

肝门部胆管癌神经侵袭的研究进展

王言雄¹, 贺本松², 王海久²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月6日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月6日

摘要

肝门部胆管癌(Perihilar Cholangiocarcinoma, HCCA)起源于左、右肝管或其汇合部的肝外胆管腺癌, 与远端胆管癌和肝内胆管癌共同组成了胆管上皮起源的胆道肿瘤家族, 亦称高位胆管癌、近端胆管癌或Klatskin肿瘤, 根治性切除仍然是获得远期生存的唯一办法。部分早期发现的HCCA患者可以行根治性切除, 但是因神经侵袭(perineural invasion, PNI)转移能力强, 患者发病早期症状不明显, 就诊时已是中晚期, 造成根治性手术切除率低, 术后早期复发, 患者术后生存时间短。PNI常发生在肝门部胆管癌患者中, 是影响手术切除后患者生存的一个重要的预后因素。针对肝门部胆管癌PNI的患者, 术前准确诊断PNI对评估肝门部胆管癌患者的预后有至关重要的意义。

关键词

肝门部胆管癌, 神经侵袭, 诊断, 治疗

Research Progress in Perineural Invasion of Perihilar Cholangiocarcinoma

Yanxiong Wang¹, Bensong He², Haijiu Wang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 6th, 2023; accepted: Sep. 1st, 2023; published: Sep. 6th, 2023

Abstract

Perihilar Cholangiocarcinoma (HCCA) originates from the extrahepatic bile duct adenocarcinoma of the left and right hepatic ducts or their confluence, and together with distal and intrahepatic bile duct carcinoma, forms a family of bile duct epithelial tumors, also known as high bile duct carcinoma, proximal bile duct carcinoma, or Klatskin tumor. Radical resection remains the only

way to achieve long-term survival. Some patients with early detection of Perihilar Cholangiocarcinoma can undergo radical resection. However, due to the strong metastatic ability of perineural invasion, the early symptoms of the patient are not obvious, and they are already in the middle and late stages of the disease at the time of treatment, resulting in a low resection rate of radical surgery, early postoperative recurrence, and short postoperative survival time. Perineural invasion often occurs in patients with Perihilar Cholangiocarcinoma and is an important prognostic factor affecting postoperative survival. For patients with portal cholangiocarcinoma, accurate preoperative diagnosis of perineural invasion is crucial for evaluating the prognosis of patients with Perihilar Cholangiocarcinoma.

Keywords

Perihilar Cholangiocarcinoma, Perineural Invasion, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)从解剖学上通常可以分为三类,包括起源于肝脏的肝内或末梢(周围)胆管的胆管癌,起源于左、右肝管汇合部的肝门部胆管癌和起源于肝门部至 Vater 壶腹部之间的远端胆管癌[1]-[6],其中肝门部胆管癌被普遍认为是肝外肿瘤,在报道上的病例总数中占有胆管癌的60%~70%。神经侵袭(perineural invasion, PNI)是肝门部胆管癌的重要预后因素[7] [8] [9]。有神经侵袭的肿瘤通常需要同时切除血管才能达到完全切除,即使接受根治性手术,术后复发率仍高达76%,术后5年生存率 < 20% [10] [11] [12]。因此,肝门部胆管癌神经侵袭患者的预后极差,主要原因是缺乏对其早期诊断和有效的治疗手段。在包绕神经纤维的外膜、束膜及内膜3层包膜之任意一层发现肿瘤细胞,或是肿瘤包绕神经纤维外膜超过周径33%以上即可诊断为神经侵袭[13] [14]。PNI的程度是影响患者预后的关键因素,在这种情况下,术前准确诊断神经侵袭是很重要的。现拟重点针对肝门部胆管癌 PNI 的术前诊断与治疗研究进展进行阐述。

2. 肝门部胆管癌神经侵袭的概述

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是继肝细胞癌之后最常见的肝恶性肿瘤,占全世界消化道恶性肿瘤的3% [15]。在所有的肝胆恶性肿瘤中的比例约为10%~25% [16]。肝门部胆管癌是依据解剖部位而界定的,是最常见的类型,约占所有胆管癌的50%~70%,主要发生在胆管汇合处或附近,位于左右肝管二级支近端和胆囊管近端[17]。日本肝门周围胆管癌研究组(JSJGPH)将肝胆管内的肿瘤以门静脉矢状部右侧(U点)和门静脉右后支左侧(P点)为分界来定义肿瘤类型,如肝胆管肿瘤位于U点和P点之间,则为HCCA,超过此范围则为肝内胆管细胞癌(ICC) [18]。将HCCA分为四型,该分型是Bismuth和Corlette于1975年提出[19],是目前临床上最常用肝门部胆管癌分型方法,包括:I型,肿瘤位于肝总管,未侵犯左右肝管汇合部;II型,肿瘤侵犯汇合部,未侵犯左或右肝管;IIIa型,已侵犯右肝管;IIIb型,已侵犯左肝管;IV型,同时侵犯左右肝管[20]。有研究发现肝门部胆管癌PNI发生率由高至低依次为:II型 > III型 > IV型 > I型[21]。目前认为,肿瘤浸润与转移主要有四种途径:局部浸润,血行转移,淋巴转移和种植性转移[22]。但除此四种途径之外,肿瘤还可在神经纤维周围发生浸润并沿着神经发生转移,即神经周围侵袭

[23]。PNI 是指来自主瘤的连续性侵袭,肿瘤细胞包围神经纤维,进入神经膜,扩散到局部的侵袭和转移[24]。周围神经由三层膜覆盖——外膜、神经膜和内膜[2]。有研究表明,肿瘤 PNI 的主要途径如下:1) 沿神经周围间隙浸润;2) 肿瘤经神经周膜血管侵入神经组织;3) 破坏神经末梢突触侵入;4) 直接破坏神经束膜侵入[15] [18]。在神经周围发现癌细胞提示神经侵犯[20]。在所有切除的胆管癌病例中,81.4% 可以见到 PNI。与 PNI 阳性明显相关的病理组织学因素是分化程度、浆膜浸润、静脉侵犯和淋巴转移。在已经研究的肿瘤 PNI 的相关因素中,发现 PNI 的发生与年龄、性别、肿瘤大小、分化、血管侵犯、淋巴转移等无相关显著性[7] [21] [25],但与肿瘤侵袭深度显著相关,当肿瘤侵犯浆膜下层时,PNI 发生率较高。进一步进行多因素分析后发现,肝外胆管癌浸润是唯一的与 PNI 相关联的因素。

实际上,PNI 见于 96% 的肝外胆管浸润阳性的病例[26]。胆管癌主要组织学特征之一是嗜神经性[21],导致神经侵袭频繁[27]。PNI 是一个具有独特的组织学特征、潜在的细胞机制和分子介质的过程[28]。HCCA 肿瘤细胞与神经之间的相互作用主要包括细胞形态改变和分子间相互作用。其微环境中的多种分子包括 M3 毒蕈碱乙酰胆碱受体、趋化因子、神经营养因子- β 、MicroRNA 及 LncRNA 等,在 HCCA 及其他肿瘤 PNI 形成过程中发挥重要作用[12]。相对于血管、淋巴的侵袭转移,肝门部胆管癌 PNI 的原因、机制尚不明确,相关的研究报道较少[29] [30],PNI 背后的信号机制可能涉及至少 3 种不同的细胞,包括肿瘤细胞、神经细胞和间质细胞,并可能包括自分泌和旁分泌机制[2] [26]。在过去的几十年里,PNI 发病机制背后的主导理论一直是沿着神经鞘扩散的肿瘤细胞享有低阻力平面的特权,该平面为肿瘤细胞的迁移提供了通道[4]。因此,如能在 HCCA 早期诊断和阻断 HCCA PNI 的发生,可大大改善 HCCA 患者的预后[7]。

3. 肝门部胆管癌神经侵袭的诊断方法

PNI 是胆管细胞癌(CCA)转移的常见途径,与术后复发及预后不良密切相关[28]。PNI 通常是一种疾病的早期事件,但常在晚期被诊断出来[31],因此,如果尽早地发现 PNI,就可以提供一个及时的治疗方法[32]。首先,肿瘤诊断的金标准是病理诊断,一份准确、全面的病理报告是至关重要的[33],因为病理诊断提供了有关单个患者预后的重要数据,能够进行系列比较,并可能指导辅助治疗的使用[34],2009 年 LIEBIGC 等提出了 PNI 更为宽泛的定义,即肿瘤接近神经并至少包绕 33% 以上的神经周径或肿瘤细胞浸润三层结构的任意一层,这也是目前 PNI 的病理诊断标准[12]。但是进行回顾性的临床病理研究是有一定难度的,因为这样会给病理学家带来相当大的工作量[35]。因此,一份肝门部胆管癌的标准化病理学报告将是具有价值的,它可做为 De Oliveira 等人最近提出的新的肝门部胆管细胞癌分期系统的有益补充[34]。

此外,临床上为了更好地实现对肝门部胆管癌 PNI 的正确评估,影像诊断发挥了重要的作用,它对于准确的术前可切除性评估和优化手术切除是很重要的,而且对于确定诊断、明确梗阻程度和癌症分期非常重要。这些成像技术包括多普勒超声、计算机断层扫描(CT)、磁共振胆胰管成像(MRCP)、多层螺旋计算机断层扫描(MDCT)和经皮肝穿胆管造影术(PTC)等[36]。有研究结果证实,超声可以很容易地识别出肝门部的胆管细胞癌。他们发现 87% 的 Klatkin 肿瘤在超声上是可以检查出来的[37]。但是超声对于 PNI 检查有一定的局限性,原因是在识别淋巴结、肝脏和腹膜转移方面的敏感性相对较差,并且腹部超声检查也容易受到肥胖、肋弓遮掩及腹腔或肠道气体等影响[8] [38]。Ryusei Yamamoto 等[39]评估了一种预测术前 PNI 程度的新方法。这项研究确定了“导管周征”(PES),定义为周围软组织增强,表现为从周围多层螺旋计算机断层扫描(MDCT)扫描显示肝外胆管增强,作为 PNI 的预测指标。通过 PES 长度可以有效地预测 PNI 及其发展程度。Tanaka 等[33]利用 CT 图像重建的 periarterial layer (PAL)的 CT 密度平均值评估肝门周围胆管癌 PNI,这是一种简便、客观的方法,提高了 PNI 的诊断能力。Li 等[40]对 HCCA

患者肝丛的 CT 值、腹腔神经节的 CT 值及形态学变化进行了研究。结果提示肝丛和右腹腔神经节的 CT 值可能是判断 HCCA 患者 PNI 的有用指标。Yasunari Yamada, Ryoko Sasaki 等[32] [41]也利用多层螺旋 CT 成像方法来评估肝后神经丛侵犯的影像研究,目的是评价轴位和冠状位重建的多层螺旋 CT 图像在评估肝外胆管癌侵犯后肝丛中的应用价值,为肝门部胆管癌术前评估肿瘤的可切除性和确定合适的手术方式提供了重要信息。与现有的其他检查方法相比,该检查技术能更清晰、更全面地显示肿瘤与胆管、门静脉的关系,值得临床推广应用。除了影像技术,还有其它先进的人工智能,例如顾小强等[42]建立了一种用于辅助诊断肝门部胆管癌的人工智能(AI)算法模型,评价其识别肿瘤细胞及 PNI 的能力。结果表明将 AI 应用于临床病理诊断,能够准确识别 PNI。还有分子研究也可以用来辅助肝门部胆管癌 PNI 的诊断。李成刚、黄志强等使用 D2-40 和 CD34 抗体分别检测 HCCA 标本中淋巴管和血管的侵袭情况,发现 PNI 与肿瘤大小、分化或淋巴管侵犯无关,但与肿瘤浸润深度显著相关[21] [31]。当肿瘤侵犯浆膜下层时,PNI 的发生率较高。而且 PNI 患者的某些预后明显差于非 PNI 患者,尤其是肿瘤未侵犯到浆膜层,但同时伴有肿瘤 PNI 患者预后更差。Shen FZ 等[35]也发现 NGF、NCAM、MMPAch 和 TGF 分子在胆管癌 PNI 中可能具有指导预后意义,并为胆管癌 PNI 发生的机制提供线索。由此可见,PNI 通常发生于肝门部胆管癌中,需要由胃肠病科医生、放射科医生、肿瘤科医生、外科医生和病理学家组成的专家团队进行复杂的、多学科的治疗[41]。

4. 肝门部胆管癌神经侵袭的治疗与预后

PNI 的正确诊断在肝门部胆管癌治疗中具有重要地位。但是目前 PNI 的评估仍面临很大的挑战与困难,从解剖学上讲,肝门部胆管癌解剖位置特殊、并具有沿着胆管的轴向和横向浸润的特性,容易侵犯周围重要血管[43]。毋庸置疑,根治性手术切除是治疗 HCCA PNI 的唯一途径[28] [44],行根治性切除时应紧贴血管外膜仔细剥除其周围神经纤维组织[45],而 R0 切除是提高患者生存率的最重要因素之一[46],PNI 自身的生物学行为或是主要的决定因素,影响 HCCA PNI 的预后因素,包括淋巴结状况、肿瘤分化程度和切缘状况已被报道影响生存结果[11]。但 PNI 是 HCCA 患者治疗的主要障碍,是一个不良的预后因素[47]。为探讨 PNI 对胆管癌预后的临床意义,有学者[17] [18] [29] [48]指出了 PNI 与预后的显著相关性。他们指出,PNI 阳性的患者预后不佳,有 PNI 患者的 5 年生存率(67%)明显低于无 PNI 患者(32%)。在其他一些研究中也表明患者的生存与 PNI 有很好的相关性[30] [49],根据一系列研究的观察,PNI 对 HCCA 患者的生存率和预后有很大的影响[50]。这些均反映出 HCCA PNI 临床研究的特殊性和复杂性,所以积极的手术入路增加了手术的可切除性。而且,即使在 R1 切除后,也可以提高长期存活率。在此背景下,更应该重视治疗策略对 HCCA PNI 患者的预后影响,应该考虑一种合适的手术方式来防止这种不良结果。有些学者认为,在 HCCA 根治术中,膜外膜周围的神经丛应该常规地完全剥离。他们还强调需要对肝、腹主动脉、门静脉周围的自主神经纤维和神经丛进行清扫,有时还需要切除右腹腔神经节,同时进行淋巴结、淋巴和结缔组织的清扫,以彻底根除癌组织,并对 HCCA 进行根治性手术[51] [52]。因此,胆管癌的扩散确实发生在神经周围间隙,临床外科医生在处理胆管癌时应始终牢记这一事实[30]。近年来,随着影像学技术、病理学和外科治疗的不断发展,HCCA 的治疗策略和手术方法也在不断改进,HCCA 的根治性切除率一直在提高[53]。

到目前为止,术前临床分期系统还没有包括 PNI 的标准,而且文献对 HCCA PNI 的发病率有较大的混淆,其发生机制尚不清楚[29] [30]。由于术前缺乏准确诊断 PNI 的有效方法,需要对肝门部胆管癌 PNI 的治疗制定明确和具体的指导方针,有助于开发针对这种侵袭性肿瘤表型的治疗策略。为临床医生提供术前评估 HCCA PNI 的线索,从而有助于手术决策,改善患者的预后与生存时间[30]。可见,对于肝门部胆管癌 PNI,借鉴胰腺癌的诊断与治疗策略,目前状态下,一方面外科医生对手术要有足够的自信,

努力提高 HCCA PNI 的根治性,使外科根治性切除手术发挥到极致;另一方面,手术切除作为局部治疗,对其要有清醒认知,善于接受新鲜事物,努力开展新辅助治疗相关的临床研究[54] [55] [56]。国内外 HCCA PNI 的在治疗方面的意义的报道很少。所以我们需要一种研究方法来评价 PNI 在胆管肿瘤中的临床作用,特别是它对患者预后的影响和肿瘤通过神经周围扩散的方式。

5. 结语

肝门部胆管癌 PNI 的发生机制十分复杂。肝门部胆管癌的诊断与治疗仍面临很大的困难与挑战,纵观近年来有关于肝门部胆管癌 PNI 的诊断与治疗的发展轨迹,目前仍处于不断探索与发展的阶段。外科学、病理学、影像学在肝门部胆管癌 PNI 诊断与治疗方面发挥了巨大作用,为了实现 R0 切除、局域切除、扩大清扫范围、联合血管切除等都在不断的进行探索与实践,积极的手术入路与手术方式,增加了肝门部胆管癌 PNI 患者手术的可切除性,有助于患者近期预后的改善,但对于患者远期预后的改善作用非常有限。借鉴与乳腺癌、胰腺癌、肝癌等实体肿瘤 PNI 的诊断与治疗经验和策略,肝门部胆管癌 PNI 的最终突破点仍然是 PNI 的早期诊断。但是在目前阶段,大量文献中对肝门部胆管癌 PNI 患者中缺乏准确诊断 PNI 的有效方法,这在肝门部胆管癌治疗过程中是一个被忽略的现象。因此,作为外科医生,建议我们需要与时俱进,对肝门部胆管癌 PNI 的诊断与治疗制定一个明确和具体的指导方针。从而对改善肝门部胆管癌 PNI 患者的临床预后具有重要意义。

参考文献

- [1] 董家鸿, 叶晟. 不断提高肝门部胆管癌切除的精准化水平[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2015, 9(5): 1-4.
- [2] Li, O., Yi, W., Yang, P., et al. (2019) Relationship between Serum MMP-9 Level and Prognosis after Radical Resection for Hilar Cholangiocarcinoma Patients. *Acta Cirúrgica Brasileira*, **34**, e201900409. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502019004000009>
- [3] 中国临床肿瘤学会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南 2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [4] Feng, Y.J., Zhang, B.Y., Yao, R.Y., et al. (2012) Muscarinic Acetylcholine Receptor M3 in Proliferation and Perineural Invasion of Cholangiocarcinoma Cells. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **11**, 418-423. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(12\)60201-X](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(12)60201-X)
- [5] Lauterio, A., De Carlis, R., Centonze, L., et al. (2021) Current Surgical Management of Perihilar and Intra-Hepatic Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*, **13**, Article No. 3657. <https://doi.org/10.3390/cancers13153657>
- [6] Rassam, F., Roos, E., van Lienden, K.P., et al. (2018) Modern Work-Up and Extended Resection in Perihilar Cholangiocarcinoma: The AMC Experience. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **403**, 289-307. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1649-2>
- [7] Li, C.G., Zhou, Z.P., Tan, X.L., et al. (2020) Perineural Invasion of Hilar Cholangiocarcinoma in Chinese Population: One Center's Experience. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 457-466. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i4.457>
- [8] Rizvi, S., Eaton, J., Yang, J.D., et al. (2018) Emerging Technologies for the Diagnosis of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Seminars in Liver Disease*, **38**, 160-169. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1655775>
- [9] 曹迪, 李先亮, 张荟, 等. 影响肝门部胆管癌术后远期预后的因素[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(3): 439-443.
- [10] National Comprehensive Cancer Network (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Hepatobiliary Cancers Version 1.
- [11] 陈亮. 神经生长因子(NGF)及血管内皮生长因子(VEGF)与肝门部胆管癌生物学行为的研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
- [12] Kwon, H.J., Kim, S.G., Chun, J.M., et al. (2014) Prognostic Factors in Patients with Middle and Distal Bile Duct Cancers. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 6658-6665. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6658>
- [13] Rizvi, S., Khan, S.A., Hallemeier, C.L., et al. (2018) Cholangiocarcinoma—Evolving Concepts and Therapeutic Strategies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 95-111. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157>
- [14] Kuang, D. and Wang, G.P. (2010) Hilar Cholangiocarcinoma: Pathology and Tumor Biology. *Frontiers of Medicine in China*, **4**, 371-377. <https://doi.org/10.1007/s11684-010-0130-6>

- [15] Pang, L., Hu, S., Dai, W., *et al.* (2021) Dilemma of the Differential Diagnosis of Hilar Cholangiocarcinoma and Benign Diseases: A Single-Center Retrospective Study. *Carcinogenesis*, **42**, 442-447. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa125>
- [16] Razumilava, N. and Gores, G.J. (2014) Cholangiocarcinoma. *The Lancet*, **383**, 2168-2179. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61903-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61903-0)
- [17] 沈锋, 王葵. 肝内胆管癌诊断和治疗焦点问题[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 644-649.
- [18] 程石, 刘洋, 张洪义. 肝门部胆管癌解剖分型、肝脏功能与影像学评估[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(6): 634-636.
- [19] Zeng, N., Tao, H., Fang, C., *et al.* (2016) Individualized Preoperative Planning Using Three-Dimensional Modeling for Bismuth and Corlette Type III Hilar Cholangiocarcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, **14**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0794-8>
- [20] 李成刚, 黄志强, 韦立新, 等. 肝门部胆管癌神经浸润特征的临床病理学分析[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(4): 379-384.
- [21] 任伟强, 桑海泉. 肝门胆管癌神经周围侵袭的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(3): 514-517.
- [22] Raghavan, K., Jeffrey, R.B., Patel, B.N., *et al.* (2015) MDCT Diagnosis of Perineural Invasion Involving the Celiac Plexus in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Preliminary Observations and Clinical Implications. *AJR American Journal of Roentgenology*, **205**, W578-W584. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14607>
- [23] Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J.A., *et al.* (2009) Perineural Invasion in Cancer: A Review of the Literature. *Cancer*, **115**, 3379-3391. <https://doi.org/10.1002/ncr.24396>
- [24] 李成刚, 黄志强, 王燕生, 等. 肝门部胆管癌神经浸润及神经丛分布的临床病理学研究[J]. 中华消化外科杂志, 2008, 7(1): 35-37.
- [25] 董茂盛, 李振凯, 许小亚, 等. 肝门部胆管癌神经浸润的病理学分析及临床意义探讨[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(2): 212-215.
- [26] Tan, X., Sivakumar, S., Bednarsch, J., *et al.* (2021) Nerve Fibers in the Tumor Microenvironment in Neurotropic Cancer-Pancreatic Cancer and Cholangiocarcinoma. *Oncogene*, **40**, 899-908. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01578-4>
- [27] 刘颖斌, 孔颖, 彭淑牖. 胆管癌的转移方式和途径[J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(2): 98-100.
- [28] 钱建新. 核糖体蛋白 RPL34 在肝门部胆管癌中表达的临床意义和作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [29] Yang, M.W., Tao, L.Y., Jiang, Y.S., *et al.* (2020) Perineural Invasion Reprograms the Immune Microenvironment through Cholinergic Signaling in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Research*, **80**, 1991-2003. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2689>
- [30] Shirai, K., Ebata, T., Oda, K., *et al.* (2008) Perineural Invasion Is a Prognostic Factor in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *World Journal of Surgery*, **32**, 2395-2402. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9726-2>
- [31] 李成刚, 黄志强, 韦立新, 等. 肝门部胆管癌神经浸润及围肝门神经丛的分布[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(38): 2699-2702.
- [32] Yamada, Y., Mori, H., Hijiya, N., *et al.* (2012) Extrahepatic Bile Duct Cancer: Invasion of the Posterior Hepatic Plexuses—Evaluation Using Multidetector CT. *Radiology*, **263**, 419-428. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111024>
- [33] Tanaka, H., Igami, T., Shimoyama, Y., *et al.* (2021) New Method for the Assessment of Perineural Invasion from Perihilar Cholangiocarcinoma. *Surgery Today*, **51**, 136-143. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02071-x>
- [34] Nakanuma, Y. and Sato, Y. (2014) Hilar Cholangiocarcinoma Is Pathologically Similar to Pancreatic Duct Adenocarcinoma: Suggestions of Similar Background and Development. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **21**, 441-447. <https://doi.org/10.1002/jhbp.70>
- [35] Shen, F.Z., Zhang, B.Y., Feng, Y.J., *et al.* (2010) Current Research in Perineural Invasion of Cholangiocarcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **29**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-24>
- [36] Chen, K.J., Yang, F.C., Qin, Y.S., *et al.* (2018) Assessment of Clinical Outcomes of Advanced Hilar Cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **17**, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.03.003>
- [37] Wang, S.Y., Jiang, N., Zeng, J.P., *et al.* (2022) Characteristic of Perineural Invasion in Hilar Cholangiocarcinoma Based on Whole-Mount Histologic Large Sections of Liver. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 855615. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.855615>
- [38] Geng, Z.M., *et al.* (2013) Advances in Diagnosis and Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma—A Review. *Medical Science Monitor*, **19**, 648-656. <https://doi.org/10.12659/MSM.889379>
- [39] Yamamoto, R., Sugiura, T., Okamura, Y., *et al.* (2022) A Novel Method for Predicting Perineural Invasion of Distal Cholangiocarcinoma on Multidetector-Row Computed Tomography. *Surgery Today*, **52**, 774-782.

- <https://doi.org/10.1007/s00595-021-02405-3>
- [40] Li, J., Wang, L., Li, L., *et al.* (2020) Preliminary Study of Perineural Invasion in Patients with Hilar Cholangiocarcinoma by Computed Tomography Imaging. *Clinical Imaging*, **61**, 49-53. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.12.020>
- [41] Sasaki, R., Kondo, T., Oda, T., *et al.* (2011) Impact of Three-Dimensional Analysis of Multidetector Row Computed Tomography Cholangioportography in Operative Planning for Hilar Cholangiocarcinoma. *The American Journal of Surgery*, **202**, 441-448. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.06.034>
- [42] 顾小强, 俞文隆, 陈颖, 等. 人工智能在鉴别肝门部胆管癌细胞及周围神经侵袭中的应用[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(7): 724-730.
- [43] Chatelain, D., Farges, O., Fuks, D., *et al.* (2012) Assessment of Pathology Reports on Hilar Cholangiocarcinoma: The Results of a Nationwide, Multicenter Survey Performed by the AFC-HC-2009 Study Group. *Journal of Hepatology*, **56**, 1121-1128. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.010>
- [44] 张成武. 肝门部胆管癌外科治疗的现状与进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2022, 34(2): 65-71.
- [45] Zhan, P.C., Lyu, P.J., Li, Z., *et al.* (2022) CT-Based Radiomics Analysis for Noninvasive Prediction of Perineural Invasion of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 900478. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.900478>
- [46] Bird, N., McKenna, A., Dunne, D., *et al.* (2019) Role of a Pre-Operative Radiological Scoring System in Determining Resectability for Potentially Resectable Hilar Cholangiocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, **45**, 192-197. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.08.018>
- [47] Chamberlain, R.S. and Blumgart, L.H. (2000) Hilar Cholangiocarcinoma: A Review and Commentary. *Annals of Surgical Oncology*, **7**, 55-66. <https://doi.org/10.1007/s10434-000-0055-4>
- [48] Fisher, S.B., Patel, S.H., Kooby, D.A., *et al.* (2012) Lymphovascular and Perineural Invasion as Selection Criteria for Adjuvant Therapy in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-Institution Analysis. *HPB (Oxford)*, **14**, 514-522. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00489.x>
- [49] Hann, L.E., Greatrex, K.V., Bach, A.M., *et al.* (1997) Cholangiocarcinoma at the Hepatic Hilus: Sonographic Findings. *AJR American Journal of Roentgenology*, **168**, 985-989. <https://doi.org/10.2214/ajr.168.4.9124155>
- [50] Bhuiya, M.R., Nimura, Y., Kamiya, J., *et al.* (1992) Clinicopathologic Studies on Perineural Invasion of Bile Duct Carcinoma. *Annals of Surgery*, **215**, 344-349. <https://doi.org/10.1097/0000658-199204000-00007>
- [51] 董家鸿. 精准肝脏外科学[M]. 北京: 清华大学出版社, 2020.
- [52] 方驰华, 张伟. 肝门部胆管癌手术相关结构的应用解剖学进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2003, 9(11): 67-68.
- [53] Bartsch, F., Heuft, L.K., Baumgart, J., *et al.* (2021) Influence of Lymphangio (L), Vascular (V), and Perineural (Pn) Invasion on Recurrence and Survival of Resected Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 2426. <https://doi.org/10.3390/jcm10112426>
- [54] 王虬玥, 国麟祺, 何其勇. 肝门部胆管癌影像学诊断研究现状[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(2): 301-304.
- [55] Ito, F., Cho, C.S., Rikkens, L.F., *et al.* (2009) Hilar Cholangiocarcinoma: Current Management. *Annals of Surgery*, **250**, 210-218. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181afe0ab>
- [56] 杨尹默. 困惑中思考挑战中前行: 胰腺癌综合治疗的热点问题[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(1): 35-38.