T1a 期和 T1b 期,即直径 ≤ 5 cm 的单发无血管侵犯肿瘤为 T1a 期,而 >5 cm 的为 T1b 期。并依此将 I 期患者分为了 I A 期和 I B 期。

(2)T2 分期中,将有血管侵犯的单发肿瘤和多发性肿瘤这两种类型等同起来,不再区分 T2a 期和 T2b 期。

(3)T4 分期中,删除了第 7 版中以管周浸润型 ICC 作为 T4 分期的方式,而是将侵犯肝脏周围脏器

作为 T4 分期的标准。

(4)上述 3 点变更是 AJCC 第 8 版 ICC 分期中明确归纳提出的,然而笔者认为:IV 期的范围缩小也是重要的变动。这也意味着在第 8 版分期中,没有 M1 期的情况下,N1 期不再直接归入 IV 期,而降为 III 期。

2 AJCC 第 8 版 ICC 的 TNM 分期解读

2.1 适用范围

AJCC 第 8 版 ICC 分期系统适用于起源于肝内胆管的恶性肿瘤。除了 ICC 和混合性肝细胞胆管细胞癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, CHC)外,肝脏原发的神经内分泌肿瘤(包括神经内分泌瘤和神经内分泌癌)也纳入 ICC 分期系统。AJCC 第 8 版分期中,消化系统神经内分泌肿瘤(胃、空肠、回肠、结直肠、阑尾)均单独分出章节进行分期,唯独肝脏原发性神经内分泌肿瘤纳入 ICC 分期系统。AJCC 第 7 版 ICC 分期则没有明确肝脏

表 1 AJCC 第 6、7 和 8 版 TNM 分期中肝内胆管细胞癌分期系统比较

分期系统	AJCC 第 8 版肝内胆管细胞癌	AJCC 第 7 版肝内胆管细胞癌	AJCC 第 6 版肝肿瘤(包括肝内胆管细胞癌)
T 分期			
Tx 期	原发肿瘤无法评估	原发肿瘤无法评估	原发肿瘤无法评估
T0 期	无原发肿瘤的证据	无原发肿瘤的证据	无原发肿瘤的证据
Tis 期	原位癌(导管内肿瘤)	原位癌(导管内肿瘤)	(无内容)
T1 期	T1a 期:单个肿瘤直径 ≤ 5 cm 无血管侵犯 T1b 期:单个肿瘤直径 > 5 cm 无血管侵犯	单个肿瘤无血管浸润	单个肿瘤无血管浸润
T2 期	单个肿瘤浸润肝内血管或者多发肿瘤有或无血管侵犯	T2a 期:单个肿瘤浸润血管 T2b 期:多发肿瘤有或无血管侵犯	单个肿瘤浸润血管或者多发肿瘤直径均 ≤ 5 cm
T3 期	肿瘤穿透脏层腹膜	肿瘤穿透脏层腹膜或局部直接侵犯肝外结构	多发肿瘤 > 5 cm 或者肿瘤侵及门静脉或肝静脉的主要属支
T4 期	肿瘤直接侵犯肝外结构	管周浸润型肿瘤	肿瘤直接侵犯除胆囊外的邻近器官,或穿透腹膜
N 分期			
Nx 期	区域淋巴结无法评估	区域淋巴结无法评估	区域淋巴结无法评估
N0 期	无区域淋巴结转移	无区域淋巴结转移	无区域淋巴结转移
N1 期	区域淋巴结转移	区域淋巴结转移	区域淋巴结转移
M 分期			
M0 期	无远处转移	无远处转移	无远处转移
M1 期	远处转移	远处转移	远处转移
TNM 分期			
0 期	Tis, N0, M0	Tis, N0, M0	Tis, N0, M0
I 期	I A 期: T1a, N0, M0 I B 期: T1b, N0, M0	T1, N0, M0	T1, N0, M0
II 期	T2, N0, M0	T2, N0, M0	T2, N0, M0
III 期	III A 期: T3, N0, M0 III B 期: T4, N0, M0 或者任何 T, N1, M0	T3, N0, M0	III A 期: T3, N0, M0 III B 期: T4, N0, M0 III C 期: 任何 T, N1, M0
IV 期	任何 T, 任何 N, M1	IV A 期: T4, N0, M0, 或者任何 T, N1, M0 IV B 期: 任何 T, 任何 N, M1	任何 T, 任何 N, M1

注: AJCC: 美国癌症联合会

神经内分泌肿瘤如何分期。肝脏原发性神经内分泌肿瘤非常罕见,多为消化道神经内分泌肿瘤转移至肝脏。因此,临床病理学诊断时,原发肝脏的神经内分泌肿瘤不轻易诊断,应首先排除转移。AJCC 第 8 版 ICC 分期手册中也明确了不适合 ICC 分期系统的肿瘤,包括原发性肝脏肉瘤、单纯的肝细胞癌、肝门部胆管癌以及胆囊癌。

2.2 大体分型

ICC 的生长方式不尽相同,WHO 依据大体形态将其分为肿块型、管周浸润型和管内生长型以及相互叠加的混合型^[4-6]。肿块型较常见,表现为边界清楚的肿块,约占 ICC 的 60%;而管周浸润型通常沿着大胆管的长轴生长,边界不清楚并可伴有远端胆管扩张,约占 20%;另外还有约 20%为两者的混合型。管内生长型与胆管导管内乳头状肿瘤(intra-ductal papillary neoplasm of the bile duct, IPNB)伴浸润性癌成份高度相关,且发病率很低^[7]。这在 AJCC 第 7 版和第 8 版 ICC 分期中均没有详细谈及。ICC 不同的大体分型可能反应了肿瘤的不同发病机制和生物学行为,应当被加以重视(图 1,2)。

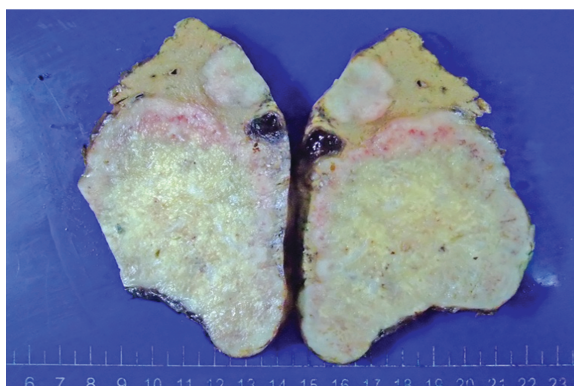


图 1 肿块型肝内胆管细胞癌大体解剖标本,肿瘤体积巨大并有子灶,主灶和子灶边界清楚

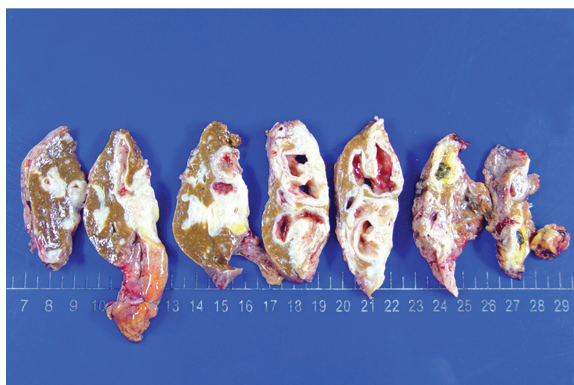


图 2 管周浸润型肝内胆管细胞癌大体解剖标本,胆管壁弥漫增厚灰白色,肿瘤边界不清晰,与增厚的胆管壁肉眼不易鉴别;部分区域胆管扩张,局部胆管内见结石

2.3 T 分期

Tis 期即原位癌在 AJCC 第 8 版 ICC 分期中更新注释。AJCC 第 7 版 ICC 分期中仅提及 IPNB 定义为原位癌(Tis 期),AJCC 第 8 版 ICC 分期进一步扩充了内容并明确了异型的程度。Tis 期包括肝内胆管上皮内瘤变 3 级(BilIN 3),或 IPNB 伴有高级别上皮内瘤变,或黏液囊性肿瘤伴有高级别上皮内瘤变。

T1 分期仍然定义为单发无血管侵犯的肿瘤,但在 AJCC 第 8 版 ICC 分期中,依据肿瘤最大径是否 > 5 cm 分为 T1a 期和 T1b 期。一项西方国家多中心的大样本回顾性研究结果提示:肿瘤直径 > 5 cm 是 ICC 手术后总生存率($n = 368$, $HR = 1.49$, 95% 可信区间:1.15~1.93),和无肿瘤复发生存率($n = 367$, $HR = 1.67$, 95% 可信区间:1.29~2.17)的独立风险因素^[8-9]。来自中国的单中心研究结果提示:ICC 的肿瘤大小与患者总生存率高度相关^[10]。Mavros 等^[2]对 ICC 预后进行 meta 分析,其研究结果提示:肿瘤大小与患者预后呈高度正相关。同时, AJCC 第 8 版 ICC 分期的编者应用国际癌症数据库中 841 例 ICC 手术患者数据进行了验证,其结果提示:符合 AJCC 第 8 版 ICC 分期中 T1a、T1b、T2 期的患者总生存率比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

T2 分期仍然保留了单发肿瘤有血管侵犯和多发肿瘤。AJCC 第 7 版 ICC 分期中将血管侵犯定义为 T2a 期,多灶肿瘤定义为 T2b 期,但并没有将 II 期分为对应的 II A 期和 II B 期分类。AJCC 第 8 版 ICC 分期中又将血管侵犯和多发性肿瘤的权重等同,即不再区分 T2a 期和 T2b 期。AJCC 第 8 版 ICC 分期对血管侵犯进行定义,包括大血管侵犯(门静脉或肝动脉的一、二级分支或三条肝静脉受侵犯)和微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)。近年来,多项研究结果提示:血管侵犯(包括 MVI)是 ICC 的独立预后风险因素^[1-2,10-11]。在中国《原发性肝癌规范性病理诊断指南(2015 版)》中明确强调了 MVI 的病理学诊断意义和评价方法,同样适用于 ICC 的病理学诊断^[12]。AJCC 第 8 版 ICC 分期中也定义了多灶性肿瘤包括卫星灶、多灶肿瘤和肝内“转移”等多种情况,并提出 ICC 经常蔓延至肝内其他区域,应当归类为 T2 期,与多发肿瘤等同。多发性肿瘤同样是 ICC 的独立风险因素^[2,11]。Wang 等^[10]的研究结果提示:多发肿瘤在 ICC 预后评价中占据较大权重。

AJCC 第 8 版 ICC 分期中 T3 期和 T4 期进行了较大的变更。AJCC 第 7 版 ICC 分期中 T4 期定义为

大体分型的管周浸润型 ICC, T4 期包括单纯的管周浸润型 ICC 和混合性肿块型+管周浸润型 ICC, 并指出其依据有限^[13]。AJCC 第 8 版 ICC 分期中编者认为: 依据肿瘤的大体分型判断患者预后存在争议^[4,6]。Guglielmi 等^[14]回顾了手术切除 ICC 患者的临床资料, 其研究结果显示: 肿块型患者中位生存率为 50 个月, 显著优于肿块+管周浸润型 (19 个月) 和单纯的管周浸润型 (15 个月)。而 Uno 等^[15]报道 16 例管周浸润型 ICC 患者中位生存时间达 7.7 年, 5 年生存率为 62%, 显著优于肿块型 (2.1 年, 32.6%) 和肿块+管周浸润型 (1.8 年, 10.3%)。在近年的回顾性研究中, 涉及肿瘤大体类型的回顾研究依然较少。Wang 等^[10]则将管周浸润型归入多灶性肿瘤进行统计, 其研究结果提示: 多灶性肿瘤是 ICC 的独立风险因素。Bagante 等^[16]回顾分析 561 例手术后 ICC 患者, 其研究结果显示: 管周浸润型 ICC 的 5 年生存率为 8.8%, 显著低于肿块型的 24.7% 和管内生长型的 26.6% ($P < 0.001$)。

由于上述不确定性, AJCC 第 8 版 ICC 分期删除了 T 分期中以大体分型来区分 T4 期的方法。而是将 AJCC 第 7 版 ICC 分期中的 T3 期内容分拆为 AJCC 第 8 版 ICC 分期的 T3 期和 T4 期内容。AJCC 第 8 版 ICC 分期将 T3 期定义为肿瘤穿透脏层腹膜, T4 期定义为肿瘤直接侵犯周围结构。已有的研究结果显示: 穿透脏层腹膜和肝外直接浸润是 ICC 独立风险因素^[10]。AJCC 第 8 版 ICC 分期定义“周围结构”, 包括肝十二指肠韧带、结肠、十二指肠、胃、胆总管、下腔静脉、腹壁和横膈。肝后下腔静脉的侵犯作为“周围结构”是新增加内容。解剖学提示正常肝脏与下腔静脉间没有浆膜分隔且属于直接接触, 肿块型 ICC 容易侵犯肝后下腔静脉。因此, 特别提出 ICC 侵犯下腔静脉属于 T4 期范围, 而左、中、右肝静脉侵犯属于 T2 期的血管侵犯。AJCC 第 8 版 ICC 分期中, 如无远处转移 (M1 期), T3 期和 T4 期肿瘤依然归入 III 期, 但依次分为 IIIA 和 IIIB 期。

2.4 N 分期

大量文献均报道: 淋巴结转移是 ICC 的关键预后因子^[8,10-11,17]。然而目前对于 ICC 肿瘤是否需要常规进行区域性淋巴结清扫存在争议。Bagante 等^[16]报道了多中心 586 例手术切除的 ICC 患者, 其中 272 例 (48.5%) 患者行淋巴结切除术, 而阳性率为 45.2% (123/272)。其研究结果显示: 生存时间 < 18 个月的患者, N1 期预后显著差于 Nx 期; 而对于生存时间 > 18 个月的患者, N0 期预后显著优于 Nx

期。Bagante 等^[16]认为: Nx 期患者可能由于错误的分期而选择了不当的后续处理方式, 建议 ICC 手术应进行常规的区域淋巴结切除。另外, 2014 年召开的美国肝胆胰协会的会议纪要也给出了类似建议^[18]。AJCC 第 8 版 ICC 分期明确推荐 ICC 手术中, 清扫 ≥ 6 枚淋巴结才可进行完整的 TNM 分期评估, 而 AJCC 第 7 版 ICC 分期中并没有做类似的推荐。

依据肝胆淋巴系统解剖结构, AJCC 第 8 版 ICC 分期手册中定义了区域淋巴结的范围。如果 ICC 肿瘤位于左半肝, 则区域淋巴结包括膈下淋巴结, 肝门部 (胆总管、肝动脉、门静脉和胆囊管) 淋巴结和肝胃韧带淋巴结。如果肿瘤位于右半肝, 则区域淋巴结包括肝门部淋巴结、十二指肠周围淋巴结和胰腺周围淋巴结。上述范围外的淋巴结转移应视为远处转移 (M1 期)。

AJCC 第 8 版 ICC 分期与 AJCC 第 7 版 ICC 分期显著不同的是, 没有 M1 期的情况下, N1 期肿瘤不再直接归入 IV 期, 而降为 III 期。AJCC 第 7 版 ICC 分期中只要出现淋巴结转移就归入 IV 期显然不适合, 大量数据证明: 即使患者发生淋巴结转移, 其经过手术治疗仍可获得一定的生存时间延长^[16]。因此, 该类患者不适合归入 IV 期。

2.5 M 分期

AJCC 第 8 版 ICC 分期明确了 M1 期, 即远处转移的范围, 包括腹膜、骨、肺和胸膜转移。前述区域外的淋巴结转移, 如腹腔淋巴结、主动脉周围淋巴结和 (或) 腔静脉周围淋巴结转移同样归入 M1 期。区域外的腹部结节 (如网膜广泛种植转移等) 同样考虑为 M1 期。对于远处转移的患者, 临床上应首先考虑是以化疗等综合治疗为主的治疗模式。

2.6 风险因素

除了前述直接影响 TNM 分期的因素外, AJCC 第 8 版 ICC 分期中还特别提出了下述风险因素。

2.6.1 非肿瘤肝实质的纤维化或肝硬化: 同样是患者术后预后不良的指标, 需要病理学医师在病理学报告中明确诊断。手册中推荐使用 Ishak 的 0~6 分纤维化或肝硬化评级系统, 其中 0~4 分表示纤维化程度, 而 5~6 分表示肝硬化程度^[19]。

2.6.2 原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC): PSC 是发生在胆管的一种自身免疫性炎症, 可导致瘢痕形成和胆管狭窄。这种慢性损伤是欧美国家 ICC 的发病原因之一, 因此, 在 AJCC 第 8 版 ICC 分期中被强调为风险因素。然而在中国, PSC 相关性胆管癌的发生率显著低于欧美

国家。

2.6.3 血浆 CA19-9 升高是 ICC 的风险因素^[10]。目前国际上并没有推荐用于肿瘤诊断的参考值。AJCC 第 8 版 ICC 分期推荐对于无高胆红素血症患者,血清 CA19-9>200 U/mL 作为辅助诊断肿瘤的参考值。

上述 3 点以及 ICC 的大体分型是 ICC 预后研究中仍需进一步数据收集和观察的指标。另外,ICC 的其他可能危险因素,如高龄、肿瘤分化差、出现术后并发症、血清 CEA 增高、R₁ 切除、血清 GGT 增高等^[2,8,10-11,20]。这在 AJCC 第 8 版 ICC 分期中未提及。

3 AJCC 第 8 版 ICC 分期的局限性

虽然第 AJCC 第 8 版 ICC 分期较 AJCC 第 7 版 ICC 分期更加全面,能够更好地反映患者预后,但笔者认为其仍然存在部分局限性。

3.1 AJCC 第 8 版 ICC 分期数据采集的局限性

AJCC 第 8 版 ICC 分期参考资料主要依据美国的文献资料,及少量欧洲国家和中国的研究结果,缺乏东亚其他国家或东南亚国家的文献资料。ICC 是种族性和地域性差异较大的肿瘤,欧美国家 PSC 伴 ICC 发生率较高,中国 HBV 感染是 ICC 的主要病因,日本等又以 HCV 感染的 ICC 患者居多,东南亚国家 ICC 患者则常继发于肝吸虫引起的胆道感染。不同的基础疾病影响 ICC 患者的整体预后,然而 AJCC 第 8 版 ICC 分期并没有涉及相关内容。

3.2 AJCC 第 8 版 ICC 分期中多数患者缺失淋巴结转移数据

由于多数患者缺少淋巴结转移与否的数据,可能会对患者预后评价产生较大偏差。目前,全球对 ICC 是否需要常规区域淋巴结清扫尚存争议,即使单中心内不同医师间对 ICC 是否行常规淋巴结清扫,及清扫的范围和数量也存在争议。由于 N 分期的评价并不完整,导致目前回顾性研究工作的可靠性和准确性存在问题。

3.3 AJCC 第 8 版 ICC 分期未体现 ICC 大体分型与组织学分型及分子分型

TNM 分期仅是针对 ICC 以预后为依据的纵向分类,并没有关注到 ICC 的不同“横向”类型差异。首先,被 AJCC 第 8 版 ICC 分期取消的肿瘤大体分型正体现了 ICC 间的不同生物学行为。而近年来关注的组织型亚类胆管细胞癌报道均为肿块型,位于肝脏周围且边界清楚,与 IDH1/2 基因突变和

FGFR2 融合基因等相关,且预后较好。而发生于大胆管的 ICC 通常位于肝脏中央,边界不清晰可以引起周围胆管扩张,早期可引起症状,多与 Kras 突变等相关,多为管周浸润型^[21-23]。因此,ICC 的亚型分类呼之欲出,亚型的分类可能对 ICC 的预后评价有重要的意义。

4 小结

AJCC 第 8 版 ICC 分期变更的最主要内容是对于 T 分期的变化,细化了肿瘤大小对于预后指导的重要性,删除了肿瘤大体分型对预后评价的指标,提出了淋巴结常规清扫方案,并将淋巴结转移降期处理。与 AJCC 第 7 版 ICC 分期比较, AJCC 第 8 版 ICC 的 TNM 分期不仅改善内容,并作出详细的定义,是临床易于掌握和应用,更好地反映了不同分期 ICC 患者的预后水平。

参考文献

- [1] Dhanasekaran R, Hemming AW, Zendejas I, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29 (4): 1259-1267. DOI: 10.3892/or.2013.2290.
- [2] Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Surg*, 2014, 149 (6): 565-574. DOI:10.1001/jamasurg.2013.5137.
- [3] Charbel H, Al-Kawas FH. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13 (2): 182-187. DOI:10.1007/s11894-011-0178-8.
- [4] Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10 (4): 288-291. DOI:10.1007/s00534-002-0732-8.
- [5] Nakanuma Y, Curado MP, Franceschi S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma//Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System* [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010: 217-224.
- [6] Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, et al. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes [J]. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49 (44): 326-329.
- [7] Rocha FG, Lee H, Katabi N, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [J]. *Hepatology*, 2012, 56 (4): 1352-1360. DOI:10.1002/hep.25786.
- [8] Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. Impact of complications on long-term survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer*, 2015, 121 (16): 2730-2739. DOI: 10.1002/cncr.29419.
- [9] Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, et al. Can Hepatic Resection Provide A Long-Term Cure to Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma? [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2015, 47: e51. DOI:10.1016/j.dld.2015.01.111.
- [10] Wang Y, Li J, Xia Y, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy [J]. *J Clin Oncol*,

- 2013,31(9):1188-1195. DOI:10.1200/JCO.2012.41.5984.
- [11] Li T, Qin LX, Zhou J, et al. Staging, prognostic factors and adjuvant therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection[J]. Liver Int, 2014, 34(6):953-960. DOI:10.1111/liv.12364.
- [12] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(5):321-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.05.001.
- [13] Cuccurullo V, Mansi L. AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual (7th edition)[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(2):408. DOI:10.1007/s00259-010-1693-9.
- [14] Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection[J]. World J Surg, 2009, 33(6):1247-1254. DOI:10.1007/s00268-009-9970-0.
- [15] Uno M, Shimada K, Yamamoto Y, et al. Periductal infiltrating type of intrahepatic cholangiocarcinoma: a rare macroscopic type without any apparent mass[J]. Surg Today, 2012, 42(12):1189-1194. DOI:10.1007/s00595-012-0145-5.
- [16] Bagante F, Gani F, Spolverato G, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognosis of Patients Who Did Not Undergo Lymphadenectomy[J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(6):1031-1040. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.012.
- [17] Kim Y, Spolverato G, Amini N, et al. Surgical Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Defining an Optimal Prognostic Lymph Node Stratification Schema[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(8):2772-2778. DOI:10.1245/s10434-015-4419-1.
- [18] Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. HPB (Oxford), 2015, 17(8):669-680. DOI:10.1111/hpb.12441.
- [19] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. J Hepatol, 1995, 22(6):696-699. DOI:10.1016/0168-8278(95)80226-6.
- [20] Ringe KI, Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(2):253-265. DOI:10.1016/j.bpg.2015.02.004.
- [21] Wang P, Dong Q, Zhang C, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas[J]. Oncogene, 2013, 32(25):3091-3100. DOI:10.1038/ncr.2012.315.
- [22] Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, et al. Distinct Clinicopathologic and Genetic Features of 2 Histologic Subtypes of Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(8):1021-1030. DOI:10.1097/PAS.0000000000000670.
- [23] Liao JY, Tsai JH, Yuan RH, et al. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features[J]. Mod Pathol, 2014, 27(8):1163-1173. DOI:10.1038/modpathol.2013.241.

(收稿日期: 2017-01-16)

(本文编辑: 赵蕾)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊 2017 年第 5 期重点内容介绍

食管外科的机遇与挑战	李辉
局部进展期食管癌术前新辅助治疗的现状与展望	谭黎杰 汪灏 唐汉
食管癌切除术中食管胃吻合技术的进展	袁勇
弧形切割闭合器联合经口置入钉砧头系统在 Siewert II 型食管胃	
结合部腺癌根治术中的应用价值	赵玉洲 韩广森 刘晨宇等
纳米活性炭吸附化疗药物在食管癌术中淋巴结靶向化疗的应用价值	郑希 袁勇 蔡杰等
食管超声内镜检查评估 T3 期食管鳞癌的临床价值	杨洁 罗广裕 梁润斌等
新辅助同步放、化疗在食管癌三切口手术中的应用价值	赵亮 赵格非 李嘉根等
食管癌术后颈部食管胃吻合口瘘的危险因素分析	邱龙 李向楠 赵松等
淋巴结转移率对 Siewert II 和 III 型食管胃结合部腺癌预后的预测价值	
及其影响因素分析	张理想 韩文秀 韦之见等
食管癌术后胃肠减压数学模型的应用价值	赵彦 郭杰 游宾等
食管空肠 π 吻合在全腹腔镜全胃切除术中的应用价值	杨力 徐泽宽 徐皓等
双源 CT 双能量单期增强扫描检查对食管癌患者辐射剂量影响的	
多中心前瞻性研究	李强 王玉涛 俞明明等
食管结核的诊断与治疗	刘常宇 张霓 付向宁