



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.001  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.001  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(8):1199-1205.

· 述评 ·

## 浅谈肝内胆管癌的争议与异质性

刘洋, 王向, 张永杰

(中国人民解放军海军军医大学第三附属医院胆道二科, 上海 200433)



张永杰

### 摘要

肝内胆管癌 (ICC) 是一种高度恶性的原发性肝脏肿瘤, 预后较差。近年来, 有关 ICC 的研究呈井喷之势, PubMed 数据库中有关 ICC 论文的发表数量逐年递增, 但研究进展主要集中在分子机制和系统治疗领域, 有关 ICC 的外科治疗进展相对缓慢。在传统的临床认知中, ICC 被普遍当作单一疾病类别来看待, 围绕 ICC 有相当多的争议, 包括流行病学特征、临床病理特征、分子生物学特征等, 而正确合理的分类是 ICC 研究的基石。本文梳理了国内外相关文献, 围绕 ICC 的有关争议, 从多个方面对其异质性进行阐述。

### 关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 异质性

中图分类号: R735.8

## A brief discussion on the controversies and heterogeneity of intrahepatic cholangiocarcinoma

LIU Yang, WANG Xiang, ZHANG Yongjie

(Department of Biliary Surgery II, the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

### Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a highly malignant primary liver tumor with a poor prognosis. In recent years, research on ICC has surged, with the number of related publications in the PubMed database increasing annually. However, research progress has mainly focused on molecular mechanisms and systemic therapy, while advancements in surgical treatments for ICC have been relatively slow. Traditionally, ICC has been commonly regarded as a uniform disease entity in clinical practice. There are considerable controversies regarding ICC, including its epidemiological characteristics, clinicopathologic features, and molecular biology traits. Appropriate classification is the cornerstone of ICC research. This paper reviews the relevant literature at home and abroad to address its heterogeneity from different perspectives on the controversies surrounding ICC.

### Key words

Biliary Tract Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Heteroplasmy

CLC number: R735.8

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82203209); 中国博士后科学基金资助项目 (2022M720786)。

收稿日期: 2024-07-15; 修订日期: 2024-08-20。

作者简介: 张永杰, 中国人民解放军海军军医大学第三附属医院主任医师, 主要从事肝胆相关疾病临床诊治方面的研究。

通信作者: 张永杰, Email: yongjie\_zh@outlook.com

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是发生在二级胆管及其分支上皮细胞的恶性肿瘤, 其中腺癌最为常见。ICC 占原发性肝癌的 10%~20%<sup>[1]</sup>, 占胆管癌的 20%~30%<sup>[2]</sup>。我国的一项研究<sup>[3]</sup>显示, 在经病理诊断的 26 684 例手术切除的肝脏原发性恶性肿瘤中, 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 和 ICC 分别占 90.2% 和 8.2%。中国 ICC 的年龄标准化发病率在 2006—2015 年无显著增加 (2.0/10 万~2.2/10 万), 但同期 65 岁以上的患者有显著增加 (3.4/10 万~4.5/10 万)<sup>[4]</sup>。ICC 恶性程度高, 术后 5 年总生存率一般不超过 50%<sup>[5]</sup>。组织学上将 ICC 分为大胆管型 ICC 和小胆管型 ICC<sup>[6]</sup>。发生在 2~3 级肝内胆管分支的称为大胆管型 ICC, 包括左右肝管、肝叶胆管和肝段胆管, 大胆管型 ICC 通常沿着其产生的胆管壁生长。而小胆管型 ICC 则多发生在外周, 包括间隔胆管、小叶间胆管、Herring 管等, 通常表现为肝实质中的白色或灰色肿块性病变。由于含有基质成分, 这两种形式的肿瘤相比 HCC 更白、更硬。

## 1 中央型和外周型 ICC 的区分

日本肝癌研究协作组形态学上将 ICC 分为肿块型、管周浸润型、管内生长型及混合型四类<sup>[7]</sup>。中央型和外周型 ICC 具有显著不同的预后, 周围型 ICC 的预后通常优于中央型 ICC。中央型和周围型 ICC 具有不同的病理发生过程<sup>[8]</sup>, 慢性胆管炎可诱发大胆管肿瘤学改变, 癌前病变多为胆管上皮内瘤变或乳头状增生, 进而发展为大胆管型 ICC, 大致分为管周浸润型 ICC 和管内生长型 ICC, 常伴有神经、脉管受累。而慢性肝炎或肝硬化可诱发外周小胆管型 ICC, 多为肿块型 ICC, 较少发生神经及脉管侵犯。近年来, 多部国内外临床指南中已对 ICC 的分型均做出论述, 建议区分大胆管型 ICC 和小胆管型 ICC。病理组织学上, ICC 在肿瘤细胞形态、组织结构、分化程度等方面也展现出明显的异质性, 且与分子改变存在一定的相关性。从分子分型角度来看, ICC 具有多样化的基因突变和信号通路异常, 如 *KRAS*、*BRAF*、*IDH1/2* 等基因的突变频率和组合模式在不同患者中存在显著差异, 这些分子异质性对肿瘤的发生发展、治疗反应和预后产生重要影响。小胆管型 ICC 常具有 *IDH1/2* 突变 (20%)、*BAP1* 突变 (10%~20%) 和

成纤维细胞生长因子受体 2 (fibroblast growth factor receptor 2, *FGFR2*) 融合突变 (15%), 而大胆管型常存在 *KRAS* (20%) 和 *SMAD4* (10%~20%) 突变<sup>[9]</sup>。该分类亦体现在欧洲肝病学会 ICC 指南中, 这可能具有重要的预后和治疗意义, 尤其是考虑到 *IDH1/2* 和 *FGFR2* 的遗传改变主要发生在小胆管型 ICC 中, 有着进行靶向治疗的乐观前景。因此, ICC 的宏观分型应该与病理学分类密切结合<sup>[10]</sup>。一项研究<sup>[11]</sup>对 489 例 CCA 进行全基因组和表观基因组综合分析, 确定了新的胆管癌驱动基因、非编码启动子突变和结构变异, 证明了同一器官中不同的癌症亚型可能通过不同的外在和内在致癌过程导致胆管癌变。

回顾目前有关 ICC 的临床研究, 普遍具有一定缺陷。一项国际多中心研究<sup>[12]</sup>, 纳入了美国、欧洲和亚洲的 13 个主要肝胆中心, 共 514 例接受了 ICC 切除术患者, 目的将与 ICC 切除术后总生存相关的临床和病理变量整合成预测模型, 该研究中有关 ICC 预后引用最广泛的列线图中, 并未涉及 ICC 的分类, 很难评估其预后价值。另一项在 33 个中心进行的一项多中心、开放标签、随机 III 期试验<sup>[13]</sup>, 目的是评估吉西他滨和奥沙利铂联合化疗 (GEMOX) 是否会增加胆道肿瘤切除患者的无复发生存期 (recurrence free survival, RFS), 肝门部胆管癌同时维持与健康相关的生活质量 (health-related quality of life, HRQOL), 得出了两种化疗方案 RFS 和 HRQOL 无显著差异, 该研究并未对 ICC 做单独研究, 混杂于胆囊癌、肝门部胆管癌之中, 研究价值有待商榷。未来仍需在充分考虑 ICC 异质性的情况下开展更高证据的研究。

## 2 ICC 侵犯肝门和肝门部胆管癌

ICC 侵犯肝门部胆管与肝门部胆管癌虽然在手术方案上相似, 却是截然不同的疾病。1965 年, 耶鲁大学医学院的内科医生 Klatskin<sup>[14]</sup>报道了 13 例肝门部胆管癌, 并总结了 3 类病理表现 (其中 1 例为腔内生长型), 经典的 Klatskin 肿瘤通常被理解为沿胆管壁浸润的类型; 然而, 重温历史发现, Klatskin<sup>[14]</sup>亦将 3 例肝内肿块合并肝门部胆管侵犯的病例归为其中。1996 年, 胆管癌领域的里程碑式论文—John Hopkins 分型<sup>[15]</sup>, 文中将 ICC 侵犯肝门 (中央型 ICC) 归为肝门部胆管癌。第 8 版的美国

癌症分类联合委员会 (American Joint Committee on Cancer Classification, AJCC) 分期系统仍未解决我们的困惑, ICC 侵犯肝门 (中央型 ICC) 与肝门部胆管癌属于同一类疾病吗? 日本的一项研究<sup>[16]</sup>提出修改国际抗癌联盟 (UICC) 肝门部胆管癌分期系统的建议, 回顾 2001—2010 年间 8 家医院的 1 352 例胆管癌患者, 对肝门部胆管癌的定义进一步细化, 以门静脉为标志 (门静脉左支矢状部 U 点—门静脉右后支 P 点) 判断瘤体中心和 P、U 点的相对位置来鉴别, 而对于未手术、无病理结果的患者, 可通过影像进行判断, 但依靠临床经验和共识给出的定义仍有一定缺陷。日本学者定义的中央型 ICC 的三种形式, 分别为肿块型、浸润型、腔内生长型<sup>[17]</sup>, 检索既往有关中央型 ICC 和肝门部胆管癌预后对比文献可以得出结论, 肝门部胆管癌的生存预后通常是优于中央型 ICC 的, 但肝门部胆管癌患者通常较早出现黄疸症状, 更早就诊, 可能带来了选择偏倚, 得出的结论不一定能代表真实情况。未来仍需更大样本量的研究来验证。

另有一项纳入 250 例肝门部胆管癌患者的回顾性研究<sup>[18]</sup>, 探讨肝门部胆管癌的概念在临床上是否有效, 按肿瘤位置分为肝外组和肝内组, 结果发现肝内组的肝脏、门静脉、静脉、淋巴浸润及淋巴结转移较肝外组多见, 但组织学分型及神经周围浸润发生率相似。肝外组的生存率略高于肝内组 (5 年生存率: 29.3% vs. 20%,  $P=0.057$ ), 但根据第 6 版 AJCC 分期系统, 同一肿瘤分期的生存率相似。因此, 研究认为两组肿瘤具有相似的生物学行为, 同一分期和侵袭状态下具有相似的治疗策略, 故合并称为肝门部胆管癌是合理的。上述研究也启发深思: 主要累及 II、III 级胆管和主要累及 I 级胆管的肿瘤是否有本质不同? 有无再区分的意义? 以第 8 版 AJCC 分期系统为例, ICC 分期中, T4 期为直接侵犯肝外结构的肿瘤。肝门部胆管癌分期中, T2b 期为侵犯邻近肝实质, T3 为侵犯门静脉或肝动脉一侧分支, T4 期为侵犯门静脉主干或双侧分支, 或肝总动脉, 或一侧的二级胆管和对侧的门静脉或肝动脉, 由此可见对肿瘤的正确鉴别可影响分期、手术方案及后续治疗。日本指南<sup>[19]</sup>中探讨了如何区分大胆管型 ICC 与肝门部胆管癌的问题, 可以通过以下方法来区分肝门部胆管癌和累及肝门部的 ICC: (1) 仔细的切片; (2) 发生狭窄的位置; (3) 肿瘤体积和侵袭的病理评估; (4) Billin

(胆管上皮内瘤变) 的存在; (5) 肝门区周围弹性纤维的确认 (elastica van gieson 染色) 和临床影像学表现。这一系列病理鉴别策略可以明确肿瘤的起源。近年来, 对胆管癌的临床病理研究不仅停留在形态学方面, 在遗传异常和驱动分子途径方面也进行了较多有益探索。基于这些成果, 一系列分子靶向治疗策略已被开发。最近, 有 32 个重要的驱动基因被确定为新的分子靶向治疗的靶点, 这些基因变异与起源位置关联密切<sup>[20]</sup>。因此, 除了影像学及病理学, 未来亟须探索从分子层面来区分肝门部胆管癌和累及肝门部的 ICC。

### 3 外周型胆管癌和细胆管癌 (cholangiolo - carcinoma, CLC)

CLC 是一种特殊类型的外周型 ICC, 多年来对这种分型认知不足, 常见描述也见于肝内细胆管癌 (cholangiolocellular carcinoma, CCA)、肝细胞-胆管细胞混合型肝癌、胆小管型胆管癌。通常认为, 绝大多数 CLC 直径明显小于隔胆管, 明显大于 Hering 管及胆小管, 但真正意义上 CLC 比例极少, 特点为肿瘤腺管直径  $<15 \mu\text{m}$ , 无 HCC 成分, c-Kit 免疫染色阳性率高<sup>[21]</sup>。CLC 的病理学特征: 鹿角状肿瘤腺管、上皮膜抗原 (EMA) 免疫组化为胞膜阳性、不含黏蛋白, 可分为纯胆管型和肝胆管型, 纯胆管型不含 HCC 成分, 肝胆管型包含 HCC 成分。静冈癌症中心<sup>[22]</sup>初步探索了 CLC 和小胆管型 ICC 临床特征的不同, 小胆管型 ICC 发生淋巴管、血管侵犯的比例明显高于 CLC, 5 年生存率明显低于 CLC (31.2% vs. 48.8%), 两者具有明显不同的临床病理及预后特征, 正确区分具有重要意义。CLC 应被归类为 ICC 的一种分化良好的组织学亚型, 除非存在独特的肝细胞成分, 否则不应被视为一个独立的实体或肝细胞-胆管细胞癌的组合<sup>[23]</sup>。《肝内胆管癌病理诊断专家共识 (2022 版)》<sup>[24]</sup>中指出, ICC 有时会混合出现多种组织学亚型成分, 并伴有相应的免疫表型改变, 是 ICC 肿瘤内异质性的重要病理学表现, 占比可达 56.5%, 其中以 CLC 成分占优者预后最好。为客观评估此类 ICC 的生物学特性, 建议以“肿瘤优势成分伴次要成分”的方式进行诊断, 并在病理报告中描述每种组织学成分的占比情况 (如 ICC, 小胆管型成分占 70%, 大胆管型成分占 30%)。从外科医生的角度来看,

CLC在其发展过程中有向胆管癌分化的倾向,且与其他合并肝细胞胆管癌亚型不同,其影像学特征独特,复发率低,应归类为胆道癌预后较好的亚型<sup>[25]</sup>。但检索近些年的文献,对CLC的研究主要局限于病理学,临床研究多以病例报告或样本量较少的回顾性分析的形式呈现,但已有研究<sup>[26]</sup>尝试利用肝切除联合射频消融治疗肝内小范围复发CLC。日本一项研究<sup>[27]</sup>使用全外显子组测序(WES)、免疫组织化学进行了综合分析,并对8例CLC病例和2例复发性CLC的临床信息进行了回顾性研究,认为CLC与肝内胆管癌具有非常相似的特征,但CLC具有ICC中没有的错配修复缺陷(dMMR)肿瘤特征,这表明它应该与ICC分开治疗。另一项回顾性研究<sup>[28]</sup>评估了14例CLC临床病理学特征和预后,并根据单个肿瘤中的CLC成分比例将肿瘤进行区分,随访发现无论CLC成分在单个肿瘤中的比例如何,CLC行根治性切除预后均较满意。

#### 4 ICC的形态、方位及淋巴结清扫

ICC的不同形态及方位影响着预后。大数据分析<sup>[29-30]</sup>显示,1 083例ICC中肿块型占84.1%,管周浸润型占5%,腔内生长型占2.8%,混合型占8.1%,管周浸润型出现血管、神经侵犯和淋巴结转移比例更高,预后更差,肿块型和管周浸润型肿瘤的早期复发率高,而腔内生长型的5年以上复发率高,腔内生长型发生肝外转移的比例更高。肝脏淋巴引流非常复杂,研究<sup>[31]</sup>认为ICC可通过深部淋巴系统经肝门淋巴结、胰腺周围淋巴结转移至腹腔,也可通过浅表淋巴系统经胃小弯淋巴结、纵隔淋巴结转移至胸腔;此外,ICC淋巴结转移存在跳跃转移现象,部分ICC患者无第一站淋巴结转移但出现了第二站淋巴结转移。有关ICC常规行淋巴结清扫的问题,欧洲肿瘤学学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南<sup>[32]</sup>推荐常规行肝十二指肠韧带淋巴结清扫,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南<sup>[33]</sup>认为淋巴结清扫是合理的,欧洲肝脏研究会(European Association for the Study of the Liver, EASL)指南<sup>[10]</sup>也认为清扫临床可疑的淋巴结是必要的,强烈建议常规淋巴结清扫。对于ICC切除术中淋巴结清扫的价值,我国有学者<sup>[34]</sup>认为

ICC淋巴结清扫有助于明确淋巴结转移状态、淋巴结转移部位和数量等信息,是淋巴结转移诊断的金标准,日本观点认为淋巴结转移较少局限于局部淋巴结,大多数肿瘤复发发生在肝脏,淋巴结清扫似乎并没有提高患者的生存率,如果不控制肝转移,单纯淋巴结清扫不可能改善预后<sup>[35]</sup>。但即便是清扫,也存在诸多问题,鉴于术前和术中常误诊为HCC的情况下,ICC实际手术中未行淋巴结清扫病例绝非少数。而理论上的分组分站和清扫的实际预后不一致,左、右侧ICC的淋巴结清扫范围的差异,在多数研究中均被忽视。推荐右侧清扫ICC的区域淋巴结范围: D1: #12; D2: #7, #8, #9, #13。左侧ICC清扫的区域淋巴结范围: D1: #12, #1, #3; D2: #7, #8, #9, #13。淋巴结清扫以数目还是以位置作为标准,目前尚无定论,第8版AJCC分期系统在肝外/肝内胆管癌及胆囊癌中均以淋巴结数目区分N1/N2,但ICC的N分期例外,在最新的日本指南<sup>[19]</sup>中已删除对淋巴结分站的描述。日本指南<sup>[19]</sup>对ICC的淋巴结清扫问题做出了阐述,建议在ICC的手术治疗中考虑淋巴结清扫,有研究者认为淋巴结清扫的结果可用于指导分期和确定辅助化疗的指示,与此同时,也有研究者认为淋巴结清扫应该受到限制,并且只能用于获取用于分期和其他目的的样本。对合并肝硬化的患者谨慎进行预防性淋巴结清扫,可能会增加术后并发症。最近的一些研究<sup>[36-38]</sup>,虽然是回顾性的,但通过新的分析方法证明了淋巴结清扫的预后价值。一项纳入3 776例ICC患者Meta分析<sup>[39]</sup>,发现淋巴结清扫后ICC患者与未行淋巴结清扫的患者相比,长期生存率和发病率没有差异,但接受淋巴结清扫的N0患者的亚组分析发现总生存率、DFS有改善的趋势。我国一项多中心单发ICC的回顾性研究<sup>[40]</sup>分析预后相关危险因素,肿瘤大小 $\leq 3$  cm有更好的预后,对肿瘤大小 $> 5$  cm建议手术同时行淋巴结清扫。但上述研究的纳入标准中并未充分考虑到ICC的异质性,以及左、右侧ICC不同的清扫范围,仍需要进一步的研究来确定不同类型ICC淋巴结清扫的意义。尽管淋巴结清扫率呈上升趋势,但现实情况是只有10%的ICC患者获得了足够的淋巴结清扫。增加常规患者的淋巴结清扫率,以达到准确的分期,适当地进行辅助治疗,并改善临床结果的预后。鉴于前瞻性证据的缺乏,淋巴结清扫的治疗效果仍然未知<sup>[41]</sup>。

## 5 从胆管内乳头状肿瘤 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct, IPNB) 到 ICC

IPNB 是胆管癌前病变的罕见独特亚型。IPNB 被认为起源于胆管上皮细胞,通常表现为黏蛋白分泌或乳头状生长模式,并导致胆管囊性扩张<sup>[42]</sup>,腔内生长的 ICC 和 IPNB 有何联系,2018年,著名胆道病理学家 Nakanuma 等<sup>[43]</sup>牵头日本和韩国的病理医生制订了 IPNB 的病理学共识,根据 WHO 2010 标准诊断的 IPNB 以胆管内显性乳头状或绒毛状胆道肿瘤为特征,覆盖细腻的纤维血管柄,病理上分为两类。一种类型(1型 IPNB)在组织学与胰腺导管内乳头状黏液瘤相似,通常发生在肝内胆管,而另一种类型(2型 IPNB)的组织学结构更复杂,乳头状分支不规则或病灶为实管成分,通常累及肝外胆管。肝内 IPNB 的临床特征具有以下特征:(1) 80% 黏蛋白表达(+);(2) 50% 伴有浸润性肿瘤生长;(3) 20% 含有低/中级别上皮内瘤变成分;(4) 多数组织学分型为胃型和嗜酸型。由 IPNB 引发的争议,不典型增生/上皮内瘤变的胆管切缘算不算 R<sub>0</sub> 切除?事实上,IPNB 是一种异质性疾病,侵袭性 IPNB 主要包括胰胆管型和肠型肿瘤,有侵袭性的黏液癌<sup>[44-46]</sup>,一项回顾性研究<sup>[47]</sup>分析了 93 例非侵袭性和侵袭性 IPNB 手术病例,认为合并复杂融合或筛状乳头的非侵袭性胆管癌可能比合并高度发育不良的胆管癌更适合归类为黏膜限制性胆管癌,当术中组织病理学评估报告手术切缘呈阳性,包括异常增生时,建议进一步积极切除。另一项包含 574 例手术的单中心 34 年回顾性研究<sup>[48]</sup>回顾了肝门部胆管癌手术治疗的进展,认为肝门部胆管癌手术中高级别上皮内瘤变(原位癌)因对预后无明显影响,视为 R<sub>0</sub> 切除。IPNB 手术后的结果通常没有很好的报道,Gordon-Weeks 等<sup>[49]</sup>报道的 5 年 OS 率为 65%,7 项研究的范围为 24%~84%。鉴于腔内生长型 ICC 与 IPNB 的形态特点相似,国际抗癌联盟不再将其作为 ICC 的一种生长模式,WHO 分类将其归为 IPNB 伴相关浸润癌。

## 6 总结

受限于低发病率,以及既往对 ICC 异质性的认知不足,ICC 领域高质量临床研究极为有限,临床

证据级别参差不齐,为临床治疗带来了一定困难。有关 ICC 仍有诸多问题待解决,外周和中央型 ICC 的分类已深入人心,但其本质仍被大多数研究忽略,肝门部胆管癌和 ICC 侵犯肝门是否应区别对待尚无一致意见,外周型 ICC 和 CLC 的差异仍待进一步研究,胆管切缘出现癌前病变对预后的影响仍无统一认识,左、右侧 ICC 的淋巴引流不同,据此行淋巴结清扫的实际临床意义不明。深入了解 ICC 的异质性对于精准诊断、治疗方案的制定以及预后评估具有重要意义,未来需要进一步开展多组学研究和临床试验,以实现基于异质性的个体化精准治疗策略,改善 ICC 患者的生存和预后。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张永杰提出本文大纲;刘洋撰写初稿;张永杰、王向审阅原稿,对文章提出重要修改建议,并核准了最终提交版本。

## 参考文献

- [1] Gupta A, Dixon E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6(2): 101-104. doi:10.21037/hbsn.2017.01.02.
- [2] Moeini A, Haber PK, Sia D. Cell of origin in biliary tract cancers and clinical implications[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(2): 100226. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100226.
- [3] Cong WM, Dong H, Tan L, et al. Surgicopathological classification of hepatic space-occupying lesions: a single-center experience with literature review[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(19): 2372-2378. doi:10.3748/wjg.v17.i19.2372.
- [4] An L, Zheng RS, Zhang SW, et al. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma incidence between 2006 and 2015 in China: estimates based on data from 188 population-based cancer registries[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(1): 45-55. doi:10.21037/hbsn-21-75.
- [5] 敖建阳,程庆保,刘辰,等.肝内胆管癌的治疗难点及应对策略[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2020, 32(6): 321-325. doi:10.11952/j.issn.1007-1954.2020.06.001.  
Ao JY, Cheng QB, Liu C, et al. Treatment difficulties and coping strategies of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery*, 2020, 32(6): 321-325. doi:10.11952/j.issn.1007-1954.2020.06.001.
- [6] The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours, digestive system tumours[M]. 5th edition. Lyon, France: IARC Press, 2019.
- [7] Sakamoto Y, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Proposal of a new

- staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of surgical patients from a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. *Cancer*, 2016, 122(1):61–70. doi:10.1002/cncr.29686.
- [8] Aishima S, Oda Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(2):94–100. doi:10.1002/jhbp.154.
- [9] Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma[J]. *Gut*, 2023, 73(1): 16–46. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330029.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 181–208. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
- [11] Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, et al. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(10): 1116–1135. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0368.
- [12] Hyder O, Marques H, Pulitano C, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(5):432–438. doi:10.1001/jamasurg.2013.5168.
- [13] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8):658–667. doi:10.1200/JCO.18.00050.
- [14] Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features[J]. *Am J Med*, 1965, 38:241–256. doi: 10.1016/0002-9343(65)90178-6.
- [15] Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors[J]. *Ann Surg*, 1996, 224(4):463–473. doi:10.1097/0000658-199610000-00005.
- [16] Ebata T, Kosuge T, Hirano S, et al. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(2): 79–88. doi: 10.1002/bjs.9379.
- [17] Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 261–280. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51.
- [18] Ebata T, Kamiya J, Nishio H, et al. The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(8):926–934. doi:10.1002/bjs.6655.
- [19] Kubo S, Shinkawa H, Asaoka Y, et al. Liver cancer study group of Japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(4): 290–314. doi: 10.1159/000522403.
- [20] Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1003–1010. doi: 10.1038/ng.3375.
- [21] Nakanuma Y. Pathology of the bile duct[M]. Singapore: Springer, 2017.
- [22] Yamada M, Yamamoto Y, Sugiura T, et al. Comparison of the clinicopathological features in small bile duct and bile ductular type intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(4): 2121–2127. doi:10.21873/anticancerres.13325.
- [23] Balitzer D, Joseph NM, Ferrell L, et al. Immunohistochemical and molecular features of cholangiolocellular carcinoma are similar to well-differentiated intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(10): 1486–1494. doi: 10.1038/s41379-019-0290-0.
- [24] 《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)》编写专家委员会. 肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(9):819–827. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20220517-00423. Expert Committee for the preparation of Expert Consensus on the Pathological Diagnosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma (2022 version). Expert consensus on pathological diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 version)[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2022, 51(9):819–827. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20220517-00423.
- [25] Takamura H, Gabata R, Obatake Y, et al. Clinical features and diagnostic imaging of cholangiolocellular carcinoma compared with other primary liver cancers: a surgical perspective[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820948141. doi: 10.1177/1533033820948141.
- [26] Sato N, Yamamura K, Oda E, et al. Cholangiolocarcinoma with multiple recurrences successfully treated with repeated liver resection and radiofrequency ablation[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(12):7147–7153. doi:10.21873/anticancerres.14745.
- [27] Makino K, Ishii T, Takeda H, et al. Integrated analyses of the genetic and clinicopathological features of cholangiolocarcinoma: cholangiolocarcinoma may be characterized by mismatch-repair deficiency[J]. *J Pathol*, 2024, 263(1):32–46. doi:10.1002/path.6257.
- [28] Sugita H, Nakanuma S, Gabata R, et al. Clinicopathological features of cholangiolocarcinoma and impact of tumor heterogeneity on prognosis: a single institution retrospective study[J]. *Oncol Lett*, 2024, 27(5):213. doi:10.3892/ol.2024.14346.
- [29] Bagante F, Spolverato G, Weiss M, et al. Impact of morphological status on long-term outcome among patients undergoing liver surgery for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(9):2491–2501. doi:10.1245/s10434-017-5870-y.
- [30] 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.

- doi:10.1016/j.hpb.2018.05.017.
- [31] Nozaki Y, Yamamoto M, Ikai I, et al. Reconsideration of the lymph node metastasis pattern (N factor) from intrahepatic cholangiocarcinoma using the International Union Against Cancer TNM staging system for primary liver carcinoma[J]. *Cancer*, 1998, 83(9):1923-1929.
- [32] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2): 127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
- [33] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(7):694-704. doi: 10.6004/jnccn.2023.0035.
- [34] 赵泽坤, 魏丰贤, 王建雄, 等. 肝内胆管细胞癌根治性切除术中行淋巴结清扫的争议与进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(2): 261-268. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.012.
- Zhao ZK, Wei FX, Wang JX, et al. Lymph node dissection in radical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: controversies and progress[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(2): 261-268. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.012.
- [35] 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.
- [36] Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Oncologic impact of lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-matched study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(3):538-544. doi:10.1007/s11605-018-3899-2.
- [37] Vitale A, Moustafa M, Spolverato G, et al. Defining the possible therapeutic benefit of lymphadenectomy among patients undergoing hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(6):685-691. doi: 10.1002/jso.24213.
- [38] Zhang XF, Chakedis J, Bagante F, et al. Trends in use of lymphadenectomy in surgery with curative intent for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(7): 857-866. doi: 10.1002/bjs.10827.
- [39] Yeow M, Fong KY, Zhao JJ, et al. Value of lymph node dissection in intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2024, 26(2): 161-170. doi: 10.1016/j.hpb.2023.11.007.
- [40] 范瑞林, 刘红枝, 林起柱, 等. 肿瘤大小对单发肝内胆管癌术后预后影响的多中心回顾性分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(2): 184-192. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.004.
- Fan RL, Liu HZ, Lin QZ, et al. Prognostic impact of tumor size on postoperative prognosis of solitary intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective analysis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(2): 184-192. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.004.
- [41] Lluís N, Asbun D, Wang JJ, et al. Lymph node dissection in intrahepatic cholangiocarcinoma: a critical and updated review of the literature[J]. *J Gastrointest Surg*, 2023, 27(12):3001-3013. doi: 10.1007/s11605-023-05696-8.
- [42] Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis[J]. *Hepatology*, 2001, 34 (4 Pt 1):651-658. doi:10.1053/jhep.2001.28199.
- [43] Nakanuma Y, Jang KT, Fukushima N, et al. A statement by the Japan-Korea expert pathologists for future clinicopathological and molecular analyses toward consensus building of intraductal papillary neoplasm of the bile duct through several opinions at the present stage[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(3): 181-187. doi:10.1002/jhbp.532.
- [44] Aoki Y, Mizuma M, Hata T, et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct consist of two distinct types specifically associated with clinicopathological features and molecular phenotypes[J]. *J Pathol*, 2020, 251(1):38-48. doi:10.1002/path.5398.
- [45] Choi SC, Lee JK, Jung JH, et al. The clinicopathological features of biliary intraductal papillary neoplasms according to the location of tumors[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(4): 725-730. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06104.x.
- [46] Kim KM, Lee JK, Shin JU, et al. Clinicopathologic features of intraductal papillary neoplasm of the bile duct according to histologic subtype[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(1):118-125. doi:10.1038/ajg.2011.316.
- [47] Jung G, Park KM, Lee SS, et al. Long-term clinical outcome of the surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4): 787-793. doi: 10.1016/j.jhep.2012.05.008.
- [48] Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(1): 129-140. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182708b57.
- [49] Gordon-Weeks AN, Jones K, Harriss E, et al. Systematic review and meta-analysis of current experience in treating IPNB: clinical and pathological correlates[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(4): 656-663. doi:10.1097/SLA.0000000000001426.
- ( 本文编辑 宋涛 )
- 本文引用格式:**刘洋, 王向, 张永杰. 浅谈肝内胆管癌的争议与异质性[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(8):1199-1205. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.001
- Cite this article as:** Liu Y, Wang X, Zhang YJ. A brief discussion on the controversies and heterogeneity of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(8):1199-1205. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.001