

[41] Lin YK, Hsieh MC, Wang WW, et al. Outcomes of adjuvant treatments for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Chemotherapy alone, sequential chemoradiotherapy, or concurrent

chemoradiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2018, 128(3): 575-583. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.05.011.

(收稿日期:2020-04-08)

• 综述 •

肝内胆管细胞癌的诊治进展

曹飞 刘鹏 巩鹏

深圳大学总医院普外科 518052

通信作者: 巩鹏, Email: gongpengdalian@163.com

【摘要】 肝内胆管细胞癌是发病率仅次于肝细胞肝癌的肝脏恶性肿瘤,占原发性肝癌患者的 5% ~ 30%。它的症状隐匿、恶性程度高、术后易复发,且早期无明显临床症状,大多数患者在确诊时已处于晚期。所以,早期的实验室检查和影像学判断尤为重要,为患者早期的根治性切除提供机会。本文的目的是对医学文献进行综述,为肝内胆管细胞癌提供新的诊疗思路。

【关键词】 胆管肿瘤; 诊断; 治疗应用; 肝内胆管细胞癌

基金项目: 广东省教育厅特色创新项目(自然科学)(2018KTSCX193)

DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20200521-00164

Diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

Cao Fei, Liu Peng, Gong Peng

Department of General Surgery, the Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518052, China

Corresponding author: Gong Peng, Email: gongpengdalian@163.com

【Abstract】 Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a liver malignant tumor, and its incidence is second only to hepatocellular carcinoma, accounting for 5%-30% of patients with primary liver cancer. Usually it is characterized by insidious attack, high degree of malignancy, postoperative recurrence, and being asymptomatic at the early stage, most patients have developed into the advanced stage when the diagnosis is confirmed. Thus, early laboratory examinations and imaging judgments are particularly important, providing opportunities for early radical resection of patients. The purpose of this paper is to review and update the medical literature to provide new ideas for diagnosis and treatment of ICC.

【Key words】 Biliary duct neoplasms; Diagnosis; Therapeutic uses; Intrahepatic cholangiocarcinoma

Fund program: Characteristic Innovation Project of Guangdong Education Department (Natural Science) (2018KTSCX193)

DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20200521-00164

肝内胆管细胞癌(Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)指一类起源于肝内胆管上皮细胞组织的恶性肿瘤。该病潜伏期长,临床表现无特异性改变,发现时一般处于晚期,其恶性程度高,根治性切除率低,预后较差。因此,提高 ICC 患者的早期诊断、制定精确的治疗方案对患者的生存率和预后有重要的意义。本文将对 ICC 的流行病学、危险因素、病理分型、临床诊断、分期、治疗策略逐一综述。

1 流行病学

ICC 是胆管癌的一种,占原发性肝脏恶性肿瘤的 5% ~ 30%^[1],多数 ICC 患者年龄在 65 岁以上,发病

高峰位于 70 岁左右^[2]。近年来 ICC 的发病率不断增加,且其发病率在世界范围内有升高趋势,流行病学调查显示,近 30 年来 ICC 的发病率及病死率增加 20% ~ 30%,而亚洲国家发病率最高的国家为泰国(96/10 万),中国的发病率仅次于泰国居亚洲第二^[3]。该病发病率具有种族和性别差异,男:女为 2:3,黄种人的发病率是白种人和黑种人的 2 倍,而东南亚国家发病率高于其他国家^[2,4-5]。

2 危险因素

ICC 的发病原因仍未明确。文献报道其发病的危险因素包括:(1)慢性病毒性肝炎;(2)高龄(年

龄 > 65 岁)、化学毒素和吸烟;(3)肝内胆管结石、胆道先天畸形和先天性胆管扩张;(4)胆管腺瘤、胆管乳头状瘤病和胆管囊肿、Caroli 病;(5)胆道炎症和肝硬化;(6)肝片吸虫或华支睾吸虫感染等^[6-9]。

3 病理分型

(1)大体类型:肿块型(60% ~ 80%)、管周浸润型(15% ~ 35%)、管内生长型(8% ~ 29%);(2)组织学类型:腺癌最常见,其次为乳头状癌,其他可见腺鳞癌、鳞癌、黏液表皮样癌、类癌及未分化癌等类型^[10-12]。

4 临床诊断

4.1 临床表现和实验室检查

ICC 患者早期常无特殊临床症状,随着病情的进展,可出现腹部不适、腹痛、乏力、恶心、上腹肿块、黄疸、发热等,黄疸较少见^[12]。ICC 无特异性的肿瘤标志物,但 CA19-9、CA125、癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段抗原 (Cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1) 对 ICC 的早期筛查有一定价值^[13]。

(1) CA19-9:高春芳和黄晨军^[14]的报道显示,当 CA19-9 截断值为 100 U/mL 时,其对 ICC 诊断的敏感度为 75%,特异性为 80%,具有较好的敏感度和特异性;(2) CA125:CA125 单独检测时,敏感性和特异性较差,CA125、CA19-9、癌胚抗原联合检测对 ICC 有重要的意义^[15];(3) 癌胚抗原:癌胚抗原在 ICC 患者中升高较为常见^[14];(4) CYFRA21-1:研究提示血清中 CYFRA 21-1 对诊断 ICC 有较好的灵敏度和特异度,可用于评估肿瘤负荷程度,判断肿瘤的分级、分期^[16]。

4.2 影像学检查

4.2.1 超声 超声是诊断 ICC 的首选方法。此法简单易行、医疗费用低、无创伤。ICC 可能仅表现为肝内局限性肿块、局部扩张的胆管以及有无大血管侵犯,可显示肿块内部及其周围血流分布情况。超声检出肿块的敏感性高,但定性价值不高^[17-18]。

4.2.2 CT CT 是 ICC 检测的重要手段。ICC 在 CT 的表现一般为:平扫为低密度边缘模糊的肝脏肿块,肿块密度不均,与正常组织界限不清;CT 还能检测胆道梗阻、包膜退缩或肝萎缩的程度。CT 动态增强扫描显示动脉期增强快,静脉期或延迟期低衰减。多层螺旋 CT 能显示 ICC 扩张的胆管和肿大的淋巴结。对于肿瘤的定性、是否存在血管侵袭和淋巴结转移有重要的意义^[5,19]。

4.2.3 MRI MRI 具有组织分辨率高的特性,在显示 ICC 癌旁组织病变程度更具有独特优势。磁共振血管成像及三维重建技术可以观察血管侵袭的情况。磁

共振胰胆管造影可呈现胆道系统三维图像,能完整的显示肝内外胆管树情况,并可观察到肝内肿瘤与胆管的关系及胆管受累程度,从而确定肿瘤的解剖范围。所以,磁共振胰胆管造影可能比内镜逆行胆胰管造影更好地观察到病变附近胆管受累范围^[20-22]。

4.2.4 PET-CT PET-CT 可以发现肿瘤直径小于 1 cm 的 ICC,其灵敏度为 85% ~ 95%,并可以发现 CT、MRI 常规影像学检查未能发现的远处转移,对肿块型 ICC 灵敏度较高,但对浸润性 ICC 作用较小。PET-CT 检测有无腹腔区域淋巴结转移、腹膜转移或远处脏器转移有重要意义^[2,23]。

4.2.5 病理学检查 组织活检是诊断 ICC 的金标准,是确诊 ICC 最直接的方式。但因检查有肿瘤种植的风险,可根治性切除的 ICC 患者一般不推荐。在临床上,不宜行肝移植术、有肝硬化同时符合米兰标准的疑似患者建议行组织活检;不能行根治性切除的疑似 ICC 患者、拟进行辅助性治疗的患者可行组织活检^[5,24]。

5 分期

2010 年,美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 和国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 出版的第 7 版 TNM 分期系统中,胆管癌依据其发生部位被分为 ICC、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。该 TNM 分期标准包括肿瘤的数目、血管浸润、淋巴结转移和远处转移等因素。而有研究显示 ICC 肿瘤的大小与预后相关,2016 年底 AJCC 发布了第 8 版 TNM 分期系统再次将肿瘤大小纳入 T 分期标准,临界值仍设定为 5 cm^[25]。第 8 版分期以患者实际预后情况为基础,细化了肿瘤大小对于预后指导的重要性,进一步明确肿瘤大小、血管侵犯、肿瘤数目以及与邻近组织的关系在预后评价中的地位,更好地反映不同分期 ICC 患者的预后水平。但是,AJCC 第 8 版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,缺乏东南亚一些国家的文献资料。ICC 是种族性和地域性差异较大的肿瘤,存在一定的局限性。

6 治疗策略

6.1 手术治疗

手术切除是治疗 ICC 的首选方式。只要 ICC 能获得根治性切除,患者全身情况可耐受,无远处转移,均应积极行根治性切除。TNM 分期显示肿瘤的数目、血管浸润、淋巴结转移和肝内转移等是影响手术疗效的关键因素。多数 I 期和 II 期患者可行手术治疗,III 期和 IV 期常不选择手术 (此处 ICC 分期为

AJCC 第 7 版)^[26]。

R0 切除是影响 ICC 预后的重要因素。R0、R1 和 R2 切除的 ICC 患者,5 年生存率分别为 28.6%、4.5%、0 ($P < 0.05$),切缘是否阴性是影响患者生存期的重要因素^[27]。同时发现,R0 切除术后的患者,手术切缘阴性的宽度会影响患者长期生存结果,切缘阴性宽度 > 5 mm 患者的长期预后优于切缘宽度 1 ~ 4 mm 的患者。因此,手术切除边缘的宽度是肝外科医师可以改善的重要因素^[28-29]。

而 ICC 肿瘤本身播散转移的特点,诊断时往往可切除率已较低,目前国际上多采用半肝或扩大肝切除术,其比例高达 70% 左右,而 R0 切除率为 70% ~ 80%。随着手术技术、围手术期管理、术后护理等方面的提高,半肝或扩大肝切除术是 ICC 患者治疗的重要手段,术前进行选择性的门静脉栓塞,致使健侧肝脏增生肥大,有效地解决了扩大肝切除术后残余肝体积不足的困扰。有研究考虑扩大肝切除会增加围手术期并发症发生的概率,但目前研究证实围手术期 ICC 患者的病死率 $< 5\%$ ^[30]。因此,在无明显手术禁忌的 ICC 的患者,根据其肿瘤大小、数量和位置,可采用规范的半肝切除术或扩大肝切除术^[26,31]。

ICC 还具有显著的经淋巴转移的特性。所以,在临床实践中,大多数的外科医师会在 ICC 术中常规进行肝脏周围淋巴结清扫,但是否进行预防性的淋巴结清扫具有很大的争议。有研究报道,预防性的淋巴结清扫能降低 ICC 患者的局部复发,但并不能证明常规行淋巴结清扫能改善患者预后^[32]。综上所述,根据术前影像学评估结合术中冰冻病理检查发现局部阳性淋巴结,应行淋巴结清扫;如果未发现可疑淋巴结,对于淋巴结转移风险较低的 ICC 患者在充分术前、术中评估后,不一定要行淋巴清扫术^[2,29,33]。

6.2 肝移植

由于器官紧缺和移植后肿瘤高复发率,且目前行肝移植的患者非常少,大多数学者不推荐 ICC 行肝移植治疗。有研究报道了 11 例进行肝移植的 ICC 患者,移植术后生存时间为 2.5 ~ 53 个月,中位时间为 9.0 个月,移植术后病死率为 54.5%,肿瘤复发率为 45.5%^[34]。最近的研究发现,单一病灶和肿瘤直径较小的 ICC 患者,能够在肝移植后获得更长期的存活,然而该研究纳入的接受肝移植的患者数量较为有限^[5,35]。所以,尽管目前肝移植尚不能作为 ICC 的常规治疗方案,但是早期 ICC 行肝移植是值得尝试的治疗手段。

6.3 放疗

由于局部复发和远处转移的发病率较高,ICC 即

使行扩大性根治手术预后仍不佳,目前放疗对于 ICC 辅助治疗尚存争议。由于 ICC 癌细胞缺乏血管,总体来说对放疗不是特别敏感,作为姑息性治疗方案,外照射放疗还能够完全或部分缓解 ICC 患者的癌性疼痛及梗阻性黄疸症状^[32]。研究显示患者术后加放疗比单独手术切除患者的预后情况要好,但目前尚缺乏前瞻性研究去评价放疗或术中放疗为术后治疗 ICC 的标准方案^[26]。另有研究发现,有区域淋巴结转移的 ICC 患者术后加放疗能够延长其生存期^[36]。因此,切缘阳性或区域淋巴结转移的 ICC 患者术后加放疗的预后较好。

6.4 化疗

化疗是不能手术切除的晚期 ICC 患者的主要治疗方式。当前,顺铂、吉西他滨联合化疗是晚期 ICC 患者的主要化疗方案,研究发现联合化疗优于吉西他滨单独治疗,能显著提高 ICC 患者的中位生存期^[26,31]。虽然围手术期的化疗并不是标准的治疗方案,但是淋巴结转移阳性、切缘阳性或周围神经血管侵犯的患者可考虑术后辅助化疗。

6.5 射频消融

射频消融对肿瘤直径小于 3 cm 和无法根治性切除的 ICC 患者具有重要意义,但若肿瘤过大(肿瘤直径大于 5 cm),射频消融效果会被影响,而且肿瘤位置靠近肝门时,在射频消融后可引起肝脏相关并发症^[15]。有研究报道,体积较小、单发的 ICC 患者射频消融术治疗效果明显优于其他的姑息治疗措施。而且,对于无肝外转移的局部病灶及术后肿瘤残余病灶,射频消融术可延长长期生存率^[31,37]。

6.6 分子靶向及免疫治疗

目前,多种靶向药物正在进行临床或临床前期研究,并取得了初步成果,为 ICC 患者的治疗带来了新的希望。ICC 靶向治疗的靶点为:血管内皮生长因子、表皮生长因子受体、有丝分裂原胞外信号调节激酶等多种靶点^[38]。近年来肿瘤免疫靶向治疗进展迅速,主要包括程序性死亡配体 1 (Programmed death ligand-1, PD-L1) 免疫抑制剂和嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (Chimeric antigen receptor T-Cell immunotherapy, CAR-T)。有研究报道,PD-L1 在 ICC 患者的淋巴细胞中表达上调,因而 PD-1/PD-L1 抑制剂可能成为治疗 ICC 患者的免疫靶向药物^[39]。在临床试验时发现,CD3 特异性 CAR-T 细胞具有良好的抗肿瘤复发性,CAR-T 在控制 ICC 术后复发方面具有良好的应用价值^[26,35,38]。

7 小结

ICC 是一种恶性程度较高的肿瘤,就诊时大多处

于肿瘤晚期。因此,我们对合并 ICC 危险因素的人群早筛查;对于高度怀疑 ICC 患者,需要结合临床表现、实验室检查、影像学检查等指标早诊断;对无手术禁忌患者要根治切除和淋巴结清扫;对无手术指征的 ICC 患者要结合情况行放疗、化疗、分子靶向及免疫治疗。随着对 ICC 诊断和治疗策略的不断进展,有助于缓解 ICC 患者症状、提高生存期、改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates[J]. Chin Clin Oncol, 2018, 7 (5): 52. DOI: 10.21037/cco.2018.07.03.
- [2] 黄元哲, 杨新伟, 杨家和. 肝内胆管细胞癌的治疗进展[J]. 肝胆外科杂志, 2014, 22 (1): 73-76.
- [3] Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, et al. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer, 2016, 122 (9): 1349-1369. DOI: 10.1002/cncr.29692.
- [4] 孙绍彬, 孟兴凯, 张俊晶. 肝内胆管细胞癌的研究进展[J]. 现代养生, 2015, 20(1): 63-64.
- [5] 沈颖甜, 朱海东, 陈荔, 等. 肝内胆管细胞癌诊疗研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27 (1): 285-289. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.03.022.
- [6] 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.
- [7] Sulpice L, Rayar M, Boucher E, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: impact of genetic hemochromatosis on outcome and overall survival after surgical resection[J]. J Surg Res, 2013, 180 (1): 56-61. DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.051.
- [8] Squires MH, Cloyd JM, Dillhoff M, et al. Challenges of surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12 (7): 671-681. DOI: 10.1080/17474124.2018.1489229.
- [9] Goral V. Cholangiocarcinoma: New Insights[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18 (6): 1469-1473. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.6.1469.
- [10] Oliveira IS, Kilcoyne A, Everett JM, et al. Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management[J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 42 (6): 1637-1649. DOI: 10.1007/s00261-017-1094-7.
- [11] 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.
- [12] 国际肝胆胰学会中国分会, 中华医学会外科学分会肝胆外科学组. 胆管癌诊断与治疗——外科专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.003.
- [13] 张国柄, 徐江海. 联合 CA19-9、CA125 和 CEA 检测在 AFP 阴性的 ICC 鉴别诊断中的应用价值[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20 (3): 740-743. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.06.025.
- [14] 高春芳, 黄晨军. 肝内胆管细胞癌肿瘤标志物研究与临床应用进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56 (7): 30-36. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2018.1011.
- [15] 罗俊, 罗放. 肝内胆管细胞癌研究进展[J]. 医学信息, 2014, (13): 626-626. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.13.808.
- [16] 何国伟, 宋志兴, 刘仲洋, 等. 细胞角蛋白 19 片段对肝内胆管癌诊断效能的荟萃分析[J]. 广州医科大学学报, 2017, 45 (5): 12-17. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2017.05.04.
- [17] Hua X, Fu X, Hao Z, et al. [Computed tomographic diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma][J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014, 94(6): 449-451. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.06.013.
- [18] Baheti AD, Tirumani SH, Shinagare AB, et al. Correlation of CT patterns of primary intrahepatic cholangiocarcinoma at the time of presentation with the metastatic spread and clinical outcomes: retrospective study of 92 patients[J]. Abdom Imaging, 2014, 39 (6): 1193-1201. DOI: 10.1007/s00261-014-0167-0.
- [19] 向上, 聂江华. CT 与磁共振成像对肝内胆管细胞癌的诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3 (1): 176-177. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2019.01.112.
- [20] Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges[J]. Radiology, 2018, 288 (1): 7-13. DOI: 10.1148/radiol.2018171187.
- [21] 周建房. CT 与 MRI 联合诊断肝内胆管细胞癌的临床价值研究[J]. 癌症进展, 2018, 16 (4): 519-521. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.04.35.
- [22] Sammon J, Fischer S, Menezes R, et al. MRI features of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma versus mass forming intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer Imaging, 2018, 18 (1): 8. DOI: 10.1186/s40644-018-0142-z.
- [23] 范莹, 吴硕东. 《2014 年美国肝胆胰学会共识声明: 肝门部胆管癌管理》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (10): 1584-1587. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.10.005.
- [24] Benavides M, Antón A, Gallego J, et al. Biliary tract cancers: SEOM clinical guidelines[J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17 (12): 982-987. DOI: 10.1007/s12094-015-1436-2.
- [25] Meng ZW, Pan W, Hong HJ, et al. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma and the eighth edition of AJCC/UICC TNM staging system[J]. Oncotarget, 2017, 8 (60): 101165-101174. DOI: 10.18632/oncotarget.20932.
- [26] 张宁, 卢姗姗, Safadi R, 等. 肝内胆管细胞癌诊断及治疗的现状与挑战[J]. 传染病信息, 2018, 31 (1): 24-30. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2018.01.006.
- [27] Yeh CN, Hsieh FJ, Chiang KC, et al. Clinical effect of a positive surgical margin after hepatectomy on survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9 (7): 163-174. DOI: 10.2147/DDDT.S74940.
- [28] Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22

- (12): 4020-4028. DOI: 10.1245/s10434-015-4472-9.
- [29] 吴向嵩, 刘颖斌. 肝内胆管细胞癌手术治疗策略的进展[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15 (11): 1131-1134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.11.019.
- [30] 罗梦超, 丁超峰, 吴健, 等. 肝内胆管细胞癌的治疗进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(1): 60-63. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2016.01.017.
- [31] 吴孟超, 周伟平, 刘辉. 肝细胞癌早期诊断与治疗对策新进展[J]. 传染病信息, 2009, 22 (2): 65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2009.02.004.
- [32] John B, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Hepatol, 2014, 60 (6): 1268-1289. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.021.
- [33] 陈亚进, 商昌珍. 肝内胆管细胞癌诊治策略[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35 (1): 43-45. DOI: 10.7504/CJPS. ISSN1005-2208.2015.01.13.
- [34] 张彤, 傅斌生, 易慧敏, 等. 单中心 11 例肝内胆管细胞癌肝移植疗效分析[J]. 中华普通外科杂志, 2010, 25 (6): 469-471. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2010.06.014.
- [35] 张汉, 韩骏, 吴孟超, 等. 肝内胆管癌的外科治疗[J]. 肝胆外科杂志, 2016, 24 (3): 161-165.
- [36] 徐中琪, 甘伟, 钱国军. 复发性肝内胆管细胞癌治疗现状[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25 (9): 834-837. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.09.022.
- [37] 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.
- [38] 王威, 温锋, 赵相轩, 等. 胆道恶性肿瘤分子靶向治疗临床研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35 (4): 460-462, 464. DOI: 10.7504/CJPS. ISSN1005-2208.2015.04.31.
- [39] Jing CY, Fu YP, Yi Y, et al. HHLA2 in intrahepatic cholangiocarcinoma: an immune checkpoint with prognostic significance and wider expression compared with PD-L1 [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7 (1): 77. DOI: 10.1186/s40425-019-0554-8.

(收稿日期:2020-05-21)