

《肝内胆管癌病理诊断专家共识（2022 版）》的教学思考

王瀚¹, 朱恒美², 钱尤雯¹

1.中国人民解放军海军军医大学第三附属医院病理科, 上海 200438; 2.中国人民解放军海军军医大学第三附属医院特需科, 上海 200438

[摘要] 《肝内胆管癌病理诊断专家共识（2022 版）》详细阐述了肝内胆管系统的分支结构及组织学分型, 为肝内胆管癌的外科病理诊断提供了模板, 为规范精准分型和后续个体化治疗提供了证据, 也为肝胆肿瘤病理教学提供了参考。本文在肝内胆管癌外科病理诊断的教学工作中探索出了从组织病理分型的诊断原则-简化的免疫组化谱系套餐-鉴别诊断需关注的变异亚型-分子病理诊断的核心检测靶点-标准化病理报告模板的核心要素等各关键步骤中总结的教学方法, 以期在最短时间内为学员迅速掌握肝胆疾病的外科病理诊断思路和实操应用技能奠定坚实的理论基础。

[关键词] 肝内胆管癌; 病理诊断; 专家共识; 医学教育

[中图分类号] G642 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-9701.2024.11.024

胆管癌是继肝细胞癌之后第二大原发性肝脏肿瘤, 在肝脏恶性肿瘤中占比约 15%, 占消化道恶性肿瘤的 3%, 好发于中老年, 男女发病比例相当^[1]。因起源于胆道树的不同解剖分支, 故具有高度异质性, 可分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌和肝外胆管癌, 不同的类别具有独立的危险因素、临床表现、流行病学特征、形态学和分子病理特征, 故对胆管癌的病理教学需要根据不同的肿瘤起源部位因材施教。其中肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 的临床和病理特点与肝门部及肝外胆管癌显著不同, ICC 是指发生于肝内二级胆管及以下分支衬覆的胆道上皮及其管周腺体的恶性肿瘤, 表达一系列胆管上皮标志物, 在胆管癌中的占比高达 30%。外科手术目前仍是 ICC 的首选治疗方式, 对术后标本的规范病理评估和教学指导, 能为患者后续治疗提供精准的肿瘤分型、规范的病理报告格式和积累宝贵教学经验。

海军军医大学第三附属医院是闻名全国的肝胆肿瘤专科医院, 也是消化病理专培基地, 两边院区年手术标本量达万余例, 收集了全国最大载量的 ICC 样本, 由笔者科室牵头制定的《肝内胆管癌病理诊断专家共识 (2022 版)》(简称共识), 采纳了国内外最新的研究成果, 结合了消化病理、肝胆外科、肿瘤科等多学科专家的意见, 为肝内胆管癌的规范化病理诊断提供教学依据。本文在探索肝内胆管癌的病理教学中, 借鉴参考了共识中的推荐指南, 建议对照共识中提出的指导意见, 系统化规范教学, 形成标准

化病理诊断体系和流程, 现总结教学经验如下。

1 肝内胆道系统的组织结构教学

根据肝内胆道系统的管径大小, 将直径 $<300\mu\text{m}$ 的赫令管、小叶间胆管和隔胆管定义为小胆管群, 直径 $300\sim 800\mu\text{m}$ 区胆管和段胆管定义为大胆管群, 从而进一步将 ICC 分为小胆管型和大胆管型两大组织学分型, 部分学员前期由于对胆管树结构的不了解, 容易将两者混淆, 必须向学员强调的是, 不同组织学亚型的 ICC 具有高度异质性, 故使学员熟练掌握 ICC 组织学分型的解剖基础是 ICC 精准分型的前提条件。需要提醒学员的是隔胆管在大体解剖中无法见到, 但其解剖位置极其重要, 作为大小胆管型的交汇点, 从这一级胆管开始出现了除胆管上皮之外的柱状细胞、黏液分泌细胞和胆管周腺体^[2]。因此, 在 ICC 组织学分型教学时需突出胆管细胞异质性的特点。

2 肝内胆管癌的大体标本教学

对于 ICC 标本的肉眼观察有助于指导学员后续大体取材时有的放矢, 回应临床关切问题。首先需要学员树立的一个观念就是关注病理检查申请单上填写的肿瘤所在部位, 这对于判断肿瘤起源于肝内还是肝外非常重要, 对于体积过大的标本需结合临床和影像综合判断, 而对于术中用手术缝线或染料标记的胆管断端及肝脏标本切缘, 另送的肝十二指肠韧带、肝总动脉和胰腺后方等区域淋巴结, 需重点单独取材, 以明确肿瘤播散范围。一般在大体取

基金项目: 上海市科委医学创新研究专项 (22Y11908700); 海军军医大学第三附属医院“腾飞工程”蓄势项目-教学菁英

通信作者: 钱尤雯, 电子信箱: 779736949@qq.com

取材时将发生于肝脏外周区域的、边界较清的灰白色实性肿块定义为肿块型 ICC, 可伴有慢性肝炎或肝硬化背景, 此型常为小胆管型 ICC, 有经验的教员在指导学员取材时可着重示教肿块与肝包膜的关系。若肿块发生的部位靠近肝门, 则需要仔细观察病灶的生长方式, 管周浸润型 ICC 常常沿着胆管壁蔓延, 可累及多个胆管分支, 呈纵向浸润性生长, 此型常为大胆管型 ICC。病灶较小时肉眼观不明显, 大体和肝内胆管结石引起的慢性胆管炎或硬化性胆管炎难以区分, 要提醒学员注意仔细分辨, 必要时广泛取材, 以便对微小病灶全面系统评估; 体积较大的病灶突破管壁破坏肝实质, 故需认真寻找累犯的胆管, 沿长轴纵向剪开, 测量受侵犯胆管的长度、管壁厚度以及距切缘距离, 重点取材肿块与胆管、肿块与周围正常肝组织的交界处。

鉴于 ICC 具有较高的淋巴结和远处转移率, 故对另送淋巴结及主瘤旁病灶的名称和数量应单独注明并取材。混合型 ICC 兼具肿块型和管周浸润型的大体特征, 以大胆管型常见, 其本质是管腔内的肿瘤组织破坏胆管壁并在周围肝组织内形成实质性肿块, 故可在肿块内部找到残留的胆管腔。ICC 还有一种特殊类型, 以内生性的生长方式为主, 肿瘤突出于管腔内并呈多级分支乳头状或息肉状, 底部有蒂或范围较广, 邻近管壁增厚变硬, 表明存在肿瘤组织侵袭性生长后的促纤维结缔组织反应, 最新版世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 病理诊断将其命名为胆管内乳头状肿瘤伴相关浸润癌^[3]。提醒学员取材时要特别注意对于受累管壁范围的观察辨认以及肿瘤与蒂部的关系, 必要时广泛取材以获取最精确的肿瘤浸润深度以及寻找周围管壁黏膜是否存在癌前病变。对于体积较大的 ICC 可采用和肝细胞癌类似的 7 点取材法。尽管文献对各类 ICC 大体生长方式的生存预后分析不尽相同, 但掌握 ICC 大体标本取材的标准方法有利于学员取材基本功的培养和加深对后续肿瘤病理 TMN 分期的理解^[4]。

3 肝内胆管癌的不同组织学类型教学

首先, 需要向学员指出, 并不是所有胆道肿瘤都是腺上皮来源, 少数也可发生间叶源性肿瘤, 而对于上皮来源的肿瘤, 腺癌比重最大, 其次是鳞状细胞癌, 要提醒学员注意的是, 由于肿瘤的异质性, 特别是体积较大的肿瘤内部可出现两种或更多的组织学成分, 如发生于胆道的鳞状细胞癌常常混有腺癌的成分, 一旦取材不充分则极有可能造成遗漏误诊, 故对于首次诊断为鳞状细胞癌的标本常常需要补取甚至广泛

取材以寻找腺癌存在的证据。之所以要求对 ICC 进行精准组织学分型教学, 是因为一些特殊类型的癌种会有相应的治疗靶点, 如淋巴上皮瘤样癌高表达细胞程序性死亡-配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), 适用免疫治疗, 在行基因检测时发现肉瘤样癌常伴有较多的分子治疗靶点, 这为临床制定后续治疗方案提供更多选择依据和空间。

此次共识的创新之处就在于对 ICC 腺癌 (占比>90%) 的组织学类型进行了精细的划分, 将 ICC 腺癌分为大胆管型、小胆管型及小胆管型 ICC 的特殊类型 (细胆管癌和胆管板畸形)。尽管肿瘤都起源于胆管上皮细胞, 但由于发生于肝内胆管系统的不同解剖位置, 在细胞起源、组织学特点、临床预后上都有差异。现代医学治疗的发展方向是个体化、精细化治疗, 在教学指导上需要将病理教科书上的知识与最新的研究成果相互结合传授, 使学员牢牢树立恶性肿瘤病理诊断的组织学分类与患者生存预后密切相关的意识。

在细胞来源上, 大胆管型 ICC 起源于直径>300 μm 的肝内较大胆管或邻近的管周腺体, 血清肿瘤指标可升高, 在肿瘤周边区域常可见胆管上皮的癌前病变; 小胆管型 ICC 起源于直径<300 μm 的小胆管群 (隔胆管和小叶间胆管), 在肿瘤周边区域可伴发胆管错构瘤或胆管腺瘤等病变; 细胆管癌, 起源于最细小的赫令管和位于此处的肝脏前体细胞/卵圆细胞, 肿瘤发生或与感染肝炎病毒相关。大胆管型和小胆管型是最常见的 ICC 亚型, 另一种少见类型为胆管板畸形型, 顾名思义, 其具有特征性的胆管板畸形样的组织学形态。需要引导学员理解亚型判读的必要性和意义。

部分学员在一开始判读 ICC 各类亚型的时候常常会感到困惑, 甚至无法区分肿瘤性和非肿瘤性病变的差异, 尤其较大的肿瘤内部, 往往存在一定的异质性, 从而导良性病变与癌前病变或各类 ICC 亚型并存的情况, 在实际教学过程中, 一要强调多点取材的重要性, 只有充分的取材才有可能概括病灶全貌, 观察到肿瘤异质性的典型区域; 二是要向学员强调胆管上皮正常组织学结构和一些良性病变 (如管周腺体增生、胆管错构瘤、胆管腺瘤等) 带教的重要性, 并将 ICC 各亚型与之对比讲解, 可加深学员的理解和记忆。

4 肝内胆管癌的免疫组化标记教学

免疫组化技术是目前病理科常规开展项目, 其本质是利用抗原和抗体结合的高度特异性, 通过一

系列化学反应使标记抗体的显色剂显色而对组织或细胞内的多肽或抗原物质进行定位、定性和定量。在对学员进行实操演示之前,需要将其作用的基本原理、分类、特点等进行理论授课,最重要的还是让学员理解其在临床病理诊断中的重要意义。首先,通过免疫组化,如增殖细胞核抗原 Ki-67 和抑癌基因 P53 标记等可协助确定胆道上皮来源肿瘤的良恶性,结合形态学对肿瘤预后进行初步判断及指导靶向治疗。在苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色切片上,经常会遇到形态类似但病种不同的病例,大约 5%~10% 在常规病理诊断中单靠 HE 无法做出判断,免疫组化可有效对低分化 ICC 和肝脏其他低分化/未分化肿瘤予以鉴别,进而对“未分化”恶性肿瘤进行分类和分型,协助鉴别疑难 ICC 病例;因其他部位的转移瘤与原发瘤具有共同的抗原表达,故可利用多种组化标志物套餐鉴别 ICC 与转移瘤,并推断转移来源。

ICC 的早期转移有时与淋巴结内窦性组织细胞增生不易区别,免疫组化中的上皮性标志物有助于微小(癌)转移灶被发现。同时免疫组化也是疾病病因和发病机制研究的重要手段,在科研和教学研究中发挥着重要作用。需要提醒学员注意的是,免疫组化有其局限性,操作步骤、组织块和抗体的选择等原因均可导致“假阳性”和“假阴性”的产生,需加强质控管理。但是,免疫组化的正确结果不仅仅要依靠操作技术的规范,还有赖于正确的分析判读和解释,故在报告染色结果时不应孤立地解释,应考虑到 ICC 的诊断和鉴别诊断、所用抗体的特性、组织特异性,排除一切“假阳性”和“假阴性”的干扰。

不同组织学类型的 ICC 有其特征性的免疫组化表达谱,大胆管型 ICC 常表达钙结合蛋白、黏蛋白和三叶因子 1,黏液染色阳性;小胆管型 ICC (包括细胆管癌和胆管板畸形型)常表达 C 反应蛋白、神经性钙黏蛋白和神经细胞黏附分子,黏液染色阴性;在实际教学过程中会发现两者表达有交叉重叠,这也是 ICC 病理教学的难点之一,需要指导学员综合肿瘤的生长部位、细胞形态、组织结构、免疫组化及黏液染色情况予以判断^[5]。

5 肝内胆管癌的分子标志物与治疗靶点教学

随着近年来分子生物学研究和检测技术的快速发展,包括免疫治疗和靶向治疗在内的各类精准化、个体化治疗方案应运而生,分子病理学的研究表明,许多疾病,特别是癌分子水平异质性也很强,即使形态相似,在基因表达层面也可完全不同。就 ICC

而言,不同亚型具有相对特异的基因突变位点或分子治疗靶点,大胆管型 ICC 常伴有 KRAS、BRAF、EGFR 和 ERBB2/HER2 等基因突变^[6]。小胆管型 ICC 可发生特征性的 IDH1/2 基因突变和 FGFR2 基因融合/重排^[7]。

新形势下的病理教学,除了要指导形态学诊断外,还迫切需要学员掌握各种分子遗传及分子病理学的知识与最新进展^[8-9],分子病理的教学可协助在 ICC 的早期诊断、分子分型、对化疗药物的敏感性、预后判断等方面制定相应的临床靶向治疗策略。各教学单位可结合科室自身硬件设施和检测条件予以带教。如有反转录-聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 条件的教学科室,可行 NTRK 融合基因和 BRAF V600E 基因突变检测,两者的变异率在所有 ICC 中占比为 4.3%~11.1%,有针对性的靶向药物恩曲替尼/拉罗替尼和达拉非尼+曲美替尼。若有荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 设备,可行 FGFR2 基因融合/重排、RET 基因融合及 HER2 基因扩增检测,上述基因的变异范围在 1.8%~13% 之间,相对应的靶向药物有佩米替尼、英菲格拉替尼、普拉替尼、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。有条件开展一代/二代测序的单位,可行 IDH1/2 基因突变检测,若检测样本存在 IDH1/2 基因突变,可进一步证实其为小胆管型 ICC,特异性靶向药物为艾伏替尼,且 IDH1/2 突变型的预后好于野生型^[6]。

此外,还可以利用二代测序手段对肿瘤整体进行肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 检测来协助预后分层和免疫治疗,TMB 高的 ICC 病例往往细胞异型性大、分化程度差,具有侵袭性生物学行为并存在类似肝细胞癌的微血管侵犯,各类亚型均可发生,临床上可使用帕博利珠单抗予以治疗^[10]。

6 肝内胆管癌标准化病理报告教学

一份合格的肝内胆管癌病理诊断报告是教学的最终目的,需分别依次描述大体所见、镜下所见、免疫组化、分子检测、最终病理诊断这 5 个核心要素。大体所见中需报告标本大小、肿块直径、颜色质地、包膜、有无卫星结节和另送淋巴结等标本。镜下所见需描述肿瘤组织排列结构、细胞形态、有无黏液分泌、微血管侵犯、肝组织炎症、胆管或肝切缘情况。免疫组化上选用 C 反应蛋白、神经性钙黏蛋白、钙结合蛋白和黏蛋白为一线抗体区分 ICC 亚型,必要时可对乙肝表面抗原、HER2 基因表达以及错配修复基因等进行检测。分子病理检测应根据

各医疗教学单位的实际情况予以开展。

7 结语

肝内胆管癌是致死率较高的肝脏原发性恶性肿瘤，近年来发病率逐步上升，对该疾病全面系统的病理教学有助于学员掌握最新的研究进展和靶向免疫治疗策略。《肝内胆管癌病理诊断专家共识（2022 版）》的推出为临床病理工作的开展提供参考依据，同时也为胆道疾病的病理教学指明方向和思路。本研究在肝内胆管癌的教学实践中，探索出一套从胆道系统正常组织结构-大体标本-组织学亚型-免疫组化表达模式-分子病理特征-标准化病理报告模板的分类教学法，为在最短时间内使学员迅速掌握胆道专科病理诊断要点提供扎实理论依据。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] MUKUL V I, YOGESH PUR I, ASHWIN RAMMOHA N, et al. Pathological, molecular, and clinical characteristics of cholangiocarcinoma: A comprehensive review [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(3): 607-627.
- [2] 张永杰, 丛文铭. 胆道病理学[M]. 上海: 上海科技出版社, 2019: 120-127.
- [3] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours. Digestive system tumours[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2019: 254-259.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(4): 273-309.
- [5] RHEE H, KO J E, CHUNG T, et al. Transcriptomic and histopathological analysis of cholangiolocellular differentiation trait in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 113-124.
- [6] KENDALL T, VERHEIJ J, GAUDIO E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma[J]. *Liver Int*, 2019, 39(Suppl 1): 7-18.
- [7] MA B, MENG H, TIAN Y, et al. Distinct clinical and prognostic implication of IDH1/2 mutation and other most frequent mutations in large duct and small duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 318.
- [8] 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.
- [9] 科技部传染病防治重大专项课题“病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究”专家组. 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(1): 1-15.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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: 63-67.
- (收稿日期: 2023-09-12)
(修回日期: 2024-02-19)
- (上接第 96 页)
- [30] 蒋健. 郁证发微(二十九)——郁证便秘论[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(12): 5-10.
- [31] 董正平, 丁晓洁, 王斌胜. 四逆散治疗阳郁便秘探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(4): 568-569.
- [32] 李梦阁, 党志博, 王炳恒, 等. 张磊从痰论治顽固性便秘并结肠黑变病经验[J]. *中医杂志*, 2023, 64(4): 334-337.
- [33] 辛世勇, 陈萌, 于永铎. 通腑逐瘀汤配合中药贴敷治疗老年慢传输型便秘临床研究[J]. *陕西中医*, 2016, 37(2): 220-221.
- [34] 于鲲鹏, 于永铎, 陈萌, 等. 基于络病讨论“久病瘀毒损络”所致慢传输型便秘发病机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(4): 538-542.
- [35] 周仙仕, 姚红, 唐光华, 等. 三焦功用再思考及与生物管道理论的联系[J]. *环球中医药*, 2015, 8(10): 1200-1204.
- [36] 王梦琪, 刘亚军, 沈洪, 等. 孟河医家从燥、火、气、虚辨治便秘学术思想与临证经验探析[J]. *江苏中医药*, 2023, 55(2): 56-58.
- [37] 程钰, 石宇, 张虹玺. 助阳通便膏影响功能性便秘小鼠 AQP3 表达的实验研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(2): 199-201.
- (收稿日期: 2023-10-17)
(修回日期: 2024-02-17)