

# 原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌 诊疗中国专家共识(2022 版)

中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组

通信作者:樊嘉,复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科&肝移植科 复旦大学肝癌研究所,  
上海 200032, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

**【摘要】** 肝内胆管癌(ICC)近年来发病率呈明显上升趋势,亚洲人群发病率明显高于欧美人群,因此,临床上越来越受到重视。复杂的疾病特征和预后是 ICC 治疗的极大挑战。为更好地指导 ICC 诊断与治疗和改善患者生存,中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组梳理 ICC 诊断与治疗相关证据,结合临床实践,撰写《原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022 版)》。本共识内容聚焦于 ICC 的筛查与诊断、病理学诊断及分子分型、多学科综合诊疗、外科治疗、局部治疗、系统治疗,旨在提高临床医师对 ICC 的诊断与治疗能力,使患者最大获益。

**【关键词】** 肝内胆管癌; 筛查与诊断; 病理学与分子分型; 外科治疗; 系统治疗; 局部治疗; 专家共识

## Chinese expert consensus on management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 edition)

Chinese Society of Liver Cancer Cholangiocarcinoma Cooperative Group

Corresponding author: Fan Jia, Department of Hepatic Oncology Surgery & Transplantation, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

**【Abstract】** In recent years, the incidence rate of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) has shown an obvious upward trend and the incidence rate of Asian population is higher than that of European and American population, therefore it has drawn more attention in clinical practice. The complexity of characteristics and prognosis of ICC form a great challenge to the treatment of ICC. In order to better guide the diagnosis and treatment of ICC and improve the survival rate of the disease, experts of the Chinese Society of Liver Cancer Cholangiocarcinoma Cooperative Group review the relevant evidence in combination with the actual clinical situation and propose the *Chinese expert consensus on management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 edition)*. The consensus has focused on the screening and diagnosis, pathological and molecular typing, multidisciplinary diagnosis and treatment surgical therapy, local and systemic therapy of ICC, aiming to improve the ability of clinicians to diagnose and treat ICC, so that patients can obtain the maximum clinical benefit from the treatment.

**【Key words】** Intrahepatic cholangiocarcinoma; Screening and diagnosis; Pathological and molecular typing; Surgical therapy; Systemic therapy; Local therapy; Expert consensus

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是原发性肝癌的一种类型,其发病隐匿,进展快。ICC 发病机制、生物学行为、治疗方法以及预

后等与肝细胞癌差异较大。2010 年,美国癌症联合委员会(AJCC)发布的第 7 版 TNM 分期系统正式将 ICC 从肝细胞癌中单列出来。为更好地指导 ICC

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220829-00476

收稿日期 2022-08-29

引用本文:中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组.原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022 版)[J].中华消化外科杂志,2022,21(10):1269-1301. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-2022-0829-00476.



诊断与治疗,改善患者生存,中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组梳理 ICC 治疗相关证据,结合临床实践,制订《原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022 版)》(以下简称共识)。本共识的循证医学证据等级参照《牛津循证医学中心 2011 版》进行分级。见附录 1。

### 一、ICC 流行病学与危险因素

多数专家认为:ICC 起源于肝内胆管上皮细胞,在原发性肝脏恶性肿瘤中,ICC 发病率仅次于肝细胞癌,占原发性肝癌的 10%~15%<sup>[1]</sup>。ICC 发病率在全世界范围内呈明显上升趋势<sup>[2-3]</sup>。亚洲人群胆管癌发病率明显高于欧美人群<sup>[4]</sup>。我国 ICC 的年龄标准化发病率从 1993—1997 年的 0.14/万人年升高至 2008—2012 年的 0.63/万人年,平均每年升高 11.1%<sup>[5]</sup>。

ICC 的发生与多种危险因素相关,包括高龄、胆管结石、胆管腺瘤、胆管乳头状瘤病、Caroli 病、胆总管囊肿、病毒性肝炎、肝硬化、原发性硬化性胆管炎、溃疡性结肠炎、化学毒素、吸烟、肝片吸虫或华支睾吸虫感染等导致胆管上皮损伤、胆汁淤积导致的慢性炎症等<sup>[6]</sup>。此外,代谢综合征(包括肥胖症、糖尿病和非酒精性脂肪肝),过量饮酒,HBV 或 HCV 感染也与胆道肿瘤的发生密切相关<sup>[7]</sup>。

针对我国 ICC 患者的基因测序结果显示:体细胞突变特征与肝炎、肝纤维化和肝硬化等因素相关。目前发现 ICC 具有 25 个显著突变的基因,包括 8 个潜在的驱动基因(TP53、KRAS、IDH1、PTEN、ARID1A、EPPK1、ECE2 和 FYN)<sup>[8]</sup>。我国 ICC 患者中,38.2% TP53 突变,且多数为 HBsAg 阳性。发生 TP53 突变的 ICC 患者中,25% TP53 突变发生在密码子 249(R249S),该突变是黄曲霉毒素诱发突变的明显特征。这表明黄曲霉毒素暴露可能在我国 ICC 致病机制中发挥着重要作用。此外,我国 ICC 患者中,16.7% 可检测出 KRAS 突变,但多数为 HBsAg 阴性。除了 TP53 和 KRAS 突变,外显子组测序还发现 SMAD4(占比 3.9%)、RB1(占比 4.9%)、IDH1(占比 4.9%)和 ARID1A(占比 6.9%)突变,其他与 ICC 显著相关的突变基因还包括 PTEN、GOLGA6L2、EPHA4、EPPK1、CDH18、ALB、FAM182B、ECE2、TDRD1、GRIA1、CNTNAP5 和 FYN<sup>[8]</sup>。

### 二、ICC 筛查与诊断

#### (一)临床表现

ICC 早期常无特殊临床症状,可能仅表现为肝

功能轻微变化,常作为孤立的肝内肿块在影像学检查中被偶然发现。随着病情进展,患者可出现腹部不适、腹痛、乏力、恶心、上腹部肿块、发热、黄疸等,其中黄疸较为少见<sup>[9]</sup>。而肝外胆管癌患者常以黄疸为首发症状,影像学检查表现为胆道阻塞或异常。

#### (二)实验室检查

常规的肝功能检查可为 ICC 初步诊断提供参考,若患者发生胆道梗阻,肝功能检查结果可提示胆红素、ALP 和 GGT 升高。患者合并胆管炎时,肝功能转氨酶谱可显著升高。患者若发生长期胆道阻塞可导致脂溶性维生素减少、PT 延长<sup>[10]</sup>。

血清标志物检查常用于 ICC 的诊断,CA19-9 和 CEA 是诊断 ICC 最常用的血清标志物,虽然其特异性尚不理想,但仍具有辅助诊断与治疗的價值。有研究结果显示:对于有原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)病史的患者,CA19-9>100 U/mL 对诊断 ICC 的灵敏度和特异度分别为 75% 和 80%,而对于无 PSC 病史患者其灵敏度仅为 53%<sup>[11]</sup>。另 1 项回顾性研究结果显示:术后动态监测 CA19-9 对于评估肿瘤残留或复发,以及预测患者预后具有参考价值<sup>[12]</sup>。肝细胞癌和 ICC 的鉴别诊断比较困难,可考虑检测 AFP,尤其是针对慢性肝病患者,仅 AFP 升高可提示肝细胞癌的可能性>ICC。

**推荐意见 1:CA19-9 和 CEA 是诊断 ICC 最常用的血清标志物,具有诊断和预测疗效的价值。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)。**

#### (三)影像学检查

ICC 形态学上分类为肿块型、导管周围浸润型和导管内生长型,其中肿块型占比为 85%<sup>[11]</sup>。超声、CT、MRI 和 PET/CT 等检查均是诊断 ICC 的影像学检查手段。虽然 ICC 的影像学检查表现有一定的特征性,但还需与不典型肝细胞癌、混合型肝癌及转移瘤等恶性肿瘤相鉴别。临床上可根据不同目的选择不同的影像学检查方法,多种检查方法相结合可提高 ICC 诊断的准确性。

1. 用于 ICC 筛查和定性诊断的影像学检查方法:超声检查便捷、无创,是临床上常用的肝脏影像学检查方法之一。ICC 行常规灰阶超声检查时图像表现没有统一性,当发现肝内肿块伴周围胆管扩张、肿块内部合并结石或扩张的胆管内见实性肿块时需考虑 ICC 可能性,但该结果常无临床特异性<sup>[13]</sup>。

ICC 行彩色多普勒超声检查多表现为乏血供。实时超声造影检查可连续动态观测病灶血供状态,可用于肝脏病灶的定性诊断。增强动脉期病灶边缘显著强化、早期廓清(对比剂注射后 $\leq 60$  s)和显著廓清(对比剂注射后 $\leq 120$  s 几乎没有强化)是 ICC 在超声造影检查中的典型影像学表现<sup>[14]</sup>。超声造影检查在 ICC 诊断中的准确性受操作者因素影响较大,但用于判断 ICC 大小、范围、子灶及肝内转移的能力明显优于常规超声检查<sup>[15-16]</sup>。因此,超声造影检查可用于动态增强 CT 或多参数 MRI 检查前的初步诊断,或作为不能实施上述 2 项检查时的替代性检查<sup>[17]</sup>。

CT 和 MRI 检查是目前诊断 ICC 主要的影像学检查方法。ICC 在动态增强 CT 和 MR 检查中具有典型的特殊征象,包括增强动脉期病灶周边强化,门静脉期周边廓清及延迟期中央延迟强化<sup>[18]</sup>。由于病灶周边的肿瘤细胞弥散明显受限,而中央的纤维间质弥散受限较少,上述征象被称为弥散加权图像上的靶征,是体积较小肿块型 ICC 的典型影像学表现<sup>[19]</sup>。肝包膜回缩、邻近胆管扩张、子结节和(或)卫星结节是诊断 ICC 的辅助征象<sup>[20]</sup>。不同病理学分型的 ICC,其影像学表现也存在差异,小胆管型 ICC 在增强 CT 检查中常表现为动脉期环形强化,而大胆管型 ICC 则表现为动脉期无强化。虽然 CT 检查在显示肝内胆管结石相关的 ICC 方面较 MRI 检查更直观,但是 MRI 检查具有良好的软组织分辨率和多方位多参数成像等优势,对 ICC 的诊断准确性总体优于 CT 检查<sup>[17]</sup>。

MRCP 检查可直观显示 ICC 位置,既可与肝外胆管肿瘤鉴别,也可通过分析肿瘤与胆管系统的解剖关系指导设计手术方案。1 项荟萃分析结果显示:动态对比增强 MRI (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) 检查诊断 ICC 的特异度高达 93%,但灵敏度相对较低<sup>[21]</sup>。除常规钆对比剂外,DCE-MRI 检查可使用肝细胞特异性对比剂如钆贝葡胺和钆塞酸二钠,能够提供更多的影像学信息和提高小 ICC 及卫星灶的检出率<sup>[19]</sup>。含纤维基质较多的 ICC 在使用肝细胞特异性对比剂时,在肝胆特早期可表现为中央云雾状高信号,出现此征象时 DCE-MRI 检查诊断 ICC 的灵敏度为 87%<sup>[22]</sup>。

PET/CT 检查诊断 ICC 灵敏度达 90%,对肿块型 ICC 有较高检出率,诊断 ICC 复发的灵敏度和特异

度均明显高于 CT 检查<sup>[23-24]</sup>。高昂的检查费用和较低的空间分辨率限制了 PET/CT 检查的临床应用。

因此,常规灰阶超声、超声造影、CT、MRI、PET/CT 检查均可用于 ICC 的诊断,且 DCE-MRI 检查具有明显优势;此外,用于 ICC 诊断的影像学检查方法可以考虑遵循以下顺序:常规灰阶超声检查 $\rightarrow$ 超声造影检查 $\rightarrow$ 动态增强 CT 或 MRI 检查。

**推荐意见 2:(1) 常规灰阶超声、超声造影、CT、MRI、PET/CT 检查均是诊断 ICC 有效的辅助检查手段,且 DCE-MRI 检查具有明显优势。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)**

**(2) 用于 ICC 定性诊断的影像学检查方法可以考虑遵循以下顺序:常规灰阶超声检查 $\rightarrow$ 超声造影检查 $\rightarrow$ 动态增强 CT 或 MRI 检查。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)**

2. 用于 ICC 分期和预后评价的影像学检查方法:准确分期不仅可以预测 ICC 预后,还可以评估降期治疗后根治性切除的可能性。ICC 的临床分期可参考 AJCC 发布的第 7 版 TNM 分期系统。见附录 2。

CT 和(或)MRI 检查可提供病灶大小、数目、血管侵犯、区域淋巴结转移及肝外转移等信息,因此,常被用于评估 ICC 的分期<sup>[25]</sup>。有研究结果显示:增强动脉期无强化的 ICC,其预后显著差于增强动脉期明显强化或边缘环形强化的 ICC<sup>[26]</sup>。反应肿瘤-基质比的动脉期增强率或平衡期增强率可预测 ICC 的淋巴结转移<sup>[27]</sup>。此外,MRI 检查中的部分征象可预测 ICC 的微血管侵犯<sup>[28]</sup>。Kim 等<sup>[29]</sup>的研究结果显示:包膜穿透和肝静脉闭塞是肿块型 ICC 患者术后预后较差的独立预测因素。

<sup>18</sup>氟-氟代脱氧葡萄糖 PET 检查能够评估肿瘤大小、淋巴结转移和远处转移,可用于 ICC 的分期和手术选择<sup>[30]</sup>。Lin 等<sup>[31]</sup>的研究结果显示:与 CT 或 MRI 检查比较,PET/CT 检查对 ICC 进行分期的准确性更高。PET/CT 联合动态增强 CT 和(或)MRI 检查不仅能够提高 ICC 的诊断准确率,还可以弥补各项技术在诊断区域淋巴结转移和远处转移方面的不足。用于 ICC 分期和预后评价的影像学检查手段可以选择 CT 和(或)MRI 或 PET/CT 检查,且 PET/CT 检查对 ICC 进行分期较 CT 和(或)MRI 检查准确性更高。

3. 用于 ICC 疗效评价的影像学检查方法:影像

学检查方法可对不可切除 ICC 经系统或新辅助化疗后肿块的大小及强化范围等变化进行疗效评价<sup>[32]</sup>。动态增强 CT 检查和多模态 MRI 检查具有很高的图像分辨率和肝癌病灶检测能力,尤其是 MRI 检查对小肝癌的检出率更高,因此,优先推荐 MRI 检查作为肝癌药物治疗后的疗效评估方法<sup>[33]</sup>。在评价同一个病灶时,基线和后续检查最好使用相同的影像学检查方法以减少系统误差。PET/CT 或 PET/MR 检查因费用高昂难以作为常规肝癌影像学疗效评估方法,但其作为代谢功能成像方法,在评价非细胞毒性药物治疗效果中仍可发挥很好的作用。

此外,超声造影、CT 和(或)MRI、PET/CT 检查不仅可用于 ICC 手术切除后的定期随访,还可用于对非手术治疗的疗效进行预测和评价。治疗前增强 MRI 检查中的部分影像学特征可预测晚期 ICC 经系统治疗后的疗效,而 MRI 检查 ADC 值也可用于 ICC 行 TACE 治疗后的疗效评价,此外,PET/CT 检查中的氟代脱氧葡萄糖摄取值变化可有效评估局部治疗的疗效<sup>[34-36]</sup>。

4. 用于 ICC 可切除性评估的影像学检查方法:判断肿瘤技术上可切除性的主要决定因素包括(1)肿瘤在胆道内的扩散程度。MRCP 检查可无创评估胆道的先天变异以及胆道受累情况。对于靠近肝门区的胆管癌,导致肝内胆道扩张时,增强 CT 扫描检查后三维重建能够直观显示胆道梗阻平面和肿瘤侵犯胆道的范围。少部分患者还可通过 ERCP 或胆道镜检查进一步了解肿瘤和胆道的关系。MRCP 检查在胆道恶性疾病的诊断方面优于 CT 和超声检查,在评价肿瘤胆道累及范围方面比 ERCP 更有效<sup>[37-38]</sup>。(2)肝实质受侵犯范围。增强 MRI 检查在显示肿瘤和肿瘤周围肝实质侵犯方面优于增强 CT 检查<sup>[39]</sup>。(3)血管侵犯评估。CT 和 MRI 检查在评估肿瘤血管侵犯方面均有重要价值,MRI 检查评估血管侵犯的准确率为 67%~73%,CT 检查由于空间分辨率较高,显示血管侵犯的准确率 $\geq 90\%$ <sup>[40-41]</sup>。(4)转移性病灶评估。肝细胞特异性对比剂可提高增强 MRI 检查显示肝内微小转移灶的灵敏度<sup>[42]</sup>。CT 和 MRI 检查均可评估肿瘤淋巴结及肝外转移,20%~30% 的 ICC 患者行 PET/CT 检查能够发现其他影像学检查未找到的淋巴结转移和远处转移,从而影响肿瘤可切除性评估<sup>[43]</sup>。(5)剩余肝脏体积评估。CT 检查是目前临床上评估肝切除术前总肝容量和剩

余肝脏体积的常用方法,具有良好的可行性和准确性<sup>[44]</sup>。因此,CT、MRI(MRCP)或 PET/CT 检查均是指导 ICC 可切除性较好的影像学检查手段,其中 CT 检查评估可切除性的准确性高于 MRI 检查,可用于手术规划。

**推荐意见 3:** (1)用于 ICC 分期和预后评价的影像学检查手段可选择 CT 和(或)MRI 或 PET 检查(证据等级:2,推荐等级:中等程度推荐);PET/CT 检查对 ICC 分期较 CT 和(或)MRI 检查准确性更高。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)

(2)用于 ICC 疗效评价的影像学检查手段可选择超声造影、CT 和(或)MRI 或 PET/CT 检查,但优先推荐 MRI 检查。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)

(3)用于 ICC 可切除性评估的影像学检查方法可选择 CT、MRI(MRCP)或 PET/CT 检查(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐);CT 检查评估 ICC 可切除性的准确性高于 MRI 检查。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)

5. 用于 ICC 穿刺活组织病理学检查或局部治疗的影像学引导手段:对于无法行手术治疗的患者,在接受全身化疗、放疗或治疗性临床试验前建议获得病理学诊断,因此,需行穿刺活组织病理学检查。超声或 CT 检查是目前最常用的 ICC 穿刺活组织病理学检查或局部治疗的影像学引导手段,且能够获得与手术样本较一致的病理学检查结果<sup>[45-46]</sup>。超声或 CT 检查引导各有优缺点,临床上可根据实际情况选择。此外,MRI 检查也可作为 ICC 穿刺活组织病理学检查、RFA、微波消融等治疗的影像学引导手段,但由于价格昂贵及机动性差等缺点限制了其在临床上的应用<sup>[47-49]</sup>。

**推荐意见 4:** 对于无法行手术治疗的患者,在接受全身化疗、放疗或治疗性临床试验前建议获得病理学诊断。ICC 穿刺活组织病理学检查或局部治疗的影像学引导手段可选择超声或 CT 检查。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)

### 三、ICC 的病理学诊断及分子分型

#### (一)病理学标本类型

1. 活组织病理学检查标本:包括引流胆汁脱落细胞,胆道镜活组织病理学检查组织,细针穿刺、体外超声或 CT 检查引导下经皮穿刺活组织病理学检查组织<sup>[50]</sup>。(1)具有典型 ICC 影像学特征的肝占位性病变,符合临床诊断标准的患者,且计划行手术

切除或肝移植的患者,无需行术前病灶穿刺活组织病理学检查,以减少肿瘤播散风险。(2)对于拟行药物治疗或局部治疗的患者或缺乏典型肝癌影像学特征的肝占位性病变,病灶穿刺活组织病理学检查可获得明确病理学诊断,为指导治疗和判断预后提供有价值的信息<sup>[51]</sup>。

2. 外科切除的标本:外科手术中取得的标本,需通过快速冷冻切片组织病理学检查诊断鉴别胆管腺瘤、转移性腺癌与 ICC,并报告胆管切缘有无肿瘤细胞累及。

ICC 大体分型分为肿块型、管周浸润型、管内生长型和混合型。对肿块型 ICC 按 7 点取材法取材,并观察是否存在微血管侵犯(microvascular invasion, MVI),淋巴结检出数目尽可能>6 枚<sup>[52]</sup>。对管周浸润型及管内生长型 ICC 需沿病变大胆管剖开,并沿胆管长径切取肿瘤及胆管周围肝组织,需特别注意测量肿瘤距胆管切缘的最近距离。需记录受累胆管的部位,测量受累胆管的长度,管壁厚度,与手术切缘、肝门部或邻近大血管和胆管之间的距离等。在 7 点取材法基础上,可注重对受累胆管壁与周围肝实质交界处以及胆管切缘处取材,以着重观察肿瘤对胆管壁与邻近肝实质的侵犯情况以及胆管切缘的受累情况。

(二)病理学分型

ICC 以腺癌常见。第 5 版《WHO 消化系统肿瘤

分类》建议:根据肿瘤细胞形态、组织结构和免疫表型等特点,将 ICC 分为大胆管型和小胆管型<sup>[50]</sup>。见表 1。大胆管型 ICC 的危险因素包括原发性硬化性胆管炎、肝石症、肝吸虫感染。小胆管型 ICC 的高危因素与肝细胞癌类似,包括非胆源性肝硬化、慢性病毒性肝炎。小胆管型 ICC 术后预后较大胆管型 ICC 好。

ICC 组织学形态特点<sup>[53-58]</sup>。(1)大胆管型 ICC:患者血清 CEA 和 CA19-9 水平可升高<sup>[58]</sup>。肿瘤靠近肝门,由产生丰富黏蛋白的柱状肿瘤细胞构成,排列成大腺管或乳头状结构,伴有明显的促结缔组织增生性间质,常出现神经或淋巴管浸润。肿瘤沿受累胆管扩散,浸润胆管壁和肝实质。肿瘤大体呈管内生长型、管周浸润型或伴肿块形成的生长方式;癌前病变包括胆管上皮内瘤变和胆管内乳头状肿瘤。肿瘤细胞可能起源于肝内大胆管群的衬覆上皮或其附属的胆管旁腺;免疫组织化学染色除 EMA、CK7、CK19 阳性,具有分型意义的标志物包括 MUC5AC、MUC6、S100P、TFF1、MMP7 阳性,而黏液卡红或阿尔辛蓝染色常可显示胞质内黏液。肿瘤旁还可出现胆管上皮内瘤变或乳头状瘤样增生等癌前病变。总体形态和生物学行为类似于肝门部胆管癌<sup>[59]</sup>。(2)小胆管型 ICC:小胆管型 ICC 统指起源于肝内小胆管群衬覆上皮的恶性肿瘤<sup>[60]</sup>。肿瘤多数发生于肝外周,表现为小管状或筛状结构,肿瘤

表 1 小胆管型和大胆管型肝内胆管癌临床及病理学特征比较<sup>[50]</sup>

Table 1 Comparison of clinical and pathological features between small duct type and large duct type intrahepatic cholangiocarcinoma

临床及病理学特征	小胆管型	大胆管型
发生部位	肝外周	靠近肝门
大体类型	肿块型	多种(管周浸润型、管内生长型较肿块型多)
危险因素	非胆源性肝硬化、慢性病毒性肝炎	原发性硬化性胆管炎、肝石症、肝吸虫感染
癌前病变	罕见	常见(胆道上皮内瘤变、胆管内乳头状肿瘤)
组织学特点	低柱状细胞或立方细胞排列形成小管状结构,胶原化间质	高柱状细胞构成的管腔开放的大腺体结构,伴促纤维组织增生性间质
黏液产生	无	丰富
神经侵犯、淋巴管侵犯	阴性、阳性	双阳性
细胞起源	可能起自肝内小胆管、祖细胞或成熟肝细胞	可能起自肝内大胆管或胆管旁腺
免疫组织化学染色和分子特征		
共同标志物	EMA(MUC1),CK7,CK19	EMA(MUC1),CK7,CK19
特异性标志物	CD56(NCAM),C 反应蛋白、N-cadherin 阳性	MUC5AC、MUC6、S100P、TFF1、AGR2、MMP7 阳性
常见基因变异	IDH1/2 突变、FGFR2 易位	KRAS 突变、HER2 扩增
类似病变	混合性肝细胞-胆管癌中腺癌成分	肝门部胆管癌
同义词/曾用名	周围型小胆管型肝内胆管癌,胆管细胞癌	无

细胞呈立方状,具有少量嗜酸性或嗜双色性细胞质,不产生黏蛋白,肿瘤中央多为胶原化、瘢痕样间质;肿瘤成分呈结节状生长,呈推挤性或膨胀性侵犯肝实质;癌前病变罕见,有学者推测微小胆管错构瘤和胆管腺瘤等胆道病变可能是其癌前病变<sup>[61]</sup>。免疫组织化学染色除 EMA、CK7、CK19 阳性,还包括 CD56(NCAM)、CRP、N-cadherin 阳性,而 MUC5AC、MUC6、S100P、TFF1 多数情况下为阴性<sup>[62]</sup>。黏液染色为阴性。

ICC 的组织学亚型成分有时可能混合出现,诊断时建议注明各成分比例。此外,ICC 存在 2 种相对少见的变异型:细胆管癌和伴胆管板畸形样,预后均好于普通小胆管型 ICC<sup>[60,63]</sup>。在 1 个 ICC 肿瘤结节内也会混合出现>1 种的组织学亚型,且各亚型成分比例、分布不均一,可相互延续<sup>[53]</sup>。

(三)病理学诊断要点

为便于各医院间病理学诊断结果互认,保持病理学诊断基线数据水平一致,避免引起歧义,结合 2019 年版《WHO 肝脏和肝内胆管肿瘤病理分类》及《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022 版)》,本共识提出以下 ICC 病理学诊断名称建议:(1)使用“肝内胆管癌(ICC)”的病理学诊断名称,不使用“胆管细胞癌”等其他诊断名称。(2)使用“细胆管癌(CLC)”的病理学诊断名称,不使用“细胆管细胞癌”等其他诊断名称<sup>[64]</sup>。

在 ICC 的病理学诊断报告中,需注意与 ICC 术后复发和转移风险以及临床制订诊断与治疗方案的病理学特点,包括:(1)大体描述。肿瘤大小、肿瘤浸润范围与程度、血管侵犯、神经侵犯、手术切缘、淋巴结转移、肝内和远处转移情况<sup>[51]</sup>。(2)

显微镜下诊断:肿瘤分化程度,组织学形态,病理学类型,生长方式(肿块型、管周浸润型、管内生长型和混合生长型),周围肝组织慢性病评估<sup>[51]</sup>。MVI 是评估复发风险和选择治疗方案的重要参考依据,应作为常规病理学检查指标。同时需关注神经侵犯、淋巴结转移等预后相关因素。可根据临床和病理学需要采用报告模版。见附录 3。(3)免疫组织化学染色:需合理组合使用免疫组织化学染色标志物谱对肝细胞癌、ICC、混合型肝癌以及转移性肝癌进行鉴别诊断<sup>[60,63,65]</sup>。肝脏是其他脏器恶性肿瘤偏好的转移器官之一,在诊断 ICC 时需特别注意与来源于其他脏器恶性肿瘤的转移性腺癌进行鉴别。此外,小胆管型 ICC 中,NCAM(CD56)、N-Cadherin、CRP 等在肿瘤细胞中表达率较高,且可同时发生 BAP1 在肿瘤细胞核中表达缺失的增加。

分子病理学检查在 ICC 亚型鉴别中具有一定价值,小胆管型 ICC 中 IDH 基因突变发生率为 4%~25%,而大胆管型 ICC 中几乎不发生 IDH 基因突变<sup>[66-68]</sup>。大胆管型 ICC 以 KRAS 基因突变较为常见,突变率为 14%~43%<sup>[57]</sup>。因此,分子病理学检查不仅具有鉴别诊断意义,还有助于了解肿瘤细胞携带药物靶点的情况。

(四)分子分型

胆管癌分子靶向治疗和免疫治疗进展迅速,给胆管癌分子和免疫靶点精准检测提出更高要求。ICC 治疗相关靶点、药物和分子病理学检测方法见表 2。

FGFR2 基因变异在 ICC 中的发生率为 11%~45%,与东方人群比较,西方人群中 FGFR2 基因变异发生率更高<sup>[67]</sup>。FGFR2 基因主要变异形式包括

表 2 肝内胆管癌治疗靶点基因、靶向药物及靶点基因检测方法<sup>[9]</sup>

Table 2 Therapeutic target genes, targeted drugs and target gene detection methods for intrahepatic cholangiocarcinoma<sup>[9]</sup>

靶点基因	靶向药物	病理学类型	检测方法
FGFR2 基因融合	Pemigatinib(佩米替尼)	小胆管型	荧光原位杂交,二代测序
IDH1/2 基因突变	Ivosidenib(艾伏尼布)	小胆管型	二代测序,Sanger 测序
NTRK1/2/3 基因融合	Larotrectinib(拉罗替尼)	所有类型	荧光原位杂交,二代测序,免疫组织化学染色
BRAF 基因突变	Dabrafenib(达拉非尼)	所有类型	二代测序,Sanger 测序
PIK3CA 基因突变	Alpelisib(阿培利司)	所有类型	二代测序,Sanger 测序
C-MET 基因扩增	Trametinib(曲美替尼)	未知	荧光原位杂交
HER2 基因扩增	Trastuzumab(曲妥珠单克隆抗体)	大胆管型	荧光原位杂交,二代测序
程序性死亡[蛋白]-1 高表达	Durvalumab(度伐利尤单抗克隆抗体)	所有类型	免疫组织化学染色
细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 高表达	Ipilimumab(伊匹木单抗克隆抗体)	所有类型	免疫组织化学染色
微卫星高度不稳定/错配修复蛋白缺失	Durvalumab(度伐利尤单抗克隆抗体)	所有类型	二代测序,Sanger 测序,免疫组织化学染色

突变、融合和扩增,而靶向 FGFR2 基因变异的治疗主要针对 FGFR2 基因融合患者有效。FGFR2 基因第 1~17 外显子均可与伴侣基因发生融合,且伴侣基因多样。荧光原位杂交检测周期短、费用低,缺点为只能判断 FGFR2 基因是否发生断裂,不能明确断点、融合方式以及融合伴侣基因等信息,因此,有条件建议进一步行二代测序(next generation sequence, NGS)检测。

IDH1/2 基因突变是胆管癌的热点突变基因,突变集中发生在 IDH1 的 pR132 位点和 IDH2 的 pR172 位点。因为 IDH1/2 基因突变相对集中,应用 Sanger 测序即可基本满足检测需求,而 NGS 以更广的覆盖度,更高的灵敏度以及可发现未知突变位点成为更优选择。

中国胆管癌中发生 BRAF 基因 V600E 位点突变约占所有患者的 3%,《胆道恶性肿瘤诊疗指南 2021》推荐达拉非尼联合曲美替尼为二线治疗方案, BRAF 基因突变的检测方法包括直接测序法和实时 PCR 法等<sup>[69]</sup>。

胆管癌中 NTRK 基因融合的发生率 <1%, 目前没有作为常规筛查靶点。针对 NTRK1/2/3 基因融合, 荧光原位杂交检测可作为初筛手段<sup>[70]</sup>。

ICC 其他基因变异,包括 ROS1 融合、BRCA1/2 突变、PIK3CA 基因突变、RET 基因融合、C-MET 基因扩增、HER2 基因扩增/突变,虽然上述靶点在其他恶性肿瘤中均有获批上市的靶向药物,但在胆管癌中,这些药物均处于临床试验阶段尚不能被应用。由于上述基因变异在胆管癌中比较罕见,多项临床研究正在进行中。

近年来,针对 PD-1 或细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) 检查点的免疫检查点抑制剂治疗具有一定潜力,其疗效持久且免疫相关不良事件发生率低。但针对 ICC 的免疫治疗尚处于临床试验阶段,可有选择性地开展对应靶点的免疫组织化学染色和分子病理学检测<sup>[71]</sup>。

整合基因组、转录组检查特征, ICC 可归为 2 种类型:增生型和炎症型。炎症型和大胆管型 ICC 相关,如 COX2 高表达、GNAS 突变、KRAS 突变;而 IDH1/2 和 BRAF 突变以及 FGFR2 基因融合只发生在小胆管型 ICC。Dong 等<sup>[72]</sup>建立以蛋白基因组为核心的 ICC 分子分型,包括炎症型(S1)、间质型(S2)、

代谢型(S3)和分化型,4 个亚型在基因组、免疫微环境、治疗策略、临床预后等方面具有独特的特征,有望指导临床的个体化诊疗。

在 ICC 病理学诊断报告中,应特别注重对影响 ICC 术后复发和转移等病理学危险因素的描述,其中包括肿瘤的大体类型、胆管切缘和(或)手术切缘受累情况、组织亚型、分化程度、生长方式、MVI 分级、TNM 分期以及肝病背景情况等主要信息,并酌情选做相关标志物的免疫组织化学染色和分子靶点检测;可采用统一和规范的病理学诊断报告格式(无论是表单式或文字式),有助于提高病理学诊断的一致性和均质化。

**推荐意见 5: (1) 建议对肿块型 ICC 按 7 点取材法取材,并观察是否存在 MVI; 淋巴结检出数目尽可能 >6 枚。对管周浸润型及管内生长型 ICC 需沿病变大胆管剖开,并沿胆管长径切取肿瘤及胆管周围肝组织,需特别注意测量肿瘤距胆管切缘的最近距离。(证据等级:3, 推荐等级:强推荐)**

**(2) 建议 ICC 的组织学分型尽量分出大胆管型以及小胆管型,以形态学为基础,必要时可参考的免疫组织化学染色指标包括 EMA、CK7、CK19 阳性和 MUC5AC、S100P 阳性(大胆管型 ICC), CRP、N-cadherin 阳性(小胆管型 ICC)。(证据等级:3, 推荐等级:中等程度推荐)**

**(3) 有检测条件的医院,可根据治疗需要对相关靶点进行分子检测,推荐靶点包括 FGFR2、IDH1/2、HER2、BRAF、KRAS 和 PD-L1。(证据等级:3, 推荐等级:中等程度推荐)**

**(4) 在 ICC 病理学诊断报告中,应特别注重对影响 ICC 术后复发和转移等病理学危险因素的描述,其中包括肿瘤的大体类型、胆管切缘和(或)手术切缘受累情况、组织亚型、分化程度、生长方式、MVI 分级、TNM 分期以及肝病背景情况等主要信息,并酌情选做相关标志物的免疫组织化学染色和分子靶点检测;可采用统一和规范的病理学诊断报告格式(无论是表单式或文字式),有助于提高病理学诊断的一致性和均质化。病理学诊断报告格式见附录 3。**

四、ICC 的多学科综合诊疗 (multidisciplinary diagnosis and treatment, MDT)

多数 ICC 患者就诊时已处于中晚期,失去根治性手术机会,导致患者预后不佳<sup>[73]</sup>。除肿瘤因素

外,肝炎和肝硬化程度、肝功能代偿情况和门静脉高压等因素也限制肝癌临床治疗方法的选择。近年来,随着技术的不断进步,ICC 治疗手段形成以手术为主的综合治疗模式,包括手术切除(根治性和姑息性切除),肝移植,消融治疗(射频、微波、无水乙醇),介入治疗,放疗,分子靶向/免疫,化疗等治疗手段。ICC MDT 的关键即优化组合多种治疗手段,并充分体现 MDT 优势。

**推荐意见 6: (1) ICC 诊断与治疗需采取 MDT 模式。**

**(2) 建议 ICC MDT 至少由肝胆外科、肿瘤内科、病理科、介入治疗科、移植科、放疗科、消化内科及放射影像科医师组成,在特定医疗机构中为患者提供一致的诊断、治疗和管理建议。**

### 五、ICC 的外科治疗

根治性手术切除是目前可能治愈 ICC 的唯一方式,患者 5 年生存率约为 30%,术后 5 年复发率高达 60%~70%<sup>[74]</sup>。

#### (一) 手术方式的选择

ICC 的手术方式选择应以根治性切除肿瘤(R<sub>0</sub>切除)和保留足够功能性剩余肝脏体积为原则<sup>[1]</sup>。R<sub>0</sub>切除定义为:完整切除术前和术中可发现的全部肿瘤病灶,且经组织病理学检查证实肿瘤切缘为阴性;若有肿瘤直接侵犯的器官或组织,在合并切除后也需经组织病理学检查证实切缘为阴性;肿瘤无肝外远处转移和大血管侵犯<sup>[1]</sup>。

解剖性肝切除术和非解剖性肝切除术均为治疗 ICC 可供选择的手术方式。1 项纳入 702 例 ICC 患者的倾向性评分匹配研究结果显示:解剖性肝切除术和非解剖性肝切除术患者术后并发症发生率比较,差异无统计学意义;与非解剖性肝切除术比较,解剖性肝切除术患者 5 年总生存率和 5 年无病生存率更有优势;分层分析结果显示:临床分期 IB 期和 II 期 ICC 患者行解剖性肝切除术的生存获益优于行非解剖性肝切除术,但对于临床分期为 IA 期、伴血管侵犯的 II 期、III 期(穿透腹膜、局部肝外侵犯和淋巴结转移)的 ICC 患者,行解剖性肝切除术和行非解剖性肝切除术的生存获益比较,差异无统计学意义<sup>[75]</sup>。因此,在保证手术安全性和 R<sub>0</sub>切除基础上,对 IB 期和无血管侵犯 II 期 ICC 行解剖性肝切除术有助于改善患者预后。但在术前和术中评估肿瘤及解剖位置、肝脏体积和肝脏功能等情况不

适合行解剖性肝切除术时,非解剖性肝切除术也是常用治疗手段。

对于肿瘤体积较大、多发病灶的 ICC 患者,经严格评估后行大范围肝切除术安全、可行。与肿瘤体积较小、单发病灶行常规肝切除术的患者比较,行大范围肝切除术患者术后并发症发生率和住院期间病死率无显著增加<sup>[76]</sup>。但有研究者认为:行大范围肝切除术不能显著改善 ICC 患者预后,同时会增加术后并发症发生率。1 项纳入 1 023 例 ICC 患者的多中心倾向性评分匹配研究结果显示:行大范围肝切除术患者和行小范围肝切除术患者生存获益比较,差异无统计学意义<sup>[77]</sup>。除肝脏切除范围,足够的肿瘤距肝脏切缘宽度对于改善 ICC 患者生存预后更为重要,建议根治性 ICC 切除术的切缘宽度 $\geq 5$  mm<sup>[77]</sup>。与上述研究结果相似,相关研究也支持在肝脏功能及剩余肝脏体积等条件允许情况下,根治性 ICC 切除术的切缘宽度 $\geq 10$  mm 更能改善患者生存预后<sup>[78]</sup>。腹腔镜探查有助于发现 ICC 是否合并淋巴结、腹膜、网膜等腹腔脏器组织转移,从而进行准确分期和可切除性判断。但目前研究结果显示:腹腔镜和开腹手术对 ICC 患者术后无复发生存时间和总生存时间的改善比较,差异均无统计学意义<sup>[79-81]</sup>。

ICC 根治性切除术后 5 年复发率达 50%~79%,有研究结果显示:术后 $\leq 24$  个月复发的患者中,83% 为肝内复发, $>24$  个月复发的患者中,61% 为远处转移<sup>[1]</sup>。Si 等<sup>[82]</sup>的研究结果显示:复发性 ICC 行 R<sub>0</sub> 切除术后中位生存时间为 45.1 个月,1、3、5 年总生存率分别为 97.2%、67.0%、41.9%,均高于选择非手术治疗的患者。在充分术前评估基础上,肝切除术可作为复发性 ICC 的主要治疗方法,但也仅有少数患者可接受手术治疗。对于失去手术适应证的复发性 ICC 患者,采取系统性治疗(化疗、靶向治疗和免疫治疗等),区域性治疗(TACE、经动脉放射栓塞、肝动脉灌注等)和局部治疗(消融和放疗)为主的 MDT 是目前主要治疗手段<sup>[1]</sup>。

**推荐意见 7: (1) 对 IB 期和无血管侵犯的 II 期 ICC,建议经严格评估后首选解剖性肝切除术。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)**

**(2) 对于肿瘤体积较大、多发病灶、合并大血管侵犯的 ICC,有条件的医学中心可经 MDT 讨论后实施新辅助/转化治疗,或经严格评估后行大范围**

肝切除术或联合血管切除重建的肝切除术,争取根治性切除机会。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)

(3)经严格手术安全性评估后,建议根治性 ICC 切除术的切缘宽度 $\geq 10$  mm。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)

## (二)淋巴结清扫

淋巴结转移是根治术后预后不良的最重要因素之一<sup>[83]</sup>。影像学检查诊断 ICC 淋巴结转移准确度有限,CT、MRI、PET/CT 检查诊断 ICC 区域淋巴结转移的准确度和灵敏度分别为 62.2%、68.9%、86.7% 和 40.0%、47.5%、80.0%,目前淋巴结清扫仍是评估 ICC 淋巴结转移的金标准<sup>[84]</sup>。

关于 ICC 的淋巴结清扫范围,多数指南建议常规行肝门部淋巴结清扫,对于扩大淋巴结清扫范围目前仍有争议。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南建议对可切除 ICC 常规行肝门部淋巴结清扫<sup>[9]</sup>。美国肝胆胰协会(AHPBA)专家共识建议常规清扫肝十二指肠韧带内淋巴结和肝动脉周围淋巴结<sup>[85]</sup>。中国临床肿瘤学会(CSCO)专家共识建议的区域淋巴结清扫范围包括肝十二指肠韧带、肝动脉和胰头周围<sup>[52]</sup>。《肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020 版)》建议:原发于肝左叶的肿瘤清扫肝十二指肠韧带、小网膜至胃小弯和贲门附近淋巴结;原发于肝右叶的肿瘤清扫肝十二指肠韧带、门腔间隙和胰腺后方淋巴结<sup>[1]</sup>。有研究显示:肿瘤长径 $< 3$  cm 和 $> 3$  cm 的 ICC 淋巴结转移阳性率比较,差异无统计学意义,建议常规行淋巴结清扫<sup>[86]</sup>。对于淋巴结清扫数目,AJCC 第 8 版指南建议清扫 $\geq 6$  枚淋巴结以明确分期<sup>[87]</sup>。1 项国际多中心研究结果显示:淋巴结清扫数目 $\geq 6$  枚、清扫范围 $> 12$  组淋巴结可增加阳性淋巴结检出率,从而更好地指导预后<sup>[88]</sup>。

此外,不同部位 ICC 的淋巴结转移途径存在差异,因此,淋巴结清扫范围也应调整。建议对于近肝门部 ICC 常规行胃小弯淋巴结清扫,而对于左肝外周型 ICC 选择性地行胃底周围淋巴结清扫<sup>[89]</sup>。

近年来,国内外研究结果显示:ICC 患者行淋巴结清扫的占比逐年升高,但仍然有大量未行淋巴结清扫的患者属于淋巴结分期 Nx 状态<sup>[90]</sup>。提高对 ICC 淋巴结清扫重要性的认识和较准确的临床诊断是提升 ICC 淋巴结清扫占比的关键。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 ICC 明确诊断和淋巴结状态确认。

推荐意见 8:(1)对于明确诊断(包括术中病理学诊断明确)为 ICC 的患者,建议常规行淋巴结清扫。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)

(2)淋巴结清扫范围基于肿瘤部位,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:3,推荐等级:中等程度推荐)

(3)对 ICC 诊断困难者建议术中经快速冷冻切片组织病理学检查以降低 Nx 的概率。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)

## (三)肝移植

ICC 患者行肝移植后复发率较高,总生存率较低,因此,肝移植治疗 ICC 目前仍存在争议<sup>[91-92]</sup>。由于较差的总生存情况和较高的复发率,ICC 曾被认为是肝移植的禁忌证。近期有研究结果显示:肝移植可能是极早期、肿瘤体积较小(单个病灶长径 $\leq 2$  cm)、高分化且单发、局限于肝脏 ICC 的合理治疗选择,术后 5 年生存率可达 50%~70%,而血管侵犯、移植前局部治疗应答不完全则与移植后肿瘤复发相关,新辅助治疗或辅助治疗联合肝移植有可能改善患者生存<sup>[93-95]</sup>。目前开展的 ICC 肝移植研究包括不可切除 ICC 的肝移植(TESLA 研究),稳定型晚期 ICC 肝移植,但尚无研究结果发布。肝移植治疗 ICC 尚需更多临床证据明确不同治疗方案的效果,通过肿瘤生物学分析可确定合适的治疗群体。目前关于 ICC 尚无明确的肝移植标准,多个肝移植中心正在进行临床研究及相关研究。

## (四)围手术期治疗和降期后切除

1. 新辅助治疗:包括新辅助化疗、放疗和局部治疗。

### (1)新辅助化疗

目前缺乏 III 期 RCT 证明 ICC 的新辅助化疗获益,其对 ICC 预后是否有益,证据尚不充分。

### (2)新辅助放疗

目前的研究多为小样本量、回顾性研究<sup>[96-98]</sup>。1 篇纳入 11 项(462 例)针对局部晚期不可切除 ICC 新辅助研究的系统综述显示:外照射治疗临床获益率为 86%,经动脉放疗栓塞临床获益率为 92%<sup>[99]</sup>。

### (3)局部治疗

Le 等<sup>[99]</sup>的系统综述显示:肝动脉化疗栓塞、肝

动脉放疗栓塞、肝动脉灌注化疗的临床获益率分别为 73%、92%、90%。1 项前瞻性研究探索肝动脉灌注氟尿嘧啶联合 GEMOX 全身化疗治疗 38 例不可切除 ICC 患者,结果显示:客观缓解率为 58%,4 例患者实现肿瘤降期<sup>[100]</sup>。另 1 项前瞻性研究探索放疗栓塞联合系统化疗一线治疗 41 例局部晚期 ICC 患者,结果显示:客观缓解率为 39%,9 例患者实现肿瘤降期后手术治疗<sup>[101]</sup>。

**推荐意见 9:新辅助治疗对 ICC 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 ICC 获得肿瘤降期。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)**

2. 辅助治疗:包括辅助化疗、放疗。

(1) 辅助化疗

辅助化疗的作用尚不明确。由于胆道恶性肿瘤的发病率较低,对这类患者进行辅助化疗或放化疗的疗效和安全性评价多为小样本量、回顾性研究。见附录 4。

支持胆道恶性肿瘤切除术患者辅助化疗的数据主要来自 BILCAP III 期研究<sup>[102]</sup>。该研究对 447 例接受根治性切除的胆管癌或胆囊癌患者随机接受卡培他滨辅助治疗或观察治疗,结果显示:卡培他滨组患者中位生存时间为 51.1 个月,观察组为 36.4 个月( $P=0.028$ )。1 项荟萃分析结果显示:单纯辅助放疗、辅助化疗或辅助放化疗均可显著改善胆管癌患者术后总生存情况,其中淋巴结阳性和 R<sub>1</sub> 切除患者获益最多<sup>[103]</sup>。1 项回顾性研究佐证了上述研究结果,来自 1 009 例 ICC 样本的分析结果显示:只接受手术的患者总生存时间为 16.2 个月,而接受术后辅助治疗的患者总生存时间为 22.6 个月,两者比较,差异有统计学意义( $P<0.001$ )<sup>[104]</sup>。

其他辅助化疗方案包括 S-1 单药、吉西他滨单药或联合顺铂或卡培他滨,卡培他滨单药或联合顺铂或奥沙利铂,5-氟尿嘧啶单药或联合顺铂或奥沙利铂。III 期开放标签的 RCT PRODIGE 纳入 196 例 R<sub>0</sub> 和 R<sub>1</sub> 切除胆道恶性肿瘤患者(44.3% 为 ICC),随机接受 GEMOX 方案作为辅助治疗或仅行手术治疗,中位随访 46.5 个月后,R<sub>0</sub> 和 R<sub>1</sub> 切除患者无复发生存时间、总生存时间比较,差异均无统计学意义<sup>[105]</sup>。2022 年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(ASCO-GI)报道 1 项 S-1 单药作为胆道肿瘤术后辅助化疗方案的 III 期开放标签 RCT 结果显示:

(JCOG1202):与术后观察组比较,术后 S-1 辅助化疗组患者无复发生存时间、总生存时间显著改善,S-1 辅助化疗组 3 年无复发生存率、总生存率分别为 62.4%、71.1%,术后观察组上述指标分别为 50.9%、67.6%<sup>[106]</sup>。

**推荐意见 10:卡培他滨可用于 ICC 根治性切除术后辅助化疗。(证据等级:2,推荐等级:强推荐)**

(2) 辅助放疗

目前缺乏大样本量 RCT 证据支持。美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库分析 1973—2003 年 3 839 例 ICC 患者的数据结果显示:与未接受治疗的患者比较,行手术联合辅助放疗患者的总生存获益最大( $HR=0.40$ ),其次为仅行手术治疗的患者( $HR=0.49$ ),经倾向性评分匹配后,与仅行手术治疗的患者比较,行手术联合辅助放疗患者的总生存仍然显著获益( $HR=0.82$ )<sup>[107]</sup>。另 1 项纳入 20 个胆道肿瘤术后辅助研究,共 6 712 例胆道肿瘤患者的荟萃分析结果显示:与辅助放疗比较,辅助放化疗能够使患者的生存获益显著提高,淋巴结阳性和 R<sub>1</sub> 切除患者是行辅助治疗患者中生成获益最大的群体<sup>[103]</sup>。

**推荐意见 11:(1)辅助放疗目前尚缺乏数据支持,是否行术后放疗需进行 RCT。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)**

**(2)对于淋巴结阳性的 ICC 患者,术后辅助放化疗可能带来生存获益。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)**

3. ICC 的降期后切除

ICC 患者需经严格选择后才可考虑直接行手术治疗。在条件允许情况下,建议 ICC 患者在接受外科治疗前均行全身 PET/CT 检查或者接受诊断性腹腔镜探查,有助于评估是否存在转移和(或)局部病灶。腹腔镜探查及术中超声检查可排除腹膜扩散、远处淋巴结或肝内多灶扩散。诊断性腹腔镜探查可发现 27%~36% 无法切除的腹膜或肝内转移<sup>[85]</sup>。

对于剩余肝脏体积的要求,ICC 患者与其他需行肝切除术患者没有区别。针对行肝癌肝切除术患者,门静脉栓塞或结扎可有效增加剩余肝脏体积,2 种方式 R<sub>0</sub> 切除率及主要并发症发生率比较,差异无统计学意义<sup>[108-109]</sup>。经门静脉栓塞或结扎 4 周后可使健康肝脏体积增加 40%<sup>[110-112]</sup>。对于剩余肝脏体积不足的患者,可通过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)增加剩余肝脏体积,与经门静脉栓塞比较,ALPPS可更快增加剩余肝脏体积,其围手术期并发症发病率已从10年前的60%下降至<30%,患者90 d内病死率也从40%降低至7%<sup>[113]</sup>。ALPPS可能引起肿瘤腹膜播散,需谨慎应用。

降期后切除能否为ICC患者带来生存获益尚无RCT证据。目前有病例报道、单中心研究和回顾性数据均提示降期治疗的益处<sup>[114-118]</sup>。Kato等<sup>[114-115]</sup>的研究结果显示:局部晚期或不可切除胆道肿瘤患者接受Gem-Cis方案治疗后,26%~36%的患者能达到降期并接受手术切除。1项纳入186例局部晚期ICC患者的大型单中心研究结果显示:53%接受术前化疗的患者获得降期切除机会<sup>[116]</sup>。1项纳入18个研究1880例患者的荟萃分析结果显示:与未行降期手术的患者比较,行降期手术患者的中位生存时间显著延长<sup>[117]</sup>。另1项纳入132例患者的系统性回顾研究结果显示:20.5%的患者达到降期标准<sup>[118]</sup>。上述证据支持对于局部晚期ICC,进行系统治疗并争取降期切除可为患者实现长期生存。目前,降期后切除能否为ICC患者带来生存获益的临床证据有限,建议化疗联合靶向、免疫等多种治疗手段,针对患者进行个体化合理选择,并全程实施MDT策略。未来需要更多临床研究以证实降期后切除的长期获益与价值。

**推荐意见 12:** (1)在有条件情况下,术前行PET/CT检查,有条件者PET/CT检查后行诊断性腹腔镜探查并行术中快速冷冻切片组织病理学检查。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)

(2)ICC患者增加剩余肝脏体积的方法与其他行肝切除术治疗疾病的患者相同,建议根据具体情况选择门静脉栓塞或结扎;对于剩余肝脏体积预期再生不足的患者可考虑行ALPPS。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)

(3)建议化疗联合靶向、免疫等多种治疗手段,针对患者进行个体化合理选择,并全程实施MDT策略;降期后切除远期效果尚需RCT或队列研究探索。(证据等级:3,推荐等级:强推荐)

## 六、ICC的局部治疗

### (一)消融和介入治疗

失去根治性切除机会的ICC患者可考虑TACE、

钇90微球放疗栓塞、微波消融、RFA等局部治疗方式<sup>[119]</sup>。局部治疗是ICC可选择且安全、可靠的治疗方法,已有的多项回顾性研究和荟萃分析结果显示:对于复发性ICC或由于肝脏储备功能不良或严重合并症失去手术治疗机会的患者,局部治疗可达到延缓疾病进展并延长生存时间,或作为转化治疗手段达到降期手术切除的目的<sup>[119-123]</sup>。

1.消融治疗:消融治疗是借助医学影像学技术的引导对肿瘤定位,局部采用物理或化学的方法直接杀灭肿瘤组织的一类治疗手段,主要包括经皮酒精消融、RFA、微波消融、激光消融、高强度聚焦超声、不可逆电穿孔和冷冻消融,其中RFA和微波消融是目前ICC局部治疗最常用的手段。Amini等<sup>[119]</sup>系统性回顾比较包括放射栓塞、TACE、肝动脉灌注化疗、体外放射和消融治疗的治疗效果,结果显示:尽管纳入标准不完全相同但接受消融治疗的ICC患者总生存时间最长。对于不同肿瘤长径的ICC,研究结果显示:肿瘤长径≤3.0 cm的ICC患者,选择手术治疗与消融治疗的总体生存比较,差异无统计学意义,且选择消融治疗患者的并发症发生率更低<sup>[124-126]</sup>。目前,关于消融治疗ICC的文献多集中于有明确病理学诊断的复发性ICC,且对于肿瘤长径为3.0~5.0 cm ICC的治疗效果尚存在争议。

2.TACE:TACE可通过导管将化疗药物如阿霉素、铂类药物、丝裂霉素C或吉西他滨等以碘油或载药微球为载体注入肝动脉的肿瘤供血分支<sup>[127]</sup>。有研究结果显示:对于未实现R<sub>0</sub>切除的患者,选择TACE治疗的生存率与选择手术治疗比较,差异无统计学意义<sup>[128]</sup>。已发表的系列研究结果显示:TACE治疗不可切除ICC患者的总生存时间为12.0~25.2个月<sup>[129]</sup>。另1项回顾性研究结果显示:对于不可切除ICC,系统化疗联合TACE组患者中位生存时间为26.2个月,而单独系统化疗组患者中位生存时间为13.1个月<sup>[130]</sup>。在缺乏RCT情况下,上述研究结果验证了TACE在ICC治疗中的有效性和安全性,也提示对于不可切除ICC,患者可从TACE联合化疗中获益。但需注意,相对于肝细胞癌,ICC的动脉血供不丰富,对于乏血供的ICC,TACE有时难以达到理想栓塞效果,且容易发生栓塞相关的胆道损伤,因此,应强调根据DSA显示的肿瘤动脉血供情况谨慎选择TACE,不宜盲目实施栓塞。

3.经导管肝动脉灌注化疗:经导管肝动脉灌注

化疗通过导管将化疗药物如氟尿嘧啶、铂类药物或吉西他滨等持续灌注至肝动脉的肿瘤供血分支。为防止药物进入侧支循环,有研究报道可在灌注前采用弹簧圈栓塞侧支动脉以保证化疗药物准确灌注至肿瘤供血动脉<sup>[131]</sup>。1项纳入20个研究657例患者的荟萃分析结果显示:与常规TACE、载药微球-TACE、钇90微球放疗栓塞比较,经导管肝动脉灌注化疗的肿瘤缓解率最高,患者总生存获益最大、Ⅲ~Ⅳ级不良反应发生率也最高<sup>[132]</sup>。1项样本量为525例的回顾性研究结果显示:与单纯系统化疗比较,经导管肝动脉灌注化疗联合系统化疗可显著延长患者总生存时间(30.8个月比18.4个月, $P < 0.001$ )<sup>[133]</sup>。

4. 肝动脉放射性栓塞:肝动脉放射性栓塞通过导管将携带放射性核素钇90的玻璃或树脂微球注入肿瘤供血动脉,通过钇90粒子释放 $\beta$ 射线,导致局部肿瘤细胞坏死,其优点是可以直接对肿瘤进行高剂量辐射,不产生全身毒性<sup>[134-135]</sup>。1项纳入12个研究298例患者的系统性研究评价放射栓塞钇90微球在不可切除ICC中的作用,结果显示:28%的患者部分肿瘤缓解,54%的患者疾病稳定,患者中位生存时间为15.5个月<sup>[136]</sup>。已有的小样本量研究也证实不可切除ICC患者使用钇90微球TARE治疗可获得较好的肿瘤缓解率和患者生存获益<sup>[137-139]</sup>。

**推荐意见 13:** 失去根治性切除机会的ICC可考虑局部治疗,包括TACE、经肝动脉灌注化疗、钇90微球放疗栓塞、RFA或微波消融等;关于各种局部治疗手段的疗效,目前尚无高质量临床研究证据,最佳适应人群尚未明确;建议仅MDT讨论患者的可能获益与风险后,谨慎开展局部治疗。(证据等级:4,推荐等级:中等程度推荐)

#### (二)放疗

放疗主要应用于局限性病灶,或通过姑息放疗解决局部转移灶疼痛,减轻患者痛苦,改善症状。

1. 肝移植的桥接治疗:桥接治疗是肝移植前用于延缓疾病进展,争取移植机会的治疗手段。小样本量回顾性研究结果显示:放疗可减少肿瘤复发、改善患者生存,已被推荐用于肝细胞癌肝移植前的桥接治疗<sup>[140]</sup>。

2. 姑息放疗:不可手术的患者可采用立体定向放疗,剂量60~100 Gy/20~35次;骨转移灶放疗剂量可采用5~10 Gy/次,3~5次;发生广泛转移的患者不

建议采用放疗。

回顾性研究结果显示:对于不可切除ICC,与单纯化疗比较,放疗联合化疗可有效延长患者生存时间,中位随访5.3个月时,放疗联合化疗组中位无复发生存时间、总生存时间分别为4.3、9.3个月,单纯化疗组上述指标分别为1.9、6.2个月,两组比较,差异均有统计学意义( $P=0.001, 0.048$ )<sup>[141]</sup>。1项纳入79例患者,肿瘤长径为7.9(2.2~17.0)cm,不可手术ICC患者的研究结果显示:患者经化疗序贯放疗,放疗剂量为100 Gy/35次(中位剂量58.05 Gy),其中高剂量放疗患者3年总生存率为73%,低剂量为38%,与接收低剂量放疗的患者比较,放疗剂量超过生物等效剂量80.5 Gy患者的3年肿瘤局部控制率显著升高(78%比45%, $P=0.04$ )<sup>[142]</sup>。

质子束治疗用于不可手术ICC也取得较好疗效。1项纳入37例经组织病理学检查证实没有肝外病灶且不可手术ICC患者接受质子束治疗的研究结果显示:中位随访时间为19.5个月时,2年疾病局部控制率为94.1%,中位无复发生存时间、总生存时间分别为8.4、22.5个月<sup>[143]</sup>。目前国内指南推荐晚期ICC行放疗或放化疗<sup>[9,52]</sup>。

**推荐意见 14:** (1)对于不可切除ICC,推荐放疗联合化疗。(证据等级3,推荐等级:中等程度推荐)

(2)推荐高剂量放疗(超过生物等效剂量80.5 Gy)联合化疗。(证据等级3,推荐等级:中等程度推荐)

(3)是否进行术后放疗应开展RCT以验证。(证据等级3,推荐等级:中等程度推荐)

#### 七、晚期ICC的系统治疗

##### (一)一线治疗

1. 两药联合化疗方案:两药联合化疗方案是晚期ICC主要的一线标准治疗方案。已有充分的研究证明吉西他滨联合顺铂双药用于晚期ICC的一线化疗<sup>[144-146]</sup>。ABC-02 III期RCT结果显示:与吉西他滨单药治疗比较,吉西他滨联合顺铂在局部晚期或转移性胆道恶性肿瘤的治疗中更具优势,中位随访时间为8.2个月时,吉西他滨联合顺铂组患者的中位疾病无进展生存时间、总生存时间、客观缓解率、疾病控制率均显著优于吉西他滨单药组<sup>[144]</sup>。BT22 II期RCT证实了吉西他滨联合顺铂在亚洲患者中的优越性,与吉西他滨单药治疗比较,吉西他滨联合顺铂组患者的疾病无进展生存时间和总生存时间显著延长,客观缓解率显著提高<sup>[145]</sup>。ABC-02和

BT22 研究的汇总分析结果显示:美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分为 0~1 分的受试者获益更大<sup>[146]</sup>。

另外 2 项 III 期研究分别证实了吉西他滨联合替吉奥 (GS 方案)、卡培他滨联合奥沙利铂的疗效不劣于吉西他滨联合顺铂双药治疗<sup>[147-148]</sup>。其中 1 项 III 期 JCOG1113/FUGA-BT 非劣效研究对比吉西他滨联合顺铂双药和 GS 方案在晚期胆道恶性肿瘤一线治疗中的治疗效果,结果显示:GS 方案组患者总生存时间为 15.1 个月,不劣于吉西他滨联合顺铂双药治疗患者的 13.4 个月<sup>[147]</sup>。Kim 等<sup>[148]</sup>报告卡培他滨联合奥沙利铂一线治疗胆道恶性肿瘤患者中位总生存时间为 10.6 个月,而吉西他滨联合奥沙利铂治疗组患者的 10.4 个月,两组患者比较,差异无统计学意义。

2. 三药联合化疗方案:对于体能状况良好的患者,可考虑三药联合化疗方案。KHBO1401 III 期 RCT 对比吉西他滨+顺铂+替吉奥 (GCS) 方案和吉西他滨联合顺铂双药在不可切除或复发性胆道恶性肿瘤患者中的治疗效果,结果显示:与吉西他滨联合顺铂双药治疗比较,GCS 方案组患者疾病无进展生存时间和总生存时间显著延长,客观缓解率显著提高<sup>[149]</sup>。

### (二) 靶向和免疫治疗

目前免疫检查点抑制剂联合化疗治疗晚期 ICC 的研究多数为临床 I~II 期研究,大型 III 期研究证据较少<sup>[150-155]</sup>。2022 年 ASCO-GI 报告 1 项 TOPAZ-1 III 期研究的中期分析结果:与单独化疗比较,度伐利尤单抗联合吉西他滨联合顺铂双药可降低 20% 不可切除晚期或转移性胆道恶性肿瘤患者死亡风险,中位总生存时间为 12.8 个月,单独化疗患者中位总生存时间为 11.5 个月<sup>[156]</sup>。此外,上述研究中,联合治疗可降低疾病进展或死亡风险 25%,患者中位无复发生存时间、客观缓解率分别为 7.2 个月、26.7%,而单独化疗患者上述指标分别为 5.7 个月、18.7%;在治疗安全性方面,联合治疗患者与单独化疗患者 3~4 级治疗相关不良反应、因药物不良反应导致的停药率比较,差异均无统计学意义。

此外,2021 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 报告 1 项特瑞普利单抗联合仑伐替尼一线治疗晚期 ICC 的最新 II 期研究,结果显示:31 例受试者

中位随访时间为 6.9 个月,完成随访时患者客观缓解率为 32.3%,疾病控制率为 74.2%<sup>[153]</sup>。该研究中 2 例局部晚期患者降期后接受手术,术后无复发生存至最后 1 次随访;所有患者 6 个月总生存率为 87.1%,其中 11 例患者疾病进展、7 例患者死亡;研究期间无 ≥5 级不良反应事件,32.3% 的患者发生 3~4 级不良反应,1 例患者因不良反应终止治疗<sup>[153]</sup>。

抗血管生成治疗和化疗均可与免疫治疗产生协同作用,近年来有多项研究以免疫检查点抑制剂联合化疗或免疫检查点抑制剂+酪氨酸激酶抑制剂+化疗进行 ICC 治疗探索。见附录 5。其中特瑞普利单抗联合仑伐替尼和 GEMOX“四药三联方案”治疗不可切除晚期 ICC 单臂、单中心、开放标签的 II 期临床试验结果显示:患者客观缓解率为 80%,中位总生存时间为 22.5 个月,该研究的 III 期临床试验已批准<sup>[157-158]</sup>。此外,2022 年 ASCO 报告 1 项特瑞普利单抗联合 GS 方案一线治疗包含 ICC 的晚期胆道恶性肿瘤研究,结果显示:中位疾病无进展生存时间、总生存时间、客观缓解率、疾病控制率分别为 7.0 个月、15.0 个月、30.6%、87.8%,治疗方案具有良好的疗效与安全性<sup>[159]</sup>。

**推荐意见 15: (1) 推荐吉西他滨联合铂类药物的联合方案,条件允许可在此方案上再联合度伐利尤单抗联合抗体。(证据等级:1,推荐等级:强烈推荐)**

**(2) 对于体能状况良好的患者,三药联合化疗方案 (GCS 或白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨+顺铂) 或化疗基础上序贯免疫、靶向药物治疗的三联方案有效率和转化率较高、临床真实世界证据较强,III 期临床试验已批准 (特瑞普利单抗联合仑伐替尼和 GEMOX 方案),建议酌情选择。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)**

### (三) 二线治疗

1. 化疗:与晚期一线化疗丰富的循证医学证据比较,二线化疗的 III 期大样本量临床研究相对较少。ABC-06 III 期临床研究结果显示:与单独的积极症状控制比较,积极症状控制联合 FOLFOX 方案的二线治疗可为经吉西他滨联合顺铂双药一线治疗后,发生肿瘤进展的晚期胆道恶性肿瘤患者提供生存改善,患者中位总生存时间显著延长<sup>[160]</sup>。亚组分析结果进一步显示:对铂类药物不敏感、肿瘤远处转移及 Alb<35 g/L 亚组患者从积极症状控制联合 FOLFOX 方案的治疗中生存获益更多<sup>[160]</sup>。上

述结果使 FOLFOX 方案成为晚期胆管癌患者二线治疗的标准方案。

此外,与单纯伊立替康治疗比较,既往未使用过的一线治疗方案伊立替康联合卡培他滨可有效延长患者中位无复发生存时间,提高患者 9 个月总生存率<sup>[161]</sup>。而伊立替康联合 5-氟尿嘧啶可使患者中位无复发生存时间、总生存时间分别达 1.7 个月、5.0 个月,临床获益率达 17%<sup>[162]</sup>。2021 年 ASCO 公布的一项 II b 期研究结果显示:与 5-氟尿嘧啶和亚叶酸治疗比较,脂质体伊立替康联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸可显著延长经吉西他滨联合顺铂双药一线治疗后,发生肿瘤进展胆道恶性肿瘤患者的中位无复发生存时间和总生存时间,而 2 种治疗方式的客观缓解率比较,差异无统计学意义<sup>[163]</sup>。

2. 靶向和免疫治疗:免疫单药用于晚期转移性 ICC 的二线治疗已显示出一定的疗效,但仍缺乏 III 期大样本量临床研究支持。1 项 I b 期多队列 Keynote-028 研究和另 1 项单臂 II 期研究 Keynote-158 研究均采用帕博利珠单克隆抗体单药治疗,结果均显示:帕博利珠单克隆抗体单药治疗晚期胆管癌具有一定抗肿瘤活性<sup>[164]</sup>。此外,2021 年 ASCO-GI 发表的非随机、开放标签多队列 II 期研究 (LEAP-005) 以及 2020 年中国学者发表的单臂 II 期研究均探索帕博利珠单克隆抗体联合仑伐替尼治疗晚期胆道恶性肿瘤患者的疗效,2 项研究均初步显示帕博利珠单克隆抗体联合仑伐替尼具有一定的疗效<sup>[165-166]</sup>。

其他较新的靶向和(或)免疫治疗的靶点包括 IDH、FGFR、NTRK、HER2 等。艾伏尼布是针对 IDH-1 突变蛋白的小分子抑制剂,已被证明具有良好的安全性,并可使 ICC 患者保持长期的疾病稳定期,于 2021 年被美国 FDA 批准用于已接受过治疗、IDH1 突变的局部晚期或转移性胆管癌成人患者的二线治疗<sup>[167]</sup>。大型 III 期 RCT ClarIDHy 结果显示:与安慰剂组患者中位无复发生存时间为 1.4 个月比较,艾伏尼布组患者的上述指标为 2.7 个月,客观缓解率为 2.4%,50.8% 的患者疾病稳定;2021 年 ASCO 公布艾伏尼布组患者中位总生存时间为 10.3 个月,安慰剂组患者为 7.5 个月<sup>[167]</sup>。佩米替尼是 FGFR2 选择性抑制剂,于 2020 年被美国 FDA 批准用于 FGFR2 融合或重排的局部晚期或转移性胆道恶性肿瘤患者治疗<sup>[168]</sup>。大型 II 期 FIGHT-202 试验评估佩米替尼在已接受治疗晚期胆道恶性肿瘤患者中

的疗效,结果显示:在 FGFR2 融合或重排人群队列中,佩米替尼治疗的客观缓解率、疾病控制率分别为 37.0%、82.4%,中位无复发生存时间、总生存时间分别为 7.0、17.5 个月,治疗应答者中位总生存时间达到 30.1 个月<sup>[168]</sup>。目前,对比佩米替尼和标准一线化疗的 III 期临床试验正在进行中。此外,2022 年 ASCO 发表单臂 II 期 FOENIX-CCA2 试验更新结果显示:具有高选择性、不可逆作用的 FGFR 抑制剂 Futibatinib (TAS-120) 在含有 FGFR2 融合或重排的 ICC 中发挥持续疗效并显示出耐受性<sup>[169]</sup>。我国开展的 CIBI375A201 桥接研究共纳入 34 例胆管癌患者,最新数据显示:佩米替尼在我国人群中的客观缓解率、疾病无进展生存时间经研究者评估分别为 56.7%、9.6 个月,上述指标经独立影像学评审委员会 (IRRC) 评估分别为 60%、9.1 个月,患者总生存率尚未达到随访终点<sup>[170]</sup>。NTRK 抑制剂恩曲替尼和拉罗替尼均在 NTRK 融合阳性的晚期恶性肿瘤患者中显示出一定疗效:恩曲替尼治疗曾接受过全身治疗的 NTRK 融合阳性晚期肿瘤患者的客观缓解率达到 57%,中位缓解持续时间为 10 个月,中位无复发生存时间为 11.2 个月,而拉罗替尼在相似人群的 II 期临床试验中客观缓解率达 75%<sup>[171-172]</sup>。此外,2022 年 ASCO 发表 T-DXd (DS-8201) 治疗不可切除或复发性胆道恶性肿瘤的 II 期研究 (HERB 试验) 结果显示:T-DXd 治疗 HER2 阳性胆道恶性肿瘤显示出一定疗效,但其长期疗效和安全性仍需进一步探索<sup>[173]</sup>。

靶向治疗和免疫治疗在 ICC 二线治疗及后续的探索治疗中已逐步显现出不错的疗效,由于靶向治疗的进展与进步,临床治疗需重视基因检测和分子靶向检测。目前已有的循证医学证据见附录 6。

**推荐意见 16:** (1) 经吉西他滨联合顺铂双药一线治疗后发生肿瘤进展的患者推荐 FOLFOX 方案二线治疗 (证据等级:1,推荐等级:中等程度推荐),亦可尝试伊立替康为主的联合方案,如伊立替康联合卡培他滨或脂质体伊立替康联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)

(2) 建议 ICC 患者进行基因检测,FGFR2 融合或重排者推荐使用佩米替尼 (证据等级:3,推荐等级:强推荐),NTRK 融合阳性者推荐使用恩曲替尼或拉罗替尼 (证据等级:3,推荐等级:强推荐);对于 IDH1 突变者,酌情推荐艾伏尼布。(证据等级:1,推

荐等级:中等程度推荐)

(3)未知驱动基因的 ICC 患者,经系统化疗后可选择靶向联合免疫治疗,如特瑞普利单抗联合仑伐替尼,相关系列临床研究正在积极探索中。(证据等级:3,推荐等级:中等程度推荐)

#### 八、ICC 的随访

行根治性手术的早期 ICC 患者术后 2 年内每 3 个月随访 1 次,术后 2~5 年每 6 个月随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。每次随访内容包括:(1)全身体格检查。(2)影像学检查:肺部 CT 平扫检查,增强对比多相腹部或盆腔 CT 或 MRI 检查。(3)实验室检查:血常规、血生化、CEA、CA19-9。

#### 九、ICC 的未来治疗理念探索和展望

ICC 是高度恶性的消化系统肿瘤,早期确诊率较低,疾病进展快,治疗预后有待改善。随着全民疾病预防、健康体检意识的不断增强,以及影像学、内镜技术、分子病理学诊断技术经验的不断积累,ICC 的早期诊断率逐步提高。MDT 是进一步提高 ICC 疗效的理想治疗模式。目前根治性手术切除仍是唯一可能治愈 ICC 的首选治疗方式,虽然近年来外科治疗理念和技术经验不断发展进步,但是在肿瘤可切除性评估、手术方式的选择、淋巴结清扫、肝移植和围手术期治疗等方面,尚需通过更多的临床实践以探索可进一步改善 ICC 患者预后的理想治疗模式。介入、消融、放疗等局部治疗手段的不断发展,也为患者提供更多治疗选择。对于系统治疗,化疗作为不可切除晚期 ICC 的标准推荐方案,成为近年来联合治疗的基础组成部分,新的研究证据提示:化疗联合靶向、免疫等治疗方案,可显著提高疾病控制率、客观缓解率并延长患者总生存时间。针对 ICC 基因突变的靶向药物治疗也取得显著进展,并成为可供选择的二线治疗标准方案。

综上,ICC 的治疗手段正日益丰富,不断取得

新进展和突破,有效改善了患者的生存预后。但未来仍需开展更多的多学科基础和临床研究,不断探索更安全高效的 ICC 诊断和治疗模式,从而为患者预后的改善提供更多的循证医学证据和临床参考。

#### 《原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022 版)》编审委员会成员名单

主任委员:樊嘉

副主任委员:周俭、秦叔逵、蔡秀军、沈锋、陈敏山

秘书组组长:周俭、孙惠川

执笔专家:

流行病学与危险因素:张必翔

筛查与诊断:吴东、徐辉雄、殷欣

病理学及分子分型:纪元、梁霄、陈骏

病理学及分子分型组负责人:纪元

肝内胆管癌的多学科综合治疗:周军

肝内胆管癌的外科治疗:王葵、王征、毕新宇、商昌珍、

曾永毅、孙惠川

外科治疗组负责人:王葵、王征

肝内胆管癌的局部治疗:石明、梁萍、黎功

局部治疗组负责人:石明

肝内胆管癌的系统治疗:刘秀峰、施国明、袁振刚、

赵海涛

系统治疗组负责人:刘秀峰

随访:曾永毅

肝内胆管癌未来治疗理念探索和展望:高强

委员(按姓氏汉语拼音排序):

毕新宇 陈亚进 陈 骏 高 强 黄晓武 纪 元

黎 功 梁 萍 梁 霄 刘付宝 刘连新 刘秀峰

商昌珍 施国明 石 明 孙惠川 汤朝晖 王 葵

王 征 文天夫 吴 东 徐辉雄 杨 威 殷 欣

袁振刚 余正平 张必翔 张水军 翟文龙 赵海涛

曾永毅 周 军

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 感谢《原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022 版)》编审委员会所有专家对本共识的大力支持;感谢君实生物医学部对本共识提供的文献检索和整理工作

附录 1:《牛津循证医学中心 2011 版》循证医学证据等级

(临床)问题	步骤 1	步骤 2	步骤 3	步骤 4	步骤 5
	等级 1 <sup>a</sup>	等级 2 <sup>a</sup>	等级 3 <sup>a</sup>	等级 4 <sup>a</sup>	等级 5 <sup>a</sup>
这个疾病有多普遍? (患病率)	当地的、当前的随机样本调查 (或普查)	与当地情况相匹配调查 的系统综述 <sup>b</sup>	当地的非随机样本调查 <sup>b</sup>	病例系列 <sup>b</sup>	N/A
诊断或监测试验是 否准确 (诊断)	一致地应用了参考标准和盲法 的横断面研究的系统综述	一致地应用了参考标准 和盲法的横断面研究	非连续病例研究,或研 究未能一致应用参考 标准 <sup>b</sup>	病例对照研究,或 应用了差的或独 立的参考标准 <sup>b</sup>	基于机制 的推理
若不给予这个治疗 会发生什么? (预后)	起始队列研究的系统综述	起始队列研究	队列研究或随机研究 的对照组 <sup>a</sup>	病例系列或病例 对照研究,或低质 量预后队列研究 <sup>b</sup>	N/A
这个治疗有用吗? (治疗效益)	随机试验或单病例随机对照试 验的系统综述	随机试验或具有巨大效 果的观察性研究	非随机对照队列或随 访研究 <sup>b</sup>	病例系列、病例对 照研究或历史对 照研究 <sup>b</sup>	基于机制 的推理
这个治疗常见的伤 害是什么? (治疗伤害)	随机试验的系统综述,巢式病例 对照研究的系统综述,针对所提 临床问题患者的 n-of-1 试验,具 有巨大效果的观察性研究	单个随机试验或(特殊 地)具有巨大效果的观 察性研究	非随机对照队列或随 访研究(上市后监测) 提供,足够数量来排除 常见的伤害(对长期伤 害需要足够长的随访 时间) <sup>b</sup>	病例系列、病例对 照研究或历史对 照研究 <sup>b</sup>	基于机制 的推理
这个治疗少见的伤 害是什么? (治疗伤害)	随机试验或 n-of-1 试验的系统综述	随机试验或(特殊地)具 有巨大效果的观察性研 究			
这个试验(早期发 现)值得吗? (筛查)	随机研究的系统综述	随机试验	非随机对照队列或随 访研究 <sup>b</sup>	病例系列、病例对 照研究或历史对 照研究 <sup>b</sup>	基于机制 的推理

注:<sup>a</sup>表示根据研究质量、精确度、间接性,各研究间不一致,若绝对效应值小,证据等级会被调低;若效应值很大,等级会被上调;<sup>b</sup>表示系统综述普遍优于单项研究;N/A 为不适用

附录 2: 第 7 版与第 8 版美国癌症联合委员会(AJCC)TNM 分期系统肝内胆管癌临床分期比较

第 7 版 AJCC TNM 分期系统的 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,没有纳入肿瘤长径作为分期因素。第 8 版 AJCC TNM 分期系统肝内胆管癌分期进一步侧重客观指标应用,更能体现其对预后判断的价值。第 8 版 AJCC TNM 分期系统的 T 分期中 TX、T0 和 Tis 没有变化;T1a 为单发肿瘤长径≤5 cm 且无血管侵犯;T1b 为单发肿瘤长径>5 cm 且无血管侵犯;T2 为单发肿瘤伴血管侵犯或多发肿瘤伴或不伴血管侵犯;T3 为肿瘤穿透腹膜,但未侵及局部肝外结构;T4 肿瘤直接侵犯肝外组织。

第 7 版与第 8 版美国癌症联合委员会 TNM 分期系统肝内胆管癌临床分期比较

第 7 版		第 8 版	
TNM 分期	临床分期	TNM 分期	临床分期
<b>原发肿瘤 T 分期</b>		<b>原发肿瘤 T 分期</b>	
Tis:原位癌	0 期:Tis、N0、M0	Tis:原位癌	0 期:Tis、N0、M0
T1:单个病灶无血管侵犯	I 期:T1、N0、M0	T1a:单个病灶无血管侵犯,≤5 cm	IA 期:T1a、N0、M0
T2a:单个病灶伴血管侵犯	II 期:T2、N0、M0	T1b:单个病灶无血管侵犯,>5 cm	IB 期:T1b、N0、M0
T2b:多发病灶,伴或不伴血管侵犯	III 期:T3、N0、M0	T2:病灶浸润血管;或多发病灶,伴或不伴血管侵犯	II 期:T2、N0、M0
T3:穿透腹膜,或直接侵及局部肝外结构	IV A 期:T4、N0、M0/任何 T、N1、M0	T3:穿透腹膜,未侵及局部肝外结构	IIIA 期:T3、N0、M0
T4:胆管周围浸润	IV B 期:任何 T、任何 N、M1	T4:直接侵及局部肝外组织	IIIB 期:T4、N0、M0/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	IV 期:任何 T、任何 N、M1
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	

## 附录 3:肝胆管癌(ICC)病理诊断报告格式推荐(表单式)

## 一、大体检查

## 1. 送检标本

肝切除标本,手术方式与部位:

肝穿刺组织,组织条数:

其他:

## 2. 送检肿瘤

单发肿瘤(长×宽×高): \_\_\_\_\_ cm

多发肿瘤/卫星灶数目: \_\_\_\_\_ 个

肿瘤 1(长×宽×高): \_\_\_\_\_ cm; 部位: \_\_\_\_\_

肿瘤 2(长×宽×高): \_\_\_\_\_ cm; 部位: \_\_\_\_\_

肿瘤 3(长×宽×高): \_\_\_\_\_ cm; 部位: \_\_\_\_\_

>3 个,最大径 \_\_\_\_\_ cm 至 \_\_\_\_\_ cm

出血坏死:  轻(10%~50%);  中(50~90%);  重(>90%);  不明显(<10%)

大血管和(或)大胆管癌栓形成:  有;  无

## 3. 肉眼类型

肿块型

管周浸润型

混合型

胆管切端受侵:  有;  无

最近手术切缘距肿瘤 \_\_\_\_\_ cm

色泽: \_\_\_\_\_; 质地: \_\_\_\_\_; 边界: \_\_\_\_\_

## 4. 周围肝组织病变

肝硬化:  大结节性;  小结节性;  混合结节性;  无

其他:

## 5. 取材方法

满足“7点”基线取材

其他:(块)

## 二、镜下检查

## 1. 组织学类型

腺癌:  大胆管型;  小胆管型;  细胆管癌;  DPM 样;  其他:

特殊组织学类型:

## 2. 肿瘤组织学分级

高分化(>95%的肿瘤由腺体组成)

中分化(50%~95%的肿瘤由腺体组成)

低分化(≤49%的肿瘤由腺体组成)

## 3. 肿瘤生长情况

包膜:  有;  无

微血管侵犯(MVI):  M0;  M1;  M2;

淋巴管侵犯:  有  不确定

神经侵犯:  有  无

淋巴结: 阳性数/送检数: \_\_\_\_\_; 部位: \_\_\_\_\_;  无

癌旁汇管区侵犯:  有;  无

其他:

## 4. 伴随病变

胆道上皮内瘤变(BiIN):  低级别 BiIN;  高级别 BiIN;  无

胆管内管状乳头状肿瘤(IPNB):  低级别 IPNB;  高级别 IPNB;  无

肝内胆管结石:  有;  无

- 肝片吸虫或华支睾吸虫感染:□有;□无
- 胆管错构瘤或胆管腺瘤:□有:数量: 个;直径 mm;□无
- HBV 或 HCV 性肝炎:□有;□无
- 伴 EBV 感染:□有;□无
- 脂肪性肝炎:□有;□无
- 慢性肝炎评分(G0-4;S0-4):G:/4;S:/4
- 其他:
- 5.新辅助治疗后肿瘤组织学反应评估
  - I 级(完全病理学缓解,CPR):肿瘤组织彻底坏死,“7点”基线取材条件下未见存活癌细胞
  - II 级(显著病理学缓解,MPR):肿瘤组织大部分坏死,残留癌细胞数量<10%
  - III 级(部分病理学缓解,PPR):肿瘤组织坏死程度介于 10%~90% 之间
  - IV 级(无明显病理学缓解,NPR):肿瘤组织无明显消退,坏死癌细胞数量<10%
  - 无术前治疗
- 6.美国癌症联合委员会第 8 版 ICC 病理学分期:T( ),N( ),M( )

三、病理诊断辅助检查指标:

1.免疫组织化学染色

□常用项目:CRP( ),CD56( ),CK7( ),CK19( ),MUC1( ),MUC5AC( ),MUC6( ),N-cadherin( ),S100P( )

□选择项目:EpCAM( ),TFF1( ),PD-1/PD-L1( )

2.黏液染色(酌情选择):Alcian-blue( ),PAS( )

3.基因检测(酌情选择):IDH1/2,FGFR2,KRAS

四、病理学诊断举例:(肝左叶)1.肝内胆管癌,最大径 5.3 cm,小胆管型,中分化,MVI=M0;2.合并大胆管型胆管癌,约占肿瘤组织的 20%,中-低分化 MVI=M1;3.送检淋巴结未见转移(0/3);4.HBV 感染相关慢性肝炎,G2S3;5.pT2N0Mx。

附录 4:胆道恶性肿瘤辅助治疗循证医学证据

研究名称/发表期刊	人群组成	干预措施	结 果
BILCAP III 期 Lancet Oncol, 2019, 20(5):663-673	肝内胆管癌(ICC)18.8%; 肝外胆管癌(ECC)63.5%; 胆囊癌(GBC)17.7%	卡培他滨对比观察	中位总生存时间(mOS):51.1 个月[95% 可信区间(CI)为 34.6~59.1]比 36.4 个月 (95%CI 为 29.7~44.5);风险比(HR)=0.81, 95%CI 为 0.63~1.04,P=0.097 中位无复发生存时间(mRFS):24.4 个月 (95%CI 为 18.6~35.9)比 17.5 个月(95%CI 为 12.0~23.8);HR=0.75,95%CI 为 0.58~ 0.98;P=0.033(24 个月内)
PRODIGE III 期 J Clin Oncol, 2019, 37(8):658-667	ICC 44.3%; ECC 36.1%; GBC 17.2%	吉西他滨联合奥沙利 铂对比观察	mRFS:30.4 个月比 18.5 个月;HR=0.88, 95%CI 为 0.62~1.25,P=0.48 mOS:75.8 个月比 50.8 个月;HR=1.08, 95%CI 为 0.70~1.66,P=0.74
JCOG1202 III 期 J Clin Oncol, 2022, 40(4_suppl):382-382	BTC	替吉奥化疗对比观察	3 年总生存率:71.1% 比 61.6% 3 年无复发生存率:62.4% 比 50.9%
针对胆道恶性肿瘤(BTC)的 Meta 分析 J Clin Oncol, 2012, 30(16):1934-1940	BTC	化疗对比放疗或者放 化疗	与单纯手术比较,术后辅助治疗均未显著 延长总生存时间(优势比=0.74,P=0.06) 淋巴结阳性(优势比=0.49,P=0.004)和 R <sub>1</sub> 切除患者(优势比=0.36,P=0.002)可从辅 助治疗中显著获益
针对 BTC 的回顾性分析 Cancer, 2018, 124(1):74-83	ICC 和 GBC	辅助治疗	ICC 患者中不能手术、单纯接受手术、手 术+辅助治疗的 mOS 分别为 12.7、16.2、 22.6 个月(P<0.001)

附录 5: 晚期肝内胆管癌系统治疗循证医学证据

方案	研究/文献	研究阶段	人群组成	干预措施	结果
化疗	BT22 研究 Br J Cancer, 2010, 103(4): 469-474	II 期随机 对照研究 (RCT)	肝内胆管癌(ICC) 33.7%; 肝外胆管癌 (ECC)22.9%; 胆囊 癌(GBC)38.6%; 壶 腹部周围癌(AVC) 5%	吉西他滨联合顺铂 (GemCis)对比吉西他滨	中位总生存时间(mOS):11.2个月比 7.7个月;中位无复发生存时间(mRFS): 5.8个月比3.7个月;客观缓解率(ORR): 19.5%比11.9%; <i>P</i> 均<0.05
	国际多中心研究 JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1707-1712	II 期单臂 研究	ICC 82% ECC 18%	白蛋白结合型紫杉醇 (Nab-paclitaxel)联合吉 西他滨	mPFS:7.7个月[95%可信区间(CI)为 5.4~13.1; mOS:12.4个月(95%CI为 9.2~15.9);中位疾病进展时间(mTTP): 7.7个月(95%CI为6.1~13.1);ORR、疾 病控制率(DCR)分别为30%、66%
	多中心研究 JAMA Oncol, 2019, 5(6): 824-830	II 期单臂 研究	ICC 63.0%	Nab-paclitaxel+吉西他 滨+顺铂	ORR为45.0%;mPFS:11.8个月(95% CI为6.0~15.6);mOS:19.2个月(95% CI为13.2~未达到)
	多中心研究 Cancer Res Treat, 2018, 50 (4):1324-1330	II 期单臂 研究	ICC 41.0%	奥沙利铂+伊立替康+替 吉奥	ORR为50%;mPFS:6.8个月(95%CI 为4.8~8.8);mOS:12.5个月(95%CI为 7.0~18.0)
	ABC-02 研究 N Engl J Med, 2010, 362 (14):1273-1281	III 期 RCT	局部晚期或复发转 移性胆道恶性肿瘤 (GBC 36.3%,胆管 癌58.8%,AVC 5%)	GemCis 对比吉西他滨	ORR:26.1%比15.5% mOS:11.7个月比8.1个月, <i>P</i> <0.001 mPFS:8个月比5个月, <i>P</i> <0.001 DCR:81.4%比71.8%, <i>P</i> =0.049
	FUGA-BT 研究 Ann Oncol, 2019, 30:1950- 1958	III 期 RCT	GBC 38.7% ICC 26.6% ECC 30.5% AVC 4% 其他 1%	GemCis 对比吉西他滨联 合替吉奥	mOS:13.4个月比15.1个月,风险比(HR)= 0.945, 90%CI为0.78~1.15, <i>P</i> =0.046 mPFS:5.8个月比6.8个月, <i>HR</i> =0.86, 95%CI为0.70~1.07 ORR:32.4%比29.8%
	KHBO1401 研究 Ann Oncol, 2018, 29(suppl_ 8):viii205-viii270	III 期 RCT	晚期胆道恶性肿瘤	吉西他滨+顺铂+替吉奥 对比GemCis	mOS:13.5个月比12.6个月, <i>HR</i> =0.79, 95%CI为0.60~1.04, <i>P</i> =0.046 1年总生存率:59.4%比53.7% mPFS:7.4个月比5.5个月, <i>HR</i> =0.75, 95%CI为0.58~0.97, <i>P</i> =0.0015 ORR:41.5%比15.0%, <i>P</i> <0.001; DCR: 79.8%比62.0%, <i>P</i> <0.007
	韩国多中心研究 Ann Oncol, 2019, 30(5): 788-795	III 期 RCT	胆管癌 72.5% GBC 27.5%	卡培他滨联合奥沙利铂 (XELOX)对比吉西他滨 联合奥沙利铂(GEMOX 方案)	ORR:15.7%比24.6%, <i>P</i> =0.171 mPFS:5.8个月(95%CI为4.2~8.0)比 5.3个月(95%CI为4.1~6.8) mOS:10.6个月(95%CI为7.3~15.5)比 10.4个月(95%CI为8.0~12.6), <i>P</i> =0.131
	ABC-02 和 BT22 研究汇总 分析 Ann Oncol, 2015, 26(9): 1910-1916	回顾性研 究	GBC39.1% 胆管癌 56.4% AVC 4.5%	GemCis 对比吉西他滨	治疗前中性粒细胞与淋巴细胞比较低 与 CisGem 组患者的长期生存相关( <i>P</i> = 0.008) 美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状 态评分为0~1分的受试者获益更大
	TOPAZ-1 研究 Ann Oncol, 2019, 30(Suppl 5):v319	III 期 RCT	ICC 55.7% ECC 19.4% GBC 24.9%	度伐利尤单抗克隆抗体联 合 GemCis 对比安慰剂联 合 GemCis	mOS:12.8个月比11.5个月( <i>HR</i> =0.80, 95%CI为0.66~0.97, <i>P</i> =0.021) mPFS:7.2个月比5.7个月( <i>HR</i> =0.75, 95%CI为0.63~0.89, <i>P</i> =0.001) ORR 分别为26.7%和18.7%
免疫检查 点抑制剂 (ICIs)联 合化疗	日本多中心研究(JapicCTI- 153098) Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(8):611-621	I 期非随 机分组队 列研究	ICC 45% ECC 20% 其他 36.7%	纳武利尤单抗克隆抗体联 合 GemCis 对比纳武利尤 单抗克隆抗体单药治疗	联合组:ORR为36.7%;mPFS为4.2个月 (90%CI为2.8~5.6);mOS为15.4个月 (90%CI为11.8~不可评估) 单药组:ORR为3%;mPFS为1.4个月 (90%CI为1.4~1.4);mOS为5.2个月 (90%CI为4.5~8.7)

续附录5

方案	研究/文献	研究阶段	人群组成	干预措施	结果
	中国单中心研究(NCT03311789) J Immunother Cancer, 2020, 8(1):e000367	II 期单臂研究	ICC 34% ECC 47% GBC 19%	纳武利尤单抗克隆抗体联合 GemCis(针对 GemCis 耐药和 GemCis 初始治疗患者)	总体 ORR:55.6%; GemCis 耐药患者 ORR:33.3%; GemCis 初始治疗患者 ORR:61.9% 总体 mPFS:6.1 个月(95%CI 为 3.4~8.2); 总体 mOS:8.5 个月(95%CI 为 5.0~12.5)
	BiT-01 研究/ASCO 2020 4582 J Clin Oncol, 2020, 38(15 suppl):4582	II 期 RCT	ICC 66.2% ECC 14.1% GBC 19.7%	纳武利尤单抗克隆抗体联合 GemCis 对比纳武利尤单抗克隆抗体联合伊匹木单抗克隆抗体	mPFS:7.4 个月(95%CI 为 4.1~9.3) 比 4.1 个月(95%CI 为 2.4~4.7) mOS:10.6 个月(95%CI 为 6.8~不可评估) 对比 8.3 个月(95%CI 为 5.9~16.9)
	中国单中心研究(NCT03486678) J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e001240	II 期单臂研究	晚期 BTC	卡瑞利珠单抗克隆抗体联合 GEMOX	总体 ORR:54.0%; PD-L1 肿瘤细胞阳性比例(TPS)≥1% 患者 ORR:80%; PD-L1 TPS≤1% 患者 ORR:53.8% 总体 mPFS:5.4 个月; 总体 mOS:11.2 个月
	韩国单中心研究(NCT03046862) J Clin Oncol, 2020, 38(15 suppl):4520	II 期非随机队列研究	ICC 52.9% ECC 11.6% GBC 24.0% AVC 11.6%	抗程序性死亡[蛋白]配体-1(PD-L1)+抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)+GemCis; 抗 PD-L1 联合 GemCis;	30 例抗 PD-L1+抗 CTLA-4+GemCis 患者 ORR 为 50%, mPFS 为 13.0 个月(95%CI 为 10.1~15.9), mOS 为 15.0 个月(95%CI 为 10.7~19.3); 45 例抗 PD-L1+GemCis 患者 ORR 为 73.4%, mPFS 为 11.0 个月(95%CI 为 7.0~15.0), mOS 为 18.1 个月(95%CI 为 11.3~24.9); 46 例抗 PD-L1+抗 CTLA-4+GemCis 患者 ORR 为 73.3%, mPFS 为 11.9 个月(95%CI 为 10.1~13.7), mOS 为 20.7 个月(95%CI 为 13.8~27.6)
	TCOG T1219 研究/ESMO 2021 49P Ann Oncol, 2021, 32(suppl_5):S376-S381	II 期单臂研究	ICC 60.4% ECC 25% GBC 10.4% AVC 4.2%	纳武利尤单抗克隆抗体+吉西他滨联合替吉奥	ORR:43.8% mPFS:9.1 个月(95%CI 为 7.4~未达到) mOS:未达到(95%CI 为 7.4~未达到)
	JS001-ZS-BC001 研究 J Clin Oncol, 2022, 40(16 suppl):4081	II 期单臂研究	晚期 BTC	特瑞普利单抗克隆抗体+吉西他滨+替吉奥	ORR:30.6%(95%CI 为 17.2%~44.0%) DCR:87.8%(95%CI 为 78.2%~97.3%) mPFS 为 7.0 个月, mOS 为 15.0 个月
ICIs+靶向+化疗	中国单中心研究(NCT03951597) J Clin Oncol, 2021, 39(15 suppl):4094	II 期单臂研究	ICC	GEMOX 方案+特瑞普利单抗克隆抗体+仑伐替尼	ORR:80.0%(95%CI 为 61.4%~92.3%) DCR:93.3%(95%CI 为 77.9%~99.2%) mPFS 为 10.0 个月, 中位缓解持续时间为 9.8 个月, 12 个月总生存率为 73.3%(95%CI 为 57.5%~89.2%)

附录 6: 晚期肝内胆管癌二线治疗循证医学证据

靶点	突变比例	药物	研究/文献	研究阶段	人群组成	干预措施	结果
无	无	化疗药物	单中心回顾性队列研究 Autops Case Rep, 2019, 9 (2): e2019087	回顾性研究	肝内胆管癌 (ICC)75%; 肝外胆管癌 (ECC)17%; 胆囊癌 (GBC)8%	氟尿嘧啶联合伊立替康(FOLFIRI 方案)	中位无复发生存时间(mRFS): 1.7 个月[95% 可信区间(CI)为 0.66~2.67]; 中位总生存时间(mOS): 5 个月(95%CI 为 2.77~7.20); 临床获益率(CBR): 17%
		化疗药物	单中心随机对照研究(RCT) Br J Cancer, 2018, 119(3): 291-295	II 期 RCT	ICC 68.3% ECC 11.7% GBC 20%	伊立替康联合卡培他滨(XELIRI 方案)对比卡培他滨单药	mOS: 10.1 个月(95%CI 为 7.4~12.8)比 7.3 个月(95%CI 为 6.1~8.5), P=0.107; 9 个月总生存率: 60.9% 比 32.0%, P=0.045; mPFS: 3.7 个月(95%CI 为 0.3~7.1)比 2.4 个月(95%CI 为 2.0~2.8), P=0.036; 客观缓解率(ORR): 13.3% 比 6.7%, P=0.389; 疾病控制率(DCR): 63.3% 比 50.0%, P=0.297
		化疗药物	NIFTY 研究/J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4006	II b 期 RCT	ICC 42.5% ECC 27.0% GBC 30.5%	脂质体伊立替康(Nal-IRI)联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)和亚叶酸对比 5-FU 和亚叶酸	mPFS: 7.1 个月(95%CI 为 3.6~8.8)比 1.4 个月(95%CI 为 1.2~1.5), 风险比(HR)=0.56, P=0.0019[独立评审]; mPFS: 3.9 个月(95%CI 为 2.7~5.2)比 1.6 个月(95%CI 为 1.3~2.2), HR=0.48, P<0.0001[研究者评审]; mOS: 8.6 个月(95%CI 为 5.4~10.5)比 5.5 个月(95%CI 为 4.7~7.2), HR=0.68, P=0.0349; ORR: 14.8% 比 5.8%, P=0.0684[独立评审]; 19.3% 比 2.3%, P=0.0002[研究者评审]
		化疗药物	ABC-06 研究/Lancet Oncol, 2021, 22(5): 690-701	III 期 RCT	ICC 44.4% ECC 27.8% GBC 21.0% 壶腹部周围癌(AVC)7%	积极控制症状对比积极控制症状联合亚叶酸+氟尿嘧啶+奥沙利铂(FOLFOX 方案)	全人群 mOS: 6.2 个月(95%CI 为 5.4~7.6)比 5.3 个月(95%CI 为 4.1~5.8), HR=0.69, 95%CI 为 0.50~0.97, P=0.031; ICC 人群 mOS: 5.7 个月(95%CI 为 4.1~7.4)比 5.2 个月(95%CI 为 3.7~5.8), HR=0.64, 95%CI 为 0.38~1.06; 积极控制症状联合 FOLFOX 方案 ICC 人群 mRFS 为 3.3 个月(95%CI 为 2.5~5.2), 3 个月疾病无进展生存率为 64.7%, 6 个月疾病无进展生存率为 29.4%, 12 个月疾病无进展生存率为 11.8%

续附录6

靶点	突变比例	药物	研究/文献	研究阶段	人群组成	干预措施	结果
NTRK	ICC<1%	恩曲替尼	ALKA-372-001, STAR-TRK-1, STARTRK-2 汇总分析 Lancet Oncol, 2020, 21(2): 271-282	I~II 期 单臂研究	NTRK 融合 阳性晚期或 转移性实体 瘤患者	恩曲替尼	中位随访时间 12.9 个月时, ORR=57% (95%CI 为 43.2%~70.8%); 中位缓解持续时间为 10 个月, mRFS 为 11.2 个月 (95%CI 为 8.0~14.9), mOS 为 21.0 个月 (95%CI 为 14.9~不可评估)
		拉罗替尼	多中心研究 N Engl J Med, 2018, 378(8): 731-739	I~II 期 单臂研究	TRK 融合阳 性晚期实体 瘤患者	拉罗替尼	ORR=75%, mPFS 和 mOS 未达到
VEGFRi	ICC 53.8%	贝伐珠单 克隆抗体	多中心研究 Am J Clin Oncol, 2018, 41(7): 649-655	II 期单臂 研究	GBC 22% ICC 58% ECC 20%	贝伐珠单克隆抗体+吉 西他滨联合奥沙利铂 (GEMOX 方案)	总人群 ORR 为 24%, CBR 为 72%, mPFS 为 8.1 个月 (95%CI 为 5.3~9.9), mOS 为 10.2 个月 (95%CI 为 7.5~13.7); ICC 人群 ORR 为 21%, CBR 为 73%, mPFS 为 9.2 个月, mOS 为 11.3 个月
		贝伐珠单 克隆抗体	单中心研究 Oncology, 2018, 94(1): 19-24	II 期单臂 研究	ICC 60.4% ECC 22.9% GBC 16.7%	卡培他滨+伊立替康+ 吉西他滨+贝伐珠单克 隆抗体	ORR 为 6%, mPFS 为 3.6 个月, mOS 为 6.4 个月
		凡德他尼	VanGogh 研究 Ann Oncol, 2015, 26(3): 542-547	II 期 RCT	ICC 50.6% ECC 22.7% GBC 18.0% AVC 8.7%	凡德他尼(单药组); 凡德他尼+吉西他滨 (双药组); 吉西他滨+安慰剂(安 慰剂组);	ORR: 单药组 3.6%, 双药组 19.3%, 安慰剂组 13.9%, P=0.03; mPFS: 单药组 3.5 个月, 双药组 3.8 个月, 安慰剂组 4.9 个月, P=0.18; mOS: 单药组 7.6 个月, 双药组 9.5 个月, 安慰剂组 10.2 个月, P=0.07
		瑞戈非尼	REACHIN 研究 Ann Oncol, 2020, 31(9): 1169-1177	II 期 RCT	ICC 63.6% ECC 13.6% GBC 13.6% AVC 9.1%	瑞戈非尼对比安慰剂	mPFS: 3.0 个月比 1.5 个月, HR=0.49, 95%CI 为 0.29~0.81, P=0.004; mOS: 5.3 个月比 5.1 个月, P=0.28; DCR: 70% (95%CI 为 54%~85%) 比 33% (95%CI 为 17%~49%), P=0.002
		瑞戈非尼	单中心研究 Cancer, 2019, 125(6): 902-909	II 期单臂 研究	ICC 62% ECC 26% GBC 12%	瑞戈非尼单药	ORR: 11%, DCR: 56%, mPFS: 15.6 周 (90%CI 为 12.9~24.7), mOS: 31.8 周 (90%CI 为 13.3~74.3)
		瑞戈非尼	BREGO 研究/ESMO 2021 e-Poster 48P Ann Oncol, 2021, 32(suppl_5): S376-S381	II 期 RCT	ICC 62.1% ECC 22.7% GBC 15.2%	瑞戈非尼联合改良 GEMOX 方案对比改良 GEMOX 方案	mGEMOX 对比 mGEMOX+Reg: ORR: 21.7% 对比 33.3%, P=0.241 DCR: 82.6% 对比 78.6%, P=0.613 mPFS: 7.23 个月 (95%CI 为 7.58~11.2) 对比 7.82 个月 (95%CI 为 5.78~8.15), P=0.825 mOS: 15.08 个月 (95%CI 为 8.8~不适用) 对比 13.5 个月 (95%CI 为 9.69~16.76), P=0.356

续附录6

靶点	突变比例	药物	研究/文献	研究阶段	人群组成	干预措施	结果
		索拉非尼	单中心研究 Br J Cancer, 2013, 109(4): 915-919	II 期单臂 研究	ICC 59% ECC 5% GBC 36%	索拉非尼+吉西他滨联 合顺铂(GemCis)	mPFS: 6.5 个月(95%CI 为 3.5~8.3); mOS: 14.4 个月(95%CI 为 11.6~19.2); ORR: 12%, 转化 1 例
		舒尼替尼	国际多中心研究 Eur J Cancer, 2012, 48(2): 196-201	II 期单臂 研究	ICC 62.5% ECC 10.7% GBC 26.8%	舒尼替尼	中位疾病进展时间: 1.7 个月 (95%CI 为 1.0~2.4); mOS: 4.8 个月(95%CI 为 3.8~4.8); ORR: 8.9%(95%CI 为 3.0%~ 19.6%), DCR: 50.0%(95% CI 为 36.3%~63.7%)
		西地尼布	ABC-03 研究 Lancet Oncol, 2015, 16(8): 967-978	II~III 期 RCT	ICC 23.4% ECC 38.7% GBC 31.5% AVC 6.5%	GemCis+西地尼布对比 GemCis+安慰剂	ORR: 44% 比 19%, P= 0.003 6; mPFS: 8 个月(90%CI 为 6.5~9.3) 比 7.4 个月 (90%CI 为 5.7~8.5), HR= 0.93, 90%CI 为 0.65~1.35, P=0.72) mOS: 14.1 个月(90%CI 为 10.2~16.4) 比 11.9 个月 (90%CI 为 9.2~14.3), HR= 0.86, 90%CI 为 0.58~1.27, P=0.44
FGFRi	11.9%	佩米替尼	FIGHT-202 研究 Lancet Oncol, 2020, 21(5): 671-684 J Clin Oncol, 2021, 39(15_ suppl): 4086	II 期队列 研究	ICC 89% ECC 8% 其他 3%	佩米替尼(队列 A: 108 例 FGFR2 融合/重组, 包含 1 例 FGFR 突变不 明确患者; 队列 B: 20 例 其他 FGF/FGFR 改变; 队列 C: 18 例无 FGF/ FGFR 改变)	Lancet Oncol, 2020: ORR: 队列 A 35.5%, 队列 B 0, 队列 C 0; mPFS: 队列 A 6.9 个月(90%CI 为 6.2~ 9.6); 队列 B 2.1 个月(90% CI 为 1.2~4.9); 无 FGF/FGFR 改变 1.7 个月(90%CI 为 1.3~ 1.8); mOS: 队列 A 21.1 个月 (90%CI 为 14.8~不可估计); 队列 B 6.7 个月(90%CI 为 2.1~10.6); 队列 C 4.0 个月 (90%CI 为 2.3~6.5); J Clin Oncol, 2021: 队列 A ORR 为 37.0%, mOS 为 17.5 个月(95%CI 为 14.4~ 22.9)
		佩米替尼	ESMO 2021, e-Poster 50P Ann Oncol, 2021, 32(suppl_ 5): S376-S381	II 期单臂 研究	FGFR2 融合 或重排 ICC 94.1% AVC 5.9%	佩米替尼	ORR: 50%(95%CI 为 31.3%~68.7%); mPFS: 6.3 个月(95%CI 为 4.9~NR)
		英非格拉 替尼	JCO 2021 265 J Clin Oncol, 2021, 39(3_ suppl): 265-265	II 期单臂 研究	晚期胆管癌 FGFR 融合/ 重排	英非格拉替尼	ORR: 23.1%(95%CI 为 15.6%~32.2%) DCR: 84.3%(95%CI 为 76.0%~90.6%) mPFS: 7.3 个月(95%CI 为 5.6~7.6) mOS: 12.2 个月(95%CI 为 10.7~14.9)

续附录6

靶点	突变比例	药物	研究/文献	研究阶段	人群组成	干预措施	结果
		Futiba- tinib	FOENIX-CCA2 研究 J Clin Oncol, 2022, 40(16_ suppl):4009	II 期单臂 研究	FGFR2 融合 或重排	Futibatinib	ORR: 41.7% (43/103) mPFS: 8.9 个月 12 个月总生存率: 73.1% DCR: 82.5% mDOR: 9.5 个月 12 个月无复发生存率: 35.4% mOS: 20.0 个月
		Derazan- tinib	FIDES-01 研究/ESMO 2021 e-Poster 47P Ann Oncol, 2021, 32(suppl_6):S1345-S1371	II 期队列 研究	FGFR2 融合 或重排 ICC 或混合 型肝癌	Derazantinib 单药 (FG- FR2 融合或突变/扩增)	FGFR2 融合队列: ORR: 21.4% (95%CI 为 13.9%~30.5%) DCR: 75.7% (95%CI 为 66.3%~83.6%) mPFS: 8.0 个月 (95%CI 为 5.5~8.3) mOS: 15.9 个月 (95%CI 为 12.5~22.6)
IDH-1i	ICC: 23~ 28%; 肝外胆管 癌 (ECC): 0~7%	艾伏尼布	ClarIDHy 研究 Lancet Oncol, 2020, 21(6): 796-807 J Clin Oncol, 2021, 39(15_ suppl):4069	III 期 RCT	ICC 91.4% ECC 3.2% 不明情况 5.4%	艾伏尼布对比安慰剂	Lancet Oncol, 2020: ORR: 2.4% 比 0 mPFS: 2.7 个月比 1.4 个月, P<0.0001 mOS: 10.8 个月比 9.7 个月, HR=0.69, 95%CI 为 0.44~ 1.10, P=0.060 J Clin Oncol, 2021: mOS: 10.3 个月比 7.5 个月, HR=0.79, 95%CI 为 0.56~ 1.12, P=0.093
EGFRi	ICC 27.4%; ECC 19.2%	西妥昔单 克隆抗体	BINGO 研究 Lancet Oncol, 2014, 15(8): 819-828	II 期 RCT	ICC 63.3% ECC 14.7% GBC 14.7% 其他 7.3%	GEMOX 方案对比 GEMOX 方案联合 西妥昔单克隆抗体	ORR: 23% 比 23% mPFS: 5.5 个月 (95%CI 为 3.7~6.6) 比 6.1 个月 (95% CI 为 5.1~7.6) mOS: 12.4 个月 (95%CI 为 8.6~16.0) 比 11 个月 (95% CI 为 9.1~13.7)
		帕尼单抗 隆抗体	单中心研究 Ann Oncol, 2013, 24(12): 3061-3065	II 期单臂 研究	ICC 54% ECC 20% GBC 17% AVC 9%	帕尼单抗隆抗体+吉西 他滨+伊立替康	ORR: 31% DCR: 74% mPFS: 9.7 个月 (95%CI 为 5.1~12.9) mOS: 12.9 个月 (95%CI 为 9.5~27.8)
		帕尼单抗 隆抗体	Vecti-BIL 研究 Cancer, 2016, 122(4):574- 581	II 期 RCT	ICC 47% ECC 31.4% GBC 31.4% 一线	GEMOX 方案对比 GEMOX 方案联合帕尼单抗隆 抗体	mPFS: 4.4 个月比 5.4 个月, P=0.27; mOS: 10.2 个月比 9.9 个月, P=0.42 ICC 亚组总生存时间: 15.1 个月比 11.8 个月, P=0.13

续附录6

靶点	突变比例	药物	研究/文献	研究阶段	人群组成	干预措施	结果
		厄罗替尼	单中心研究 Lancet Oncol, 2012, 13(2): 181-188	Ⅲ期 RCT	胆管癌 67% GBC 31% AVC 2%	GEMOX 方案对比 GEMOX 方案联合+厄罗替尼	ORR: 16% (95%CI 为 10%~ 22%) 比 30% (95%CI 为 22%~37%), $P=0.005$ ; mPFS: 4.2 个月 (95%CI 为 2.7~5.7) 比 5.8 个月 (95% CI 为 4.6~7.0), $P=0.087$ ; mOS: 9.5 个月比 9.5 个月, $HR=0.93$ , 95%CI 为 0.69~ 1.25, $P=0.611$ ; 胆管肿瘤亚组分析 mPFS: 5.9 个月 (95%CI 为 4.7~7.1) 比 3.0 个月 (95% CI 为 1.1~4.9), $HR=0.73$ , $P=0.049$
MEK1/2	胆道恶性 肿瘤 (BTC) 45%	司美替尼	多中心研究 J Clin Oncol, 2011, 29(17): 2357-2363	Ⅱ期单臂 研究	ICC 60.7% ECC 14.3% GBC 25.0%	司美替尼	12% 的患者有明确的客观 反应, 68% 的患者病情稳 定, 58% 的患者病情长期 稳定 ( $\geq 16$ 周); mPFS: 3.7 个月 (95%CI 为 3.5~4.9); mOS: 9.8 个月 (95%CI 为 5.97~不适用)
BRAF	BTC5%	达拉非尼	ROAR 研究 Lancet Oncol, 2020, 21(9): 1234-1243	Ⅱ期单臂 研究	BRAF 突变 晚期 BTC	达拉非尼联合曲美替尼	ORR: 51%; 6 个月无复发生存率: 63% (95%CI 为 47%~76%); 12 个月总生存率: 56% (95% CI 为 38%~71%); mOS: 14 个月 (95%CI 为 10~33)
HER2	BTC5~20%	Trastuzu- mab derux- tecan [T- DXd (DS- 8201)]	HERB 研究 J Clin Oncol, 2022, 40(16_ suppl): 4006	Ⅱ期单臂 研究	HER2 阳性/ 低表达不可 切/复发 BTC	T-DXd 单药; n=32	HER2 阳性: ORR: 36.4% (90%CI 为 19.6%~56.1%); DCR: 81.8% (95%CI 为 59.7%~94.8%); mPFS: 4.4 个月 (95%CI 为 2.8~8.3); mOS: 7.1 个月 (95%CI 为 4.7~14.6); HER2 低表达: ORR: 12.5% (1/8) (95%CI 为 0.3%~52.7%); DCR: 75.0% (95%CI 为 34.9%~96.8%); mPFS: 4.2 个月 (95%CI 为 1.3~6.2); mOS: 8.9 个月 (95%CI 为 3.0~12.8)
免疫检 查点	4.1% 高肿 瘤突变负荷	免疫检查 点抑制剂 (ICIs) 单 药	日本多中心研究 (JapicCTI- 153098) Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(8): 611-621	Ⅰ期非随 机分组队 列研究	不可切/晚期 胆管癌	吉西他滨耐药组: 纳武 利尤单抗克隆抗体单药; 初始化疗组: 纳武利尤 单抗克隆抗体+GemCis	吉西他滨耐药组: ORR= 3%, mPFS=1.4 个月 (90% CI 为 1.4~1.4), mOS=5.2 个月 (90%CI 为 4.5~8.7); 初始化疗组: ORR=37%, mPFS=4.2 个月 (90%CI 为 2.8~5.6), mOS=15.4 个月 (90%CI 为 11.8~尚未达到)

续附录6

靶点	突变比例	药物	研究/文献	研究阶段	人群组成	干预措施	结果
			Keynote 028 研究 Int J Cancer, 2020, 147(8): 2190-2198	I b 期单 臂研究	PD-L1 阳性 晚期胆管癌	帕博利珠单克隆抗体 单药	ORR: 13.0%(95%CI 为 2.8%~33.6%) mPFS: 1.8(95%CI 为 1.4~3.1) mOS: 5.7(95%CI 为 3.1~9.8)
			Keynote 158 研究 Int J Cancer, 2020, 147(8): 2190-2198	II 期非随 机研究	晚期胆管癌	帕博利珠单克隆抗体 单药	全人群 ORR: 5.8%(95%CI 为 2.1%~12.1%); PD-L1 阳性 ORR: 6.6% (4/61); PD-L1 阴性 ORR: 2.9%(1/34) 全人群 mPFS: 2.0 个月(95% CI 为 1.9~2.1) 全人群 mOS: 7.4 个月(95% CI 为 5.5~9.6)
			多中心研究 JAMA Oncol, 2020, 6(6): 888-894	II 期单臂 研究	ICC 59.3%; ECC 9.3%; GBC 31.55%	纳武利尤单抗克隆抗体 单药	全人群 ORR: 22%(10/46), DCR: 59%(27/46), mPFS: 3.68 个月(95%CI 为 2.30~ 5.69), mOS: 14.24 个月 (95%CI 为 5.98~不可评估); PD-L1 阳性 mPFS: 10.4 个月, mOS 尚未达到; PD-L1 阴性 mPFS: 2.3 个月, mOS: 10.8 个月
ICIs 联合 靶向			JVDF 研究 Oncologist, 2018, 23(12): 1407-e136	I 期	ICC 42.3% ECC 34.6%; 其他 23.1%	帕博利珠单克隆抗体 联合雷莫西尤单抗克隆 抗体	ORR: 4%(3/23); mPFS: 1.64 个月(95%CI 为 1.38~2.76); mOS: 6.44 个月(95%CI 为 4.17~13.27)
			中国单中心研究(NCT038 95970) Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9(4): 414-424	II 期单臂 研究	ICC 50% ECC 31% GBC 19%	帕博利珠单克隆抗体 联合仑伐替尼	ORR: 25%(8/32); DCR: 78.1%(25/32); mPFS: 4.9 个月(95%CI 为 4.7~5.2); mOS: 11 个月(95%CI 为 9.6~12.3)
			LEAP-005 研究 J Clin Oncol, 2021, 39(3_3 suppl): 321	II 期篮子 研究	晚期 BTC	帕博利珠单克隆抗体 联合仑伐替尼	ORR: 10%(95%CI 为 2%~ 26%); DCR: 68%(95%CI 为 49%~ 83%); mPFS: 6.1 个月(95%CI 为 2.1~6.4); mOS: 8.6 个月(95%CI 为 5.6~尚未达到)
			Regomune 研究 J Clin Oncol, 2021, 39(15_3 suppl): 4096	II 期篮子 研究	ICC 76.5% ECC 20.6% GBC 2.9%	瑞戈非尼联合阿维鲁 单抗克隆抗体	ORR: 13.8%; mPFS: 2.5 个月(95%CI 为 1.9~5.5); mOS: 11.9 个月(95%CI 为 6.2~不适用)
			中国单中心研究(NCT043 61331) J Clin Oncol, 2021, 39(15_3 suppl): 4099	II 期单臂 研究	ICC	特瑞普利单抗克隆抗体 联合仑伐替尼	ORR: 32.3%(10/31); DCR: 74.2%(23/31); 6 个月总生存率: 87.1% (27/31)

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise[J]. *Oncologist*, 2016, 21(5): 594-599. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
- [3] 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.
- [4] Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 261-280. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51.
- [5] Florio AA, Ferlay J, Znaor A, et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012[J]. *Cancer*, 2020, 126(11): 2666-2678. DOI: 10.1002/cncr.32803.
- [6] Banales JM, Marin J, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(9): 557-588. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- [7] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [8] Zou S, Li J, Zhou H, et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5696. DOI: 10.1038/ncomms6696.
- [9] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(5): 541-565. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0022.
- [10] 国际肝胆胰学会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 胆管癌诊断与治疗——外科专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.003.
- [11] 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.
- [12] Yoo T, Park SJ, Han SS, et al. Postoperative CA19-9 change is a useful predictor of intrahepatic cholangiocarcinoma survival following liver resection[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 298985. DOI: 10.1155/2015/298985.
- [13] Saleh M, Virarkar M, Bura V, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(11): 3662-3680. DOI: 10.1007/s00261-020-02559-7.
- [14] Huang JY, Li JW, Ling WW, et al. Can contrast enhanced ultrasound differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma? [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(27): 3938-3951. DOI: 10.3748/wjg.v26.i27.3938.
- [15] Chen LD, Xu HX, Xie XY, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: differential diagnosis with contrast-enhanced ultrasound[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(3): 743-753. DOI: 10.1007/s00330-009-1599-8.
- [16] Li F, Li Q, Liu Y, et al. Distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in patients with and without risks: the evaluation of the LR-M criteria of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system version 2017[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 461-470. DOI: 10.1007/s00330-019-06317-2.
- [17] 顾方明, 周伟平. 肝内胆管癌影像学诊断[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 738-740. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.06.24.
- [18] Shah A, Tang A, Santillan C, et al. Cirrhotic liver: what's that nodule? The LI-RADS approach[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 43(2): 281-294. DOI: 10.1002/jmri.24937.
- [19] Lewis S, Peti S, Hectors SJ, et al. Volumetric quantitative histogram analysis using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to differentiate HCC from other primary liver cancers[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(3): 912-922. DOI: 10.1007/s00261-019-01906-7.
- [20] Kang Y, Lee JM, Kim SH, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement patterns on gadoteric acid-enhanced MR images[J]. *Radiology*, 2012, 264(3): 751-760. DOI: 10.1148/radiol.12112308.
- [21] You MW, Yun SJ. Differentiating between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma using contrast-enhanced MRI features: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Radiol*, 2019, 74(5): 406.e9-406.e18. DOI: 10.1016/j.crad.2018.12.016.
- [22] Koh J, Chung YE, Nahm JH, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: prognostic value of preoperative gadoteric acid-enhanced MRI[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(2): 407-416. DOI: 10.1007/s00330-015-3846-5.
- [23] Hu JH, Tang JH, Lin CH, et al. Preoperative staging of cholangiocarcinoma and biliary carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis[J]. *J Investig Med*, 2018, 66(1): 52-61. DOI: 10.1136/jim-2017-000472.
- [24] Cameron K, Golan S, Simpson W, et al. Recurrent pancreatic carcinoma and cholangiocarcinoma: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) [J]. *Abdom Imaging*, 2011, 36(4): 463-471. DOI: 10.1007/s00261-011-9729-6.
- [25] Songthamwat M, Chamadol N, Khuntikeo N, et al. Evaluating a preoperative protocol that includes magnetic resonance imaging for lymph node metastasis in the Cholangiocarcinoma Screening and Care Program (CASCAP) in Thailand[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 176. DOI: 10.1186/s12957-017-1246-9.
- [26] Fujita N, Asayama Y, Nishie A, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: enhancement patterns in the arterial phase of dynamic hepatic CT - correlation with clinicopathological findings[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(2): 498-506. DOI: 10.1007/s00330-016-4386-3.
- [27] Zhu Y, Mao Y, Chen J, et al. Preoperative computed tomography features of intrahepatic cholangiocarcinoma for predicting lymph node metastasis and overall survival[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2019, 43(5): 729-735. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000922.
- [28] Ma X, Liu L, Fang J, et al. MRI features predict microvascular

- invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Imaging*, 2020, 20(1):40. DOI:10.1186/s40644-020-00318-x.
- [29] Kim S, An C, Han K, et al. Gadoteric acid enhanced magnetic resonance imaging for prediction of the postoperative prognosis of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(1): 110-121. DOI: 10.1007/s00261-018-1727-5.
- [30] Park TG, Yu YD, Park BJ, et al. Implication of lymph node metastasis detected on 18F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(1): 1-7. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182867b99.
- [31] Lin Y, Chong H, Song G, et al. The influence of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on the N- and M-staging and subsequent clinical management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, [2022-08-29]. <https://dx.doi.org/10.21037/hbsn-21-25>. DOI: 10.21037/hbsn-21-25. [Epub ahead of print].
- [32] Li Q, Che F, Wei Y, et al. Role of noninvasive imaging in the evaluation of intrahepatic cholangiocarcinoma: from diagnosis and prognosis to treatment response[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(11): 1267-1279. DOI: 10.1080/17474124.2021.1974294.
- [33] Wang G, Zhu S, Li X. Comparison of values of CT and MRI imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 1184-1188. DOI:10.3892/ol.2018.9690.
- [34] Sheng R, Huang X, Jin K, et al. Contrast-enhanced MRI could predict response of systemic therapy in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(8):5156-5165. DOI:10.1007/s00330-022-08679-6.
- [35] Halappa VG, Bonekamp S, Corona-Villalobos CP, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma treated with local-regional therapy: quantitative volumetric apparent diffusion coefficient maps for assessment of tumor response[J]. *Radiology*, 2012, 264(1): 285-294. DOI: 10.1148/radiol.12112142.
- [36] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl 1):122S-150S. DOI:10.2967/jnumed.108.057307.
- [37] Singh A, Mann HS, Thukral CL, et al. Diagnostic accuracy of MRCP as compared to ultrasound/CT in patients with obstructive jaundice[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(3): 103-107. DOI:10.7860/JCDR/2014/8149.4120.
- [38] Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. MR cholangiography versus cholangioscopy for evaluation of longitudinal extension of hilar cholangiocarcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(1):25-32. DOI:10.1067/mge.2002.125363.
- [39] Zhang Y, Uchida M, Abe T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1999, 23(5): 670-677. DOI:10.1097/00004728-199909000-00004.
- [40] Masselli G, Manfredi R, Vecchioli A, et al. MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings[J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(10): 2213-2221. DOI:10.1007/s00330-008-1004-z.
- [41] Chen HW, Lai EC, Pan AZ, et al. Preoperative assessment and staging of hilar cholangiocarcinoma with 16-multidetector computed tomography cholangiography and angiography[J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(91/92): 578-583.
- [42] Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al. Diagnostic efficacy of gadoteric acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions[J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(3): 457-467. DOI:10.1007/s00330-007-0716-9.
- [43] 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.
- [44] Saito S, Yamanaka J, Miura K, et al. A novel 3D hepatectomy simulation based on liver circulation: application to liver resection and transplantation[J]. 2005, 41(6): 1297-1304. DOI:10.1002/hep.20684.
- [45] Lubner MG, Larison WG, Watson R, et al. Efficacy of percutaneous image-guided biopsy for diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2022, 47(8):2647-2657. DOI:10.1007/s00261-021-03278-3.
- [46] Wu JS, Feng JL, Zhu RD, et al. Histopathological characteristics of needle core biopsy and surgical specimens from patients with solitary hepatocellular carcinoma or intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(5):404-415. DOI:10.4251/wjgo.v11.i5.404.
- [47] Langen HJ, Kugel H, Grewe S, et al. MR-guided biopsy using respiratory-triggered high-resolution T2-weighted sequences[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174(3):834-836. DOI:10.2214/ajr.174.3.1740834.
- [48] Rempp H, Waibel L, Hoffmann R, et al. MR-guided radiofrequency ablation using a wide-bore 1.5-T MR system: clinical results of 213 treated liver lesions[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(9):1972-1982. DOI:10.1007/s00330-012-2438-x.
- [49] Weiss J, Hoffmann R, Rempp H, et al. Feasibility, efficacy, and safety of percutaneous MR-guided ablation of small ( $\leq 12$  mm) hepatic malignancies[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(2):374-381. DOI:10.1002/jmri.26252.
- [50] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188. DOI: 10.1111/his.13975.
- [51] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(1):1-20. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.01.001.
- [52] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 胆道恶性肿瘤诊疗指南 2020[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020.
- [53] Akita M, Fujikura K, Ajiki T, et al. Dichotomy in intrahepatic cholangiocarcinomas based on histologic similarities to hilar cholangiocarcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(7):986-997. DOI:10.1038/modpathol.2017.22.
- [54] Sigel CS, Drill E, Zhou Y, et al. Intrahepatic cholangiocarcinomas have histologically and immunophenotypically distinct small and large duct patterns[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(10): 1334-1345. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001118.
- [55] Akita M, Sawada R, Komatsu M, et al. An immunostaining panel of C-reactive protein, N-cadherin, and S100 calcium binding protein P is useful for intrahepatic cholangiocarcinoma subtyping[J]. *Hum Pathol*, 2021, 109: 45-52. DOI: 10.

- 1016/j.humpath.2020.12.005.
- [56] Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, et al. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes[J]. *Hepatology*, 2012, 55(6):1876-1888. DOI:10.1002/hep.25595.
- [57] 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.
- [58] Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, et al. Distinct clinicopathologic and genetic features of 2 histologic subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(8):1021-1030. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000670.
- [59] Akita M, Sofue K, Fujikura K, et al. Histological and molecular characterization of intrahepatic bile duct cancers suggests an expanded definition of perihilar cholangiocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(2): 226-234. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.07.021.
- [60] Yamada M, Yamamoto Y, Sugiura T, et al. Comparison of the clinicopathological features in small bile duct and bile ductular type intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(4):2121-2127. DOI:10.21873/anticancer.13325.
- [61] Nakanuma Y, Tsutsui A, Ren XS, et al. What are the precursor and early lesions of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma? [J]. *Int J Hepatol*, 2014, 2014: 805973. DOI: 10.1155/2014/805973.
- [62] Akita M, Ajiki T, Fukumoto T, et al. Keratin 19-expressing hepatocellular carcinoma and small-duct type intrahepatic cholangiocarcinoma show a similar postoperative clinical course but have distinct genetic features[J]. *Histopathology*, 2019, 75(3):385-393. DOI:10.1111/his.13884.
- [63] Misumi K, Hayashi A, Shibahara J, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma frequently shows loss of BAP1 and PBRM1 expression, and demonstrates specific clinicopathological and genetic characteristics with BAP1 loss[J]. *Histopathology*, 2017, 70(5):766-774. DOI:10.1111/his.13127.
- [64] 《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)》编写专家委员会. 肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(9):22-31. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20220517-00423.
- [65] Sasaki M, Sato Y, Nakanuma Y. Cholangiolocellular carcinoma with "ductal plate malformation" pattern may be characterized by ARID1A genetic alterations[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(3):352-360. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001201.
- [66] Ma B, Meng H, Tian Y, et al. Distinct clinical and prognostic implication of IDH1/2 mutation and other most frequent mutations in large duct and small duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):318. DOI:10.1186/s12885-020-06804-6.
- [67] Pu X, Ye Q, Cai J, et al. Typing FGFR2 translocation determines the response to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 256. DOI:10.1038/s41419-021-03548-4.
- [68] Kim SJ, Akita M, Sung YN, et al. MDM2 amplification in intrahepatic cholangiocarcinomas: its relationship with large-duct type morphology and uncommon KRAS mutations[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(4):512-521. DOI:10.1097/PAS.0000000000001006.
- [69] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 胆道恶性肿瘤诊疗指南 2021[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021.
- [70] Chen J, He J, Deng M, et al. Clinicopathological, radiologic, and molecular study of 23 combined hepatocellular-cholangiocarcinomas with stem cell features, cholangiolocellular type[J]. *Hum Pathol*, 2017, 64:118-127. DOI:10.1016/j.humpath.2017.01.016.
- [71] Yoon JG, Kim MH, Jang M, et al. Molecular characterization of biliary tract cancer predicts chemotherapy and programmed death 1/programmed death-ligand 1 blockade responses[J]. *Hepatology*, 2021, 74(4):1914-1931. DOI: 10.1002/hep31862.
- [72] Dong L, Lu D, Chen R, et al. Proteogenomic characterization identifies clinically relevant subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(1):70-87.e15. DOI:10.1016/j.ccell.2021.12.006.
- [73] 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.
- [74] Chun YS, Javle M. Systemic and adjuvant therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3):1073274817729241. DOI: 10.1177/1073274817729241.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] Zhang XF, Bagante F, Chakedis J, et al. Perioperative and long-term outcome for intrahepatic cholangiocarcinoma: impact of major versus minor hepatectomy[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(11): 1841-1850. DOI:10.1007/s11605-017-3499-6.
- [78] Liu H, Lin L, Lin Z, et al. Impact of surgical margin width on long-term outcomes for intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 840. DOI:10.1186/s12885-021-08560-7.
- [79] 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.
- [80] Levi Sandri GB, Spoletoni G, Mascianà G, et al. The role of minimally invasive surgery in the treatment of cholangiocarcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(9): 1617-1621. DOI:10.1016/j.ejso.2017.02.012.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(6): 565-574. DOI: 10.1001/jama.surg.2013.5137.
- [84] 顾方明,汪珍光,杨远,等.<sup>18</sup>氟-氟代脱氧葡萄糖 PET-CT 检查在肝内胆管癌分期中的临床价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(5): 499-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.05.017.
- [85] 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.
- [86] Ruzzenente A, Conci S, Viganò L, et al. Role of lymph node dissection in small ( $\leq 3$  cm) intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(6): 1122-1129. DOI: 10.1007/s11605-019-04108-0.
- [87] Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates[J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(5): 52. DOI: 10.21037/cco.2018.07.03.
- [88] Zhang XF, Xue F, Dong DH, et al. Number and station of lymph node metastasis after curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma impact prognosis[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6): e1187-e1195. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003788.
- [89] 陆巍,汤朝晖,全志伟.肝内胆管癌淋巴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.
- [90] Zhang XF, Chakedis J, Bagante F, et al. Trends in use of lymphadenectomy in surgery with curative intent for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(7): 857-866. DOI: 10.1002/bjs.10827.
- [91] Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(12): 1023-1033. DOI: 10.1053/jlts.2001.29419.
- [92] Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ, et al. Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer[J]. *World J Surg*, 1995, 19(6): 807-813. DOI: 10.1007/BF00299775.
- [93] Sapisochin G, de Lope CR, Gastaca M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(5): 944-952. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000494.
- [94] 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.0000000000000286.
- [95] Hashimoto K, Miller CM. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(2): 138-143. DOI: 10.1002/jhbp.159.
- [96] Rana A, Hong JC. Orthotopic liver transplantation in combination with neoadjuvant therapy: a new paradigm in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28(3): 258-265. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835168db.
- [97] Jung JH, Lee HJ, Lee HS, et al. Benefit of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(18): 3301-3308. DOI: 10.3748/wjg.v23.i18.3301.
- [98] Kobayashi S, Tomokuni A, Gotoh K, et al. Evaluation of the safety and pathological effects of neoadjuvant full-dose gemcitabine combination radiation therapy in patients with biliary tract cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(6): 1191-1198. DOI: 10.1007/s00280-015-2908-3.
- [99] Le VH, O'Connor VV, 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. DOI: 10.1002/jso.26230.
- [100] Cercek A, Boerner T, Tan BR, et al. Assessment of hepatic arterial infusion of floxuridine in combination with systemic gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(1): 60-67. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3718.
- [101] Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(1): 51-59. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3702.
- [102] 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.
- [103] Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1934-1940. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.5381.
- [104] Tran Cao HS, Zhang Q, Sada YH, et al. The role of surgery and adjuvant therapy in lymph node-positive cancers of the gallbladder and intrahepatic bile ducts[J]. *Cancer*, 2018, 124(1): 74-83. DOI: 10.1002/cncr.30968.
- [105] 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.
- [106] Ikeda M, Nakachi K, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 versus observation in curatively resected biliary tract cancer: a phase III trial (JCOG1202: ASCOT)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4\_suppl): 382. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4\_suppl.382.
- [107] Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(5): 1495-1501. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.018.
- [108] Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization[J]. *Arch Surg*, 2002, 137(6): 675-681. DOI: 10.1001/archsurg.137.6.675.
- [109] Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, et al. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function[J]. *Br J Surg*, 2000, 87(7): 879-882. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01438.x.

- [110] 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.
- [111] Aoki T, Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: consensus and controversy [J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(9): 439-445. DOI: 10.4254/wjh.v8.i9.439.
- [112] Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(2): 195-208. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.11.022.
- [113] Li J, Moustafa M, Linecker M, et al. ALPPS for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: did aggressive surgery lead to the oncological benefit? An international multi-center study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(5): 1372-1384. DOI: 10.1245/s10434-019-08192-z.
- [114] 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.
- [115] 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-S1099. DOI: 10.1245/s10434-015-4768-9.
- [116] Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(7): 839-847. DOI: 10.1002/bjs.10641.
- [117] Kamarajah S, Giovanazzo F, Roberts KJ, et al. The role of down staging treatment in the management of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: Review of literature and pooled analysis [J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2020, 24(1): 6-16. DOI: 10.14701/ahbps.2020.24.1.6.
- [118] Fruscione M, Pickens RC, Baker EH, et al. Conversion therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma and tumor downsizing to increase resection rates: a systematic review [J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(1): 100614. DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2020.100614.
- [119] 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.
- [120] Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and pooled analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 99: 102258. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102258.
- [121] Kim GH, Kim PH, Kim JH, et al. Thermal ablation in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(2): 1205-1215. DOI: 10.1007/s00330-021-08216-x.
- [122] Shindoh J. Ablative therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6(1): 2-6. DOI: 10.21037/hbsn.2016.09.07.
- [123] 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.
- [124] Zhang SJ, Hu P, Wang N, et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(11): 3596-3602. DOI: 10.1245/s10434-013-3035-1.
- [125] Xu C, Li L, Xu W, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgical resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: intermediate-term results [J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 351-358. DOI: 10.1080/02656736.2019.1571247.
- [126] Yang H, Cheng Z, Han Z, et al. Assessment of the outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma after ultrasound-guided percutaneous microwave ablation based on albumin-bilirubin grade [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44(2): 261-270. DOI: 10.1007/s00270-020-02637-9.
- [127] Savic LJ, Chapiro J, Geschwind JH. Intra-arterial embolotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6(1): 7-21. DOI: 10.21037/hbsn.2016.11.02.
- [128] Scheuermann U, Kaths JM, Heise M, et al. Comparison of resection and transarterial chemoembolisation in the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma—a single-center experience [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(6): 593-600. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.03.010.
- [129] Ierardi AM, Angileri SA, Patella F, et al. The role of interventional radiology in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(1): 11. DOI: 10.1007/s12032-016-0866-1.
- [130] Gairing SJ, Thol F, Müller L, et al. The Addition of transarterial chemoembolization to palliative chemotherapy extends survival in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12): 2732. DOI: 10.3390/jcm10122732.
- [131] Cai Z, He C, Zhao C, et al. Survival comparisons of hepatic arterial infusion chemotherapy with mFOLFOX and transarterial chemoembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 611118. DOI: 10.3389/fonc.2021.611118.
- [132] Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(2): 213-220. DOI: 10.1002/jso.23781.
- [133] 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.
- [134] Chakravarty R, Dash A, Pillai MR. Availability of yttrium-90 from strontium-90: a nuclear medicine perspective [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, 27(10): 621-641. DOI: 10.1089/cbr.2012.1285.
- [135] Veeze-Kuijpers B, Meerwaldt JH, Lameris JS, et al. The role of radiotherapy in the treatment of bile duct carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 18(1): 63-67. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90268-o.
- [136] Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90

- radioembolization: a systematic review and pooled analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(1):120-127. DOI:10.1016/j.ejso.2014.09.007.
- [137] Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study[J]. *Cancer*, 2008, 113(8):2119-2128. DOI:10.1002/cncr.23818.
- [138] 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.
- [139] Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24(8):1227-1234. DOI:10.1016/j.jvir.2013.02.031.
- [140] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 原发性肝癌诊疗指南 2020[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020.
- [141] Kim YI, Park JW, Kim BH, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for advanced-stage unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 292. DOI: 10.1186/1748-717X-8-292.
- [142] Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(3): 219-226. DOI: 10.1200/JCO. 2015.61.3778.
- [143] Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5): 460-468. DOI: 10.1200/JCO. 2015.64.2710.
- [144] 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.
- [145] Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(4):469-474. DOI:10.1038/sj.bjc.6605779.
- [146] Grenader T, Nash S, Plotkin Y, et al. Derived neutrophil lymphocyte ratio may predict benefit from cisplatin in the advanced biliary cancer: the ABC-02 and BT-22 studies[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9):1910-1916. DOI:10.1093/annonc/mdv253.
- [147] Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1950-1958. DOI: 10.1093/annonc/mdz402.
- [148] Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5):788-795. DOI:10.1093/annonc/mdz058.
- [149] Sakai D, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 (GCS) versus gemcitabine, cisplatin (GC) for advanced biliary tract cancer (KHB01401-MITSUBA) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl\_8): viii205-viii270. DOI:10.1093/annonc/mdy282.
- [150] Ueno M, Ikeda M, Morizane C, et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(8): 611-621. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30086-X.
- [151] Oh DY, Lee KH, Lee DW, et al. Phase II study assessing tolerability, efficacy, and biomarkers for durvalumab (D) ± tremelimumab (T) and gemcitabine/cisplatin (GemCis) in chemo-naïve advanced biliary tract cancer (aBTC) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): 4520. DOI: 10.1200/JCO. 2020.38.15\_suppl.4520.
- [152] Li W, Yu Y, Xu X, et al. Toripalimab with chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract tumors: Update analytic results of an open-label phase II clinical study (JS001-ZS-BC001) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): e16170. DOI:10.1200/jco.2021.39.15\_suppl.e16170.
- [153] Jian Z, Fan J, Shi G-M, et al. Lenvatinib plus toripalimab as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-arm, phase 2 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 4099. DOI: 10.1200/JCO. 2021.39.15\_suppl.4099.
- [154] Chen X, Wu X, Wu H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001240. DOI: 10.1136/jitc-2020-001240.
- [155] Feng KC, Liu Y, Zhao YT, 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.
- [156] Oh DY, Chen LT, He AR, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with advanced biliary tract cancers: TOPAZ-1 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5): v319. DOI: 10.1093/annonc/mdz247.157.
- [157] Jian Z, Fan J, Shi GM, et al. Gemox chemotherapy in combination with anti-PD1 antibody toripalimab and lenvatinib as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 4094. DOI: 10.1200/JCO. 2021.39.15\_suppl.4094.
- [158] 黄晓勇, 施国明, 周俭. 免疫治疗新时代下肝胆恶性肿瘤治疗的机遇和挑战[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5):977-979. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.001.
- [159] Li W, Wu YQ, Yu YY, et al. Toripalimab combined with gemcitabine and S-1 in the first-line treatment of advanced biliary tract cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 4081. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.4081.
- [160] Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5):690-701. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

[161] Zheng Y, Tu X, Zhao P, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin[J]. Br J Cancer, 2018, 119(3):291-295. DOI:10.1038/s41416-018-0138-2.

[162] Caparica R, Lengelé A, Bekolo W, et al. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients [J]. Autops Case Rep, 2019, 9(2):e2019087. DOI: 10.4322/acr.2019.087.

[163] Yoo C, Kim KP, Kim I, et al. Liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine plus cisplatin (GemCis): Multicenter comparative randomized phase 2b study (NIFTY) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15\_suppl): 4006. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4006.

[164] Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies[J]. Int J Cancer, 2020, 147(8): 2190-2198. DOI: 10.1002/ijc.33013.

[165] Villanueva L, Lwin Z, Chung HC, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated biliary tract cancers in the multicohort phase II LEAP-005 study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3\_suppl): 321. DOI: 10.1200/jco.2021.39.3\_suppl.321.

[166] Lin J, Yang X, Long J, et al. Pembrolizumab combined with lenvatinib as non-first-line therapy in patients with refractory biliary tract carcinoma[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9(4):414-424. DOI:10.21037/hbsn-20-338.

[167] 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.

[168] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated locally advanced/metastatic cholangiocarcinoma (CCA): update of FIGHT-202[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15\_suppl):4086. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4086.

[169] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Updated results of the FOENIX-CCA2 trial: Efficacy and safety of futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 fusions/rearrangements[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16\_suppl): 4009. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.4009.

[170] Shi GM, Huang XY, Wen TF, et al. Pemigatinib in Chinese patients with advanced/metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma including FGFR2 fusion or rearrangement: updated data from an open-label, single-arm, multicenter phase II study (CIBI375A201 study)[J]. J Clin Oncol, 2020, 40(16\_suppl):e16183. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.e16183.

[171] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2):271-282. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30691-6.

[172] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children [J]. N Engl J Med, 2018, 378(8):731-739. DOI:10.1056/NEJMoa1714448.

[173] Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): an investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16\_suppl):4006. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.4006.

## 读者·作者·编者

### 本刊 2022 年第 11 期重点内容介绍

单吻合口胃旁路手术:全球最新进展.....	李威杰
减重手术对老年肥胖患者的应用进展.....	王存川
袖状胃切除术后手术策略.....	梁辉
神经和体液调节在减重代谢手术改善肥胖相关并发症中的作用机制.....	朱晒红
修正性减重手术的现状、发展及反思.....	程中
减重代谢手术后出血临床特点及处理.....	林睿 林士波 梁辉等
单吻合口十二指肠转位术治疗肥胖症患者的临床结局分析.....	王泽雨 王伦 赵玉会等
围术期口服营养补充对减重代谢术后患者短期营养状况和再入院的影响.....	张盛军 陈申思 张娜等
右侧微创三孔法在腹腔镜袖状胃切除术中的临床应用价值.....	于卫华 骆鹏 齐永强等
磁共振检查在直肠癌免疫联合新辅助治疗中 pCR 预测效能的研究.....	张潇 高加勒 杨正阳等
早期胃癌行腹腔镜保留幽门胃切除术的争议与共识.....	吴楚营 叶凯 许建华等