

- 2011, 29 (23): 3140-3145. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6519.
- [29] Nakagawa T, Kamiyama T, Kurauchi N, et al. Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. World J Surg, 2005, 29(6): 728-733. DOI: 10.1007/s00268-005-7761-9.
- [30] 顾劲扬, 夏强. 肝内胆管细胞癌淋巴管新生的最新研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2017, 44(4): 225-228. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2017.04.003.
- [31] Ercolani G, Grazi GL, Ravmoli M, et al. The role of lymphadenectomy for liver tumors: further considerations on the appropriateness of treatment strategy[J]. Ann Surg, 2004, 239(2): 202-209. DOI: 10.1097/01.sla.0000109154.00020.e0.
- [32] Park TG, Yu Y, Park BJ, et al. Implication of lymph node metastasis detected on 18 F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2014, 39(1): 1-7. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182867b99.
- [33] 胡晓燕, 李蕾, 倪茵, 等. 18F-FDG PET/CT 诊断肝细胞癌及肝内胆管细胞癌[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(9): 1372-1376. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201712087.
- [34] Kim DH, Choi DW, Choi SH, et al. Is there a role for systematic hepatic pedicle lymphadenectomy in intrahepatic cholangiocarcinoma A review of 17 years of experience in a tertiary institution[J]. Surgery, 2015, 157(4): 666-675. DOI: 10.1016/j.surg.2014.11.006.
- [35] Kizy S, Altman AM, Marmor S, et al. Surgical resection of lymph node positive intrahepatic cholangiocarcinoma may not improve survival[J]. HPB (Oxford), 2019, 21(2): 235-241. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.08.006.
- [36] Altman AM, Kizy S, Marmor S, et al. Current survival and treatment trends for surgically resected intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States[J]. J Gastrointest Oncol, 2018, 9(5): 942-952. DOI: 10.21037/jgo.2017.11.06.
- [37] Shimada M, Yamashita Y, Aishima S, et al. Value of lymph node dissection during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Br J Surg, 2001, 88(11): 1463-1466. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01879.x.
- [38] Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies[J]. J Am Coll Surg, 2013, 217(4): 736-750. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.021.
- [39] Choi SB, Kim KS, Choi JY, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(11): 3048-3056. DOI: 10.1245/s10434-009-0631-1.
- [40] Spolverato G, Kim Y, Alexandrecu S, et al. Management and outcomes of patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(1): 235-243. DOI: 10.1245/s10434-015-4642-9.
- [41] Yamashita YI, Shirabe K, Beppu T, et al. Surgical management of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: predictors, adjuvant chemotherapy, and surgical therapy for recurrence: A multi-institutional study by the Kyushu Study Group of Liver Surgery[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2017, 1(2): 136-142. DOI: 10.1002/ags3.12018.

(收稿日期:2019-11-25)

• 综述 •

肝内胆管细胞癌的诊疗进展

宋珂达 李梓豪 姜洪池

哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科 150001

通信作者:姜洪池, Email: jianghc@vip.163.com

【摘要】 肝内胆管细胞癌(ICC)是仅次于肝细胞癌的第二大原发性肝癌。目前在全球范围内该病的发病率正在增加。由于病因复杂,缺乏有效的筛查策略,早期隐匿的临床症状和治疗选择方式的限制使得对于实施 ICC 的诊断、治疗变得棘手。近年来随着医疗科技的进步和理念的改变,对于 ICC 早期发现、治疗策略进行了更加积极的探索。本文就当前 ICC 诊断方法和治疗的进展作一综述。

【关键词】 胆管肿瘤; 诊断; 治疗应用; 肝内胆管细胞癌

基金项目: 美国中华医学会项目(08-894)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2020.02.009

Progress of diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

Song Keda, Li Zihao, Jiang Hongchi

Department of Liver Surgery, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Jiang Hongchi, Email: jianghc@vip.163.com

[Abstract] Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second prevalent primary liver cancer, next to hepatocellular carcinoma. Epidemiologic studies suggest the morbidity of ICC is on the rise worldwide. Owing to the complex etiology, lack of effective screening methods, the concealment of early clinical symptoms and the limited treatment strategy, it is tough to diagnose to ICC and difficult for further treatment. In recent years, with the development of medical technology and the progress of medical treatment idea, active explorations have been made on the early diagnosis and treatment strategies of ICC. The aim of this narrative review is to summarize the research status relating to diagnostic methods and treatment strategies.

[Key words] Bile duct neoplasms; Diagnosis; Therapeutic uses; Intrahepatic cholangiocarcinoma

Fund program: China Medical Board Project(08-894)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2020.02.009

以往的观点认为肝内胆管细胞癌(Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是指起源于二级胆管及其以上肝内胆管分支上皮细胞的恶性肿瘤,近年来有关研究显示肝祖细胞甚至成熟的肝细胞也可能发展成为 ICC^[1]。虽然 ICC 的总体发病率不高,在美国每 10 万成人中约有 1.6 例,占肝癌的 15%^[2]。但是由于 ICC 的高危人群和临床表现都不具有特异性,导致筛查和诊断都比较困难,当诊断明确时只有不到三分之一的患者具有手术切除的机会;即使在接受根治性切除后,也只有 20% ~ 45% 的 5 年生存率,姑息治疗的 5 年生存率更低^[3]。本文就 ICC 的诊断和治疗进展作一综述。

1 肝内胆管细胞癌的一般情况

根据肿瘤的生长方式,ICC 可以进一步分为肿块型、导管浸润型和导管内生长型。其中肿块型最为常见(约占总数的 78%),该型通常起源于较小的胆管,肿瘤体积较大,常呈多中心分叶状生长;最少见的是导管内生长型(约占总数的 6%),该型多起源于较大的胆道管腔,呈乳头状沿腔内黏膜生长。当然,这几种类型也可以同时存在^[4]。

目前已知 ICC 特定的危险因素有肝内胆管囊肿、原发性硬化性胆管炎、肝内胆管结石、寄生虫感染等;还有众多类似肝细胞癌的危险因素,如病毒性肝炎、肝硬化、糖尿病、肥胖等^[2]。但是大多数患者没有潜在的肝脏疾病或已知的危险因素,这进一步阻碍了其早期检测和筛查的发展。

2 肝内胆管细胞癌的诊断方法

2.1 临床特征

ICC 的早期临床表现通常缺乏特异性,如胆红素的升高、上腹部的不适、全身乏力等较难引起患者的重视,这也是 ICC 早期诊断困难、筛查率低的原因。只有到晚期一些特异性表现如盗汗、黄疸、腹水、肝肿大等才逐渐显现^[5],这时患者才选择就诊,为此很多患者因此失去了外科手术的机会。

2.2 实验室检查

实验室检查不足以做出诊断或者是排除 ICC。

ICC 患者早期胆红素水平往往是轻度升高或者是正常,转氨酶的变化只有在晚期肝细胞受损的时候才会有体现。虽然许多血清学标志物(C 反应蛋白、唾液酸、嗜铬粒蛋白 A 等)、尿液提取物(肌酸核苷、乙酰神经氨酸、硫酸皮质醇等)已经被提出和 ICC 具有较高的相关性,但是这些指标应用于临床的依旧很少^[6-7],仍需大量的试验来验证。

CA19-9 和癌胚抗原是目前被研究最多的血清生物学标志物。尽管 CA19-9 和癌胚抗原在临床上已经常规应用,但据报道两种血清生物学标志物的敏感性(50% ~ 90%)和特异性(54% ~ 98%)差异很大^[6]。对于 CA19-9,临床上存在一定比例的假阴性,而在原发性硬化性胆管炎、单纯胆道堵塞等疾病上 CA19-9 也有升高。癌胚抗原更是胃肠道肿瘤、肝脏损伤等常见的指标。有研究显示,CA19-9 具有较高的特异性,而癌胚抗原的敏感性更加出众,结合使用会增加诊断效能,同时对预后也有一定意义^[8]。对于 CA19-9 和癌胚抗原及相关生物学标志物来说,在影像学的基础上或者是联合使用或许对于 ICC 的诊断作用更大。

2.3 影像学检查

2.3.1 超声显像 (1)常规超声:超声通常用作对无症状者体检或者是 ICC 怀疑者的初筛,除了检测 ICC 外,它还有助于排除相关疾病,如肝内胆管结石、肝脓肿等。对于 ICC 不同的类型超声的表现也不一样,肿块型通常表现为均一、低回声病变,而导管浸润型表现为小肿块样病变和弥漫性胆道增厚^[9]。对于常规超声检测怀疑肝内占位性病变时应给予进一步影像学检查。(2)超声造影:超声造影可以改善常规超声的特异性和敏感性。同样,基于不同 ICC 的分型和组织病理学表现,超声造影对于 ICC 的体现也是存在差异性的^[10]。目前对于超声造影的研究表明在造影的时态特征上有助于区分 ICC 和肝细胞癌及肝脏一些炎性改变^[11-12],但是对于体积较小(肿瘤直径 < 3 cm)的占位仍然需要进一步研究来确定其特征^[13]。(3)术中超声:术中超声可以作为术中或者是其他治

疗方式(射频消融)的引导者。对于实行解剖性肝切除,定位瘤体具体位置均具有一定意义。

2.3.2 CT ICC 在 CT 平扫的表现通常为大小不一的类圆形低密度区,密度不均匀,边缘不清或不规则,这些征象对于肝脏疾病的鉴别较难;增强 CT 典型的肿瘤表现为边缘不规则的强化,随着时间向多个中心强化。可观察到多个卫星结节及肝包膜回缩,与肿瘤相关的胆管扩张或管壁的增粗也是强有力的征象^[14]。由于 ICC 的异质性及分型不一,增强 CT 对于 ICC 的增强模式也不同,且易与肝细胞癌混淆^[15]。

三维可视化技术是描述和解释组织器官三维解剖和形态特征的一种工具,在肝脏外科领域已经得到广泛的应用。可以对肝脏肿瘤进行精准的诊断和安全性评估,并且可以从肝脏组织三维的形态解剖指导手术和预估风险,从而提高手术成功率^[16]。

2.3.3 MRI 对于 ICC 的诊断 MRI 被认为是首选的检查。MRI 具有优越的软组织对比度。其准确性类似于 CT 和胆道造影相结合的准确性,对于肿瘤直径 $>3\text{ cm}$ 的 ICC 具有较好的诊断价值^[17]。表现征象类似于 CT,边缘强化和向心强化在 MRI 成像中可能比 CT 更明显。ICC 在 T2 加权图像上显示高信号,同时可显示出与纤维化区域或液化坏死相对应的中央低信号区域,在 T1 加权像图像上显示低信号^[18]。

众所周知,DWI 可提高 MRI 对胆管癌的诊断敏感性,近年有研究显示,DWI 对于淋巴结转移的判断^[19]和微血管浸润的预测^[20]都有一定意义,但仍需进一步验证。MRCP 对于胆道系统的评估是最为准确的,有助于可视化导管系统,从而确定肿瘤的解剖范围,对于胆道改变明显的病理类型具有更大的优势。

2.3.4 正电子发射计算机断层显像 正电子发射计算机断层显像可以检测多达 80% ~ 90% 的 ICC,但是对于浸润型的低敏感性、高昂的费用、假阳性(胆道支架术后、胆道脓毒症、局部感染)等对比 CT 和 MRI 没有很大的优势^[21]。在已经进行过 CT 或者 MRI 检查后,正电子发射计算机断层显像的临床应用价值值得进一步探讨,但是对于检测淋巴结转移、发现远处隐匿性转移及术后复发的监测等仍然具有一定优势。

3 肝内胆管细胞癌的治疗进展

3.1 外科治疗

根治性手术切除仍然是 ICC 患者获得长期生存率的主要治疗手段。但是,只有不到 30% 的患者可以获得根治性手术切除的机会。高复发率和相对较短的术后生存期仍然困扰着外科医师。因此迫使外科医师对手术指征和系统分期更加精准,为此美国癌

症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)的第 8 版 TNM 分期增加了肿瘤的大小($T_{1a} \leq 5\text{ cm}$, $T_{1b} > 5\text{ cm}$)。相对于以前的观点,淋巴结清扫术及根治性切除对于 ICC 的预后及指导术后辅助治疗均具有一定意义^[22-23],也是现在手术的趋势。随着外科技术的发展,腹腔镜技术在 ICC 的治疗方面也更加成熟,与传统开放式手术相比较,腹腔镜技术不仅表现出了相同的手术效果,而且还体现出了更短的术后恢复时间和更少的术后并发症。同时,腹腔镜技术对于 ICC 的隐匿性转移也有较好的诊断性,据报道,在手术过程中发现 25% ~ 40% 的患者术前没能诊断出转移,常规的腹腔镜探查术能够避免剖腹手术,减少患者的痛苦^[24]。伴随着腹腔镜技术的发展,吡啶菁绿色分子荧光技术在肝脏恶性肿瘤的诊治上也有了更加普遍的应用,在术中能够实时的显现瘤体位置,能够更好的对肿瘤边界与肝切除范围界定,对于根治性切除、手术风险的预测、更高的手术成功率都有积极的意义^[16]。对于术后复发患者来说,常见的复发模式仍是无法切除的残肝复发和肝外转移,但是对于部分能够手术的患者来说,进行反复肝切除术能产生长期生存结果,这仍然是推荐的^[25]。

肝脏移植对于 ICC 患者一直是有争议的,术后高复发率、高昂的费用、有限的供体,使得各中心对于 ICC 的移植一直都是持否认态度的,但是,目前有研究表明,对肿瘤体积较小的(直径 $\leq 2\text{ cm}$ 的单个肿瘤)ICC 患者肝脏移植有较好的预后,移植前系统的辅助治疗也可改善移植效果^[26]。

3.2 肝动脉介入治疗

动脉内治疗的研究基础是基于肝脏的双重血液供应,对于正常肝脏组织,门静脉承担了主要血供(75%左右),而对于肝内肿瘤,肝动脉则成为了主要供应的血管(80%甚至更高)。基于此原理,不但可以充分利用肝动脉有效地将治疗物运送到肿瘤,而且可以减少治疗物对正常肝实质的损害。目前主要的动脉内治疗方式主要包括:肝动脉灌注化疗,经导管动脉化疗栓塞术(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE),药物洗脱珠 TACE(Drug-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization, DEB-TACE),钇-90 微球放射栓塞。对于无法切除的 ICC,Boehm 等^[27]报道了动脉内治疗的平均生存期(14.5 个月),包括肝动脉灌注化疗(22.8 个月),TACE(12.4 个月),DEB-TACE(12.3 个月),钇-90 微球(13.9 个月)。相对于晚期 ICC 的姑息治疗,动脉内治疗显现出了一定的效果,增加了治疗手段。但

是动脉内治疗仍然具有一定的局限性,除了一些并发症外(如腹水、放射性肝炎等)最主要的就是动脉内治疗属于局部治疗,对肝脏内已知的瘤体具有一定效果,对于未知或是隐匿的远处转移的作用是比较局限的。现在的治疗方式更倾向于动脉内治疗联合全身治疗,一项动脉内治疗联合全身化疗的结果显示使用联合治疗的预后更好^[28]。

3.3 射频消融和微波消融

射频消融是一种微创技术,使用高频交流电在组织内产生热效应,以达到局部消灭肿瘤的目的。和传统手术相比较,具有风险小、住院时间短、花费低、并发症少等优点。在一项 Meta 分析中显示,射频消融的 1、3、5 年生存率能够达到 82%、47%、24%^[29]。但是射频消融的局限性也相当明显,在面对直径 > 5 cm 的瘤体时,很难达到理想的治疗效果。当肿瘤的位置邻近大的管道或者瘤体的位置比较深在时,都是射频消融的禁忌。目前,临床中射频消融还是倾向于应用在早期复发的 ICC 患者之中。微波消融类似于射频消融,目前临床中应用较少,但是微波消融显示出了更大的消融量、更短的程序时间、更好预测的消融区域等优势,值得进一步探索^[30]。

3.4 全身化疗

ICC 的全身化疗遵循的是晚期胰腺癌的治疗方案,包括单用吉西他滨、吉西他滨联合卡培他滨、吉西他滨联合铂类似物(包括顺铂、奥沙利铂和卡铂)。全身化疗被认为是不适合局部治疗和手术的晚期 ICC 首选方法,其中吉西他滨联合顺铂具有最优的效果,被认为是目前 ICC 全身化疗的一线金标准,平均总生存期可以达到 11.7 个月^[31]。对于接受吉西他滨和顺铂化疗失败的患者,二线化疗还未标准化,氟嘧啶联合铂类似物显示出了一定的作用,但仍需进一步的前瞻性设计实验^[32]。

3.5 放射治疗

随着技术的进步,放射治疗的安全性和有效性得到了提高。使用外束放疗治疗无法切除的 ICC,肿瘤缓解率为 28% ~ 36%,1 年生存率为 39% ~ 50%,2 年生存率为 10% ~ 12%。先进的外束放疗技术如三维适形放疗、适形调强放疗可以结合计算机技术对目标实行保型放射,减少副损伤^[33]。立体定向放疗已被用于非手术切除的靶向放射治疗,术后 1 年生存率为 45% ~ 52%。与外束放疗相比较,立体定向放疗具有更高的放射剂量,对较小的瘤体具有更加可靠的消融能力,但也存在更多的并发症,尤其是在胃肠道系统方面,包括溃疡、出血、十二指肠狭窄、肝衰竭等^[34]。质子束治疗在胃肠道肿瘤尤其是肝癌中的应

用越来越受到人们的重视,质子束治疗可以提供更加精确的辐射范围和同等效果下更小的辐射剂量。Ohkawa 等^[35]报道用质子束治疗 20 例(治疗组 12 例,姑息组 8 例) ICC 患者,中位生存期分别为 27.5 个月和 9.6 个月。证明对于无法切除且无远处转移的 ICC 患者,使用质子束治疗可以实现长期生存。但仍需要进一步的研究以确定最佳的治疗方案。

3.6 分子靶向治疗

ICC 明显的异质性导致缺乏有效的靶向疗法。对分子发病机制的进一步了解以及靶向治疗方法的发展为我们提供了改善 ICC 预后的希望。目前的新兴疗法包括成纤维细胞生长因子受体抑制剂和异柠檬酸脱氢酶抑制剂,但是目前的治疗进展有限,多为 I、II 期临床试验,值得进一步的试验和研究^[36]。基于 ICC 被认为是化学耐药性肿瘤,提高 ICC 的化学敏感性也值得进一步的探讨。

4 小结

本文对 ICC 的一般情况、临床特点、诊疗进展做了回顾分析。近年来,随着广大医师对 ICC 不断的探索和多种新兴技术的涌现,在诊断和治疗上有了更多的选择。同时,针对临床中不同 ICC 的患者也有了更加个体化的治疗方案。希望通过本文对 ICC 诊疗进展的分析,加深广大医师对 ICC 的了解,能够充分利用各种筛查方法早期诊断疾病。通过现有的技术,针对不同 ICC 的患者制定更加有效的治疗方案,使 ICC 拥有更好的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wei M, Lü L, Lin P, et al. Multiple cellular origins and molecular evolution of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2): 253-261. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.038.
- [2] Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3): 1073274817729245. DOI: 10.1177/1073274817729245.
- [3] Lin XH, Luo JC. The risk factors and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(3): 121-122. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.12.001.
- [4] Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6(1): 22-34. DOI: 10.21037/hbsn.2016.11.04.
- [5] 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.
- [6] Malaguamera G, Paladina I, Giordano M, et al. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Dis Markers*, 2013, 34(4): 219-228. DOI: 10.3233/DMA-130964.

- [7] Haznadar M, Diehl CM, Parker AL, et al. Urinary Metabolites Diagnostic and Prognostic of Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(10): 1704-1711. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0453.
- [8] Li Y, Huang Y, Chen J. Diagnostic Value of Serum Biomarkers for Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(10): 962-966. DOI: 10.29271/jcsp.2019.10.962.
- [9] Bartella I, Dufour JF. Clinical Diagnosis and Staging of Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2015, 24(4): 481-489. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.244.chl.
- [10] Guo LH, Xu HX. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma; Controversy over the ASSLD guideline[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 349172. DOI: 10.1155/2015/349172.
- [11] Li R, Yuan MX, Ma KS, et al. Detailed analysis of temporal features on contrast enhanced ultrasound may help differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in cirrhosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98612. DOI: 10.1371/journal.pone.0098612.
- [12] Yin S, Cui Q, Yan K, et al. Effect of contrast-enhanced ultrasound on differential diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma and arterial phase enhanced hepatic inflammatory lesions[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(3): 272-280. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.03.13.
- [13] Shin SK, Choi DJ, Kim JH, et al. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(41): e12781. DOI: 10.1097/MD.00000000000012781.
- [14] Lo EC, N Rucker A, Federle MP. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma; imaging for diagnosis, tumor response to treatment and liver response to radiation[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2018, 28(4): 267-276. DOI: 10.1016/j.semradonc.2018.06.010.
- [15] Li R, Cai P, Ma KS, et al. Dynamic enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis on contrast-enhanced computed tomography; risk of misdiagnosis as hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26772. DOI: 10.1038/srep26772.
- [16] 张绍祥, 姜洪池, 梁力建, 等. 计算机辅助联合吲哚菁绿分子荧光影像技术在肝脏肿瘤诊断和手术导航中的应用专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2017(5): 75-82. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.05.18.
- [17] Ni T, Shang XS, Wang WT, et al. Different MR features for differentiation of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma according to tumor size[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1088): 20180017. DOI: 10.1259/bjr.20180017.
- [18] Chung YE, Kim MJ, Park YN, et al. Varying Appearances of Cholangiocarcinoma; Radiologic-Pathologic Correlation [J]. *Radiographics*, 2009, 29(3): 683-700. DOI: 10.1148/rg.293085729.
- [19] Holzapfel K, Gaa J, Schubert EC, et al. Value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with cholangiocarcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2016, 41(10): 1937-1941. DOI: 10.1007/s00261-016-0791-y.
- [20] Zhou Y, Wang X, Xu C, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma; Can diffusion-weighted imaging predict microvascular invasion? [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(1): 315-324. DOI: 10.1002/jmri.26566.
- [21] Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer; Systematic review and meta-analysis [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 115-129. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.038.
- [22] Ruzzenente A, Conci S, Viganò L, et al. Role of Lymph Node Dissection in Small (≤ 3 cm) Intrahepatic Cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(6): 1122-1129. DOI: 10.1007/s11605-019-04108-0.
- [23] Li MX, Bi XY, Li ZY, et al. Impaction of surgical margin status on the survival outcome after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Surg Res*, 2016, 203(1): 163-173. DOI: 10.1016/j.jss.2016.02.012.
- [24] Konstantinidis IT, Arkadopoulos N, Ferrone CR. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma in the modern era; advances and challenges[J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(1): 9. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2016.02.06.
- [25] Si A, Li J, Xing X, et al. Effectiveness of repeat hepatic resection for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma; Factors associated with long-term outcomes[J]. *Surgery*, 2017, 161(4): 897-908. DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.024.
- [26] Hashimoto K, Miller CM. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(2): 138-143. DOI: 10.1002/jhpb.159.
- [27] Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(2): 213-220. DOI: 10.1002/jso.23781.
- [28] Verma V, Surkar SM, Brooks ED, et al. Chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for unresected nonmetastatic gallbladder cancer; national practice patterns and outcomes [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(1): 59-65. DOI: 10.6004/jncn.2017.7067.
- [29] Han K, Ko HK, Kim KW, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma; systematic review and meta-analysis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(7): 943-948. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.02.024.
- [30] Takahashi EA, Kinsman KA, Schmit GD, et al. Thermal ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma; Safety, efficacy, and factors affecting local tumor progression[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(12): 3487-3492. DOI: 10.1007/s00261-018-1656-3.
- [31] Chun YS, Javle M. Systemic and adjuvant therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3): 1073274817729241. DOI: 10.1177/1073274817729241.
- [32] Kim BJ, Yoo C, Kim KP, et al. Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin; retrospective analysis of

- 321 patients[J]. Br J Cancer, 2017, 116(5): 561-567. DOI: 10.1038/bjc.2016.446.
- [33] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(2): 95-111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
- [34] Simo KA, Halpin LE, McBrier NM, et al. Multimodality treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a review[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(1): 62-83. DOI: 10.1002/jso.24093.
- [35] Ohkawa A, Mizumoto M, Ishikawa H, et al. Proton beam therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(5): 957-963. DOI: 10.1111/jgh.12843.
- [36] Huguet JM, Lobo M, Labrador JM, et al. Diagnostic-therapeutic management of bile duct cancer[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(14): 1732-1752. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i14.1732.

(收稿日期:2020-01-02)

• 综述 •

胆管癌的诊断与治疗研究进展

彭伟 张登勇 鲁正

蚌埠医学院第一附属医院肝胆外科 233030

通信作者:鲁正,Email: luzhengdr@163.com

【摘要】 胆管癌具有较高的恶性程度和较低的手术切除率,加之术后辅助化疗和靶向治疗药物并不成熟,导致胆管癌患者的病死率较高,长期预后较差。随着目前的临床诊疗水平的提高、术前评估和外科技术的发展,胆管癌的诊断和治疗已取得了一些发展进步;胆管癌早期缺乏特异性表现,因此患者被诊断时已失去 R0 切除机会,早期诊断可提高患者 R0 切除及术后长期生存率,可通过对比增强超声、增强磁共振、正电子发射计算机断层显像等提高诊断准确性。在治疗上胆管癌仍以综合治疗为主,对于可切除胆管癌争取行 R0 切除,发生远处转移的胆管癌可结合新辅助化疗后根据复查情况决定是否可行手术治疗、术后联合化疗、分子靶向治疗、立体定向放射治疗等综合方案以期提高患者长期生存率。本文就胆管癌的发病机制、诊断及治疗的新进展作一综述。

【关键词】 胆管肿瘤; 诊断; 治疗应用

基金项目:安徽省科技攻关项目(1604a0802088)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2020.02.010

Progress of diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma

Peng Wei, Zhang Dengyong, Lu Zheng

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

Corresponding author: Lu Zheng, Email: luzhengdr@163.com

【Abstract】 Due to the high degree of malignancy and low surgical resection rate of cholangiocarcinoma, as well as the immaturity of postoperative adjuvant chemotherapy and targeted therapy drugs, the mortality rate of patients with cholangiocarcinoma is high and the long-term prognosis is poor. With the improvement of clinical diagnosis and treatment, preoperative evaluation and surgical technique, the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma have made some progress. The early stage of cholangiocarcinoma is lack of specific manifestations, so the patient has lost the opportunity of R0 resection when diagnosed. Early diagnosis can improve the patient's R0 resection and long-term survival after surgery. The diagnostic accuracy can be improved by contrast enhanced ultrasound, enhanced magnetic resonance, positron emission tomography PET, etc. Dominated by comprehensive therapy in the treatment of bile duct carcinoma, strive for R0 resection for resectable cholangiocarcinoma, distant metastasis occurred after bile duct carcinoma can be combined with new adjuvant chemotherapy according to the review situation decides whether it is feasible to surgery, postoperative chemotherapy, molecular targeted therapy, body directional radiation therapy, and other comprehensive solutions in order to improve the long-term survival rate. This article reviews the recent progress in the pathogenesis, diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma.

【Key words】 Bile duct neoplasms; Diagnosis; Therapeutic uses