

肝内胆管癌手术与综合治疗

丁志文 赵一鸣 王鲁



作者简介:王鲁,复旦大学附属肿瘤医院肝脏外科主任医师,教授。国际腹腔镜外科协会创始会员,国际外科协会、国际肝胆胰协会、国际肝癌协会会员及亚太肝胆胰协会会员。从事外科临床专业 30 年,年均主刀完成肝胆肿瘤手术千余例,其中半数以上在腹腔镜下完成,擅长复杂困难肝胆等肿瘤的外科手术包括腹腔镜、机器人手术及肝移植术。兼任中国抗癌协会加速康复肿瘤外科专业委员会副主任委员,上海抗癌协会肝胆肿瘤综合治疗专业委员会主任委员。荣获包括国家进步一等奖、国际消化外科协会 Grassi 奖等奖项。在国际权威期刊发表文章 60 余篇。主持包括 6 项国家自然科学基金在内的国家级课题和国际间合作课题十余项,负责参加国际国内 15 余项临床研究。

【摘要】 肝内胆管癌是肝原发恶性肿瘤中的一种,其发病率在我国呈逐年升高的趋势。外科手术切除是患者获得长期生存的最主要手段,近些年以免疫治疗为代表的系统治疗迅速发展,对外科手术治疗也产生了重要的影响。在此,我们回顾了肝内胆管癌手术治疗的最新进展,重点探讨了以手术为基础的辅助治疗、新辅助治疗等综合治疗。

【关键词】 肝内胆管癌; 肝切除术; 转化治疗; 系统治疗

Progress in surgical and systematic treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma Ding Zhiwen, Zhao Yiming, Wang Lu. Department of Hepatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Wang Lu, Email: Dr_wanglu01@126.com

【Abstract】 Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is one of primary malignant tumors of the liver, and its incidence rate has been elevated year by year in China. Surgical resection is the major treatment for ICC patients to obtain long-term survival. In recent years, systematic therapy, especially immunotherapy, has developed rapidly and exerted significant impact on surgical treatment. In this article, the latest progress in surgical treatment of ICC was reviewed, focusing on surgery-based systematic treatment, such as adjuvant therapy and neoadjuvant therapy, etc.

【Key words】 Intrahepatic cholangiocarcinoma; Hepatectomy; Conversion therapy; Systemic therapy

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025033

基金项目:国家自然科学基金(NSFC2081);徐汇区卫计委重要疾病联合攻关(XHLHGG202103);湖北陈孝平科技发展基金会项目(CXPJH123001-2317)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院肝脏外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系

通信作者:王鲁, Email: Dr_wanglu01@126.com

肝内胆管癌 (ICC) 起源于肝内胆管近端直至胆管二级分支, 是胆管细胞癌的一种, 其与原发性肝细胞癌在发病机制、治疗策略、预后等方面差异明显。全球范围内, ICC 发病率均呈现逐渐上升的趋势^[1,2]。目前, 唯一被广泛接受的可能治愈 ICC 的治疗方式为根治性手术 (R0) 切除。随着近年细胞毒性药物化疗、靶向药物治疗和免疫治疗等系统治疗的出现, 根治性手术切除 ICC 的患者选择、手术方式及联合治疗等也得到了发展。本文将从以上角度出发, 讨论 ICC 手术相关治疗的最新进展, 旨在为肝胆科医师提供优化的治疗方案选择以提高 ICC 临床治疗的效果。

一、术前评估

ICC 手术切除术前需仔细评估患者一般情况、肝功能储备情况、肿瘤情况等 3 方面。

1. 一般情况: 东部肿瘤协作组-体能状态 (ECOG-PS) 评分是评估患者一般情况的常用指标, 0~1 分患者常可以耐受肝叶切除或大范围肝切除等 ICC 常规术式, 多项研究证实 ECOG-PS 评分是胆管癌治疗的独立预后因素^[3,4]。患者并发的慢性疾病也是术前评估的重要内容。

2. 肝功能储备: 肝衰竭是肝切除术后患者死亡的主要原因, 肝功能 Child-Pugh 分级 A 级和 B 级的 ICC 患者常可以接受根治性肝切除术。正常肝脏术后残肝体积 >25% 或肝硬化肝脏术后残肝体积 >40% 也是手术安全进行的前提条件。对于术前评估残肝体积不足的患者, 可考虑行门静脉栓塞术 (portal vein embolization, PVE), 一项系统回顾显示 PVE 可以显著降低胆管癌术后 90 d 内的肝衰竭发生率及死亡率^[5]。此外, ALPPS 也可以作为促进残余肝体积增大的手术方式。

3. 肿瘤情况: 初诊对 ICC 行准确的术前临床分期是评估患者肿瘤情况的重要方式。目前 ICC 的临床分期主要包括美国癌症联合委员会 (AJCC) TNM 分期^[6]、日本肝癌研究协会 (Liver Cancer Study Group of Japan, LCSGJ) 分期及 Okabayashi 分期^[7,8]等。AJCC TNM 分期已更新至第 8 版, 其临床应用最广, 主要参考指标包括肿瘤大小、肿瘤数目、有无血管侵犯、是否穿透脏层腹膜、是否直接侵犯肝外组织、有无淋巴结转移或远处转移等。尽管如此, AJCC TNM 分期仍存在一定的局限性, 其中主要的问题在于与预后相关性不足。TNM 分期

中 T2 期同时包含了单发有血管侵犯和多发肿瘤, 但在手术切除的病例中, 后者明显比前者预后差。通过对 1 154 例 ICC 患者的回顾性研究, Spolverato 等^[9]发现 T3 期患者的死亡风险比 (hazard ratio, HR) 虽然高于 T1 期患者, 但明显低于 T1b 和 T2 期患者。因此, 研究人员对 T 分期进行了部分调整, 将原 T1b 期 (单发肿瘤 >5 cm, 无血管侵犯) 调整为 T2 期, 将原 T2 期 (多发肿瘤伴或不伴血管侵犯) 调整为 T3 期, 剔除了原 T3 期中是否穿透脏层腹膜^[10]。调整后的 mTNM 分期显示出更好的分层作用, 并提供了更准确的预后分类。欧洲胆管癌研究组 (European Network for the Study of Cholangiocarcinoma, ENS-CCA) 近期也对第 8 版 AJCC TNM 分期进行了修改, 鉴于 ICC 出现肝内转移患者的预后明显低于其他早期 ICC 患者, 工作小组提出了 “M1a 期 (肝内转移: 肝内多发肿瘤, 伴或不伴血管侵犯)” 的概念, 并建议原 T2 期中多发肿瘤伴或不伴血管侵犯更改为 M1a 期^[11]。

手术 R0 切除是中期 ICC 的最主要治疗手段。最近欧洲多国参与的观察性研究 ENS-CCA 统计的 2010~2019 年数据进一步证实, 胆管癌包括 ICC, 肝门部胆管癌和远端胆管癌, R0 切除中位总体生存期 (median overall survival, mOS)、中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 等研究终点均明显优于 R1 切除, 同时 R1 切除的死亡风险明显高于 R0 切除 ($HR=1.92, 95\%CI: 1.53 \sim 2.41$)^[3]。Farges 等^[12]回顾性分析了 212 例肿块型 ICC 患者, 结果显示有淋巴结转移的 ICC 行 R0 切除与 R1 切除, 生存差异无统计学意义, 但淋巴结阴性 ICC 患者, mOS 与切缘宽度明显相关 ($\leq 1 \text{ mm}, 15 \text{ 个月}; 2 \sim 4 \text{ mm}, 36 \text{ 个月}; 5 \sim 9 \text{ mm}, 57 \text{ 个月}; \geq 10 \text{ mm}, 64 \text{ 个月}; P<0.001$), 同时, 切缘宽度大于 5 mm 是生存时间较长的独立预测因素。因此术前评估肿瘤是否能够行 R0 切除, 对于提高 ICC 患者预后有着非常重要的价值。然而, 除偶然发现或体检筛查时发现外, 大部分患者就诊时肿瘤已进展至晚期^[13], 国外 SEER 数据库 1983~2010 年的数据显示, 只有 15% 的 ICC 患者接受了手术治疗^[14]。中晚期 ICC 行手术治疗效果较差的重要原因是术前很难判断是否能够达到 R0 切除, 因此建议完善肝脏增强 CT 或增强 MRI+MRCP 等检查后, 常规开展多学科讨论以评估可切除性。欧洲肝脏

研究协会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 推荐全身氟-18-去氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET) 检查和超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS) 细针穿刺活检, 以判断是否伴淋巴结转移或全身转移^[15]。但在亚洲, CT 或 MRI 联合 FDG-PET 仍是评估转移的主要方式。一项系统回顾和 Meta 分析结果显示, FDG-PET 检查对 ICC 原发肿瘤的诊断敏感性为 94.2%, 特异性为 68.3%, 而对 ICC 淋巴结转移的检测敏感性为 98.1%, 特异性为 48.9%^[16]。据此, FDG-PET 可作为常规检查以评估原发灶可切除 ICC 是否已发生淋巴结或远处转移。

术前准确评估患者一般状况、肝功能储备、肿瘤分期等将有益于筛选更适合手术治疗的 ICC 患者, 提高 ICC 患者的 R0 切除率和预后。通过严格的患者选择, ICC 患者 R0 切除率可以达到 76%~92%^[17]。

二、根治性手术治疗 ICC 的术式选择。

根治性手术的术式选择主要取决于肿瘤的数目, 肿瘤的位置 (主要是其与肝血管、胆管之间的关系), 以及切除后残余肝实质的体积和质量^[18]。

1. 肝切除: 单发肿瘤无肝内转移, 无淋巴结和远处转移, 是肝切除术的最佳适应证。一项国外的研究显示, 肿瘤直径小于 2 cm 的 ICC 患者 5 年生存率可达 63.4%, 但其他根据肿瘤大小分组的 ICC 患者间生存比较差异无统计学意义 (2~5 cm: 45.9%, 5~10 cm: 30.7%, >10 cm: 32.3%)^[19]。虽然 2 cm 作为临界值有待进一步验证, 但肝切除术并不受到肿瘤大小的限制。此外, 临床病理类型是影响肿瘤特征及预后的另一重要因素。ICC 的病理类型主要包括肿块型、管周浸润型、肿块-管周浸润混合型和管内生长型。其中, 管内生长型和无黄疸、无肝门部侵犯的管周浸润型预后较好。肿块型因较高的复发率而预后较差, 即使行根治性手术切除, 5 年生存率只有 30%~40%^[20]。

周围型小肿瘤行解剖性肝切除或非解剖性肝切除均可, 涉及多个肝段的较大肿瘤常需要行解剖性肝切除^[18]。Si 等^[21]对 702 例 ICC 手术患者行倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM) 分析, 发现解剖性肝切除和非解剖性肝切除的术后并发症发生率差异无统计学意义 (26.6% 比 25.1%,

$P=0.634$); 多因素分析提示非解剖性肝切除有更差的无进展生存期 (PFS) 和总体生存期 (OS), 分层分析显示 TNM I a 期、II 期有血管侵犯和 III 期有腹膜突破和局部肝外转移或淋巴结转移的患者, 解剖性和非解剖性肝切除的预后相似; I b 期和无血管侵犯的 II 期 ICC 患者行解剖性肝切除的预后显著优于非解剖性肝切除。

中央型肿瘤, 因为与一级、二级肝血管、胆管以及肝静脉解剖关系密切, 其手术方式较为复杂。肿瘤累及血管或胆管常提示预后较差, 但并不是切除的禁忌。当肿瘤累及双侧二级胆管, 单侧肝萎缩且累及对侧胆管或血管, 或胆管浸润伴对侧血管累及等时, 则被认为是手术禁忌^[17,18]。当肿瘤累及肝总管或肝管汇合部, 需联合肝外胆管切除, 这部分患者的比例约为 20%~30%^[22,23]。当肿瘤累及大血管时, 为实现 R0 切除, 在合适的患者中可行大血管切除重建^[24]。一项多中心研究对比了 128 例肝切除联合大血管切除 (包括 21 例下腔静脉切除和 97 例门静脉切除) 患者和 959 例传统肝切除患者, 两组间围手术期并发症发生率, 术后死亡率, 中位复发时间以及生存时间等差异均无统计学意义^[25]。此外, 这类肿瘤常需要行半肝或以上范围的肝切除才能达到 R0 切除的目的。Zhang 等^[26]对 608 例大范围肝切除 (切除 ≥ 3 个肝段, 如右半肝切除术, 左半肝切除术, 扩大右半肝切除术, 扩大左半肝切除术, 和任何肝三叶切除术) 和 415 例小范围肝切除 (切除 ≤ 2 个肝段或根据 Couinaud 分型行非解剖性肝楔形切除术) 患者进行了 PSM 分析, 结果显示大范围肝切除明显增加了围手术期并发症的发生率, 但并没有提高总体生存获益, 同时, 影响长期预后的是切缘宽度, 而非切除范围。

多发肿瘤的发生率约为 50%, 此类型 AJCC TNM 分期虽然为 T2 期, 但预后往往较差。既往研究认为, 与肝动脉内局部治疗 (包括肝动脉化疗栓塞 TACE, 肝动脉放疗栓塞 TARE 和肝动脉灌注 HAI 泵治疗) 相比, 手术切除并未使这部分患者生存获益^[27,28]。近期一系列回顾性研究分析了多发肿瘤集中位于一叶行手术切除的情况。研究人员对 2010~2016 年 SEER 数据库中 580 例多发肿瘤 ICC 患者行 PSM 分析, 手术组 5 年 mOS 约为 33 个月, 明显长于非手术组的 12 个月^[29]。另一项研究纳入了 12 个中心共 1 013 例 ICC 患者, 结果显示

手术切除多发肿瘤并不影响患者 5 年生存率,但寡转移(2 枚病灶)肿瘤的术后 5 年生存率可以达到 28%^[30]。手术技术的进步,如 ALPPS 手术的开展虽然使得部分晚期肿瘤患者获得了 R0 切除的机会,且较姑息性化疗明显提高了生存率,但对于多发肿瘤和残余肝体积不足患者仍未生存获益^[31]。限于目前的研究结论来源于回顾性分析,选择偏倚可能会影响结果的可靠性,因此,针对多发肿瘤集中于一叶是否适合手术切除,或选择什么样的手术方式,仍需要设计开展更多前瞻性研究。同时,较高的并发症发生率也说明需要更严格地筛选多发肿瘤患者行手术治疗。

2. 淋巴结清扫:多部指南推荐 ICC 肝切除时行局部淋巴结清扫以准确分期和预测疗效^[32-34]。我国近期发布的《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)》强推荐:“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”^[35]。最新一项连续患者的回顾性研究表明,cN0 患者术后证实有淋巴结转移时,淋巴结清扫可以显著延长生存时间;同时,在无慢性肝病患者和早期肿瘤患者中开展淋巴结清扫可以明显改善生存预后^[36]。然而,常规的肝门部淋巴结清扫仍值得讨论和论证,尤其是术前影像学和中探查未发现明确淋巴结转移时^[7,15]。目前免疫治疗进展迅速,针对 ICC 的多项免疫治疗方案已处于临床试验阶段。有研究发现祖细胞耗竭型 CD8⁺ T 细胞在非肿瘤转移的淋巴结中聚集,并处于持续激活和分化的状态,而在肿瘤转移的淋巴结中极少发现此类细胞,这提示淋巴结在抗肿瘤免疫治疗中的重要作用^[37]。当无明确淋巴结转移时,保留前哨淋巴结可能会增加后续免疫治疗的疗效,这一结论尚需要临床数据验证。此外,当伴大血管侵犯、CEA 大于 5.0 μg/L 以及伴肝十二指肠韧带外的淋巴结转移时,淋巴结清扫并未给这类患者带来生存获益^[38]。另一项 Meta 分析结果显示 ICC 患者行淋巴结清扫并未显著延长 OS,反而增加了术后并发症发生率^[39]。因此,需要更精确的淋巴结分期以助于筛选适合行淋巴结清扫的 ICC 患者。

淋巴结清扫的数目和范围对手术预后有重要影响。603 例行根治性手术切除的 ICC 患者生存分析显示,伴 1 或 2 枚淋巴结转移的患者生存显著低于无淋巴结转移患者(mOS, 1 枚淋巴结转移 18.0

个月,2 枚淋巴结转移 20.0 个月,无淋巴结转移 45.0 个月),但显著优于伴 3 枚及以上淋巴结转移的患者(mOS 16 个月),清扫大于等于 6 枚淋巴结并探查 12 组以外区域的淋巴结情况能够提高淋巴结分期的准确性^[40]。AJCC 和美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐清扫肝门板和胰头间肝十二指肠韧带内的所有纤维脂肪组织和淋巴结,其中需清扫 6 枚及以上淋巴结^[6]。我国专家共识对淋巴结清扫范围也做了中等程度推荐,“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”^[35]。鉴于 82% 淋巴结转移发生于肝总动脉旁(8 组)以及肝十二指肠韧带(12 组)^[41],因此,当决定行淋巴结清扫时应常规清扫这两个区域。

3. 腹腔镜在 ICC 中的应用:与开腹肝切除相比,腹腔镜手术能够提高患者短期预后、减少术后疼痛和缩短住院时间等,腹腔镜淋巴结清扫也已在技术成熟的中心开展。ICC 患者行腹腔镜手术并未增加围手术期并发症发生率和死亡率,也未影响 R0 切除率、手术切缘及患者长期生存时间、无复发生存时间等^[42,43]。近期一项对 36 例 ICC 手术患者的回顾性研究提示,肿瘤小于 3 cm、影像学无血管侵犯以及 CA19-9、CEA 正常等周围型小肿瘤较适合开展腹腔镜手术^[44]。然而目前为止,ICC 患者行腹腔镜手术的研究均为回顾性研究且样本量较少。因此,需要更多的技术探索和前瞻性研究来探讨腹腔镜根治性肝切除在 ICC 中的可行性。

除了根治性手术外,腹腔镜探查在中晚期 ICC 中也逐渐得到重视。虽然不作为常规推荐,当难以判断是否有肝内转移、腹膜转移、远处淋巴结转移、血管侵犯等情况时,也可以行腹腔镜探查、术中超声、细针穿刺等进一步明确肿瘤分期^[15,18,35]。

4. 肝移植在 ICC 中的应用:因为较高的术后复发率,肝移植在胆管癌治疗中尚未被广泛接受和推广,尤其对中晚期 ICC 患者而言,肝移植是禁忌。目前为止样本量最大的研究是 Meyer 等^[45]分析了 1968~1997 年 207 例行肝移植的胆管癌患者,其 1、2、5 年的生存率分别为 72%、48%、23%。与此相比,分层分析早期(小于 2 cm 单发肿瘤)和进展期(大于等于 2 cm 单发肿瘤或多发肿瘤)ICC 行肝移植的数据显示,早期 ICC 行肝移植的 1、

3、5 年生存率分别为 93%、84% 和 65%，而进展期 ICC 行肝移植的 1、3、5 年生存率分别为 79%、50% 和 45%^[46]。对合并肝硬化的早期 ICC 患者，肝移植可能是适合的选择。一项多中心回顾性研究结果显示，小于等于 5 cm 合并肝硬化的 ICC 患者行肝移植对比肝切除术，术后复发率明显降低（18% 比 46%）^[47]。新辅助治疗联合肝移植可以进一步减少术后复发，延长总体生存时间。卫理公会-MD 安德森胆管癌联合委员会的研究人员开展了一项前瞻性病例系列观察研究，肝移植联合吉西他滨为基础的新辅助化疗使局部进展期 ICC 患者 1、3、5 年生存率分别达到 100%、83.3% 和 83.3%^[48]。因此，对于早期合并肝硬化 ICC 患者有条件时可考虑行肝移植，或进展期 ICC 可考虑行新辅助放化疗联合肝移植。

三、系统治疗在 ICC 围手术期中的作用

肿瘤全程管理已经成为肿瘤治疗的常规模式，高不可切除率和高术后复发率使得 ICC 手术相关系统治疗越来越受到外科医师的重视。ICC 围手术期系统治疗主要包括转化治疗、新辅助治疗和术后辅助治疗等。

1. 初始不可切除 ICC 行转化治疗：初始不可切除肿瘤经非手术治疗后部分有机会转化为可切除肿瘤，可认为这种治疗方案为有效的转化治疗方案。晚期胆道恶性肿瘤的一线方案，包括 GP（吉西他滨联合顺铂）/GEMOX（吉西他滨联合奥沙利铂）联合或不联合 PD-L1 抗体（度伐利尤单抗）^[49-52]，XELOX（卡培他滨联合奥沙利铂）^[53]，GS（吉西他滨联合 S1）^[54]，GCS（吉西他滨联合顺铂联合 S1）等^[55]，均有转化的潜能。近期包括部分前瞻性研究的数据表明，经转化治疗后手术切除患者的生存率与初始接受手术切除的患者相当。

既往对初始不可切除 ICC 行转化治疗主要以全身化疗方案为主^[15]。Le Roy 等^[56]对 2000~2013 年 186 例 ICC 患者进行了回顾性分析，结果显示 74 例初始不可切除 ICC 患者接受了转化治疗，其中吉西他滨联合奥沙利铂 44 例，吉西他滨联合其他方案 4 例，吉西他滨单药 3 例，放疗栓塞或动脉化疗 4 例，其他化疗药物包括氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康 19 例。39 例经转化治疗后获得了手术机会，转化率为 53%。成功转化患者术后 mOS 为 24.1 个月，与初始可切除患者术后 mOS（25.7 个

月）相近（ $P=0.391$ ）。

局部治疗联合经典化疗方案能够进一步提高转化治疗的成功率。肝动脉灌注（hepatic arterial infusion, HAI）伊立替康载药珠联合全身给药吉西他滨或奥沙利铂与单独吉西他滨或奥沙利铂全身化疗相比，能明显提高不可切除 ICC 患者的 mPFS（31.9 个月比 10.1 个月）和 mOS（33.7 个月比 12.6 个月），同时联合治疗组较单独化疗组经降期后接受手术或消融治疗的患者明显增多^[57]。然而，研究者并未讨论实验组和对照组中 mPFS 和 mOS 相差仅约为 2 个月的原因。一项单臂 2 期临床研究入组了不可切除 ICC 患者 38 例，其中肿瘤累及两叶约 62%，多发肿瘤约 55%，肝门部淋巴结转移约 47%，入组患者均行 HAI-氟尿嘧啶联合全身给药吉西他滨和奥沙利铂，虽然患者临床特征较差，但疾病控制率（disease control rate, DCR）达到 84%，4 例患者最终获得了手术机会，转化率为 10.5%，1 例完全病理缓解，38 例患者 mPFS 为 11.8 个月，mOS 为 25 个月^[58]。钇 90（Y90）肝动脉放疗栓塞（transarterial radioembolization, TARE）用于治疗不可切除 HCC 和 ICC 的研究已经持续近 30 年^[59,60]。近期一项包含 41 例不可切除 ICC 患者的单臂多中心 2 期临床研究显示，Y90-TARE 联合吉西他滨为主的全身化疗 DCR 高达 98%，mPFS 为 14 个月，mOS 为 22 个月，9 例（22%）患者转化成功行手术切除，8 例（20%）达到了 R0 切除^[61]。鉴于 2 期临床研究结果显示出明显的生存获益，Y90-TARE 联合全身化疗的 3 期临床研究正在开展中。因此，局部治疗联合全身化疗具有降期、提高晚期 ICC 可切除率的作用。

对于 ICC 的转化治疗，如何判断可切除性也是临床需要重点关注的问题，目前仍缺乏精准判断的方法和标准。

2. 可切除 ICC 行新辅助治疗：对手术难度较大或术前评估复发风险较高的 ICC 可考虑行新辅助治疗，以降低手术风险、提高 R0 切除率或减少术后复发等。但目前尚缺乏长期生存方面的高等级证据证明新辅助联合手术优于初诊手术治疗^[17]。因此，国内外指南或专家共识对术前是否行新辅助治疗的意见不一，其中我国专家共识中等程度推荐“吉西他滨联合顺铂、经肝动脉的区域性治疗或两者联合”新辅助治疗 ICC^[35]，欧洲指南对可能行 R1

切除的 ICC 弱推荐新辅助全身化疗^[15],而日本指南对可切除 ICC 不推荐新辅助化疗^[7]。

已有回顾性研究显示新辅助治疗能够降低手术相关死亡率,并与 ICC 手术切除 mOS 正相关^[62-64]。一项纳入 4 456 例 ICC 患者的回顾性研究显示,在淋巴结阳性患者中开展新辅助治疗的比例逐年增加,而新辅助治疗与初诊手术相比,明显降低了手术相关死亡率($HR=0.77$, 95% CI: 0.61~0.97)^[64]。Sutton 等^[62]分析了 52 例 ICC 手术患者,其中 10 例(19%)接受了新辅助化疗,新辅助治疗联合手术的 5 年生存率达到 80%,明显高于初诊手术组(37%)。

针对 ICC 新辅助治疗已有多项前瞻性临床研究陆续开展。最近完成的一项多中心单臂 2 期临床研究(NEO-GAP)评估了 ICC 手术前行吉西他滨联合顺铂、白蛋白结合型紫杉醇新辅助治疗的安全性,该研究共招募了 30 例可切除高风险 ICC 患者(肿瘤大于 5 cm,多发肿瘤,影像学提示大血管侵犯或淋巴结转移),主要终点为完成术前化疗和手术切除,次要终点包括不良时间、影像反应、无复发生存期(RFS)和 OS^[65]。最终 22 例(73%)患者完成了所有的化疗和手术,DCR 达到 90%,包括 23% 部分缓解和 67% 疾病稳定,中位无复发生存期(median recurrence-free survival, mRFS)为 7.1 个月, mOS 为 24 个月,需要说明的是完成手术组患者的 mOS 尚未出现,上述结果提示新辅助治疗是安全可行的,然而仍有 10% 患者出现了疾病进展,10 例(33%)患者出现了 3 级及以上治疗相关不良事件,最常见为中性粒细胞减少和腹泻^[65]。因此,在单臂 2 期临床研究的基础上作出新辅助治疗对长期生存有益的结论尚早,仍需要 3 期临床加以验证。

选择哪些患者和选用何种新辅助治疗方案也是临床应用面临的主要问题,目前在研究的一些前瞻性临床研究可能有助于解决这些问题。一项随机对照 2 期临床试验(NCT04523402)拟评估 GEMOX 新辅助治疗(吉西他滨联合奥沙利铂,术前给予 3 个疗程,化疗后 1 月行手术治疗)可切除淋巴结高转移风险 ICC 患者的预后,该试验同时设计了单纯手术切除为对照组,主要终点为无事件生存,相关事件包括疾病进展影响手术切除,局部或远处复发,第二原发,各种原因引起的死亡。在以 PD-1/PD-L1 为靶点的免疫治疗问世后,晚期 ICC

的综合治疗进展明显,PD-L1 抗体度伐利尤单抗联合吉西他滨/顺铂化疗成为晚期 ICC 治疗的一线方案。国内外研究机构已经发起多项 2 期临床试验(NCT06050252, NCT05672537)探索 GP 联合度伐利尤单抗新辅助治疗可切除高风险 ICC 的安全性和有效性等。除此之外,对于新辅助治疗的周期和手术干预时机也是这个领域存在争议和需要重点关注的问题。

3. ICC 术后的辅助治疗:ICC 术后复发是影响患者长期预后最重要的因素之一,术后 6 个月内早期复发患者的 5 年生存率只有 8.9%,显著低于未早期复发患者的 5 年生存率 49.8% ($P<0.001$)^[66]。目前尚无只针对 ICC 患者开展的术后辅助治疗前瞻性临床研究。胆道恶性肿瘤(biliary tract cancer, BTC)患者术后行卡培他滨辅助治疗的 3 期临床研究(BILCAP 研究)结果显示,术后辅助治疗组 mOS 为 51.1 个月,明显长于观察组的 36.4 个月^[67]。该研究共纳入 477 例 BTC 患者,其中实验组 ICC 患者占 19% (43/223),对照组占 18% (41/224),还包括 ICC、累及肌层的胆囊癌、累及黏膜的胆囊癌、胆总管下段癌等,R0 切除率为 62%,R1 切除率为 38%,术后口服卡培他滨($1\ 250\text{ mg/m}^2$) 8 个周期($d1\sim14$, 每 3 周一次),术后 16 周内开始评估,随访时间为 60 个月,通过对淋巴结状态、分级和性别等因素进行调整后的方案指定敏感性分析提示,卡培他滨作为胆道恶性肿瘤术后辅助化疗可以提高患者的总生存率,同时安全性评估和长期随访数据进一步支持其作为术后辅助的标准用药而不用考虑切缘和淋巴结的因素^[67,68]。

近期日本临床肿瘤组肝胆胰肿瘤组(JCOG-HBPOG)公布了 JCOG1202-ASCOT 3 期临床研究的结果,S1 作为 BTC 患者术后辅助治疗能够延长 3 年生存率和无复发生存率^[69]。通过对 440 例 BTC 术后患者随访 45.4 个月,观察组和 S1 术后辅助治疗组的 3 年生存率分别为 67.6% 和 77.1%,3 年无复发生存率分别为 50.9% 和 62.4%^[69]。因为入组患者均来自于日本 38 家医院,因此研究人员认为亚洲 BTC 患者应使用 S1 作为术后辅助治疗的标准方案。该结果尚需要长期随访和与卡培他滨的随机对照试验加以验证。

除卡培他滨和 S1 以外,Edeline 等^[70]开展了 3 期临床研究(PRODIGE 12-ACCORD 18)以探

索 GEMOX 作为术后辅助治疗的可行性,结果显示术后行 12 疗程 GEMOX 辅助治疗并不能显著延长 RFS 和 OS。需要注意的是,GEMOX 辅助治疗组患者肿瘤复发后的 mOS 明显短于对照组(8.0 比 15.2 个月; $HR=1.55$, $95\%CI:0.98 \sim 2.47$, $P=0.06$)^[70],因此,ICC 根治性切除术后应用 GEMOX 辅助治疗并不合适。

免疫治疗是否会增加术后辅助治疗疗效也是目前临床关注的热点,一项复旦大学附属中山医院发起的单臂 2 期临床研究(NCT04295317),拟分析 PD-1 抗体联合卡培他滨在 ICC 术后辅助治疗中的作用,该研究的主要终点为 RFS,次要终点包括 OS 和不良反应等。另一项 1~2 期临床研究(NCT04782804)拟对比分析 PD-1 抗体联合卡培他滨和卡培他滨单药在高复发风险 ICC 中的作用。

四、总结及展望

根治性手术治疗是 ICC 患者获得长期生存最主要的办法。在肿瘤精准分期、精准治疗迅速发展的时代背景下如何选择合适的患者及手术方式依然是未来 ICC 临床研究的重点。除了外科技术本身的发展,系统治疗的长足进步也提示,单纯依靠外科手术已不能为患者带来更多生存获益。随着 ICC 手术切除涉及的解剖性肝切除、腹腔镜手术、胆肠吻合等技术已有多项共识加以指导和规范,ICC 手术治疗不再集中于特定中心,而在全国范围内逐步推广开展。ICC 患者以外科手术为主的联合治疗以及全程管理应受到外科医师更多的重视和进一步规范。

免疫治疗和靶向治疗的突破为 ICC 手术相关治疗带来更多选择的同时,也带来了更多挑战。免疫检查点抑制剂以及其他免疫治疗在多种肿瘤中已成为标准治疗^[71]。在晚期 BTC 中,韩国首尔大学医学院 Oh 等^[52]发起的 TOPAZ-1 研究证明 PD-L1 抗体(durvalumab)联合 GP 治疗效果优于传统 GP 方案,但目前 mOS 只延长了 1.6 个月(GP 11.3 个月,GP+PD-L1 12.9 个月)。由相同团队开展的另一项 GP 联合 PD-L1 抗体联合 CTLA-4 抗体(tremelimumab)的 2 期临床研究也展现出延长 OS 的趋势,但研究设计的主要终点 ORR 未表现出统计学差异^[72]。因此,免疫治疗在 ICC 中的作用仍有待进一步明确。近期针对 IDH1 突变、FDFR1 融合或重排、NTRK 融合等靶点的抑制剂在晚期 BTC

患者中展现出较好的短期疗效^[73-75],如提高 DCR 和 PFS 等。然而,随后 IDH1 抑制剂的 3 期临床研究数据显示,在调整交叉分析前 IDH1 抑制剂与安慰剂组的长期生存差异无统计学意义^[76]。既往 EGFR 抑制剂厄罗替尼(erlotinib)的 3 期临床研究也提示,虽然厄罗替尼联合吉西他滨较吉西他滨单药能够明显提高 ORR,但并不影响患者长期生存^[50]。因此,ICC 患者手术联合免疫治疗或靶向治疗后其长期生存是否获益,仍需要大规模 3 期临床研究长期随访进一步检验。

随着 ICC 手术相关联合治疗各类临床研究的开展,以手术为基础的综合治疗和全程管理将得到进一步完善。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272): 428-444. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00153-7.
- [3] Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5): 1109-1121. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.010.
- [4] Chaiteerakij R, Harmsen WS, Marrero CR, et al. A new clinically based staging system for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(12): 1881-1890. DOI: 10.1038/ajg.2014.327.
- [5] Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers: a systematic review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(1): 32-41. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.026.
- [6] Amin MB, Greene F, Byrd DR, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [7] Kubo S, Shinkawa H, Asaoka Y, et al. Liver cancer study group of Japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(4): 290-314. DOI: 10.1159/000522403.
- [8] Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, et al. A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables[J]. *Cancer*, 2001, 92(9): 2374-2383. DOI: 10.1002/1097-0142(20011101)92: 9<2374: aid-cncr1585>3.0.co;2-l.
- [9] Spolverato G, Bagante F, Weiss M, et al. Comparative performances of the 7th and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(6): 696-703. DOI: 10.1002/jso.24569.
- [10] Cheng Z, Lei Z, Si A, et al. Modifications of the AJCC 8th edition staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma and proposal for

- a new staging system by incorporating serum tumor markers[J]. HPB, 2019, 21(12): 1656-1666. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.05.010.
- [11] Lamarca A, Santos-Laso A, Utpatel K, et al. Liver metastases of intrahepatic cholangiocarcinoma: implications for an updated staging system[J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2311-2325. DOI: 10.1002/hep.31598.
- [12] Farges O, Fuks D, Boleslawski E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group[J]. Ann Surg, 2011, 254(5): 824-829;discussion830. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318236c21d.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2023, 79(1): 181-208. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
- [16] Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2019, 71(1): 115-129. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.038.
- [17] Moris D, Palta M, Kim C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(2): 198-222. DOI: 10.3322/caac.21759.
- [18] 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.
- [19] Utada M, Ohno Y, Tamaki T, et al. Long-term trends in incidence and mortality of intrahepatic and extrahepatic bile duct cancer in Japan[J]. J Epidemiol, 2014, 24(3): 193-199. DOI: 10.2188/jea.je20130122.
- [20] Yamamoto M, Ariizumi SI. Surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Surg Today, 2011, 41(7): 896-902. DOI: 10.1007/s00595-011-4517-z.
- [21] 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.
- [22] Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection[J]. Ann Surg, 2008, 248(1): 84-96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318176c4d3.
- [23] Sotiropoulos GC, Bockhorn M, Sgourakis G, et al. R0 liver resections for primary malignant liver tumors in the noncirrhotic liver: a diagnosis-related analysis[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(4): 887-894. DOI: 10.1007/s10620-008-0408-6.
- [24] Tomimaru Y, Eguchi H, Wada H, et al. Surgical outcomes of liver resection combined with inferior vena cava resection and reconstruction with artificial vascular graft[J]. Dig Surg, 2019, 36(6): 502-508. DOI: 10.1159/000493434.
- [25] Reames BN, Ejaz A, Koerkamp BG, et al. Impact of major vascular resection on outcomes and survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis[J]. J Surg Oncol, 2017, 116(2): 133-139. DOI: 10.1002/jso.24633.
- [26] 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.
- [27] Paul Wright G, Perkins S, Jones H, et al. Surgical resection does not improve survival in multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of surgical resection with intra-arterial therapies[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(1): 83-90. DOI: 10.1245/s10434-017-6110-1.
- [28] Franssen S, Soares KC, Jolissaint JS, et al. Comparison of hepatic arterial infusion pump chemotherapy vs resection for patients with multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. JAMA Surg, 2022, 157(7): 590-596. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.1298.
- [29] Yin L, Zhao S, Zhu H, et al. Primary tumor resection improves survival in patients with multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma based on a population study[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 12166. DOI: 10.1038/s41598-021-91823-x.
- [30] Buettner S, Ten Cate DWG, Bagante F, et al. Survival after resection of multiple tumor foci of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23(11): 2239-2246. DOI: 10.1007/s11605-019-04184-2.
- [31] 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.
- [32] Fong ZV, Brownlee SA, Qadan M, et al. The clinical management of cholangiocarcinoma in the United States and Europe: a comprehensive and evidence-based comparison of guidelines[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(5): 2660-2674. DOI: 10.1245/s10434-021-09671-y.
- [33] 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/jncn.2021.0022.
- [34] Group CW. Italian clinical practice guidelines on cholangiocarcinoma-part II: treatment[J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(12): 1430-1442. DOI: 10.1016/j.dld.2020.08.030.
- [35] 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.cn115610-20220829-00476. Chinese Society of Liver Cancer Cholangiocarcinoma Cooperative Group. Chinese expert consensus on management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 edition)[J]. Chin J Dig Surg, 2022, 21(10): 1269-1301. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220829-00476.
- [36] Sposito C, Ratti F, Cucchetti A, et al. Survival benefit of adequate lymphadenectomy in patients undergoing liver resection for clinically

- node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2): 356-363. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.10.021.
- [37] Rahim MK, Okholm TLH, Jones KB, et al. Dynamic CD8⁺ T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes[J]. *Cell*, 2023, 186(6): 1127-1143.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.021.
- [38] Sahara K, Tsilimigras DI, Merath K, et al. Therapeutic index associated with lymphadenectomy among patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: which patients benefit the most from nodal evaluation?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(9): 2959-2968. DOI: 10.1245/s10434-019-07483-9.
- [39] Zhou R, Lu D, Li W, et al. Is lymph node dissection necessary for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma? A systematic review and meta-analysis[J]. *HPB*, 2019, 21(7): 784-792. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.12.011.
- [40] 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.
- [41] Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Extent of lymph node dissection for accurate staging in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26(1): 70-76. DOI: 10.1007/s11605-021-05039-5.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Kinoshita M, Kanazawa A, Takemura S, et al. Indications for laparoscopic liver resection of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Asian J Endosc Surg*, 2020, 13(1): 46-58. DOI: 10.1111/ases.12703.
- [45] Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients[J]. *Transplantation*, 2000, 69(8): 1633-1637. DOI: 10.1097/00007890-200004270-00019.
- [46] Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment[J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1178-1188. DOI: 10.1002/hep.28744.
- [47] De Martin E, Rayar M, Golse N, et al. Analysis of liver resection versus liver transplantation on outcome of small intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in the setting of cirrhosis[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(6): 785-798. DOI: 10.1002/lt.25737.
- [48] Lunsford KE, Javle M, Heyne K, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(5): 337-348. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30045-1.
- [49] 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.
- [50] Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 181-188. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70301-1.
- [51] Rimini M, Fornaro L, Lonardi S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: an early exploratory analysis of real-world data[J]. *Liver Int*, 2023, 43(8): 1803-1812. DOI: 10.1111/liv.15641.
- [52] Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8): EVIDoa2200015. DOI: 10.1056/EVIDoa2200015.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA)[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2023, 30(1): 102-110. DOI: 10.1002/jhbp.1219.
- [56] 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.
- [57] Martin RCG 2nd, Simo KA, Hansen P, et al. Drug-eluting bead, irinotecan therapy of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (DELTIC) with concomitant systemic gemcitabine and cisplatin[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(9): 5462-5473. DOI: 10.1245/s10434-022-11932-3.
- [58] 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.
- [59] Geschwind JFH, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S194-S205. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.034.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] Sutton TL, Billingsley KG, Walker BS, et al. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients undergoing hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Am J Surg*, 2021, 221(6): 1182-1187. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.02.029.
- [63] Yadav S, Xie H, Bin-Riaz I, et al. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma: a propensity score matched analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(8): 1432-1438. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.023.
- [64] Mason MC, Massarweh NN, Tzeng CD, et al. Time to rethink upfront surgery for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma? implications from the neoadjuvant experience[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(11): 6725-6735. DOI: 10.1245/s10434-020-09536-w.
- [65] Maithel SK, Keilson JM, Cao HST, et al. NEO-GAP: a single-arm, phase II feasibility trial of neoadjuvant gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for resectable, high-risk intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(11): 6569-6570. DOI: 10.1245/s10434-023-13874-w.
- [66] Tsimigras DI, Sahara K, Wu L, et al. Very early recurrence after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: considering alternative treatment approaches[J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(9): 823-831. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.1973.
- [67] 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.
- [68] Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH, et al. Long-term outcomes and exploratory analyses of the randomized phase III BILCAP study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(18): 2048-2057. DOI: 10.1200/JCO.21.02568.
- [69] Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10372): 195-203. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02038-4.
- [70] 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.
- [71] 胡笛, 黄金涛, 仲斌演, 等. 肝内胆管癌的诊疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7): 1470-1476. DOI: 10.12449/JCH240728.
- Hu D, Huang JT, Zhong BY, et al. Advances in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(7): 1470-1476. DOI: 10.12449/JCH240728.
- [72] Oh DY, Lee KH, Lee DW, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(6): 522-532. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00043-7.
- [73] 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.
- [74] Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10): 803-815. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00196-5.
- [75] Boilève A, Verlingue L, Hollebecque A, et al. Rare cancer, rare alteration: the case of NTRK fusions in biliary tract cancers[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(4): 401-409. DOI: 10.1080/13543784.2021.1896703.
- [76] Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11): 1669-1677. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.

(收稿日期: 2024-11-23)

(本文编辑: 张俊峰)

丁志文, 赵一鸣, 王鲁. 肝内胆管癌手术与综合治疗 [J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2025, 14(2): 187-196.