

·论著·

# 胆管导管内乳头状肿瘤的临床病理特征 与治疗策略

吴昕 李秉璐 郑朝纪 刘卫 洪涛 谢勇 肖剑春 曲强 何小东

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科 100730

通信作者:李秉璐, Email:libinglu@pumch.cn

**【摘要】 目的** 探讨胆管导管内乳头状肿瘤(IPNB)的临床病理特征与治疗策略。**方法** 采用回顾性描述性研究方法。收集2000年8月至2020年4月中国医学科学院北京协和医院收治的40例IPNB病人的临床病理资料;男19例,女21例;年龄为(60±14)岁。病人术前均行影像学检查和血液检验,判断肿瘤位置和范围,评估其可切除性。根据病人实际情况和意愿选择治疗方式。观察指标:(1)术前检查和检验结果。(2)治疗情况。(3)病理学检查情况。(4)随访情况。采用门诊、电话和网络问诊等方式进行随访。了解肿瘤复发和病人生存情况。随访时间截至2021年4月。计数资料以绝对数和百分比表示。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料以 $M$ (范围)表示。采用Kaplan-Meier方法计算累积生存率和绘制生存曲线。**结果** (1)术前检查和检验结果:40例病人术前均行影像学检查和血液检验。40例病人中,33例行腹部超声检查,31例行腹部CT检查,21例行磁共振检查,15例行内镜逆行胰胆管造影(ERCP)检查,8例行PET-CT检查,6例行内镜超声检查,部分病人行多种检查。IPNB在影像学检查中主要表现为胆管扩张及管腔内肿瘤,CT增强扫描检查结果显示肿瘤强化。术前血液检验结果显示:40例病人中,21例肝功能异常,17例胆红素升高;9例癌胚抗原升高,24例CA19-9升高。(2)治疗情况:40例病人中,35例施行手术治疗;5例行ERCP检查及活组织病理学检查,基于病人意愿未行根治性手术切除。35例行手术治疗病人中,20例行半肝或肝叶切除术,8例行胰十二指肠切除术,7例行胆管肿瘤切除术;手术时间为(262±91)min,术中出血量为300 mL(50~2 000 mL)。35例手术病人中,6例发生术后并发症,根据Clavien-Dindo并发症分级标准,I级3例、II级3例。(3)病理学检查情况:40例病人行病理学检查,均诊断为IPNB,其中肝外病灶19例、肝内病灶21例;良性病变20例(低-中级别上皮内瘤变15例、高级别上皮内瘤变5例),恶性病变(浸润性癌)20例;18例肿瘤分泌黏液,22例肿瘤无黏液分泌或相关资料不详。35例手术病人中,5例切缘阳性,30例切缘阴性。21例病人行淋巴结清扫,清扫淋巴结数目为154枚,其中阳性淋巴结3枚。(4)随访情况:40例病人中,35例获得随访,随访时间为(53±35)个月。35例病人中,17例无瘤生存;3例带瘤生存,肿瘤复发时间分别为治疗后12、17、37个月;15例死亡,死亡时间为治疗后(30±19)个月。35例病人的1、3、5年累积生存率分别为88.6%、73.6%、50.7%。**结论** IPNB临床少见,影像学检查结果主要表现为胆管扩张及管腔内肿瘤,肿瘤增强后强化,手术是主要治疗方式,淋巴结转移率低。

**【关键词】** 胆道肿瘤; 胆管导管内乳头状肿瘤; 手术治疗; 淋巴结转移; 累积生存率; 预后

**基金项目:**中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2019XK320012)

## Clinicopathological features and treatment strategies of intraductal papillary neoplasm of the bile duct

Wu Xin, Li Binglu, Zheng Chaoji, Liu Wei, Hong Tao, Xie Yong, Xiao Jianchun, Qu Qiang, He Xiaodong  
Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210817-00399

收稿日期 2021-08-17

引用本文:吴昕,李秉璐,郑朝纪,等.胆管导管内乳头状肿瘤的临床病理特征与治疗策略[J].中华消化外科杂志,2021,20(8):876-882. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210817-00399.



Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Binglu, Email: libinglu@pumch.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinicopathological features and treatment strategies of intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB). **Methods** The retrospective and descriptive study was conducted. The clinicopathological data of 40 patients with IPNB who were admitted to Peking Union Medical College Hospital from August 2000 to April 2020 were collected. There were 19 males and 21 females, aged (60±14) years. Patients underwent preoperative imaging examination and blood test for evaluation of tumor location, range and resectability. The treatment strategies of patients depended on preoperative examination and their own willingness. Observation indicators: (1) preoperative examinations and tests; (2) treatment; (3) pathological examination; (4) follow-up. Follow-up using outpatient examination, telephone interview and online diagnosis was performed to detect tumor recurrence and survival of patients up to April 2021. Count data were represented as absolute numbers and percentages. Measurement data with normal distribution were represented as  $Mean \pm SD$ , and measurement data with skewed distribution were represented as  $M(range)$ . The Kaplan-Meier method was used to calculate the cumulative survival rate and draw survival curve. **Results** (1) Preoperative examinations and tests: 40 patients received preoperative imaging examination and blood test. Of 40 patients, 33 cases underwent abdominal ultrasonography, 31 cases underwent abdominal computed tomography (CT) examination, 21 cases underwent magnetic resonance imaging (MRI), 15 cases underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), 8 cases underwent positron emission tomography CT examination, 6 cases underwent endoscopic ultrasonography; some patients underwent multiple examinations. The main imaging features of IPNB were bile duct dilatation, and intraluminal tumor. Enhanced CT scan showed tumor reinforcement. Preoperative blood tests showed of the 40 patients, 21 cases with abnormal liver function, 17 cases with increased bilirubin, 9 cases with increased carcinoembryonic antigen, and 24 cases with increased CA19-9. (2) Treatment: 35 of 40 patients underwent surgery, 5 patients underwent ERCP and biopsy and didn't undergo surgery based on their willings. Of 35 patients with surgeries, 20 cases underwent hemihepatectomy or lobectomy, 8 cases underwent pancreatoduodenectomy, 7 cases underwent bile duct tumor resection. The operation time was (262±91) minutes, and volume of intraoperative blood loss was 300 mL (range, 50–2 000 mL). Postoperative complications occurred in 6 of 35 patients, including 3 cases with Grade I complications and 3 cases with Grade II complication according to Clavien-Dindo classification system. (3) Pathological examination: 40 patients were diagnosed as IPNB by pathological examinations. There were 19 and 21 patients with extrahepatic and intrahepatic lesions, respectively. There were 20 benign lesions (15 cases of low or intermediate-grade intraepithelial neoplasia and 5 cases of high-grade intraepithelial neoplasia) and 20 malignant lesions of invasive carcinoma. There were 18 cases with mucus secretion and 22 cases without mucus secretion or information. Five of 35 patients with surgeries had positive margin and the rest of 30 patients had negative margin. A total of 154 lymph nodes were dissected in 21 patients, including 3 positive lymph nodes. (4) Follow-up: 35 of 40 patients were followed up for (53±35) months. Seventeen of 35 patients survived without tumor, and 3 patients survived with tumor of which the time to tumor recurrence were 12, 17, 37 months. Fifteen patients died, with the time interval to death of (30±19) months. The 1-, 3-, and 5-year cumulative survival rates of 35 patients were 88.6%, 73.6%, and 50.7%, respectively. **Conclusions** IPNB is rare, with the main imaging features as bile duct dilatation, and intraluminal tumor. The tumor is reinforcement after enhanced scan. Surgery is the main treatment for IPNB and lymph node metastasis is rare.

**【Key words】** Biliary tract neoplasms; Intraductal papillary neoplasm of the bile duct; Operation; Lymph node metastasis; Cumulative survival rate; Prognosis

**Fund program:** Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019XK320012)

胆管导管内乳头状肿瘤 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct, IPNB) 是一种少见的胆道系统疾病, 可以发生于肝内外胆管树的任何位置<sup>[1]</sup>。IPNB 起源于胆管上皮细胞, 主要在扩张的胆管内

生长, 表现为分化好的乳头状肿瘤细胞覆盖分支状的纤维血管轴心<sup>[2-3]</sup>。该病曾使用胆管囊腺瘤、胆管乳头状瘤、乳头状胆管细胞癌等不同名称<sup>[2-4]</sup>。直至 WHO 在 2010 年消化系统肿瘤分类中将其列

为一类单独胆道疾病,并以 IPNB 进行统一命名<sup>[5-6]</sup>。IPNB 属于胆道系统癌前病变,分为低-中级别上皮内瘤变和高级别上皮内瘤变,具有侵袭性的肿瘤被称为 IPNB 合并浸润性癌<sup>[2,4]</sup>。由于既往命名方式不统一、肿瘤发病率低、发病部位多变等原因,IPNB 的临床特点尚存争议<sup>[7]</sup>。本研究回顾性分析 2000 年 8 月至 2020 年 4 月我科收治的 40 例 IPNB 病人的临床病理资料,探讨 IPNB 的临床病理特征与治疗策略。

## 资料与方法

### 一、一般资料

采用回顾性描述性研究方法。收集 40 例 IPNB 病人的临床病理资料;男 19 例,女 21 例;年龄为 (60±14) 岁。40 例病人中:(1)临床症状包含 15 例腹痛,15 例发热,24 例黄疸(部分病人合并多种临床症状);9 例无症状,为健康体检时发现。(2)合并症包含 6 例病人合并胆总管结石,5 例病人合并肝内胆管结石。病人均否认华支睾吸虫病史。本研究通过我院医学伦理委员会审批,批号为 S-K1623。病人及家属均签署知情同意书。

### 二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)术前影像学检查诊断为肝内外胆管肿瘤。(2)病理学检查结果符合 IPNB。(3)在我院接受治疗。(4)临床病理资料完整。

排除标准:(1)术后病理学检查结果示肝胆管黏液性囊性肿瘤、胆管上皮内瘤变等其他疾病。(2)合并其他消化系统恶性肿瘤。

### 三、治疗方法

病人术前均行影像学检查和血液检验,判断肿瘤位置和范围,评估其可切除性。根据病人实际情况和意愿选择治疗方式。手术均在全身麻醉下施行。肝内病灶根据肿瘤位置选择肝叶或半肝切除术;肝外胆管中上段病灶选择胆管肿瘤切除并施行肝管-空肠 Roux-en-Y 吻合术;肝外胆管下段病灶选择胰十二指肠切除术。术后常规予以补液、抑酸、禁食、禁水等对症支持治疗,在胃肠道功能恢复后尽快过渡至肠内营养。病人均在引流管拔除、完全恢复经口进食、日常活动无障碍后出院。

### 四、观察指标和评价标准

观察指标为(1)术前检查和检验结果:病人行影像学检查(超声、腹部 CT、MRI、ERCP、PET-CT 检查)和血液检验(肝功能和肿瘤标志物检查)情况。

(2)治疗情况:治疗方式、手术方式、手术时间、术中出血量、术后并发症情况。(3)病理学检查情况:病灶位置、病灶性质、黏液分泌、手术切缘、淋巴结清扫情况。(4)随访情况:获得随访病人例数、随访时间、肿瘤复发和病人生存情况。

评价标准:肝功能、胆红素、肿瘤标志物相关指标的正常值参考上限为 ALT 为 40 U/L,GGT 为 45 U/L,ALP 为 100 U/L,TBil 为 22.2 μmol/L,IBil 为 6.8 μmol/L,CEA 5 μg/L,CA19-9 34 U/mL。按照 Clavien-Dindo 分级系统,将并发症定义为任何偏离术后正常恢复过程情况,根据危害程度进行分级<sup>[8]</sup>。根据病理学检查结果,将病人分为低-中级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变和浸润性癌 3 类,其中前两类定义为良性病变,浸润性癌定义为恶性病变。

### 五、随访

采用门诊、电话和网络问诊等方式进行随访。了解肿瘤复发和病人生存情况。随访时间截至 2021 年 4 月。

### 六、统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。计数资料以绝对数和百分比表示。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,偏态分布的计量资料以  $M$ (范围)表示。采用 Kaplan-Meier 方法计算累积生存率和绘制生存曲线。

## 结 果

### 一、术前检查和检验结果

40 例病人术前均行影像学检查和血液检验。40 例病人中,33 例行腹部超声检查,31 例行腹部 CT 检查,21 例行 MRI 检查,15 例行 ERCP 检查,8 例行 PET-CT 检查,6 例行 EUS 检查,部分病人行多种检查。IPNB 在影像学检查中主要表现为胆管扩张及管腔内肿瘤,CT 检查增强扫描结果显示肿瘤强化。见图 1。术前血液检验结果显示:40 例病人中,21 例肝功能异常,17 例胆红素升高;9 例 CEA 升高,24 例 CA19-9 升高。

### 二、治疗情况

40 例病人中,35 例施行手术治疗;5 例行 ERCP 检查及活组织病理学检查,基于病人意愿未行根治性手术切除。35 例行手术治疗病人中,20 例行半肝或肝叶切除术,8 例行胰十二指肠切除术,7 例行胆管肿瘤切除术;手术时间为 (262±91) min,术中出



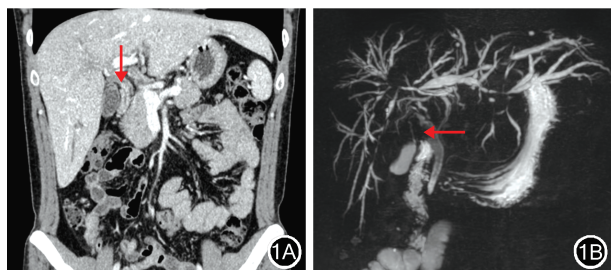


图1 胆管导管内乳头状肿瘤的影像学检查结果 1A:CT检查结果显示肝外胆管管壁增厚,增强后可见异常强化(↓);1B:MRI检查结果显示肝外胆管局部充盈缺损(←),伴肝内外胆管多发狭窄和扩张

**Figure 1** Imaging examination of intraductal papillary neoplasm of the bile duct 1A: Computed tomography examination showed wall thickening of extrahepatic bile duct, with abnormal reinforcement after enhancement scan (↓); 1B: Magnetic resonance imaging showed local filling defect of extrahepatic bile duct (←), with multiple extrahepatic and intrahepatic biliary strictures and dilatation

血量为 300 mL (50~2 000 mL)。35 例手术病人中, 6 例发生术后并发症, 其中发热、胃轻瘫、胸腔积液、胆道感染、腹腔出血、伤口脂肪液化各 1 例; 根据 Clavien-Dindo 并发症分级标准, I 级 3 例、II 级 3 例。并发症经对症支持治疗后均治愈。

### 三、病理学检查情况

40 例病人行病理学检查, 均诊断为 IPNB, 其中肝外病灶 19 例、肝内病灶 21 例; 良性病变 20 例 (低-中高级别上皮内瘤变 15 例、高级别上皮内瘤变 5 例), 恶性病变 (浸润性癌) 20 例; 18 例肿瘤分泌黏液, 22 例肿瘤无黏液分泌或相关资料不详。35 例手术病人中, 5 例切缘阳性, 30 例切缘阴性。21 例病人行淋巴结清扫, 清扫淋巴结数目为 154 枚, 其中阳性淋巴结 3 枚。

### 四、随访情况

40 例病人中, 35 例获得随访, 随访时间为 (53±35) 个月。35 例病人中, 17 例无瘤生存; 3 例带瘤生存, 肿瘤复发时间分别为治疗后 12、17、37 个月; 15 例死亡, 死亡时间为治疗后 (30±19) 个月。35 例病人的 1、3、5 年累积生存率分别为 88.6%、73.6%、50.7%。见图 2。

## 讨 论

IPNB 最早由 Zen 等<sup>[9]</sup>于 2006 年提出, 2010 年获得统一命名, 但直至 2012 年仍有许多不规范的名称被广泛使用, 从而导致多项早期研究存在疾病

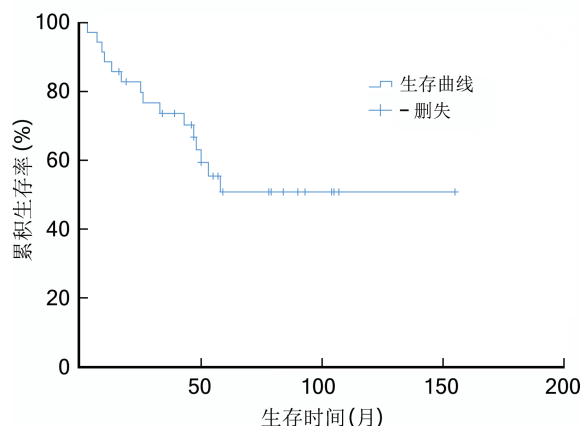


图2 35 例胆管导管内乳头状肿瘤病人累积生存曲线

**Figure 2** Cumulative survival curve of 35 patients with intraductal papillary neoplasm of the bile duct

分类不准确<sup>[4]</sup>。且 IPNB 发病率低, 既往研究常以个案报道或少量病例报道为主, 影响了对该疾病的深入认识。

### 一、IPNB 的临床特征

IPNB 的临床症状缺乏特异性, 其主要取决于肿瘤发生位置和胆管梗阻程度, 一、二级肝内胆管和肝外胆管的病变比外周胆管病变更易引起临床症状, 常见表现为腹痛、腹胀、发热、黄疸等<sup>[10-11]</sup>。约 36% 的病人还可表现为反复发作的胰腺炎特征<sup>[12]</sup>。

### 二、IPNB 的生化指标和影像学特征

IPNB 病人术前常表现为肝酶和胆红素水平升高。这和肿瘤生长及黏液分泌导致的胆道梗阻以及胆管炎相关。IPNB 病人肿瘤标志物 CEA 和 CA19-9 常升高, 发生率分别高达 20% 和 40%<sup>[13-14]</sup>。但不能仅根据肿瘤标志物升高的幅度判断肿瘤良恶性及恶性程度, 因为胆汁淤积、胆道炎症和梗阻性黄疸都可能导致其升高<sup>[13,15]</sup>。术前影像学检查对 IPNB 诊断有较好的临床意义。IPNB 典型的影像学表现为胆管扩张和管腔内占位性病变, 发生率可达 100% 和 55%<sup>[16]</sup>。IPNB 最常用的影像学检查方法是 CT 和 MRI 检查, 均可清晰显示广泛或局限性扩张肝内外胆管以及管腔内病灶。MRI 检查及其胆管成像技术在鉴别 IPNB 的良恶性方面有独特优势<sup>[17]</sup>。结合十二指肠镜检查在直视下观察有无胶冻样物质, 或行 ERCP 病理学活组织检查, 则可进一步提高术前诊断准确性。多种检查方式综合运用不仅可以提高 IPNB 的诊断率, 还可为制订合理的治疗方式提供依据<sup>[18]</sup>。本研究结果显示: 腹痛、发热和黄疸是 IPNB 病人的主要术前症状, 常见肝酶、胆红素和肿瘤标志物升高, 胆管扩张和管腔

内肿瘤是主要术前影像学表现。本研究结果与上述文献报道一致。IPNB 的发病机理尚不明确,既往研究结果显示:p53 和 KRAS 基因改变可能会引起 IPNB 发生,胆管结石、华支睾吸虫病等引起的长期慢性刺激可能会增加 IPNB 患病率<sup>[19-21]</sup>。本研究中分别有 15.0%(6/40)和 12.5%(5/40)病人合并胆总管结石和肝内胆管结石,但病人均无华支睾吸虫病史。

### 三、IPNB 的病理学特征

病理学检查是 IPNB 诊断和分型的依据。IPNB 根据镜下形态和表型标志物不同,可以分为 4 种组织学亚型:肠型、胰胆管型、嗜酸细胞型和胃型,各个亚型的黏蛋白表达、侵袭性、癌变率和预后等不尽相同<sup>[22-23]</sup>。该分型标准参照胰腺导管内乳头状黏液瘤分型,胰胆管型和肠型较为常见<sup>[2]</sup>。单一 IPNB 病理学标本可常见两种以上的病理学亚型,最主要的亚型被视为该病例亚型<sup>[24]</sup>。部分 IPNB 甚至包含 4 个亚型,因此,很难将其归类于某一个亚型中。为明确 IPNB 的诊断标准和分型方式,IPNB 高发国家日本和韩国专家组成研究团队,统一 IPNB 的镜下诊断标准并提出二分类分型方法<sup>[7]</sup>。亚型 1 在组织学上和胰腺导管内乳头状黏液瘤相似,主要发生于肝内胆管,常有黏液分泌;亚型 2 的组织学结构更加复杂,有不规则的乳头状分支或是实性管状成分病灶,主要发生于肝外胆管,常合并浸润性癌。Kubota 等<sup>[25]</sup>对 694 例 IPNB 病人临床病理资料进行分析,其研究结果显示:520 例为亚型 1、174 例为亚型 2,两者发病部位不同,亚型 2 病人的肝酶、胆红素和 CEA 等指标都要显著高于亚型 1 病人,两者的 5 年生存率也显著不同。Aoki 等<sup>[26]</sup>分析 36 例 IPNB 病人临床病理特点和基因检测,其研究结果显示:亚型 1 的侵袭性要弱于亚型 2,而预后则要好于亚型 2,亚型 1 的突变以 KRAS 和 GNAS 为主,而亚型 2 则以 TP53、SMAD4 和 KMT2C 为主。Nakanuma 等<sup>[1]</sup>的研究结果显示:IPNB 亚型 1 的预后优于亚型 2,并且两者各自相关的基因突变类型也完全不同。上述研究证明日本和韩国学者提出的二分类法具有临床应用意义。但该分类方法目前尚未在国内得到广泛推广和应用。本研究因入组病人时间跨度长、部分病人缺乏病理分型信息等原因,未进行 IPNB 亚型分类和比较。

### 四、IPNB 的治疗方式

手术是 IPNB 的首选治疗方式。文献报道 IPNB 合并浸润性癌的比例为 31%~74%<sup>[9,27-32]</sup>。因

此,拟诊 IPNB 的病人具有手术适应证,应该尽可能行病灶 R<sub>0</sub>切除。具体手术范围需根据病变位置确定,常见手术方式包含肝叶或肝段切除、胆管切除和胰十二指肠切除,术中冷冻切片病理学检查、胆道镜检查等都可以提高手术安全性和为合理手术范围提供依据。部分肝内多发病灶和弥漫性病灶病人也可选择肝移植治疗。无法完整切除病灶或不能耐受手术的病人,可选择放化疗、射频激光治疗或内外引流等方式缓解症状、提高病人生命质量。本研究遵循治疗原则,根据病人实际情况和意愿选择适宜的治疗方式。

### 五、IPNB 的预后

IPNB 的预后优于胆管癌。一项韩国多中心研究结果显示:IPNB 病人的 1、3、5 年累积生存率分别为 97.2%、89.6%、80.9%,而且肿瘤的侵袭性和预后显著相关<sup>[4]</sup>。另一项日本和韩国的研究结果显示:病理学为亚型 1 的病人 1、3、5、10 年累积生存率分别为 96.1%、85.2%、75.2%、58.5%,亚型 2 分别为 94.6%、69.1%、50.9%、26.8%<sup>[25]</sup>。Luvira 等<sup>[33]</sup>回顾性分析 148 例 IPNB 病人的生存情况,其研究结果显示:病人 1、3、5 年生存率分别为 83.6%、64.4%、47.0%,淋巴结转移和完整切除与病人预后相关。Harada 等<sup>[34]</sup>分析同一时期 22 例 IPNB 和 391 例胆管癌,其研究结果显示:IPNB 良性、IPNB 恶性、胆管癌病人 10 年生存率分别为 100%、69%、38%。Uemura 等<sup>[35]</sup>的研究结果显示:淋巴结转移和胆管切缘阳性是 IPNB 的独立预后影响因素。本研究中 IPNB 病人的长期生存率低于日本和韩国的相关研究,但和 Luvira 等<sup>[33]</sup>的研究结果相似。这可能与本研究中恶性病变病人比例较高有关。

综上,IPNB 临床少见,影像学检查结果主要表现为胆管扩张及管腔内肿瘤,肿瘤 CT 增强后强化,手术是主要治疗方式,淋巴结转移率低。但本研究结果仍需多中心、前瞻性研究佐证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Nakanuma Y, Uesaka K, Kakuda Y, et al. Intraductal papillary neoplasm of bile duct: updated clinicopathological characteristics and molecular and genetic alterations[J]. J Clin Med, 2020, 9(12):3991. DOI:10.3390/jcm9123991.
- [2] [日]中沼安二主编.胆道病理学[M].张永杰,丛文铭主译.上海:上海科学技术出版社,2019:139-148.
- [3] Nakanuma Y, Uesaka K, Miyayama S, et al. Intraductal

- neoplasms of the bile duct. A new challenge to biliary tract tumor pathology[J]. *Histol Histopathol*, 2017, 32(10): 1001-1015. DOI:10.14670/HH-11-892.
- [4] Kim JR, Jang KT, Jang JY, et al. Clinicopathologic analysis of intraductal papillary neoplasm of bile duct: Korean multi-center cohort study[J]. *HPB (Oxford)*, 2020, 22(8): 1139-1148. DOI:10.1016/j.hpb.2019.11.007.
  - [5] Nakanuma Y, Curado MP, Franceschi S, et al, editors. World health organization classification of tumours of the digestive system[M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010: 217-224.
  - [6] Albores-Saavedra J, Adsay NV, Crawford JM, et al. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts // Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, editors. World health organization classification of tumours of the digestive system[M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010: 266-273.
  - [7] 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.
  - [8] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2): 205-213. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
  - [9] Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas[J]. *Hepatology*, 2006, 44(5): 1333-1343. DOI:10.1002/hep.21387.
  - [10] Wang M, Deng BY, Wen TF, et al. An observational and comparative study on intraductal papillary mucinous neoplasm of the biliary tract and the pancreas from a Chinese cohort[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(2): 161-168. DOI:10.1016/j.clinre.2015.12.002.
  - [11] 王小磊, 刘小方. 胆管导管内乳头状黏液性肿瘤的诊治并文献复习[J/CD]. *中华肝胆外科杂志*, 2019, 8(3): 242-246. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2019.03.015.
  - [12] 王幸, 陈拥华, 蔡云强, 等. 胆管内与胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的比较[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(9): 620-624. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.09.012.
  - [13] Valente R, Capurso G, Pierantognetti P, et al. Simultaneous intraductal papillary neoplasms of the bile duct and pancreas treated with chemoradiotherapy[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2012, 4(2): 22-25. DOI:10.4251/wjgo.v4.i2.22.
  - [14] 王鹏飞, 陈永亮, 王宏光. 胆管内乳头状黏液瘤诊治[J]. *肝胆外科杂志*, 2018, 26(5): 325-328. DOI:10.3969/j.issn.1006-4761.2018.05.003.
  - [15] Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions[J]. *Am J Surg*, 2009, 198(3): 333-339. DOI:10.1016/j.amjsurg.2008.12.031.
  - [16] Takanami K, Yamada T, Tsuda M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts: multimodality assessment with pathologic correlation[J]. *Abdom Imaging*, 2011, 36(4): 447-456. DOI:10.1007/s00261-010-9649-x.
  - [17] Lee S, Kim MJ, Kim S, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: assessment of invasive carcinoma and long-term outcomes using MRI[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 692-699. DOI:10.1016/j.jhep.2018.12.005.
  - [18] Park HJ, Kim SY, Kim HJ, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: clinical, imaging, and pathologic features[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211(1): 67-75. DOI:10.2214/AJR.17.19261.
  - [19] White AD, Young AL, Verbeke C, et al. Biliary papillomatosis in three Caucasian patients in a Western centre [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(2): 181-184. DOI:10.1016/j.ejso.2011.11.007.
  - [20] Tan Y, Milikowski C, Toribio Y, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: a case report and literature review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(43): 12498-12504. DOI:10.3748/wjg.v21.i43.12498.
  - [21] 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.
  - [22] Bennett S, Marginean EC, Paquin-Gobeil M, et al. Clinical and pathological features of intraductal papillary neoplasm of the biliary tract and gallbladder[J]. *HPB(Oxford)*, 2015, 17(9): 811-818. DOI:10.1111/hpb.12460.
  - [23] Zen Y, Sasaki M, Fujii T, et al. Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct—an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis[J]. *J Hepatol*, 2006, 44(2): 350-358. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.09.025.
  - [24] Nakanuma Y, Kakuda Y, Uesaka K, et al. Characterization of intraductal papillary neoplasm of bile duct with respect to histopathologic similarities to pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm[J]. *Hum Pathol*, 2016, 51: 103-113. DOI:10.1016/j.humpath.2015.12.022.
  - [25] Kubota K, Jang JY, Nakanuma Y, et al. Clinicopathological characteristics of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a Japan-Korea collaborative study[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020, 27(9): 581-597. DOI: 10.1002/jhbp.785.
  - [26] 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.
  - [27] Yeh TS, Tseng JH, Chen TC, et al. Characterization of intrahepatic cholangiocarcinoma of the intraductal growth-type and its precursor lesions[J]. *Hepatology*, 2005, 42(3):



- 657-664. DOI:10.1002/hep.20837.
- [28] Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H, et al. Similarities and differences between intraductal papillary tumors of the bile duct with and without macroscopically visible mucin secretion[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(4): 512-521. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182103f36.
- [29] 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.
- [30] Rocha FG, Lee H, Katabi N, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? [J]. Hepatology, 2012, 56(4): 1352-1360. DOI: 10.1002/hep.25786.
- [31] Schlitter AM, Born D, Bettstetter M, et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways [J]. Mod Pathol, 2014, 27(1): 73-86. DOI: 10.1038/modpathol.2013.112.
- [32] 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.
- [33] Luvira V, Pugkhem A, Bhudhisawasdi V, et al. Long-term outcome of surgical resection for intraductal papillary neoplasm of the bile duct[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(2): 527-533. DOI: 10.1111/jgh.13481.
- [34] Harada F, Matsuyama R, Mori R, et al. Outcomes of surgery for 2010 WHO classification-based intraductal papillary neoplasm of the bile duct: case-control study of a single Japanese institution's experience with special attention to mucin expression patterns[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(5): 761-768. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.10.532.
- [35] Uemura S, Higuchi R, Yazawa T, et al. Prognostic factors for surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a retrospective cohort study[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(2): 826-834. DOI: 10.1245/s10434-020-08835-6.

## 本刊 2021 年第 9 期重点内容介绍

胃癌外科治疗新动态·····	李子禹 季加孚
局部进展期胃癌新辅助治疗的进展与争议·····	黄昌明 曹龙龙 陆俊等
重视胃癌术后吻合口相关并发症的防治·····	赵林勇 胡建昆
减重手术后静脉血栓栓塞症的预防与处理策略·····	王存川 王宇澄 陈文辉等
减重手术后体重反弹的原因及处理对策·····	朱晒红 汤海波 朱利勇等
自牵引后离断联合双重抗反流技术在全腹腔镜近端胃切除 双通道重建中的应用思考和技术要点·····	陶凯 董剑宏 黄庆兴
新辅助化疗期间肌肉指数的变化对局部进展期胃癌患者 预后的影响·····	唐逸辉 马玉滨 Desiderio Jacopo 等
术后 C 反应蛋白对达芬奇机器人手术系统胃癌根治术后 严重并发症的预测价值·····	张安 王文安 王婧等
腹腔镜胃癌根治术后早期并发症的危险因素分析·····	孙娟 王先泽 曾子扬等
胃癌并幽门梗阻转流术后转化治疗后手术切除疗效分析·····	蒋天宇 马君俊 臧潞等
腹腔镜袖状胃切除术治疗肥胖症相关非酒精性脂肪性肝病的 1 年疗效分析·····	肖志立 郑文斌 杨钧等
完全腹腔镜食管胃吻合双肌瓣成形术在近端胃癌根治术中的 应用价值·····	杨东 孟祥宇 赵岩等
弓状韧带综合征的 CT 血管成像表现及对外科手术的指导意义·····	朱乃懿 杨琰昭 王晴柔等
腹腔镜与开腹手术治疗新辅助化疗后进展期胃癌近期疗效的 Meta 分析·····	冯青 龙渡 温燕等