

中国临床肿瘤学会（CSCO）

胆道恶性肿瘤诊疗指南

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
BILIARY TRACT CANCER

2020.V1.0

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组 长 梁后杰 沈 锋 秦叔逵

副组长 (以姓氏汉语拼音为序)

毕 锋 戴广海 李恩孝 刘基巍
刘秀峰 钦伦秀 王理伟 朱陵君

**中国临床肿瘤学会（CSCO）
胆道恶性肿瘤诊疗指南
2020. V1.0**

组 长

梁后杰 沈 锋 秦叔逵

副组长

毕 锋 戴广海 李恩孝 刘基巍
刘秀峰 钦伦秀 王理伟 朱陵君

秘书组

郭 婧 谢赣丰 郑 怡

专家组成员（以姓氏汉语拼音为序）（*主要执笔人）

白 苇	空军军医大学西京医院
毕 锋*	四川大学华西医院
陈 骏*	南京大学医学院附属鼓楼医院
陈小兵	河南省肿瘤医院
陈志宇	陆军军医大学西南医院
仇金荣	海军军医大学东方肝胆外科医院
戴广海*	解放军总医院
邓 薇	首都医科大学附属北京友谊医院
方维佳*	浙江大学附属第一医院
顾康生	安徽医科大学第一附属医院
顾艳宏*	江苏省人民医院
郭 婧*	青岛大学附属医院
郭增清	福建省肿瘤医院
何 宇	陆军军医大学西南医院
何义富	安徽省肿瘤医院
黄 云	中南大学湘雅医院
焦 洋	安徽医科大学第一附属医院
李 俊	海军军医大学东方肝胆外科医院
李 勇	南昌大学第一附属医院
李恩孝*	西安交通大学第一附属医院
李富宇	四川大学华西医院
梁后杰*	陆军军医大学西南医院
廖 峰*	解放军东部战区总医院
刘 波	山东省肿瘤医院
刘宏鸣	陆军军医大学特色医学中心
刘基巍*	大连医科大学附属第一医院
刘先领	中南大学湘雅二医院
刘秀峰*	解放军东部战区总医院
柳 江	新疆维吾尔自治区人民医院
娄长杰	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
卢 进	四川省肿瘤医院
陆 明	北京大学肿瘤医院
陆菁菁*	北京和睦家医院
栾 巍	内蒙古自治区人民医院
罗 嘉	湖南省肿瘤医院
吕红英	青岛大学附属医院
马 虹*	华中科技大学协和医院

马惠文	重庆市肿瘤医院
欧娟娟	陆军军医大学西南医院
彭永海*	解放军联勤保障部队第九〇〇医院
钦伦秀*	复旦大学附属华山医院
秦宝丽	辽宁省肿瘤医院
秦叔逵	南京金陵医院
秦艳茹	郑州大学第一附属医院
邱文生*	青岛大学附属医院
尚培中	陆军第八十一集团军医院
沈丽达	云南省肿瘤医院
石 焕	山东省肿瘤医院
寿佳威	浙江大学医学院附属邵逸夫医院
滕 赞	中国医科大学附属第一医院
田伟军	天津医科大学总医院
王 斌	吉林省肿瘤医院
王 坚	上海交通大学附属第六人民医院
王 欣	云南省第一人民医院
王 馨	厦门大学附属中山医院
王阿曼	大连医科大学附属第一医院
王理伟*	上海交通大学医学院附属仁济医院
王文玲	贵州医科大学附属肿瘤医院
吴田田	北京大学国际医院
吴胤瑛	西安交通大学第一附属医院
谢赣丰*	陆军军医大学西南医院
许瑞莲	深圳市人民医院
殷保兵*	复旦大学附属华山医院
殷先利	湖南省肿瘤医院
应杰儿	浙江省肿瘤医院
臧远胜	海军医科大学附属长征医院
张 倜	天津医科大学肿瘤医院
张翠英	内蒙古自治区人民医院
张永杰	淮安市第二人民医院
赵 达	兰州大学第一医院
郑 璐	陆军军医大学新桥医院
郑 怡*	浙江大学医学院附属第一医院
郑振东	解放军北部战区总医院
周 航	遵义医学院附属医院
周 军*	北京大学肿瘤医院
周 俊	同济大学附属东方医院
周 琪	重庆市涪陵中心医院
周 云	河南省人民医院
周福祥	武汉大学中南医院
周建炜	河南省人民医院
朱 青	四川大学华西医院
朱陵君*	江苏省人民医院

前 言

基于循证医学证据，兼顾诊疗产品的可及性，积极吸收精准医学新进展，制定中国常见癌症的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。

近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合发展中或地区差异性显著的国家 and 地区。我国是幅员辽阔、地区经济和医疗卫生发展不平衡的发展中国家，CSCO指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性以及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见，需根据循证医学证据和专家共识度形成证据级别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据级别高、可及性好的方案，作为I级推荐；证据级别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为II级推荐；临床实用，但证据等级不高的，作为III级推荐。CSCO指南主要基于国内外临床研究成果和CSCO专家意见，确定推荐等级，便于大家在临床实践中参考使用。

CSCO指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更加适合我国临床实际情况。我们期待得到大家宝贵的反馈意见，将在更新时认真考虑，积极采纳合理建议，以保持CSCO指南的科学性、公正性、实用性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会
二〇二〇年五月

目录

CSCO诊疗指南证据类型（2020）

CSCO诊疗指南推荐等级（2020）

1. 胆道恶性肿瘤的筛查和诊断
 - 1.1 胆囊癌的筛查和诊断
 - 1.2 胆管癌的筛查和诊断
 - 1.3 胆道恶性肿瘤的病理诊断
2. 胆道恶性肿瘤的分期
 - 2.1 胆囊癌的TNM分期
 - 2.2 肝内胆管癌的TNM分期
 - 2.3 肝门部胆管癌的TNM分期
 - 2.4 胆管远端癌的TNM分期
3. 胆道恶性肿瘤的MDT模式
4. 胆道恶性肿瘤的外科治疗
 - 4.1 胆囊癌的外科治疗
 - 4.2 肝内胆管癌的外科治疗
 - 4.3 肝门部胆管癌的外科治疗
 - 4.4 远端胆管癌的外科治疗
5. 胆道恶性肿瘤的放射治疗
6. 胆道恶性肿瘤的系统治疗
 - 6.1 胆道恶性肿瘤的新辅助治疗
 - 6.2 胆道恶性肿瘤的术后辅助治疗
 - 6.3 晚期胆道恶性肿瘤的一线治疗
 - 6.4 晚期胆道恶性肿瘤的二线治疗
7. 胆道恶性肿瘤的随访
8. 附录
 - 8.1 肝功能Child-Pugh分级
 - 8.2 ECOG PS评分标准
 - 8.3 胆道恶性肿瘤的癌前病变术语汇总
 - 8.4 胆道恶性肿瘤主要的病理学类型汇总

CSCO诊疗指南证据类别（2020）

证据特征			CSCO专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的Meta分析、大型随机对照临床研究	一致共识 (支持意见≥80%)
1B	高	严谨的Meta分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识，但争议小 (支持意见60%~80%)
2A	稍低	一般质量的Meta分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	一致共识 (支持意见≥80%)
2B	稍低	一般质量的Meta分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	基本一致共识，但争议小 (支持意见60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识，且争议大 (支持意见<60%)

CSCO诊疗指南推荐等级（2020）

推荐等级	标准
I级推荐	<p>1A类证据和部分2A类证据</p> <p>一般情况下，CSCO指南将1A类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的2A类证据作为I级推荐。具体来说，CSCO指南I级推荐具有如下特征：可及性好的普适性诊治措施（包括适应证明确），肿瘤治疗价值相对稳定，基本为国家医保所收录；I级推荐的确定，不因商业医疗保险而改变，主要考虑的因素是患者的明确获益性</p>
II级推荐	<p>1B类证据和部分2A类证据</p> <p>一般情况下，CSCO指南将1B类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的2A类证据作为II级推荐。具体来说，CSCO指南II级推荐具有如下特征：在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据，但是可及性差或者效价比低，已超出平民经济承受能力的药物或治疗措施；对于获益明显但价格昂贵的措施，以肿瘤治疗价值为主要考虑因素，也可以作为II级推荐</p>
III级推荐	<p>2B类证据和3类证据</p> <p>对于正在探索的诊治手段，虽然缺乏强有力的循证医学证据，但是专家组具有一致共识的，可以作为III级推荐供医疗人员参考</p>
不推荐/反对	<p>对于已有充分证据证明不能使患者获益的，甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术，专家组具有一致共识的，应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据</p>

1. 胆道恶性肿瘤的筛查和诊断^{a,d}

1.1 胆囊癌(GBC)的筛查和诊断

临床评估	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
高危人群 ^b 的筛查	超声 ^c 血清CEA和CA19-9 ^e		
超声发现有可疑肿块或血清CEA和/或CA19-9升高	胸部CT(平扫或增强)、腹盆部多期增强CT或MRI 病理组织学和/或细胞学检查 ^f	PET-CT; 如果发现有肿块,不需要活检,应该进行切除。建议在切除前行诊断性腹腔镜检查 ^g	

1.2 胆管癌(CC)的筛查和诊断

临床评估	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
高危人群 ^h 的筛查	超声 ^c 血清CEA和CA19-9 ^e		
超声发现可疑占位/胆管扩张或血清CEA和/或CA19-9升高	胸部CT(平扫或增强)、腹盆部多期增强CT或MRI 磁共振胰胆管成像(MRCP) ERCP下脱落细胞检查 ^f	PET-CT	

【注释】

- 胆道恶性肿瘤(Biliary tract carcinoma, BTC)较为少见,主要包括胆囊癌(Gallbladder cancers, GBC)和肝内外胆管癌(Cholangiocarcinomas, CC),约占所有消化系肿瘤的3%^[1]。其中,GBC最为常见,约占BTC的80%~95%,全球发病率位居消化道肿瘤第6位^[2,3]。BTC绝大多数为腺癌,侵袭性强,发现时多为晚期,预后极差,5年存活率低于5%^[4]。目前,BTC全球发病率呈现上升趋势,以亚洲国家最为常见。
- GBC的危险因素包括胆囊结石、胆囊息肉(单独的和有症状的息肉>1 cm)、慢性胆囊炎、肥胖、糖尿病等。胆结石合并慢性炎症是GBC最常见的危险因素。胆囊壁的钙化(瓷胆囊)是胆囊慢性炎症的结果,高达22%的钙化胆囊发生癌变。但最近报告表明胆囊钙化患者发生胆囊癌的风险低于预期(约7%-15%)合并GBC。
- 超声是无创检查,可以直观探查胆道壁厚度、有无扩张增大、腔内肿块以及胆道管腔是否通畅等情况,是BTC的首选检查方法,可用于初步诊断及长期随访。对于具备癌前病变的高危人群可进行超声监测。胆囊息肉大小是与恶性风险最相关的因素。当胆囊息肉直径大于20mm时,应在分期完成后按胆囊癌处理。对于直径6-9mm的胆囊息肉,推荐超声监测(6个月到一年,然后5年内每年一次),当发现息肉增大到10-20mm时切除^[5]。
- 胆道肿瘤影像学诊断性检查
一般原则(适用于胆道肿瘤影像检查):
 - 推荐采用胸部CT(平扫或增强)、腹盆部多期增强CT或MRI。

(2) PET/CT敏感度有限而特异度较高，在其他检查结果存疑时可以采用。在术前进行常规PET/CT检查没有得到前瞻性临床实验结果的支持^[6-9]。

胆囊癌^[10-12]：

(1) 胆囊癌的早期检出仍然困难，一般是外科手术或病理学检查时偶然发现。

(2) 如果术前诊断怀疑胆囊癌，应检查腹部(包括盆腔)多层多时相增强CT或增强MRI或MRCP，以及平扫或增强胸部CT。MRI一般可更好评估胆囊内肿物及其是否累及胆道。

(3) 因为常合并淋巴管播散，应仔细评估淋巴结情况，尤其是肝门、胃左和主动脉-腔静脉间淋巴结。

肝内及肝外胆管癌^[10,11]：

(1) 手术切除方案根据肿瘤位置和范围决定。

(2) 肝外胆管癌术前须进行准确的影像分期，采用应检查腹部（和盆腔）多层多时相增强CT或增强MRI。增强MRI以及MRCP评价胆道系统受累范围更有优势。多期增强CT或增强MRI薄层扫描、或针对肝脏和胆道系统的多时相CT或MRI应着重显示胆管树、肝动脉、和门脉及其与肿瘤之间的解剖关系。

(3) 推荐平扫或增强胸部CT检查以进行分期。

(4) 影像学分期检查应尽量安排在活检或胆汁引流之前进行。

(5) 当胆管扩张存在但CT或者MRI未见肿物时，超声内镜或者ERCP可能有帮助显示病变，并可同时进行组织取样及解除胆汁梗阻。

(6) 平扫或增强胸部CT检查、腹部及盆腔的增强CT或增强MRI应用于肿瘤的随诊。

(7) 当存在疑似或确定肝内胆管癌的诊断时，增强延迟相有帮助。

e. 血清癌胚抗原(CEA)和CA19-9在CC的诊断、疗效和转移复发监测有一定意义，与超声检查相结合，可以作为高危人群的初步检查手段，但是敏感度和特异度都比较低^[13]。

f. 病理组织学和/或细胞学检查是确诊BTC的金标准^[11]。获得病理组织学或细胞学标本的方法包括直视下手术活检、胆汁中脱落细胞学检查以及穿刺活检术等。ERCP下刷检脱落细胞检查是CC首选的病理学诊断方法。但刷片的敏感性较低，当结果为阴性或不能明确时，可以考虑ERCP引导的活检或超声内镜引导的细针穿刺。

g. 对于影像学上发现可疑肿块的患者，推荐胆囊切除术加整块肝切除术、淋巴结切除术、伴或不伴胆管切除术。在大多数病例中，活检是不必要的，建议在最终切除前行诊断性腹腔镜检查^[14]。在选定的患者中，如果病理证实为癌症，在相同的情况下，可能有必要先进行胆囊切除术(包括术中冰冻切片)，然后再进行明确的切除。

h. 根据部位，CC又分为肝内胆管癌(Intrahepatic Cholangiocarcinoma, ICC)和肝外胆管癌(Extrahepatic Cholangiocarcinoma, ECC)，其危险因素包括原发性硬化性胆管炎(PSC)、肝硬化、肝吸虫、肥胖、Lynch综合征、慢性乙/丙型肝炎，胆石症、胆管形态异常和炎症性肠病等^[1]。

参考文献

1. BENAVIDES M, ANTON A, GALLEGO J, et al. Biliary tract cancers: SEOM clinical guidelines. Clin Transl Oncol, 2015, 17: 982-987.
2. HUNDAL R, SHAFFER EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clin Epidemiol, 2014, 6:99- 109.

3. BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
4. KHAN SA, THOMAS HC, DAVIDSON BR, et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet*, 2005, 366(9493):1303-1314.
5. NAVANEETHAN U, NJEI B, VENKATESH PG, et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2015, 3(3): 209-215.
6. CORVERA CU, BLUMGART LH, AKHURST T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(1): 57-65.
7. JIANG, L, TAN H, PANJE CM, et al., Role of 18F-FDG PET/CT imaging in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(1): 1-7.
8. BRANDI G, VENTURI M, PANTALEO MA, et al. Cholangiocarcinoma: Current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: A review of the literature and a long-standing experience of a referral center. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(3): 231-241.
9. LAMARCA A, BARRIUSOJ, CHANDER A, et al.¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 115-129.
10. www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology.
11. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Hepatobiliary cancer.2020 version 4. 2020. June 19.
12. FURLAN A, FERRIS JV, HOSSEINZADEH K, et al. Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191:1440-1447.
13. STROM BL, MAISLIN G, WEST SL, et al. Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer*, 1990, 45:821-824.
14. AGARWAL AK, KALAYARASAN R, JAVED A, et al. Role of staging laparoscopy in primary gallbladder cancer-an analysis of 409 patients: a prospective study to evaluate the role of staging laparoscopy in the management of gallbladder cancer. *Ann Surg*, 2013, 258(2):318-323.

1.3 BTC的病理诊断

内容	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
活检标本(细胞学或组织学): 病理诊断 ^a	据最新版《WHO消化系统肿瘤分类》尽量明确病理诊断病变性质。	对于肝内胆管癌, 还应注意与转移性腺癌的鉴别诊断。可借助液基细胞、特殊染色、免疫组化、分子病理(FISH)等技术, 进一步明确诊断。	
根治标本: 病理取材 ^b	胆道肿瘤的分类、肿瘤数量、大小、位置、质地、浸润范围、切缘情况、淋巴结和远处转移等进行详细记录和取材。	肝内胆管癌大体分型分为肿块型、管周浸润型和管内生长型; 按7点取材法肿瘤取材; 淋巴结检出枚数尽可能大于6枚。 肝门部胆管癌和胆囊癌同样推荐淋巴结检出枚数尽可能大于等于6枚。远端胆管癌为大于等于12枚。	
根治标本: 病理诊断标准 ^c	尽量明确肿瘤分类(ICC、PHCC、DCC、DBC)和病理类型	注细胆管细胞癌、IPN-b或MCN恶变、胶样癌、未分化癌、腺鳞癌、伴有肉瘤样变的胆管癌、神经内分泌癌等少见病理类型及其占比。	关注周围正常胆管癌前病变或基础疾病。
根治标本: 病理诊断规范 ^d		肿瘤根治标本病理报告中, 应诊断出肿瘤病理学类型、组织学亚型、分化程度、肿瘤大小、肿瘤浸润范围与程度、血管侵犯、神经侵犯、手术切缘、淋巴结转移、肝内和远处转移情况。 ICC应当对微血管侵犯(MVI)进行病理诊断。	据AJCC第8版与临床医生共同进行肿瘤分期。
免疫组化与分子病理 ^e	病理鉴别诊断困难时可免疫组化: 胆道腺癌(CK7、	免疫组化: c-MET、EGFR、Her2、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 对于ICC推荐进行	FISH(cMET, Her2, NTRK1-3) 测序(BRCA1/2, BRAF)

	CK19通常阳性，而CK20通常阴性)，细胆管癌(CD56+)，鳞状细胞癌(P40，P63+)，神经内分泌癌(Syn、CgA+)	FISH(FGFR2)和测序(IDH1/2)	MSI/dMMR 二代测序
--	--	------------------------	----------------------

【注释】

- a. 胆道肿瘤的活检病理标本，主要来源于引流胆汁脱落细胞、ERCP引导下的胆道细胞刷检、胆道镜活检、细针穿刺(FNA)或体外B超或CT引导下经皮穿刺活检组织。依据第5版《WHO消化系统肿瘤分类》^[1, 2]，诊断标准对上述活检的细胞或组织尽力作出准确的病理诊断，对于肿瘤的诊断和治疗常常具有决定性意义。因此应当尽量明确病变性质，有条件可借助液基细胞、特殊染色、免疫组化、分子病理(如FISH倍体检测等^[3])技术，进一步明确诊断肿瘤病理性质、亚型、分化程度等。肝脏是其它恶性肿瘤好转移的脏器之一，在病理活检标本诊断肝内胆管癌时，特别要注意与来源于其它脏器的转移性腺癌鉴别诊断，目前，有常用的免疫组化指标可以帮助鉴别，必要时需要与结合临床或与临床医生开展MDT讨论，帮助鉴别肿瘤起源。即使如此，仍有部分病例在病理上难以鉴别起源。此部分内容作为II级专家推荐。
- b. 胆道系统解剖学结构较复杂，因此病理取材是胆系手术根治标本病理诊断规范的重要部分。首先应当对胆道肿瘤的分类(ICC、PHCC、DCC、GBC)进行区分。如肉眼区分困难，应进行精细化解剖和取材，通过显微镜下观察帮助判断肿瘤分类。此外对于肿瘤数量、大小、位置、质地、与胆管腔的关系，浸润范围、切缘情况、淋巴结和远处转移等进行详细记录和充分取材。ICC的大体分型分为肿块型、管周浸润型和管内生长型，且各型之间存在肿瘤起源、病因、影像学特征、组织学改变和基因变异等方面的差异^[4]，推荐在ICC取材时进行区分。原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015版)^[5]中，推荐对ICC按7点取材法肿瘤取材，观察是否存在微血管侵犯(MVI)；推荐ICC、PHCC和GBC淋巴结检出数尽可能大于等于6枚，而DCC尽可能大于等于12枚^[6, 7]。
- c. 依据第5版《WHO消化系统肿瘤分类》进行病理诊断^[1, 2](详见附录3、4)。关注细胆管细胞癌、IPN-b或MCN恶变、胶样癌、未分化癌、腺鳞癌、伴有肉瘤样变的胆管癌、神经内分泌癌等少见病理类型及其占比。关注周围正常胆管癌前病变或基础疾病。
- d. 胆道恶性肿瘤根治标本病理报告中，应诊断出肿瘤病理学类型，组织学亚型，分化程度，肿瘤大小，肿瘤在胆管和/或胆囊中的分布，肿瘤浸润程度，血管侵犯，神经侵犯，手术切缘，淋巴结转移，肝内和远处转移情况。其中对于ICC，推荐按《原发性肝癌规范化病理诊断指南2015版》^[5]常规进行MVI的病理诊断^[8]，帮助评判肿瘤的pT分期。以上作为II级专家推荐。
- e. 免疫组化在胆管癌的病理鉴别诊断中有帮助，胆道腺癌(CK7，CK19通常阳性，而CK20通常阴性)，细胆管癌(CD56+)，鳞状细胞癌(P40，P63+)，神经内分泌癌(Syn，CgA+)，以上作为I级专家推荐。另外，免疫组化可以检测部分靶向治疗或免疫治疗的靶点，包括c-MET、EGFR、Her2、MLH、MSH2、MSH6、PMS2等。如

MLH1、MSH2、MSH6、PMS2中有表达缺失，还应加做MSI/dMMR等分子检测。ICC，尤其是肿块型ICC推荐加做FGFR2断裂探针FISH检测^[9]，和IDH1/2一代测序^[10, 11]，检测是否存在相关的基因变异。以上作为II级推荐。此外，有条件可以开展FISH检测：c-MET、Her2，NTRK1-3，一代测序：BRCA1/2，BRAF，以及二代测序等。

参考文献

1. PARADIS V, FUKAYAMA M, PARK YN, et al. Tumours of liver and intrahepatic bile ducts. In: Organization WH ed. Digestive System Tumours (World Health Organization Classification of Tumours). 2019. Lyon, France. IARC Press. 215-294.
2. KLIMSTRA DS, LAM AK, PARADIS V, et al. Tumour of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Organization WH ed. Digestive System tumours (World Health Organization Classification of Tumours). 2019. Lyon, France. IARC Press. 265-294.
3. BARR FRITCHER EG, VOSS JS, BRANKLEY SM, et al. An optimized set of fluorescence in situ hybridization probes for detection of pancreatobiliary tract cancer in cytology brush samples. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1813-1824.e1.
4. KIM SA, LEE JM, LEE KB, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern--correlation with clinicopathologic findings. *Radiology*, 2011, 260(1): 148-157.
5. 中国抗癌协会肝癌专业委员会，中华医学会肝病学会肝癌学组，中国抗癌协会病理专业委员会等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版). *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(5): 321-327.
6. ALOIA T, TIMOTHY MP, TAOULI B, et al. Intrahepatic bile ducts. In: Mahul BA ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017. New York. Springer. 295-302.
7. KRASINSKAS A, PAWLIK TM, MINO-KENUDSON M, et al. Distal bile duct. In: Mahul BA ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017. New York. Springer. 317-325.
8. MAVROS MN, ECONOMOPOULOS KP, ALEXIOU VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*, 2014, 149(6): 565-574.
9. ARAI Y, TOTOKI Y, HOSODA F, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1427-1434.
10. GOYAL L, GOVINDAN A, SHETH RA, et al. Prognosis and clinicopathologic features of patients with advanced stage isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant and IDH wild-type intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncologist*, 2015, 20(9): 1019-1027.
11. WANG P, DONG Q, ZHANG C, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene*, 2013, 32(25): 3091-3100.

2. 胆道恶性肿瘤的分期

本指南中对于BTC的分期采用UICC/AJCC TNM分期系统(2017年第八版)。

2.1 胆囊癌的 TNM 分期

0期	Tis	原位癌
I 期	Ia	肿瘤侵犯固有层
	Ib	肿瘤侵犯肌层
II期	IIa	①腹膜侧肿瘤 ②侵及肌周结缔组织, 但没有超出浆膜
	IIb	①肝侧肿瘤 ②侵及肌周结缔组织, 但没有延伸至肝
III期	IIIa	穿透浆膜(内脏腹膜)和/或直接侵犯肝脏和/或其他邻近器官或结构, 如胃、十二指肠、结肠、胰腺、网膜或肝外胆管
	IIIb	①Ia~IIIa ②转移到一个到三个区域淋巴结
IV期	IVa	①肿瘤侵犯门静脉或肝动脉, 或侵犯两个或多个肝外器官或结构 ②没有区域淋巴结转移或转移到一个到三个区域淋巴结
	IVb	①任何T ②淋巴结转移到四个或更多的区域淋巴结 ③无远处转移 或①任何T②任何N③有远处转移

2.2 肝内胆管癌的 TNM 分期

0期	Tis	原位癌
I 期	Ia	无血管浸润的孤立肿瘤≤5cm
	Ib	无血管浸润的孤立肿瘤>5cm
II期	IIa	孤立的肿瘤有肝内血管侵犯 或没有血管侵犯的多发肿瘤
III期	IIIa	肿瘤穿透脏腹膜
	IIIb	①肿瘤直接侵犯肝外结构 或①任何T②有区域淋巴结转移
IV期	IV	①任何T②任何N③有远处转移

2.3 肝门部胆管癌的 TNM 分期

0期	Tis	原位癌
I 期	I	肿瘤局限于胆管, 并向上延伸至肌层或纤维组织
II期	T2a	①肿瘤侵犯胆管外壁至周围脂肪组织, 或肿瘤侵犯邻近肝实质 ②肿瘤侵犯胆管壁外脂肪组织
	T2b	①肿瘤侵犯胆管外壁至周围脂肪组织, 或肿瘤侵犯邻近肝实质 ②肿瘤侵犯邻近肝实质
III期	IIIa	肿瘤侵犯门静脉或肝动脉的单侧分支
	IIIb	肿瘤侵犯门静脉主干或双侧分支或肝总动脉;或单侧二级胆道自

		由基双侧对侧门静脉或肝动脉受累
	IIIc	①任何T ②1 ~ 3个阳性淋巴结，主要累及胆囊管、胆总管、肝动脉、胰十二指肠后、门静脉淋巴结
IV期	IVa	①任何T ②≥4个淋巴结转移 ③无远处转移
	IVb	①任何T ②任何N ③有远处转移

2.4 胆管远端癌的 TNM 分期

0期	Tis	原位癌
I 期	I	肿瘤侵入胆管壁深度小于5mm
II期	T2a	①肿瘤侵入胆管壁深度小于5mm ②1-3个区域淋巴结转移或肿瘤侵入胆管壁的5-12mm
	T2b	①肿瘤侵入胆管壁的5-12mm ②1-3个区域淋巴结转移 或①肿瘤侵入胆管壁及深度大于12mm 或①肿瘤侵入胆管壁及深度大于12mm②1-3个区域淋巴结转移
III期	IIIa	①肿瘤侵犯临近器官，包括胆囊、胰腺、十二指肠或其它邻近器官，但没有累及腹腔干或肠系膜上动脉 ②≥4个区域淋巴结转移
	IIIb	①肿瘤侵犯腹腔干、肠系膜上动脉和/或常见的肝动脉 ②和/或1-3个区域淋巴结转移 ③和/或≥4个区域淋巴结转移
IV期	IV	①任何T ②任何N ③有远处转移

3. 胆道恶性肿瘤的 MDT 模式

MDT项目	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
MDT学科的构成	肝胆外科(普外科) 肿瘤内科 影像科 病理科 放疗科 肝病科(感染科)	超声科(特诊科) 消化内科 病理科 介入科	其他相关学科(营养科、心理科、内分泌科)
MDT成员要求	高年资主治医师及以上	副主任医师及以上	
MDT讨论内容	偶然发现胆囊癌; Ib~IIIa的新辅助化疗使肿瘤降期; 出现黄疸的处置; 复杂胆道感染的处置	分期腹腔镜; 胆道引流的决定	主诊医师认为需要MDT者(如诊治有困难或争议); 推荐进入临床研究者
MDT日常活动	固定学科、固定专家、固定时间(建议每1-2周一次); 固定场所; 固定设备(投影仪、信息系统)	根据具体情况设置	

4. 胆道恶性肿瘤的外科治疗

4.1 胆囊癌的外科治疗

内容	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
手术范围	Tis和Ia期行单纯胆囊切除术 ^a	进展期胆囊癌切除范围除了胆囊还包括周围肝组织 ^b	术前或术中确诊进展期胆囊癌，建议行开放胆囊癌根治术 根治性手术需要有经验的肝胆外科医师完成
淋巴结清扫 ^c	淋巴结清扫个数大于6个 16组淋巴结阳性不建议手术	淋巴结清扫范围肝十二指肠韧带12组、肝动脉8组和胰头周围13组	
肝外胆管处理		胆囊管癌或胆囊管切缘阳性，可联合肝外胆管切除 ^d	
联合脏器切除			远处转移的T4期胆囊癌侵犯周围器官者，可以行联合脏器切除 ^e
意外胆囊癌 ^f	术中胆囊可疑病灶和淋巴结应送冰冻切片，根据冰冻结果进行分期决定手术范围	术后病理Tis或T1a期随访；T1b期以上者，依据分期确定胆囊癌根治范围	

【注释】

- 根治性R₀切除是治愈原发性胆囊癌的唯一方法，手术需要经验丰富的肝胆外科医师完成。
- T_{is}和T_{1a}的胆囊癌行单纯胆囊切除即可，T_{1b}期以上的胆囊癌根治术手术范围包括胆囊及胆囊床周围2cm的肝实质；T₂期和T₃N₀期肝切除范围S4b+S5；对于肿瘤浸润肝实质超过2cm、位于胆囊颈部、侵犯胆囊三角或合并肝十二指肠韧带淋巴结转移者

(T₃N₁), 需行右半肝或右三叶肝切除术; 无远处转移的T₄期胆囊癌病人可行包括右半肝或右三叶肝切除的联合脏器切除。肝脏切缘要保证阴性。

- c. 第16组淋巴结术中活检, 若阳性不建议手术。胆囊癌淋巴结的清扫个数至少6个以上。
- d. 为了术中胆管切缘保证阴性, 胆囊管癌或胆囊颈部癌R₀切除必要时加肝外胆管切除, 行肝门胆管空肠吻合术。
- e. 门静脉受累是胆囊癌R₀切除的唯一障碍, 可以考虑联合门静脉切除重建, 但是仍有争议。
- f. 对于术中发现的意外胆囊癌, 术中行胆囊冰冻切片和可疑淋巴结冰冻切片检查, 根据冰冻结果确定TNM分期, 再根据分期确定手术范围。

参考文献

1. DUFFY A, CAPANU M, ABOU-ALFA GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol*, 2008, 98(7):485-489.
2. WAKAI T, SHIRAI Y, YOKOYAMA N, et al. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg*, 2001, 88:675-678.
3. MIYAZAKI M, SHIMIZU H, OHTSUKA M, et al. Hepatic S4a+S5 and bile duct resection for gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19:225-229.
4. HORIGUCHI A, MIYAKAWA S, ISHIHARA S, et al. Gallbladder bed resection or hepatectomy of segments 4a and 5 for pT2 gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(5):518-524.
5. GOETZE TO, PAOLUCCI V. The prognostic impact of positive lymph nodes in stages T1 to T3 incidental gallbladder carcinoma: results of the German registry. *Surg Endosc*, 2012, 26(5):1382-1389 .
6. SHIRAI Y, WAKAI T, SAKATA J, et al. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extent, technical details, and patient outcomes. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(22):2775-2783.
7. NEGI SS, SINGH A, CHAUDHARY A. Lymph nodal involvement as prognostic factor in gallbladder cancer: location, count or ratio? *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(6):1017-1025.
8. BIRNBAUM DJ, VIGANÒ L, RUSSOLILLO N, et al. Lymph node metastases in patients undergoing surgery for a gallbladder cancer. Extension of the lymph node dissection and prognostic value of the lymph node ratio. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3):811-818.
9. SASAKI K, MATSUDA M, HASHIMOTO M, et al. Early cystic duct carcinoma of new classification. *Int J Surg Case Rep*, 2011, 2(8):246-249.
10. NISHIO H, EBATA T, YOKOYAMA Y, et al. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection. *Ann Surg*, 2011, 253:953-960.
11. FUKS D, REGIMBEAU JM, LE TREUT YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg*, 2011, 35 (8):1887-1897.
12. EBATA T, YOKOYAMA Y, IGAMI T, et al. Review of hepato-pancreato-duodenectomy for biliary cancer: an extended radical approach of Japanese origin. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(8):550-555.
13. MIWA S, KOBAYASHI A, AKAHANE Y, et al. Is major hepatectomy with pancreato-duodenectomy justified for advanced biliary malignancy? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007, 14:136-141.
14. MAKER AV, BUTTE JM, OXENBERG J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol*, 2012,19:409-417.

4.2 肝内胆管癌的外科治疗

内容	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
手术指征 ^a	排除肝内及远处转移，可切除的病灶建议手术切除		
淋巴结清扫 ^b	检出淋巴结数目不得少于6枚	常规行8、12和13组淋巴结清扫	
复发再手术 ^c		肝内复发的肝内胆管细胞癌残肝体积大于40%，建议二次手术切除	
肝移植 ^d		肿瘤<2cm合并肝硬化的肝内胆管癌肝移植治疗效果佳	

【注释】

- 肝脏的多灶性病变、远处淋巴结转移及远处转移是肝内胆管癌病人的手术相对禁忌。对于术前不能明确分期者可术中腹腔镜探查。
- 左肝内胆管癌淋巴结转移途径主要向左膈下、肝蒂和肝胃韧带、胃左和腹腔干淋巴结，右侧淋巴向肝蒂和胰十二指肠周围淋巴结转移，清扫主要是12、8和13组淋巴结。检出淋巴结数目建议不少于6枚。
- 肝内胆管癌复发如果可切除且残余肝体积40%以上，建议二次手术切除。
- 对于一些极早期合并肝硬化的肝内胆管癌病人，肝移植治疗疗效佳。

参考文献

- JOSEPH S, CONNOR S, GARDEN OJ. Staging laparoscopy for cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*, 2008, 10:116-119.
- KONSTADOU LAKIS MM, ROAYAIE S, Gomatos IP, et al. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery*, 2008, 143:366-374.
- ENDO I, GONEN M, YOPP A. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Rising frequency, improved survival and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*, 2008, 248:84-96.
- DE JONG MC, NATHAN H, SOTIROPOULOS GC. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol*, 2011, 29:3140-3145.
- LANG H, SOTIROPOULOS GC, SGOURAKIS G, et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg*, 2009, 208:218-228.
- MURAKAMI Y, UEMURA K, SUDO T, et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18:651-658.
- RIBERO D, PINNA AD, GUGLIELMI A, et al. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 434 patients. *Arch Surg*, 2012, 147:1107-1113.

8. CARPIZO DR, D'ANGELICA M. Management and extent of resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 2009, 18:289-305.
9. FARGES O, FUKS D, BOLESZAWSKI E, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. *Ann Surg*, 2011, 254:824-830.
10. OHTSUKA M, ITO H, KIMURA F, et al. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg*, 2002, 89:1525-1531.
11. SPOLVERATO G, KIM Y, ALEXANDRESCU S, et al. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23:235-243.
12. PETROWSKY H, HONG JC. Current surgical management of hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: The role of resection and orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 2009, 41:4023-4035.
13. HU XX, YAN LN. Retrospective analysis of prognostic factors after liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma in China: A single-center experience. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58:1255-1259.
14. SAPISOCHIN G, FACCIUTO M, RUBBIA-BRANDT L, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology*, 2016; 64:1178-1188.

4.3 肝门部胆管癌的外科治疗

内容	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
术前评估 ^a	术前联合CT、MRI、MRCP进行分型和可切除性评估	应用三维可视化解析门静脉、肝动脉和肝静脉的变异和侵犯与否，制定手术方案	
手术指征 ^b	术中胆管切缘常规冰冻检查是否阴性； 手术范围依据部位确定	大范围肝切除合并肝外胆管切除可提高R0切除率 ^[8] (证据等级1A)	
淋巴结清扫 ^c	检出淋巴结数目不得少于6枚	常规行8、12和13组淋巴结清扫	
血管侵犯 ^f		门静脉和肝动脉局部侵犯建议切除重建	
门静脉栓塞(PVE) ^e		FLR小于40%的患者术前建议PVE	
术前减黄 ^d			总胆红素>200 μmol/L的大范围肝切除需要术前减黄
肝移植 ^g		不能切除且没有远处转移的肝门胆管癌可考虑行肝移植	

【注释】

- a. 依据肿瘤分型选择合适的手术方式：**Bismuth I型**、肿瘤未侵犯尾状叶胆管开口的**II型**病人可行围肝门部胆管肿瘤切除；位于肝管分叉部的**Bismuth II型**患者需联合肝脏S4b段切除或左、右半肝切除；**IIIa型**建议行右半肝切除，**IIIb型**建议行左半肝切除；**IV型**建议行肝中叶切除或扩大左、右半肝切除，同时全尾状叶切除^[10](证据等级2A)。
- b. 胆管近端、远端切缘术中需送冰冻证实阴性。胆道重建方式采用管-空肠Roux-en-Y吻合。

- c. 腹主动脉旁淋巴结阳性没有手术指征。淋巴结清扫范围包括：肝十二指肠韧带内淋巴结第12组、胰头后方淋巴结第13组、肝总动脉旁淋巴结第8组。
- d. 目前减黄有争议，但合并胆管炎、长时间的胆道梗阻、血清总胆红素 $>200\mu\text{mol/L}$ 、需要做大范围肝切除主张胆道引流，引流方式依据病人的实际情况选择PTCD或者ERCP，黄疸降至 $50\mu\text{mol/L}$ 以下。
- e. 半肝以上切除需要对残余肝体积进行评估，当剩余肝体积小于30%-40%时，可行患侧的门静脉栓塞(PVE)，对侧体积增大后手术。
- f. 术中门静脉或肝动脉的切除重建能达到R₀切除者，手术可考虑联合切除重建。
- g. 肝移植能提高肝门部胆管癌病人的总体生存率，如果肿瘤相对局限、没有远处淋巴结转移和远处转移，病人条件允许可考虑行肝移植。

参考文献

1. NISHIO H, NAGINO M, NIMURA Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)*, 2005, 7:259-262.
2. CHO MS, KIM SH, PARK SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(9): 1672-1679.
3. MATSUO K, ROCHA FG, ITO K, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *J Am Coll Surg*, 2012, 215:343-355.
4. NUZZO G, GIULIANTE F, ARDITO F, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg*, 2012, 147(1): 26-34.
5. CANNON RM, BROCK G, BUELL JF. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(2): 142-149.
6. SCHIFFMAN SC, REUTER NP, MCMASTERS KM, et al. Overall survival peri-hilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy. *J Surg Oncol*, 2012, 105(1): 91-96.
7. ROCHA FG, MATSUO K, BLUMGART LH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4): 490-496.
8. DE JONG MC, MARQUES H, CLARY BM, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer*, 2012, 118(19): 4737-4747.
9. JARNAGIN WR, FONG Y, DEMATTEO RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*, 2001, 234:507-517.
10. CHENG QB, YI B, WANG JH, et al. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(12): 1197-1203.
11. KOW AW, WOOK CD, SONG SC, et al. Role of caudate lobectomy in type III A and III B hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution. *World J Surg*, 2012, 36(5): 1112-1121.
12. LEE SG, SONG GW, HWANG S, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4): 476-489.
13. SAKATA J, SHIRAI Y, WAKAI T, et al. Catheter tract implantation metastases associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(44): 7024-7027.
14. LAURENT A, TAYAR C, CHERQUI D. Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage (Con). *HPB (Oxford)*, 2008, 10(2): 126-129.
15. ARE C, IACOVITTI S, PRETE F, et al. Feasibility of laparoscopic portal vein ligation prior to major hepatectomy. *HPB (Oxford)*, 2008, 10(4): 229-233.

16. KENNEDY TJ, YOPP A, QIN Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of live remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*, 2009, 11:445-451
17. NIMURA Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*, 2008, 10:130-133.

4.4 远端胆管癌的外科治疗

内容	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
影像学评估 ^a	MDCT和MRCP术前分期和评估有无血管侵犯 对胆管下端良恶性不明超声内镜引导下组织穿刺活检		PET-CT在临床可疑时排除有无转移
手术指征	R ₀ 切除要求胆管近端切缘阴性	根治性手术主要行胰十二指肠切除 ^b	
淋巴结清扫 ^c	腹主动脉旁淋巴结转移不建议手术； 检出淋巴结数至少12枚	淋巴结清扫包括肝十二指肠韧带、肝总动脉周围、胰头部周围及肠系膜上动脉右侧淋巴结	
血管侵犯		当门静脉受累是R ₀ 切除的唯一障碍，可联合行受侵的门静脉/肠系膜上静脉切除重建	肠系膜上动脉受侵是手术相对禁忌证
术前减黄			减黄指数大于380μmol/L可考虑术前减黄 ^d ； 减黄选择PTCD或ERCP术根据所在医疗中心自行决定 ^e

【注释】

- 术前需要进行初步评估，排除远处转移和可切除性，术中对于胆管切缘、胰管切缘需进行术中冰冻检查，确认切缘未见肿瘤累及。
- 手术通常需要胰十二指肠切除术。
- 淋巴结清扫范围包括肝十二指肠韧带内淋巴结、胰十二指肠前方和后方的淋巴结，以及肠系膜上动脉右侧淋巴结。为了准确判断N分期，建议最少检出淋巴结数目为12枚。

- d. 目前术前减黄仍存在争议，总胆红素大于380 $\mu\text{mol/L}$ 建议行术前减黄，减黄时间以使肝功能显著改善或基本恢复正常为宜。
- e. 对于出现黄疸的无法切除患者应当胆汁引流，建议优先使用ERBD(金属支架或者塑料支架)内引流，若ERBD失败可行PTCD外引流。无条件微创治疗可行姑息性胆肠内引流术。

参考文献

1. TRAN KT, SMEENK HG, VAN EIJCK CH, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg*, 2004, 240(5):738-745.
2. CHEN S, CHEN JZ, ZHAN Q, et al. Robot-assisted laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: a prospective, matched, mid-term follow-up study. *Surg Endosc*, 2015, 29(12):3698-711.
3. BLECHACZ B, GORES GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology*, 2008, 48:308-321.
4. MASSELLI G, MANFREDI R, VECCHIOLI A, et al. MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *Eur Radiol*, 2008, 18:2213-2221.
5. LEE SW, KIM HJ, PARK JH, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol*, 2010, 45:560-566.
6. DUIGNAN S, MAGUIRE D, RAVICHAND CS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma: a single-centre national experience. *HPB (Oxford)*, 2014, 16:91-98.
7. HONG JC, JONES CM, DUFFY JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg*, 2011, 146:683-689.
8. BECKER NS, RODRIGUEZ JA, BARSHES NR, et al. Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12:117-122.
9. ABDULLAH S, GUPTA T, JAAFAR KA, et al. Ampullary carcinoma: effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(23): 2908-2912.
10. VAN DER GAAG NA, DE CASTRO SM, RAUWS EA, et al. preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing obstructive jaundice: drainage vs (direct) operation (DROP-trial). *BMC Surg*, 2007, 7(3):1-9.

5. 胆道恶性肿瘤的放射治疗

放射治疗分类	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
术后辅助放疗 ^a	鼓励参加临床研究	对于肝内及肝外BTC，对术后切缘阳性(R1/2)或N ⁺ 者推荐进行术后辅助放疗(证据等级2A)	对于肝外BTC，术后分期pT3/4可行术后辅助放疗(证据等级2B)
新辅助放疗 ^b	鼓励参加临床研究	鼓励参加临床研究	对肝内BTC在如下情况考虑行新辅助放疗①肝内病灶长径≤6cm；②肝内病灶及淋巴结转移在手术切除范围内；③无肝内及肝外播散转移(证据等级3)。 对于肝外BTC，临床分期在T3以上或者N ⁺ 的局部进展期病灶可考虑行术前新辅助放疗(证据等级2B)。
姑息性放疗 ^c	鼓励参加临床研究	对于BTC存在广泛淋巴结转移，放疗靶区范围较大者，优先考虑常规剂量放疗联合同步化疗(证据等级2A)	对于局限的肝内胆管癌，优先考虑SBRT治疗(证据等级2B)； 而肝外胆管及胆囊癌尽管存在淋巴结转移，但病变较局限者，或仅针对局限病灶行减症放疗，同样可考虑SBRT治疗，但需严格考量放疗剂量及正常组织的耐受性(证据等级3)。

【注释】

a. 可切除进展期胆管癌的术后辅助放疗

基于部分回顾性研究和前瞻性II期临床研究SWOG S0809结果，对于可手术切除的进展期胆管癌术后采取吉西他滨联合卡培他滨的辅助化疗，以及卡培他滨为基础的同步放化疗，已显示出局控及生存的获益^[1-4]。

- (1) 放疗剂量：瘤床及淋巴引流区放疗剂量为45-50.4 Gy，单次剂量1.8-2.0Gy，R1切除则瘤床区和切缘再增量至54-59.4 Gy，R2切除可补量至66-70Gy，但需考虑正常器官的受量；如果采用IMRT技术，可在放射治疗中予瘤床同步补量52.5Gy/25F，R1切除则剂量可达到55 Gy /25F^[1,3]。
- (2) 放射靶区的确定：术后放疗靶区需包括原发肿瘤瘤床，对肝门区肿瘤尚需包括肝脏切缘，吻合口以及区域淋巴结。基于原发肿瘤部位将对应不同区域淋巴引流

区，如对于肝内及肝门胆管癌，淋巴引流区包括肝十二指肠淋巴结、肝门淋巴结、腹腔干、上腹主动脉旁淋巴结、胰头后方淋巴结，并需考虑胃左动脉及胃小弯侧淋巴引流区^[5,6]；对远端胆管癌，淋巴引流区包括肝门淋巴结、肝十二指肠、胰头后淋巴结、肠系膜淋巴结以及腹主动脉旁引流区^[5,6]。计划靶区是基于体内脏器移动及摆位误差，于临床靶区外放5-10mm 范围^[1]。

- (3) 放疗开始时间：目前对于术后应该开始行放射治疗的最佳时间尚无定论，基于现有回顾性研究以及前瞻性 II 期临床研究 SWOG S0809 结果，建议术后同步放化疗可在术后 8 周开始，而如果与术后辅助化疗联合，可先行术后辅助化疗2-4 周期后行同步放化疗^[1,7]。
- (4) 同步化疗方案：主体推荐为氟尿嘧啶类 (5-FU 持续静脉滴注，或卡培他滨)，而吉西他滨同步放化疗仅见于小样本或回顾性研究，尚未被广泛接受^[2]。

b. 进展期胆管癌术前新辅助放疗

- (1) 对于肝外 BTC，术前新辅助放化疗的临床使用价值尚有待考量。现有部分研究显示，对潜在可切除的肝外BTC行术前新辅助放化疗可以达到降期，提高R0切除率，延长生存的作用^[8-12]。放疗靶区建议参考治疗前影像学，确定可视的肿瘤区域 (原发及转移淋巴结等)，可适当外扩包括高危的淋巴结引流区。术前放疗剂量可考虑DT 40-45Gy，单次 1.8-2.0Gy。同步化疗的方案首选推荐以氟尿嘧啶类 (5-FU 持续输注或含卡培他滨方案) 为主^[8,9]，吉西他滨同样可考虑与放疗同步应用，但要注意防止骨髓抑制^[10,11]。
- (2) 肝内胆管癌新辅助放疗的作用及意义仍存在一定的争议性，目前研究多来自小样本回顾性研究^[12,13]。新辅助放疗模式可参考肝外新辅助治疗方案，也可采用SBRT 技术，参考剂量模式为 40Gy/5F^[2]。

c. 不可手术切除及转移性胆管癌的姑息放疗

对于不能切除的局部晚期 BTC，如体能状态良好，无阻塞性黄疸，常规剂量放疗联合同步化疗，相较于单纯化疗或放疗已显示出在缓解症状和延长生存上的优势^[14-16]，因此是目前被广泛接受的姑息性放疗方式。除此以外，现有的临床数据已显示大分割放疗方式如 SBRT，已给肝内胆管癌以及病变局限的肝外及胆囊癌带来明显局控及生存的获益^[17-18]，而其他放疗方式如质子治疗等，尚缺乏充足的临床研究数据支持^[19]。

- (1) 放疗方式、靶区及剂量：基于影像学结果，如增强 CT、MRI 等确定治疗靶区。放疗靶区包括原发肿瘤区、转移淋巴结及可适当外扩包括高危区域淋巴结。放疗剂量在肿瘤区域及淋巴引流区为 45-50.4Gy，单次 1.8-2.0Gy，依据患者耐受情况，可将肿瘤区域增量至 60Gy 或更高剂量，治疗中需考虑危及器官受量^[20]。对于高剂量少分割放射治疗如 SBRT，推荐仅照射原发肿瘤和转移淋巴结，不建议包括高危淋巴结引流区。目前对 SBRT 尚无统一剂量模式作为标准推荐，可参考的剂量分割为 30-50Gy/3-5F，单次分割剂量与分割次数的确定有赖于靶区与危及器官的距离及危及器官受量^[2]。
- (2) 化疗方案：与放疗同步的化疗方案可采用吉西他滨或氟尿嘧啶类(5-FU 持续静脉滴注，或卡培他滨)，联合化疗方案可采用吉西他滨或氟尿嘧啶类为基础的方案^[2]。

参考文献

1. 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 Clin Oncol*, 2015, 33(24): 2617-2622.
2. SAHAI P, KUMAR S. External radiotherapy and brachytherapy in the management of extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: available evidence. *Br J Radiol*, 2017, 90(1076):20170061.
3. WILLIAMS TM, MAJITHIA L, WANG SJ, et al. Defining the role of adjuvant therapy: cholangiocarcinoma and gallbladder cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2014, 24(2):94-104.
4. WEBER SM, RIBERO D, O'REILLY EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8):669-680.
5. SOCHA J, MICHALAK M, WOŁAKIEWICZ G, et al. Nodal areas of potential geographic error in adjuvant radiotherapy for biliary tract cancer. *Radiother Oncol*, 2017, 125(2):365-373.
6. MARINELLI I, GUIDO A, FUCCIO L, et al. Clinical Target Volume in Biliary Carcinoma: A Systematic Review of Pathological Studies. *Anticancer Res*, 2017, 37(3):955-961.
7. LIM KH, OH DY, CHIE EK, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation therapy (CCRT) alone versus CCRT followed by adjuvant chemotherapy: which is better in patients with radically resected extrahepatic biliary tract cancer?: a non-randomized, single center study. *BMC Cancer*, 2009, 27; 9:345.
8. MCMASTERS KM, TUTTLE TM, LEACH SD, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg*, 1997, 174(6):605-608.
9. NELSON JW, GHAFoori AP, WILLETT CG, et al. Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(1):148-153.
10. KATAYOSE Y, NAKAGAWA K, MORIKAWA T, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine for cholangiocarcinoma -three-years results after phase I study and interim analysis of phase II study. *Eur J Cancer*, 2011, 47:S448-S449.
11. KOBAYASHI S, TOMOKUNI A, GOTOH K, et al. Evaluation of the safety and pathological effects of neoadjuvant full-dose gemcitabine combination radiation therapy in patients with biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(6):1191-1198.
12. RANA A, HONG JC. Orthotopic liver transplantation in combination with neoadjuvant therapy: a new paradigm in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28(3):258-265.
13. JUNG JH, LEE HJ, LEE HS, et al. Benefit of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(18): 3301-3308.
14. AUTORINO R, MATTIUCCI GC, ARDITO F, et al. Radiochemotherapy with gemcitabine in unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: long-term results of a phase II study. *Anticancer Res*, 2016, 36(2):737-740.
15. LEE KJ, YI SW, CHA J, et al. A pilot study of concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(4):841-846.
16. JACKSON MW, AMINI A, JONES BL, et al. Treatment selection and survival outcomes with and without radiation for unresectable, localized intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer J*, 2016, 22(4):237-242.
17. GKIKA E, HALLAUER L, KIRSTE S, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):781.
18. BRUNNER TB, BLANCK O, LEWITZKI V, et al. Stereotactic body radiotherapy dose and its impact on local control and overall survival of patients for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol*, 2019, 132:42-47.
19. HONG TS, WO JY, YEAP BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5):460-468.
20. BRUNNER TB, SEUFFERLEIN T. Radiation therapy in cholangiocellular carcinomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(4):593-602.

6. 胆道恶性肿瘤的系统治疗

6.1 胆道恶性肿瘤的新辅助治疗

内容	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
新辅助化疗	参加临床试验 ^a	吉西他滨+顺铂+白蛋白紫杉醇(2A类) ^{b[1]} 5-氟尿嘧啶+奥沙利铂(2A类) 卡培他滨+奥沙利铂(2A类) 吉西他滨+卡培他滨(2A类) 吉西他滨+顺铂(2A类) 5-氟尿嘧啶+顺铂(2B类) 卡培他滨+顺铂(2B类) 吉西他滨+奥沙利铂(2B类)	

【注释】

- a. 目前缺乏随机对照的3期临床试验证明胆道恶性肿瘤的新辅助化疗的获益。推荐适当的患者参加临床试验。
- b. 对于体能状况良好的患者，可以考虑3药联合的强烈化疗。一项针对不可切除患者的2期临床研究显示，吉西他滨+白蛋白紫杉醇+顺铂联合方案有效率高达45%，PFS达11.8月，OS达19.2个月^[1]。

参考文献

1. SHROFF RT, JAVLE MM, XIAO L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. JAMA Oncol, 2019, 5:824-830.

6.2 胆道恶性肿瘤的术后辅助治疗

内容	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
辅助治疗	卡培他滨 (证据等级 1A) ^{a[1]} 或参加临床试验	吉西他滨或 5-FU 为基础的方案 ^{b[2-7]} , 包括: 吉西他滨+顺铂(证据等级 2A) 吉西他滨+卡培他滨(证据等级 2A) 卡培他滨+奥沙利铂(证据等级 2A) 5-氟尿嘧啶+奥沙利铂(证据等级 2A) 吉西他滨单药(仅限肝内胆管癌及胆囊癌)(证据等级 2A) 5-氟尿嘧啶单药(证据等级 2A)	5-氟尿嘧啶+顺铂 (证据等级 3) 卡培他滨+顺铂 (证据等级 3)

【注释】

- 根据 BILCAP 研究，入组标准为接受了根治性切除术的肝内外胆管癌及肌层浸润性胆囊癌的患者，术后随机分配至接受口服卡培他滨组（第 1-14 天，每日 2 次，1250 mg/m²，21 天为 1 周期，共 8 个周期）和观察组。在意向治疗分析中，卡培他滨组和观察组的中位生存期分别为 51.1 个月和 36.4 个月，*P*=0.097，无统计学差异，未达到本研究的主要终点。但在符合方案分析中，卡培他滨组和观察组的中位生存期分别为 53 个月和 36 个月，*P*=0.028，达到统计学差异，故作推荐。
- 包括吉西他滨联合顺铂、吉西他滨联合卡培他滨、5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂，以及卡培他滨联合奥沙利铂等方案，亦可考虑吉西他滨或 5-氟尿嘧啶单药治疗，可根据各医疗中心的使用经验及患者的具体情况选用。但基于 III 期随机对照 PRODIGE-12 研究结果，吉西他滨联合奥沙利铂方案辅助化疗并不能提高胆管癌患者术后的 RFS 和 OS，故不推荐该方案用于胆管癌术后的辅助治疗。另一项日本 III 期研究表明肝外胆管癌术后采用吉西他滨单药辅助化疗并不能带来生存获益，故不推荐该方案用于肝外胆管癌术后的辅助治疗。

参考文献

- 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. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5):663-673.
- EDELIN J, BENABDELGHANI M, BERTAUT A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8):658-667.
- EBATA T, HIRANO S, KONISHI M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg*, 2018, 105(3):192-202.
- HORGAN AM, AMIR E, WALTER T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1934-1940.
- TRAN CAO HS, ZHANG Q, SADA YH, et al. The role of surgery and adjuvant therapy in lymph node-positive cancers of the gallbladder and intrahepatic bile ducts. *Cancer*, 2018, 124(1):74-83.
- MA N, CHENG H, QIN B, et al. Adjuvant therapy in the treatment of gallbladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2015, 15:615.

7. LAMARCA A, PALMER DH, WASAN HS, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open - label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/ gemcitabine (CisGem) chemotherapy. J Clin Oncol, 2019, 37:15_suppl:4003-4003.

6.3 晚期胆道恶性肿瘤的一线治疗

分层	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
可耐受强烈化疗的患者 ^a	吉西他滨联合顺铂（1A类） ^[1] 吉西他滨联合替吉奥（1A类） ^[2] 卡培他滨+奥沙利铂（1A类） ^[3]	吉西他滨+顺铂+白蛋白紫杉醇（2B类） ^{b[4]} 吉西他滨+顺铂+替吉奥（2B类） ^{b[5,6]} 吉西他滨+奥沙利铂（2A类） ^[7] 5-氟尿嘧啶+奥沙利铂（2A类） 5-氟尿嘧啶+顺铂（2A类） 卡培他滨+顺铂（2A类） 吉西他滨+卡培他滨（2A类） 吉西他滨或5-FU为基础的方案（2A类） 吉西他滨+白蛋白紫杉醇（仅限于胆管癌）（2A类） 卡瑞利珠单抗联合GEMOX（2B类） ^{d[11-12]}	NTRK 基因融合阳性肿瘤: ^c Entrectinib ^[8] Larotrectinib ^[9] MSI-H/dMMR 肿瘤 ^c Pembrolizumab ^[10] 纳武利尤单抗+吉西他滨+顺铂（2A类） ^d 参加临床试验 ^e
不能耐受强烈化疗的患者	吉西他滨单药（1B）	替吉奥/5-Fu/卡培他滨单药（2A类）	

【注释】

- 晚期一线化疗推荐3个标准治疗方案，分别是吉西他滨联合顺铂，吉西他滨联合奥沙利铂和卡培他滨联合奥沙利铂。证据分别来自3个随机对照3期临床试验。ABC-02研究结果，吉西他滨联合顺铂将晚期BTC病人的OS从8.1个月提高到11.7个月。III期JCOG1113/FUGA-BT研究表明吉西他滨联合替吉奥用于晚期BTC的一线治疗，其OS可达15.1个月，疗效不劣于吉西他滨联合顺铂方案（OS 13.4个月）可作为晚期BTC的一线治疗选择。Kim等人报告了卡培他滨联合奥沙利铂一线治疗胆道癌症的研究结果，总生存10.6个月，与对照组吉西他滨+奥沙利铂的10.4个月一致，也作为一线治疗推荐。
- 对于体能状况良好的患者，可以考虑3药联合的强烈化疗。一项2期临床研究显示，吉西他滨+白蛋白紫杉醇+顺铂联合方案有效率高达45%，PFS达11.8月，OS达19.2个月。一项来自日本的随机对照3期研究在2018年口头报告，吉西他滨+顺铂+替吉奥的联合方案，总生存13.5个月优于对照组吉西他滨联合顺铂的12.6个月（P=0.046）。
- 关于免疫与靶向治疗，两种NTRK抑制剂和PD-1单抗Pembrolizumab，其临床研究均为不分瘤种的早期试验，且均为一线之后的后线治疗，但由于临床数据获益良好，作为III级推荐。
- 化疗联合PD-1单抗作为一线治疗的两个方案，均来自2期临床研究。目前类似方案的全球多中心3期临床研究已经展开。

- e. 推荐符合精准用药条件的所有胆道肿瘤的患者参加临床研究，包括但不限于 FGFR2融合突变，IDH1/2突变，POLE/POLD突变，BRCA突变/BAP突变/ATM突变，BRAF突变等。

参考文献

1. VALLE JW, WASAN HS, PALMER DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med*, 2010, 362:1273-1281.
2. 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. *Ann Oncol*, 2019, 30:1950-1958.
3. 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. *Ann Oncol*, 2019, 30:788-795.
4. SHROFF RT, JAVLE MM, XIAO L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*, 2019, 5:824-830.
5. KANAI M, HATANO E, KOBAYASHI S, et al. A multi-institution phase II study of gemcitabine/cisplatin/S-1 (GCS) combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (KHBO 1002). *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75:293-300.
6. DAISUKE SAKAI. 6150 - Randomized phase III study of Gemcitabine, Cisplatin plus S-1 (GCS) versus Gemcitabine, Cisplatin (GC) for Advanced Biliary Tract Cancer (KHBO1401-MITSUBA). ESMO Congress 2018.
7. FITENI F, NGUYEN T, VERNEREY D, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer Med* 2014, 3:1502-1511.
8. DEMETRI GD, PAZ-ARES LG, FARAGO AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRKfusion-positive (NTRK-fp) tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. ESMO Congress 2018.
9. DRILON A, LAETSCH TW, KUMMAR S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*, 2018, 22;378(8):731-739.
10. LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017, 357:409-413.
11. 秦叔逵 等. 卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 或 GEMOX 一线治疗晚期肝或胆道癌的 II 期研究. 2019 ASCO annual meeting abstract 4031.
12. 東永前 等. 卡瑞利珠单抗联合 GEMOX 一线治疗胆道癌单臂探索性研究-研究设计. 2019 ASCO annual meeting abstract 4092.

6.4 晚期胆道恶性肿瘤的二线治疗

分层	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
PS≤1	mFOLFOX (证据等级 1A) ^{a[1]} 或参加临床试验	伊立替康+卡培他滨(证据等级 2A) ^{b [2]} FOLFIRI(证据等级 2B) ^[3] 其他既往未使用过的一线推荐治疗方案(证据等级 2B) 瑞戈非尼(证据等级 2B) ^{c [4]}	帕博利珠单抗(仅 MSI-H/dMMR 肿瘤) ^{d [5]} (证据等级 2A) 纳武利尤单抗 ^[6]
PS>2	最佳支持治疗		

【注释】

- ABC-06研究入组了一线吉西他滨联合顺铂化疗进展后的晚期胆管癌患者，随机分配至接受积极症状控制（ASC）+mFOLFOX（奥沙利铂+5-FU）组或单纯ASC组。研究结果表明，ASC+mFOLFOX组的中位OS为6.2个月，单纯ACS组的中位OS为5.3个月，ASC+mFOLFOX组带来了有临床意义的OS改善，故推荐ASC+mFOLFOX方案作为晚期胆管癌的二线治疗方案。
- 其他可供选择的化疗方案包括伊立替康联合卡培他滨，伊立替康联合5-氟尿嘧啶，以及其他一线治疗指南推荐的方案，可根据患者既往治疗经过，以及肝功能的情况，结合各医疗中心的使用经验选用。
- REACHIN研究入组了一线吉西他滨联合铂类方案化疗进展后的晚期胆管癌患者，随机分配至瑞戈非尼160 mg，每日一次，口服3周停1周或安慰剂组。研究结果表明，瑞戈非尼组的中位PFS为3.0个月，安慰剂组为1.5个月，具有统计学意义，但两组OS无明显差异，故作II级推荐。
- 目前免疫治疗在晚期胆系肿瘤二线治疗中缺乏高质量的循证医学证据，建议继续进行临床研究。

参考文献

- LAMARCA A, PALMER DH, WASAN HS, ET AL. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open - label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/ gemcitabine (CisGem) chemotherapy. J Clin Oncol 2019, 37:15_suppl, 4003-4003.
- ZHENG Y, TU X, ZHAO P, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. Br J Cancer 2018, 119(3):291-295.
- CAPARICA R, LENGELÉ A, BEKOLO W, et al. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. Autops Case Rep 2019, 9(2):e2019087.
- DEMOLS A, BORBATH I, VAN DEN EYNDE M, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: a randomized, double-blind, phase 2 trial - REACHIN. Ann Oncol 2020, S0923-7534(20):39839-2.
- LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017, 357(6349):409-413.
- KIM RD, KIM DW, ALESE OB, et al. A phase II study of nivolumab in patients with advanced refractory biliary tract cancers (BTC). J Clin Oncol 2019, 37:abstr 4097.

7.胆道恶性肿瘤的随访

内容	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
早期根治术后	两年以内每3个月随访1次； 2~5年期间6个月随访1次； 5年后随访时间可以延长至一年一次。	对于术CEA和CA19-9升高的患者，若实验室检查发现二者或单一指标升高，可以随时安排临床检查。	
	随访内容： 临床检查； 血液检测(血常规、血生化、肿瘤指标CEA、CA19-9)； 胸腹盆CT或胸部CT、腹部MR扫描。		
晚期或不可切除姑息性治疗随访	在接受全身或局部治疗期间，按评价疗效要求或根据并发症，8~12周随访一次。 CA19-9和CEA用于病情监测。		

8. 附录

8.1 肝功能 Child-Pugh 分级

临床生化指标	1分	2分	3分
肝性脑病（级）	无	1~2	3~4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素（ $\mu\text{mol/L}$ ）	<34	34~51	>51
白蛋白（g/L）	>35	28~35	<28
凝血酶原时间延长（秒）	<4	4~6	>6

*Child-Pugh 分级：A 级：5~6 分；B 级：7~9 分；C 级： ≥ 10 分

8.2 ECOG PS 评分标准

级别	体力状态
0	活动能力完全正常，与起病前活动能力无任何差异
1	能自由走动及从事轻体力活动，包括一般家务或办公室工作，但不能从事较重的体力活动
2	能自由走动及生活自理，但已丧失工作能力，日间不少于一半时间可以起床活动
3	生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅
4	卧床不起，生活不能自理
5	死亡

8.3 胆道恶性肿瘤的癌前病变术语汇总

中文名称	英文名称	ICD-O 编码
高级别胆管上皮内瘤变	Biliary intraepithelial neoplasia with high-grade dysplasia	8148/2
低级别胆管上皮内瘤变	Biliary intraepithelial neoplasia with low-grade dysplasia	8148/0
导管内乳头状肿瘤伴高级别上皮内瘤变	Intraductal papillary neoplasm with high-grade intraepithelial neoplasia	8503/2
导管内乳头状肿瘤伴低级别上皮内瘤变	Intraductal papillary neoplasm with low-grade intraepithelial neoplasia	8503/0
粘液性囊性肿瘤伴高级别上皮内瘤变	Mucinous cystic neoplasm with high-grade intraepithelial neoplasia	8470/2
粘液性囊性肿瘤伴低级别上皮内瘤变	Mucinous cystic neoplasm with low-grade intraepithelial neoplasia	8470/0

8.4 胆道恶性肿瘤主要的病理学类型汇总

中文名称	英文名称	ICD-O 编码
胆管癌	Cholangiocarcinoma	8160/3
胆囊癌	Gallbladder cancer	8148/0
腺癌	Adenocarcinoma	8140/3
细胆管癌（肝内）	Cholangiolocarcinoma CLC	8503/0
导管内（囊内）乳头状肿瘤伴有浸润性癌	Intraductal (Intracystic) papillary neoplasm with an associated invasive carcinoma	8503/3
透明细胞癌	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
粘液腺癌	Mucinous adenocarcinoma	8480/3

印戒细胞癌	Signet-ring cell carcinoma	8190/3
低粘附性癌	Poorly cohesive carcinoma	8490/3
鳞状细胞癌	Squamous cell carcinoma	8070/3
腺-鳞状细胞癌	Adenosquamous carcinoma	8560/3
未分化癌	Undifferentiated carcinoma	8020/3
神经内分泌癌	neuroendocrine carcinoma (NEC, G3)	8041/3
小细胞神经内分泌癌	Small cell neuroendocrine carcinoma (NEC, G3)	8041/3
大细胞神经内分泌癌	Large cell neuroendocrine carcinoma (NEC, G3)	8013/3
混合性腺-神经内分泌癌	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma	8244/3
混合型神经内分泌-非神经内分泌肿瘤	Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN)	8154/3