



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.018  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.018  
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(2):241-245.

· 简要论著 ·

# 肝内胆管细胞癌的手术治疗与非手术治疗预后及 相关因素分析

刘艳艳<sup>1</sup>, 孙颖川<sup>2</sup>

(1. 河南省许昌学院 外科教研室, 河南 许昌 461000; 2. 河南省许昌市中心医院 肿瘤科, 河南 许昌 461000)

## 摘要

**目的:** 对比分析手术治疗与非手术治疗肝内胆管细胞癌 (ICC) 患者的预后差异, 分析影响 ICC 患者预后的影响因素。

**方法:** 回顾性分析 2008—2012 年收治的 92 例 ICC 患者的临床及随访资料, 根据患者是否进行手术治疗分为手术组 (53 例) 和非手术组 (39 例), 比较两组患者的 1、2、3 年生存率与中位生存时间差异, 并分析影响 ICC 患者生存时间因素。

**结果:** 手术组患者的 1、2、3 年生存率均明显高于同期非手术组患者 (60.35% vs. 28.21%、39.66% vs. 7.69%、17.24% vs. 0, 均  $P < 0.05$ ), 中位生存时间明显长于非手术组患者 (24 个月 vs. 9 个月,  $P < 0.05$ ); Logistic 回归分析结果显示, 发生淋巴结转移、远处转移是 ICC 患者不良预后的独立危险因素, 手术治疗是 ICC 对患者预后是保护因素 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** 对 ICC 患者应该尽可能采取手术治疗措施以延长患者的生存率及存活时间; 淋巴结转移、远处转移是 ICC 患者预后不良的主要危险因素。

## 关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 预后; 影响因素分析

中图分类号: R735.8

肝内胆管细胞癌 (ICC) 属于原发性肝癌的特殊类型之一, 起源于末梢胆管上皮细胞, 约占原发性肝癌的 10% 左右<sup>[1]</sup>。ICC 的发病原因目前尚不明确, 已有的临床研究<sup>[2]</sup>认为, ICC 的发生可能与乙肝病毒感染后肝硬化的关系密切。手术是目前治疗 ICC 的主要方法, 也是唯一可以根治的途径。但由于 ICC 的临床表现并不典型, 早期仅以上腹疼痛、不适为主, 而无典型的黄疸症状, 因而一般未引起重视, 早期检出率较低, 大多数患者在确诊时已到达晚期。此时一些患者已经丧失了最佳的手术时机, 而无法手术治疗。而有手术机会的患者手术难度也较大。不能接受手术治疗者生存时间短、预后差<sup>[3]</sup>。在临床工作中应加强诊断, 注意识别影响患者预后的高危因素, 使患者得到及

时、有效的治疗。本研究对比分析了手术治疗和非手术治疗的 ICC 患者的预后差异并分析影响 ICC 患者预后的影响因素, 现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取许昌市中心医院肝胆外科 2008—2012 年收治的 92 例 ICC 患者的诊治及随访资料, 经过进行回顾性分析, 根据患者是否进行手术治疗分为手术组和非手术组。手术组 53 例患者, 其中男 30 例, 女 23 例; 年龄 36~79 岁, 平均年龄 (58.4 ± 12.9) 岁; 病灶直径 > 5 cm 22 例, < 5 cm 31 例; 行根治性手术 42 例, 姑息性手术 11 例。术后病理显示: 高分化 16 例, 中分化 18 例, 低分化 19 例。非手术组 39 例, 其中男 27 例, 女 12 例; 年龄 41~79 岁, 平均年龄 (60.3 ± 13.7) 岁; 病灶直径 > 5 cm 28 例, < 5 cm 11 例, ICC 患者的手术指征参考美国 NCCN

收稿日期: 2017-12-26; 修订日期: 2018-01-16。

作者简介: 刘艳艳, 河南省许昌学院讲师, 主要从事医学教育方面的研究。

通信作者: 刘艳艳, Email: liuyanyan2290@sina.com

指南肝内胆管细胞癌2013年版中的标准。

## 1.2 纳入排除标准

纳入标准：(1) ICC患者复发的诊断主要依据影像学（CT、MRI）或病理活检确诊；(2) 患者均在本院接受手术治疗或保守治疗，并愿意接受相关随访观察；(3) 获得患者的知情同意。排除标准：(1) 合并其他部位严重疾病或肿瘤疾病的患者；(2) 合并精神病史、痴呆的患者；(3) 凝血功能障碍的患者；(4) 各项资料不完整不易统计分析的患者。

## 1.3 治疗方法

**1.3.1 手术治疗** 手术治疗 53 例，术前采用超声明确病灶位置、大小和拟切除肝叶情况，于上腹右侧肋缘下切开腹壁，游离肝周韧带，判断肝门解剖位置，根据肿瘤大小和部位在病灶边缘 1~2 cm 处切除，缝扎血管、胆管。取出切除组织后常规行肝周淋巴结清扫，病灶位于左肝者行肝胃韧带旁淋巴结、胃小弯旁淋巴结清扫，十二指肠韧带淋巴结、主动脉旁淋巴结、肝总动脉淋巴结。根治性手术 42 例、姑息性手术 11 例，手术切除的标本送病理学检查。

**1.3.2 保守治疗** 无法手术治疗患者接受非手术保守治疗 39 例，其中全身化疗 12 例，局部放疗 8 例，微波固化术 10 例，射频消融术 9 例。

## 1.4 随访及指标

对本次研究的 92 例患者进行随访观察（电话、门诊定期随诊的方式），主要记录患者的死亡、复发情况，计算手术、非手术患者 1、2、3 年的存活率情况；统计两组患者的基础资料，分析影响 ICC 患者 2 年存活率的主要危险因素。

## 1.5 统计学处理

数据分析在 SAS 9.3 软件包中处理，正态分布的计量指标采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示；计数资料假设检验采用  $\chi^2$  检验；生存分析采用 Kaplan-Meier 法，中位生存时间采用 Log-rank 秩检验；多因素分析采用 Logistic 回归分析法； $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 手术组与非手术组预后比较

手术组 1、2、3 年生存率分别为 60.35%、39.66%、17.24%，同期非手术组分别为 28.21%、7.69%、0，手术组 1、2、3 年生存率均明显的高于同期非手术组，差异均有统计学意义（均  $P < 0.05$ ）（表 1）。手术组患者的中位生存时间为 24 个月，同期非手术组患者为 9 个月，差异具有统计学意义（Log-rank  $\chi^2 = 46.157$ ,  $P = 0.000$ ）（图 1）。

表 1 手术组与非手术组患者 1、2、3 年生存率比较 (%)

组别	n	1 年	2 年	3 年
手术组	53	60.35	39.66	17.24
非手术组	39	28.21	7.69	0.00
$\chi^2$		12.863	14.127	6.863
P		<0.001	<0.001	0.009

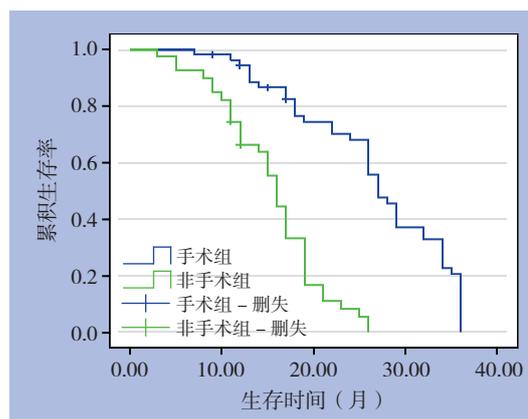


图 1 两组患者的生存函数图

### 2.2 影响 ICC 患者 2 年生存率的危险因素分析

统计分析 2 年存活的 26 例患者和死亡的 66 例患者的一般资料、术后治疗情况等，结果发现：淋巴结转移、血管浸润、远处转移、不能进行手术治疗、肿瘤低分化与 ICC 患者 2 年生存率有关（均  $P < 0.05$ ）（表 2）。

### 2.3 多因素分析结果

以患者预后情况作为因变量，淋巴结转移、血管浸润、远处转移、手术治疗、肿瘤分化程度作为自变量，采用 Logistic 回归分析：结果显示发生淋巴结转移、远处转移是 ICC 患者不良预后的独立危险因素（均  $P < 0.05$ ），手术治疗是 ICC 对患者预后是保护因素（ $P < 0.05$ ）（表 3）。

表2 影响ICC患者2年生存率的危险因素分析[n(%)]

因素	2年存活 (n=26)	2年死亡 (n=66)	$\chi^2$	P	因素	2年存活 (n=26)	2年死亡 (n=66)	$\chi^2$	P
年龄(岁)					血管浸润				
≥60	11(42.31)	32(48.48)	0.286	0.593	是	2(7.69)	18(27.27)	4.203	0.040
<60	15(57.69)	34(51.52)			否	24(92.31)	48(72.73)		
性别					远处转移				
男	17(65.39)	40(60.61)	0.181	0.671	是	1(3.85)	14(21.21)	4.122	0.042
女	9(34.62)	26(39.39)			否	25(96.15)	52(78.79)		
HBV感染					手术治疗				
是	10(38.46)	28(42.42)	0.121	0.728	是	23(88.46)	30(45.45)	14.127	<0.001
否	16(61.54)	38(57.58)			否	3(11.54)	36(54.55)		
肝硬化					分化程度				
是	7(26.92)	23(34.85)	0.533	0.465	高+中分化	21(80.77)	34(51.52)	6.639	0.010
否	19(73.08)	43(65.15)			低分化	5(19.23)	32(48.48)		
肿瘤最大径(cm)					化疗				
≥5	13(50.00)	37(56.06)	0.276	0.599	是	14(53.85)	28(42.42)	0.981	0.322
<5	13(50.00)	29(43.94)			否	12(46.15)	38(57.58)		
淋巴结转移									
是	7(26.92)	37(56.06)	6.346	0.012					
否	19(73.08)	29(43.94)							

表3 多因素分析结果

因素	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
淋巴结转移	0.614	0.261	4.481	0.045	1.614	1.298~3.517
血管浸润	0.338	0.119	3.592	0.071	1.398	1.162~2.807
远处转移	0.527	0.247	5.776	0.024	1.820	1.518~5.295
手术治疗	-0.741	0.285	7.204	0.002	0.504	0.267~0.833
分化程度	0.119	0.058	2.557	0.138	1.419	1.135~3.008

### 3 讨论

ICC的临床发病率不高,目前尚未发现其特征性临床表现。常见的肝门部肿瘤、肝外胆管肿瘤的典型表现为黄疸,在临床中将黄疸作为肝部病变的特征性表现。而ICC由于肿瘤位置的特殊性,往往在早期无黄疸表现,仅以上腹部不适症状为主<sup>[4]</sup>。尽管ICC患者存在着谷丙转氨酶、谷草转氨酶的升高,但上述两项指标在肝炎、肝硬化、肝细胞癌等疾病中均有升高,缺乏特异性,因此早期诊断率较低,漏诊、误诊情况时有发生,相当一部分患者在确诊时已经失去了最佳的根治性手术时机,甚至无法手术<sup>[5]</sup>。

在对ICC患者的手术治疗中,并不是所有患者均能达到根治性切除的效果,相当一部分患者仅能采取姑息性手术治疗<sup>[6]</sup>。本研究中手术组患者行根治性手术42例,姑息性手术11例,仅79.25%的患者可获得根治性治疗。有研究<sup>[7]</sup>认为,淋巴结转移对ICC患者术后生存时间具有不利影响,因此本

研究中在手术中均常规清除淋巴结,即便术前影像学检查或术中探查均未提示存在淋巴结转移。

对无法手术者只能采用全身化疗、局部放疗、微波固化术、射频消融术等保守治疗处理<sup>[8]</sup>,但是ICC对放、化疗的敏感性不强,治疗效果往往不甚理想,而且放化疗的不良反应严重。因此无法手术预示着ICC患者的预后较差<sup>[9]</sup>。

本研究对手术治疗和非手术治疗的ICC患者的预后差异进行了对比分析,发现手术组患者的1、2、3年生存率分别为60.35%、39.66%、17.24%,均显著的高于同期非手术组患者的28.21%、7.69%、0。这一结果提示,手术治疗可提高患者的生存率。手术组患者的中位生存时间为24个月显著的长于非手术组患者的9个月。这一结果提示,手术治疗可延长ICC患者的生存时间。在今后的临床工作中应注意识别ICC,以便尽早诊断、为患者争取到手术机会<sup>[10]</sup>。

有研究<sup>[11]</sup>认为,淋巴结转移对ICC患者术后生存时间具有不利影响,因此建议在手术中均常

规清除淋巴结,即便术前影像学检查或术中探查均未提示存在淋巴结转移。本研究中发现淋巴结转移是影响ICC患者2年生存率的危险因素之一,这一结果充分印证了上述观点。血管浸润是影响ICC患者生存率的危险因素,胆管癌以浸润性生长为特征,当血管浸润程度严重时,发生血行性播散、远处转移的风险也更大<sup>[12]</sup>。本研究中通过分析发现,血管浸润、远处转移是影响ICC患者2年生存率的危险因素。这一结果与已有的临床文献<sup>[13]</sup>报道一致。此外,本研究还发现,不能进行手术治疗、肿瘤低分化也是影响ICC患者生存率的危险因素。因此在今后的临床工作中,应注意识别高危因素,正确指导临床治疗方案的确定<sup>[14]</sup>。本研究以患者预后情况作为因变量,淋巴结转移、血管浸润、远处转移、手术治疗、肿瘤分化程度作为自变量,采用Logistic回归分析:结果显示发生淋巴结转移、远处转移是ICC患者不良预后的独立危险因素,手术治疗是ICC对患者预后是保护因素。

需要注意的是,手术治疗ICC的效果虽然优于保守治疗,但其手术风险也较大<sup>[15]</sup>。ICC的浸润特性常导致十二指肠韧带缩短、肝实质肿大<sup>[16]</sup>。为寻找到肝内扩张的胆管,必须将胆囊从肝床完全分离,并向下牵引<sup>[17]</sup>。手术前必须进行详细的影像学检查,以明确切除的部位<sup>[18]</sup>。对手术无法达到根治性效果者,只能选择姑息性手术治疗<sup>[19]</sup>。切不可盲目切除,以防引起不可控制的出血并发症,进而危及患者的生命<sup>[20]</sup>。

本研究结果表明:对ICC患者应该尽可能的采取手术治疗措施,可以延长患者的生存率及存活时间;淋巴结转移、血管浸润、远处转移、肿瘤低分化是ICC患者预后不良的主要危险因素。

## 参考文献

- Watanabe M, Shiozawa K, Ikehara T, et al. Ultrasonography of intrahepatic bile duct adenoma with renal cell carcinoma: Correlation with pathology[J]. J Med Ultrason (2001), 2013, 40(3):251-256. doi: 10.1007/s10396-012-0428-x.
- 张东. 肝内胆管癌的病因学研究及预后分析[J]. 河北医学, 2013, 19(10):1501-1505. doi:10.3969/j.issn.1006-6233.2013.10.021. Zhang D. The Etiology and Prognosis Analysis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. Hebei Medicine, 2013, 19(10):1501-1505. doi:10.3969/j.issn.1006-6233.2013.10.021.
- 徐力善, 翟博, 方泰石, 等. ALPPS在肝内胆管细胞癌中的应用(附1例报告)[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(4):265-272. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2015.04.004. Xu LS, Zhai B, Fang TS, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: A report of 1 case[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2015, 18(4):265-272. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2015.04.004.
- 袁磊, 罗贤武, 王义. 肝内胆管细胞癌发病机制研究进展[J]. 肝胆外科杂志, 2013, 21(5):389-391. Yuan L, Luo XW, Wang Y. Research progress of pathogenesis for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2013, 21(5):389-391.
- 周恺乾, 刘维峰, 樊嘉, 等. 影响肝内胆管细胞癌预后高危因素的临床回顾分析[J]. 腹部外科, 2015, 28(2):74-77. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2015.02.002. Zhou KQ, Liu WF, Fan J, et al. Impact of surgical treatment and poor prognostic factors for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective report of 103 patients[J]. Journal of Abdominal Surgery, 2015, 28(2):74-77. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2015.02.002.
- 马立峰, 徐胜军, 陈剑锋, 等. 可手术切除的肝内胆管细胞癌预后研究[J]. 中国基层医药, 2015, 22(11):1616-1619. doi:10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2015.11.005. Ma LF, Xu SJ, Chen JF, et al. Prognostic factors for long-term survival of clinical resectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2015, 22(11):1616-1619. doi:10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2015.11.005.
- 刘进锴, 李静, 黄亮, 等. 肝内胆管细胞癌伴远处转移全身化疗缓解1例[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(11):1052-1053. doi:10.3969/j.issn.1009-0460.2012.11.023. Liu JK, Li J, Huang L, et al. Remission after systemic chemotherapy in one case with intrahepatic cholangiocarcinoma and distant metastasis[J]. Chinese Clinical Oncology, 2012, 17(11):1052-1053. doi:10.3969/j.issn.1009-0460.2012.11.023.
- 黄元哲, 杨新伟, 杨家和. 肝内胆管细胞癌的治疗进展[J]. 肝胆外科杂志, 2014, 22(1):73-76. Huang YZ, Yang XW, Yang JH. Progress of treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2014, 22(1):73-76.
- 李丽, 勾春燕, 李晶滢, 等. 52例肝内胆管细胞癌预后分析[J]. 北京医学, 2014, 36(9):740-743. doi:10.3969/j.issn.0253-9713.2014.09.008. Li L, Gou CY, Li JY, et al. Prognostic analysis of 52 cases with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Beijing Medical Journal, 2014, 36(9):740-743. doi:10.3969/j.issn.0253-9713.2014.09.008.

- [10] 常金哲, 王翠萍. 影响肝内胆管细胞癌的预后相关临床因素探讨[J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(7):816-819. doi:10.3969/j.issn.2095-1434.2015.07.013.  
Chang JZ, Wang CP. Analysis of Prognostic Factors of Affecting Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. Journal of Aerospace Medicine, 2015, 26(7):816-819. doi:10.3969/j.issn.2095-1434.2015.07.013.
- [11] 周泉波, 赖东明, 林青, 等. 肝内胆管细胞癌的外科治疗及预后因素分析[J]. 中华普通外科文献: 电子版, 2012, 6(1):12-16. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2012.01.003.  
Zhou QB, Lai DM, Lin Q, et al. Surgical management and prognosis of 80 cases with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chinese Archives of General Surgery: Electronic Edition, 2012, 6(1):12-16. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2012.01.003.
- [12] 常中飞, 王茂强, 刘凤永, 等. 肝内胆管细胞癌根治性切除术后辅助经导管动脉内化疗的疗效及预后分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(6):2385-2388. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.06.023.  
Chang ZF, Wang MQ, Liu FY, et al. Adjuvant TACE for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative surgery clinical efficacy and prognostic analysis[J]. Chinese Journal of Clinicians: Electronic Edition, 2013, 7(6):2385-2388. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.06.023.
- [13] 王越, 俞伟平, 沈春键, 等. 49例肝内胆管细胞癌的临床病理特征与预后分析[J]. 肝胆外科杂志, 2012, 20(1):61-63. doi:10.3969/j.issn.1006-4761.2012.01.023.  
Wang Y, Chou WP, Shen CJ, et al. Analysis of clinicopathologic features and prognosis in 49 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2012, 20(1):61-63. doi:10.3969/j.issn.1006-4761.2012.01.023.
- [14] 杭轶, 杨小勇, 李文美. 肝内胆管癌与肝细胞癌临床特征的比较研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2):175-179. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.004.  
Hang Y, Yang XY, Li WM, et al. Comparative study of clinical features between intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):175-179. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.004.
- [15] 周少君, 黄志勇. 肝内胆管癌根治性切除术后肿瘤复发转移的预后因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(8):1024-1029. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.002.  
Zhou SJ, Huang ZY. Prognostic factors for tumor recurrence and metastasis of intrahepatic cholangiocarcinoma after radical resection[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(8):1024-1029. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.002.
- [16] 曾尤松. 腹腔镜肝切除治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 现代仪器与医疗, 2015, 21(4):115-116. doi:10.11876/mimt201504046.  
Zeng YS. Efficacy observation of laparoscopic resection of primary liver cancer[J]. Modern Instruments & Medical Treatment, 2015, 21(4):115-116. doi:10.11876/mimt201504046.
- [17] 唐田, 古善智, 李国文, 等. 经皮肝穿刺胆道引流联合CT引导下微波消融治疗肝门区胆管癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, (9):811-814. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.09.017.  
Tang T, Gu SZ, Li GW, et al. PTCO combined with CT-guided microwave ablation for hepatic hilar cholangiocarcinoma: analysis of therapeutic efficacy[J]. Journal of Interventional Radiology, 2015, (9):811-814. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.09.017.
- [18] 董娜娜, 段晓峰, 张侗, 等. 103例肝内胆管癌临床病理及诊治分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(6):340-342. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.06.011.  
Dong NN, Duan XF, Zhang D, et al. Clinicopathologic Features, Diagnosis, and Surgical Treatment of 103 Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 39(6):340-342. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.06.011.
- [19] 张春, 李涛, 董兆如, 等. 肝内胆管结石合并肝内胆管癌的临床病理特点及预后分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(12):893-897. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.12.003.  
Zhang C, Li T, Dong ZR, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of hepatolithiasis associated with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2012, 18(12):893-897. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.12.003.
- [20] Nagata S, Tomoeda M, Kubo C, et al. Intraductal polypoid growth variant of pancreatic acinar cell carcinoma metastasizing to the intrahepatic bile duct 6 years after surgery: a case report and literature review[J]. Pancreatology, 2012, 12(1):23-26. doi:10.1016/j.pan.2011.12.007.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 刘艳艳, 孙颖川. 肝内胆管细胞癌的手术治疗与非手术治疗预后及相关因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(2):241-245. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.018

Cite this article as: Liu YY, Sun YC. Prognosis and related factors analysis of surgical and nonsurgical treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(2):241-245. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.018