

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.17.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230712.0925.002\(2023-07-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230712.0925.002(2023-07-12))

## 远端胆管癌术后预后影响因素分析及列线图预测模型构建\*

赵令,任翱,李伟,秦琼,彭秋风,马瑞东,罗诗樵<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科,重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 探讨远端胆管癌患者术后生存的预后因素并构建列线图模型。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2022 年 7 月该院收治的行手术治疗的 74 例远端胆管癌患者的临床病理资料,采用多因素 Cox 回归进行独立危险因素分析,应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,运用 R 软件构建列线图预测模型,并采用一致性指数(C-index)、受试者工作特征曲线下面积(AUC)和校正曲线验证预测模型的效能。**结果** 74 例患者中位总体生存(OS)为 18.9 个月,术后 1、3、5 年 OS 率分别为 63.6%、37.8%和 28.1%。多因素 Cox 回归分析结果显示,术前 CA19-9 水平高、T 分期晚、淋巴结清扫总数 $<10$  个及术中出血量多是 dCCA 患者术后预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。基于以上独立危险因素构建的列线图预测模型,C-index 为 0.775,预测术后 1、3、5 年 OS 率的 AUC 分别为 0.800、0.841、0.919。**结论** 构建的列线图模型预测效能较好。

**[关键词]** 远端胆管癌;手术治疗;预后因素;列线图模型;生存分析**[中图分类号]** R657.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)17-2615-06

## Analysis of prognostic factors and construction of a nomogram in patients with distal cholangiocarcinoma after surgery\*

ZHAO Ling, REN Ao, LI Wei, QIN Qiong, PENG Qiufeng, MA Ruidong, LUO Shiqiao<sup>△</sup>

(Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the prognostic factors and to construct a nomogram in patients with distal cholangiocarcinoma (dCCA) after surgery. **Methods** The clinicopathological data of patients with distal cholangiocarcinoma who underwent surgery in the hospital from January 2013 to July 2022 were retrospectively analyzed. Multivariate Cox regression was used for independent risk factor analysis, and Kaplan-Meier method was used for survival analysis. The nomogram was constructed by R software. The accuracy and discrimination of the nomogram was validated by C-index, area under the receiver working curve (AUC) and calibration curve. **Results** The median overall survival (OS) was 18.9 months. The first year, third year and fifth year OS rates were 63.6%, 37.8% and 28.1%, respectively. Multivariate Cox regression analysis showed that preoperative higher CA19-9 level, later tumor T stage, total number of lymph nodes  $<10$  and more intra-operative blood loss were independent risk factors for poor postoperative prognosis in dCCA patients ( $P<0.05$ ). The C-index of the nomogram constructed based on the above independent risk factors was 0.775, and the AUC for predicting the first year, third year and fifth year OS rates were 0.800, 0.841 and 0.919, respectively. **Conclusion** The constructed nomogram in this study has good prediction efficiency.

**[Key words]** distal cholangiocarcinoma; surgical treatment; prognostic factors; nomogram; survival analysis

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一种肝胆系统高度恶性肿瘤,根据其解剖位置的不同,可分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iC-

CA)、肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA)和远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA)3个亚型。dCCA是指胆囊管汇合处以下和 Va-

ter 壶腹上方的胆总管来源的恶性肿瘤,占全部胆管癌的 20%~30%<sup>[1-3]</sup>。根治性胰十二指肠切除术是目前 dCCA 最有效的治疗手段<sup>[4]</sup>,但患者术后总体预后仍较差,5 年总体生存(overall survival, OS)率为 25%~35%<sup>[2-3,5-6]</sup>。列线图模型是一种图形描述,其建立在多因素回归分析的基础上,可将多因素回归分析的结果以图像呈现并简化风险评估,反映各个影响因素对结局变量的影响程度<sup>[7]</sup>。本研究旨在运用列线图模型对每例患者进行风险评分来预测患者术后 OS,以早期识别具有生存高风险的患者,探究影响 dCCA 患者术后生存的临床病理因素,从而指导 dCCA 患者的外科治疗策略,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 1 月至 2022 年 7 月本院收治的行手术治疗的 74 例 dCCA 患者临床病理资料。纳入标准:(1)术前临床诊断为 dCCA;(2)行根治性手术(R0 切除)或姑息性手术(R1 切除);(3)术后病理证实为 dCCA;(4)随访资料完整。排除标准:(1)存在手术禁忌无法行手术治疗;(2)失访患者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

通过电子病历系统回顾性分析患者的一般资料、术前实验室检查结果、术前影像学检查结果、手术相关资料及术后病理检查结果,患者术后采用门诊复查、电话回访等方式进行随访。OS 定义为手术日至患者出现临床死亡或最近 1 次随访,末次随访时间为 2022 年 9 月 24 日。

#### 1.2.2 观察指标

主要观察指标包括:(1)术前实验室检查结果,如总胆红素、丙氨酸氨基转移酶(alanineaminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)等;(2)术前影像学检查结果,如腹部增强 CT 或腹部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等;(3)术中资料,如手术时间、出血量、术中输血等;(4)术后病理检查结果,如分化程度、肿瘤大小、切缘情况、淋巴结转移情况等。肿瘤分期使用美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC)第 7 版 dCCA TNM 分期系统进行评估。

#### 1.2.3 列线图模型

为了增加临床实用性,使用 X-tile 3.6.1 软件确定变量的最佳临界值,将连续变量转换为分类变量进行统计分析。ALT 的临界值为 175 U/L,AST 的临界值为 94 U/L,CEA 的临界值为 3.6 ng/mL,肿瘤最大直径的临界值为 1.5 cm,手术时间的临界值为 545

min,术中出血量的临界值为 250 mL;根据临界值将术前 CA19-9 分为 $\leq 30.8$ 、 $> 30.8 \sim 606.5$ 、 $> 606.5$  ng/mL 3 个组,将术前总胆红素分为 $\leq 4.0$ 、 $> 4.0 \sim 8.8$ 、 $> 8.8$  mg/dL 3 个组,将淋巴结阳性比率(lymph node ratio, LNR)分为 0、 $> 0 \sim 0.2$ 、 $> 0.2$  3 个组。采用单因素 Cox 回归分析确定与 dCCA 患者预后相关的危险因素,将单因素分析显示差异有统计学意义的因素纳入多因素 Cox 回归分析,以确定影响患者预后的独立危险因素。所有的独立危险因素被用于构建列线图模型来预测 dCCA 患者术后 1、3、5 年 OS 率。采用一致性指数(C-index)、校正曲线和受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)等验证方法来验证预测模型的一致性和区分度。

### 1.3 统计学处理

采用 R4.2.1 和 SPSS26.0 软件进行数据分析,计量资料以中位数表示;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 $\chi^2$  检验;采用 log-rank 检验进行 Cox 回归分析;采用 R 软件构建列线图预测模型;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

74 例 dCCA 患者临床资料见表 1。dCCA 患者术后的中位 OS 为 18.9 个月,术后 1、3、5 年 OS 率分别为 63.6%、37.8%和 28.1%。

表 1 临床资料( $n=74$ )

项目	$n$ (%)
性别	
男	30(40.5)
女	44(59.5)
年龄	
<60 岁	17(23.0)
$\geq 60$ 岁	57(77.0)
BMI	
<24 kg/m <sup>2</sup>	52(70.3)
$\geq 24$ kg/m <sup>2</sup>	22(29.7)
术前总胆红素	
$\leq 4.0$ mg/dL	15(20.3)
$> 4.0 \sim 8.8$ mg/dL	15(20.3)
$> 8.8$ mg/dL	44(59.4)
术前 ALT	
$\leq 175$ U/L	38(51.4)
$> 175$ U/L	36(48.6)
术前 AST	
$\leq 94$ U/L	29(39.2)
$> 94$ U/L	45(60.8)

续表 1 临床资料(n=74)

项目	n(%)
术前 CA19-9	
≤30.8 ng/mL	19(25.7)
>30.8~606.5 ng/mL	46(62.2)
>606.5 ng/mL	9(12.1)
术前 CEA	
≤3.6 ng/mL	51(68.9)
>3.6 ng/mL	23(31.1)
T 分期	
T1	15(20.3)
T2	15(20.3)
T3	44(59.4)
N 分期	
N0	57(77.0)
N1	17(23.0)
淋巴结清扫总数	
<10 个	44(59.5)
≥10 个	30(40.5)
LNR	
0	57(77.0)
>0~0.2	10(13.5)
>0.2	7(9.5)
手术时间	
≤545 min	64(86.5)
>545 min	10(13.5)
术中出血量	
≤250 mL	33(44.6)
>250 mL	41(55.4)
术中输血	
是	34(45.9)
否	40(54.1)
肿瘤最大直径	
≤1.5 cm	40(54.1)
>1.5 cm	34(45.9)
病理分化程度	
中低分化/低分化	38(51.4)
高分化/中高分化/中分化	36(48.6)
神经侵犯	
是	13(17.6)
否	61(82.4)
脉管癌栓	
是	6(8.1)
否	68(91.9)
切缘	
阳性	6(8.1)
阴性	68(91.9)

2.2 单因素及多因素 Cox 回归分析

单因素 Cox 回归分析结果显示, dCCA 患者术后 OS 与术前总胆红素、术前 CA19-9、术前 CEA、T 分期、N 分期、淋巴结清扫总数、LNR、手术时间、术中出血量及肿瘤分化程度相关(P<0.05)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 术前 CA19-9、T 分期、淋巴结清扫总数及术中出血量是 dCCA 患者术后生存的影响因素(P<0.05), 见表 2。

表 2 影响 dCCA 患者术后生存的单因素及多因素 Cox 回归分析

项目	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别	0.60(0.33~1.11)	0.105		
年龄	0.67(0.34~1.32)	0.249		
BMI	1.07(0.55~2.09)	0.849		
术前总胆红素	1.61(1.06~2.43)	0.024	1.39(0.84~2.30)	0.195
术前 ALT	1.46(0.79~2.69)	0.225		
术前 AST	1.62(0.85~3.07)	0.140		
术前 CA19-9	2.40(1.33~4.36)	0.004	2.02(1.17~3.48)	0.011
术前 CEA	2.07(1.08~3.94)	0.027	1.57(0.76~3.26)	0.225
T 分期	1.76(1.15~2.70)	0.010	2.02(1.21~3.38)	0.007
N 分期	2.34(1.23~4.45)	0.010	1.36(0.17~10.81)	0.770
淋巴结清扫总数	0.46(0.23~0.90)	0.023	0.44(0.21~0.94)	0.035
LNR	2.00(1.32~3.05)	0.001	1.02(0.25~4.10)	0.981
手术时间	3.22(1.52~6.81)	0.002	2.13(0.84~5.41)	0.113
术中出血量	2.51(1.30~4.85)	0.006	2.85(1.38~5.87)	0.005
术中输血	1.23(0.64~2.37)	0.539		
肿瘤大小	1.77(0.96~3.28)	0.067		
肿瘤分化程度	0.49(0.26~0.92)	0.026	0.79(0.38~1.64)	0.524
神经侵犯	1.13(0.50~2.59)	0.766		
脉管癌栓	2.51(0.98~6.42)	0.056		
切缘	2.45(0.95~6.34)	0.064		

2.3 列线图模型的构建

构建 dCCA 患者术后生存的列线图模型, 见图 1。

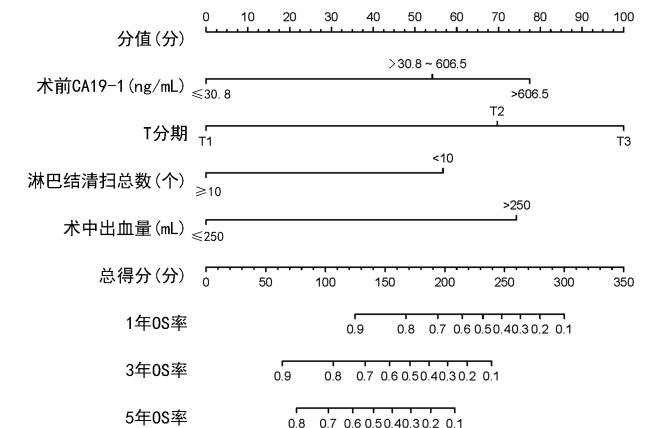


图 1 列线图

各影响因素对 dCCA 患者术后生存的影响程度以分值形式呈现,见表 3。如某患者术前 CA19-9 为 25.0 ng/mL, T 分期为 T2, 淋巴结清扫总数为 8 个, 术中出血量为 200 mL, 则该患者总得分为 0+70+55+0=125(分), 术后 1、3、5 年 OS 率分别为 90%、75%、60%。

表 3 列线图预测模型各项指标的评分(分)

项目	得分
术前 CA19-9	
≤30.8 ng/mL	0
>30.8~606.5 ng/mL	55
>606.5 ng/mL	75
T 分期	
T1	0
T2	70
T3	100
淋巴结清扫总数	
≥10 个	0
<10 个	55
术中出血量	
≤250 mL	0
>250 mL	75

为了增加临床实用性,表中单项得分为结果最接近的整数。

2.4 列线图模型的验证

与 T 分期、术前 CA19-9 比较,列线图模型的 C-index 和 1、3、5 年 OS 率的 AUC 更高,表明该列线图模型预测 dCCA 患者术后 OS 的区分度更好,见表 4、图 2。校正曲线结果显示,列线图模型对 dCCA 患者术后 1、3、5 年 OS 率的预测值和实际观测值基本一致,表明该列线图模型的一致性较好,见图 3。

表 4 肿瘤 T 分期、术前 CA19-9 和列线图预测模型的 C-index 和 AUC

项目	C-index	AUC		
		1 年 OS	3 年 OS	5 年 OS
T 分期	0.597	0.557	0.664	0.730
术前 CA19-9	0.616	0.689	0.596	0.646
列线图模型	0.775	0.800	0.841	0.919

2.5 列线图预测模型的临床应用

本研究对所有研究对象按照列线图预测模型进行评分,通过得分的中位数将所有研究对象分为高风险组(得分≥185分)和低风险组(得分<185分)。高风险组术后中位 OS 为 9.1 个月,术后 1、3、5 年 OS 率分别为 41.8%、15.6%和 5.2%,而低风险组术后中位 OS 为 27.3 个月,术后 1、3、5 年 OS 率分别为 89.3%、64.6%和 56.5%,低风险组术后 OS 优于高

风险组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 4。

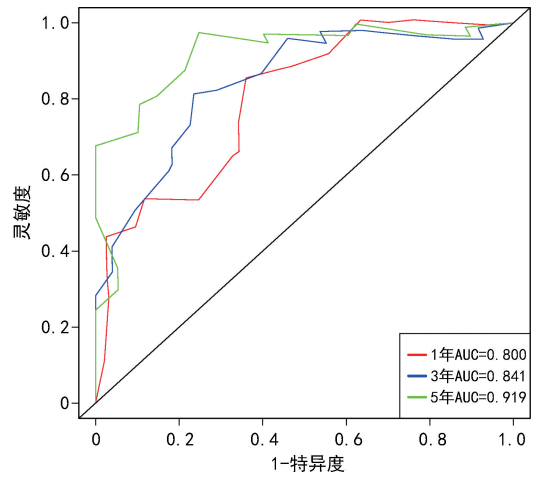


图 2 列线图预测模型的受试者工作特征曲线

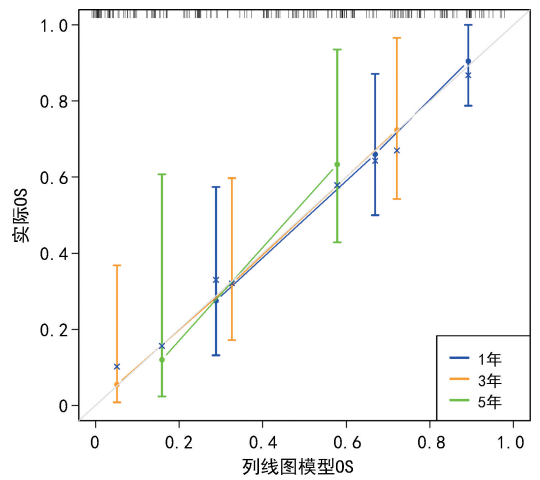


图 3 列线图预测模型的校正曲线

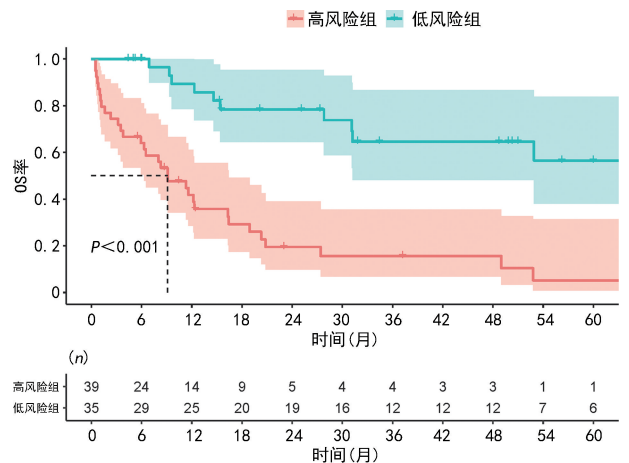


图 4 高风险组和低风险组 dCCA 患者的生存曲线

3 讨论

随着医学诊疗技术的进步, dCCA 患者的手术切除率增加, 术后并发症发生率和围手术期死亡率降低, 但患者术后的总体预后较差, 本研究通过对行手术治疗的 dCCA 患者预后有关的临床病理因素进行分析, 探讨其预后不良的独立危险因素, 通过构建列线图模型, 筛选出具有生存高风险的患者, 指导 dCCA

患者术后的外科治疗策略。研究结果表明,术前 CA19-9、T 分期、淋巴结清扫总数及术中出血量是 dCCA 患者术后生存的影响因素。

多数学者认为术前 CA19-9 是 dCCA 患者术后生存的影响因素<sup>[8-10]</sup>。CA19-9 不仅是一种诊断胆管癌的重要标志物,也是目前公认的胆管癌的独立预后因素。KURAHARA 等<sup>[10]</sup>对 105 例 dCCA 患者进行回顾性研究,多因素 Cox 回归分析表明血清 CA19-9 水平可作为独立预后因素,血清 CA19-9 $>37.0$  U/mL 的 dCCA 患者生存时间短于血清 CA19-9 $\leq 37.0$  U/mL 的患者,中位 OS 分别为 31.5、78.4 个月。本研究也证实术前 CA19-9 水平是 dCCA 患者术后生存的影响因素,然而本研究通过 X-tile 软件计算获得最佳临界值,根据患者术前 CA19-9 水平将所有患者分为 $\leq 30.8$ 、 $>30.8\sim 606.5$ 、 $>606.5$  ng/mL 3 个组,但术前 CA19-9 的最佳临界值仍需要大样本量、多中心的研究来进一步确定。同时,本研究结果显示,术前 CA19-9 对 dCCA 患者术后 OS 预测的 C-index 为 0.616,预测术后 1、3、5 年 OS 率的 AUC 分别为 0.689、0.596 和 0.646,预测效能一般。

肿瘤的 TNM 分期综合肿瘤大小(T)、淋巴结转移情况(N)和有无远处转移(M)3 个方面对肿瘤进行评估。本研究通过多因素 Cox 回归分析显示,T 分期是 dCCA 患者术后生存的影响因素。同时,T 分期对 dCCA 患者术后 OS 预测的 C-index 为 0.597,预测术后 1、3、5 年 OS 率的 AUC 分别为 0.557、0.664、0.730。在第 8 版 AJCC 癌症分期系统 dCCA 分期标准中,肿瘤浸润深度(depth of invasion, DOI)被用于 T 分期,相较于第 7 版 AJCC 分期系统将胆管壁的侵犯状态用于分期,一些研究证实基于 DOI 的 T 分期比基于侵犯状态的 T 分期能更准确地预测 dCCA 患者的术后 OS<sup>[11-13]</sup>。TAMURA 等<sup>[14]</sup>对 121 例接受胰十二指肠切除术的 dCCA 患者进行回顾性研究,多因素 Cox 回归分析表明 DOI 是患者术后生存的独立影响因素,浸润深度 $>8$  mm 提示预后不良。近年来,一些学者发现 DOI 在部分患者中不能获得,所以采用肿瘤浸润厚度(invasive tumor thickness, ITT)用于 T 分期<sup>[12,15]</sup>。ITT 可用肿瘤浸润成分的最大垂直距离来表示。ZHAO 等<sup>[16]</sup>根据 LTT 将 110 例 dCCA 患者分为 ITT $<1$ 、 $1\sim <5$ 、 $5\sim <10$ 、 $\geq 10$  mm 4 个组,多因素 Cox 回归分析显示 ITT 是患者术后生存的影响因素,这 4 组的 5 年 OS 率分别为 100.0%、71.4%、35.1%、15.5%。但 ITT 能否代替 DOI 用于 dCCA 患者分期,目前仍存在争议,需要进一步研究证实。

区域淋巴结转移是影响 dCCA 患者预后的一个重要因素。AJCC 第 7 版 dCCA N 分期根据区域淋巴

结的转移状态分为 N0 期(无区域淋巴结转移)和 N1 期(有区域淋巴结转移)。有研究表明,LNR 能够更好地预测 dCCA 患者术后的生存<sup>[6,17-18]</sup>。YOU 等<sup>[18]</sup>对 251 例接受手术治疗的 dCCA 患者进行回顾性分析,多因素 Cox 回归分析结果显示 LNR 是患者术后生存的影响因素,但本研究未能证实这一结论。本研究发现清扫淋巴结总数是 dCCA 患者术后生存的影响因素,淋巴结清扫总数 $<10$  个提示预后不良,因此对 dCCA 患者行手术治疗时应当注意对区域淋巴结进行充分清扫,术后病理检查应当仔细计数清扫淋巴结数量及阳性淋巴结数量,有助于预测患者的术后生存并指导术后的综合治疗策略。

综上所述,术前 CA19-9 水平高、T 分期晚、淋巴结清扫总数 $<10$  个及术中出血量多是 dCCA 患者术后预后不良的独立危险因素,本研究通过构建和验证列线图模型来预测 dCCA 患者术后 1、3、5 年 OS 率,模型的区分度和一致性较好,对帮助临床医生为患者提供更加个性化和精准化的诊疗方案有一定的指导意义。但本研究也有一定的局限性:(1)为回顾性研究,在病例选择时可能存在一定的选择偏倚。(2)研究样本量有限,尽管内部验证的结果提示列线图模型的区分度和一致性较好,但缺乏外部验证来评估其普遍性,故研究结论需要通过多中心的研究来证实。(3)最新的 AJCC 第 8 版 dCCA T 分期标准已使用 DOI 取代了肿瘤侵犯胆管壁的状态,但本研究纳入的病例时间跨度大,早期的病理检查报告中未能给出 DOI,因此仍使用 AJCC 第 7 版 T 分期。

## 参考文献

- [1] AL MAHJOUB A,BOUVIER V,MENACHEM B,et al. Epidemiology of intrahepatic,perihilar, and distal cholangiocarcinoma in the French population[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019,31(6):678-684.
- [2] LE V H,O'CONNOR V V,LI D,et al. Outcomes of neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma:a review of existing evidence assessing treatment response and R0 resection rate[J]. J Surg Oncol,2021,123(1):164-171.
- [3] BANALES J M,MARIN J J G,LAMARCA A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(9): 557-588.
- [4] CLOYD J M,PRAKASH L,VAUTHEY J N, et al. The role of preoperative therapy prior to

- pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma[J]. *Am J Surg*, 2019, 218(1):145-150.
- [5] WASEEM D, TUSHAR P. Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: management and outcomes[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(1): 133-139.
- [6] LI X, LIN H, SUN Y, et al. Prognostic significance of the lymph node ratio in surgical patients with distal cholangiocarcinoma[J]. *Surg Res*, 2019, 236:2-11.
- [7] BALACHANDRAN V P, GONEN M, SMITH J J, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e173-180.
- [8] XU S, ZHANG X, ZHAO G, et al. A novel online calculator to predict recurrence risk in patients with distal cholangiocarcinoma after radical pancreaticoduodenectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(3):377-386.
- [9] SALLINEN V, SIRÉN J, MÄKISALO H, et al. Differences in prognostic factors and recurrence patterns after curative-intent resection of perihilar and distal cholangiocarcinomas[J]. *Scand J Surg*, 2020, 109(3):219-227.
- [10] KURAHARA H, MATAKI Y, IDICHI T, et al. Spread of lymph node metastasis and adjuvant therapy for distal cholangiocarcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(7):1212-1221.
- [11] PETROVA E, RÜCKERT F, ZACH S, et al. Survival outcome and prognostic factors after pancreaticoduodenectomy for distal bile duct carcinoma: a retrospective multicenter study [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2017, 402(5): 831-840.
- [12] AOYAMA H, EBATA T, HATTORI M, et al. Reappraisal of classification of distal cholangiocarcinoma based on tumour depth [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(7):867-875.
- [13] JUN S Y, SUNG Y N, LEE J H, et al. Validation of the eighth American Joint Committee on Cancer Staging System for distal bile duct carcinoma[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(1): 98-111.
- [14] TAMURA S, YAMAMOTO Y, SUGIURA T, et al. The evaluation of the 8th and 7th edition of the American Joint Committee on Cancer Tumor Classification for Distal Cholangiocarcinoma: the proposal of a modified new tumor classification[J]. *HPB*, 2021, 23(8):1209-1216.
- [15] MOON A, CHOI D W, CHOI S H, et al. Validation of t stage according to depth of invasion and n stage subclassification based on number of metastatic lymph nodes for distal extrahepatic bile duct (EBD) carcinoma[J]. *Medicine*, 2015, 94(50):e2064.
- [16] ZHAO Y, NAKANISHI Y, OGINO M, et al. Validation study of tumor invasive thickness for postoperative prognosis in 110 patients who underwent pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma at a single institution[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(5):717-723.
- [17] DI MARTINO M, KOH Y X, SYN N, et al. It is the lymph node ratio that determines survival and recurrence patterns in resected distal cholangiocarcinoma. A multicenter international study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(7): 1576-1584.
- [18] YOU Y, SHIN Y C, CHOI D W, et al. Proposed modification of staging for distal cholangiocarcinoma based on the lymph node ratio using korean multicenter database[J]. *Cancers*, 2020, 12(3):762.

(收稿日期:2022-12-18 修回日期:2023-05-29)

(编辑:袁皓伟)