·专题论坛·
（肝胆胰疾病诊治新进展）

多学科综合诊疗模式下早期及局部进展期肝内胆管癌诊治的研究进展

韦鹏程，李照
北京大学人民医院肝胆外科，北京 100044

［摘要］ 肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC）作为原发性肝癌的一种类型，其发病隐匿，进展迅速，恶性程度高，多数病人发现时已处于中晚期阶段。根治性手术切除目前仍是可能治愈ICC的唯一手段，然而病人术后生存期短，预后差。近年来，ICC在诊断和治疗方面取得了一些进展，其诊疗模式已转变为以外科手术为基础的多学科综合诊疗模式，这有助于改善病人的总体预后。此文将结合当前ICC诊断与治疗的热点问题，探讨当前多学科综合诊疗模式下早期及局部进展期ICC诊治的研究进展，并对其未来的诊治理念进行探索与展望。

［关键词］ 肝内胆管癌；诊断；治疗；多学科
［中图分类号］R735.7　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.01.001

Research advances in the diagnosis and treatment of early and locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma under a multidisciplinary integrated management model

Wei Pengcheng, *Li Zhao*
Department of Hepatobiliary Surgery, *Peking University People's Hospital*, *Beijing* 100044, *China*
Corresponding author: *Li Zhao*, *Email*: *goodlizhao@sina.com*

［**Abstract**］ As one type of primary liver cancer, intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is characterized by an insidious onset, a rapid progression and a high level of malignancy. Most patients are already in middle and late stages. Radical surgical resection remains a sole cure for ICC. However, postoperative survival time is short and the prognosis rather poor. In recent years, some advances have been made in the diagnosis and treatment of ICC. A surgical based multidisciplinary approach helps to improve the overall prognosis of patients. Based upon current hot issues in the diagnosis and treatment of ICC, this review summarized the latest research advances in the diagnosis and treatment of early and locally advanced ICC under a multidisciplinary integrated management model and explore future prospects.

［**Key words**］ Intrahepatic cholangiocarcinoma; Diagnosis; Treatment; Multidisciplinary

肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC）近年来发病率在全球范围内呈明显上升趋势，仅次于肝细胞癌[1-2]。ICC发生发展与胆管结石、病毒性肝炎、肝硬化、肝吸虫感染等多种危险因素相关[3]。相比于肝细胞癌，ICC发病隐匿，进展迅速，早期常无特殊症状，多数病人发现时已处于中晚期阶段[4]。因此，ICC病人预后相对较差，根治性手术切除目前仍是可能治愈ICC的唯一手段，然而病人术后5年总体生存率仅25%～40%[5]。近年来，基于ICC分子分型、免疫微环境分型等方面的研究不断深入，针对肿瘤的系统化疗、免疫治疗、靶向治疗及局部治疗等方面的探索也在不断推进，随着ICC诊治手段的更新和临床诊断及预后预测模型的建立，ICC诊断和治疗的标准、理念也在不断发展完善[6]，早期及局部进展期ICC的治疗模式已从原来单一的手术切除转变为以外科手术为基石的多学科综合诊疗模式。本文将结合当前ICC临床诊断、病理诊断、分子分型、外科治疗及转化治疗等方面的热点问题，探讨近年来多学科诊疗模式背景下早期及局部进展期ICC诊治的研究进展，并对其未来诊

基金项目：首都卫生发展科研专项项目（首发2022-2-4084）
作者简介：韦鹏程，硕士研究生在读，主要从事肝胆外科临床及基础方面的研究，Email：bjmuwpc@163.com
通信作者：李照，Email：goodlizhao@sina.com

治的理念和模式进行探索与展望。

一、ICC的早期筛查与临床诊断

早期ICC病人通常无特殊症状，常在影像学检查中偶然发现，病情进展时可出现肝区不适、腹痛、腹部肿块、乏力等。糖类抗原19-9（CA19-9）、癌胚抗原（CEA）等血清学标志物常用于ICC诊断，其中术后动态监测CA19-9对于评估肿瘤残留、复发以及病人预后有一定参考价值[7]。影像学检查是ICC临床诊断的主要手段，常规灰阶超声、实时超声造影检查可用于ICC病人早期筛查和初步定性诊断，而增强CT检查与增强磁共振成像（MRI）检查是目前ICC诊断的主要依据，主要表现为病灶动脉期周边强化、门静脉期周边廓清及延迟期中央延迟强化的特殊征象[8]。磁共振胰胆管成像（MRCP）检查配合其他影像学检查可明确肝内胆管肿瘤位置并与肝外胆管肿瘤相鉴别，同时还有助于肿瘤可切除性判断和手术方案设计[9]。而正电子发射计算机断层显像-CT（PET-CT）检查可协助判断肿瘤有无淋巴结转移和肝外远处转移，但其临床应用受限于高昂检查费和低空间分辨率。在评估手术可切除性方面，CT、MRI、MRCP、PET-CT等均是指导手术切除的常用影像学手段，其中CT检查在可行性和准确性评估方面优于MRI检查[10-11]。此外，对于无法行手术治疗的病人，肝穿刺活组织病理学检查对拟行化疗、放疗等其他治疗方案的制定有指导意义[2,12]。

近年来，随着ICC术前诊断手段不断完善，基于ICC临床诊断和预后的预测模型也在不断更新，这也是未来临床诊断发展的趋势。国内一项结合影像学、放射组学特征的ICC联合预测模型的建立[13]，展现了常规诊断手段在临床预测模型构建中的作用和价值。国外一项基于PET-CT放射组学所建立的ICC临床-放射组学联合预测模型对于临床病理数据的预测有一定意义，并且可以提供相对可靠的术前预后评估，其临床相关性的预测优于单纯的术前预测模型，而且不差于术后模型所发挥的作用[14]。此外，上海汤朝晖团队的一项多中心临床研究：基于ICC根治性切除术后早期出现复发的独立风险因素，建立了对复发病人的临床预测模型，可有效筛选出行新辅助化疗能够获益的病人[15]。其团队另一项多中心研究也建立了关于ICC微血管侵犯相关的预测模型，为手术诊疗提供了一定的参考[16]。在当前临床大数据背景下，各种临床预测模型的建立，使ICC诊断的准确性得到了较大提升，同时也为精准判断预后和临床决策指明了方向。

因此，综合运用实验室检查、影像学检查等术前临床诊断依据，不仅可以协助肿瘤分期和评估预后，还有助于构建临床预测模型，进而指导外科医师判定病人的整体预后并帮助制定临床治疗方案，使病人受益最大化。

二、ICC的病理学诊断及分子分型

ICC大体分型包括肿块型、管周浸润型、管内生长型和混合型，其中肿块型在ICC中最为常见，占所有类型的85%[17]。ICC的组织病理学主要表现为腺癌，其病理学分型对于预测ICC病人的临床预后至关重要。第5版《WHO消化系统肿瘤分类》根据肿瘤组织结构、细胞形态、分子分型等特征将ICC分为大胆管型和小胆管型[18]，其中小胆管型ICC与肝细胞癌相似，其发病因素常与慢性病毒性肝炎、肝硬化相关，并且多发于肝外周，预后相对较好；而大胆管型类似于肝门部胆管癌，其发病的危险因素包括原发性硬化性胆管炎、肝吸虫感染、肝内胆管结石等，预后相对差[19-20]。此外，两种类型相关的免疫表型也各不相同，小胆管型常见于*IDH1/2*、*FGFR2*基因突变，而大胆管型常与*KRAS*、*TP53*、*SMAD4*基因异常改变有关[20]。因此，ICC的分子病理学检查不仅对其亚型鉴别有一定意义，还可帮助了解肿瘤细胞药物靶点基因的携带情况[2,21]，进而指导临床治疗方案。

近年来，与ICC相关靶点基因的研究备受关注，其中*IDH1/2*基因突变、*FGFR2*基因融合、*ErbB2*基因过表达等靶向基因的异常改变是当前的讨论热点，也是目前针对ICC治疗有影响的靶向治疗的研究热点[22]。因此，基于ICC免疫靶点和分子分型方面的研究也在不断更新发展。一项大样本基因组测序分析在综合基因组、转录组等特征的基础上，根据信号转导通路差异及基因表达谱，将ICC分为炎症型和增生型，其中炎症型与大胆管型ICC相关，其与白细胞介素、趋化因子等信号分子的富集过程有关；而增生型则与肿瘤细胞增殖相关的信号通路过度表达有关，因此预后相比于炎症型较差[23]。此外，Dong等[24]通过ICC蛋白组学分析，建立了以蛋白基因组为核心的分子分型，其中包括炎症型（S1）、间质性（S2）、代谢型（S3）、分化型（S4）4种亚型，这对于实现肿瘤精准诊治有一定的参考价值。这些基于ICC免疫表型所建立的分子分型特征也与肿瘤微环境相互联系，通过综合评估肿瘤免疫微环境的指标及特征，可协助ICC分子分型、免疫微环境分型的建立[25]，进而指导临床精确诊断。

目前，肿瘤的病理学诊断和分子分型诊断在ICC诊疗体系中依然应用广泛并不断更新发展，而根据病人的特异性基因制定个体化诊疗方案，已成为今后肿瘤诊治的主流趋势。随着精准医学时代的到来，基于分子分型和免疫微环境特征的ICC诊疗模式在未来可协助ICC病人进行早期诊断和预测临床预后，使病人真正获益。

三、ICC的外科手术治疗

肝切除术是ICC病人的首选治疗方法，仅有1/5的ICC病人可行手术切除，并且即使手术切除可行，病人术后5年生存率仅约30%[26]。然而根治性手术切除目前仍然是可能治愈ICC的唯一治疗方式，对于可行手术切除的ICC，在准确评估手术有效性和安全性的基础上，合理的手术方式选择、严格的淋巴结清扫等对改善病人长期预后意义重大。

解剖性肝切除术和非解剖性肝切除术均为ICC可供选择的手术治疗方式，有研究表明，行解剖性肝切除的病人在生存预后方面的获益优于行非解剖性肝切除的病人，并且在保证肿瘤完整切除和残肝功能代偿良好的情况下，对于ⅠB期和无血管侵犯的Ⅱ期病人，推荐解剖性肝切除术作为首选手术方式[27]。对于术前评估肿瘤体积较大、多发病灶的ICC病人，经严格评估后行大范围手术切除安全、有效，且相比于肿瘤体积较小的单发病症，术后长期生存情况、并发症发生

率并无明显差异[28]。除了手术方式选择和肝脏切除范围，切缘宽度也是影响病人预后的重要因素，建议根治性手术切除的切缘宽度≥10 mm[29]。此外，淋巴结清扫问题是目前争议的热点，美国国立综合癌症网络（NCCN）指南和美国肝胰胆协会专家共识均强调了淋巴结清扫的必要性，并且建议常规行肝门部淋巴结清扫[30-31]。ICC 诊疗中国专家共识（2022 版）建议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[2]。第 8 版美国癌症联合委员会分期系统建议淋巴结清扫数目≥6 枚[32]，便于明确术后肿瘤分期，改善病人总体预后。

除了常规根治性切除手术，腹腔镜手术、机器人手术等微创治疗手段的应用也越来越广泛，术中腹腔镜探查有助于发现肿瘤是否存在腹膜、淋巴结等腹腔脏器转移。Guerrini 等[33]的一项研究显示，腹腔镜根治术后死亡率、并发症发生率相比于开腹手术均更低，且住院费用、住院时间也更少。而机器人手术作为一种新兴治疗手段，具有操作灵活、精细解剖稳定等特点，国外 Di Benedetto 团队[34]运用机器人技术完成 1 例联合肝脏离断及门脉结扎的分次肝切除术，术后病人恢复良好，并且无局部或全身复发。因此，ICC 行微创治疗在短期疗效和长期预后方面并不差于开腹手术，相信未来会有更多临床研究验证其疗效。

近年来，ICC 行肝移植治疗为临床研究热点，为早期和局部进展期 ICC 病人提供了新的治疗思路。然而，目前 ICC 行肝移植尚存在争议，且缺乏严格的选择标准，因此肝移植尚未被推荐为 ICC 常规治疗。国外的一项回顾性研究结果表明单发病灶≤2 cm 的早期 ICC 病人行肝移植治疗相对更有优势[35]。另一项国外研究团队建立的临床预测模型提示，对于行新辅助治疗的局部晚期 ICC 病人，肝移植可有效改善其长期预后并降低复发风险[36]。依托前期大量的临床研究，国际肝移植学会建议，对于单发肿瘤≤2 cm 合并有失代偿性肝硬化或门脉高压的早期病人，或者对降期转化治疗应答反应好的局部进展期病人，肝移植可作为一种可行的治疗选择[37]。此外，早期循环肿瘤 DNA（ctDNA）测序可以帮助识别靶向突变和评估肿瘤侵袭性，液态活检有助于监测早期复发[38-39]，了解影响肿瘤侵袭性和复发的因素有助于确定移植病人的选择标准。目前，ICC 行肝移植治疗的理论和实践在不断积累，其纳入标准、手术指征也在不断完善，而基于分子分型和影像组学特征来制定个体化选择标准则是移植大数据和人工智能背景下的未来发展方向。

四、ICC 的围手术期治疗

新辅助治疗作为外科术前评估肿瘤反应性及生物学特性的重要治疗手段，目前应用于多种恶性肿瘤术前治疗，以杀灭潜在肿瘤细胞并降低术后复发风险[40-42]。新辅助治疗的应用在 ICC 病人中却不常见，在多数研究中，接受新辅助治疗的 ICC 病人占比低于 10%[43-44]，目前多数指南也并未建议 ICC 病人术前常规行化疗、放疗或局部治疗。然而，ICC 本身的生物学侵袭性和快速复发的不良预后，意味着术前可能需要新辅助治疗。Mason 等[45]的一项研究结果表明，相比于单纯手术的病人，术前接受新辅助化疗的 ICC 病人术后死亡风险可降低 23%，这提示 ICC 病人术前行新辅助化疗具有一定的积极作用。Le 等[46]的研究显示，ICC 病人术前行肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy，HAIC）、经导管动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）等局部治疗的临床获益率最高可达到 90%，这表明了经肝动脉区域性治疗在 ICC 新辅助治疗中的作用。然而当前新辅助治疗对 ICC 预后是否有益的证据尚不充分，还需要更多的前瞻性研究加以验证。

ICC 行根治性切除术后 5 年复发率高（60%～70%）[26]，因此术后有效的辅助治疗是解决问题的关键。Schweitzer 等[47]的一项研究结果显示，单纯手术切除组与辅助化疗组的总体生存时间分别为 18.0 个月和 33.5 个月，这表明辅助化疗可减少复发、延长生存。BILCAP 研究是一项多中心的Ⅲ期临床对照研究，为胆道恶性肿瘤切除术后的辅助化疗提供了数据支持，该研究对纳入的 447 例术后病人随机接受卡培他滨辅助治疗或观察治疗，结果表明卡培他滨组中位生存时间是观察组的 1.4 倍[48]。目前多数指南也提示卡培他滨可用于 ICC 根治性切除术后辅助化疗。ICC 术后行辅助放疗目前尚缺乏数据支持。Horgan 等[49]的一项研究分析结果表明，相比于单纯辅助放疗，联合辅助放化疗可提高病人的生存获益，其中淋巴结阳性的 ICC 病人行辅助放化疗的获益最大。然而，尽管 ICC 的辅助治疗备受关注，但当前的研究成果主要基于少量的Ⅲ期临床试验，因此目前尚需大样本量的随机对照试验（RCT）证据支持。

五、ICC 的转化治疗及降期后切除

系统化疗是 ICC 病人转化治疗中常用的方式之一，Riby 等[50]的研究显示，以吉西他滨为主的联合化疗方案有助于实现肿瘤降期，延长生存时间，而吉西他滨联合顺铂两药的化疗方案目前已成为一线治疗方案。放疗、介入治疗、消融治疗等局部治疗也是转化治疗重要方式，在抗肿瘤疗效方面发挥了关键作用。Wang 等[51]的研究发现，局部消融治疗与 TACE 的联合应用可使术前无法行手术切除的病人实现降期转化，从而获得手术机会。此外，针对 *IDH1/2*、*FGFR2* 等基因异常改变的靶向治疗近年来在 ICC 转化治疗方面崭露头角，以程序性死亡蛋白-1/程序性死亡蛋白配体-1 抗体为代表的免疫检测点抑制剂作为目前的研究热点，也为 ICC 的转化治疗提供了新思路。而随着转化治疗方案的不断优化改进，目前各种转化治疗方案的联合应用已成为大趋势。抗血管生成药物或靶向药物联合免疫治疗是当前中晚期 ICC 病人行药物治疗的重要方式，而 TACE、HAIC 等与放疗、靶向治疗或免疫治疗的联合应用在参与 ICC 转化治疗中可获得更高的转化率[52]。

随着 ICC 转化治疗的深入研究和广泛应用，部分病人可获得降期后手术切除的机会，一项单中心研究结果显示，接受转化治疗的 ICC 病人中，能够获得降期后手术机会的比例可达到 53%[53]。然而目前 ICC 降期后切除能否为病人带来

生存获益的临床证据有限。Kamarajah 等[54]的一项研究表明，相比于未行降期手术的局部进展期 ICC 病人，行降期后切除的病人中位生存时间明显延长，这提示降期后切除治疗对改善病人的生存预后有一定意义。鉴于目前 ICC 病人行降期后切除治疗尚无 RCT 证据，因此未来还需要更多临床研究来验证其价值。目前，ICC 行转化治疗及降期后切除治疗的理念和方案尚存在诸多难题，病人行转化治疗的选择标准、合理有效的个体化方案、降期后切除的策略及时机是实现转化切除的关键。因此，开展多维度联合转化治疗模式，建立基于分子分型的精准转化治疗方案，是未来转化治疗及降期后切除治疗研究的大方向。

六、局部晚期 ICC 的联合治疗及系统治疗

对于处于局部晚期不可行手术切除或转移性的 ICC 病人，两药联合化疗方案是目前主要的一线标准治疗方案。相比于吉西他滨单药治疗，吉西他滨与顺铂两药联合治疗更能改善局部晚期或转移性胆道恶性肿瘤病人的总体预后，从而带给病人更多的生存获益[55]。另外两项Ⅲ期临床研究也分别证实卡培他滨联合奥沙利铂、吉西他滨联合替吉奥的疗效并不差于吉西他滨联合顺铂治疗方案[56-57]。靶向治疗和免疫治疗在局部晚期 ICC 的系统治疗中有较大发展空间，Lamarca 等[58]的研究显示，对于化疗后出现病情进展的局部晚期胆管癌病人，ICC 靶向基因 *IDH1* 抑制剂艾伏尼布可显著延长其总体生存率和无复发生存率，从而改善病人整体预后。此外，Oh 等[59]的研究显示吉西他滨与顺铂两药联合度伐利尤单抗对胆道恶性肿瘤病人治疗的有效性和安全性较高，具有较大优势。因此，目前推荐吉西他滨联合铂类药物的联合治疗方案作为局部晚期 ICC 的一线治疗方案，若条件允许可在此方案上再联合度伐利尤单抗等免疫治疗方案[2]。

对于体能状况相对较好的局部晚期 ICC 病人，三药联合治疗方案也是系统治疗方案的选择之一。Ioka 等[60]的一项Ⅲ期 RCT 结果表明，相比于吉西他滨联合顺铂两药治疗方案，吉西他滨与顺铂、替吉奥三药联合治疗方案（GCS 方案）可显著提高病人的客观缓解率，总体生存时间、疾病无进展生存时间显著延长。因此，在条件允许的情况下，一线化疗方案基础上序贯靶向、免疫药物治疗的三药联合治疗方案具有更高的有效率和转化率。对于经一线治疗后发生肿瘤局部进展的晚期胆道恶性肿瘤病人，积极对症治疗并联合 FOLFOX（5-氟尿嘧啶＋亚叶酸钙＋奥沙利铂）方案的二线标准治疗方案可有效改善病人的生存预后[61]。此外，伊立替康联合卡培他滨或脂质体伊立替康联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸作为局部晚期 ICC 的二线治疗方案也展现出其疗效及预后优势[62-63]。目前，局部晚期 ICC 联合治疗及系统治疗方面的研究更新较快，相关系列临床研究也正在积极探索中。

七、建立 ICC 的多学科综合诊疗模式

NCCN 指南依据治疗决策路径将 ICC 分为可切除型、不可切除型、转移型三类[30]。对于 ICC，外科手术切除仍是最有效的治疗选择，但由于多数病人就诊时已处于中晚期，失去根治性手术机会。尽管肝移植治疗、转化降期治疗、晚期联合及系统治疗等在 ICC 整体治疗体系中尚不成熟，但为无法行手术切除和转移性晚期 ICC 病人提供了新的治疗选择，这仍需通过更多的前瞻性研究和临床实践加以完善和探索。随着 ICC 分子分型、免疫组学、基因组学等方面的基础研究不断更新推进，其诊疗体系也形成了以病人为中心、以外科手术为主体、以预后疗效为目标的多学科综合诊疗模式。

综上所述，ICC 近年来发病率呈上升趋势，由于其发病隐匿并且缺乏早期有效的检测手段，因此多数 ICC 病人就诊时肿瘤已发生侵袭进展，导致总体预后不佳。目前根治性手术切除仍是可能治愈 ICC 的唯一方式，但随着 ICC 诊治理念的不断丰富优化，其诊疗模式已转变为以外科手术为基础的多学科综合诊疗模式，这为改善病人的长期预后带来了曙光。相信随着个体化精准治疗时代的到来，ICC 的诊治体系可以更加完善，从而使更多病人获益。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] 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.

[2] 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.

[3] Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Hadkhale K, et al. Risk factors, epidemiology and prognosis of cholangiocarcinoma in Finland[J]. United European Gastroenterol J, 2021, 9(10): 1128-1135. DOI: 10.1002/ueg2.12154.

[4] 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 ClarIDH$_y$ trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(11): 1669-1677. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.

[5] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 364-377. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.020.

[6] Kelley RK, Bridgewater J, Gores GJ, et al. Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 353-363. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.009.

[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] Li J, Yu YL, He Q. The auxiliary diagnosis and imaging characteristics of MRI combined with CT in patients with cholangiocarcinoma[J]. J Oncol, 2021, 2021: 2790958. DOI: 10.1155/2021/2790958.

[9] Kim DW, Kim SY, Yoo C, et al. Update on biliary cancer imaging[J]. Radiol Clin North Am, 2022, 60(5): 825-842. DOI: 10.1016/j.rcl.2022.05.001.

[10] van Zanten SEMV, Pieterman KJ, Wijnhoven BPL, et al. FAPI PET versus FDG PET, CT or MRI for staging pancreatic-, gastric- and cholangiocarcinoma: systematic review and head-to-

head comparisons of diagnostic performances[J]. Diagnostics, 2022, 12(8): 1958. DOI: 10.3390/diagnostics12081958.

[11] 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.

[12] Lubner MG, Larison WG, Watson R, et al. Efficacy of percutaneous image-guided biopsy for diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Abdom Radiol, 2022, 47(8): 2647-2657. DOI: 10.1007/s00261-021-03278-3.

[13] Qian XL, Zhou CW, Wang F, et al. Development and validation of combined Ki67 status prediction model for intrahepatic cholangiocarcinoma based on clinicoradiological features and MRI radiomics[J]. Radiol Med, 2023, 128(3): 274-288. DOI: 10.1007/s11547-023-01597-7.

[14] Fiz F, Masci C, Costa G, et al. PET/CT-based radiomics of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma improves prediction of pathology data and survival[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(10): 3387-3400. DOI: 10.1007/s00259-022-05765-1.

[15] Li Q, Zhang J, Chen C, et al. A nomogram model to predict early recurrence of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma for adjuvant chemotherapy guidance: a multi-institutional analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 896764. DOI: 10.3389/fonc.2022.896764.

[16] Li Q, Zhang JW, Cai ZQ, et al. A Bayesian network prediction model for microvascular invasion in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional study[J]. World J Surg, 2023, 47(3): 773-784. DOI: 10.1007/s00268-022-06867-5.

[17] Zhang H, Yang T, Wu MC, 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Komuta M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: tumour heterogeneity and its clinical relevance[J]. Clin Mol Hepatol, 2022, 28(3): 396-407. DOI: 10.3350/cmh.2021.0287.

[21] Boerner T, Drill E, Pak LM, et al. Genetic determinants of outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2021, 74(3): 1429-1444. DOI: 10.1002/hep.31829.

[22] Du JJ, Lv X, Zhang ZY, et al. Revisiting targeted therapy and immunotherapy for advanced cholangiocarcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1142690. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1142690.

[23] Rhee H, Ko JE, Chung T, et al. Transcriptomic and histopathological analysis of cholangiolocellular differentiation trait in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Liver Int, 2018, 38(1): 113-124. DOI: 10.1111/liv.13492.

[24] Dong LQ, Lu DY, 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.

[25] Martin-Serrano MA, Kepecs B, Torres-Martin M, et al. Novel microenvironment-based classification of intrahepatic cholangiocarcinoma with therapeutic implications[J]. Gut, 2023, 72(4): 736-748. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326514.

[26] Chun YS, Javle M. Systemic and adjuvant therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer Control, 2017, 24(3): 1073274817729241. DOI: 10.1177/1073274817729241.

[27] Si AF, Li J, Yang ZS, 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.

[28] 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.

[29] Watanabe Y, Matsuyama Y, Izumi N, et al. Effect of surgical margin width after R0 resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. Surgery, 2020, 167(5): 793-802. DOI: 10.1016/j.surg.2019.12.009.

[30] 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.

[31] Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. HPB, 2015, 17(8): 669-680. DOI: 10.1111/hpb.12441.

[32] 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.

[33] Guerrini GP, Esposito G, Tarantino G, et al. Laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: the first meta-analysis[J]. Langenbecks Arch Surg, 2020, 405(3): 265-275. DOI: 10.1007/s00423-020-01877-0.

[34] Di Benedetto F, Magistri P. First case of full robotic ALPPS for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(2): 865. DOI: 10.1245/s10434-020-08794-y.

[35] 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.

[36] Hong JC, Petrowsky H, Kaldas FM, et al. Predictive index for tumor recurrence after liver transplantation for locally advanced intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma[J]. J Am Coll Surg, 2011, 212(4): 514-521. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.005.

[37] Sapisochin G, Javle M, Lerut J, et al. Liver transplantation for cholangiocarcinoma and mixed hepatocellular cholangiocarcinoma: working group report from the ILTS transplant oncology consensus conference[J]. Transplantation, 2020, 104(6): 1125-1130. DOI: 10.1097/TP.0000000000003212.

[38] Lapitz A, Azkargorta M, Milkiewicz P, et al. Liquid biopsy-based protein biomarkers for risk prediction, early diagnosis, and

prognostication of cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2023, 79(1): 93-108. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.027.

[39] Yarlagadda B, Kamatham V, Ritter A, et al. Trastuzumab and pertuzumab in circulating tumor DNA ERBB2-amplified HER2-positive refractory cholangiocarcinoma[J]. NPJ Precis Oncol, 2019, 3: 19. DOI: 10.1038/s41698-019-0091-4.

[40] Chaft JE, Shyr Y, Sepesi B, et al. Preoperative and postoperative systemic therapy for operable non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6): 546-555. DOI: 10.1200/JCO.21.01589.

[41] Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer[J]. Breast, 2022, 62(Suppl 1): S12-S16. DOI: 10.1016/j.breast.2022.01.006.

[42] van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Eur J Cancer, 2022, 160: 140-149. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.10.023.

[43] Chen X, Du JP, Huang JW, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(3): 553-563. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00250.

[44] Merath K, Mehta R, Hyer JM, et al. Impact of body mass index on tumor recurrence among patients undergoing curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma- a multi-institutional international analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(6): 1084-1091. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.004.

[45] Mason MC, Massarweh NN, Tzeng CW D, 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.

[46] Le VH, O'Connor VV, Li DN, 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.

[47] Schweitzer N, Weber T, Kirstein MM, et al. The effect of adjuvant chemotherapy in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a matched pair analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(7): 1347-1355. DOI: 10.1007/s00432-017-2392-8.

[48] 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.

[49] Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer (BTC): a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15_suppl): 4050. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.4050.

[50] Riby D, Mazzotta AD, Bergeat D, et al. Downstaging with radioembolization or chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(10): 3729-3737. DOI: 10.1245/s10434-020-08486-7.

[51] Wang L, Ke Q, Lin NP, et al. The efficacy of transarterial chemoembolization combined with microwave ablation for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36(1): 1288-1296. DOI: 10.1080/02656736.2019.1692148.

[52] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(6): 600-616. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223.

[53] 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.

[54] Kamarajah S, Giovinazzo 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.

[55] Zhang W, Zhou HY, Wang YY, et al. Systemic treatment of advanced or recurrent biliary tract cancer[J]. Biosci Trends, 2020, 14(5): 328-341. DOI: 10.5582/bst.2020.03240.

[56] 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.

[57] 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.

[58] Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: ready for "prime time" in biliary tract cancer[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 170-185. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.007.

[59] Oh DY, Lee KH, Lee DW, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naive 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.

[60] 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.

[61] 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.

[62] Yoo C, Kim KP, Jeong JH, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(11): 1560-1572. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00486-1.

[63] Zheng Y, Tu XX, 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.

(收稿日期: 2023-04-25)