

Diagnosis, Staging and Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma

경북대학교 의학전문대학원 외과학교실

김 상 겔

서 론

간내 담관암은 담관의 2nd order 분지를 포함하여 그보다 근위부 간내 담관에 발생하는 악성 종양으로 간내 담도의 상피세포와 peribiliary gland에서 발생한다. 그 이하 부위의 담도에 발생하는 악성종양을 간외 담도암이라하며 간문부(hilar) 담도암과 근위부 및 원위부 담도암을 포함한다. 간내 담관암은 간세포암에 이어 간에서 두번째로 많이 발생하며 간암 전체의 10~15%(1) 차지하며 전체 담도암 중에서 10% 정도를 차지한다. 간내 담도암은 서양에서는 드문 암으로 알려져 있으나 최근 미국, 유럽, 일본 등지에서 발생률과 이에 의한 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있다(2-4).

우리나라에서도 정확한 유병률은 알려져 있지는 않으나 간내 담도암은 급격한 고령화에 따라 임상에서 드물지 않게 만나는 암이 되었다. 간내 담도암의 원인 인자, 발생 기전, 예후인자 등에 대해 잘 알려져 있지 않으며 치유적 절제술 이후에도 예후가 불량한 경우가 흔하다. 특히, 간내 담도 분지의 해부학 및 담관암 분류의 용어 혼란으로 증례보고에 통일성이 없으며 이로 인하여 간내 담관암의 발생률과 치료성적등 임상양상이 보고자에 따라 많은 차이를 보이고 있는 실정이다.

간내 담도암을 정확히 진단하고 그 특성을 파악하기 위해서는 담도암이 발생하는 간내 담도계의 해부학과 통일된 용어를 잘 이해하여 사용하는 것이 중요하며 향후 수술적 절제 범위, 항암요법의 개발, 예후인자 등에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

본 론

1. 간내 담관암의 역학 및 위험인자

간외 담관암이 남성에 호발하는 것에 비해 간내 담관암은 성별에 따른 발생률의 차이는 보이지 않으며 연령에 따라 발생률이 상승한다. primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, 간내결석, 담관낭종, Thorotrast, Clonorchis sinensis Opisthorchis viverrini와 hepatitis B 등은 위험인자로 알려져 있다. Patel은 미국의 SEER 데이터와 WHO 데이터를 분석하여 미국에서 뿐만 아니라 유럽의 여러 국가에서 간내 담관암의 발생률과 이에 의한 사망률이 증가하는 것 발표 하였다(patel 1 & patel 2). 또한, 최근 발표된 Sloan Kettering Center(5)와 MDACC single center(6)의 보고들은 간외 담도암에 대비한 간내 담관암의 비율이 점차적으로 증가하고 있는 것을 보여 주었다. 최근 서구에서 간내 담관암이 증가하는 요인으로서는 hepatitis C와 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)의 증가를 들수 있으며 특히 hepatitis C의 증가와의 연관성은 미국, 유럽, 과 아시아 국가에서도 보고되고 있다(7-10) .

2. 간내 담도 분지의 해부학과 간내 담도의 정의

Ludwig 등은 정상적인 간내 담도의 분지를 입체적으로 연구하여 Fig. 1에서 보는 것처럼 Right와 Left hepatic duct로 분지되는 부위를 1st order, 그 다음을 2nd order, 그 다음 계속 분지하여 평균적으로 7th order까지 분지한다고 하였다. 담즙은 bile canaliculi를 통하여 cholangiocyte로 도포된 Interlobular ducts, septal ducts, segmental ducts, right and left hepatic ducts에 합하여져서 common bile duct로 흐른다.

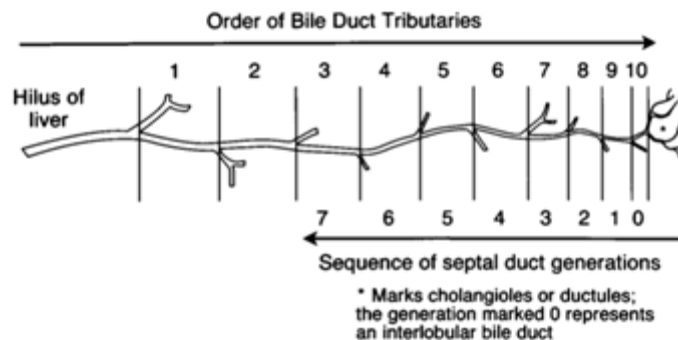


Fig. 1

간내 담관암의 정의는 담관의 제 2분지(2nd order branch)를 포함하여 그보다 근위부 간내 담

관에 발생하는 악성종양이다. 1953년, Healey and Schroy 등은 Right & Left Hepatic Duct를 포함한 근위부 담도를 “간내 담도” 정의하였고 이 용어는 그 이후 지속적으로 사용되어 1964년에 Masuko 등과 1997년 Nakamura 등도 “간내 담도”를 right와 left hepatic duct를 포함하여 그 근위부로 기술하였다. 이러한 “간내 담도” 용어를 따르면 right와 left hepatic duct와 그 근위부에서 발생하는 종양을 간내 담관암으로 불러야 하는 문제가 생기며 이것으로 인해 간내 담도암의 용어상 혼돈이 생겼다. 그 이후 2008년과 2010년 논문에서(11,12) Nakamura 등은 종전과는 다르게 전체 담도계를 intrahepatic, hilar, extrahepatic bile duct로 나누었고 그 중에 “간내 담도”는 right & left hepatic duct의 근위부 담도로 정의(=2nd order 분지) 하고 그 중에서 right & left hepatic duct의 1st to 3rd 분지(=2nd to 4th order 분지)를 large intrahepatic bile duct, 그 보다 더 근위부는 small intrahepatic bile duct로 명명하였다. Hilar bile duct는 right and left hepatic duct, 그 이하 부위는 extrahepatic bile duct라 명명하였다. 통상적으로 extrahepatic bile duct는 hilar bile duct (right and left hepatic duct)를 포함한 그 원위부 담도를 지칭하고 있으나 이 용어의 통일성도 정립될 필요가 있다.

Nakamura 등의 기술에 따르면 오른쪽 또는 왼쪽 간관의 1st to 3rd 분지로 구성되는 Large intrahepatic bile duct는 육안적으로 관찰이 되나 4th 분지 보다 근위부에 있는 small intrahepatic bile duct는 현미경적으로만 관찰이 되며 이것은 septal and interlobular bile ducts를 포함한다. Septal bile duct는 portal vein과 hepatic artery와 함께 fibrous wall로 싸여 있고 직경 100 μ m 이상이지만 interlobular duct는 직경 100 μ m 이하로 동반 혈관은 없으며 더 근위부인 bile ductile, canal of Hering을 통해 간세포와 연결된다. Bile ductule과 canal of Hering에 있는 용어의 혼동을 줄이기 위해 Roskams 등은 그림과 표에서와 같이 권장용어를 제안하였다(13).

Table Suggested Terms for Descriptions of Human Tissues, With Definitions, and Terms to be Discontinued

	Suggested Terminology	Definition	Discouraged Terms
Normal liver	Canal of hering	Physiologic link between hepatocyte canaliculi and the biliary tree. Partially lined by hepatocytes and by cholangiocytes (not by cells of intermediate morphology, which are not identified in normal livers).	
	Bile ductule	Link between canals of Hering and the interlobular bile ducts. Lined entirely by cholangiocytes, may begin at the edge of portal tract stroma, or may traverse the limiting plate, in which case it will have an "intralobular" as well as an "intraportal" segment.	
	"Isolated" cholangiocytes or progenitor cells in 2-dimensional tissue sections*	These cells are often, if not always, cross sections of canals of Hering and intralobular bile ductules and, therefore, not necessarily isolated. They may be referred to by the immunomarkers used to define them (e.g. CK19+, CK7+, NCAM+) and by the function which is under investigation (e.g. "cholangiocytes", "progenitor cells"), always recognizing, however that they have multiple functions.	Oval cells Oval-like cells Stem cells

*The isolated cholangiocytes/progenitor cells, ductular reaction and intermediate hepatobiliary cells in human liver are the EQUIVALENT of oval cells and oval cell reaction in rodent models. We discourage the term oval cells in human liver, because rodent models are not exactly comparable with human liver diseases.

3. 해부학적 위치에 따른 간내 담도암의 분류(peripheral Vs perihilar cholangiocarcinoma)

담도암은 담도계 어느 곳에서든지 발생가능하며 위치에 따라서 담도의 이차 분지보다 근위부에서 발생하는 간내 담도암과 그 보다 원위부에 발생하는 간외 담도암으로 나눌 수 있다.

간내 담도암을 해부학적으로 더 자세히 기술하면 담도의 2차 분지 또는 두번째 confluence (오른쪽 또는 왼쪽 담도의 첫번째 분지) 근위부에 발생하는 것을 말한다. Nakamura 등은 간내 담관암을 다시 small bile duct, bile ductules, or canals of Hering에서 발생하는 peripheral cholangiocarcinoma와 오른쪽 또는 왼쪽 담도의 주요 분지인 intrahepatic large bile duct에 발생하는 perihilar cholangiocarcinoma으로 나누었다. 이 두가지 형태의 간내 담관암은 원인인자, 암의 발생과정, 생물학적 행태 등이 다른것으로 알려져 있다. Peripheral cholangiocarcinoma는 특이한 증상없이 간내 실질에 종괴를 형성하는 것이 대부분이지만 peri-hilar cholangiocarcinoma는 Klatskin tumor과 유사한 임상양상을 보이며 담도 폐쇄에 의한 황달이 발생된다. Perihilar cholangiocarcinomas는 간내 담도암의 하나이지만 Klatskin tumors로부터 달리 독립적으로 진단하기 어려우므로 Perihilar/hilar cholangiocarcinomas로 통합하여 분류될 수도 있다.

1) **Peripheral cholangiocarcinoma:** 주변부 peripheral cholangiocarcinoma는 아래 그림과 같이 성장 유형에 따라 mass-forming, periductal infiltrating, intraductal growth 유형으로 나누어지고 (14), 대부분이 mass-forming이며 종괴의 margin은 blurred 또는 압박된(compressive) 모양을 보인다. 알려진 위험인자는 HCV related liver cirrhosis이며 한 연구에 따르면 간내 담관암환자군의 36%에서 HCV seropositivity가 관찰되고 HCV-related cirrhosis 환자군에서 간내 담관암의 발생률은 매년 0.3%로 보고되었다(15).

2) **Perihilar cholangiocarcinoma:** intrahepatic large bile duct에서 발생하는 담관암은 a nodular,

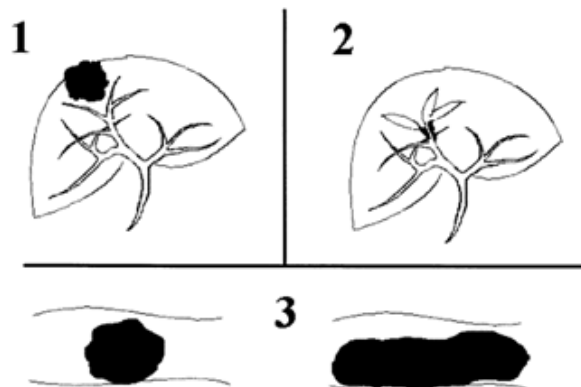


Fig. 1. Three fundamental macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma. 1, mass-forming type; 2, periductal-infiltrating type; 3, intraductal growth type

periductal infiltrating, 또는 intraductal growth 유형이며 primary sclerosing cholangitis, hepatolithiasis, liver fluke infection과 같이 담도 상피세포에 만성적인 염증 상태를 유발하는 질환들이 위험인자로 알려져 있다.

3. 임상증상 및 진단

1) 증상, 조직검사, 종양 표지자: 간외 담도암이 황달을 동반하는 것과 달리 간내 담도암은 증상이 없거나 다른 소화기계 증상으로 우연히 영상학적으로 발견되는 경우가 많다. 한편, 체중 감소와 같은 전신적 증상이 동반된 경우에는 이미 담관암이 진행하여 수술적 절제가 불가능한 경우가 많다.

간세포암과 같이 특정한 원인인자가 있는 경우에는 간 조직검사가 시행되지 않지만 간내 담관암은 드물지 않게 조직검사 시행되며 병리 조직학적 소견이 선암종을 보이는 경우가 많다. 이러한 경우 원발암을 찾기 위해 상, 하부 위장관 내시경과 함께 흉부, 복부 및 골반 조영증강 CT를 시행하고 CEA, CA19-9, AFP 등의 종양 표지자를 검사하여야 한다.

CA19-9는 담관암의 진단에 유용하며 high CA19-9 level은 disease free survival 과 의미있게 연관되어 있는 것으로 보고 되고 있다(16,17). 한편 CA19-9의 half LIFE 1~3일이며 빌리루빈의 영향을 받기 때문에 황달이 있을 때는 감황을 한 후에 다시 측정하여야 도움이 될 수 있다.

2) 영상학적 진단과 FDG-PET의 역할: MDCT 조영증강 영상으로 보면 간내 담관암의 mass-forming, periductal-infiltrating, and intraductal-growth 3가지 유형은 잘 구분된다. Mass-forming형은 85% 이상으로 가장 많은 유형이며 homogeneous, 외곽이 조영증강이 나타나는 low-attenuation mass, 때로는 Capsule이 당겨져 들어가거나, satellite nodules, 담관확장, hepatic vein과 portal vein 침습이 관찰된다. Periductal-infiltrating 유형은 종괴없이 담관이 확장되거나 좁아져 있으며 담관 주변이 두꺼워지고 조영증강이 되는 것이 관찰된다. Intraductal-growing ICC는 용종형의 종양이 확장된 담관내에 관찰되거나 종괴는 없이 담도 협착과 근위부 확장 소견만이 관찰될 수도 있다.

FDG-PET의 역할에 관하여 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 보고에 의하면 담관암의 78%에서 PET-positive 24%에서 전이암을 발견하여 치료 계획을 바꾸었다. CT와 비교한 다른 연구에 의하면 FDG-PET이 원발암을 진단함에 있어서는 다르지 않았지만 20%의 환자에서 CT에서는 볼 수 없었던 전이를 발견하여 원격 전이를 확인하는데 유용하다는 것을 보여주었다 (18,19).

4. 담관암의 치료

1) **수술적 절제:** 수술적 절제술이 완치를 목적으로 한 유일한 치료이다. 진단 당시 이미 종괴가 너무 크거나 진행이 많이 되어 절제가 불가능한 환자가 흔하며 절제율은 보고자에 따라 18~70%로 다양하다. R0 절제를 확보하는 것이 장기 생존을 위해 가장 중요하며 필요에 따라서는 간절제와 더불어 간외담도, 하대정맥, 횡경막, 장관 등을 합병절제해야 한다.

일반적으로 R0 간절제연을 확보하는 것이 중요한 예후인자로 인정되고 있지만 다른 저자들은 절제연의 상태가 예후와 관련이 없음을 보고 하였다. Tamandl 등은 치유적 절제가 가능하였던 간내 담관암 환자 74명중 10 mm 이상의 margin을 가진 59명과 1~10 mm의 margin을 가진 15명과 R1 절제가 된 14명의 예후를 비교한 결과 절제연의 상태는 간내 재발이나 장기생존에 영향을 미치지 않는 것을 보여 주었고 이러한 현상은 5 mm 이상의 간실질을 파괴시키는 CUSA의 사용과 관련이 있을 것으로 추정하였다(20). 따라서 간내 담관암 병소에 대한 간 절제술을 시행 할때는 최대한 R0 간절제연을 확보하기 위해 노력해야 하겠으나 R0 간절제연을 확보하기 어렵다고 하여 간절제를 쉽게 포기 해서는 안될 것이다.

임파절 전이 유무는 수술후 예후에 독립적인 예후인자이지만 임파절 절제술을 시행이 생존기간을 연장 시키는지에 대해서는 정립되어 있지 않다. 일본에서는 routine으로 임파절 절제를 시행하는 것과는 달리 대부분의 서구 국가에서는 routine으로 시행하지는 않으며 영상학적으로 전이가 의심되거나 수술중에 동결절편 검사에 의해 전이가 확인될 때 선택적으로 시행하기를 주장한다(21,22). Nathan 등은 임파절 절제술을 시행한 환자의 32%에서 임파절 전이가 있음을 보고하였다. 임파절 절제후 전이가 있다 하더라도 전이된 임파절의 수가 예후에 중요한 역할을 할 수 있다. Nakagawa 등은 전이된 임파절 수가 1~2개이면 3년 생존률이 50%인데 비해 3개 이상이면 0%임을 보고하였다(23). 이와 유사하게 Suzuki 등도 임파절 전이 수가 1개인 경우의 5년 생존률은 33%인데 비해 2개 이상인 경우에는 0%임을 보고하였다(24). 다른 저자들은 임파절 전이가 있는 경우에도 광범위한 임파절 절제술로 장기 생존이 가능함을 보고하였다(25,26). 이러한 보고들에서 보는 것처럼 실제 담관암제거와 병행하여 시행한 광범위한 임파절 절제술로 생존 연장의 이득이 가능한 경우가 있으며, 빈번히 임파절 전이가 관찰되는 점에서 국소적 임파선 재발을 줄이고 또한 병리학적 병기 결정을 정확히 하기 위해서라도 필수적으로 임파절을 박리 절제하는 것은 타당한 치료 방침이라 할 수 있다.

수술 후 생존기간에 영향을 미치는 예후인자로는 임파절 전이, 절제연, 종괴의 수, 종양의 크기와 CA 19-9 수치 등이 있으며 Endo 등의 보고에 의하면 수술 후 재발은 50% 이상에서 발생하고 무병생존기간의 중앙 값은 26개월이며 가장 흔히 재발하는 부위는 간내 전이이다. 수술 후 전체 생존기간은 1, 3, 5년 생존률이 35~86%, 20~52%, 20~40%로 다양하다. 한편, Nakeeb 등은 수술을 하지 않은 경우에서 5년 생존률은 0%, 중간 생존값이 7개월이지만 절제를

한 경우에는 44%와 26개월이므로 수술적 절제에 생명연장 효과는 분명하다.

2) 항암치료 및 TACE: 수술적 절제가 불가능한 경우나 절제 되었지만 임파절 전이가 있는 경우는 기대 생존 기간이 짧기 때문에 효과적인 항암제를 이용한 전신치료 요법의 개발이 필요하다. 최근 Gemgemcitabin과 oxaliplatin, 다양한 표적 치료제를 병용하여 생존기간을 연장시킨 임상시험이 보고되고 있다. Gruenberger 등은 수술이 불가능한 환자를 대상으로 cetuximab, Gemgemcitabin, oxaliplatin을 병용하여 63%의 환자에서 객관적 반응 관찰하였고 30% 환자가 수술적 제거 가능한 상태로 전환되어 수술을 시행하나 후 양허한 성적을 보여주는 결과를 발표하였다.

수술적 절제가 불가능한 환자에서 TACE를 시행받은 환자는 supportive care만 시행한 환자보다 생존기간이 연장되었으며(27,28) 일부 환자에서는 절제가 불가능하였던 종괴가 TACE와 Gemgemcitabin과 oxaliplatin 병용요법 후 절제 가능한 종양으로 바뀌어 절제한 경우도 보고되었다. 따라서 절제 불가능한 종괴에 대해서도 항암치료와 TACE를 적극적으로 고려할 필요가 있다.

5. 간내 담도암의 병기

1987년 UICC는 3rd edition TNM staging에서 간암에 대한 staging을 처음 발표하였고 그 이후 6판에 이르기까지 간세포암만 포함되었고 간내 담관암은 포함되지 않았다. 이와는 달리, 일본의 Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ)은 간내 담관암에 대해 아래 table과 같이 TNM 분류와 Staging system을 발표하였다.

간세포암과 간내 담관암은 생물학적으로 다른 암종이므로 AJCC/UICC 7th판에서는 처음으로 간내 담관암에 대한 독립적인 TNM staging이 분류되었다. 2009년 Nathan 등은 SEER로부터 598 dataset를 다변량 분석한 결과 다발성암과 혈관 침습이 예후에 영향을 미치는 독립변수이며 종괴의 크기는 예후와 연관 없음을 보여 주었고 이러한 결과를 토대로 간내 담관암의 병기를 결정하는 단순화된 체계를 만들었다. 이것을 약간 수정하여 AJCC/UICC 7th TNM classification이 만들어졌는데 T1은 크기에 상관없이 단발성이며 혈관 침습이 없는 종양, T2는 다발성이거나 또는 혈관 침습이 있는 종양, T3 담낭을 제외한 주변 장기를 직접 침범하는 종양, T4는 periductal-infiltrating component가 있는 종양으로 정의 하였고 임파절 전이가 있으면 6판과는 달리 stage IVa로 정의되었다. Farges 등은 522명을 대상으로 한 다기관 연구에서 AJCC/UICC 7th TNM Staging을 다른 방법 여러 staging method와 비교 하였는데 다른 방법에 비해 7th TNM classification은 병기에 따른 환자의 수술 후 예후를 가장 구별하는 것으로 보고하였다(29).

Table 1 Comparison of T subclassifications among 4 described staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC)					
	Okabayashi et al, ⁴² 2001	AJCC/UICC Sixth Edition, ⁴³ 2002	LCSGJ, ¹⁹ 2003	Nathan et al, ⁴⁰ 2009	AJCC/UICC Seventh Edition, ⁵³ 2010
Primary tumor (T)					
T1	Solitary tumor without VI	Solitary tumor without VI, any size	Meets all 3 requirements ^a	Solitary tumor without VI, any size	Solitary tumor without VI
T2	Solitary tumor with VI	Solitary tumor with VI, or multiple tumors all <5 cm	Meets 2 of 3 requirements ^a	Multiple tumors and/or VI, any size	T2a: Solitary tumor with VI T2: Multiple tumors with or without VI
T3	Multiple tumors with or without VI	Multiple tumors >5 cm or major VI	Meets 1 of 3 requirements ^a	Extrahepatic extension	Direct invasion of adjacent organs (except gallbladder) or with perforation of visceral peritoneum
T4		Direct invasion of adjacent organs (except gallbladder) or with perforation of visceral peritoneum	Meets none of 3 requirements ^a		Periductal invasion ^b

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan; VI, vascular invasion.

^a Solitary tumor, 2 cm or less, no vascular or capsular invasion.

^b Pathologic finding of diffuse longitudinal growth pattern along the intrahepatic bile ducts on both gross and microscopic examination (includes the diffuse periductal-infiltrating tumors and the mixed mass-forming and periductal-infiltrating tumors).

Table 3 American Joint Committee on Cancer seventh edition staging for ICC	
Characteristics	
TNM classification	
T1	Solitary tumor without vascular invasion ^a
T2a	Solitary tumor with vascular invasion ^a
T2b	Multiple tumors, with or without vascular invasion ^a
T3	Tumor perforating the visceral peritoneum or involving local extrahepatic structures by direct invasion
T4	Tumor with periductal invasion ^b
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis ^c
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage groupings	
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2 N0 M0
Stage III	T3 N0 M0
Stage IVA	T4 N0 M0, Any T N1 M0
Stage IVB	Any T Any N M1

요 약

간내 담관암의 발생률이 증가하여 그 중요성이 증대되고 있으나 아직 알려진 것이 많지 않아 많은 연구가 필요한 암종의 하나이다. R0 절제가 되어야 수술 후 양호한 예후를 기대할 수 있으므로 경우에 따라서는 간내 병소뿐만 아니라 담도 및 주변 장기의 합병절제가 필요하

다. 간내 담관암에 대한 7th AJCC/UICC staging은 종양의 수, 혈관침범을 중요한 요소로 포함되었고 다른 방법보다 환자의 예후를 병기에 따라 잘 구분하는 것으로 보고 되었다. 수술적 절제가 불가능한 경우에도 최근 다양한 항암제의 병용요법이 시도되어지고 있고 좋은 효과를 보여 절제 가능하게 되는 보고도 드물지 않으므로 향후 TACE와 항암제의 병용요법이 적극적으로 고려 되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, et al. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg* 2009;208:134-47.
2. Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* 2006;45:856-67.
3. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. Patel T. *BMC Cancer* 2002;2:10.
4. Kato I, Kuroishi T, Tominaga S. Descriptive epidemiology of subsites of cancers of the liver, biliary tract and pancreas in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1990;20:232-7.
5. Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008;248:84-96.
6. Singal AK, Vauthey JN, Grady JJ, Strohlein JR. Intra-hepatic cholangiocarcinoma-frequency and demographic patterns: thirty-year data from the M.D. Anderson Cancer Center. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011.
7. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S.veterans. *Hepatology* 2009;49:116-23.
8. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005;128:620-6.
9. Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2001;12:959-64.
10. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* 2000;88:2471-7.
11. Nakamura Y, Sasaki M, Ikeda H, Sato Y, Zen Y, Kosaka K, Harada K. Pathology of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to tumorigenesis. *Hepatol Res* 2008;38:325-34. Epub 2007.
12. Nakamura Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2010;2:419-27.
13. Roskams TA, et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology* 2004;39:1739-45.
14. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:288-91.
15. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004;95:592-5.
16. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:204-7.
17. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2787-94.

18. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008;206:57-65.
19. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2006;45:43-50.
20. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, Puhalla H, Klinger M, Gruenberger B. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2787-94. Epub 2008.
21. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;245:755-62.
22. Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, et al. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangio-carcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery* 2008;143:366-74.
23. Nakagawa T, Kamiyama T, Kurauchi N, et al. Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2005;29:728-33.
24. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, et al. Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2002;26:687-93.
25. Asakura H, Ohtsuka M, Ito H, et al. Long-term survival after extended surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma with extensive lymph node metas-tasis. *Hepatogastroenterology* 2005;52:722-4.
26. Murakami Y, Yokoyama T, Takesue Y, et al. Long-term survival of peripheral intra-hepatic cholangiocarcinoma with metastasis to the para-aortic lymph nodes. *Surgery* 2000;127:105-6.
27. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
28. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
29. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: by the AFC-IHCC-2009 study group. Farges O, Fuks D, Le Treut YP, Azoulay D, Laurent A, Bachellier P, Nuzzo G, Belghiti J, René Pruvot F, Regimbeau JM. *Cancer*. 2010.