

远端胆管癌根治性胰十二指肠切除术的预后影响因素分析

关宇, 刘军广, 史继荣, 刘琪, 田孝东, 刘占兵*

北京大学第一医院普通外科, 北京 100034

[中图分类号] R657.4

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.03.0237

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

关宇, 刘军广, 史继荣, 等. 远端胆管癌根治性胰十二指肠切除术的预后影响因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(3): 0237-0242.

[收稿日期] 2021-08-10

[录用日期] 2021-09-29

[上线日期] 2022-01-28

[摘要] **目的** 探讨影响远端胆管癌(dCCA)患者根治性胰十二指肠切除术(PD)预后的临床病理因素。**方法** 回顾性分析2005年1月—2015年1月北京大学第一医院收治的行根治性PD术的231例dCCA患者的临床病理资料, 采用单因素及多因素Cox回归法分析影响患者预后的危险因素, 应用Kaplan-Meier法进行生存分析。**结果** 231例行根治性PD术治疗的dCCA患者1年、3年、5年总体生存率分别为86.6%、55.0%、34.6%。单因素Cox回归分析显示, 原发肿瘤浸润深度(T分期)($P=0.000$)、淋巴结转移(N分期)($P=0.001$)、AJCC分期($P=0.000$)、清扫淋巴结总数($P=0.038$)、阳性淋巴结比率($P=0.001$)、脉管癌栓($P=0.001$)、神经侵犯($P=0.001$)及肿瘤分化程度($P=0.002$)与dCCA患者PD术后的预后相关。多因素Cox回归分析显示, 淋巴结转移程度高($P=0.001$)、淋巴结清扫总数 ≤ 10 个($P=0.029$)、存在脉管癌栓($P=0.007$)、神经侵犯($P=0.001$)和肿瘤分化程度低($P=0.029$)是dCCA患者根治性PD术后预后不良的独立危险因素。Kaplan-Meier生存分析显示, 淋巴结转移程度、清扫淋巴结总数、脉管癌栓、神经侵犯和肿瘤分化程度可影响dCCA患者根治性PD术后的总生存期(OS)($P<0.005$), 而是否行辅助化疗对淋巴结转移阳性dCCA患者根治性PD术后的OS无明显影响($P>0.05$)。**结论** 淋巴结转移程度高、清扫淋巴结总数 ≤ 10 个、存在脉管癌栓、神经侵犯及肿瘤分化程度低提示dCCA患者根治性PD术后预后不良。

[关键词] 远端胆管癌; 胰十二指肠切除术; 预后因素

Analysis of factors influencing prognosis for distal cholangiocarcinoma after radical pancreatoduodenectomy

Guan Yu, Liu Jun-Guang, Shi Ji-Rong, Liu Qi, Tian Xiao-Dong, Liu Zhan-Bing*

Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

*Corresponding author, E-mail: zhanbing58@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81871954)

[Abstract] **Objective** To identify the clinicopathologic factors influencing the prognosis of the patients with distal cholangiocarcinoma (dCCA) after radical pancreatoduodenectomy (PD). **Methods** Retrospectively analyze the clinical data of 231 dCCA post-PD cases in Peking University First Hospital from January 2005 to January 2015. The clinicopathologic parameters were analyzed using univariate and multivariate Cox regression models and Kaplan-Meier method. **Results** The 1-year, 3-year and 5-year survival rates of the 231 post-PD dCCA patients were 86.6%, 55.0% and 34.6% respectively. Univariate Cox regression analysis showed that the primary tumor invasion depth (T stage) ($P=0.000$), lymph node metastasis (N stage) ($P=0.001$), AJCC stage ($P=0.000$), total number of dissected lymph nodes ($P=0.038$), metastasis lymph node ratio ($P=0.001$), vascular tumor thrombus ($P=0.001$), nerve invasion ($P=0.001$) and pathological type ($P=0.002$) were related to the prognosis of patients with dCCA after PD. Multivariate Cox regression analysis showed that the higher degree of lymph node metastasis ($P=0.001$), total number of lymph nodes dissected ≤ 10 ($P=0.029$), positive vascular tumor thrombus ($P=0.007$), positive nerve invasion ($P=0.001$) and low

[基金项目] 国家自然科学基金(81871954)

[作者简介] 关宇, 博士研究生, 主治医师, 主要从事肝胆系统良恶性疾病外科治疗方面的研究

[通信作者] 刘占兵, E-mail: zhanbing58@163.com

differentiation of pathological type ($P=0.029$) were independent risk factors for poor prognosis of patients with dCCA after PD. Kaplan-Meier analysis showed that the degree of lymph node metastasis, total number of dissected lymph nodes, vascular tumor thrombus, nerve invasion, and pathological type could affect the overall survival (OS) of patients with dCCA after pD ($P<0.005$), but whether adjuvant chemotherapy or not had no significant effect on OS of positive lymph node metastasis patients with dCCA after PD ($P>0.05$). **Conclusion** The higher degree of lymph node metastasis, total number of lymph nodes dissected less than 10, vascular tumor thrombus, nerve invasion and low differentiation of pathological type are considered as the independent poor prognostic factors of post-PD dCCA patients.

[Key words] distal cholangiocarcinoma; pancreatoduodenectomy; prognostic factors

胆管癌(cholangiocarcinoma)是目前全球范围内第二常见的肝胆系统恶性肿瘤,2000年后其发病率与死亡率逐年升高;亚洲为胆管癌高发地区,中国、日本、泰国等国尤甚,发病率可达85/10万^[1-2]。根据解剖学部位,胆管癌可分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA),其中dCCA占全部胆管癌的20%~30%,远期预后不佳^[1-2]。目前根治性胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)是可切除dCCA的主要治疗手段^[3-4],然而国内外尚缺乏与dCCA预后相关的大样本回顾性分析,且鲜有针对可切除dCCA行根治性PD术后预后的分析。本研究探讨了多种临床病理因素对dCCA患者行根治性PD术后预后的影响,以期指导dCCA的外科治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2005年1月—2015年1月北京大学第一医院普通外科收治的行根治性PD术(达到R0切除)的dCCA患者的临床病理资料。纳入标准:术前诊断为dCCA;行根治性PD术,术后病理证实为dCCA且切缘阴性;随访资料完整。排除标准:存在手术禁忌证;失访患者;围手术期死亡患者。

1.2 方法 通过电子病历数据库系统回顾分析患者的一般资料、实验室检查结果及术后病理结果,随访时间为患者出院后1个月起,每3个月随访1次,随访终点为患者出现临床死亡或末次随访时间,末次随访时间为2021年4月30日。回顾大宗相关文献选取国内外学者提出的可能与dCCA预后相关的临床病理因素,并结合北京大学第一医院普通外科对于可切除dCCA的外科及综合治疗实践选取的多项临床病理因素(表1)。肿瘤分期使用2018年美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)提出的第8版dCCA TNM分期定义。记录每例患者原发肿瘤浸润深度(T分期),淋巴结转移(N分期),肿瘤分期(AJCC分期),肿瘤浸润深度(≥ 2 cm或 < 2 cm),是否合并神经侵犯或脉管癌栓,术前血清癌胚抗原

(CEA)、糖蛋白抗原19-9(CA19-9)、血清白蛋白、前白蛋白、总胆红素、直接胆红素水平,术前是否行胆道引流,以及术后是否进行辅助化疗等参数。应用单因素和多因素Cox回归分析上述临床病理资料与术后总生存期(overall survival, OS)的相关性,探索影响dCCA患者根治性PD术后预后的独立危险因素。

1.3 统计学处理 运用SPSS 26.0软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,连续变量转换为分类变量进行统计分析。应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,使用log-rank检验对上述临床病理因素与OS的相关性进行单因素分析,将单因素分析显示有统计学差异的因素纳入多因素Cox回归分析,以确定影响患者预后的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理资料 共纳入231例行根治性PD术的dCCA患者,其中男136例(58.9%),女95例(41.1%),年龄64(34~88)岁, BMI ≥ 26 kg/m² 55例(23.8%),术前合并内科并发症118例(51.1%),术前行胆道引流减黄治疗42例(18.2%),术前CA19-9 ≥ 40 ng/ml 159例(68.8%),病理提示存在脉管癌栓41例(17.7%)、存在神经侵犯145例(62.8%)、病理类型中低分化/低分化58例(25.1%),术后行辅助化疗48例(20.8%),余肿瘤TNM分期情况如表1所示。末次随访时间2021年4月30日,术后OS(定义为手术日期至患者死亡或末次随访时间间隔)为37(2~120)个月。1年、3年、5年生存率分别为86.6%、55.0%、34.6%。

2.2 dCCA患者根治性PD术后的预后影响因素分析 单因素Cox回归分析结果显示,原发肿瘤浸润深度(T分期)($P=0.000$)、淋巴结转移(N分期)($P=0.001$)、AJCC分期($P=0.000$)、清扫淋巴结总数($P=0.038$)、转移性淋巴结比率(MLNR)($P=0.001$)、脉管癌栓($P=0.001$)、神经侵犯($P=0.001$)及肿瘤分化程度($P=0.002$)是影响dCCA患者根治性PD术后OS的危险因素,而术后是否行辅助化疗对患者预后无明显影响($P=0.108$,表2)。

表1 231例根治性PD术后dCCA患者的临床病理资料[例(%)]

Tab.1 Clinicopathologic characteristics of 231 dCCA patients undergoing radical PD [n(%)]

项目	构成[例(%)]
性别	
男	136(58.9)
女	95(41.1)
年龄(岁)	
≤60	86(37.2)
>60	145(62.8)
BMI (kg/m ²)	
<26	176(76.2)
≥26	55(23.8)
术前内科合并症 ^a	
是	118(51.1)
否	113(48.9)
术前血清白蛋白(g/L)	
<38	101(43.7)
≥38	130(56.3)
术前前白蛋白(mg/L)	
<200	65(28.1)
≥200	166(71.9)
术前总胆红素(μmol/L)	
<150	112(48.5)
≥150	119(51.5)
术前直接胆红素(μmol/L)	
<90	105(45.5)
≥90	126(54.5)
术前胆道引流 ^b	
是	42(18.2)
否	189(81.8)
原发肿瘤浸润深度 ^c	
T ₁	9(3.9)
T ₂	53(22.9)
T ₃	169(73.2)
肿瘤沿胆管浸润长径(cm)	
<2	95(41.1)
≥2	136(58.9)
淋巴结转移 ^c	
N ₀	162(70.1)
N ₁	54(23.4)
N ₂	15(6.5)
清扫淋巴结总数(个)	
<10	92(39.8)
≥10	139(60.2)
MLNR	
0	162(70.1)
0-0.2	39(16.9)
>0.2	30(13.0)

(续表)

项目	构成[例(%)]
术前CEA (ng/ml)	
<4	166(71.9)
≥4	65(28.1)
术前CA19-9 (ng/ml)	
<40	72(31.2)
≥40	159(68.8)
脉管癌栓	
是	41(17.7)
否	190(82.3)
神经侵犯	
是	145(62.8)
否	86(37.2)
AJCC分期 ^e	
I + II a	45(19.5)
II b + III a	186(80.5)
病理分化类型	
高分化/高-中分化/中分化	173(74.9)
中低分化/低分化	58(25.1)
术后辅助化疗 ^d	
是	48(20.8)
否	183(79.2)

^a常见内科合并症包括心脑血管疾病、高血压、糖尿病、肾病等；^b术前胆道引流包括经皮肝穿刺引流(PTBD)和鼻胆管引流(ENBD)；^c根据AJCC第8版dCCA TNM分期定义；^d辅助化疗方案包括吉西他滨单药、吉西他滨联合顺铂或奥沙利铂、奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥等；PD. 胰十二指肠切除术；dCCA. 远端胆管癌；BMI. 体重指数[体重(kg)/身高(m²)]；MLNR. 转移性淋巴结比率(阳性淋巴结个数/淋巴结清扫总数)；CEA. 癌胚抗原；CA19-9. 糖蛋白抗原19-9

将上述有统计学差异的因素纳入多因素Cox回归分析,结果显示,淋巴结转移程度高($P=0.001$)、清扫淋巴结总数 ≤ 10 个($P=0.029$)、存在脉管癌栓($P=0.007$)、侵犯神经($P=0.001$)和肿瘤分化程度低($P=0.029$)是dCCA患者根治性PD术后OS缩短的独立危险因素(图1,表2)。

Kaplan-Meier生存分析结果显示,淋巴结转移程度、清扫淋巴结总数、脉管癌栓、神经侵犯和肿瘤分化程度可影响dCCA患者根治性PD术后的OS($P<0.005$),而是否行辅助化疗对淋巴结转移阳性dCCA患者根治性PD术后OS无明显影响($P>0.05$,图1)。

3 讨论

随着胆道外科诊断及手术技术的进步,具有手术治疗机会的胆管癌患者逐渐增多,且围手术期并发症发生率与病死率有所降低。然而,胆管癌患者

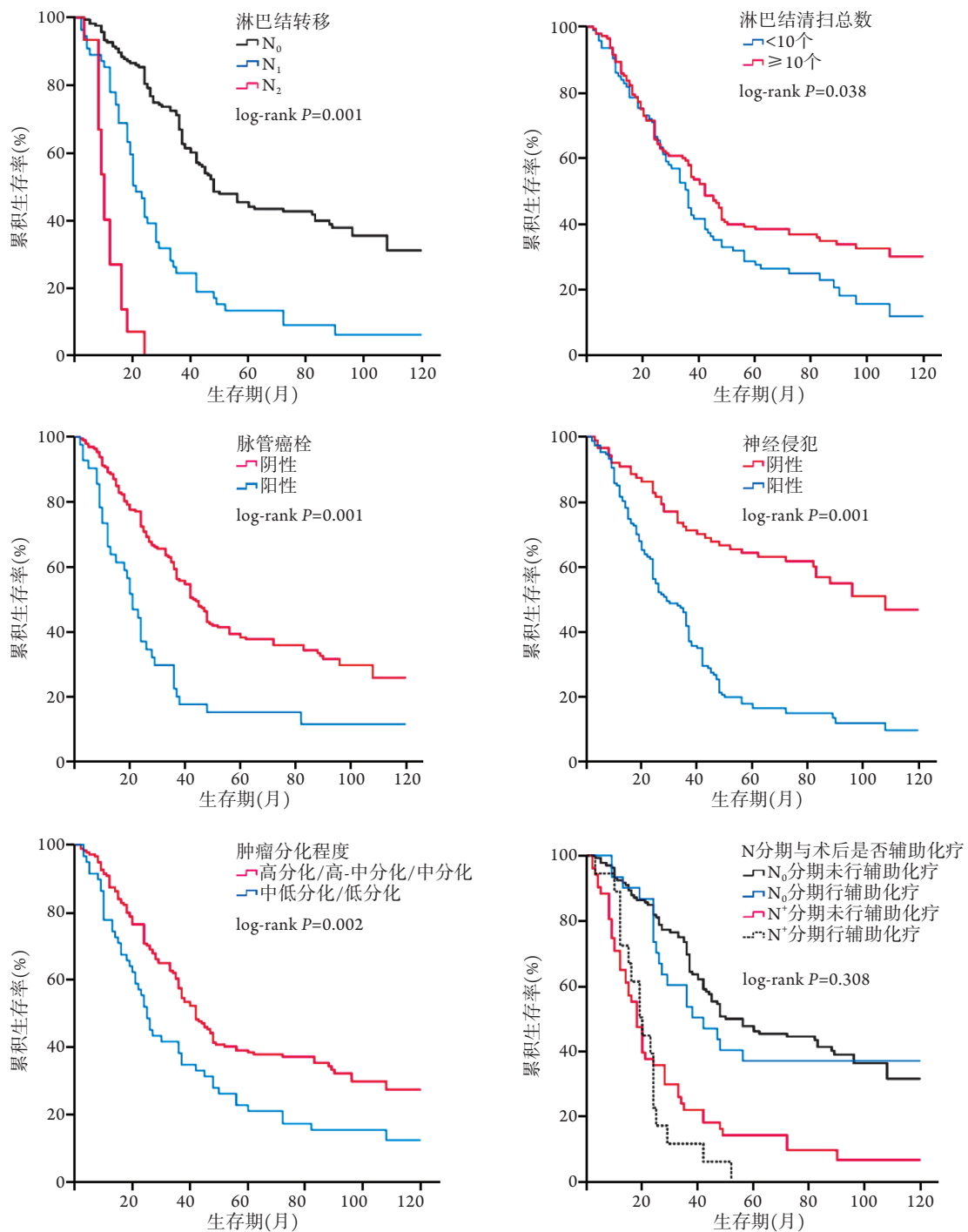


图1 dCCA患者根治性PD术后生存曲线分析

Fig.1 Survival curve of prognostic factors in dCCA patients after radical PD
PD. 胰十二指肠切除术; dCCA. 远端胆管癌

总体5年生存率仅为10%~20%，初始可切除的胆管癌患者不足40%^[2]，且胆管癌根治性切除术后局部和远处复发率仍较高。因此，探讨影响胆管癌患者术后生存时间的危险因素以及选择合适的手术方式和时机对改善不良预后至关重要。

目前dCCA主要以手术联合细胞毒药物治疗、放射治疗、介入治疗、靶向治疗或免疫治疗等综合措施进行治疗，而根治性PD术是治疗dCCA的标准

术式。目前有学者选择胆管局部切除联合区域淋巴结清扫治疗中远端胆管癌。Kim等^[5]回顾性分析了1997—2013年单中心的96例肝外胆管癌术后患者，其中胆管局部切除(BDR)组20例、PD组76例，多因素分析显示，PD组淋巴结转移阳性患者无病生存期(disease free survival, DFS)明显长于BDR组。因此，对于术前影像学资料提示可疑存在淋巴结转移的患者，PD应作为外科治疗的首选术式。

表2 dCCA患者根治性PD术后影响因素分析

Tab.2 Analysis of prognostic factors associated with dCCA patients undergoing radical PD

影响因素	单因素Cox回归分析			多因素Cox回归分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄(≤60岁 vs. >60岁)	1.03	0.75~1.41	0.844			
BMI (≤26 kg/m ² vs. >26 kg/m ²)	1.02	0.71~1.45	0.921			
术前内科合并症(是 vs. 否)	1.14	0.84~1.54	0.397			
术前白蛋白(≤38 g/L vs. >38 g/L)	0.99	0.73~1.35	0.983			
术前前白蛋白(≤200 mg/L vs. >200 mg/L)	1.29	0.93~1.80	0.131			
原发肿瘤浸润深度(T ₁ vs. T ₂ vs. T ₃)	2.17	1.54~3.06	0.000	1.33	0.79~2.26	0.282
淋巴结转移(N ₀ vs. N ₁ vs. N ₂)	3.27	2.51~4.25	0.001	4.44	2.40~8.22	0.001
AJCC分期(I + II a vs. II b + III a)	4.06	2.41~4.82	0.000	1.88	0.83~4.24	0.125
沿胆管浸润长径(≤2 cm vs. >2 cm)	1.25	0.92~1.71	0.157			
清扫淋巴结总数(≤10个 vs. >10个)	0.72	0.53~0.98	0.038	1.51	0.49~0.96	0.029
MLNR(0 vs. 0~0.2 vs. >0.2)	2.21	1.81~2.70	0.001	0.62	0.37~1.03	0.065
CEA (≤4 ng/ml vs. >4 ng/ml)	1.11	0.80~1.55	0.532			
CA19-9 (≤40 ng/ml vs. >40 ng/ml)	1.09	0.79~1.52	0.589			
术前总胆红素(≤150 μmol/L vs. >150 μmol/L)	1.23	0.91~1.67	0.173			
术前直接胆红素(≤90 μmol/L vs. >90 μmol/L)	1.19	0.88~1.62	0.251			
术前胆道引流(是 vs. 否)	1.25	0.85~1.84	0.255			
脉管癌栓(是 vs. 否)	2.26	1.56~3.29	0.001	1.71	1.15~2.53	0.007
神经侵犯(是 vs. 否)	3.27	2.27~4.71	0.001	2.42	1.67~3.50	0.001
肿瘤分化程度(高分化/高-中分化/中分化 vs. 中低分化/低分化)	1.68	1.20~2.34	0.002	1.46	1.04~2.05	0.029
辅助化疗(是 vs. 否)	1.35	0.93~1.95	0.108			
N分期与辅助化疗(N ₀ 未行辅助化疗 vs. N ₀ 联合辅助化疗 vs. N ⁺ 未行辅助化疗 vs. N ⁺ 联合辅助化疗)	1.34	0.93~1.68	0.308			

dCCA. 远端胆管癌; PD. 胰十二指肠切除术; BMI. 体重指数[体重(kg)/身高(m²)]; AJCC. 美国癌症联合会; MLNR. 转移性淋巴结比率(阳性淋巴结个数/淋巴结清扫总数); CEA. 癌胚抗原; CA19-9. 糖蛋白抗原19-9

Ito等^[6]回顾性分析了2005—2015年单中心的61例PD术后dCCA患者,其中早期复发转移16例、延迟复发转移或无复发转移45例;单因素分析显示,胰腺侵犯、淋巴结转移、淋巴管侵犯及神经侵犯是影响dCCA预后的危险因素;多因素Cox回归分析显示,淋巴管侵犯是影响dCCA预后的独立危险因素。Andrianello等^[7]回顾性分析了单中心46例PD术后dCCA患者的临床病理资料,发现dCCA患者1年、3年、5年生存率分别为88%、40%和18%,中位生存期为31个月,肿瘤分级(G分级)及淋巴结转移情况与预后相关。Zhou等^[8]回顾性分析了单中心124例PD术后未行辅助放疗的dCCA患者,发现其1年、3年、5年生存率分别为82.6%、55.0%和47.2%,中位生存期为45.5个月,其中69例术后存在肿瘤复发、转移,45例出现局部复发。局部淋巴结复发部位多为肠系膜上动脉、腹主动脉、腹腔干、肝十二指肠韧带等周围淋巴结,目前普遍认为淋巴结转移是影响dCCA患者预后的独立危险因素。国内有学者报道采用胆道支架置入联合 γ 刀治疗复杂肝门部胆管癌,在一定程度上延长了患者的

生存期^[9]。

大宗文献报道,淋巴结转移是影响dCCA术后远期预后的独立危险因素,虽然有研究报道淋巴结转移率及阳性淋巴结总数是影响dCCA术后预后的危险因素^[10],但鲜有文献报道术后病理报告中淋巴结清扫总数对dCCA远期预后的影响。本研究发现,淋巴结清扫总数<10个可能为影响dCCA根治性PD术后远期预后的独立危险因素。淋巴结清扫总数不足可能有以下原因:(1)根治性PD手术规范性不足导致淋巴结清扫范围及个数不足;(2)术中可能存在淋巴结转移侵犯重要血管或与重要血管关系紧密的情况,导致淋巴结清扫困难;(3)研究时间跨度较长,病理技术可能存在一定差异,导致检出淋巴结个数不足等。随着外科技术及病理诊断技术的提高,淋巴结清扫范围日趋规范,术后检出淋巴结总数可能对dCCA患者远期预后具有指导意义,同时随着对dCCA淋巴结转移途径的认识逐步加深,有望对淋巴结分站、分组情况进行进一步的探讨与定义。

目前国内外学者认为,肿瘤神经侵犯多见于胆

道系统肿瘤、胰腺癌等，偶见于直肠癌，神经侵犯为独立的、特异性的肿瘤转移途径。目前鲜有胆管癌神经侵犯方面的研究报道，国内外学者普遍认为胆管癌神经侵犯基于以下两点：(1)胆道系统特殊的解剖学位置，其比邻周围神经丛；(2)胆管癌神经侵犯可能通过肿瘤细胞侵犯神经-淋巴管途径，且神经侵犯距离与胆道肿瘤侵犯范围相差较远^[11]。因此，笔者认为，未来的研究应探讨胆管癌神经侵犯与肿瘤实际侵犯距离的差异，以期提出可能针对胆管癌手术治疗中神经-淋巴管清扫范围的指导性意见。

目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南对于dCCA辅助或新辅助治疗方面尚无明确的循证医学推荐，普遍认可的肝外胆管癌辅助或新辅助治疗方案主要为吉西他滨单药或联合铂类、氟尿嘧啶为基础的放化疗方案以及卡培他滨联合铂类的化疗方案^[12-14]。目前国内外学者普遍认为，PD术后存在淋巴结转移是辅助化疗甚至放化疗的适应证。本研究分析了dCCA淋巴结转移阳性(N⁺)患者是否接受辅助化疗与术后生存期的关系(图1)，结果显示，N⁺患者是否接受辅助化疗对生存期无明显影响，然而术后2年接受辅助化疗的N⁺患者较未接受辅助化疗的N⁺患者具有更多的生存获益。因此期待下一步对于胆管癌辅助化疗方面的大宗多中心回顾性或前瞻性权威研究，以及国内外相关指南的进一步更新。目前国内外对于胆管癌靶向治疗及免疫治疗相关的研究正在开展，指南中尚无高等级的循证医学推荐。本研究由于样本量有限、手术涉及多名术者、辅助治疗方案不统一、回顾性研究时间跨度较大，结果可能存在一定偏倚。

综上所述，可切除dCCA治疗方法的选择及预后影响因素尚存在诸多不确定性。目前，由于胆管癌自身生物学特点及手术适应证的把握，造成dCCA患者预后相对较差。在今后的临床工作中，对于淋巴结转移程度高、清扫淋巴结总数≤10个、存在脉管癌栓、存在神经侵犯及肿瘤分化程度低的根治性PD术后dCCA患者，应积极提倡辅助化疗或放疗、靶向治疗甚至免疫治疗，提倡多学科团队合作(multidisciplinary team, MDT)的综合治疗以延长生存期，并应注意避免过度医疗及治疗不足等问题，将精准医疗、个体化治疗的理念应用于dCCA患者的外科治疗中。

【参考文献】

- [1] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2168-2179.
- [2] Lee RM, Maithel SK. Approaches and outcomes to distal cholangiocarcinoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(4): 631-643.
- [3] Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(1): 13-26.
- [4] Kondo S, Takada T, Miyazaki M, et al. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: Surgical treatment[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008, 15(1): 41-54.
- [5] Kim N, Huisong Lee H, Min SK, et al. Bile duct segmental resection versus pancreatoduodenectomy for middle and distal common bile duct cancer[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2018, 94(5): 240-246.
- [6] Ito Y, Abe Y, Egawa T, et al. Predictive factors of early recurrence in patients with distal cholangiocarcinoma after pancreaticoduodenectomy[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 6431254.
- [7] Andrianello S, Paiella S, Allegrini V, et al. Pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: Surgical results, prognostic factors, and long-term follow-up[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2015, 400(5): 623-628.
- [8] Zhou W, Qian L, Rong Y, et al. Prognostic factors and patterns of recurrence after curative resection for patients with distal cholangiocarcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 147: 111-117.
- [9] Feng ZQ, Zhang HY, Li HQ, et al. Clinical analysis of biliary stent placement combined with gamma-knife for the treatment of complex hilar cholangiocarcinoma[J]. *Med J Chin PLA*, 2011, 36(5): 515-517. [冯志强, 张洪义, 李宏奇, 等. 胆道支架置入联合 γ 刀治疗复杂型肝门部胆管癌的临床分析[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(5): 515-517.]
- [10] Suzuki S, Shimoda M, Shimazaki J, et al. Number of positive lymph nodes and lymphatic invasion are significant prognostic factors after pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2019, 12: 255-262.
- [11] Shen FZ, Zhang BY, Feng YJ, et al. Current research in perineural invasion of cholangiocarcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1): 24.
- [12] Park K, Kim KP, Park S, et al. Comparison of gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(1): 13-20.
- [13] Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: The FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1950-1958.
- [14] Cloyd JM, Laura Prakash L, Vauthey JN, et al. The role of preoperative therapy prior to pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma[J]. *Am J Surg*, 2019, 218(1): 145-150.

(责任编辑: 纪方方)