

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.036

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.036>

肝内胆管癌的诊治进展

王杰^{1,2}, 张洪新¹ 综述 袁鹏¹, 胡龙泉¹ 审校

(1. 空军军医大学第二附属医院介入疼痛科, 西安 710038; 2. 空军军医大学基础医学院, 西安 710032)

[摘要] 肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是发生在二级及以上胆管分支上皮细胞的恶性肿瘤, 该疾病预后较差且近年来发病率持续升高。目前已知的常见危险因素包括慢性肝炎、肝硬化、胆道炎性疾病和肝胆吸虫, 症状表现为腹部隐痛和其他非特异症状。ICC是一种高侵袭性恶性肿瘤, 根治性手术切除是首选治疗方式。近年来, 在ICC的诊断和治疗方面取得了一些进展, 肿瘤分期方法不断更新, 晚期和转移性肿瘤患者也可应用辅助化疗、靶向治疗和免疫治疗。

[关键词] 肝内胆管癌; 诊断; 治疗

Progress in diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

WANG Jie^{1,2}, ZHANG Hongxin¹, YUAN Peng¹, HU Longquan¹

(1. Department of Intervention and Pain, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038;

2. Basic Medical College, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a malignant tumor that occurs proximal to the segmental biliary ducts, The prognosis of this disease is poor, and the incidence of this disease has continued to increase in recent years. Commonly known risk factors include chronic hepatitis, cirrhosis, biliary inflammatory disease, and hepatobiliary fluke, which are characterized by dull abdominal pain and other nonspecific symptoms. ICC is a highly aggressive malignant tumor, and radical surgical resection is the preferred treatment. In recent years, some progress has been made in the diagnosis and treatment of ICC. Tumor staging methods are constantly updated, and adjuvant chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy can also be applied to patients with advanced and metastatic tumors.

Keywords intrahepatic cholangiocarcinoma; diagnosis; treatment

收稿日期 (Date of reception): 2022-05-14

通信作者 (Corresponding author): 袁鹏, Email: yuanpeng834700@126.com; 胡龙泉, Email: 616879635@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81802345, 82172922); 中国博士后科学基金 (2020T130787, 2019M663984); 空军军医大学第二附属医院国家自然科学基金助推项目计划 (2021ZTXM-002)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81802345, 82172922), China Postdoctoral Science Foundation (2020T130787, 2019M663984), and the National Natural Science Foundation, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University (2021ZTXM-002), China.

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)起源于肝内和肝外胆管上皮细胞,是发病率仅次于肝细胞癌(hepatic cell carcinoma, HCC)的第2常见原发性肝脏恶性肿瘤^[1]。根据相对于胆管树的不同解剖位置对CCA进行分类:发生于肝内二级胆管周围的CCA被称为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC);发生于胆管树更远端,从左右肝管汇合水平到胆囊管汇入肝总管水平的CCA被称为肝门周围胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, PCC);发生于胆囊管汇入胆总管的水平以下,一直到胰壶腹的CCA被称为肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)。

ICC是一种侵袭性恶性肿瘤,1年和5年总生存率分别约为30%和18%^[2]。虽然完整的手术切除(包括标准的肝脏切除和门静脉淋巴结清扫)为ICC患者的长期生存提供了希望^[3]。但大多数ICC患者在被诊断发现时已是晚期且具有转移性的病灶^[4]。随着近年来医学科研的进步,更有效的化疗和靶向药物不断出现并应用,手术治疗、全身治疗、局部治疗和放射治疗等在内的多学科综合治疗对ICC患者的疗效又有了重要的提升。

1 流行病学和分类

大多数ICC的发生并没有可识别的风险因素。全世界的CCA,特别是ICC的发病率差异很大。发病率最高的地区在东南亚和中国。美国印第安人、阿拉斯加土著居民及亚洲人群ICC的病死率最高,白种人和黑种人病死率最低^[5]。美国ICC的发生率从1975年至1979年的 $3.2/10^6$ 增加到1995年至1999年的 $8.5/10^6$ 。ICC确诊的高峰年龄段是70~80岁,男性患病率约为50%^[1]。经过对1999年至2013年期间的ICC分析,结果表明发病率升高这一趋势在不同性别和种族中持续存在;在女性中,1999年到2001年,发病率为 $9.8/10^6$;2011年到2013年,发病率为 $14.5/10^6$ ($P<0.0001$),在男性中也观察到类似的趋势^[6]。

在西方国家,原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是发展为ICC的最高风险因素[风险比(hazard ratio, HR): 171.8, 95%CI: 57.1~517.4],在该患者群体中,终生的患病风险为9%~18%^[7]。在PSC患者中,大约有50%是在确诊的第1年发现CCA的,且几乎只在显性狭窄的患者中发现^[8]。其他发展为ICC的危险因素包括肝胆道吸虫和华支睾吸虫的感染,这2种寄生虫在

东南亚比较流行,这些寄生虫流行的地区也是全球CCA发生率最高的地区($>100/10$ 万)^[9]。

大量的流行病学数据显示:任何原因导致的肝硬化和CCA的发展都有很强的相关性[比值比(odds ratio, OR): 22.9]。以前认为慢性病毒性肝炎发展为肝硬化后,肝硬化会增加CCA风险。然而研究^[10-11]表明:即使没有发展为肝硬化,慢性病毒性肝炎本身也会增加CCA的风险。同样,非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎也日益成为肝脏疾病发生的重要因素^[12-13]。其他可能发展为ICC的危险因素还包括炎症性肠病、药物、毒素、原发性胆道胆管炎、胆石症、胆管腺瘤和胆道乳头状瘤病等^[14]。

ICC分为3种亚型:肿块形成型、导管周围浸润型和导管内生长型。肿块形成型占有ICC的60%~80%^[15]。这种亚型的ICC典型表现为与肝实质密度不同的质硬、苍白、边界清楚、无包膜的实性结节,通常为多叶状,与胆管无明显联系,淋巴结转移在该亚型中最为常见。导管周围浸润型占有ICC的15%~35%^[15]。与肿块形成型不同,导管周围浸润型ICC通常侵犯门脉周围的实质,导致受累导管狭窄,造成近端梗阻性胆道扩张和胆管炎。导管内生长型约占ICC的10%,其特征是乳头状生长进入胆管腔,更多见于癌症进展期。关于导管内生长型的预后存在一些争议,一些研究认为其预后更好,而另一些报道表明其预后与肿块形成型相似^[16]。最后,肿块形成型和导管周围浸润型的混合亚型被认为是最具侵袭性的亚型,占有ICC的25%,这种混合亚型的预后明显较差^[15]。单纯肿块形成型和单纯导管周围浸润型(没有门脉的侵犯)术后患者的5年存活率分别为41.2%和85.7%^[17],相比之下,混合性肿块形成型和导管周围浸润型的总中位生存期为8.3个月^[18]。

ICC是典型的中分化腺癌,核心为纤维化、灶性钙化和坏死。常通过血窦发生浸润,早期聚集于门静脉,而后侵入门静脉、淋巴管和神经。大导管生长模式在PCC中常见,小导管生长模式在ICC中常见。ICC可以观察到固定的生长模式,活检类似于HCC。胆道导管内乳头状瘤是罕见的CCA前病变。分子和遗传分析显示肿瘤微环境是ICC发生和发展的关键,而这与之前的研究^[19]观察一致,即CCA是结缔组织增生肿瘤。CCA常出现神经侵犯现象,提示预后不良。ICC的其他罕见的组织学变异包括腺鳞癌、鳞状癌、黏液癌、印戒细胞癌、透明细胞癌和淋巴上皮癌^[17]。虽然通常

认为ICC来源于由胆管细胞,但目前有部分学者以及相应一些数据对这一结论提出质疑,推测肝脏可能存在一种更富于流动性的组织重构^[20-21]。

2 诊断

2.1 临床症状

根据定义, ICC发生在二级胆管的近端,因此胆道梗阻的症状(黄疸、瘙痒、陶土色大便和暗色尿)比ECC和PCC少见得多。在一个由564例可手术的CCA患者组成的单机构病例系列研究^[22]中,只有16%的ICC患者出现黄疸,而在PCC和ECC中分别有91%和89%。因此, ICC患者通常表现为非特异性症状,如右上腹部钝痛。而大多数ICC通常是肝硬化或非肝硬化患者因其他原因进行轴位成像中偶然发现的。考虑到这些症状非常隐匿和罕见,通常只有在晚期才能被诊断发现。

对于非原发性硬化性胆管炎或肝硬化患者的肝脏肿块应进行细致的鉴别诊断,包括转移癌、HCC、CCA和良性肝脏病变等,也要对结肠癌风险、饮酒史、病毒性肝炎风险和血清学、自身免疫性肝炎血清学、铁代谢(血色病)、铜代谢(Wilson病)、BMI(非酒精性脂肪性肝炎)、旅行史

(肝吸虫)、肝毒素暴露(二氧化钍, 黄曲霉毒素)进行评估。糖类抗原19-9(carbohydrate antigen, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)也应早期筛查。在PSC患者中, CA19-9可预测CCA的发展,在建议的临界值为130 U/mL(正常<55 U/mL)时,敏感度和特异度分别为78.6%和98.5%,阴性预测值为99.4%^[23]。然而, CA19-9可因细菌性胆管炎或胆道扩张而单独升高,基因中缺乏该抗原者(7%的人)也可能出现假阴性结果^[24]。

2.2 ICC分期

ICC主要有3种分期系统,包括AJCC(American Joint Committee on Cancer)/UICC(Union for International Cancer Control)、TNM(tumor-node-metastasis)、LCSGJ(the Liver Cancer Study Group of Japan)分期系统^[25]。这些分期系统之间唯一的主要区别是T分期,特别是肿瘤的大小和是否有血管侵犯^[26]。尽管AJCC系统的前几次更新是对HCC分期系统的改编,但第7版已经对ICC进行了更细致的T分期区分和分期生存相关性的修订^[27]。LCSGJ未能根据T分期对患者进行分层,仅提供了生存相关性(表1)。

表1 ICC常用TNM分期对比

Table 1 Commonly used TNM staging comparison of ICC

项目	AJCC第7版	LCSGJ
原发肿瘤(T)	Tis: 原位癌	1) 肿瘤直径≤2 cm
	T1: 单发病灶无血管浸润	2) 单发病灶
	T2a: 单发病灶伴血管浸润	3) 无门静脉/肝静脉或浆膜侵犯
	T2b: 多发病灶, 伴或不伴血管浸润	T1: 满足以上所有标准
	T3: 肿瘤穿破脏层腹膜或直接侵犯肝外结构	T2: 满足3项中的2项标准
T4: 肿瘤伴管周浸润	T3: 满足3项中的1项标准	
		T4: 没有满足任何标准
局部淋巴结(N)	N0: 无区域淋巴结转移	N0: 无区域淋巴结转移
	N1: 有区域淋巴结转移	N1: 有区域淋巴结转移
	M0: 无远处转移	M0: 无远处转移
远处转移(M)	M1: 有远处转移	M1: 有远处转移

续表1

项目	AJCC第7版	LCSGJ
TNM分期		
0	Tis、N0、M0	—
I	T1、N0、M0	T1、N0、M0
II	T2、N0、M0	T2、N0、M0
III	T3、N0、M0	T3、N0、M0
IVa	T4、N0、M0	T4、N0、M0
	任何T、N1、M0	
IVb	任何T、任何N、M1	任何T、N1、M0
		任何T、任何N、M1

2.3 影像学特点

典型的ICC是边界清楚的或无包膜的浸润性肝脏病变。典型的CT表现为低密度病灶，且动脉期和静脉期呈边缘强化影^[28]。有50%~60%的病例可见这种典型的CT表现^[28-29]。约50%的ICC可见肿物周围胆管扩张。在多达20%的病例中，肿块附近可能有包膜收缩。如果CT不能确诊，但仍高度怀疑ICC者，应进行磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)下细针穿刺(fine-needle aspiration, FNA)或内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)活检等检查。研究^[30]表明MRI对ICC诊断的准确性较CT更高，且MRCP可以显示胆道系统的病变。

3 治疗

3.1 手术治疗

根治性手术切除是目前得到广泛认可的ICC首选治疗方式。ICC患者隐匿性转移病灶的发病率很高，所以在最终手术切除之前应进行诊断性腹腔镜检查；30%以上的患者可能存在术前磁共振未发现的隐匿性转移性病灶^[31]。术中使用肝脏超声评估病变的程度可能有助于提高诊断性腹腔镜检查的敏感度。数据^[31-32]表明：大约1/3的ICC患者可以通过诊断性腹腔镜手术来避免剖腹手术。美国肝胆胰协会2015版ICC诊治专家共识^[30]将远处转移、超出区域淋巴结转移如腹

主动脉旁淋巴结转移、双侧肝内多发病灶或多中心病灶视为手术禁忌证。

ICC患者的手术方法包括切缘阴性的肝切除术和门静脉淋巴结切除术。随着术前评估、术中手术技术和围手术期管理手段的进步，肝切除术的复发率和病死率在过去几十年里有一定程度的下降。尽管如此，ICC总体术后复发率仍然很高，为6%~43%。而在门诊量大的ICC专科中心，报导的病死率在1%~5%。肝切除术中最常见的并发症是伤口浅表感染(13.1%)、脓肿(7.5%)、脓毒症(6.3%)和胆道漏(4%)^[17]。

主要血管受累是ICC的常见表现。在一项国际多中心试验^[33]中，1 089名经组织学证实的ICC患者接受了治疗性切除，发现血管侵犯是一个独立的不良预后因素。该研究还检查了宏观和微观血管侵犯对总生存期的影响，发现总中位生存期分别为39和21个月；无任何血管侵犯的患者总中位生存期最长为45个月。尽管如此，为了确保阴性边缘，血管切除仍然是必要的。

近年来，使用微创方法治疗肝脏病变越来越多。与开放肝切除术相比，微创肝切除术具有住院时间短，并发症少的优点^[34]。一项对肝脏患者的研究^[35]发现：接受微创切除的患者具有更少的并发症、更低的再入院率和更短的住院时间。

ICC患者可做原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)。1981年到1994年对54例使用OLT的ICC患者的研究^[36]显示：20例患有更高级肿瘤分期或有肝硬化的患者接受了肝移植，并在同一时间间隔内，与34例因ICC而接受肝切除术的患

者进行了比较,结果显示肝移植和肝切除术患者的生存期没有任何显著的临床差异。值得注意的是,这些患者没有接受新辅助全身治疗,两组患者的总生存期都很短。2011年一项研究^[37]显示:在接受不同化疗和局部治疗的患者中,OLT后的无复发生存率为33%,而不接受OLT的患者为0%。

3.2 辅助化疗

ICC辅助性化疗的主要适应证为术后存在残余肿瘤或淋巴结转移患者^[38],可使用的化疗药物包括吉西他滨、铂类、卡培他滨或5-氟尿嘧啶类等抗肿瘤药。对切缘阴性患者进行标准化辅助化疗的前瞻性或随机临床研究较少。在一项回顾性分析^[39]中,14个机构的1154名患者接受了根治性肝切除术,采用辅助治疗的N1和T2~T4肿瘤患者有更高的生存率。大约50%的患者接受了基于吉西他滨的治疗。这些数据表明辅助化疗可以为晚期或侵袭性肿瘤患者提供显著的生存益处,特别是那些有淋巴结转移的患者。未来需要进一步的研究来明确标准化辅助化疗在ICC中的作用,特别是在伴有淋巴结转移和局部晚期肿瘤的高危患者中的作用。

转移性或不能切除的ICC患者通常接受全身化疗。ABC-02试验^[40]发现:与单用吉西他滨治疗的患者相比,接受吉西他滨/顺铂联合化疗的晚期胆道癌患者具有显著的生存优势。

3.3 局部区域治疗

由于此类肿瘤的诊断大多较晚,大约70%的ICC在诊断时已被认为不能切除。因此,为了降低肿瘤分期或提高生存率,对不可切除的ICC患者采用区域性治疗是十分有必要。经动脉区域治疗指通过肝动脉系统向受影响的组织输送药物或辐射的治疗方式。该技术的原理是:健康的肝实质通过门静脉分支获得大部分血液供应,而肝脏恶性肿瘤往往通过肝动脉系统获得大部分血液供应。局部区域治疗主要有3种,包括常规经导管动脉化疗栓塞(conventional transcatheter arterial chemoembolization, cTACE)、载药微球DEB-TACE和钇90放射栓塞(Y90-radioembolization, Y90-RE)^[41]。

cTACE手术是把脂乳剂(通常是碘油)送入肝动脉供应肿瘤的分支,在确定供应肿瘤的血管分支后,就可以使用化疗药物治疗。尽管有使用吉西他滨的报道,但通常使用的化疗药物还是阿霉素、顺铂和丝裂霉素-C^[42]。化疗后栓塞通常用明

胶海绵、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)或三丙烯酸酯明胶(triacrylate gelatin, TG)微球等来阻断肿瘤血管血流,防止有效化疗药物的流失。cTACE已被证明能提高不可切除ICC患者以及术后预后不良患者的总生存期^[43]。在接受包括全身化疗在内的多模式治疗的患者中,其疗效最好。cTACE通常耐受性良好,但会出现轻度至中度栓塞后综合征,包括腹痛、恶心、发热和转氨酶升高等^[44]。

药物洗脱珠是装载了阿霉素或伊诺替康的PVA或高吸水性微珠。通过微珠输送这些药物可以获得更高的持续肿瘤内化疗药物浓度。研究^[45]表明:在不可切除的肿瘤中,药物洗脱珠更具有总体生存益处。与cTACE一样,该技术经常与全身化疗联合使用,并且在使用方案中存在显著差异。

Y90-RE是使用小的(约30 μm)玻璃或树脂栓子颗粒,装载放射性核素Y90送入动脉内。Y90发射目标剂量为120 Gy的远高于外束辐射的β射线。此外,肝组织对辐射中度敏感,在化疗药物的毒性消失之前很少使用杀瘤剂量来进行治疗。与其他形式的局部治疗相似,Y90-RE的研究主要集中在不可切除和/或与全身化疗联合的患者。在这种情况下,超过80%的患者在3个月时病情部分缓解或稳定,在一些病例中,甚至达到了可切除病灶的分期^[46]。在Y90使用之前应用全身化疗是放射增敏的一种手段。早期试验^[47]表明卡培他滨放射增敏治疗可以安全地使用170 Gy以上的Y90。

3.4 靶向和免疫治疗

免疫及靶向治疗药物的出现,为局部进展期以及晚期ICC患者降期及转化治疗带来希望,主要有PD-1、PDL-1、PARP抑制剂、CTLA-4等。

PD-1是CD28免疫球蛋白超家族的共抑制分子,是T细胞应答的强抑制剂。PD-L1和PD-L2是PD-1的配体,与PD-1结合可抑制肿瘤微环境中淋巴细胞增殖和免疫相关细胞因子的产生^[48]。CSCO指南^[49]推荐纳武利尤单抗(nivolumab)联合GC方案作为晚期ICC一线治疗方案,晚期二线及以上且高频微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)患者可选用帕博利珠单抗(pembrolizumab)。

CTLA-4主要在活化T细胞和自然杀伤细胞中表达,阻止CTLA-4与其受体B7-1和B7-2的结合可促进T细胞的活化^[50]。一项CTLA-4抑制剂曲美木单抗(tremelimumab)联合微波消融治疗16例晚期胆管细胞癌(包括ICC)的研究^[51]结果显示:7例患者病情得到控制,中位无进展生存期为3.4个月,总

生存期为6个月,提示曲美木单抗联合局部消融治疗晚期胆管细胞癌是可行性的。

PARP1是一种聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶。有报道^[52]表明PARP1在多种癌组织中呈现高表达。近年来有研究^[53]证明PARP1抑制剂可增强阿霉素对肝癌细胞的抑制作用,有望应用于肝癌的治疗。

FGFR2编码基因是ICC最常见的突变基因之一^[54]。近期针对FGFR2受体抑制剂的研究获得重要进展。在一项ICC临床试验研究^[55]中,FGFR酪氨酸激酶抑制剂达到了14.8%的有效率及75.4%的疾病控制率,展示了该靶点强有力的治疗前景。在Forkhead蛋白质家族的亚家族中,低表达的FOXA1和高表达的FOXA3与ICC细胞的侵袭能力、肿瘤的恶性行为及不良预后相关,Forkhead蛋白质家族的部分成员是ICC患者的可靠预后指标之一,有望成为该病的治疗靶点^[56]。

综上所述,ICC是一种侵袭性原发性肝恶性肿瘤,发生在肝脏周围近端二级(节段)胆管。需要依靠高质量的横断面成像确定疾病的范围和可切除性。ICC的主要治疗方法仍然是治疗性肝切除术和门静脉淋巴结切除术。在新辅助治疗和辅助治疗中使用系统治疗可以提高生存率。此外,不能切除的疾病患者也可选择系统和局部治疗,在某些情况下,这些治疗可以降低之前不能切除患者的肿瘤分期。近年来,分子水平的基因突变在ICC中有所发现,我们认识到ICC在分子水平上存在很大的异质性。未来可以考虑对ICC患者进行基因突变的检测,从而有目标地选择药物帮助患者。

参考文献

- Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2008, 10(2): 77-82.
- Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2014, 23(2): 231-246.
- Manzia TM, Parente A, Lenci I, et al. Moving forward in the treatment of cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(12): 1939-1955.
- Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(1): 14-22.
- Alberts SR, Kelly JJ, Ashokkumar R, et al. Occurrence of pancreatic, biliary tract, and gallbladder cancers in Alaska Native people, 1973-2007[J]. *Int J Circumpolar Health*, 2012, 71: 17521.
- Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013[J]. *Cancer*, 2019, 125(9): 1489-1498.
- Yadlapati S, Judge TA. Risk of hepatobiliary-gastrointestinal malignancies and appropriate cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19922.
- Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(9): 1051-1058.
- Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, et al. *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(5): 666-674.
- Wang Z, Sheng YY, Dong QZ, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus play different prognostic roles in intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(10): 3038-3051.
- Jeong S, Luo G, Wang ZH, et al. Impact of viral hepatitis B status on outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(4): 330-338.
- Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 149.
- 李悦国, 张宁. 肿瘤M2型丙酮酸激酶检测在胆管癌诊断中的临床价值[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(20): 1168-1170.
- LI Yueguo, ZHANG Ning. Clinical significance of tumor M2-PK detection in the diagnosis of cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2008, 35(20): 1168-1170.
- 高博, 赵海鹰. 肝内胆管癌的流行病学特征及危险因素研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(7): 1214-1217.
- GAO Bo, ZHAO Haiying. Epidemiological characteristics and risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2020, 28(7): 1214-1217.
- Lendvai G, Szekerczés T, Illyés I, et al. Cholangiocarcinoma: classification, histopathology and molecular carcinogenesis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 3-15.
- Bagante F, Weiss M, Alexandrescu S, et al. Long-term outcomes of patients with intraductal growth sub-type of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(12): 1189-1197.
- Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6(1): 22-34.
- Yeh CN, Yeh TS, Chen TC, et al. Gross pathological classification of peripheral cholangiocarcinoma determines the efficacy of hepatectomy[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(5): 647-659.
- DeClerck YA. Desmoplasia: a response or a niche?[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(9): 772-774.

20. Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11): 3914-3918.
21. Fan B, Malato Y, Calvisi DF, et al. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2911-2915.
22. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 755-762.
23. Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(9): 1734-1740.
24. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen[J]. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85(4): 350-355.
25. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10(4): 288-291.
26. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(9): 512-522.
27. Farges O, Fuks D, Le Treut YP, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: by the AFC-IHCC-2009 study group[J]. *Cancer*, 2011, 117(10): 2170-2177.
28. Valls C, Gumà A, Puig I, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation[J]. *Abdom Imaging*, 2000, 25(5): 490-496.
29. Iavarone M, Piscaglia F, Vavassori S, et al. Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(6): 1188-1193.
30. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8): 669-680.
31. Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes[J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 193(4): 384-391.
32. Tian Y, Liu L, Yeolkar NV, et al. Diagnostic role of staging laparoscopy in a subset of biliary cancers: a meta-analysis[J]. *ANZ J Surg*, 2017, 87(1-2): 22-27.
33. Hu LS, Weiss M, Popescu I, et al. Impact of microvascular invasion on clinical outcomes after curative-intent resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(1): 21-29.
34. Morino M, Morra I, Rosso E, et al. Laparoscopic vs open hepatic resection: a comparative study[J]. *Surg Endosc*, 2003, 17(12): 1914-1918.
35. Kaneko H, Takagi S, Otsuka Y, et al. Laparoscopic liver resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Surg*, 2005, 189(2): 190-194.
36. Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, et al. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 1997, 185(5): 429-436.
37. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(6): 683-689.
38. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 2.2019[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(4): 302-310.
39. Reames BN, Bagante F, Ejaz A, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(10): 901-909.
40. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14): 1273-1281.
41. El-Diwany R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(4): 587-599.
42. Yang GW, Zhao Q, Qian S, et al. Percutaneous microwave ablation combined with simultaneous transarterial chemoembolization for the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 1245-1250.
43. Hyder O, Marsh JW, Salem R, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(12): 3779-3786.
44. Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study[J]. *Cancer*, 2011, 117(7): 1498-1505.
45. 周寨文, 王子豫, 陈清莲, 等. 阿霉素洗脱微球 TACE对比传统 TACE 治疗肝癌的 Meta 分析[J]. *中国医学物理学杂志*, 2019, 36(2): 239-244.
ZHOU Zhaiwen, WANG Ziyu, CHEN Qinglian, et al. Doxorubicin-eluting beads vs conventional TACE for hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2019, 36(2): 239-244.
46. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(1): 120-127.
47. Hickey R, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Chemoradiation of hepatic malignancies: prospective, phase 1 study of full-dose capecitabine with escalating doses of yttrium-90 radioembolization[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(5): 1025-1031.
48. Weber M, Wehrhan F, Baran C, et al. Prognostic significance of PD-L2 expression in patients with oral squamous cell carcinoma-A comparison to the PD-L1 expression profile[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(3): 1124-1134.
49. 胆道肿瘤专家委员会. CSCO胆道系统肿瘤诊断治疗专家共识

- (2019年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(9): 828-838.
- Expert Committee on Biliary Tract Tumor. Expert consensus on diagnosis and treatment of CSCO biliary tract tumor (2019 edition)[J]. Chinese Clinical Oncology, 2019, 24(9): 828-838.
50. Brzostek J, Gascoigne NR, Rybakin V. Cell Type-specific regulation of immunological synapse dynamics by B7 ligand recognition[J]. Front Immunol, 2016, 7: 24.
51. Xie C, Duffy AG, Mabry-Hrones D, et al. Tremelimumab in combination with microwave ablation in patients with refractory biliary tract cancer[J]. Hepatology, 2019, 69(5): 2048-2060.
52. Wang L, Liang C, Li F, et al. PARP1 in carcinomas and PARP1 inhibitors as antineoplastic drugs[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2111.
53. Muñoz-Gómez JA, Quiles-Pérez R, Ruiz-Extremera A, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase-1 enhances doxorubicin activity against liver cancer cells[J]. Cancer Lett, 2011, 301(1): 47-56.
54. Li F, Peiris MN, Donoghue DJ. Functions of FGFR2 corrupted by translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2020, 52: 56-67.
55. Javle M, Lowery M, Shroff RT, et al. Phase II study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(3): 276-282.
56. 林间, 王海波, 沈峰. 肝内胆管癌治疗靶点的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(3): 224-228.
- LIN Jian, WANG Haibo, SHEN Feng. Advance in therapeutic targets of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2021, 48(3): 224-228.

本文引用: 王杰, 张洪新, 袁鹏, 胡龙泉. 肝内胆管癌的诊治进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(10): 2574-2581. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.036

Cite this article as: WANG Jie, ZHANG Hongxin, YUAN Peng, HU Longquan. Progress in diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(10): 2574-2581. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.036

勘 误

[1] 连明珠, 陈琰, 彭静静, 赵淑杰. 初诊2型糖尿病患者TLR4水平与糖脂代谢及慢性炎症的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 887-892.

[2] 连明珠, 陈琰, 赵莹, 赵淑杰. 双歧杆菌四联活菌片对初诊超重2型糖尿病患者糖脂代谢和Toll样受体4的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 1967-1972.

上述2篇文章由于作者疏忽, 基金项目编号提供有误, 需将其更正为20190201001JC。对此错误特向读者致以深切歉意。