

# 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020版)

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

通信作者:陈孝平,华中科技大学同济医学院附属同济医院外科学系,武汉 430030, Email: chenxpchenxp@163.com; 沈锋,海军军医大学东方肝胆外科医院肝外科,上海 200438, Email: shenfenghbh@sina.com

**【摘要】** 肝内胆管癌是一种原发性肝癌。近年来,该病发病率在国内外呈明显上升趋势。因发病隐匿,侵袭性强,且缺乏有效治疗方法,肝内胆管癌预后极差。国家科技部传染病防治重大专项课题专家组基于国内外本领域研究获得的循证医学证据,并结合符合我国国情的临床实践,特制订《肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020版)》。该共识针对肝内胆管癌的危险因素、发病机制、病理特征、临床表现、诊断方法、疾病分期、外科治疗、辅助治疗,以及其他局部、区域性和系统性治疗进行系统阐述,旨在规范、普及和提高对肝内胆管癌的诊断和多学科治疗水平,改善该病总体预后。

**【关键词】** 胆道肿瘤; 胆管,肝内; 外科; 治疗; 共识

**基金项目:** 科技部传染病防治重大专项课题(2018ZX10723204)

## Chinese expert consensus on the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2020 edition)

Expert Group of the State Key Project on Infectious Diseases on 'Novel Strategies of Comprehensive and Individualized Surgical Treatment of Viral Hepatitis-related Liver Cancer' from the Ministry of Science and Technology of China

Corresponding authors: Chen Xiaoping, Department of Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: chenxpchenxp@163.com; Shen Feng, Department of Hepatic Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of Navy Medical University, Shanghai 200438, China, Email: shenfenghbh@sina.com

**【Abstract】** Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is one of the primary liver cancer. The incidence of ICC has been increasing over the past decades globally. The

prognosis of ICC is extremely poor due to its difficult early diagnosis, high aggressiveness, and lack of effective treatments. Based on the evidence-based medical evidence obtained from the international studies on ICC in recent years, as well as the clinical practice in our country, the expert group of the Major Special Project of Infectious Disease Prevention and Control of the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China formulate the 'Chinese expert consensus on the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2020 edition)', which has systematically addressed the risk factors, pathogenesis, histopathological features, clinical manifestations, diagnostic methods, staging, surgical and adjuvant treatment, and other local, regional and systemic treatments of ICC. This consensus is designed to standardize and popularize the diagnosis and multidisciplinary treatment of ICC to improve overall prognoses of the disease.

**【Key words】** Biliary tract tumor; Bile ducts, intrahepatic; Surgery; Treatment; Consensus

**Fund program:** State Key Project on Infectious Diseases of Ministry of Science and Technology of China (2018ZX10723204)

肝内胆管癌起源于肝内胆管上皮细胞,其发病率仅次于肝细胞癌,占原发性肝癌的10%~15%<sup>[1]</sup>。近30年肝内胆管癌的发病率在全世界范围内呈明显上升趋势<sup>[2]</sup>。肝内胆管癌发病隐匿,极易侵犯肝脏周围器官、组织和神经,发生淋巴结和肝外远处转移,大部分病人确诊时通常已处于晚期,缺乏有效治疗方法<sup>[3]</sup>。对于部分早期肝内胆管癌病人,肝

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00777

收稿日期 2020-12-11

引用本文: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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00777.



切除治疗已获得广泛肯定<sup>[4]</sup>。然而,即使行根治性切除术,肝内胆管癌术后仍然极易复发和转移,病人术后 5 年总体生存率为 25%~40%,预后远差于肝细胞癌<sup>[3-7]</sup>。

近年来肝内胆管癌的基础和临床研究有较大进展。为进一步规范和普及肝内胆管癌的临床诊断与治疗,提高该病治疗水平,由国家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”专家组发起,基于国内外本领域研究获得的循证医学证据,以及本课题资助下取得的研究进展,并结合符合我国国情的临床实践,制订《肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020版)》。参考评估、制订与评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统。本共识将循证医学证据的等级分为高、中、低和极低 4 级;将治疗建议分为强烈建议和一般建议 2 级<sup>[7]</sup>。

#### 一、肝内胆管癌的危险因素和筛查

目前对肝内胆管癌的危险因素尚不完全清楚。根据流行病学和临床研究报道,以下因素可能与肝内胆管癌发病相关,但也有部分病人的病因不明<sup>[1,6]</sup>。

1. 肝内胆管结石:肝内胆管结石与胆管恶性肿瘤的相关性已被普遍接受<sup>[6,8]</sup>。肝内胆管结石高发于东南亚许多国家和地区。尽管既往在西方国家较为少见,但近年来肝内胆管结石的发病率有上升趋势<sup>[9]</sup>。肝内胆管结石的病因尚不完全清楚,可能与饮食、先天性胆道异常、细菌或寄生虫引起的慢性炎症、胆汁滞留或胆汁成分改变等相关<sup>[6,9]</sup>。

2. 病毒性肝炎:HBV 和 HCV 感染,及其所导致的肝硬化已被证实是肝内胆管癌的重要危险因素<sup>[10]</sup>。一项中国的研究结果显示:肝内胆管癌病人中 HBV 感染率为 27.9%,HBV 感染是影响肝内胆管癌发病的独立危险因素<sup>[11]</sup>。近年的研究结果也表明:HCV 感染与肝内胆管癌发病风险升高相关<sup>[12]</sup>。

3. 原发性硬化性胆管炎:原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是一种慢性胆汁淤积性肝病,其特征是肝内和(或)肝外胆管损伤,通过不明原因的纤维组织增生阻塞大小胆管导致进行性肝硬化<sup>[13]</sup>。已有的研究结果证实:PSC 与胆管癌的发病风险呈正相关,有 PSC 背景的肝内胆管癌病人具有年龄偏年轻的特点<sup>[14]</sup>。

4. 先天性胆道异常:先天性胆道异常包括 Carolis 氏病、胆总管囊状扩张症和先天性肝纤维化等<sup>[15]</sup>。其中 Carolis 氏病的癌变率为 2.5%~16%,而约 18%

的胆总管囊状扩张症病人存在恶变风险<sup>[4,16]</sup>。

5. 肝吸虫病:由于肝吸虫病的高度流行,东南亚国家尤其是泰国的肝内胆管癌发病率高居全世界首位,泰国东北部地区的发病率高达 85/10 万<sup>[17]</sup>。

6. 其他危险因素:肥胖症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、毒性物质和职业暴露也是肝内胆管癌的危险因素<sup>[18]</sup>。一项美国和丹麦的荟萃分析结果显示:肝内胆管癌与糖尿病相关<sup>[19]</sup>。日本一项针对印刷厂工人的流行病学调查结果显示:长期暴露于 1,2-二氯丙烷和(或)二氯甲烷环境可使肝内胆管癌的发病率显著升高<sup>[20]</sup>。

因此,对具有上述危险因素的人群进行筛查有助于肝内胆管癌的早期诊断。超声检查结合血清学标志物如 CA19-9、CEA 和 CA125 检测可能有助于疾病筛查<sup>[21-22]</sup>。但目前对肝内胆管癌的筛查尚缺乏更多研究结果佐证。

建议:(1)肝内胆管结石、病毒性肝炎、PSC、先天性胆道异常、肝吸虫病、代谢性疾病、毒性物质和职业暴露等可能是肝内胆管癌的危险因素(证据等级:中;建议等级:强烈建议)。(2)对于存在危险因素的人群,超声检查、血清 CA19-9、CEA 和 CA125 水平可作为目前的早期筛查手段(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(3)鼓励开展更深入的肝内胆管癌流行病学和血清学标志物研究,为高危人群的确定和筛查提供基础。

#### 二、肝内胆管癌的病理学诊断和分型

1. 大体分型:肝内胆管癌大体分型包括肿块形成型、管周浸润型、管内生长型和混合生长型 4 种类型。肿块形成型肝内胆管癌最为常见,占比>85%。该型肝内胆管癌通常有明确的肿瘤边界,但通常缺乏完整包膜,手术切面呈灰色或灰白色,质地较硬,可有肝内转移;管周浸润型常沿胆管侵袭性生长和扩散,可导致胆管狭窄;管内生长型的特征是扩张的胆管内存在乳头状或结节状病变;混合生长型的特征是肿瘤内存在多种大体分型表现和生长模式<sup>[23]</sup>。

2. 组织病理学诊断和分型:肝内胆管癌的组织病理学表现包括高分化、中分化或低分化腺癌,以及罕见的变异型。由于缺乏与其他肝脏转移性腺癌相鉴别的可靠生物学标志物,因此,肝内胆管癌的病理学诊断尚需结合临床特征和血清学检查结果。肝内胆管癌的生物学标志物包括 CK7、CK19 和 Muc-1,免疫组织化学染色均表现为胞质阳性染



色,此外,还可辅以 pCEA 和 AQP-1 的免疫组织化学染色,也表现为胞质阳性染色<sup>[24-25]</sup>。

近年来有研究者根据组织病理学特征将肝内胆管癌分为胆管型或细胆管型,前者的细胞形态类似于胆管细胞,表现为含有黏蛋白的高柱状细胞,在开放的管腔内形成较大腺体,而后者的细胞形态类似于毛细胆管细胞,表现为立方形细胞,胞质稀少,嗜酸性或双嗜性,常形成小而单一或网状腺体,不产生黏蛋白<sup>[26-27]</sup>。胆管型或细胆管型肝内胆管癌在病因学、基因突变和预后等方面均有较大差异。

肝内胆管癌的病理学诊断需与混合型肝癌相鉴别,主要根据 WHO 的 2000 版和 2010 版分类标准<sup>[28-29]</sup>。其中,2010 版分类标准的内容更为全面。混合型肝癌的组织病理学诊断要点为单个肿瘤结节内同时表现肝细胞癌和胆管癌组织结构,并同时表达两种恶性肿瘤的生物学标志物。按照 2010 版分类标准,本共识所指肝内胆管癌不包括混合型肝癌。此外,肝内胆管癌与低分化肝细胞癌的鉴别有时存在困难,如能在肿瘤组织内多处取材[推荐中华医学会病理学分会建议的“7 点”基线取材法,即分别在 12 点、3 点、6 点和 9 点位置的癌组织与癌旁肝组织交界处取材;在肿瘤组织内至少取材 1 块;在距离肿瘤边缘 $\leq 1$  cm(近癌旁)和 $> 1$  cm(远癌旁)范围内肝组织区域分别取材 1 块],并应用肝细胞癌和胆管癌标志物对同一病理组织切片分别进行免疫组织化学染色,通常可以做出鉴别诊断<sup>[30-31]</sup>。

3. 病理学分型与预后的相关性:已有的研究结果显示:肿块成型肝内胆管癌的预后显著优于其他 3 种大体分型,细胆管型肝内胆管癌的预后显著优于胆管型肝内胆管癌,病毒性肝炎相关肝内胆管癌的预后优于肝内胆管结石相关肝内胆管癌,周边型肝内胆管癌预后优于围肝门型肝内胆管癌<sup>[26-27, 32-34]</sup>。

病毒性肝炎相关或周边型肝内胆管癌多数为细胆管型,部分可能起源于毛细胆管(胆管直径 $< 15 \mu\text{m}$ ),与细胆管癌相似<sup>[26-27, 35-37]</sup>。而近肝门区的肝内胆管癌多数起源于较大分支胆管,符合胆管型肝内胆管癌的组织病理学特征,其胆管浸润、淋巴结转移和神经侵犯的发生率远高于细胆管型肝内胆管癌,从而导致更差预后<sup>[27, 34]</sup>。

4. 发病的分子机制:早期的研究结果显示慢性胆道炎症刺激,及胆汁淤积胆汁酸刺激引起炎症因子释放、生长因子激活,可导致 IL-6/MAPK/STAT、HGF/MET、EGF、p53 等信号通路调控失衡,从而引

起肿瘤性增殖及促血管生成,以及侵袭转移增强和凋亡等病理学改变<sup>[2]</sup>。近年来,研究者综合应用表观遗传学和基因、蛋白组学等技术对肝内胆管癌进行分子分型,具有十分重要的临床意义。一项大样本基因组测序分析结果显示:通过基因表达谱及信号通路差异可将肝内胆管癌分为增殖型和炎症型两类<sup>[38]</sup>。其中,增殖型主要以 RAS/MAPK、MET、EGFR、ERBB2、NOTCH 等细胞增殖相关信号通路过度激活为特征,临床表现为肿瘤侵袭性更强;而炎症型则以白介素、趋化因子等信号分子的富集和 STAT3 持续表达为特征,病人预后优于增殖型<sup>[38-39]</sup>。上述异常激活的通路可能是潜在治疗靶点。其他如成纤维细胞生长因子受体 2、异柠檬酸脱氢酶 1 等异常表达基因目前已成为治疗靶点<sup>[40-41]</sup>。

建议:(1)按照 WHO 2010 版分类标准进行肝内胆管癌的组织病理学诊断和分类(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。(2)采用中华医学会病理学分会“7 点”基线取材法进行组织病理样本取材(证据等级:中;建议等级:强烈建议)。(3)鼓励开展根据大体分型和组织病理学分型的肝内胆管癌机制研究。

### 三、肝内胆管癌的临床诊断

1. 临床表现:早期肝内胆管癌病人通常无症状。与肝外胆管癌不同,肝内胆管癌病人较少出现梗阻性黄疸。肿瘤进展时病人可出现右季肋区或背部疼痛、不明原因低热、体质量减轻等,部分晚期病人可触及腹部肿块或出现梗阻性黄疸等。极少数病人可能出现副癌综合征, Sweet 综合征或黑棘皮病等皮肤病表现<sup>[42]</sup>。目前,大多数病人是通过健康体检或其他疾病检查时依据影像学检查偶然发现肝内胆管癌。

2. 肿瘤标志物:CA19-9、CEA 和 CA125 是肝内胆管癌最常用的血清学标志物,部分病人可有 AFP 升高。虽然上述血清学标志物的特异性尚不理想,但仍具有辅助诊断价值。其中,仅 AFP 升高提示肝细胞癌的可能性 $>$ 肝内胆管癌;对于有 PSC 背景的病人,CA19-9 $> 100$  U/mL 对诊断肝内胆管癌的灵敏度和特异度分别为 75% 和 80%,而对于无 PSC 背景病人其灵敏度为 53%<sup>[6]</sup>。有研究结果显示:术前 CA19-9 $\geq 35$  U/mL 或 CEA $\geq 5$  ng/mL 的肝内胆管癌病人预后较差<sup>[43]</sup>。术后动态监测 CA19-9 对是否有肿瘤残留、复发,以及病人预后具有参考价值<sup>[44]</sup>。

3. 影像学检查:影像学检查是肝内胆管癌临床诊断的主要手段,同时有助于肿瘤分期评估和可切除性判断。肝内胆管癌在各种影像学检查上的表

现为:(1)超声检查时表现为低回声肿块,可伴有肝内胆管扩张,增强超声造影检查可表现为密度较高的肿瘤<sup>[45]</sup>。(2)CT平扫检查时表现为边缘不规则低密度肿块,增强扫描后动脉期常见肿瘤边缘强化,静脉期和延迟期可见进行性信号减弱<sup>[46]</sup>。肝内胆管癌常见从动脉期、静脉期到延迟期肿瘤中心信号逐渐增强,可能与肝内胆管癌内部纤维化、静脉逐渐摄取造影剂相关<sup>[46]</sup>。此外,增强CT检查对肝门部淋巴结转移具有较好的提示作用<sup>[47]</sup>。(3)MRI检查时,肝内胆管癌在T1加权像表现为低信号,T2加权像表现为高信号,T2加权像也可表现为与纤维化区域相对应的中心低强度<sup>[48]</sup>。MRI检查增强扫描可表现为动脉期肿瘤周围增强,随后表现为增强信号同心向填充;延迟期信号中心性缓慢增强,提示肝内胆管癌及其纤维化表现<sup>[48]</sup>。MRCP检查可显示肝内胆管癌肿瘤位置,既可与肝外胆管肿瘤相鉴别,也可通过分析肿瘤与胆管系统的解剖关系进行手术方案设计。(4)PET-CT检查对肝内胆管癌诊断的灵敏度可达80%~90%,尤其对于肿块型肝内胆管癌有较高检出率<sup>[49]</sup>。对于已接受CT或MRI检查的病人,PET-CT检查在诊断价值上尚值得深入研究<sup>[50]</sup>。一项小样本研究结果显示:20%~30%病人可通过PET-CT检查发现其他影像学检查未发现的淋巴结和肝外远处转移<sup>[51]</sup>。部分病人因PET-CT检查显示远处转移而可能失去手术机会,但由于缺乏组织病理学证据,尚无法对该检查的特异度作出准确评价。

4. 肝穿刺活组织病理学检查:肝穿刺活组织病理学检查可确诊腺癌组织,结合其他临床资料通常有利于诊断肝内胆管癌。但对于已计划行肝切除术的病人,因考虑肿瘤有通过穿刺针道扩散风险,近年来国内外较少建议作术前肝穿刺活组织病理学检查<sup>[52]</sup>。对于不适合手术治疗,拟行其他治疗如化疗、放疗或靶向药物治疗的病人,肝穿刺活组织病理学检查具有指导价值。

建议:(1)超声检查、血清CA19-9、CEA和CA125水平可作为早期筛查手段(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(2)增强CT和MRI检查是肝内胆管癌的主要临床诊断手段;PET-CT或PET-MRI检查对淋巴结和肝外远处转移具有诊断作用;上述影像学检查结合MRCP检查有助于判断肝内胆管癌的可切除性(证据等级:中;建议等级:强烈建议)。(3)对可切除肝内胆管癌不建议术前行肝穿刺

活组织病理学检查(证据等级:中;建议等级:一般建议)。

#### 四、肝内胆管癌的临床分期

1. 较早的临床分期:以美国癌症联合会(AJCC)第7版AJCC/TNM分期系统提出的时间作为界线,在此之前国际上先后提出多种肝内胆管癌分期方法<sup>[23, 53-55]</sup>。这些分期方法主要遵循TNM分期原则,但均对第6版AJCC/TNM分期系统(肝内胆管癌与肝细胞癌共用)进行了有益修改和补充。

2. 第7版和第8版AJCC/TNM分期系统:由于认识到肝内胆管癌不同于肝细胞癌的起源、临床病理特征和预后,第7版AJCC/TNM分期系统首次提出肝内胆管癌独立分期,其中T分期主要基于肿瘤数目、血管侵犯、肝内转移和邻近器官侵犯,而没有纳入肿瘤长径作为分期因素<sup>[53]</sup>。第8版AJCC/TNM分期系统肝内胆管癌分期进一步侧重于客观指标的应用,旨在更能体现其对预后判断的价值。

在第7版的基础上,第8版AJCC/TNM分期系统对分期因素的更新主要包括:(1)将T1期肿瘤按体积大小分为T1a期(肿瘤长径≤5 cm)和T1b期(肿瘤长径>5 cm)。(2)由于肝内血管侵犯和多发病灶的预后判断价值相似,将T2a期和T2b期合并为T2期。(3)因肿瘤生长方式对肝内胆管癌的预后判断价值仍存在争议,T4期更新为肿瘤直接侵及肝外组织结构<sup>[23]</sup>。第7版AJCC/TNM分期系统中沿胆管周围浸润生长的肿瘤生长方式不再作为分期因素,但仍推荐在资料收集时予以记录。第8版AJCC/TNM分期系统对肿瘤分期方法的更新主要为:(1)I期肿瘤根据T1a期和T1b期划分为I A期和I B期,T4期或N1期由IV A期更新为III B期,IV期仅包含发生远处转移(M1期)的病人。

第8版与第7版AJCC/TNM分期系统肝内胆管癌比较见表1。

3. 列线图分期:由海军军医大学东方肝胆外科医院提出的首个列线图分期包含肿瘤体积、数目、淋巴结转移、邻近器官侵犯、CA19-9和CEA等因素<sup>[56]</sup>。而约翰霍普金斯医院报道的列线图分期纳入年龄、肿瘤长径、数目、血管侵犯、淋巴结状态和肝硬化<sup>[57]</sup>。前一个列线图分期的准确性已在国际多项单中心或多中心研究中得到证实<sup>[18-19]</sup>。与第8版AJCC/TNM分期系统比较,列线图分期具有个体化预后评估作用,可作为个体化治疗的决策工具<sup>[58]</sup>。



表 1 第 8 版与第 7 版 AJCC/TNM 分期系统肝内胆管癌比较

Table 1 Comparison of intrahepatic cholangiocarcinoma between the 8th and 7th edition of AJCC TNM staging system

第 7 版		第 8 版	
<b>TNM 分期</b>	<b>临床分期(期)</b>	<b>TNM 分期</b>	<b>临床分期(期)</b>
<b>原发肿瘤 T 分期</b>	0 期: Tis、N0、M0	<b>原发肿瘤 T 分期</b>	0 期: Tis、N0、M0
Tis: 原位癌	I 期: T1、N0、M0	Tis: 原位癌	IA 期: T1a、N0、M0
T1: 单个病灶无血管浸润	II 期: T2、N0、M0	T1a: 单个病灶无血管浸润, ≤5 cm	IB 期: T1b、N0、M0
T2a: 单个病灶伴血管浸润	III 期: T3、N0、M0	T1b: 单个病灶无血管浸润, >5 cm	II 期: T2、N0、M0
T2b: 多发病灶, 伴或不伴血管浸润	IVA 期: T4、N0、M0	T2: 病灶浸润血管; 或多发病灶, 伴或不伴血管浸润	IIIA 期: T3、N0、M0
T3: 穿透腹膜, 或直接侵及局部肝外结构	任何 T、N1、M0	T3: 穿透腹膜, 未侵及局部肝外结构	IIIB 期: T4、N0、M0
T4: 胆管周围浸润	IVB 期: 任何 T、任何 N、M1	T4: 直接侵及局部肝外组织	任何 T、N1、M0
<b>局部淋巴结侵犯 N 分期</b>		<b>局部淋巴结侵犯 N 分期</b>	
N0: 无区域淋巴结转移		N0: 无区域淋巴结转移	
N1: 有区域淋巴结转移		N1: 有区域淋巴结转移	
<b>远处转移 M 分期</b>		<b>远处转移 M 分期</b>	
M0: 无远处转移		M0: 无远处转移	
M1: 有远处转移		M1: 有远处转移	

注: AJCC 为美国癌症联合会

建议: (1) 肝内胆管癌肿瘤体积是预后重要因素, 建议术前和术后详细记录以利于临床分期(证据等级: 高; 建议等级: 强烈建议)。 (2) 鼓励针对第 8 版 AJCC/TNM 分期和列线图分期的准确性开展更多验证研究, 进一步探索和改进肝内胆管癌临床分期工作。

#### 五、肝内胆管癌的肝切除术

1. 肿瘤可切除性评估: 肝切除术是较早期肝内胆管癌的有效治疗方法<sup>[6, 52]</sup>。术前需准确评估肝切除术的有效性和安全性。有效性评估以达到肿瘤 R<sub>0</sub> 切除和保留足够功能性剩余肝脏体积为原则<sup>[52]</sup>。术前的存在肝内散在、多发乃至弥漫性病灶或肝外远处转移的病均不适合行肝切除术。目前, 针对肝内多发肿瘤, 或肿瘤体积较大病人行肝切除术的评估标准尚缺乏证据<sup>[52, 59]</sup>。一项国际多中心研究结果显示: 肿瘤长径 ≥ 7 cm 或肿瘤数目 ≥ 2 个的肝内胆管癌病人可安全耐受手术, 术后 5 年总体生存率为 18.7%<sup>[60]</sup>。另一项研究结果显示: 尽管大范围肝切除术可能增加术后发生并发症的风险, 但仍有部分病人可从肝切除术中获益<sup>[61]</sup>。新近的研究结果显示: 术前影像学检查示肝门部区域淋巴结转移病人可考虑在行肝切除术中, 同时进行淋巴结清扫, 可获得较好预后, 而对存在腹腔干或腹主动脉旁淋巴结转移病人不主张行手术治疗, 肝内胆管癌直接侵犯至胃肠道和肾上腺等器官, 如能整块切除也可延长生存时间<sup>[62]</sup>。

既往有研究者提倡: 在行肝切除术前先行腹腔镜探查有利于准确分期和可切除性判断, 其中约

27.6% 的胆管癌病人可经腹腔镜探查发现肝内、腹膜或其他部位的多发、隐匿性转移, 从而避免开腹手术<sup>[63]</sup>。腹腔镜肝切除术对肝内胆管癌的治疗价值仍需更多研究验证。部分回顾性研究结果显示: 腹腔镜肝切除术治疗肝内胆管癌的并发症发生率, 与其他肝脏肿瘤行腹腔镜肝切除术的并发症发生率相似, 而腹腔镜肝切除术治疗肝内胆管癌的远期生存情况与开腹肝切除术比较, 差异无统计学意义<sup>[64-65]</sup>。但目前仍然缺乏大样本前瞻性研究验证。

安全性评估主要包括准确了解肿瘤与大血管、主要分支胆管及周围脏器的解剖关系, 是否存在肝叶萎缩, 术后肝功能能否有效代偿等。对肝脏代偿功能的评估方法主要包括肝功能检查, Child-Pugh 分级, 是否存在活动性肝炎, 血清 HBV-DNA 水平, ICG R15 检查, 肝切除术后剩余肝脏体积和质量评估。近年来, 有研究者提出: 功能性剩余肝脏体积对预测术后肝衰竭的效能更优<sup>[66]</sup>。ICG R15 检查在亚洲被广泛应用于肝硬化病人肝切除术前的肝脏储备功能评估, 但临床上影响 ICG R15 检查的因素较多, 如门静脉阻塞、胆道梗阻和(或) Gilbert 综合征等, 因此, 需结合其他指标综合评估肝脏功能<sup>[67]</sup>。

多数肝内胆管癌具有沿胆管浸润生长的特点, 为达到 R<sub>0</sub> 切除常需扩大肝切除范围, 术后肝衰竭风险也随之升高。肝切除术后 20% 的术后肝衰竭和 13% 的围术期死亡与剩余肝脏体积不足相关<sup>[68]</sup>。对于无基础肝病者, 剩余肝脏体积 > 20% 通常可维持术后肝脏代偿功能, 但对于有肝病背景或肝功能受损者应保留更多肝实质, 以降低术后肝衰

竭风险,如对于术前脂肪肝病人,其剩余肝脏体积应 $>30\%$ ,而术前肝硬化病人其剩余肝脏体积则需要 $>40\%$ <sup>[69-70]</sup>。对于剩余肝脏体积不足或处于临界状态的病人,可通过门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)实现保留侧肝脏的代偿性增生,从而获得患侧肿瘤切除机会<sup>[71]</sup>。联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)在肝内胆管癌中的应用尚十分有限,但鉴于肝切除术仍然是该病可能获得根治的唯一手段,ALPPS仍是剩余肝脏体积不足病人的选择之一<sup>[72]</sup>。

**建议:(1)**肝切除术是肝内胆管癌的首选治疗方法,能否实现 $R_0$ 切除是有效性评估的前提(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。**(2)**术前需准确评估肿瘤与大血管、胆管及周围器官的解剖关系,结合肝功能检查,Child-Pugh 分级,ICG R15 检查和剩余肝脏体积以评估肝切除术安全性(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。**(3)**腹腔镜探查对于肿瘤转移高危病人具有应用价值(证据等级:低;建议等级:一般建议)。**(4)**对于预计剩余肝脏体积不足者可通过 PVE 或 ALPPS 等实现保留侧肝脏代偿性增生,从而获得肿瘤切除机会(证据等级:中;建议等级:一般建议)。**(5)**鼓励开展比较肝内胆管癌行开腹与腹腔镜肝切除术疗效的前瞻性研究。

**2.  $R_0$  切除:** $R_0$  切除可使部分肝内胆管癌病人获得长期生存,但 $R_0$  切除受肿瘤分期、肝功能以及手术经验和技术水平等因素影响。国际上各个医疗中心报道的 $R_0$  切除率差异较大( $50\% \sim 96\%$ )<sup>[73-75]</sup>。 $R_0$  切除定义的不同也是影响 $R_0$  切除率差异较大的重要因素。较多文献将肝内胆管癌的 $R_0$  切除定义为:完整切除影像学检查和术中探查发现的所有肿瘤结节,切缘经组织病理学检查证实为阴性,合并切除肝外直接侵犯器官或组织后切缘也为阴性,排除肝外远处转移和大血管侵犯<sup>[73, 76-77]</sup>。但这一定义可认为是对原发肿瘤的 $R_0$  切除,而淋巴结状态是否是定义 $R_0$  切除的因素尚缺乏临床研究。对于 N1 期病人,孤立性淋巴结转移被完整切除并且切缘阴性,是否应当归为 $R_0$  切除尚需进一步明确。Farges 等<sup>[73]</sup>的一项多中心研究结果显示:切缘阴性和切缘宽度仅与无淋巴结转移病人的预后相关。在 N1 期病人中, $R_1$  切除与预后并无显著相关性,但对于 N0 期病人, $R_1$  切除是导致生存较差的独立危险因素,这表明淋巴结状态对肝内胆管癌肝切除术预后具有显著影响<sup>[77-78]</sup>。

**建议:(1)**肝内胆管癌的 $R_0$  切除可定义为完整切除可发现的所有肿瘤结节,切缘经组织病理学检查证实为阴性,直接侵犯的器官或组织合并切除后切缘也为阴性,无肝外远处转移和大血管、胆管侵犯证据(证据等级:中;建议等级:一般建议)。**(2)**对于淋巴结转移也被完整切除且切缘也为阴性,是否归于 $R_0$  切除尚需进一步研究论证。

**3. 肝切除术的手术方式和切缘:**目前针对解剖性或非解剖性肝切除术治疗肝内胆管癌的有效性尚存争议。对 $R_0$  切除者,有研究结果显示:解剖性肝切除术的预后并不优于非解剖性肝切除术<sup>[79]</sup>。国内一项研究结果显示:上述两种手术方式治疗 I A 期或 III 期病人的预后相似,但解剖性肝切除术治疗 I B 期和 II 期无血管侵犯病人的疗效优于非解剖性肝切除术<sup>[80]</sup>。较多研究证实:肝切缘的宽度与远期预后呈正相关,切缘 $>1$  cm 病人预后较好<sup>[73]</sup>。但是,肝切除手术方式和切缘宽度的选择尚需综合考虑肿瘤位置、肿瘤体积、肝硬化程度及剩余肝脏体积等因素。

肝内胆管癌侵犯大血管较为常见,有研究结果显示:9%~14%的病人需联合行血管切除才能达到 $R_0$  切除<sup>[74, 76, 81]</sup>。Ali 等<sup>[82]</sup>的研究结果显示:约 12%的病人行大血管包括门静脉或下腔静脉联合切除,但联合切除并未增加围术期并发症发生率和病死率。一项纳入 1 087 例肝内胆管癌病人的国际多中心研究结果显示:11.8%的病人需行肝切除联合门静脉或下腔静脉切除和修复重建术,联合手术并未增加围术期病死率,术后远期生存情况与无血管侵犯的病人比较,差异无统计学意义<sup>[83]</sup>。上述研究结果提示:大血管侵犯并非肝内胆管癌肝切除术禁忌证,针对术前充分评估的病人可考虑行肝切除联合血管切除和重建术。

**建议:(1)**在保障 $R_0$  切除和手术安全性基础上,推荐 I B 期和 II 期无血管侵犯的肝内胆管癌行解剖性肝切除术(证据等级:中;建议等级:一般建议)。**(2)**在保障 $R_0$  切除和手术安全性的基础上,建议尽量保留 $>1$  cm 的肝切缘宽度(证据等级:中;建议等级:一般建议)。**(3)**在充分评估安全性的基础上,推荐侵犯大血管的肝内胆管癌行肝切除联合血管切除和重建术(证据等级:中;建议等级:一般建议)。

**4. 淋巴结清扫:**肝内胆管癌行肝切除术中,是否常规进行淋巴结清扫仍存在争议。目前已有的研究结果显示:术中进行淋巴结清扫的比例差异较



大(41%~98%)<sup>[84]</sup>。对于合并肝硬化的病人,有研究显示:合并肝硬化病人行淋巴结清扫后并发症发生率显著升高<sup>[85]</sup>。然而有更多的研究显示:淋巴结清扫可降低术后肿瘤复发风险<sup>[86-88]</sup>。而即使对于术中探查发现淋巴结正常而未进行清扫的病人,术后仍有 13% 可能出现淋巴结转移<sup>[89]</sup>。此外,根据淋巴结转移与否可确定 N 分期。基于上述研究结果,目前的多数研究者认为:术中应常规进行区域淋巴结清扫<sup>[52, 87, 89-93]</sup>。Bagante 等<sup>[94]</sup>的研究结果显示:组织病理学检查证实为 N0 期的病人中,淋巴结清扫数目>6 枚者预后较好,而在 N1 期病人中,淋巴结清扫数目对预后无显著影响。因此,第 8 版 AJCC/TNM 分期系统建议淋巴结清扫数目≥6 枚,以便于术后作出准确的肿瘤学分期。但更合理的淋巴结清扫数目仍需更多临床证据验证。

对于肝内胆管癌淋巴结清扫范围,尚有不同观点。较多研究者建议:常规清扫肝十二指肠韧带、肝总动脉和胰腺后方淋巴结<sup>[52, 95]</sup>。鉴于肝左外叶的淋巴引流通常经小网膜至胃小弯和贲门附近淋巴结,肝右后叶的淋巴引流至肝十二指肠韧带、门腔间隙和胰腺后淋巴结,有研究者建议:区域淋巴结清扫范围可根据肿瘤位置而不同,肝左外叶肝内胆管癌需清扫肝十二指肠韧带、小网膜至胃小弯和贲门附近淋巴结,肝右后叶肝内胆管癌应廓清肝十二指肠韧带、门静脉腔静脉间隙和胰腺后方淋巴结<sup>[95-96]</sup>。更大范围的淋巴结清扫是否有利于生存尚需进一步证实。

当前肝内胆管癌病人中,术中探查发现淋巴结正常而未进行清扫的占比较高,主要原因为术前和术中被诊断为肝细胞癌或其他肝脏肿瘤。多数外科医师按照肝细胞癌的治疗方式,针对影像学检查和术中探查未发现淋巴结异常的病人,不进行淋巴结清扫。因此,提高对肝内胆管癌淋巴结清扫重要性的认识和较准确的临床诊断是降低术中探查发现淋巴结正常而未进行清扫病人占比的关键。术中肿瘤组织和淋巴结组织的快速冷冻切片组织病理学检查有助于肝内胆管癌诊断和淋巴结状态确认。

**建议:(1)**目前多数研究倾向于对术前或术中诊断或怀疑为肝内胆管癌的病人行淋巴结清扫(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(2)淋巴结清扫范围可基于肿瘤部位,起源于肝左叶者清扫范围包括肝十二指肠韧带、小网膜至胃小弯和贲门附近淋巴结;起源于肝右叶者清扫范围包括肝十二指肠韧

带、门腔间隙和胰腺后方淋巴结(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(3)对肝内胆管癌诊断困难者建议术中快速冷冻切片组织病理学检查以降低 Nx 的概率(证据等级:低;建议等级:一般建议)。

5. 辅助治疗:肝内胆管癌行根治性切除术后 5 年复发率高达 50%~79%<sup>[74, 78, 81]</sup>。国际多中心研究结果显示:术后 24 个月内的复发通常为肝内复发(占比 83%),>24 个月的复发通常为远处转移(占比 61%)<sup>[97]</sup>。在复发病人中,肝内复发为 50%~60%,腹膜转移约为 20%,淋巴结转移为 20%~30%<sup>[92, 98-99]</sup>。尽管肝内胆管癌的辅助治疗备受关注,但目前的研究结果主要基于少量 III 期临床试验数据,且这类数据同时包括了胆囊癌、肝门部胆管癌、肝外胆管癌和肝内胆管癌病人。因此,目前尚缺乏大样本肝内胆管癌辅助治疗的临床试验结果。

(1)新辅助治疗:目前尚缺乏新辅助治疗对肝内胆管癌预后有益的前瞻性研究证据。一项回顾性研究结果显示:新辅助化疗可控制隐匿性转移,降低复发风险<sup>[100]</sup>。但有研究结果显示:与仅行手术切除比较,新辅助化疗有延长生存时间的趋势,但最终的结果差异无统计学意义<sup>[101]</sup>。

尽管与新辅助治疗的概念不同,但肝内胆管癌的降期治疗仍在此讨论。一项针对晚期胆管癌的研究结果显示:吉西他滨联合顺铂对 25% 的病人起到降期效果<sup>[102-104]</sup>。区域性治疗如采用<sup>90</sup>钇微球的经肝动脉放疗栓塞(transarterial radioembolization, TARE)、肝动脉灌注化疗、TACE 等对无法切除的肝内胆管癌病人或可提供生存受益。Rayar 等<sup>[105]</sup>的研究结果显示:45 例无法切除的肝内胆管癌接受<sup>90</sup>钇微球的 TARE 联合吉西他滨和铂类药物化疗,其中 10 例因肿瘤侵犯大血管或剩余肝脏体积不足无法手术,8 例肿瘤经降期后行根治性切除术并获得生存受益。肝动脉灌注化疗联合系统性化疗也可能达到降期效果。纪念斯隆-凯特琳癌症中心的研究结果显示:104 例无法切除的肝内胆管癌,经肝动脉灌注氟尿苷联合全身化疗,其中 8 例获得肿瘤降期并接受 R<sub>0</sub> 切除,中位生存时间为 37 个月<sup>[106]</sup>。

近年来靶向和免疫治疗在肝内胆管癌降期或转化治疗中的作用备受关注<sup>[107-108]</sup>。虽然临床上不乏成功病例,但靶向和免疫治疗应用于肝内胆管癌尚需更多临床研究证据验证。

(2)术后辅助治疗:一项纳入 6 700 例病人的荟萃分析结果显示,术后辅助性化疗或化疗联合放疗

可改善预后,主要获益对象为N1期或R<sub>1</sub>切除病人,而单纯放疗对预后无显著影响<sup>[104]</sup>。Reames等<sup>[109]</sup>的研究结果显示:术后应用吉西他滨化疗可延长复发、转移高风险病人(T2、T3、T4期和N1期)的术后生存时间。Schweitzer等<sup>[110]</sup>的研究结果显示:辅助化疗组与单纯手术切除组的总体生存时间分别为33.5个月和18.0个月。然而部分前瞻性研究的结果显示:辅助化疗并不减少复发和延长生存<sup>[111-112]</sup>。其中的一项Ⅲ期临床试验结果显示:术后6个月的吉西他滨联合奥沙利铂治疗并不能延长无瘤生存时间<sup>[111]</sup>。而另一项评价胆管癌术后辅助卡培他滨治疗的多中心随机对照Ⅲ期试验结果显示:在意向性治疗分析中卡培他滨单药组与对照组的中位生存时间比较,差异无统计学意义,但在遵循方案分析中两组中位生存时间分别为53个月和36个月( $P=0.028$ ),提示卡培他滨的辅助治疗价值<sup>[112]</sup>。

目前也有术后放疗对高复发风险如R<sub>1</sub>切除、大血管侵犯和N1期病人有效的报道<sup>[113-114]</sup>。一项队列研究结果显示:辅助性调强适形放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)可延长大血管侵犯病人的生存时间<sup>[113]</sup>。但目前还缺乏大样本随机对照试验证据。

TACE也被用于肝内胆管癌术后辅助治疗。国内一项研究结果显示:应用列线图将病人分为复发的高、中和低危3个亚群,TACE仅对高危亚群病人具有降低复发率的作用<sup>[58]</sup>。

HBV和HCV感染是肝内胆管癌的重要危险因素,尤其在亚洲地区,HBV感染在肝内胆管癌病人中更为普遍。海军军医大学东方肝胆外科医院一项队列研究结果显示:约9.5%合并HBV感染的肝内胆管癌病人行肝切除术后,发生病毒再激活,且与肿瘤高复发率及病人低生存率显著相关<sup>[115]</sup>。术前应用核苷类药物抗病毒治疗可显著降低病毒再激活发生率,而术前和术后抗病毒治疗可降低总体和肿瘤特异性病死率,抗病毒的疗效主要体现在胆管型肝内胆管癌病人中<sup>[115]</sup>。

**建议:(1)新辅助治疗对肝内胆管癌预后是否有益证据尚不充分。吉西他滨联合顺铂、经肝动脉的区域性治疗或两者联合可使部分肝内胆管癌获得降期(证据等级:低;建议等级:一般建议)。(2)卡培他滨可用于肝内胆管癌根治性切除术后辅助治疗(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。(3)术后辅助性放化疗可用于R<sub>1</sub>切除、N1期或有大血管侵犯病人(证据等级:低;建议等级:一般建议)。(4)鼓励**

**开展肝内胆管癌新辅助、辅助或降期治疗研究,尤其是靶向联合免疫治疗,以及靶向或免疫治疗联合其他治疗的研究。**

6. 术后复发治疗:一项国际多中心大样本回顾性研究结果显示:肝内胆管癌复发病人行肝切除术的中位生存时间(26.1个月)显著优于行TACE(9.6个月)或化疗(16.8个月),但>50%病人行肝切除术后11.5个月内肿瘤复发<sup>[116]</sup>。国内一项研究结果显示:72例肝内胆管癌复发病人行肝切除术,术后中位生存时间为45.1个月,显著高于选择非手术治疗的病人<sup>[93]</sup>。该研究以有无肝硬化、复发肿瘤长径是否>3 cm、复发肿瘤为单发或多发、以及复发时间是否≤1年4项指标建立评分系统,可较好区分复发病人行肝切除术的预后,评分越低者预后越好<sup>[93]</sup>。由于受到肝内胆管癌侵袭转移范围广和剩余肝脏体积不足等因素限制,肝内胆管癌复发病人行肝切除术的应用仅能局限于少数病人。区域性治疗如TACE、TARE、肝动脉灌注等也可应用于复发肝内胆管癌的治疗<sup>[117-118]</sup>。具体参见本共识第八部分内容。多学科治疗包括区域性治疗如TACE、TARE、肝动脉灌注等,局部治疗如消融和放疗,以及系统性治疗如化疗、靶向治疗和免疫治疗等是当前绝大多数复发性肝内胆管癌病人的主要治疗手段。

**建议:(1)在充分术前评估的基础上,肝切除术可作为复发性肝内胆管癌病人的主要治疗方法(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(2)对缺乏行肝切除术适应证的病人,以系统性化疗、区域性治疗、免疫治疗和靶向治疗为主的多学科治疗可望延长生存时间(证据等级:中;建议等级:一般建议)。**

## 六、肝内胆管癌行肝移植

由于目前对肝内胆管癌行肝移植治疗尚存争议,并且缺乏相应的手术适应证,因此,肝移植尚未被推荐为肝内胆管癌的常规治疗。肝内胆管癌常在疾病早期发生远处转移,严重影响移植后远期生存,因此西方多数医疗中心对肝内胆管癌行肝移植治疗持保守态度。然而,近期有研究结果显示:对于肿瘤体积较小且单发的肝内胆管癌,肝移植可能获得较理想的术后生存,术后3年生存率为50%~65%,辅助治疗或新辅助治疗或可进一步延长生存时间<sup>[119-123]</sup>。也有研究者认为:肝移植对于分化较好的肝内胆管癌预后良好,而对于中分化或低分化的肝内胆管癌,术后复发率较高,远期生存较差<sup>[124]</sup>。目前,肝移植对肝内胆管癌的确切疗效和手术适应



证尚需更多证据验证,同时需鉴别不同个体肝内胆管癌的侵袭性和合理衡量医疗成本。此外,对肝移植术前新辅助治疗的价值尚需进一步研究。

**建议:(1)**目前尚不建议将肝移植作为肝内胆管癌的常规治疗(证据等级:低;建议等级:一般建议)。**(2)**对于较早期肝内胆管癌,鼓励开展比较肝切除术与肝移植的回顾性和前瞻性临床研究。

#### 七、肝内胆管癌的消融治疗

经皮 RFA 和经皮微波消融等已应用于初发或复发肝内胆管癌的治疗。一项研究结果显示:消融治疗对于肿瘤长径 $<5$  cm,肿瘤数目 $<3$  个的肝内胆管癌具有良好疗效,消融治疗后达到技术有效性(影像学检查显示肿瘤完全消融, $\geq 1$  个月无肿瘤局部进展)的病人占比为 80%~100%<sup>[125]</sup>。目前,多数研究结果显示:消融治疗后局部肿瘤进展率相对较高,其中一项荟萃分析报道的局部肿瘤进展率为 21%<sup>[126]</sup>。Amini 等<sup>[127]</sup>对 1 232 例肝内胆管癌病人进行回顾性分析,其研究结果显示:仅 64 例单一接受消融治疗,中位生存时间为 20 个月,病人预后差于行肝切除术病人,但优于单一接受放疗的病人。Giorgio 等<sup>[128]</sup>的研究结果显示:与其他非手术治疗比较,消融治疗可能具有生存优势。一项荟萃分析的研究结果显示:消融治疗后的 1、3、5 年生存率分别为 82%、47%、24%<sup>[125]</sup>。而 Takahashi 等<sup>[129]</sup>的研究结果显示:消融治疗后病人总体生存时间为 23.6 个月,1、3、5 年生存率分别为 95%、40%、32%,中位无病生存时间为 8.2 个月。Kolarich 等<sup>[130]</sup>分析 2004—2015 年美国国家癌症数据库(NCDB)登记的所有肝内胆管癌病例,其研究结果显示:对于第 7 版 AJCC/TNM 分期系统定义的 I 期病人,接受经皮 RFA 治疗者的生存时间较其他未接受局部治疗者显著延长(2.1 年比 0.7 年),但经皮 RFA 对更晚期肝内胆管癌病人没有生存获益。

但是,接受消融治疗的病人,尤其是初次发病者多数缺乏肝内胆管癌的组织病理学诊断,并且无法进行淋巴结清扫,后者会影响肝内胆管癌治疗的根治性。由于消融治疗的技术特点,其对于肿瘤长径 $>5$  cm 或靠近血管、胆道和肝包膜的肿瘤治疗效果欠佳。此外,目前尚缺乏在同一研究中比较消融治疗与肝切除术治疗的预后、比较多种消融方法的预后,以及辅助治疗的研究。

**建议:(1)**对可切除性肝内胆管癌尚不建议行消融治疗(证据等级:中;建议等级:强烈建议)。**(2)**对临床诊断为肝内胆管癌,肿瘤长径 $<5$  cm,肿瘤数

目 $<3$  个,不适合行肝切除术的病人,优先推荐消融治疗(证据等级:中;建议等级:强烈建议)。**(3)**鼓励开展肝切除术与消融治疗疗效比较研究,以及预防局部肿瘤复发进展的多学科治疗研究。

#### 八、肝内胆管癌的系统性和区域性治疗

对于不可切除或选择行消融治疗的中晚期肝内胆管癌,既往虽有系统性治疗有效的报道,但缺乏前瞻性临床研究证据。近期虽有数项随机对照试验结果可提供治疗参考,但由于入组病人包含其他类型胆道肿瘤,难以体现系统性治疗对肝内胆管癌的独立作用。

一项荟萃分析总结 1985 年至 2006 年 104 个试验中近 3 000 例胆管癌病人,其研究结果显示:吉西他滨和铂类药物具有治疗价值<sup>[131]</sup>。一项针对晚期胆管癌病人的 II ~ III 期随机对照试验结果显示:吉西他滨联合顺铂与吉西他滨组单药的总体生存时间分别为 11.7 个月和 8.1 个月,无进展生存时间分别为 8.0 个月和 5.0 个月<sup>[102]</sup>。该试验纳入肝内肝外胆管癌、胆囊癌和壶腹周围癌,提示吉西他滨联合顺铂可能对晚期肝内胆管癌有效<sup>[102]</sup>。其他 II 期临床试验结果也显示:基于吉西他滨或基于 5-氟尿嘧啶的联合用药对胆管癌有效<sup>[132]</sup>。近期一项多中心随机对照试验结果显示:卡培他滨对晚期肝内胆管癌可能也有一定的治疗作用<sup>[133]</sup>。

近年来肝内胆管癌的靶向和免疫治疗成为研究热点。肝内胆管癌存在 IDH1 基因突变,为基于表皮生长因子受体途径的抗血管生成治疗提供了依据<sup>[134-135]</sup>。一项 III 期临床试验结果显示:单独化疗组晚期胆管癌病人可获得 3.0 个月的无进展生存时间,而化疗联合厄洛替尼组则为 5.9 个月<sup>[136]</sup>。IDH1 抑制剂 Ivosidenib 对化疗后进展的晚期胆管癌,相比安慰剂能显著延长无进展生存时间(2.7 个月比 1.4 个月)和总体生存时间(10.8 个月比 6.0 个月)<sup>[137]</sup>。对于 BRAF-V600E 突变的晚期胆管癌,MEK 和 BRAF 抑制剂曲美替尼联合达拉非尼,客观缓解率为 41%,中位无进展生存时间为 7.2 个月,中位总体生存时间为 11.3 个月<sup>[138]</sup>。此外,15%~20% 的胆管癌存在 FGFR2 突变<sup>[139]</sup>。近期针对 FGFR2 受体抑制剂的研究获得重要进展,包括非选择性抑制剂如 Pazopanib 和 Trametinib 等,以及选择性抑制剂如 Infigratinib、Eerdafitinib、TAS-120 和 Debio 1347 等<sup>[140-142]</sup>。FGFR2 抑制剂 Pemigatinib 对化疗失败晚期胆管癌的治疗显示出良好效果,对 FGFR2 基因融合/重排病人的客观缓解率为 35.5%,疾病控

制率为 82%, 成为首个被美国食品药品监督管理局批准用于治疗胆管癌的靶向药物<sup>[143]</sup>。

对于免疫检查点抑制剂, 程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抗体单药对 MSI-H/dMMR 或 TMB-H (TMB>10) 胆管癌病人能取得较好和较持久的疗效<sup>[144]</sup>。Keynote-158 研究结果显示: Pembrolizumab 的客观缓解率为 40.9%, 病人中位无进展生存时间和总体生存时间分别为 4.2 个月和 24.3 个月, 而 Nivolumab 也有类似效果<sup>[145]</sup>。目前更多的研究集中于靶向药物联合免疫检查点抑制剂或其他全身和(或)局部治疗, 如 Nivolumab 联合吉西他滨和顺铂能取得 37% 的客观缓解率, 病人中位无进展生存时间和总体生存时间分别为 4.2 个月和 15.4 个月<sup>[146]</sup>。靶向和免疫治疗已成为目前肝内胆管癌新辅助和转化治疗的新希望, 但尚缺乏大样本前瞻性研究结果。

区域性治疗如 TACE、TARE、肝动脉灌注等也被应用于晚期肝内胆管癌治疗。研究结果显示: TACE 或载药微球栓塞、栓塞化疗联合化疗可为病人获得的中位总生存时间为 9~30 个月<sup>[147-148]</sup>。TARE 的中位生存时间为 9~22 个月<sup>[149-150]</sup>。对于局限于肝脏但无法手术切除或行消融治疗的肝内胆管癌, 区域性治疗仍是较常采用的治疗方法, 但尚缺乏前瞻性临床试验证据。

**建议:** (1) 吉西他滨联合铂类药物用于不能切除的晚期肝内胆管癌治疗 (证据等级: 中; 建议等级: 一般建议)。(2) Pemigatinib、Ivosidenib 以及曲美替尼联合达拉非尼可用于晚期肝内胆管癌治疗 (证据等级: 高; 建议等级: 强烈建议)。(3) 靶向药物联合 PD-1 抗体可以提高疗效。(4) TACE、TARE、肝动脉灌注等对于局限于肝脏但无法手术切除或行消融治疗的肝内胆管癌具有治疗作用 (证据等级: 低; 建议等级: 一般建议)。(5) 鼓励开展靶向药物联合免疫检查点抑制剂, 联合系统性化疗或区域性治疗的随机对照试验。

肝内胆管癌是原发性肝癌中恶性程度较高, 治疗较困难, 预后较差的一种类型。目前, 仅肝切除术对可切除肝内胆管癌病人具有明确延长生存时间作用。早期诊断、R<sub>0</sub> 切除、术中常规进行淋巴结清扫、术后有效的辅助治疗以及复发后的多学科治疗, 可能改善肝内胆管癌病人外科治疗的总体预后。对无法手术切除的肝内胆管癌, 多学科治疗可能实现肿瘤降期并获得手术切除机会。肝内胆管癌的筛查和早期发现, 对肿瘤发生、发展相关信号通路的

研究, 对化疗、放疗和区域性治疗疗效的科学评价和对靶向药物的研发, 以及对肿瘤复发防治的进步, 可能使肝内胆管癌病人的总体生存得到显著改善。

#### 《肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020 版)》编审委员会成员名单(按姓氏汉语拼音排序)

蔡建强 陈规划 陈敏山 陈倩 陈孝平 程张军  
李智宇 刘景丰 刘玉村 陆荫英 钱国军 全志伟  
沈锋 王健东 王捷 王葵 王鲁 王文涛  
王征 夏勇 肖永胜 谢晓燕 徐泱 严律南  
于晓玲 张必翔 张德智 张琪 张万广 张伟  
周俭

执笔: 王葵 夏勇 程张军

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Kelley RK, Bridgewater J, Gores GJ, et al. Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2020,72(2):353-363. DOI:10.1016/j.jhep.2019.10.009.
- [2] Sirica AE, Gores GJ, Groopman JD, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: continuing challenges and translational advances[J]. Hepatology, 2019, 69(4): 1803-1815. DOI:10.1002/hep.30289.
- [3] Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, et al. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer, 2016, 122(9): 1349-1369. DOI:10.1002/cncr.29692.
- [4] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1268-1289. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.021.
- [5] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 364-377. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.020.
- [6] Zhang H, Yang T, Wu M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management[J]. Cancer Lett, 2016, 379(2): 198-205. DOI:10.1016/j.canlet.2015.09.008.
- [7] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7652): 1049-1051. DOI:10.1136/bmj.39493.646875.AE.
- [8] Chen G, Yu H, Wang Y, et al. A novel nomogram for the prediction of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with intrahepatic lithiasis complicated by imagiologically diagnosed mass[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 847-856. DOI:10.2147/CMAR.S157506.
- [9] Lu H, Yang H, Wu L, et al. A novel prognostic model for diagnosing atypical bile duct hyperplasia in patients with intrahepatic lithiasis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (17):e15364. DOI:10.1097/MD.000000000015364.
- [10] Tao LY, He XD, Qu Q, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China[J]. Liver Int, 2010, 30(2): 215-221. DOI: 10.1111/



- j.1478-3231.2009.02149.x.
- [11] Li M, Li J, Li P, et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(10):1561-1568. DOI:10.1111/j.1440-1746.2012.07207.x.
- [12] Li H, Hu B, Zhou ZQ, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 161. DOI: 10.1186/s12957-015-0583-9.
- [13] Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 970-979; quiz e15-16. DOI:10.1053/j.gastro.2013.12.030.
- [14] Dyson JK, Beuers U, Jones D, et al. Primary sclerosing cholangitis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2547-2559. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3.
- [15] Backen AC, Lopes A, Wasan H, et al. Circulating biomarkers during treatment in patients with advanced biliary tract cancer receiving cediranib in the UK ABC-03 trial[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(1): 27-35. DOI: 10.1038/s41416-018-0132-8.
- [16] Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(13): 1930-1933. DOI:10.3748/wjg.v13.i13.1930.
- [17] Poomphakwae K, Promthet S, Kamsa-Ard S, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Thailand: a nested case-control study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10(2): 251-258.
- [18] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2168-2179. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0.
- [19] Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 69-76. DOI:10.1016/j.jhep.2012.02.022.
- [20] Kubo S, Kinoshita M, Takemura S, et al. Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(11): 809-817. DOI:10.1002/jhbp.137.
- [21] Qiu Y, He J, Chen X, et al. The diagnostic value of five serum tumor markers for patients with cholangiocarcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480: 186-192. DOI:10.1016/j.cca.2018.02.008.
- [22] Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v28-v37. DOI: 10.1093/annonc/mdw324.
- [23] Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10(4): 288-291. DOI: 10.1007/s00534-002-0732-8.
- [24] 李昊昱. 肝内胆管癌常见分型方法及诊治回顾[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(5): 1123-1128. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.035.
- [25] 董辉, 丛文玲, 朱忠政, 等. 肝细胞癌与肝内胆管癌的免疫组化诊断[J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(9): 702-705. DOI: 10.3321/j.issn:0253-3766.2008.09.015.
- [26] Krasinskas AM. Cholangiocarcinoma[J]. *Surg Pathol Clin*, 2018, 11(2): 403-429. DOI: 10.1016/j.path.2018.02.005.
- [27] Liao JY, Tsai JH, Yuan RH, et al. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(8): 1163-1173. DOI: 10.1038/modpathol.2013.241.
- [28] Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors[J]. *Cancer*, 2000, 88(12): 2887. DOI: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12<2887::aid-cncr32>3.0.co; 2-f.
- [29] Fléjou JF. WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition[J]. *Ann Pathol*, 2011, 31(5 Suppl): S27-S31. DOI: 10.1016/j.annpat.2011.08.001.
- [30] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(11): 865-872. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2015.11.03.
- [31] 丛文铭. 肝胆肿瘤外科病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [32] Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection[J]. *World J Surg*, 2009, 33(6): 1247-1254. DOI: 10.1007/s00268-009-9970-0.
- [33] Wang Q, Li J, Lei Z, et al. Prognosis of intrahepatic cholangiocarcinomas with HBV Infection is better than those with hepatolithiasis after R0 liver resection: a propensity score matching analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(6): 1579-1587. DOI: 10.1245/s10434-016-5751-9.
- [34] Orimo T, Kamiyama T, Mitsuhashi T, et al. Impact of tumor localization on the outcomes of surgery for an intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(11): 1206-1215. DOI: 10.1007/s00535-018-1469-8.
- [35] Van Haele M, Roskams T. Hepatic progenitor cells: an update[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(2): 409-420. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.01.011.
- [36] Kudo M, Kitano M, Sakurai T, et al. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, nationwide follow-up survey and clinical practice guidelines: the outstanding achievements of the liver cancer study group of Japan[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(6): 765-770. DOI: 10.1159/000439101.
- [37] 李增山, 李青. 2010年版消化系统肿瘤 WHO 分类解读[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(5): 351-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.05.019.
- [38] Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(4): 829-840. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.001.
- [39] Rhee H, Ko JE, Chung T, et al. Transcriptomic and histopathological analysis of cholangiolocellular differentiation trait in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 113-124. DOI: 10.1111/liv.13492.
- [40] Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1427-1434. DOI: 10.1002/hep.26890.
- [41] Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH-mutant molecular profiles[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2780-2794. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.033.
- [42] Shinojima Y, Toma Y, Terui T. Sweet syndrome associated with intrahepatic cholangiocarcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155

- (5):1103-1104. DOI:10.1111/j.1365-2133.2006.07521.x.
- [43] He C, Zhang Y, Song Y, et al. Preoperative CEA levels are supplementary to CA19-9 levels in predicting prognosis in patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2018, 9(17): 3117-3128. DOI: 10.7150/jca.25339.
- [44] Yoo T, Park SJ, Han SS, et al. Postoperative CA19-9 change as a useful predictor of intrahepatic cholangiocarcinoma survival following liver resection[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015:298985. DOI:10.1155/2015/298985.
- [45] Xu HX, Chen LD, Liu LN, et al. Contrast-enhanced ultrasound of intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation with pathological examination[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1016):1029-1037. DOI:10.1259/bjr/21653786.
- [46] Valls C, Gumà A, Puig I, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation[J]. *Abdom Imaging*, 2000, 25(5):490-496. DOI:10.1007/s002610000079.
- [47] Kim SJ, Lee JM, Han JK, et al. Peripheral mass-forming cholangiocarcinoma in cirrhotic liver[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(6): 1428-1434. DOI: 10.2214/AJR.07.2484.
- [48] Fattach HE, Dohan A, Guerrache Y, et al. Intrahepatic and hilar mass-forming cholangiocarcinoma: qualitative and quantitative evaluation with diffusion-weighted MR imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(8): 1444-1451. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.05.003.
- [49] Jiang L, Tan H, Panje CM, et al. Role of 18F-FDG PET/CT imaging in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(1): 1-7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000998.
- [50] Chong YS, Kim YK, Lee MW, et al. Differentiating mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma from atypical hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(8): 766-773. DOI: 10.1016/j.crad.2012.01.004.
- [51] Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(1):57-65. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002.
- [52] Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8):669-680. DOI:10.1111/hpb.12441.
- [53] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474. DOI:10.1245/s10434-010-0985-4.
- [54] Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, et al. A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables[J]. *Cancer*, 2001, 92(9): 2374-2383. DOI: 10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2374::aid-cnrc1585>3.0.co;2-l.
- [55] Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(1): 14-22. DOI: 10.1245/s10434-008-0180-z.
- [56] Wang Y, Li J, Xia Y, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9):1188-1195. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.5984.
- [57] Hyder O, Marques H, Pulitano C, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience [J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(5): 432-438. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.5168.
- [58] Li J, Wang Q, Lei Z, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization following liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma based on survival risk stratification[J]. *Oncologist*, 2015, 20(6): 640-647. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0470.
- [59] Wright GP, Perkins S, Jones H, et al. Surgical resection does not improve survival in multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of surgical resection with intra-arterial therapies[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(1):83-90. DOI:10.1245/s10434-017-6110-1.
- [60] Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, et al. Is hepatic resection for large or multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma justified? Results from a multi-Institutional collaboration[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(7): 2218-2225. DOI:10.1245/s10434-014-4223-3.
- [61] Bergeat D, Sulpice L, Rayar M, et al. Extended liver resections for intrahepatic cholangiocarcinoma: friend or foe? [J]. *Surgery*, 2015, 157(4): 656-665. DOI: 10.1016/j.surg.2014.11.011.
- [62] Bagante F, Spolverato G, Weiss M, et al. Defining long-term survivors following resection of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(11): 1888-1897. DOI:10.1007/s11605-017-3550-7.
- [63] Tian Y, Liu L, Yeolkar NV, et al. Diagnostic role of staging laparoscopy in a subset of biliary cancers: a meta-analysis [J]. *ANZ J Surg*, 2017, 87(1/2): 22-27. DOI: 10.1111/ans.13762.
- [64] Ratti F, Cipriani F, Ariotti R, et al. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection with associated lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-based case-matched analysis from a single institution[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(5): 1999-2010. DOI:10.1007/s00464-015-4430-4.
- [65] Lee W, Park JH, Kim JY, et al. Comparison of perioperative and oncologic outcomes between open and laparoscopic liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(11): 4835-4840. DOI: 10.1007/s00464-016-4817-x.
- [66] Asenbaum U, Kaczirek K, Ba-Ssalamah A, et al. Post-hepatectomy liver failure after major hepatic surgery: not only size matters[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(11): 4748-4756. DOI:10.1007/s00330-018-5487-y.
- [67] Fan ST. Liver functional reserve estimation: state of the art and relevance for local treatments: the Eastern perspective[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4): 380-384. DOI:10.1007/s00534-009-0229-9.
- [68] Abdalla EK. Resection of colorectal liver metastases[J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(3): 416-419. DOI: 10.1007/s11605-011-1429-6.
- [69] Chakedis J, Squires MH, Beal EW, et al. Update on current problems in colorectal liver metastasis[J]. *Curr Probl Surg*, 2017, 54(11):554-602. DOI:10.1067/j.cpsurg.2017.10.002.
- [70] Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(8):2493-2500. DOI: 10.1245/s10434-012-2864-7.
- [71] Cieslak KP, Huisman F, Bais T, et al. Future remnant liver function as predictive factor for the hypertrophy



- response after portal vein embolization[J]. *Surgery*, 2017, 162(1):37-47. DOI:10.1016/j.surg.2016.12.031.
- [72] Schadde E, Schnitzbauer AA, Tschuor C, et al. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9):3109-3120. DOI:10.1245/s10434-014-4213-5.
- [73] Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(5): 824-830. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318236c21d.
- [74] Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes[J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 193(4): 384-391. DOI:10.1016/s1072-7515(01)01016-x.
- [75] Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, et al. Clinical impact of the surgical margin status in hepatectomy for solitary mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma without lymph node metastases[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(2):160-165. DOI:10.1002/jso.20792.
- [76] Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, et al. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome[J]. *Surgery*, 2008, 143(3):366-374. DOI:10.1016/j.surg.2007.10.010.
- [77] Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The impact of surgical margin status on long-term outcome after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(12): 4020-4028. DOI: 10.1245/s10434-015-4472-9.
- [78] Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(10):2787-2794. DOI:10.1245/s10434-008-0081-1.
- [79] Hwang S, Lee YJ, Song GW, et al. Prognostic impact of tumor growth type on 7th AJCC staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience of 659 Cases[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(7): 1291-1304. DOI:10.1007/s11605-015-2803-6.
- [80] Si A, Li J, Yang Z, et al. Impact of anatomical versus non-anatomical liver resection on short- and long-term outcomes for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(6): 1841-1850. DOI:10.1245/s10434-019-07260-8.
- [81] Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(1): 84-96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318176c4d3.
- [82] Ali SM, Clark CJ, Zaydfudim VM, et al. Role of major vascular resection in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(6): 2023-2028. DOI:10.1245/s10434-012-2808-2.
- [83] Reames BN, Ejaz A, Koerkamp BG, et al. Impact of major vascular resection on outcomes and survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(2): 133-139. DOI:10.1002/jso.24633.
- [84] Lendoire JC, Gil L, Imventarza O. Intrahepatic cholangiocarcinoma surgery: the impact of lymphadenectomy[J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(5): 53. DOI: 10.21037/cco. 2018.07.02.
- [85] Bagante F, Spolverato G, Weiss M, et al. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: impact of lymphadenectomy on peri-operative outcomes[J]. *World J Surg*, 2018, 42(8): 2551-2560. DOI: 10.1007/s00268-017-4453-1.
- [86] Nakagawa T, Kamiyama T, Kurauchi N, et al. Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2005, 29(6):728-733. DOI:10.1007/s00268-005-7761-9.
- [87] Kim DH, Choi DW, Choi SH, et al. Is there a role for systematic hepatic pedicle lymphadenectomy in intrahepatic cholangiocarcinoma? A review of 17 years of experience in a tertiary institution[J]. *Surgery*, 2015, 157(4):666-675. DOI:10.1016/j.surg.2014.11.006.
- [88] Li DY, Zhang HB, Yang N, et al. Routine lymph node dissection may be not suitable for all intrahepatic cholangiocarcinoma patients: results of a monocentric series[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(47): 9084-9091. DOI:10.3748/wjg.v19.i47.9084.
- [89] de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23): 3140-3145. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6519.
- [90] Maithel SK, Gamblin TC, Kamel I, et al. Multidisciplinary approaches to intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer*, 2013, 119(22):3929-3942. DOI:10.1002/cncr.28312.
- [91] Bagante F, Gani F, Spolverato G, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognosis of patients who did not undergo lymphadenectomy[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(6): 1031-1040. e1-4. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg. 2015.09.012.
- [92] Choi SB, Kim KS, Choi JY, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(11): 3048-3056. DOI: 10.1245/s10434-009-0631-1.
- [93] Si A, Li J, Xing X, et al. Effectiveness of repeat hepatic resection for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with long-term outcomes[J]. *Surgery*, 2017, 161(4):897-908. DOI:10.1016/j.surg.2016.10.024.
- [94] Bagante F, Spolverato G, Weiss M, et al. Assessment of the lymph node status in patients undergoing liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: the new eighth edition AJCC staging system[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(1):52-59. DOI:10.1007/s11605-017-3426-x.
- [95] 陆巍, 汤朝晖, 全志伟. 肝内胆管癌淋巴结清扫相关问题的探讨[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(4):247-252. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.04.002.
- [96] Okami J, Dono K, Sakon M, et al. Patterns of regional lymph node involvement in intrahepatic cholangiocarcinoma of the left lobe[J]. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(7):850-856. DOI:10.1007/s11605-003-0029-5.
- [97] Doussot A, Gonen M, Wiggers JK, et al. Recurrence patterns and disease-free survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: preoperative and post-operative prognostic models[J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 223(3):493-505.e2. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.05.019.

- [98] Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surgery*, 2013, 153(6): 811-818. DOI: 10.1016/j.surg.2012.12.005.
- [99] Yamamoto M, Takasaki K, Otsubo T, et al. Recurrence after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8(2): 154-157. DOI: 10.1007/s005340170039.
- [100] Buettner S, van Vugt JL, IJzermans JN, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1131-1142. DOI: 10.2147/OTT.S93629.
- [101] Buettner S, Koerkamp BG, Ejaz A, et al. The effect of preoperative chemotherapy treatment in surgically treated intrahepatic cholangiocarcinoma patients—a multi-institutional analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(3): 312-318. DOI: 10.1002/jso.24524.
- [102] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14): 1273-1281. DOI: 10.1056/NEJMoa0908721.
- [103] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1): 318-324. DOI: 10.1245/s10434-012-2312-8.
- [104] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer patients treated with gemcitabine plus cisplatin combination therapy followed by radical surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3): S1093-1099. DOI: 10.1245/s10434-015-4768-9.
- [105] Rayar M, Sulpice L, Edeline J, et al. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9): 3102-3108. DOI: 10.1245/s10434-014-4365-3.
- [106] Konstantinidis IT, Groot Koerkamp B, Do RK, et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone[J]. *Cancer*, 2016, 122(5): 758-765. DOI: 10.1002/cncr.29824.
- [107] Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1234-1243. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30321-1.
- [108] Yang T, Liang L, Wang MD, et al. FGFR inhibitors for advanced cholangiocarcinoma[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 610-612. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30152-2.
- [109] Reames BN, Bagante F, Ejaz A, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(10): 901-909. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.06.008.
- [110] Schweitzer N, Weber T, Kirstein MM, et al. The effect of adjuvant chemotherapy in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a matched pair analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(7): 1347-1355. DOI: 10.1007/s00432-017-2392-8.
- [111] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8): 658-667. DOI: 10.1200/JCO.18.00050.
- [112] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 663-673. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
- [113] Jia AY, Wu JX, Zhao YT, et al. Intensity-modulated radiotherapy following null-margin resection is associated with improved survival in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(2): 126-133. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.102.
- [114] Song S, Kim K, Chie EK, et al. Locoregional recurrence after curative intent resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: implications for adjuvant radiotherapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(10): 825-829. DOI: 10.1007/s12094-015-1312-0.
- [115] Lei Z, Xia Y, Si A, et al. Antiviral therapy improves survival in patients with HBV infection and intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing liver resection[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 655-662. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.015.
- [116] Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, et al. Management and outcomes of patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(1): 235-243. DOI: 10.1245/s10434-015-4642-9.
- [117] Goerg F, Zimmermann M, Bruners P, et al. Chemoembolization with degradable starch microspheres for treatment of patients with primary or recurrent unresectable, locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42(12): 1709-1717. DOI: 10.1007/s00270-019-02344-0.
- [118] Mondaca S, Yarmohammadi H, Kemeny NE. Regional chemotherapy for biliary tract tumors and hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(4): 717-729. DOI: 10.1016/j.soc.2019.06.008.
- [119] Facciuto ME, Singh MK, Lubezky N, et al. Tumors with intrahepatic bile duct differentiation in cirrhosis: implications on outcomes after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2015, 99(1): 151-157. DOI: 10.1097/TP.000000000000286.
- [120] Hashimoto K, Miller CM. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(2): 138-143. DOI: 10.1002/jhbp.159.
- [121] Fu BS, Zhang T, Li H, et al. The role of liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience[J]. *Eur Surg Res*, 2011, 47(4): 218-221. DOI: 10.1159/000332827.
- [122] Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Lang H, et al. Liver transplantation as a primary indication for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(9): 3194-3195. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.08.053.
- [123] Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(6): 683-689. DOI: 10.1001/archsurg.2011.116.



- [124] Takahashi K, Obeid J, Burmeister CS, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in the liver explant after liver transplantation: histological differentiation and prognosis [J]. *Ann Transplant*, 2016, 21: 208-215. DOI: 10.12659/aot.895936.
- [125] Zhang K, Yu J, Yu X, et al. Clinical and survival outcomes of percutaneous microwave ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(3): 292-297. DOI: 10.1080/02656736.2017.1327678.
- [126] Han K, Ko HK, Kim KW, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(7): 943-948. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.02.024.
- [127] Amini N, Ejaz A, Spolverato G, et al. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(2): 163-170. DOI: 10.1002/jso.23605.
- [128] Giorgio A, Gatti P, Matteucci P, et al. Ablative therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(3): 192-194. DOI: 10.21037/hbsn.2018.02.06.
- [129] Takahashi EA, Kinsman KA, Schmit GD, et al. Thermal ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, efficacy, and factors affecting local tumor progression [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(12): 3487-3492. DOI: 10.1007/s00261-018-1656-3.
- [130] Kolarich AR, Shah JL, George TJ, et al. Non-surgical management of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States, 2004 - 2015: an NCCDB analysis [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(3): 536-545. DOI: 10.21037/jgo.2018.02.04.
- [131] Eckel F, Schmid RM. Emerging drugs for biliary cancer [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2007, 12(4): 571-589. DOI: 10.1517/14728214.12.4.571.
- [132] Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers [J]. *Oncologist*, 2008, 13(4): 415-423. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0252.
- [133] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 663-673. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
- [134] Hezel AF, Deshpande V, Zhu AX. Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(21): 3531-3540. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4787.
- [135] Subbiah IM, Subbiah V, Tsimberidou AM, et al. Targeted therapy of advanced gallbladder cancer and cholangiocarcinoma with aggressive biology: eliciting early response signals from phase 1 trials [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(1): 156-165. DOI: 10.18632/oncotarget.832.
- [136] Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 181-188. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70301-1.
- [137] Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: ready for "prime time" in biliary tract cancer [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 170-185. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.007.
- [138] Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 796-807. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
- [139] Li F, Peiris MN, Donoghue DJ. Functions of FGFR2 corrupted by translocations in intrahepatic cholangio-carcinoma [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 52: 56-67. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.005.
- [140] Shroff RT, Yarchoan M, O'Connor A, et al. The oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor pazopanib in combination with the MEK inhibitor trametinib in advanced cholangiocarcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(11): 1402-1407. DOI: 10.1038/bjc.2017.119.
- [141] Javle M, Lowery M, Shroff RT, et al. Phase II Study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3): 276-282. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.5009.
- [142] Goyal L, Shi L, Liu LY, et al. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(8): 1064-1079. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0182.
- [143] Fostea RM, Fontana E, Torga G, et al. Recent progress in the systemic treatment of advanced/metastatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2599. DOI: 10.3390/cancers12092599.
- [144] Liu X, Yao J, Song L, et al. Local and abscopal responses in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with low TMB, MSS, pMMR and negative PD-L1 expression following combined therapy of SBRT with PD-1 blockade [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 204. DOI: 10.1186/s40425-019-0692-z.
- [145] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105.
- [146] Feng K, Liu Y, Zhao Y, et al. Efficacy and biomarker analysis of nivolumab plus gemcitabine and cisplatin in patients with unresectable or metastatic biliary tract cancers: results from a phase II study [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000367. DOI: 10.1136/jitc-2019-000367.
- [147] Kiefer MV, Albert M, McNally M, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study [J]. *Cancer*, 2011, 117(7): 1498-1505. DOI: 10.1002/cncr.25625.
- [148] Park SY, Kim JH, Yoon HJ, et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Clin Radiol*, 2011, 66(4): 322-328. DOI: 10.1016/j.crad.2010.11.002.
- [149] Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35(1): 105-116. DOI: 10.1007/s00270-011-0142-x.
- [150] Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(2): 484-491. DOI: 10.1245/s10434-009-0777-x.