



[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.20250956

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.20250956>

关注公众号

阅读本文

Journal of Clinical Surgery,

• 专家共识 •

胆管癌诊断与治疗——外科专家共识 (2025 版)

国际肝胆胰协会中国分会 中华医学会外科学分会肝脏外科学组

[摘要] 我国是胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)的高发国家,且发病率呈逐年上升趋势。不同部位的 CCA 在临床表现上各有特征,其诊断和治疗也不尽相同。国际肝胆胰协会中国分会与中华医学会外科学分会肝脏外科学组于 2015 年组织编写了《胆管癌诊断与治疗——外科专家共识》。近十年来,CCA 的诊断与治疗取得了较大进步。为了更好地指导临床医师应对 CCA 的诊断和治疗,国际肝胆胰协会中国分会与中华医学会外科学分会肝脏外科学组成立了一个由不同领域的专家组成的多学科委员会,在 2015 版专家共识的基础上修改并制定了本共识。

[关键词] 胆管癌; 诊断; 治疗; 专家共识

Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: surgical expert consensus (2025 edition) Chinese Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association; Hepatic Surgery Group of Surgical Branch of Chinese Medical Association.

[Abstract] China is among the countries with a high incidence of cholangiocarcinoma (CCA), and its incidence has been increasing annually. CCA arising at different anatomical sites presents distinct clinical features and requires differentiated diagnostic and therapeutic approaches. In 2015, the Chinese Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association and the Hepatic Surgery Group of Surgical Branch of Chinese Medical Association jointly developed the "Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: surgical expert consensus". Over the past decade, substantial progress has been made in the diagnosis and management of CCA. To better guide clinicians in addressing the challenges of CCA, the Chinese Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association and the Hepatic Surgery Group of Surgical Branch of Chinese Medical Association convened a multidisciplinary committee of experts to revise and update the 2015 consensus, resulting in the present guideline.

[Key words] cholangiocarcinoma; diagnosis; therapy; expert consensus

前言

我国是胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)的高发国家,且发病率呈逐年上升趋势。不同部位的 CCA 在临床表现上各有特征,其诊断和治疗也不尽相同。国际肝胆胰协会中国分会与中华医学会外科学分会肝脏外科学组于 2015 年组织编写了《胆管癌诊断与治疗——外科专家共识》。近十年来,CCA 的诊断与治疗取得了较大进步。为了更好地指导临床医师应对 CCA 的诊断和治疗,国际肝胆胰协会中国分会与中华医学会外科学分会肝脏外科学组成立了一个由不同领域的专家组成的多学科委员会,在 2015 版专家共识的基础上修改并制定了本共识。

推荐意见说明

项目组检索、筛选文献后确定了临床关键问题,经过多次讨论后确定共识框架,并完成初稿撰写。随后采用专家规定程序调查法即德尔菲法(Delphi method),以匿名函询的方式反复征集专家意见,并反复修改共识至最终完稿。共识内容的专家意见分为:同意、无明确意见及不同意三个选项。专家共识度为“同意”的专家人数占总参与专家人数的百分比。当共识内容得到 $\geq 90\%$ 的专家同意时形成共识,而 $< 90\%$ 专家同意时不形成共识。

共识正文

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是指主要起源于胆管系统衬覆上皮的恶性肿瘤,约占所有消化系统恶性肿瘤的 3%^[1]。CCA 不包括胆囊癌和发生于 Vater 壶腹部的肿瘤。CCA 通常根据肿瘤起源的解剖

通信作者: 黄志勇, Email: zhuang126@126.com; 陈孝平, Email: chenxp@163.com

430030 湖北武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院肝胆胰外科

部位分为三种亚型:肝内胆管癌(iCCA)、肝门部胆管癌(hCCA)和远端胆管癌(dCCA),其中,hCCA和dCCA统称为肝外胆管癌(eCCA)。根据定义,iCCA起源于肝内二级胆管至肝内最小胆管分支的衬覆上皮及其周围腺体。hCCA位于二级胆管和胆囊管-肝总管汇合点之间。dCCA仅限于胆囊管-肝总管汇合点下方的胆总管^[2]。

1. 病理分型

iCCA可表现出3种不同的生长模式,分别为肿块形成型、管周浸润型和混合型(肿块形成型+管周浸润型),其中肿块形成型是最常见的一种(60%~80%)^[3]。肿块形成型iCCA为肝实质内的结节性肿块病变;管周浸润型iCCA沿胆管纵向生长,形成管周结节性和硬化性病变,导致胆管狭窄或闭塞,最终侵犯肝实质;混合型iCCA沿胆管壁生长的同时,冲破胆管壁侵犯周围肝实质,形成内部包埋有残留胆管腔的结节状肿块。以往报道的管内生长型iCCA与胆管内乳头状肿瘤的形态特点相似,在大多数情况下代表胆管内乳头状肿瘤的恶性进展。国际抗癌联盟不再将其作为iCCA的一种生长模式,WHO分类将其归为胆管内乳头状肿瘤伴相关浸润癌。根据WHO第5版(2019年)分类,iCCA可分为两种不同的组织学亚型:大胆管型iCCA和小胆管型iCCA,两者表现出不同的临床病理学特征和突变概况^[4]。组织学亚型反映了iCCA的分子异质性,可归因于不同的细胞来源和发病机制。大胆管型iCCA的细胞起源来自肝内大胆管群的衬覆上皮或胆管周腺体,占iCCA的41%~59%,其组织学特点类似于hCCA。小胆管型iCCA的细胞起源来自小叶间胆管以下的Hering管或胆小管,占iCCA的41%~58%。肿块形成型iCCA起源于外周小胆管,是小胆管型iCCA的常见类型,而管周浸润型和混合型iCCA起源于肝内大胆管,是大胆管型iCCA的常见类型^[5]。hCCA和dCCA通常具有相似的生长模式,按大体形态可分为硬化型(约70%)、结节型(约20%)和乳头型(约10%)。硬化型:肿瘤发生于胆管黏膜,沿着胆管壁浸润性生长,导致胆管壁环形增厚和胆管腔狭窄;结节型、乳头型:肿瘤自胆管黏膜生长,形成隆起性肿块,突入胆管腔,在胆管内形成占位性病变,引起相应的胆管狭窄。所有类型的肿瘤,一旦突破胆管壁,在原有胆管改变的基础上,都可能形成软组织肿块。组织学上,CCA以腺癌最常见,具有各种分化和表型以及罕见变体,少见类型有鳞状细胞癌、腺鳞癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、透明细胞癌、淋巴上皮瘤样癌和未分化癌等^[6]。上述三种CCA亚型具有明显的异质性,其病因、危险因素、分子遗传特征、临床表现、诊

断途径、治疗措施和预后不尽相同。

2. 危险因素

CCA的高发年龄为50~70岁,男性多于女性。目前发病原因尚不完全明确。一项系统综述分析表明,胆总管囊肿、胆总管结石、肝硬化、胆石症、乙型肝炎病毒/丙型肝炎病毒感染、饮酒、胆囊结石、炎症性肠病、糖尿病、吸烟等是CCA的主要危险因素^[7]。这些危险因素中的一个共同特征是,CCA与胆汁淤积及胆管上皮的慢性炎症有关^[8]。其中一些危险因素不太常见,但与CCA的较高风险相关(如原发性硬化性胆管炎),而另一些危险因素则较常见,但与较低的风险相关(如2型糖尿病)。虽然iCCA和eCCA共有一些危险因素,但有些危险因素对iCCA或eCCA更具特异性,比如Caroli病、胆总管囊肿与CCA三种亚型均密切相关,但肝硬化、非酒精性脂肪性肝病、乙型肝炎病毒/丙型肝炎病毒感染与iCCA更为相关,胆总管结石则与eCCA更为相关^[7,9-10]。需要注意的是,大约70%的CCA是在没有明显诱因的情况下被诊断出来的,在诊断时没有任何可识别的危险因素^[2,7,10-11]。尽管如此,监测高危人群中的CCA发病情况至关重要。对具有CCA明确高危因素的人群,可定期(6~12个月)进行肝胆超声检查,并结合血清肿瘤标志物(如CA19-9、CEA、CA-125)检测。

推荐意见1:对具有CCA明确高危因素的人群,可定期(6~12个月)进行肝胆超声检查,并结合血清肿瘤标志物(CA19-9、CEA、CA-125)检测。[共识度100%(80/80)]

3. 临床表现和实验室检查

CCA早期常无特殊临床症状,小胆管型iCCA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,病人可出现上腹部不适、乏力、恶心、黄疸等。大胆管型iCCA和eCCA病人常以黄疸为首发症状,影像学检查表现为胆道阻塞或异常,可伴有上腹部不适、右季肋区疼痛、乏力、恶心、发热、纳差等。常规的肝功能检查可为CCA初步诊断提供参考,在CCA病程早期,肝功能生化检查通常正常或轻度升高。若病人发生胆道梗阻,肝功能检查结果可提示胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALP)和 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)升高。病人合并胆管炎时,肝功能转氨酶谱可显著升高。糖类抗原(CA)19-9和癌胚抗原(CEA)是CCA中最常用的两种血清学肿瘤标志物。CA19-9是一种存在于包括胆道在内的许多器官正常上皮细胞中的抗原^[12]。CA19-9水平的升高不仅与肿瘤直径有关,还与肿瘤的分化程度有关^[13]。CA19-9水平显著升高(>1000U/ml)表明可能存在转移性病灶^[14]。最近一项关于

CA19-9 的 Meta 分析通过对比 CCA 病人与健康对照组或良性胆道疾病病人,发现 CA19-9 诊断 CCA 的敏感性和特异性分别为 72% 和 84%^[15]。CEA 是由胃肠道产生的糖蛋白,与肿瘤转移有关。CEA 诊断 CCA 的敏感性和特异性分别为 42% ~ 85%、70% ~ 89%^[16-18]。这两种生物标志物单独或联合使用是 CCA 病人研究最多的肿瘤标志物,一项 Meta 分析显示,它们的敏感性和特异性分别为 47.2% ~ 98.2% 和 89.7% ~ 100%^[19]。CA125 是一种由 MUC16 基因编码的膜相关糖蛋白,在卵巢癌中经常升高,但 CCA 病人可存在不同程度的血清 CA125 升高,对于 CCA 诊断具有重要意义。CA19-9、CEA、CA125 的结合可实现更好的灵敏度和准确性^[20]。胆道梗阻、胆管炎及其他恶性肿瘤病人的 CA19-9 也可升高,CEA、CA125 也可在其他恶性肿瘤病人中升高,需要鉴别。因此,血清肿瘤标志物检测仅可作为辅助诊断,不作为确诊胆管肿瘤的依据。对于已经确诊的 CCA 病人,在治疗过程中复查肿瘤标志物仍然可以提供有关治疗反应和预后的有用信息。大约 15% 的可疑 hCCA 病人在术后被最终诊断为自身免疫性胆管病^[21]。对可疑 hCCA 病人,需注意与自身免疫性胆管病如 IgG4 相关硬化性胆管炎等相鉴别,目前多项指南推荐对其进行 IgG4 相关性胆管炎的检测^[22-23]。

推荐意见 2: 血清 CA19-9、CEA、CA125 是诊断 CCA 最常用的肿瘤标志物,对 CCA 的诊断、术后复发监测、疗效预测具有一定价值。胆道梗阻、胆管炎及其他恶性肿瘤病人的 CA19-9 也可升高,CEA、CA125 也可在其他恶性肿瘤病人中升高,需要鉴别。在怀疑 hCCA 的病人中,应进行 IgG4 相关性胆管炎的检测。[共识度 97.5% (78/80)]

4. 影像学检查

腹部超声检查是评估疑似有胆道梗阻或肝脏肿块病人最常用的初步筛查手段。超声检查可根据肝内外胆管是否扩张初步确定梗阻的部位,并显示胆管内及胆管周围的病变,评价门静脉受侵程度等。由于 iCCA 没有特异性的声学特征,常规超声检查常难于鉴别 iCCA 和肝细胞癌(HCC),大约 50% 的 iCCA 病人在增强超声动脉期可见肿瘤病灶外周环状增强的表现,可用于鉴别 iCCA 和 HCC。增强 CT 可用于肿瘤的分期诊断,能正确判断肿瘤的发生部位、胆管的扩张、血管及邻近组织的浸润程度、淋巴结转移等,已被视作 CCA 术前必检项目。但 CT 对肿瘤沿胆管扩散的评价能力较弱,对术前淋巴结受累性的评价灵敏度较 MRI 低。增强 MRI 常用于判断有无胆道狭窄并确定狭窄的部位和性质,对于 CCA 术前评估有重要的作用。

MRI 具有多参数、多方位成像、无 X 线照射的优势,对软组织的分辨率高,脂肪抑制序列还可避免肝门脂肪掩盖而清晰显示小病灶,故 MRI 在显示肿瘤本身、周围胆道及血管的受累程度、判断淋巴结转移等方面较 CT 优势更显著。MRCP 可较好地显示胆道分支,可反映胆管的受累范围,对判断胆道梗阻有较高的敏感性^[1]。与 CT 相比,MRI/MRCP 在评估胆管肿瘤侵袭及区分胆道梗阻的良性和恶性原因方面具有较强的诊断能力,敏感性和特异性分别为 87% 和 85%^[24-25]。这两项检查可提供互补信息,通常需在胆道引流前完成。随着影像学可视化技术的发展,高分辨率 CT 三维重建技术在 CCA 诊治中应用越来越广泛。CT 三维重建技术具有强大的后期图像处理功能,可对图像进行旋转、缩小、放大、拖行和透明化等操作,进行 360° 全方位观察,可立体清楚地显示肿瘤位置及其与周围脉管的关系、肿大淋巴结以及解剖变异情况,并可定量计算剩余肝体积,提供更准确的肿瘤结构以及相对准确的肿瘤分期,为制定最佳手术方案提供参考依据。对于进展期胆道恶性肿瘤病人,PET-CT 检查有助于发现最大径 ≤ 1 cm 的转移病灶和转移淋巴结,可用于局部晚期病人的可切除性评估^[26]。

推荐意见 3: (1) 对怀疑胆管肿瘤的病人,应首先行腹部超声检查,肝内胆管肿瘤可进一步选择超声造影检查以明确诊断。(2) 增强 CT 和(或)增强 MRI 检查有助于评估肿瘤位置、是否侵犯周围重要血管及是否存在淋巴结转移,是判断肿瘤可切除性的重要依据。MRCP 有助于了解胆管受累情况。这两项检查可提供互补信息,通常需在胆道引流前完成。(3) CT 三维重建可立体清楚地显示肿瘤位置及其与周围脉管的关系、肿大淋巴结以及解剖变异情况,并可定量计算剩余肝脏体积,提供更准确的肿瘤结构以及相对准确的肿瘤分期,为制定最佳手术方案提供参考依据。(4) PET-CT 有助于判断淋巴结转移和远处转移,可用于局部晚期病人的可切除性评估。[共识度 93.7% (75/80)]

对于疑似 hCCA/dCCA 的病人,经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)可以勾画出胆道解剖结构,并可获取胆道刷检样本进行细胞学和荧光原位杂交(FISH)分析。胆道细胞学检查或胆道活检阳性可确诊 hCCA 或 dCCA^[27]。虽然常规胆道细胞学检查特异性较高(约 97%),但敏感性有限,一项 Meta 分析显示其总敏感性为 43%^[27]。FISH 分析提高了 CCA 检测的敏感性^[28]。超声内镜检查(EUS)可评估胆管病灶的局部侵犯情况、肝门区淋巴结和血管侵犯情况^[29],其与细针穿刺活检(FNA)相结合(EUS-FNA),适用于非侵入

性技术无法确诊的病人,总特异性为92%~100%^[11]。由于穿刺针穿过十二指肠球部和腹腔取样会增加肿瘤扩散风险,因此,EUS-FNA仅用于无法进行根治性手术的病人。经口胆道镜可用于CCA轴向进展的诊断,其中常见的是直接经口胆道内镜、胆道子母镜系统、eyeMax洞察胆胰成像系统、SpyGlass数字单人操作胆道镜系统等。SpyGlass系统可以获得直观的病变影像,还可抓取病变,得到组织学病理诊断。一项包含456例病人的回顾性研究表明,SpyGlass系统帮助诊断CCA有显著的临床价值,其引导下进行活组织检查的敏感性为66.2%,特异性97.0%^[30]。Pereira等^[31]报道使用SpyGlass系统对胆道狭窄病人进行评估并在直视下活组织检查,诊断准确率为95.1%,灵敏性为100%、特异性为89.5%,该设备应用于eCCA的诊断具有一定价值。胆管腔内超声检查(IDUS)通过将一个微小的超声探头通过ERCP技术插入胆管内,对胆道的局部和周围进行超声探查,可显示胆管壁及附近2cm左右的微细结构,并可通过FNA获取组织活检。对于细胞刷片阴性的病例,IDUS可有效提高诊断敏感性,一定程度上避免了胆管细胞刷片较低的敏感性及阴性预测值可能导致的漏诊。IDUS可以较为清晰地显示胆管壁层次结构及管腔内异常回声,并可显示与其并行的门静脉和肝动脉,以及胆总管胰腺段附近的胰腺实质回声,因此,其对于CCA浸润层次的判断明显高于其他影像学手段。据报道,IDUS诊断CCA T分期的准确率可达77.7%,诊断胆管恶性狭窄的敏感性为87.5%~97.6%,特异性为90.6%~98.0%^[32-35]。由于IDUS有限的扫查范围,其诊断淋巴结转移(N分期)的准确率仅为40%~60%^[32,36]。在ERCP中使用微探头共聚焦激光显微内镜(pCLE)观察胆管壁,判断胆管狭窄的良恶性,可提高活检阳性率^[37]。一项纳入8项研究共280例病人的Meta分析发现,pCLE在诊断恶性胆管狭窄方面表现出良好的敏感性和诊断效能^[38]。一项评价ERCP对原发性硬化性胆管炎所致胆管狭窄病人的CCA诊断效能的Meta分析指出,pCLE相较于其他配合ERCP的检查,检出原发性硬化性胆管炎病人CCA的敏感性更高^[39]。Wen等^[40]研究认为,利用pCLE诊断胆管内乳头状黏液性肿瘤可获得实时活体组织学图像,较传统组织学诊断恶性肿瘤可提供更详细的信息。ERCP、EUS、IDUS、pCLE、经口胆道镜都是有创检查,可能引发出血、胆道感染和急性胰腺炎等严重并发症。因此,不被推荐为常规检查,通常适用于MRCP、增强MRI/增强CT等常规检查无法施行或诊断不清的情况。

推荐意见4: ERCP有助于eCCA的诊断,可用于

评估胆道狭窄程度及范围,且可同时行细胞学检查。经口胆道镜、EUS、IDUS、pCLE有选择性地用于辅助诊断eCCA,可作为eCCA诊断中的补充手段。[共识度95%(76/80)]

5. 细针穿刺活组织检查

对于怀疑CCA但是通过常规影像学诊断仍不明确的病人,可行FNA。超声引导下FNA可诊断iCCA,EUS-FNA常用于诊断eCCA。Weilert等^[41]比较了EUS-FNA和ERCP细胞学检查在诊断可疑恶性胆道狭窄方面的优劣,结果显示,前者的敏感性和准确率较后者更高。一项Meta分析纳入了20项研究共957例接受EUS-FNA的恶性胆道梗阻病人,结果显示,总体敏感性和特异性分别为80%和97%,不良事件发生率仅为0.3%^[42]。这表明EUS-FNA的敏感性和特异性均较高,并且是一种较安全的检查方法。Malikowski等^[43]研究提示,不管对于iCCA还是eCCA,EUS-FNA对区域淋巴结的阳性检出率高于横断面显像,有利于CCA病人的淋巴结转移分期。然而,FNA存在针道种植转移风险,适用于诊断不明需要确诊或者不能手术需全身治疗的病人。对于拟行肝移植或者手术切除的eCCA,不应使用EUS-FNA或经皮肝门肿块活检进行诊断。

推荐意见5: 超声或EUS引导下FNA诊断肝内外CCA的敏感性高,但存在针道种植转移风险,适用于诊断不明需要确诊或者不能手术需全身治疗的病人。[共识度91.2%(73/80)]

6. 基因分子病理检测

近年来,随着二代基因测序(NGS)检测技术的不断提高,CCA的分型经历了由传统临床和病理分型到分子分型的不断演进,相同病理形态但不同分子分型的CCA对药物的敏感性不同^[44]。对不能手术切除的CCA,推荐在综合治疗前行基因检测。当前通过目标基因序列捕获技术的高通量测序较单基因检测更具优势。综合目前临床研究进展及相关治疗药物的可及性,胆道恶性肿瘤分子靶点检测应聚焦FGFR2、IDH1/2、BRAF^{V600E}、HER2、NTRK1-3、RET、KRAS^{G12C}、PTEN等分子。目前,包括细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)蛋白表达、肿瘤突变负荷(TMB)、错配修复缺陷(dMMR)和微卫星不稳定性(MSI)等在内的多种生物标志物已被证实与实体肿瘤免疫治疗效果相关,在胆道恶性肿瘤方面也有多项研究评估免疫治疗相关分子标志物的报道^[45-47]。随着更多药物靶点和预测生物标志物的发现,未来可能需要借助单细胞测序、转录组学、蛋白组学、代谢组学等技术进行深入研究,更真实地显现出肿瘤生物学的本质分子特征,这对于胆管

肿瘤的个体化治疗具有重要的指导意义。

推荐意见 6: 基因检测可为 CCA 免疫治疗的疗效预测及靶向治疗的靶点选择提供重要参考。对不能手术切除的 CCA, 推荐在综合治疗前行基因检测。 [共识度 93.7% (75/80)]

7. 术前胆道引流

梗阻性黄疸增加胆道感染风险, 损害肝、肾、心脏的功能, 影响免疫和凝血系统等, 继而影响预后。对于可切除胆道恶性肿瘤, 术前减黄有助改善病人全身状况^[48-49]; 也有观点认为术前减黄可能增加 CCA 术后并发症风险^[50-51]。对于不可根治性切除需系统性治疗的病人, 胆道引流有助于快速恢复肝脏功能, 为后续治疗创造条件。术前不恰当的胆道引流可能会增加感染和手术风险, 不推荐术前常规胆道引流。对于术前梗阻性黄疸病人有以下情况者, 推荐行术前胆道引流: (1) 胆道梗阻时间长 (>4 周) 合并明显营养不良 (血清白蛋白 <30 g/L); (2) 合并急性胆管炎或肝功能不全; (3) 术前需接受门静脉栓塞; (4) 术前接受系统化疗; (5) 血清胆红素 >200 $\mu\text{mol/L}$; (6) 需行大范围肝切除但剩余肝体积 <40%^[52-57]。

推荐意见 7: 不推荐术前常规胆道引流。对于术前梗阻性黄疸病人有以下情况者, 推荐行术前胆道引流: (1) 胆道梗阻时间长 (>4 周) 合并明显营养不良 (血清白蛋白 <30 g/L); (2) 合并急性胆管炎或肝功能不全; (3) 术前需接受门静脉栓塞; (4) 术前接受系统化疗; (5) 血清胆红素 >200 $\mu\text{mol/L}$; (6) 需行大范围肝切除但剩余肝体积 <40%。 [共识度 96.2% (77/80)]

胆道引流的方法包括经皮经肝胆管引流 (PTBD)、内镜下鼻胆管引流/胆管支架引流 (ENBD/ERBD)。ENBD 和 ERBD 依赖于内镜操作技术, 难度相对高, 且有发生胰腺炎、胆管炎、穿孔等并发症的风险。ENBD 放置的鼻胆管还会引起病人咽喉部不适。为了解决这个问题, 也有学者建议放置 ERBD, 但 ERBD 在置入支架时会导致胆道逆行感染的发生率增加, 影响 hCCA 术中肿瘤范围的判定^[58]。PTBD 难度相对较低, 可对多支胆管进行引流, 主要风险为穿刺出血及针道种植转移^[59]。一项 Meta 分析结果显示, 术前通过 ENBD 或者 PTBD 胆道引流虽然增加感染、胆管炎及手术并发症的发生率, 但是与未进行术前胆道引流的病人相比, 其可明显降低肝切除术后肝功能不全或者衰竭的发生率^[60]。一项小样本随机对照试验比较了术前 ENBD 和 PTBD 两种引流方式对 hCCA 远期疗效的影响, 无论是手术病人还是最终选择了非手术的病人, 两组病人之间的远期疗效并无统计学差

异^[61]。另有多中心回顾性临床研究结果表明, 与传统 ENBD 相比, ERBD 并不能降低操作相关并发症及改善预后^[62-63]。综上, 三种方法各有利弊, 在临床上并无一致推荐。目前, 临床上 PTBD 置管在肝胆外科应用较多, 其可通过双侧置管后造影帮助肝胆外科医师了解肿瘤累及范围及制定手术决策。ENBD 和 ERBD 虽然可以明显降低肿瘤种植播散风险, 但是均有一定几率诱发操作相关胰腺炎及乳头括约肌切开可能, 且对于 Bismuth III 型以上 hCCA 需多支引流的病人操作较困难。因此, 对于术前胆道引流方式的选择应根据具体情况酌情选择。

推荐意见 8: 术前胆道引流的途径主要有经皮经肝胆管引流 (PTBD) 和经内镜下鼻胆管引流/胆管支架引流 (ENBD/ERBD)。术前胆道引流方法各有利弊, 其选择尚无统一意见, 应根据各中心的经验和病人具体病情合理选择。 [共识度 97.5% (78/80)]

8. 术前门静脉栓塞术

以往认为, CCA 较少存在肝病背景及肝硬化, 因此, 在实施手术前, 需要进行大范围肝切除的 CCA, 如巨大 iCCA、hCCA 等, 需常规进行手术安全性评估, 如肿瘤与主要血管、胆管及周围脏器的关系等。近年来, 肝胆外科医师逐渐认识到肝病背景对 CCA 病人大范围肝切除手术安全性的影响, 因此, 还需要对剩余肝体积和肝储备功能进行充分评估^[64]。临床上, 为了达到根治性切除 (R0 切除) 常需要扩大肝切除的范围, 但是术后肝功能衰竭的风险也随之升高, 有研究表明肝切除术后约五分之一的术后肝衰竭和超过十分之一的围手术期死亡与剩余肝体积不足相关。对于无基础肝病的病人, 剩余肝体积超过 30% 通常可维持术后肝脏正常功能, 但对于存在肝病背景 (如肝纤维化、肝硬化) 或者肝功能受损 (如化疗相关肝损伤) 者应保留更多的肝实质, 其剩余肝体积至少需要 40% 以上^[65-70]。多中心回顾性研究表明, 术前胆管炎、营养不良、长期黄疸等还会增加术后肝功能衰竭的风险^[71-72]。对于剩余肝体积不足以安全实施肝切除的 iCCA 或者 hCCA 病人, 可通过门静脉栓塞 (PVE) 或者联合肝实质离断和门静脉结扎的二步肝切除术 (ALPPS) 实现剩余侧肝脏的代偿性增生^[73-75]。但也有研究认为, 在等待肝脏体积增生的过程中, 有一部分 CCA 病人可出现疾病进展, 并且实施诱导剩余肝脏体积增生并不改善 CCA 病人的远期疗效^[76]。另有研究对比了 ALPPS 和 PVE 对剩余肝体积增生的影响, 结果表明, ALPPS 对剩余肝体积的增加更显著, 且二期手术完成率更高, 但其手术并发症发病率和死亡率也显著增高^[77]。由于一些病人存在肝病背景, 因此, 物理肝体积并不代表有功能的

肝体积,在进行剩余肝体积评估时,应该不仅考虑绝对肝脏体积的评估,还应评估 PVE 后剩余肝体积的增生速度对术后肝功能衰竭发生的影响^[78-79]。对于存在明显肝硬化的病人,剩余肝体积的增生可能并不明显,因此,需要慎重考虑手术是否可行。

推荐意见 9: (1) 对于健康肝且剩余肝体积 <30%,接受化疗后或有潜在肝病(如肝纤维化、肝硬化)且剩余肝体积 <40%的病人,建议术前行 PVE。(2) ALPPS 可以促进剩余肝体积明显增生,但因其手术并发症发生率和死亡率较高,需慎重综合考虑后做出选择。[共识度 97.5%(78/80)]

9. 肝移植的手术适应证

临床上,肝移植被广泛应用于 HCC 的治疗。近年来,有不少研究探索胆道系统恶性肿瘤行肝移植的可能性。目前,多数学者认为,可切除的 iCCA 病人不建议行肝移植,因为肝移植并不能获得比肝切除更好的疗效^[80]。在我国供肝短缺的国情下,必须要选择能够明显生存获益的病人进行肝移植^[81]。一项多中心临床研究结果表明,对于单发肿瘤直径 ≤2 cm 且伴有肝硬化的早期 iCCA,实施肝移植后 5 年复发率低于 20%,5 年总体生存(OS) 超过 65%^[82-83]。可见,对于 ≤2 cm 的 iCCA,尤其是伴有肝硬化的病人,如因各种原因无法实施肝切除时,可考虑实施肝移植术^[84]。有研究表明,对于无法手术切除且无淋巴结转移和血管侵犯的局部进展期 iCCA,实施以吉西他滨联合顺铂为主的新辅助治疗后,若疾病稳定超过 6 个月再实施肝移植,5 年 OS 为 57%^[85]。另有一项小样本前瞻性研究结果显示,对于不可切除的 iCCA 病人,新辅助化疗达到疾病稳定后再实施肝移植,5 年 OS 可达 83.3%^[86]。iCCA 实施肝移植的人群选择仍需要多中心、前瞻性、大样本临床去证实。

hCCA 初诊时约有三分之二的病人无法进行根治性手术切除,因此,肝移植可作为选择之一。对于无法手术切除的 hCCA,多数学者仍然参照美国梅奥诊所的肝移植方案,经过严格的新辅助放化疗方案后实施肝移植术,5 年 OS 可超过 50%^[87-89]。在意向性人群中,实施新辅助治疗的 hCCA 病人,移植后 5 年和 10 年 OS 为 51% 和 46%,而最终选择肝移植的病人 5 年和 10 年 OS 分别为 69% 和 62%,此外,该研究还发现,伴有原发性硬化性胆管炎的 hCCA 病人,肝移植后 5 年 OS 明显高于无肝病背景的 hCCA 病人(60% vs. 39%)^[87]。一项 Meta 结果表明,未行新辅助放化疗的不可手术切除的 hCCA 病人实施肝移植术后 5 年 OS 为 31.6%,而进行新辅助放化疗的病人,肝移植术后 5 年 OS 为 65.1%^[90]。总体而言,对于无法手术切除的

hCCA,特别是由于原发性硬化性胆管炎引起的 hCCA,若无淋巴结转移和远处转移,可在新辅助治疗之后进行肝移植术^[91]。

推荐意见 10: (1) 对于合并有肝硬化且单发肿瘤 ≤2 cm 的早期 iCCA 病人,或对新辅助治疗应答反应较好的局部进展期的 iCCA 病人,肝移植可作为选择。(2) 对于不可切除的 hCCA,若无淋巴结转移和远处转移,在经新辅助化疗、放疗及严格评估后可考虑行肝移植。[共识度 91.2%(73/80)]

10. 腹腔镜探查

随着影像学技术如 PET-CT、增强 CT/MRI 以及三维重建技术的发展,多数 CCA 病人在术前可明确肿瘤分期以及决定能否实施手术切除。但也存在一些术前判断可切除却在术中发现肿瘤侵犯主要血管、腹膜转移及远处淋巴结转移而无法实施根治性手术的情况^[92-93]。有研究报道,仅有不超过 40% 的术前评估为交界性可切除 CCA 病人最终可以实施根治性手术^[94-95]。因此,对需要开腹手术的病人先行腹腔镜探查评估 CCA 的可切除性就显得尤为重要。对于术前存在高危转移风险的 iCCA 病人(如多发病灶、血清 CA19-9 明显升高、血管侵犯或怀疑腹膜转移),应先行腹腔镜探查,进一步评估能否实施根治性手术^[96]。有研究表明,约有 25%~45% 的 hCCA 病人,尽管术前影像学评估为可实施根治性手术,但术中却发现存在腹腔转移而无法实施根治性手术。因此,多数学者认为,对于局部晚期的 hCCA 病人,可考虑在术中先行腹腔镜探查^[68,97-98]。

推荐意见 11: 对于存在潜在转移风险(多发病灶、血清 CA19-9 明显升高、血管侵犯或怀疑腹膜转移)的局部晚期可切除 iCCA 和 hCCA 病人,建议术中先行腹腔镜探查,以决策是否进一步行根治性手术治疗。[共识度 98.7%(79/80)]

11. 手术的禁忌证

iCCA 手术适应证主要为单发肿瘤、解剖学上可切除、无严重合并症及足够的剩余肝体积。而 hCCA 判断可切除则需要满足:(1) 累及胆管分支及临近区域组织内的肿瘤可完整 R0 切除;(2) 足够的剩余肝体积;(3) 病人无严重合并症,能够耐受手术。多数研究认为,对于无肝硬化肝脏,至少保留 30% 的剩余肝体积,而有肝硬化的肝脏,至少要保留 40% 以上的剩余肝体积才能明显降低肝切除术后肝功能衰竭的发生率^[73,99-100]。若预计剩余肝体积不足,可考虑行 PVE 或者 ALPPS 后再择期实施根治性手术^[73-75]。存在明显肝硬化、全身状态不适合手术、严重合并症和远处转移是 CCA 病人的绝对手术禁忌证^[101]。若术中探查伴有

明显大血管侵犯是手术相对禁忌证。但也有研究认为若能够达到 R0 切除,可以将侵犯血管一并切除后根据实际情况进行修补或重建^[102]。肝左叶 iCCA 若淋巴结转移范围超过肝十二指肠韧带、小网膜、胃小弯和贲门周围淋巴结则视为远处转移,肝右叶 iCCA 病人,若淋巴结转移范围超过肝十二指肠韧带、门腔间隙和胰腺后上方淋巴结则视为远处转移,此时手术并不能明显改善病人预后^[103]。对于 eCCA,若胰腺体尾部、腹主动脉旁淋巴结转移,标志着肿瘤远处转移和不可根治,手术治疗对改善预后意义不大^[104]。

推荐意见 12: 经组织学证实的远处器官转移(肺、骨骼、腹部其他脏器),或超出区域淋巴结范围的淋巴结转移,即使原发病灶可以切除,手术治疗对改善预后意义不大。[共识度 95%(76/80)]

12. iCCA 的肝切除原则

iCCA 实施解剖性或非解剖性肝切除目前尚有争议。对于单发肿瘤,无临近器官侵犯及远处转移的 iCCA,非解剖性肝切除术的预后不劣于解剖性肝切除术^[105-106]。另有研究结果显示,对于 I A 期和 III 期 iCCA 病人,两种术式的总体疗效无明显差异,但是对于 I B 期和 II 期无血管侵犯的病人,解剖性肝切除术的疗效明显优于非解剖性肝切除术^[107]。近期一项研究结果显示,对于合并肝胆管结石的 iCCA,若无淋巴结转移,解剖性肝切除效果明显优于非解剖性肝切除,但是如果存在肝门部淋巴结转移,解剖性肝切除疗效与非解剖性肝切除类似^[108]。目前多数学者认为,对于无淋巴结转移的 iCCA 病人,增加肝切缘宽度可以明显改善 R0 切除的手术预后^[109-110]。一项多中心回顾性研究结果显示: ≥ 1 cm 的切缘可明显改善单发肿瘤、无血管侵犯及淋巴结转移的 iCCA 病人预后,对于多发肿瘤、伴血管侵犯、临近器官侵犯的 iCCA 病人,增加切缘宽度并不能改善病人手术疗效^[111]。另有研究表明, ≥ 1 cm 的切缘仅能明显改善肿瘤负荷较低的 iCCA 病人 R0 切除术后的远期疗效^[112]。需要指出,上述研究均未考虑病人肝病背景和剩余肝体积能否耐受损失更多肝脏体积的大范围解剖性肝切除或者宽切缘。在决定肝切除范围时应考虑病人是否存在肝硬化和剩余肝体积是否足够。在无明显肝硬化且剩余肝体积足够的情况下,可考虑行解剖性肝切除术和宽切缘^[106,113]。iCCA 因其恶性程度较高,当肿瘤较大时常侵犯大血管。既往研究表明,约 10% 的 iCCA 病人需要实施包括门静脉或下腔静脉联合切除后进行血管重建,并可取得较好的治疗效果,且不增加围手术期并发症的发生率和死亡率^[114-115]。上述研究结果提示,大血管侵犯并非 iCCA 的绝对手术禁忌证,应在充分评

估手术风险后,必要时可行联合血管切除后重建。对于局部进展期的 iCCA,吉西他滨 + 顺铂为主的化疗后再行根治性手术切除相比于直接手术切除可明显改善其疗效^[116-117],并且不增加手术并发症的发生率及病人的住院时间^[118]。近年来,随着系统药物治疗 CCA 研究的进展,以化疗联合靶向、免疫方案使局部晚期的 iCCA 降期后再行手术,可能会增加 R0 切除率,并改善整体预后,但仍需要高质量的临床研究证实。

推荐意见 13: (1) 在无明显肝硬化且剩余肝体积充足的情况下,首选解剖性肝切除术。(2) 在保证手术安全性的基础上,建议手术切缘宽度 ≥ 1 cm。(3) 在肿瘤体积较大、合并大血管侵犯时,可行大范围肝切除术,必要时联合血管切除和重建术。(4) 对局部进展期的肿瘤,可考虑行系统治疗降期后再手术以提高疗效。[共识度 97.5%(78/80)]

13. iCCA 的淋巴结清扫

研究表明,iCCA 病人区域淋巴结转移的比例约为 45% ~ 65%,存在淋巴结转移的病人死亡风险是无淋巴结转移病人的 2 ~ 3 倍^[119]。已报道的临床研究结果显示,术中清扫区域淋巴结的比例约为 41% ~ 98%^[120]。即使术前影像学判断淋巴结阴性的病人,术后约有 11% 的病例发现淋巴结阳性^[121-122]。在淋巴结阳性病人中,行淋巴结清扫的手术疗效明显优于未行淋巴结清扫的病人,尤其对于无肝病背景、单发肿瘤直径 < 5 cm 及 CA19-9 < 200 U/mL 的病人^[122-123]。对于合并肝硬化的病人,行淋巴结清扫可明显增加术后并发症的发生率,因此,需综合判断淋巴结清扫的必要性^[124]。近期两项 Meta 分析结果显示,术中行区域淋巴结清扫并不影响手术远期疗效,但对于术前影像学评估为无区域淋巴结转移的病人,术中淋巴结清扫可改善手术预后^[125-126]。淋巴结转移的个数和超过肝十二指肠韧带范围的淋巴结转移与手术预后呈负相关^[100]。有研究表明,术中应清扫至少 6 枚淋巴结,对淋巴结转移的检出率更高,且预后更好。然而,对于淋巴结转移的病人,淋巴结清扫数目对预后无明显影响^[127-129]。综上所述,无论术前发现区域淋巴结阴性或者阳性,均建议常规清扫淋巴结,清扫淋巴结数目应 ≥ 6 枚,淋巴结的清扫有助于肿瘤分期、判断肿瘤预后和是否应用术后辅助治疗^[128,130]。

肿瘤的位置和术前淋巴结转移风险的高低影响淋巴结清扫的范围^[131]。多数学者建议,常规清扫肝十二指肠韧带、肝总动脉和胰头后上方淋巴结^[132]。因为肝左叶淋巴引流常经肝十二指肠韧带、小网膜至胃小弯和贲门附近淋巴结,而肝右叶淋巴引流经肝十二指肠韧带、门腔间隙和胰头后上方淋巴结^[119,132]。因

此,淋巴结清扫范围应基于肿瘤部位,起源于肝左叶者清扫范围包括肝十二指肠韧带内、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内、门腔间隙和胰腺后上方淋巴结^[119]。扩大淋巴结清扫范围能否改善病人手术预后还需要更多临床研究证实。

推荐意见 14: (1) 对于术前或术中诊断 iCCA 的病人,需常规行淋巴结清扫。(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内、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内、门腔间隙和胰腺后方淋巴结。(3) 建议淋巴结清扫数目 ≥ 6 枚,便于术后进行肿瘤学分期。[共识度 98.7% (79/80)]

14. hCCA 的肝切除原则

手术切除是 hCCA 病人获得长期生存的最主要方法。目前,常用的术式为肝叶切除、肝外胆管切除、胆囊切除、区域淋巴结和神经丛清扫及肝管空肠 Rou-en-Y 吻合术。外科手术策略及切除范围主要取决于病人术前和术中判断的 Bismuth 分型、血管侵犯及剩余肝体积情况^[133-134]。一项 Meta 分析结果显示,对于 Bismuth I 型的 hCCA 病人,行单纯肝外胆管切除联合区域淋巴结清扫可获得良好的手术疗效,但是对于 II 型 hCCA 病人,虽然肝外胆管切除联合肝段切除相比于单纯肝外胆管切除的手术并发症发生率更高,但是总体疗效更好^[135]。另一项 Meta 分析结果则显示, Bismuth I / II 型病人实施肝外胆管切除联合肝切除可增加手术并发症发生率,并不能改善手术疗效,但是可以明显提高 R0 切除率,同时, R0 切除的病人总体预后要优于非 R0 切除的病人。然而,该研究并未将 Bismuth I 型和 II 型病人分开研究,亚组分析显示,若 Bismuth I 型占比超过 75%,则联合切除组与单纯胆管切除组的 R0 切除率无明显差异,若 Bismuth II 型病人占比高于 50% 以上,则联合组可明显提高 R0 切除率,可见 Bismuth II 型病人实施联合手术的比例较高,且 R0 切除才是改善手术效果的重要因素^[136]。因此, Bismuth I 型 hCCA 病人,可考虑仅实施肝外胆管切除联合区域淋巴结清扫即可; Bismuth II 型病人,需联合肝脏 S4b 和部分 5 段切除,尾状叶胆管开口受侵者需联合尾状叶切除,当合并血管侵犯时需实施左或右半肝切除^[137]。对于 Bismuth III 型病人,目前均考虑行半肝或扩大半肝联合尾状叶切除, III a 型考虑行肝右叶切除联合尾状叶切除, III b 型可实施肝左叶切除联合尾状叶切除,如存在胆管变异则需根据具体情况决定肝切除方式^[138-139]; 对于 Bismuth IV 型 hCCA 病人,与非手术治疗相比,实施半肝及以上的肝切除可获得较

好的临床获益^[140]。一项 Meta 分析结果显示,575 项研究中,52% 的病人实施肝左叶切除,45.4% 的病人实施肝右叶切除,还有 2.6% 的病人实施了肝中叶切除^[141],为了获得更高的 R0 切除率,多数学者认为应联合全尾状叶切除^[142]。有研究认为,对于 Bismuth IV 型 hCCA 病人,左半肝切除联合尾状叶切除与右半肝联合尾状叶切除远期疗效无明显差异,但是手术并发症的发生率更低^[143]。另有研究表明,与传统左半肝联合全尾状叶切除相比,扩大左半肝联合全尾状叶切除可降低肝断面切缘阳性率,增加 R0 切除率,从而改善病人的手术疗效,且不增加手术并发症的发生率^[144]。因此,根据剩余肝体积情况,选择行扩大左/右半肝切除联合全尾状叶切除可取得较好的无瘤切缘及远期疗效。对于有血管侵犯需要联合血管切除/重建的病人,接受手术的病人总体疗效明显优于非手术治疗^[145]。也有研究表明, Bismuth II / III / IV 型 hCCA 病人,是否切除全尾状叶需根据术前和术中判断尾状叶胆管是否受侵犯,若无侵犯,全尾状叶切除并不能改善预后,且增加了手术并发症发生率^[146]。对于 Bismuth III / IV 型的病人,若因剩余肝体积不足等因素而无法实施大范围肝切除,可根据情况实施 PVE 促进剩余肝组织再生后,再择期行手术切除^[147]。也可考虑采取小范围的围肝门切除后行陈氏肝肠吻合术,若能达到 R0 切除,其总体疗效与大范围肝切除无明显差异^[148]。一项 Meta 分析结果显示,术中常规行近端和远端胆管切缘冰冻病理 360° 胆管全层检测,可明显提高 R0 切除率,改善手术预后^[133]。联合受侵犯血管切除是实现 R0 切除的重要保证,一项大样本回顾性研究结果显示,38.5% 的病人实施肝切除联合肝动脉或门静脉切除/重建,并未明显增加手术并发症的发生率,且行血管切除/重建病人的 OS 明显优于未行血管切除/重建的病人,但二者 OS 均优于未行手术切除的病人。此外,肝切除联合肝动脉切除后重建和联合门静脉切除后重建病人的 OS 无明显差异^[149],因此,对于存在血管侵犯的病人,可联合行门静脉和(或)肝动脉的切除和重建^[150-151]。然而,并不是所有的 hCCA 病人都能通过手术切除获得良好的疗效,一项多中心回顾性研究结果显示,约 13.6% 的 hCCA 病人并不能通过手术切除获益,且手术可能增加死亡风险,需要对手术的可切除性进行仔细评估,选择合适的病人进行手术切除^[152]。

推荐意见 15: (1) 根据 Bismuth 分型决定肝切除范围。Bismuth I 型,可行肝门部肿瘤切除; Bismuth II 型肿瘤,需联合肝脏 S4b 和部分 5 段切除,尾状叶胆管开口受侵者需联合尾状叶切除,合并血管侵犯时需

左/右半肝切除; III a 型肿瘤建议行右半肝切除, III b 型建议行左半肝切除, 联合同侧或全尾状叶切除, 如存在胆管变异则需根据具体情况决定肝切除方式; IV 型肿瘤建议行扩大左/右半肝切除; 均同时行全尾状叶切除。(2) 近端和远端胆管切缘需术中冰冻病理检测, 力争胆管切缘阴性。术中快速病理应完整取材 360° 胆管全层。(3) 对于存在血管侵犯的病人, 可联合行门静脉和(或)肝动脉的切除和重建。[共识度 96.2% (77/80)]

15. 腹腔镜/机器人治疗 hCCA

hCCA 病人手术后的长期生存与手术获得 R0 切缘密切相关^[153-155]。针对 hCCA 是选择腹腔镜、机器人手术还是开放手术, 目前争议较大。在 2011 年的一项回顾性研究中, Yu 等^[156] 评估了 14 例 hCCA 病人行腹腔镜手术的预后, 其中 Bismuth I 型病人获得 R0 切缘的比例为 100%, Bismuth II 型获得 R0 切缘的比例为 60%。Xu 等^[157] 报道了一项回顾性研究比较机器人手术与开放手术在 hCCA 中的治疗效果。研究结果显示, 机器人手术相比开放手术的手术时间明显延长, 手术后并发症发生率也显著增加, 因此, 作者并不建议针对 hCCA 实施机器人手术。随着微创手术技术的逐渐成熟, 近年多项回顾性研究结果显示, 腹腔镜/机器人手术相比开放手术在术后并发症、术中出血、切除完整性以及手术后短期复发率方面并无明显区别^[158]。目前, 腹腔镜/机器人治疗 hCCA 的主要适应证为不伴血管侵犯的 Bismuth I 型和 II 型^[159]。也有学者认为, 其适应证可放宽至部分选择性的 Bismuth III 型和 IV 型 hCCA^[160-161]。但对于 Bismuth III 型、IV 型, 手术难度较大, 手术效果有待进一步观察, 尚未被广泛认可^[159]。需要强调的是, 腹腔镜/机器人手术并不适合所有的 hCCA 病人, 目前仍缺乏大样本探索性临床研究^[162]。

推荐意见 16: 腹腔镜/机器人治疗 hCCA 需要严格掌握适应证, 选择合适病例。对于 Bismuth I 型、II 型可选择在腹腔镜或者机器人下完成手术, 但对于 Bismuth III 型、IV 型, 手术难度较大, 手术效果有待进一步观察, 尚未被广泛认可。[共识度 93.7% (75/80)]

16. hCCA 的淋巴结清扫

淋巴结转移是影响 hCCA 病人手术疗效的重要因素。根据相关研究报道, hCCA 病人中淋巴结转移的比例高达 38% ~ 58%^[163]。区域淋巴结转移的病人 5 年 OS 仅 15%, 腹主动脉旁淋巴结转移病人则下降至 12%^[163]。区域淋巴结清扫(肝十二指肠韧带内、胰头后上方和肝总动脉旁淋巴结)一般被认为是手术切除的规范^[164-165]。扩大范围淋巴结清扫可以辅助 hCCA

的分期, 更容易发现阳性淋巴结, 但是对于 hCCA 病人的预后并无明显改善^[166]。因此, 远处淋巴结转移(超出肝十二指肠韧带内、胰头后上方和肝总动脉旁淋巴结范围)属于外科手术的相对禁忌证^[167]。若获取的淋巴结数量不足(≤ 5 个), 可能导致病人的肿瘤分期判断偏低而延误术后辅助治疗, 最终会对病人的总体生存产生不利影响^[168]。为准确评估淋巴结转移情况及肿瘤分期, 术中应至少清扫 6 枚淋巴结。

推荐意见 17: 需常规行区域性淋巴结清扫, 范围包括: 肝十二指肠韧带内、胰头后上方和肝总动脉旁淋巴结, 获取至少 6 枚淋巴结。[共识度 100% (80/80)]

17. dCCA 的切除范围

对于可切除的 dCCA, 常规行胰十二指肠切除术和消化道重建^[169-170]。也有研究表明, 对于中段 CCA, 局部切除联合区域淋巴结清扫和胰十二指肠切除疗效并无明显差异, 但手术并发症发生率可明显下降, 适用于一般情况较差, 无法耐受较大手术切除范围的病人^[171-172]。胆管切缘、胰腺切缘、胰腺钩突及腹膜后切缘行术中冰冻病理检测, 确保切缘阴性^[173]。在已发表的研究中, R0 切除都是影响 dCCA 术后长期生存的重要因素^[174-176]。然而, 局部切除侵犯血管(门静脉/肠系膜上静脉)后重建在 dCCA 手术中的意义仍不明确。dCCA 合并门静脉/肠系膜上静脉侵犯的病例并不多见, 发生率约 7% ~ 13%^[177-179]。多个回顾性研究结果表明, 门静脉/肠系膜上静脉受肿瘤侵犯较局限的 dCCA, 可联合局部血管切除和重建, 虽不增加手术风险, 但对提高手术后的长期生存收效甚微^[93, 177, 179]。部分研究甚至认为, 大血管侵犯应该作为根治性手术的禁忌证^[178-180]。

推荐意见 18: (1) 对于可切除的 dCCA, 常规行胰十二指肠切除术和消化道重建。胆管切缘、胰腺切缘、胰腺钩突及腹膜后切缘行术中冰冻病理检测, 确保切缘阴性。(2) 对于一般情况较差, 无法耐受较大手术切除范围的中段胆管癌病人, 可行局段性肝外胆管切除联合区域淋巴结清扫。(3) 门静脉/肠系膜上静脉受肿瘤侵犯较局限者, 可联合局部血管切除和重建。[共识度 97.5% (78/80)]

18. dCCA 的淋巴结清扫

dCCA 的手术治疗一般常规推荐行区域淋巴结清扫, 范围主要包括肝十二指肠韧带内、肝总动脉旁、胰头周围以及肠系膜上动脉根部周围的淋巴结^[167, 181]。获取足够的淋巴结数目可提高肿瘤分期的准确性, 为术后治疗提供依据^[182]。第八版 AJCC 指南推荐至少应该获取 12 枚淋巴结^[183]。超出上述区域淋巴结范围的淋巴结转移应该划归为远处器官转移, 是根治切

除的禁忌证^[182,184]。

推荐意见 19: (1) 需常规行区域性淋巴结清扫,范围包括:肝十二指肠韧带内、肝总动脉旁、胰头周围以及肠系膜上动脉根部周围的淋巴结。(2) 超出区域淋巴结范围的淋巴结转移常被认为与远处器官转移一样,不推荐行根治性切除。[共识度 95% (76/80)]

19. 术后辅助治疗

CCA 根治性切除术后复发率高,手术切缘阳性和区域淋巴结转移是术后复发的主要原因^[185]。对于具有这些高危复发因素的 CCA 病人,国内外多数指南推荐术后行系统性化疗、区域放疗或者同时放、化疗,可有效延长 CCA 病人的 OS^[167,186-187]。

美国临床肿瘤学会(ASCO)指南则基于 BILCAP 研究结果,推荐卡培他滨用于 CCA 术后辅助治疗^[188]。中国临床肿瘤学会(CSCO)则建议对于 R1/R2 切除的 CCA 病人,行区域放疗或者联合卡培他滨/替吉奥的术后辅助治疗,可改善病人预后。BILCAP 研究结果显示:虽然在意向性治疗分析中卡培他滨并不能改善 CCA 病人的手术疗效,但在遵循方案治疗的分析中,与安慰剂组相比,卡培他滨可以明显延长 CCA 病人切除术后的中位 OS(53 个月 vs 36 个月)和中位无复发生存时间(RFS)(25.9 个月 vs 17.6 个月),且术后服用卡培他滨并不降低 CCA 病人的生活质量,建议卡培他滨可作为 CCA 病人的术后辅助治疗方法。根据一项开放标签、多中心、随机的 3 期临床试验(JCOG1202-ASCOT),440 例 CCA 病人行根治性手术后随机分为替吉奥组和观察组,替吉奥组的 3 年 OS 为 77.1%,观察组为 67.6%;替吉奥组的 3 年 RFS 为 62.4%,观察组为 50.9%。该研究结果显示,替吉奥辅助治疗较单纯手术能改善 CCA 病人的 OS 和 RFS^[189]。

美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐以吉西他滨和 5-氟尿嘧啶类为主的化疗和放化疗用于 R1 切除或伴有区域淋巴结转移的 CCA 和胆囊癌病人的术后辅助治疗^[167]。一项 II 期研究共纳入 79 例 CCA 病人,其中切缘阳性比例为 32%,结果显示,R1 切除术后辅以卡培他滨和区域放疗可达到与 R0 切除相似的 2 年 OS(60% vs 67%)和 RFS(48% vs 54%),该研究提示,对于 R1 切除的 CCA 病人,术后辅以放、化疗可以明显改善病人的手术疗效^[190]。Horgan 等^[191]纳入 6712 例 CCA 术后辅助治疗的病人进行 Meta 分析,结果显示,对于区域淋巴结转移和 R1 切除的 CCA 病人,术后辅以放、化疗可以改善预后,然而单纯放疗并不能改善手术疗效。PRODIGE 研究结果显示:与观察组相比,术后进行 Gemox 方案化疗虽然可以延长 CCA 病人

术后中位 OS(75.8 个月 vs 50.8 个月)和中位 RFS(30.4 个月 vs 18.5 个月),但无统计学差异,因此,该研究不建议 CCA 病人术后接受 Gemox 化疗方案^[192]。另一项来自日本的 III 期 RCT 研究共纳入 225 例 CCA 病人,旨在评价吉西他滨能否改善 CCA 病人的手术疗效,结果显示,与安慰剂相比,CCA 术后辅以吉西他滨并不能延长病人 OS(62.3 个月 vs 63.8 个月)和 RFS(36.0 个月 vs 39.9 个月),因此,该研究不建议 CCA 病人术后接受吉西他滨治疗^[193]。近期 3 篇针对 CCA 术后辅助治疗的 Meta 分析结果均提示,术后化疗可以明显改善手术疗效,对于切缘阳性和淋巴结阳性病人,放疗和放化疗可改善手术预后,但单纯放疗并不能使病人术后获益^[194-196]。

最近,随着 TOPAZ-1 研究及 KEYNOTE966 研究结果的公布,胆管恶性肿瘤的治疗也开启了免疫治疗的新时代。目前也有研究正在评估免疫治疗在胆管恶性肿瘤术后辅助治疗中的作用:一项正在进行中的 II 期试验(NCT04295317)评估 iCCA 术后接受卡瑞利珠单抗联合卡培他滨治疗作为辅助治疗的疗效,该研究计划纳入 65 例病人,主要研究终点为 2 年 RFS,次要研究终点为 OS。另一项研究(NCT04782804)正在评估替雷利珠单抗联合卡培他滨在 iCCA 高危复发人群中辅助治疗的作用,该研究定义的复发高危人群为合并以下任意一项危险因素病人:切缘阳性、淋巴结转移、神经侵犯、肿瘤最大径 >5 cm。目前免疫治疗在术后辅助治疗中尚缺乏相应的研究数据公布,基于晚期肿瘤的三期临床数据,化疗联合免疫以及靶向治疗有望提高治疗效果,但仍需要进一步的临床探索研究。

推荐意见 20: (1) 术后辅助化疗可以延长 CCA 根治性切除病人的长期生存,推荐方案为卡培他滨或者替吉奥(S-1)单药口服,持续 6 个月。(2) 对于 CCA 手术病理切缘阳性或者有区域淋巴结转移的病人,术后辅助治疗建议化疗联合局部放疗。(3) 化疗联合免疫治疗有望提高辅助治疗效果,但需要进一步的临床探索研究。[共识度 97.5% (78/80)]

20. 转化治疗

由于 CCA 的起病方式隐匿,病人就诊时通常分期较晚,CCA 的外科手术率只有 20%~30%^[197-198]。转化治疗是通过化疗、放疗、靶向治疗以及免疫治疗单独或者联合治疗的方式达到降期的效果,使不可手术切除的病人转化为可手术切除的状态^[199]。目前虽然没有大规模临床研究表明转化治疗在晚期 CCA 病人中可以改善预后,但已有较多的个案报道成功转化并且手术的晚期 CCA 病例^[200-202]。因此,局部进展期或者不可切除的 CCA 可以尝试进行转化治疗,以增加根治

性手术切除的机会。

2010年,ABC-02研究的结果奠定了吉西他滨联合顺铂方案(GC)作为晚期CCA的一线治疗方案的地位,并且研究中报道的客观缓解率(ORR)达到了26.1%^[203]。在另外一项三期临床研究中(KH-B01401-MITSUBA),GC方案在晚期CCA病人中ORR为15%,但是无成功转化的病例^[204]。而吉西他滨+顺铂+替吉奥方案(GCS)组中,ORR达到了41.5%,并且3例病人转化成功并进行了手术切除,转化率为3/123^[204]。吉西他滨联合奥沙利铂方案(Gemox),ORR可达到22.7%~25.0%^[205-206]。在一项回顾性研究中,吉西他滨联合白蛋白紫杉醇(GA方案)的ORR可以达到42.1%,并且有11.2%的病人可以成功转化并进行手术^[207]。除了GC方案以外,还有Gemox方案、GA方案、GCS方案、奥沙利铂+5-FU+亚叶酸钙(FOLFOX方案)、卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX方案)作为NCCN指南推荐的晚期CCA治疗方案^[208-210]。目前,单独使用化疗作为转化治疗方案成功的案例较少。在Ⅲ期临床研究TOPAZ-1研究中,不可手术切除的CCA病人使用GC方案联合度伐利尤(PD-L1)单抗较单独GC方案化疗ORR从18.7%提升至26.7%,并且中位无进展生存期(PFS)也从5.7个月延长至7.2个月^[211]。另外一项Ⅲ期临床研究KEY-NOTE-966研究中,不可手术切除CCA病人使用GC方案联合帕博利珠(PD-1)单抗,相对单纯化疗组其中位OS也有明显延长^[212]。化疗联合免疫治疗在CCA的转化治疗中具有重要前景,目前尚缺乏较大样本的研究。

推荐意见 21: (1) 系统治疗联合局部治疗可使局部进展期或不可切除的CCA降期,增加根治性手术切除的机会。(2) 一线化疗方案包括吉西他滨联合顺铂(GC方案)、吉西他滨联合奥沙利铂(Gemox方案)、吉西他滨联合白蛋白紫杉醇(GA方案)等。化疗联合免疫治疗(如GC方案联合度伐利尤单抗、GC方案联合帕博利珠单抗等)在晚期CCA的治疗中疗效优于单独化疗,在转化治疗时可望取代单独化疗方案成为一线治疗选择方案。[共识度98.5%(79/80)]

21. 靶向治疗

约40%左右的CCA病人可以检测到基因靶点的突变^[213]。iCCA的常见突变包括FGFR1-3融合/突变以及扩增(11%~45%)、TP53突变(2.5%~44.4%)、IDH1/2突变(4.9%~36%)、KRAS(8.6%~24.2%)、BRAF突变(3%~7.1%)、EGFR突变(1.5%~2%)等。eCCA的常见突变包括KRAS突变(8.3%~42%)、TP53突变(约40%)、SMAD4(约21%)、HER2

(约17.4%), IDH1/2突变(约7.4%), BRAF(约3%)^[214]。FGFR融合/突变以及扩增是iCCA发生发展的重要位点,但是其在eCCA以及胆囊癌的突变率均较低。FGFR1-3以及针对其基因家族的靶向药物已经成为了iCCA治疗的希望。佩米替尼(pemigatinib)作为FGFR1-3的抑制剂最早被FDA批准应用于晚期CCA的治疗。在FIGHT-202研究中,佩米替尼针对FGFR2重排、融合突变的晚期CCA病人,其ORR可达35.5%。并且在107例晚期CCA病人中,2例成功完成降期并进行手术,转化率1.8%,中位OS为17.8个月^[215]。IDH1/2突变也是CCA中常见的突变之一。相比于eCCA, IDH1/2突变在iCCA发生率更高。艾伏尼布(ivosidenib)作为IDH1突变的靶向药物,也已经被美国FDA获批用于治疗先前已接受过治疗且IDH1突变的局部晚期或转移性CCA。在Ⅲ期临床试验(ClarIDHy研究)中,针对晚期CCA病人使用艾伏尼布后中位OS为10.3个月^[216]。虽然艾伏尼布组较安慰剂组OS有延长,但是ORR仅为2%^[217]。达拉非尼(dabrafenib)+曲美替尼(trametinib)作为治疗BRAF^{V600E}突变的晚期CCA病人,其ORR为51%,中位OS为14个月^[218]。HER2过表达在eCCA、胆囊癌中更为常见(17.4%、19%), iCCA中过表达相对较少(4.8%)^[219]。一项二期临床研究(KCSG-HB19-14)表明曲妥珠单抗联合Folfox化疗在HER2阳性表达且GC化疗失败的晚期CCA病人中,ORR可以达到29.4%,中位OS为13个月,未报道转化成功病例^[220]。MyPathway研究在39例HER2阳性的CCA病人中使用曲妥珠单抗(trastuzumab)联合帕妥珠单抗(pertuzumab)的ORR为23%,中位OS为10.9个月^[221]。HERB研究纳入了30例吉西他滨治疗失败的HER2阳性或低表达的CCA病人,使用德曲妥珠单抗(Trastuzumab deruxtecan, T-DXd)治疗HER2阳性CCA病人的ORR为36.4%^[222]。HERIZON-BTC-01 II b期研究在2024年ASCO更新数据显示,HER2双特异性抗体泽尼达妥(zanidatamab)治疗80例经治的HER2阳性(包括IHC3+、IHC2+)病人,其ORR达41.3%,中位OS为15.5个月。在HER2高表达(IHC3+)人群中的疗效更为突出:ORR达51.6%,中位OS达18.1个月。安全性方面,≥3级治疗相关不良反应发生率为20.7%^[223]。针对RET基因融合突变的普拉替尼(pralsetinib)或者赛普替尼(selpercatinib)主要研究集中于实体瘤中。对于RET基因融合突变的病人,其ORR为43.9%~57.0%^[224-225]。VEGFA作为肿瘤血管生成的重要靶点,在CCA中的突变率为40.0%~75.0%^[226]。贝伐珠单抗作为目前单靶点抗血管生成

类抗肿瘤药物,一项二期临床研究结果表明,联合吉西他滨/卡培他滨治疗后,ORR 为 24.0%,中位 OS 为 10.4 个月^[227]。除了单靶点抑制剂,多靶点抑制剂联合全身化疗在 CCA 的治疗中也有较好的研究结果。仑伐替尼是一种多靶点酪氨酸激酶受体(RTK)抑制剂,作用靶点包括 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR α 。2020 年发表的一项二期临床研究表明,仑伐替尼单药作为晚期 CCA 二线治疗方案,ORR 可以达到 11.5%,中位 OS 为 7.35 个月^[228]。2021 年美国 ASCO 报告了一项仑伐替尼联合特瑞普利单抗以及 Gemox 方案化疗治疗晚期 iCCA 的 II 期研究(NCT03951597),完成随访时病人 ORR 为 80%,疾病控制率(DCR)为 93.3%,其中 3 例病人转化成功并进行手术治疗^[201]。虽然上述靶向药物在晚期 CCA 的治疗中观察到较好疗效,但在新辅助或转化治疗,以及术后辅助治疗中应用报道较少,其疗效仍需进一步探索。

推荐意见 22: 针对 CCA 的特异性靶点的靶向药物如针对成纤维生长因子受体 2(FGFR2) 基因重排或融合突变的佩米替尼、针对异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1) 基因突变的艾伏尼布、针对 BRAF^{V600E} 基因突变的达拉非尼联合曲美替尼、针对表皮生长因子受体 2(HER2) 基因扩增或过表达的曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗或者抗体偶联药物-德曲妥珠单抗或者泽尼达妥、针对 RET 基因融合突变的普拉替尼或者赛普替尼等,在晚期 CCA 的治疗中观察到较好疗效,但在新辅助或转化治疗,以及术后辅助治疗中应用报道较少。[共识度 100%(80/80)]

22. 局部治疗

局部治疗包括经动脉化疗栓塞(TACE)、钇 90 微球放疗栓塞(TARE)、经肝动脉灌注化疗(HAIC)、局部放疗、光动力疗法等。对于已经失去手术机会的 CCA 病人,局部治疗可以延长病人的生存时间或者转化成为可手术切除状态。局部治疗通常用于 iCCA, eCCA 的相关研究报道较少。TACE 是通过导管将药物注入肝动脉的肿瘤供血分支中。根据输入药物的不同可以分为常规肝动脉化疗栓塞(cTACE)和药物洗脱微球肝动脉化疗栓塞(dTACE)。cTACE 通常输入的是化疗药物包括阿霉素、铂类药物以及碘油。dTACE 通常输入的是载药微球。相对 HCC 而言,iCCA 的动脉血供并不丰富,cTACE 难以达到理想的栓塞效果。dTACE 相对 cTACE 除了可使肝内肿瘤缺血,同时还可作为化疗药物的载体。但单用 dTACE 在 iCCA 的 ORR 仅为 4%^[229],而联合 GC 方案全身化疗后,ORR 可达 68%,且 25% 的病人可以成功转化进行手术^[230]。TARE 输入的是放射性钇 90 微球。TARE 目前在国内

开展较少,国外已经有小样本研究表明,针对晚期 iCCA,通过 TARE 联合 GC 方案化疗,ORR 可达 41%,且 22% 的病人可以转化进行手术^[231]。HAIC 通过导管将化疗药物如氟尿嘧啶等持续灌注至肿瘤的肝动脉供血分支。联合全身化疗后,HAIC 在部分 iCCA 的病人中亦可获得较好的 ORR,13.1% 的病人可以转化为可手术切除状态^[232]。光动力疗法是一种光激发的化学疗法,受激发的光敏剂能诱导产生氧化活性物质,导致肿瘤细胞的凋亡和坏死。在 eCCA 病人中,多项研究表明,光动力疗法可以提高晚期不可手术 eCCA 病人的长期生存^[233]。如果联合化疗,光动力疗法可进一步提高疗效^[234]。放射性粒子治疗是通过 CT 或者超声引导将放射性粒子直接植入肿瘤部位或者通过胆管穿刺引流将载有放射性粒子的胆道支架植入胆管,起到治疗肿瘤的作用。一项前瞻性非随机对照临床研究比较了仅进行胆道支架植入与联合¹²⁵I 粒子条植入对 eCCA 伴胆道梗阻病人的疗效和安全性,结果显示联合组支架中位通畅时间和 DCR 均显著高于对照组^[235]。虽然局部治疗在不可手术的 CCA 中有一定的疗效,但尚缺乏大样本的前瞻性研究对其进行验证。

推荐意见 23: (1) 局部进展期不能切除 iCCA 的局部治疗包括经动脉化疗栓塞(TACE)、钇 90 微球放疗栓塞(TARE)、经肝动脉灌注化疗(HAIC)、局部放疗等,局部治疗联合常规化疗在 iCCA 的应用较多,可提高 iCCA 的降期转化成功率。(2) 光动力疗法、粒子条(放射性粒子内照射)对晚期不可切除的 eCCA 有一定的疗效。[共识度 95%(76/80)]

执笔 梁宾勇、张二雷、张尊义

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ilyas SI, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma [J]. Gastroenterology, 2013, 145(6): 1215-1229.
- [2] Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(9): 557-588.
- [3] Wang H, Chen J, Zhang X, et al. Expert Consensus on Pathological Diagnosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma (2022 version) [J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(7): 1553-1564.
- [4] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. Board WHOCoTE: The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. Histopathology, 2020, 76(2): 182-188.
- [5] Aishima S, Oda Y: Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22(2): 94-100.
- [6] Nakanuma Y, Kakuda Y: Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(2): 277-293.
- [7] Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. J Hepatol, 2020, 72(1): 95-103.

- [8] Khan SA, Tavolari S, Brandi G: Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors [J]. *Liver Int*, 2019, (39 Suppl 1): s19-s31.
- [9] Tyson GL, El-Serag HB: Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011, 54(1): 173-184.
- [10] Petrick JL, Yang B, Altekruse SF, Van Dyke AL, Koshiol J, Graubard BI, McGlynn KA: Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186643.
- [11] Ilyas SI, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ: Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 95-111.
- [12] Magnani JL, Steplewski Z, Koprowski H, et al. Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin [J]. *Cancer Res*, 1983, 43(11): 5489-5492.
- [13] Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 1987, 92(1): 60-67.
- [14] Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(1): 204-207.
- [15] Liang B, Zhong L, He Q, Wang S, et al. Diagnostic Accuracy of Serum CA19-9 in Patients with Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3555-3563.
- [16] Li Y, Li DJ, Chen J, et al. Application of Joint Detection of AFP, CA19-9, CA125 and CEA in Identification and Diagnosis of Cholangiocarcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(8): 3451-3455.
- [17] Ince AT, Yildiz K, Baysal B, et al. Roles of serum and biliary CEA, CA19-9, VEGFR3, and TAC in differentiating between malignant and benign biliary obstructions [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25(2): 162-169.
- [18] Loosen SH, Roderburg C, Kauertz KL, et al. CEA but not CA19-9 is an independent prognostic factor in patients undergoing resection of cholangiocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16975.
- [19] Tshering G, Dorji PW, Chaijaroenkul W, et al. Biomarkers for the Diagnosis of Cholangiocarcinoma: A Systematic Review [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 98(6): 1788-1797.
- [20] Qiu Y, He J, Chen X, et al. The diagnostic value of five serum tumor markers for patients with cholangiocarcinoma [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480: 186-192.
- [21] Roos E, Hubers LM, Coelen RJS, et al. IgG4-Associated Cholangitis in Patients Resected for Presumed Perihilar Cholangiocarcinoma: a 30-Year Tertiary Care Experience [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(5): 765-772.
- [22] Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(1): 9-42.
- [23] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN Guidelines (R) Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2. 2023 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(7): 694-704.
- [24] Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of cholangiocarcinoma [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(5): 1165-1179.
- [25] Saluja SS, Sharma R, Pal S, et al. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: a prospective study [J]. *HPB (Oxford)*, 2007, 9(5): 373-382.
- [26] Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18) FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 115-129.
- [27] Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(5): 783-789.
- [28] Barr Fritcher EG, Voss JS, Brankley SM, et al. An Optimized Set of Fluorescence In Situ Hybridization Probes for Detection of Pancreato-biliary Tract Cancer in Cytology Brush Samples [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1813-1824 e1811.
- [29] Ilyas SI, Eaton J, Yang JD, et al. Emerging Technologies for the Diagnosis of Perihilar Cholangiocarcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38(2): 160-169.
- [30] Navaneethan U, Hasan MK, Lourdasamy V, et al. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82(4): 608-614 e602.
- [31] Pereira P, Santos S, Morais R, et al. Role of Peroral Cholangioscopy for Diagnosis and Staging of Biliary Tumors [J]. *Dig Dis*, 2020, 38(5): 431-440.
- [32] Menzel J, Poremba C, Dietl KH, et al. Preoperative diagnosis of bile duct strictures—comparison of intraductal ultrasonography with conventional endosonography [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2000, 35(1): 77-82.
- [33] Vazquez-Sequeiros E, Baron TH, Clain JE, et al. Evaluation of indeterminate bile duct strictures by intraductal US [J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(3): 372-379.
- [34] Tischendorf JJ, Meier PN, Schneider A, et al. Transpapillary intraductal ultrasound in the evaluation of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(8): 1011-1017.
- [35] Farrell RJ, Agarwal B, Brandwein SL, et al. Intraductal US is a useful adjunct to ERCP for distinguishing malignant from benign biliary strictures [J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(5): 681-687.
- [36] Stavropoulos S, Larghi A, Verna E, et al. Intraductal ultrasound for the evaluation of patients with biliary strictures and no abdominal mass on computed tomography [J]. *Endoscopy*, 2005, 37(8): 715-721.
- [37] Loeser CS, Robert ME, Mennone A, et al. Confocal endomicroscopic examination of malignant biliary strictures and histologic correlation with lymphatics [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3): 246-252.
- [38] Liu Y, Lu Y, Sun B, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of undetermined biliary stenoses: A meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016, 40(6): 666-673.
- [39] Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(11-12): 1139-1151.
- [40] Wen J, Ji JM, Gong B. Cholangioscopy and probe-based confocal laser endomicroscopy for real-time diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct [J]. *Dig Endosc*, 2019, 31(5): 595.
- [41] Weilert F, Bhat YM, Binmoeller KF, et al. EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(1): 97-104.
- [42] Sadeghi A, Mohamadnejad M, Islami F, et al. Diagnostic yield of EUS-guided FNA for malignant biliary stricture: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(2): 290-298 e291.
- [43] Malikowski T, Levy MJ, Gleeson FC, et al. Endoscopic Ultrasound/Fine Needle Aspiration Is Effective for Lymph Node Staging in Patients With Cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2020, 72(3): 940-948.
- [44] 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.
- [45] Rimassa L, Lamarca A, O'Kane GM, et al. New systemic treatment paradigms in advanced biliary tract cancer and variations in patient access across Europe [J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2025, 50: 101170.
- [46] 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.
- [47] Klein O, Kee D, Nagrial A, et al. Evaluation of Combination Nivolumab and Ipilimumab Immunotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers: Subgroup Analysis of a Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1405-1409.
- [48] She WH, Cheung TT, Ma KW, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcomes in hilar cholangiocarcinoma. *Asi-*

- an J Surg 2022,45(4):993-1000.
- [49] Gao Z, Wang J, Shen S, et al. The impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcomes in patients with malignant obstructive jaundice: a retrospective analysis of 290 consecutive cases at a single medical center. *World J Surg Oncol* 2022,20(1):7.
- [50] Celotti A, Solaini L, Montori G, et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*,2017,43(9):1628-1635.
- [51] Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice [J]. *Br J Surg* 2013,100(12):1589-1596.
- [52] Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage (Con). *HPB (Oxford)* 2008,10(2):126-129.
- [53] Cholangiocarcinoma Working G. Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma - Part II: Treatment [J]. *Dig Liver Dis*, 2020,52(12):1430-1442.
- [54] Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma [J]. *Gut*, 2023,73(1):16-46.
- [55] Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement [J]. *HPB (Oxford)* 2015,17(8):691-699.
- [56] Zhao H, Li B, Li X, et al. Dynamic three-dimensional liver volume assessment of liver regeneration in hilar cholangiocarcinoma patients undergoing hemi-hepatectomy [J]. *Front Oncol*,2024,14:1375648.
- [57] Chen X, Wei X, Yue L, et al. Efficacy and safety of preoperative biliary drainage in patients with Hilar Cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2025,111(5):3543-3560.
- [58] Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021,28(1):26-54.
- [59] Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma [J]. *Br J Surg*, 2010,97(12):1860-1866.
- [60] Teng F, Tang YY, Dai JL, et al. The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2020,18(1):174.
- [61] Nooijen LE, Franssen S, Buis CI, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of biliary drainage in perihilar cholangiocarcinoma [J]. *HPB (Oxford)*, 2023,25(2):210-217.
- [62] Sugiura R, Kuwatani M, Hayashi T, et al. Endoscopic Nasobiliary Drainage Comparable with Endoscopic Biliary Stenting as a Preoperative Drainage Method for Malignant Hilar Biliary Obstruction: A Multicenter Retrospective Study [J]. *Digestion*, 2022,103(3):205-216.
- [63] Nakai Y, Yamamoto R, Matsuyama M, et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction: E-POD hilar study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018,33(5):1146-1153.
- [64] Wang WQ, Xu GY, Li J, et al. HBcAb positivity increases the risk of postoperative complications after extended hemihepatectomy for hilar cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023,12(8):9627-9636.
- [65] Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative Assessment and Optimization of the Future Liver Remnant. *Surg Clin North Am* 2016,96(2):197-205.
- [66] Khan AS, Garcia-Aroz S, Ansari MA, et al. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: Current guidelines and a narrative review [J]. *Int J Surg*,2018,52:74-81.
- [67] Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement [J]. *Ann Surg Oncol*, 2006,13(10):1271-1280.
- [68] Ellis RJ, Soares KC, Jamagin WR. Preoperative Management of Perihilar Cholangiocarcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(9).
- [69] Yoshino K, Yoh T, Taura K, et al. A systematic review of prediction models for post-hepatectomy liver failure in patients undergoing liver surgery [J]. *HPB (Oxford)*, 2021,23(9):1311-1320.
- [70] Pfister M, Ratti F, Gores GJ, et al. Recommendations on Perihilar Cholangiocarcinoma. The Milan Jury-Based Consensus [J]. *Ann Surg*,2025.
- [71] Olthof PB, Wiggers JK, Koerkamp BG, et al. Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization [J]. *J Am Coll Surg*, 2017,225(3):387-394.
- [72] Ribero D, Zimmitti G, Aloia TA, et al. JN: Preoperative Cholangitis and Future Liver Remnant Volume Determine the Risk of Liver Failure in Patients Undergoing Resection for Hilar Cholangiocarcinoma [J]. *J Am Coll Surg*, 2016,223(1):87-97.
- [73] Olthof PB, Aldrighetti L, Alikhanov R, et al. Portal Vein Embolization is Associated with Reduced Liver Failure and Mortality in High-Risk Resections for Perihilar Cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020,27(7):2311-2318.
- [74] Baili E, Tsilimigras DI, Moris D, et al. Technical modifications and outcomes after Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) for primary liver malignancies: A systematic review [J]. *Surg Oncol*, 2020,33:70-80.
- [75] Balci D, Sakamoto Y, Li J, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure for cholangiocarcinoma [J]. *Int J Surg*, 2020,82S:97-102.
- [76] Nevermann N, Bode J, Vischer M, et al. Perioperative outcome and long-term survival for intrahepatic cholangiocarcinoma after portal vein embolization and subsequent resection: A propensity-matched study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023,49(12):107100.
- [77] Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, et al. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy [J]. *Br J Surg*, 2016,103(13):1768-1782.
- [78] Leung U, Simpson AL, Araujo RL, et al. Remnant growth rate after portal vein embolization is a good early predictor of post-hepatectomy liver failure [J]. *J Am Coll Surg*, 2014,219(4):620-630.
- [79] Gu J, Zhang E, Liang B, et al. Liver Collagen Contents Are Closely Associated with the Severity of Cirrhosis and Posthepatectomy Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh Grade A Liver Function [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021,28(8):4227-4235.
- [80] Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer. *Lancet*, 2021,397(10272):428-444.
- [81] Kim P, Littau M, Baker TB, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Is there a role for liver transplantation [J]? *Surgery*, 2022,171(3):741-746.
- [82] Sapisochin G, Rodriguez de Lope C, Gastaca M, et al. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients [J]? *Am J Transplant*, 2014,14(3):660-667.
- [83] 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.
- [84] Ziogas IA, Giannis D, Economopoulos KP, et al. Liver Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Meta-analysis and Meta-regression of Survival Rates [J]. *Transplantation*, 2021,105(10):2263-2271.
- [85] McMillan RR, Javle M, Kodali S, et al. Survival following liver transplantation for locally advanced, unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Am J Transplant*, 2022,22(3):823-832.
- [86] 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.
- [87] Tan EK, Taner T, Heimbach JK, et al. Liver Transplantation for Perihilar Cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2020,24(11):2679-2685.
- [88] Bowlus CL, Arrive L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2023,77(2):659-702.
- [89] Breuer E, Mueller M, Doyle MB, et al. Liver Transplantation as a New Standard of Care in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma? Results From an International Benchmark Study [J]. *Ann Surg*, 2022,276(5):846-853.
- [90] Cambridge WA, Fairfield C, Powell JJ, et al. Meta-analysis and Meta-regression of Survival After Liver Transplantation for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2021,273(2):

- 240-250.
- [91] Hoogwater FJH, Kuipers H, de Meijer VE, et al. Role of neoadjuvant chemoradiotherapy in liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma: multicentre, retrospective cohort study [J]. *BJS Open*, 2023, 7(2) .
- [92] Otto CC, Mantas A, Heij LR, et al. Preoperative predictors for non-resectability in perihilar cholangiocarcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22(1) : 48.
- [93] 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.
- [94] Bird N, Elmasry M, Jones R, et al. Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma [J]. *Br J Surg*, 2017, 104(4) : 418-425.
- [95] Tian Y, Liu L, Yeolkar NV, et al. Diagnostic role of staging laparoscopy in a subset of biliary cancers: a meta-analysis [J]. *ANZ J Surg*, 2017, 87(1-2) : 22-27.
- [96] Franken LC, Coelen RJS, Roos E, et al. Staging Laparoscopy in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Is It Still Useful [J]? *Visc Med*, 2020, 36(6) : 501-505.
- [97] Coelen RJ, Ruys AT, Besselink MG, et al. Diagnostic accuracy of staging laparoscopy for detecting metastasized or locally advanced perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(10) : 4163-4173.
- [98] Barlow AD, Garcea G, Berry DP, et al. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma in 100 patients [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(7) : 983-988.
- [99] Ruff SM, Pawlik TM. Clinical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: surgical approaches and systemic therapies [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1321683.
- [100] 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.
- [101] Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]? *Cancer*, 2015, 121(22) : 3998-4006.
- [102] European Association for the Study of the L. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol* 2023, 79(1) : 181-208.
- [103] Atif M, Borakati A, Mavroeidis VK. Role of routine lymph node dissection alongside resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(11) : 2017-2032.
- [104] Bagante F, Tran T, Spolverato G, et al. Perihilar Cholangiocarcinoma: Number of Nodes Examined and Optimal Lymph Node Prognostic Scheme [J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 222(5) : 750-759 e752.
- [105] Li B, Song JL, Aierken Y, et al. Nonanatomic resection is not inferior to anatomic resection for primary intrahepatic cholangiocarcinoma: A propensity score analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1) : 17799.
- [106] Wang WQ, Li J, Lv X, et al. Anatomical sectionectomy based on Takasaki's segmentation for solitary intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity-matched analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2024, 26(6) : 753-763.
- [107] Bennett FJ, Keilson JM, Turgeon MK, et al. Racial Disparities in Liver Transplant for Hepatitis C-Associated Hepatocellular Carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2025, 32(1) : 426-437.
- [108] Wu JY, Huang WT, He WB, et al. Long-term outcomes of anatomic vs. non-anatomic resection in intrahepatic cholangiocarcinoma with hepatolithiasis: A multicenter retrospective study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1130692.
- [109] Jiang JH, Fang DZ, Hu YT. Influence of surgical margin width on survival rate after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(5) : e067222.
- [110] Dai YS, Hu HJ, Lv TR, et al. The influence of resection margin width in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1) : 16.
- [111] 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.
- [112] Endo Y, Sasaki K, Moazzam Z, et al. Higher Tumor Burden Status Dictates the Impact of Surgical Margin Status on Overall Survival in Patients Undergoing Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(4) : 2023-2032.
- [113] 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.
- [114] Palen A, Garnier J, Hobeika C, et al. Oncological relevance of major hepatectomy with inferior vena cava resection for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *HPB (Oxford)* 2021, 23(9) : 1439-1447.
- [115] Alikhanov R, Dudareva A, Trigo MA, et al. Vascular Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Current Considerations [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17) .
- [116] 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.
- [117] Utuama O, Permuth JB, Dagne G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score Survival Analysis Supporting Use in Patients with High-Risk Disease [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(4) : 1939-1949.
- [118] Gyoten K, Kuriyama N, Maeda K, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy based on our resectability criteria for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2023, 408(1) : 261.
- [119] Sposito C, Droz Dit Busset M, Virdis M, et al. The role of lymphadenectomy in the surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: A review [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(1) : 150-159.
- [120] Lendoire JC, Gil L, Inventarza O. Intrahepatic cholangiocarcinoma surgery: the impact of lymphadenectomy [J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(5) : 53.
- [121] Chen C, Su J, Wu H, et al. Prognostic value of lymphadenectomy in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter, retrospectively study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49(4) : 780-787.
- [122] 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.
- [123] Yang F, Wu C, Bo Z. The clinical value of regional lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(1) : 376-380.
- [124] Bagante F, Spolverato G, Weiss M, et al. Surgical Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Cirrhosis: Impact of Lymphadenectomy on Peri-Operative Outcomes [J]. *World J Surg*, 2018, 42(8) : 2551-2560.
- [125] Yeow M, Fong KY, Zhao JJ, et al. Value of lymph node dissection in intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2024, 26(2) : 161-170.
- [126] Ishii T, Iwaki K, Nakakura A, et al. Is routine lymph node dissection recommended for liver resection of intrahepatic cholangiocarcinoma? A systematic review and meta-analysis [J]. *HPB (Oxford)* 2024, 26(6) : 731-740.
- [127] Moazzam Z, Alaimo L, Endo Y, et al. Predictors, Patterns, and Impact of Adequate Lymphadenectomy in Intrahepatic Cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(4) : 1966-1977.
- [128] Huang S, Song JL, Li B, et al. Should lymphadenectomy performed routinely in patients with primary intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing curative hepatectomy? A retrospective cohort study with propensity-score matching analysis [J]. *BMC Surg*, 2023, 23(1) : 364.
- [129] Bagante F, Spolverato G, Weiss M, et al. Assessment of the Lymph Node Status in Patients Undergoing Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: the New Eighth Edition AJCC Staging System [J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(1) : 52-59.
- [130] Lhuis N, Asbud D, Wang JJ, et al. Lymph Node Dissection in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: a Critical and Updated Review of the Literature [J]. *J Gastrointest Surg*, 2023, 27(12) : 3001-3013.
- [131] Endo Y, Moazzam Z, Lima HA, et al. The impact of tumor location on the value of lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma

- [J]. *HPB (Oxford)*, 2023, 25(6): 650-658.
- [132] Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8): 669-680.
- [133] Lenet T, Gilbert RWD, Smoot R, et al. Does Intraoperative Frozen Section and Revision of Margins Lead to Improved Survival in Patients Undergoing Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma? A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(12): 7592-7602.
- [134] Xu B, Zhao W, Chang J, et al. Comparative study on left-sided versus right-sided hepatectomy for resectable peri-hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 153.
- [135] Chen RX, Li CX, Luo CH, et al. Surgical Strategies for the Treatment of Bismuth Type I and II Hilar Cholangiocarcinoma: Bile Duct Resection with or Without Hepatectomy [J]? *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(9): 3374-3382.
- [136] Hu YF, Hu HJ, Lv TR, et al. Should more aggressive surgical resection be considered in the treatment for Bismuth types I and II hilar cholangiocarcinoma [J]? A meta-analysis. *Asian J Surg*, 2023, 46(10): 4115-4123.
- [137] Chen XP, Lau WY, Huang ZY, et al. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma [J]. *Br J Surg*, 2009, 96(10): 1167-1175.
- [138] Guadagni S, Comandatore A, Furbetta N, et al. Robotic Hepatectomy plus Biliary Reconstruction for Bismuth Type III and Type IV Hilar Cholangiocarcinoma: State of the Art and Literature Review [J]. *J Pers Med*, 2023, 14(1).
- [139] Lee Y, Choi D, Han S, et al. Comparison analysis of left-side versus right-side resection in bismuth type III hilar cholangiocarcinoma [J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2018, 22(4): 350-358.
- [140] Bae J, Shin DW, Cho KB, et al. Survival outcome of surgical resection compared to non-resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2023, 408(1): 229.
- [141] Ku D, Tang R, Pang T, et al. Survival outcomes of hepatic resections in Bismuth-Corlette type IV cholangiocarcinoma [J]. *ANZ J Surg*, 2020, 90(9): 1604-1614.
- [142] Wang D, Xiong F, Wu G, et al. The value of total caudate lobe resection for hilar cholangiocarcinoma: a systematic review [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(1): 385-394.
- [143] Hong SS, Han DH, Kim KS, et al. Left-sided Hepatectomy Leads to Less Postoperative Liver Failure and Comparable Overall Survival to Right-sided Hepatectomy in Type II or IV Perihilar Cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(3): 1381-1390.
- [144] Otsuka S, Mizuno T, Yamaguchi J, et al. Efficacy of Extended Modification in Left Hemihepatectomy for Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma: Comparison Between H12345 8-B-MHV and H1234-B [J]. *Ann Surg*, 2023, 277(3): e585-e591.
- [145] Choi YJ, Lee JM, Kang JS, et al. Impact of surgery on survival outcomes for Bismuth type IV Klatskin tumors [J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26(9): 1890-1898.
- [146] Tao R, Yuan T, Cheng Q, et al. Does caudate lobe resection really improve the surgical outcomes of patients with hilar cholangiocarcinoma? A multicenter retrospective study [J]. *Sci China Life Sci*, 2025, 68(7): 2106-2120.
- [147] 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.
- [148] Li ES, Sun YL, Liu XJ, et al. [Minor liver resection for hilar cholangiocarcinoma of Bismuth-Corlette type III and IV]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2019, 57(7): 523-526.
- [149] Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Combined Vascular Resection for Locally Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(2): 382-390.
- [150] Franken LC, Benzing C, Krenzien F, et al. Right-sided resection with standard or selective portal vein resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: a propensity score analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2022, 24(3): 391-397.
- [151] Li YM, Bie ZX, Guo RQ, et al. Effect of hepatic artery resection and reconstruction on the prognosis of patients with advanced hilar cholangiocarcinoma [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(4): 887-896.
- [152] Ratti F, Marino R, Olthof PB, et al. Predicting futility of upfront surgery in perihilar cholangiocarcinoma: Machine learning analytics model to optimize treatment allocation [J]. *Hepatology*, 2024, 79(2): 341-354.
- [153] Popescu I, Dumitrascu T. Curative-intent surgery for hilar cholangiocarcinoma: prognostic factors for clinical decision making [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2014, 399(6): 693-705.
- [154] Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 1999, 230(6): 808-818; discussion 819.
- [155] Xiang S, Lau WY, Chen XP. Hilar cholangiocarcinoma: controversies on the extent of surgical resection aiming at cure [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2015, 30(2): 159-171.
- [156] Yu H, Wu SD, Chen DX, et al. Laparoscopic resection of Bismuth type I and II hilar cholangiocarcinoma: an audit of 14 cases from two institutions [J]. *Dig Surg*, 2011, 28(1): 44-49.
- [157] Xu Y, Wang H, Ji W, et al. Robotic radical resection for hilar cholangiocarcinoma: perioperative and long-term outcomes of an initial series [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(7): 3060-3070.
- [158] Qin T, Wang M, Zhang H, et al. The Long-Term Outcome of Laparoscopic Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma Compared with the Open Approach: A Real-World Multicentric Analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(3): 1366-1378.
- [159] Xiong Y, Jingdong L, Zhaohui T, et al. A Consensus Meeting on Expert Recommendations on Operating Specifications for Laparoscopic Radical Resection of Hilar Cholangiocarcinoma [J]. *Front Surg*, 2021, 8: 731448.
- [160] Sucandy I, Younos A, Lim-Dy A, et al. Robotic Klatskin Type 3A Resection with Biliary Reconstruction: Description of Surgical Technique and Outcomes of Initial Series [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(13): 8559-8560.
- [161] Lippert T, Ross S, Pattilachan T, et al. Initial clinical outcomes of robotic resection for perihilar cholangiocarcinoma: Is it safe and effective [J]? *J Surg Oncol*, 2024, 130(1): 102-108.
- [162] Hu M, Xu D, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of robotic surgery versus open surgery for hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2025, 111(1): 1301-1310.
- [163] Kambakamba P, Linecker M, Slankamenac K, et al. Lymph node dissection in resectable perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review [J]. *Am J Surg*, 2015, 210(4): 694-701.
- [164] Schwarz RE, Smith DD. Lymph node dissection impact on staging and survival of extrahepatic cholangiocarcinomas, based on U. S. population data [J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(2): 158-165.
- [165] Ito K, Ito H, Allen PJ, et al. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2010, 251(4): 675-681.
- [166] Ma WJ, Wu ZR, Hu HJ, et al. Extended Lymphadenectomy Versus Regional Lymphadenectomy in Resectable Hilar Cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(7): 1619-1629.
- [167] 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.
- [168] Giuliante F, Ardito F, Guglielmi A, et al. Association of Lymph Node Status With Survival in Patients After Liver Resection for Hilar Cholangiocarcinoma in an Italian Multicenter Analysis [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(10): 916-922.
- [169] Hayashi H, Jang JY, Kim KS, et al. Comparison of pancreaticoduodenectomy and bile duct resection for middle bile duct cancer: A multicenter collaborating study of Japan and Korea [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020, 27(6): 289-298.
- [170] Petrova E, Ruckert F, Zach S, et al. Survival outcome and prognostic factors after pancreaticoduodenectomy for distal bile duct carcinoma: a retrospective multicenter study [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2017, 402(5): 831-840.
- [171] Akita M, Ajiki T, Ueno K, et al. Benefits and limitations of middle bile duct segmental resection for extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19(2): 147-152.
- [172] Yee EJ, Ziogas IA, Moris DP, et al. Cholangiocarcinoma of the Middle

- Bile Duct: A Narrative Review [J]. *Ann Surg Oncol*, 2024,31(10): 6504-6513.
- [173] Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, et al. Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma [J]. *Arch Surg*, 1993, 128(8): 871-877; discussion 877-879.
- [174] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(3): 651-658.
- [175] Qiao QL, Zhang TP, Guo JC, et al. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct cancer [J]. *Am Surg*, 2011, 77(11): 1445-1448.
- [176] Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Gonen M, et al. Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma—development and external validation of a prognostic nomogram [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9): 1930-1935.
- [177] Lyu S, Wang F, Ren Z, et al. Long-term survival in patients with distal cholangiocarcinoma after pancreaticoduodenectomy combined with portal vein system resection and reconstruction [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406(6): 1917-1924.
- [178] Miura F, Sano K, Amano H, et al. Evaluation of portal vein invasion of distal cholangiocarcinoma as borderline resectability [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(4): 294-300.
- [179] Kurosaki I, Hatakeyama K, Minagawa M, et al. Portal vein resection in surgery for cancer of biliary tract and pancreas: special reference to the relationship between the surgical outcome and site of primary tumor [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(5): 907-918.
- [180] Yamamoto R, Sugiura T, Ashida R, et al. Vascular resection for distal cholangiocarcinoma [J]. *Surg Today*, 2023, 53(8): 899-906.
- [181] Hirose Y, Sakata J, Nomura T, et al. Prognostic relevance of lymph node metastasis in pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: Rational extent and number-based nodal classification for regional lymphadenectomy [J]. *Surgery*, 2025, 180: 109099.
- [182] Li X, Lin H, Sun Y, et al. Prognostic Significance of the Lymph Node Ratio in Surgical Patients With Distal Cholangiocarcinoma [J]. *J Surg Res*, 2019, 236: 2-11.
- [183] Kang JS, Higuchi R, He J, et al. Proposal of the minimal number of retrieved regional lymph nodes for accurate staging of distal bile duct cancer and clinical validation of the three-tier lymph node staging system (AJCC 8th edition) [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020, 27(2): 75-83.
- [184] Kiriya M, Ebata T, Aoba T, et al. Prognostic impact of lymph node metastasis in distal cholangiocarcinoma [J]. *Br J Surg*, 2015, 102(4): 399-406.
- [185] Razumilava N, Gores GJ: Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014, 383(9935): 2168-2179.
- [186] Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12): 1015-1027.
- [187] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2): 127-140.
- [188] 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.
- [189] 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.
- [190] Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(24): 2617-2622.
- [191] 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.
- [192] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, Boudjema K, Fartoux L, Bouhier-Leporrier K, Jouve JL 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 Clin Oncol* 2019, 37(8): 658-667.
- [193] Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(3): 192-202.
- [194] Chen X, Meng F, Xiong H, et al. Adjuvant Therapy for Resectable Biliary Tract Cancer: A Bayesian Network Analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 600027.
- [195] Ghidini M, Tomasello G, Botticelli A, et al. Adjuvant chemotherapy for resected biliary tract cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(9): 741-748.
- [196] Chen Y, Zhang B, Liu C, et al. Clinical efficacy of adjuvant treatments for patients with resected biliary tract cancer: a systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(4): e051421.
- [197] Akateh C, Ejaz AM, Pawlik TM, et al. Neoadjuvant treatment strategies for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(10): 693-708.
- [198] Tan JC, Coburn NG, Baxter NN, et al. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma—a population-based study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(2): 600-608.
- [199] Sun HC, Zhou J, Wang Z, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(2): 227-252.
- [200] Zhang Z, Wang X, Li H, et al. Case Report: Camrelizumab combined with gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report and literature review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1230261.
- [201] Shi GM, Huang XY, Wu D, et al. Toripalimab combined with lenvatinib and GEMOX is a promising regimen as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center, single-arm, phase 2 study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 106.
- [202] Zhang Z, Zhang W. Conversion therapy for advanced cholangiocarcinoma in the era of molecular targeted therapy and immune therapy [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(5): 772-775.
- [203] 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.
- [204] 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.
- [205] Brechon M, Dior M, Dreanic J, et al. Addition of an antiangiogenic therapy, bevacizumab, to gemcitabine plus oxaliplatin improves survival in advanced biliary tract cancers [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1): 156-162.
- [206] Zou L, Li X, Wu X, et al. Modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a retrospective comparative study [J]. *BMC Cancer* 2021, 21(1): 818.
- [207] Cheon J, Lee CK, Sang YB, et al. Real-world efficacy and safety of nab-paclitaxel plus gemcitabine-cisplatin in patients with advanced biliary tract cancers: a multicenter retrospective analysis [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211035983.
- [208] 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.
- [209] 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.
- [210] Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, Lubner SJ, Menge MR, Nimeiri HS, Munshi HG, Benson AB, 3rd, O'Dwyer PJ: Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018, 4(12): 1707-1712.
- [211] Burris HA, 3rd, Okusaka T, Vogel A, Lee MA, Takahashi H, Breder V, Blanc JF, Li J, Bachini M, Zotkiewicz M et al: Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024, 25(5): 626-635.
- [212] Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10391): 1853-1865.
- [213] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 364-377.
- [214] Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 943-962.
- [215] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 671-684.
- [216] 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.
- [217] 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.
- [218] Subbiah V, Lassen U, Elez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1234-1243.
- [219] Galdy S, Lamarca A, McNamara MG, et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target [J]? *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(1): 141-157.
- [220] Lee CK, Chon HJ, Cheon J, et al. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19-14) [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(1): 56-65.
- [221] Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1290-1300.
- [222] Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Biliary Tract Cancer (HERB; NCCH1805): A Multicenter, Single-Arm, Phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(27): 3207-3217.
- [223] Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HER-RIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): 772-782.
- [224] Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1261-1273.
- [225] Kim J, Bradford D, Larkins E, et al. FDA Approval Summary: Pralsetinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers With RET Gene Mutations or Fusions [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(20): 5452-5456.
- [226] Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Simopoulos C, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in operable gallbladder carcinomas [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(10): 879-883.
- [227] Iyer RV, Pokuri VK, Groman A, et al. A Multicenter Phase II Study of Gemcitabine, Capecitabine, and Bevacizumab for Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(7): 649-655.
- [228] Ueno M, Ikeda M, Sasaki T, et al. Phase 2 study of lenvatinib monotherapy as second-line treatment in unresectable biliary tract cancer: primary analysis results [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1105.
- [229] Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(4): 437-443.
- [230] Martin RCG, 2nd, Simo KA, Hansen P, Rocha F, Philips P, McMasters KM, Tatum CM, Kelly LR, Driscoll M, Sharma VR et al: Drug-Eluting Bead, Irinotecan Therapy of Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (DEL TIC) with Concomitant Systemic Gemcitabine and Cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2022, 29(9): 5462-5473.
- [231] Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, Farge O, Tougeron D, Baumgaertner I, Ayav A, Campillo-Gimenez B, Beuzit L, Pracht M et al: Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020, 6(1): 51-59.
- [232] Cereek 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.
- [233] Chen P, Yang T, Shi P, et al. Benefits and safety of photodynamic therapy in patients with hilar cholangiocarcinoma: A meta-analysis [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 37: 102712.
- [234] Yu Y, Wang N, Wang Y, et al. Photodynamic therapy combined with systemic chemotherapy for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, 41: 103318.
- [235] Luo J, Shao GL, Yao HX, et al. The efficacy and safety of biliary stenting alone versus stenting combined with iodine-125 seed strand implantation for the treatment of cholangiocarcinoma with malignant obstructive jaundice: a prospective, nonrandomized, controlled clinical study [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(7): 2422-2431.

《胆管癌诊断与治疗——外科专家共识(2025版)》编写委员会成员名单

顾问: 陈孝平

专家组组长: 黄志勇

专家组成员名单(按姓氏汉语拼音排序)

艾军华	南昌大学第一附属医院	刘恩宇	山东大学齐鲁医院
蔡常春	武汉市中心医院	刘厚宝	复旦大学附属中山医院
蔡荣耀	湖南省人民医院	刘会春	蚌埠医学院第一附属医院
蔡守旺	中国人民解放军总医院(301医院)	刘景丰	福建省肿瘤医院
曹宏	吉林大学中日联谊医院	刘青光	西安交通大学第一附属医院
曹明溶	暨南大学附属第一医院	楼健颖	浙江大学医学院附属第二医院
曹庭加	泰康同济(武汉)医院	卢绮萍	中国人民解放军中部战区总医院
陈平	第三军医大学第三附属医院	马金良	中国科学技术大学附属第一医院
陈炜	上海交通大学医学院附属仁济医院	闵军	中山大学孙逸仙纪念医院
陈孝平	华中科技大学同济医学院附属同济医院	彭心宇	石河子大学医学院第一附属医院
陈亚进	中山大学孙逸仙纪念医院	全志伟	上海交通大学医学院附属新华医院
陈勇军	华中科技大学同济医学院附属同济医院	尚东	大连医科大学附属第一医院
戴朝六	中国医科大学附属盛京医院	邵江华	南昌大学第二附属医院
党学义	山西省肿瘤医院	宋陆军	复旦大学附属中山医院
邓侠兴	上海交通大学医学院附属瑞金医院	宋天强	天津市肿瘤医院
翟文龙	郑州大学第一附属医院	孙维佳	中南大学湘雅医院
丁佑铭	武汉大学人民医院	谭广	大连医科大学附属第一医院
樊海宁	青海大学附属医院	汤朝晖	上海交通大学医学院附属新华医院
冯燮林	四川省肿瘤医院	田蓝天	青岛大学附属医院
傅晓辉	上海东方肝胆外科医院	万春	河南省南阳市中心医院
耿智敏	西安交通大学第一附属医院	汪斌	武汉大学人民医院
龚伟	上海交通大学医学院附属新华医院	王德盛	第四军医大学西京医院
何松青	广西医科大学第一附属医院	王观宇	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
胡逸林	中国人民解放军中部战区总医院	王坚	上海市第六人民医院
华向东	辽宁省肿瘤医院	王剑明	华中科技大学同济医学院附属同济医院
黄志勇	华中科技大学同济医学院附属同济医院	王兆海	中国人民解放军第302医院
简志祥	广东省人民医院	吴东德	湖北省肿瘤医院
江斌	湖北省十堰市太和医院	项帅	华中科技大学同济医学院附属同济医院
李波	西南医科大学附属医院	谢巴图白音	内蒙古自治区肿瘤医院
李恩山	山东省临沂市肿瘤医院	邢雪	山东省青岛市立医院
李富宇	四川大学华西医院	徐新建	新疆医科大学第一附属医院
李桂臣	中国医科大学附属第一医院	杨晓军	甘肃省人民医院
李恒平	湖北省襄阳市第一人民医院	殷晓煜	中山大学附属第一医院
李华	中山大学附属第三医院	尹大龙	中国科学技术大学附属第一医院
李江涛	浙江大学医学院附属第二医院	游建	武汉市第四医院
李杰	山东第一医科大学第一附属医院	余小舫	广东省深圳市人民医院
李明皓	宁夏回族自治区人民医院	袁玉峰	武汉大学中南医院
李明章	包头市中心医院	张水军	郑州大学第一附属医院
李锐	湖北省宜昌市夷陵医院	张学文	吉林大学第二医院
李澍	北京大学人民医院	张永杰	上海东方肝胆外科医院
李相成	南京医科大学第一附属医院	张宇	四川省人民医院
李宗芳	西安交通大学第二附属医院	张智勇	中国人民解放军中部战区总医院
梁宾勇	华中科技大学同济医学院附属同济医院	智绪亭	山东大学齐鲁医院
梁力建	中山大学附属第一医院	周进学	河南省肿瘤医院
梁廷波	浙江大学医学院附属第一医院	周文策	兰州大学第一医院
廖晓锋	湖北省襄阳市中心医院	朱虹	苏州大学附属第一医院
刘昌	西安交通大学第一附属医院	邹声泉	华中科技大学同济医学院附属同济医院
刘昌军	湖南省人民医院	左石	贵州医科大学附属医院

(收稿日期: 2025-09-29)

(本文编辑: 杨泽平)