

中国肝细胞癌合并胆管癌栓诊治指南(2024版)

中国医师协会肝癌专业委员会

Guideline for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus in China(2024 edition) Chinese Association of Liver Cancer, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: CHENG Shu-qun, E-mail:chengshuqun@aliyun.com; CAI Jian-qiang, E-mail:caijianqiang188@sina.com; CHEN Min-shan, E-mail: cms64@163.com; YAN Mao-lin, E-mail: yanmaolin74@163.com

Keywords hepatocellular carcinoma; bile duct tumor thrombus; clinical classification; multidisciplinary treatment; evidence-based medicine; targeted and immunotherapy; guidelines

【关键词】 肝细胞癌;胆管癌栓;临床分型;多学科诊疗;循证医学;靶向及免疫治疗;指南

中图分类号:R6 **文献标志码:**A

肝细胞癌(以下简称肝癌)的发病率在全世界常见恶性肿瘤中位居第六位,也是2022年全球癌症死亡的第三大原因。2022年全球肝癌新发和死亡病例分别约为86.5万例和75.8万例^[1],我国分别约为36.8万例和31.7万例^[2]。临床上肝癌多侵犯血管形成血管癌栓,其亦可侵犯胆管形成胆管癌栓,其发生率为0.5%~12.9%^[3-6]。胆管癌栓可沿肝内胆管向肝门部胆管侵犯甚至到达胆总管,从而阻塞胆总管导致黄疸、胆道出血等,若不及时治疗,病人中位生存时间仅为1~3个月。

目前,国际上对肝癌合并胆管癌栓的诊断与治疗研究较少且未达成共识。无论是巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期及美国癌症联合委员会(AJCC)肝癌分期,还是我国《原发性肝癌诊疗指南》中均未详细阐述肝癌合并胆管癌栓的诊断及治疗策略。因此,中国医师协会肝癌专业委员会于2021年3月制订了《肝细胞癌合并胆管癌栓多学科诊治中国专家共识》,在临床上得到了广泛的应用和认可。近年来,随着肝癌合并胆管癌栓诊治的循证医学证据逐渐增

多,特别是靶向及免疫治疗的快速进展,胆管癌栓病人的预后得到进一步改善。为了适应肝癌合并胆管癌栓临床诊疗的发展变化,中国医师协会肝癌专业委员会启动了《中国肝细胞癌合并胆管癌栓诊治指南(2024版)》的编写工作,旨在为我国肝癌合并胆管癌栓病人的规范化诊疗提供最新的指导性建议。

本指南中,循证医学证据等级参照证据评价与推荐意见分级、制定和评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)证据评价分级的指导原则(<http://www.gradeworkinggroup.org/>)和《牛津循证医学中心2011版》,专家推荐强度参照GRADE对推荐意见分级的指导原则(表1)。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelinesregistry.cn>)注册,注册号:PREPARE-2024CN583。

1 肝癌合并胆管癌栓的诊断与分型

1.1 诊断 胆管癌栓是肝癌发生发展过程中的表现之一,对胆管癌栓的诊断必须结合肝癌的诊断,若肝癌诊断明确,又有胆管癌栓的征象,则肝癌合并胆管癌栓的诊断成立。胆管癌栓的术前诊断主要依靠影像学,确诊主要依据术后病理检查。肝脏占位性病变和肝内胆管扩张是其为主要影像学特征。

1.1.1 临床表现 肝癌合并胆管癌栓特征性表现为胆管癌栓引起胆道系统不同程度的梗阻。大多数病人可表现为无黄疸,1%~13%病人出现梗阻性黄疸^[7-8],少部分病人甚至出现胆道出血。

1.1.2 实验室检查 血清甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体、异常凝血酶原是诊断肝癌合并胆管癌栓的重要标记物。肝癌合并胆管癌栓可阻塞肝外胆管导致胆红素、碱性磷酸酶、谷氨酰基转移酶水平升高。

1.1.3 影像学检查

1.1.3.1 超声及超声造影检查 超声检查能较好显示肝癌的部位、大小、形态及梗阻以上平胆管扩张。超声检查也能较好显示肝外胆管及一级分支胆管癌栓,但较难显示二级分支以上胆管癌栓。胆管癌栓超声表现为扩张胆管内可见低回声,呈条状及结节状,可与肝癌病灶相连。超声造影可见肝癌病灶和胆管癌栓动脉期呈高增强,静脉期及延迟期呈低增强,部分病例消退不明显。

基金项目:国家重点研发计划项目(No.2022YFC2503700);上海市重中之重研究中心建设项目(No.2023ZZ02005)

通信作者:程树群, E-mail:chengshuqun@aliyun.com;蔡建强, E-mail:caijianqiang188@sina.com;陈敏山, E-mail: cms64@163.com;严茂林, E-mail: yanmaolin74@163.com

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级

类别	具体描述
证据质量分级	
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
最佳实践声明(good practice statement, GPS)	基于非直接证据或专家意见/经验形成的推荐

1.1.3.2 CT 检查 CT 平扫检查肝癌病灶和胆管癌栓表现为低密度影,癌栓梗阻平面上胆管扩张;动脉期肝癌病灶和胆管癌栓快速强化,呈高密度影;门静脉期及肝静脉期肝癌病灶及胆管癌栓快速退出,呈低密度影^[9]。肝内胆管扩张在静脉期显示更为明显。

1.1.3.3 MRI 检查 肝内原发病灶和胆管癌栓 MRI 表现为稍长 T1 稍长 T2 肿块影,T1 加权成像(T1WI)上稍低,T2 加权成像(T2WI)上稍高,弥散加权成像(DWI)上信号不均匀增高,动态增强扫描呈“快进快出”表现。胆管癌栓梗阻平面上胆管扩张是磁共振胰胆管造影(MRCP)检查主要指征,MRCP 检查能较好地显示胆管癌栓在肝内外胆管内的位置和分布。胆管癌栓位于肝外胆管、一级胆管及部分二级胆管时,MRCP 检查上表现为充盈缺损,以及梗阻平面上胆管扩张;位于二级胆管以上癌栓充盈缺损较难发现,但可以通过梗阻平面上胆管扩张来间接判断胆管癌栓位置(图 1)^[10]。

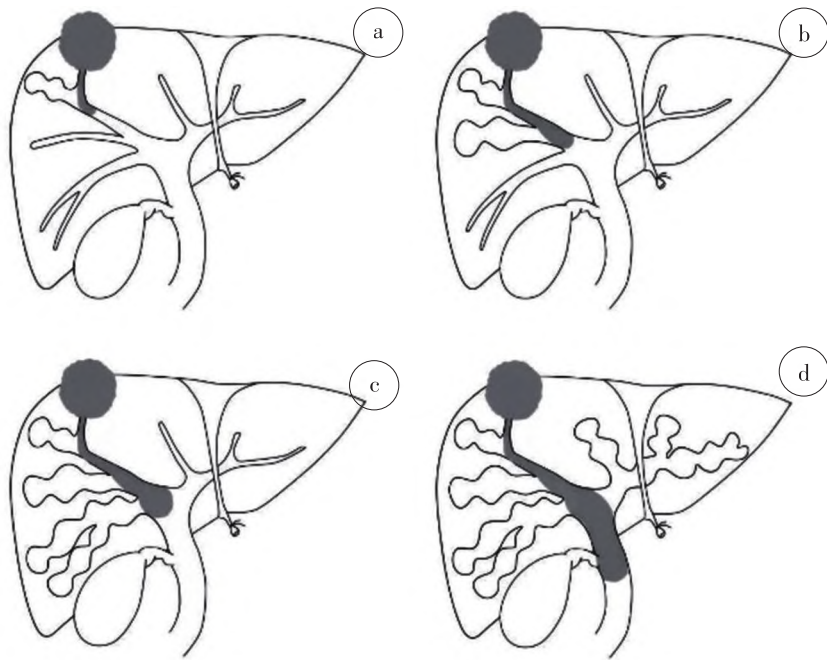
1.1.3.4 正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)检查 PET-CT 检查主要用于排除肝外有无转移灶。PET-CT 检查可见原发肝癌病灶与胆管癌栓代谢增高,摄取值基本一致^[11]。

1.1.3.5 经皮肝穿刺胆管造影(PTC)或内镜逆行胰胆管造影(ERCP)检查 PTC 和 ERCP 都属于有创检查,不作为诊断胆管癌栓优先检查方法。PTC 穿刺通常选择从预保留侧肝内胆管入路^[12],一方面可以充分引流胆道、减少胆道压力,有利于预保留侧肝功能恢复,另一方面可以作为术后胆道引流,避免放置 T 管。ERCP 检查能显示胆管梗阻的部位和狭窄程度,还可以行组织病理学检查或相应

治疗。
1.1.3.6 经口胆道镜检查 利用十二指肠镜进入胆总管,经口胆道镜可直视探查胆管及活检,相较于 ERCP 更为直观^[13]。

推荐意见 1:肝脏占位性病变伴梗阻平面上胆管扩张是肝癌合并胆管癌栓主要影像学特征,影像学诊断首选推荐 MRI 及 MRCP(证据等级 B,推荐强度:强推荐)。

1.2 鉴别诊断 肝癌合并胆管癌栓须与以下常见疾病相鉴别:(1)肝癌病灶压迫胆管。肝癌病灶压迫肝内胆管可致远端胆管扩张,影像学检查可见肿瘤紧贴受压胆管;但胆管癌栓所致胆管扩张,肿瘤与扩张胆管起始部有一定距离,这是两者主要区别。(2)肝门部胆管癌。均可表现为肝



a. 肿瘤位于 S8 腹侧段,胆管癌栓延伸至 S8 背侧段胆管开口,导致 S8 背侧段胆管扩张
b. 胆管癌栓进一步延伸至右前叶胆管,导致 S5 段胆管扩张 c. 胆管癌栓延伸至右肝胆管,可见右肝后叶胆管扩张 d. 胆管癌栓延伸至肝总管,则可见左肝胆管扩张

图 1 肝癌合并胆管癌栓影像学特征(以 S8 段肝癌合并胆管癌栓为例)

门部胆管内占位性病变和肝内胆管扩张。肝门部胆管癌表现为肝门部胆管壁增厚,胆管肿瘤增强造影检查表现为渐进性强化,而肝癌及胆管癌栓常见表现为快进快出,AFP和CA19-9升高有利于鉴别诊断^[14-15]。(3)肝内胆管癌。肝内胆管癌可表现为肝脏占位性病变和远端胆管扩张,CT或MRI检查表现与肝癌特点不同,CA19-9水平可以升高,AFP正常。(4)肝癌合并胆道出血。肝癌合并胆道出血和胆管癌栓病人均可表现为腹痛、黄疸及上消化道出血。胆管内新鲜出血CT影像表现为高密度,胆管癌栓为低密度,前者动脉期无强化,后者有强化,静脉期快速退出,有助于两者鉴别。(5)肝癌伴肝功能不全。终末期肝癌常伴有肝功能不全,但肝内外胆管无扩张。

1.3 分型 目前,肝癌合并胆管癌栓的分型包括Ueda分型^[16]、Satoh分型^[17]、日本肝癌研究小组分型^[18]等。以上3种分型均以癌栓分布范围为依据,与预后无明显相关。程树群团队研究结果显示,胆红素水平和胆管癌栓侵犯范围均与预后密切相关,将胆管癌栓分为肝内型和肝外型:(1)肝内型(I型),即胆管癌栓局限于肝内。其中Ia型为胆管二级分支及以上癌栓,Ib型为胆管一级分支癌栓。(2)肝外型(II型),即癌栓位于肝总管和(或)胆总管内,其中IIa型为总胆红素 $<300\mu\text{mol/L}$,IIb型为总胆红素 $\geq 300\mu\text{mol/L}$ ^[19]。该分型是唯一同时兼顾胆管癌栓范围及总胆红素水平的临床分型(图2)。综合国内外肝癌合并胆管癌栓分型优缺点,本指南推荐采用程树群团队提出的东方肝胆外科医院分型(EHBH分型)。

推荐意见2:本指南推荐使用肝癌伴胆管癌栓的EHBH分型,即I型:肝内型;II型:肝外型(证据等级B,推荐强度:强推荐)。

2 肝癌合并胆管癌栓治疗方法

肝癌合并胆管癌栓的治疗应以肝功能为基础,根据肿瘤分期和胆管癌栓分型,选择能最大程度去除或控制肝癌原发病灶及胆管癌栓的方法,强调联合多学科的综合治疗手段,延长病人生存时间和改善生活质量。肝癌合并胆管癌栓的治疗方法包括手术和非手术治疗。

2.1 手术治疗 合并胆管癌栓的肝癌病人肿瘤分期较晚,且侵袭性较强,如肿瘤分化差、大血管侵犯和淋巴结转移,总体预后相对较差^[20-21]。但是,手术治疗仍然是肝癌合并胆管癌栓的主要治疗方法,可同时去除肝内病灶及相应病变胆管,显著降低术后复发风险^[22-24],疗效明显优于其他非

手术治疗^[22-26]。手术治疗主要包括手术切除和肝移植,其中手术切除是肝癌合并胆管癌栓的首选治疗方法。

2.1.1 手术切除

2.1.1.1 术前胆道引流 II型胆管癌栓多合并阻塞性黄疸,术前胆道引流有利于控制胆道感染、改善肝功能、纠正凝血功能、降低围手术期出血及肝功能衰竭发生率。II型胆管癌栓合并以下情况建议行胆道引流:(1)合并急性胆管炎病人。(2)梗阻性黄疸时间 >4 周,合并明显营养不良尤其是高龄病人。(3)总胆红素水平 $>100\mu\text{mol/L}$ 。

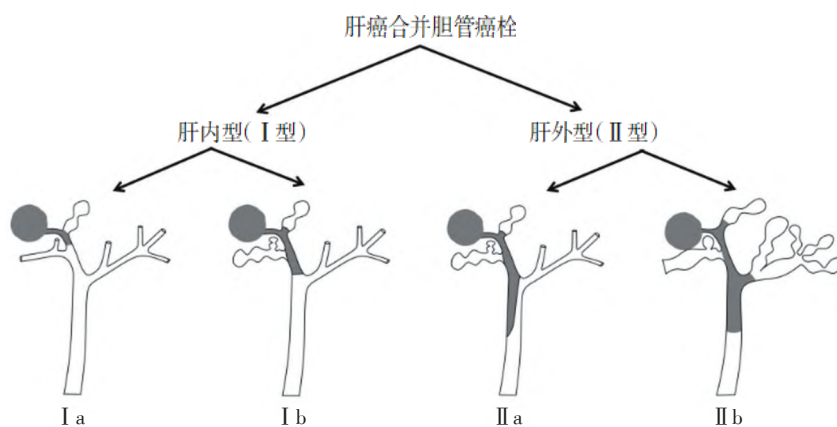
术前胆道引流首选经皮肝穿刺胆管引流(PTCD),并且放置于预保留侧胆管,可以更好地胆道引流并避免操作过程中所致肿瘤播散、癌栓出血及胆道感染等。胆道引流后的手术时机目前还存在争议。有学者认为总胆红素较前降低50%以上且无胆道感染是行大范围肝切除的先决条件^[26];也有学者主张术前黄疸指标应先降至正常,有利于大范围肝切除^[27]。参与本指南讨论专家组综合考虑术前引流时间、肿瘤进展情况及手术风险等因素,一致认为术前应将总胆红素水平降至 $100\mu\text{mol/L}$ 以内。

推荐意见3:可切除肝癌伴有梗阻性黄疸时,术前胆道引流首选PTCD,建议放于预保留侧胆管(证据等级A,推荐强度:强推荐),建议术前总胆红素水平降至 $\leq 100\mu\text{mol/L}$ (证据等级B,推荐强度:GPS)。

2.1.1.2 手术切除适应证 (1)美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG PS)评分为0~1分。(2)总胆红素水平 $\leq 100\mu\text{mol/L}$ 。(3)肝癌原发病灶可切除并排除远处转移。(4)残余肝体积足够。(5)无心肺肾等重要器官功能障碍。

2.1.1.3 术中治疗

(1)解剖性肝切除。肝癌合并胆管癌栓是否需要行解剖性肝切除,目前尚有争议。Wu等^[28]报告了175例接受根治性切除的肝癌合并胆管癌栓病人,分为解剖性肝切除组



肝内型(I型)为胆管癌栓局限于肝内,其中Ia型为胆管二级分支及以上癌栓,Ib型为胆管一级分支癌栓;肝外型(II型),癌栓位于肝总管和(或)胆总管内,其中IIa型为总胆红素 $<300\mu\text{mol/L}$,IIb型为总胆红素 $\geq 300\mu\text{mol/L}$ 。

图2 肝癌合并胆管癌栓分型

和非解剖性肝切除组,予以倾向性匹配分析后,两组间无复发生存率差异有统计学意义,虽然解剖性肝切除组的3年和5年生存率优于非解剖性肝切除组,但差异无统计学意义。根据肿瘤大小进一步分层后,肿瘤直径 ≤ 5 cm,两组间无复发生存率和总生存率差异均有统计学意义。韩国和日本多中心研究报道了256例接受外科手术的肝癌合并胆管癌栓病人,其中213例(82.9%)行半肝以上肝切除,19例(12.6%)Ib型和49例(46.2%)II型行肝外胆管切除(BDR),结果显示半肝以上肝切除术和联合胆管切除术均可显著提高总生存率^[22]。因此,解剖性肝切除可以切除肝脏肿瘤相应病变的胆管,减少胆管癌栓残留的可能,从而有利于提高生存率。

对于Ia型胆管癌栓,可行肿瘤所在肝段或肝叶解剖性切除;若不能获得足够肝叶切除范围或胆管切缘,可考虑行相应肝叶或半肝切除,同时行经胆管断端或胆总管切开胆道镜探查,避免癌栓残留。对于Ib型胆管癌栓,可行半肝切除及胆总管切开探查。如果胆管断端切缘阳性,需行BDR。

(2)BDR。II型胆管癌栓一般需行半肝切除,但是否需要切除肝外胆管目前尚存争议^[22-26,29]。多数胆管癌栓在肝外胆管呈膨胀性铸型生长,与肝外胆管壁多无紧密粘连,且文献报道BDR并不能延长病人总体生存率。因此,II型胆管癌栓病人不建议常规行BDR,仅行肝外胆管切开取栓即可,但是若癌栓侵犯肝外胆管则建议行BDR^[22,30]。肝外胆管切开取栓法建议采用q型胆管切开取栓术^[31]。建议采用前入路切肝,离断患侧入肝血流、肝实质及肝静脉,仅剩患侧肝脏与肝外胆管相连时,采用q型切开胆管取栓术(图3)。

推荐意见4:ECOG PS 0~1分、肝癌原发病灶可切除、总胆红素水平 ≤ 100 $\mu\text{mol/L}$ 的病人建议手术切除(证据等级A,推荐强度:强推荐)。

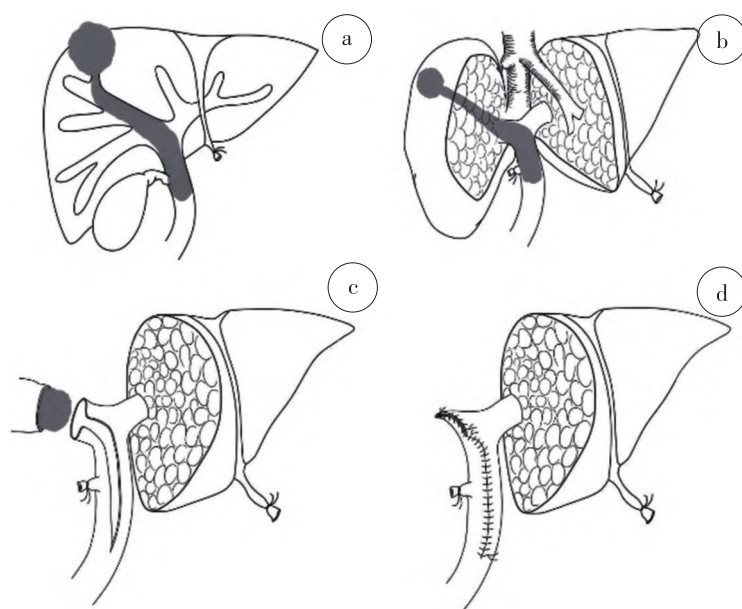
推荐意见5:优先推荐解剖性肝切除(证据等级B,推荐强度:弱推荐);I型胆管癌栓建议术中经胆管断端或胆总管切开探查,避免癌栓残留胆管,II型胆管癌栓建议采用q型胆管切开取栓术,若侵犯肝外胆管则建议行BDR(证据等级B,推荐强度:强推荐)。

2.1.1.4 术后辅助治疗 近来越来越多的研究结果显示,胆管癌栓是肝癌病人术后不良预后的危险因素^[21,32]。多项研究结果证实术后辅助性经肝动脉化疗栓塞(TACE)可降低肝癌合并胆管癌栓病人的术后复发率,延长生存时间^[33-35]。程树群团队报道胆管癌栓病人术后行辅助性TACE治疗中位生存时间为41.0个月,优

于未接受术后辅助性TACE(26.0个月)^[33]。接受解剖性肝切除术的肝癌合并胆管癌栓病人复发风险率始终低于非解剖性肝切除病人,而术后TACE治疗的病人在第一年的复发风险明显低于未接受TACE的病人^[34]。另外一项研究报道是否接受术后辅助性TACE治疗的1年总体生存率分别为89.6%和52.1%,无瘤生存率分别为81.4%和37.5%,术后辅助性TACE改善肝癌合并胆管癌栓病人短期预后^[35]。虽然肝癌术后阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A)的IMbrave050试验未能达到主要终点^[36],但术后信迪利单抗被证实可延长术后高危复发风险肝癌病人的无病生存时间,胆管癌栓病人术后可根据实际情况选用^[37]。

推荐意见6:术后建议行辅助性TACE(证据等级B,推荐强度:强推荐)或应用信迪利单抗(证据等级A,推荐强度:强推荐)。

2.1.2 肝移植 目前尚无肝移植治疗肝癌合并胆管癌栓的高级别循证医学证据^[38-42]。Ha等^[41]报告了14例肝癌合并胆管癌栓病人行肝移植治疗,术后1、3、5年总体生存率和复发率分别为92.9%、57.1%、50%和15.4%、46.2%、46.2%。肉眼癌栓是影响肝癌合并胆管癌栓肝移植术后复发的独立危险因素。肝移植术后高复发率制约其在肝癌合并胆管癌栓中的应用。但是,对于肝硬化严重、无法接受常规手术或系统治疗的肝癌合并胆管癌栓病人,肝移植可作为一种值得探讨的治疗方式。



a. 肿瘤位于右肝前叶Ⅷ段,癌栓沿右肝前叶胆管延伸至胆总管 b. 解剖右肝蒂,离断结扎右肝动脉及门静脉右支,循肝中静脉前入路切除右半肝,离断右肝静脉,离断肝周韧带,仅剩右肝胆管与右半肝相连 c. 沿胆总管及右肝管前壁纵行切开,环行切取右肝胆管汇入肝总管处,称之为q型切开胆管取栓术。右肝胆管断端送冰冻切片病理学检查,术中胆道镜探查有无胆管癌栓残留 d. 可吸收线连续缝合右肝胆管断端及胆总管前壁

图3 q型切开胆管取栓术手术示意图

推荐意见 7:肝硬化严重、无法接受肝切除或系统治疗病人,可行肝移植治疗(证据等级B,推荐强度:弱推荐)。

2.2 非手术治疗 肝癌合并胆管癌栓的非手术治疗适用于肿瘤不可切除或者合并梗阻性黄疸病人,目的在于解除胆道梗阻和改善肝功能,控制肝癌及癌栓进展,也是手术治疗或其他治疗的重要前提^[43]。

2.2.1 胆管腔内治疗 胆管腔内治疗包括内镜下取栓、腔内胆管癌栓消融和胆道引流等^[7,43-47]。胆道取栓或胆管癌栓消融的成功率已达89%~100%^[44-47],可较大幅度清除胆管癌栓,达到延长胆道通畅时间的目的^[48-49]。但胆管癌栓来自肝动脉供血,治疗过程中需注意胆道出血、胆漏、急性胆管炎等并发症^[13,49]。胆道引流包括内镜下胆道支架植入术、超声内镜下胆道引流和PTCD等。文献报道肝癌合并胆管癌栓病人出现黄疸后中位生存时间仅为1~3个月,胆道引流术后可明显改善病人生存质量,并延长中位生存时间3~11个月,1年总生存率可达24%^[43,45,50-52]。不可切除晚期的胆管癌栓病人胆道引流首选内镜下胆道金属支架植入术,可通过ERCP或者经皮经肝胆道穿刺植入支架。金属支架的通畅时间较塑料支架延长1~3个月^[46]。超声内镜下胆道引流适用于ERCP失败的胆管癌栓病人,总体成功率在77%~94%,并发症发生率为5%~27%^[47]。

推荐意见 8:不可切除病人合并梗阻性黄疸先行胆道引流(证据等级A,推荐强度:强推荐),谨慎实施内镜下胆道取栓或消融(证据等级B,推荐强度:弱推荐)。

2.2.2 TACE治疗 TACE是治疗不可切除肝癌合并胆管癌栓的常用方法。韩国的一项回顾性研究结果显示:经胆道引流后,肝癌合并胆管癌栓病人行TACE后的中位生存时间为410 d,明显好于保守治疗组的77 d($P<0.001$)^[51]。上海东方肝胆外科医院报道不可切除肝癌合并胆管癌栓病人行TACE治疗后中位生存时间为13.0个月,明显优于保守治疗组的5.0个月($P<0.001$)^[53]。TACE与其他治疗方法如放射治疗、系统治疗等联用则可能取得更佳疗效。

推荐意见 9:肝功能Child-Pugh A或B级、ECOG PS 0~1分、肝癌原发病灶不可切除胆管癌栓病人可选择TACE(证据等级B,推荐强度:强推荐),建议与其他治疗如放射治疗、靶向或免疫治疗等联用(证据等级B,推荐强度:强推荐)。

2.2.3 放射治疗 外放射治疗范围应视情况决定靶区,肝脏肿瘤和胆管癌栓亦可分开照射。Iwamoto等^[54]报告了45例肝癌合并胆管癌栓或肝内胆管癌栓病人,外放射治疗的局部控制率为42.5%,中位总生存时间可达13.3个月;Suh等^[50]研究结果发现外放射治疗对于胆管癌栓的局部控制率可达67%,多因素分析结果显示外放射治疗是影响胆管癌栓病人预后的独立危险因素;Huang等^[55]研究发现外放射治疗联合TACE治疗肝癌合并胆管癌栓病人的中位总生存时间为13.4个月,明显高于保守治疗的2~4个月;一项研究报道20例肝癌合并胆管癌栓病人使用质子束疗法,1年总生存率及疾病无进展生存率可分别高达79.4%和

58.9%,中位生存时间为19个月,并且副反应发生率^[56]。靶区定位采用CT和MRI检查图像融合技术确定肝癌大体肿瘤的范围再外加5~10 mm。原发肿瘤和胆管癌栓可分开照射。放射治疗最佳剂量和分割目前尚无足够证据,但放射总剂量应 >45 Gy。

国内的另一项研究结果显示:TACE联合¹²⁵I粒子支架治疗肝癌合并胆管癌栓病人,其中位生存时间可达11.0个月,高于单纯TACE组(9.0个月)($P=0.022$)^[57]。一项纳入641例阻塞性黄疸病人的Meta分析结果显示,内放疗联合胆道支架较仅胆道支架可明显延长支架通畅时间和总体生存时间^[58],建议肝癌不可切除的胆管癌栓病人选择放射治疗,并可与其他治疗方式如TACE、胆道支架等联用。

推荐意见 10:肝功能Child-Pugh A或B级、ECOG PS 0~1分、肝癌原发病灶不可切除的胆管癌栓病人可选择放射治疗(证据等级B,推荐强度:强推荐),建议同时联合TACE(证据等级B,推荐强度:强推荐)。

2.2.4 系统治疗 系统治疗是治疗不可切除肝癌合并胆管癌栓重要手段,包括抗病毒治疗、免疫治疗、靶向治疗、全身化疗、中医中药治疗、对症支持治疗等^[59]。

乙型肝炎病毒(HBV)持续感染是乙肝相关肝癌发生发展、复发的重要危险因素,更是肝癌病人死亡的危险因素,抗病毒治疗有助于减少术后复发及改善肝癌病人生存。胆管癌栓虽已是肝癌发展的中晚期阶段,抗病毒治疗仍不容忽视。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A)、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物(双达)、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(双艾)、多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼、替雷利珠单抗及FOLFOX4化疗已被国家药品监督管理局(NMPA)批准为不可手术或转移性肝细胞癌的一线治疗药物,可适用于肝功能Child-Pugh A及B级不可切除肝癌合并胆管癌栓病人。瑞戈非尼、阿帕替尼、卡瑞利珠单抗及帕博利珠单抗适用于一线治疗失败的二线治疗。

推荐意见 11:建议胆管癌栓伴乙型肝炎的病人给予核苷类似物抗病毒治疗,并选择强效高耐药屏障药物(证据等级A,推荐强度:强推荐)。

推荐意见 12:阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A)、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物(双达)、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(双艾)、多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼、替雷利珠单抗及FOLFOX4化疗可作为不可切除肝癌合并胆管癌栓病人的基本药物(证据等级A,推荐强度:强推荐),建议与其他局部治疗方法如手术、TACE、放射治疗等联用;瑞戈非尼、阿帕替尼、卡瑞利珠单抗及帕博利珠单抗适用于一线治疗失败的二线治疗(证据等级A,推荐强度:强推荐)。

2.2.5 转化治疗 结合国内多个肝癌中心转化治疗的经验,肝癌合并胆管癌栓的转化治疗是提高病人生存的重要途径。特别是近年来各种非手术治疗手段如免疫治疗、靶向治疗、放疗及肝动脉灌注化疗(HAIC)等的快速进展,有望用于胆管癌栓的转化治疗,一旦成功可极大地延长部分

胆管癌栓病人的生存时间,是目前胆管癌栓临床研究的主要方向之一^[59-60]。

3 肝癌合并胆管癌栓术后复发的治疗

50.0%~70.3%肝癌合并胆管癌栓病人在术后1年以内复发^[61-62],且好发于肝内^[22,34]。肝内复发和肝外复发风险分别在40个月和20个月降至较低水平。肝癌合并胆管癌栓病人术后复发应予以积极处理,治疗方式主要取决于病人体力状况、肝功能Child-Pugh分级、肿瘤分期、术后复发部位和残余肝脏体积等。术后复发主要的治疗措施有手术切除、射频、TACE、HAIC、放疗、系统治疗等^[27,63-64]。多项研究结果表明,肝癌合并胆管癌栓术后复发病人再次手术后存活时间明显长于保守治疗的病人^[4,27,62]。

推荐意见 13:手术切除后应密切随访,复发后建议行多学科综合治疗以改善预后(证据等级B,推荐强度:强推荐)。

4 肝癌合并胆管癌栓治疗路径图

本指南编写组专家经多次讨论后形成肝癌合并胆管癌栓治疗路径图(图4):首先评估肝癌合并胆管癌栓病人肝功能状态,可根据肿瘤是否可切除及有无远处转移等选择相应的综合治疗。原发病灶可切除的胆管癌栓病人首选手术治疗,术后辅以TACE治疗或系统治疗。I型胆管癌栓建议行解剖性肝切除和胆总管探查术;II型胆管癌栓建议行半肝切除、胆总管切开取栓或BDR。原发病灶不能切除的胆管癌栓建议充分胆道引流后,行TACE、放疗、胆管腔内治疗、系统治疗等。如不能有效胆道引流,仅行对

症支持及中医中药治疗。

由于肝癌合并胆管癌栓发病率低,临床医生及影像科医生对其认识不足,应加强肝癌合并胆管癌栓影像学特征的学习,减少漏诊误诊。该指南推荐意见主要基于回顾性临床研究,循证医学级别还较低。因此,充分利用我国病例资源优势,通过开展全国多中心前瞻性或者真实世界临床研究,不断补充和更新本指南内容显得尤为重要。

中国医师协会肝癌专业委员会《中国肝细胞癌合并胆管癌栓诊治指南(2024版)》编审委员会成员名单

顾问:

刘允怡(香港中文大学医学院)

郑树森[树兰(杭州)医院]

陈孝平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

董家鸿(清华大学附属北京清华长庚医院)

樊嘉(复旦大学附属中山医院)

滕皋军(东南大学附属中大医院)

主任委员:

程树群(海军军医大学第三附属医院)

蔡建强(中国医学科学院肿瘤医院)

陈敏山(中山大学肿瘤防治中心)

严茂林(福建省立医院)

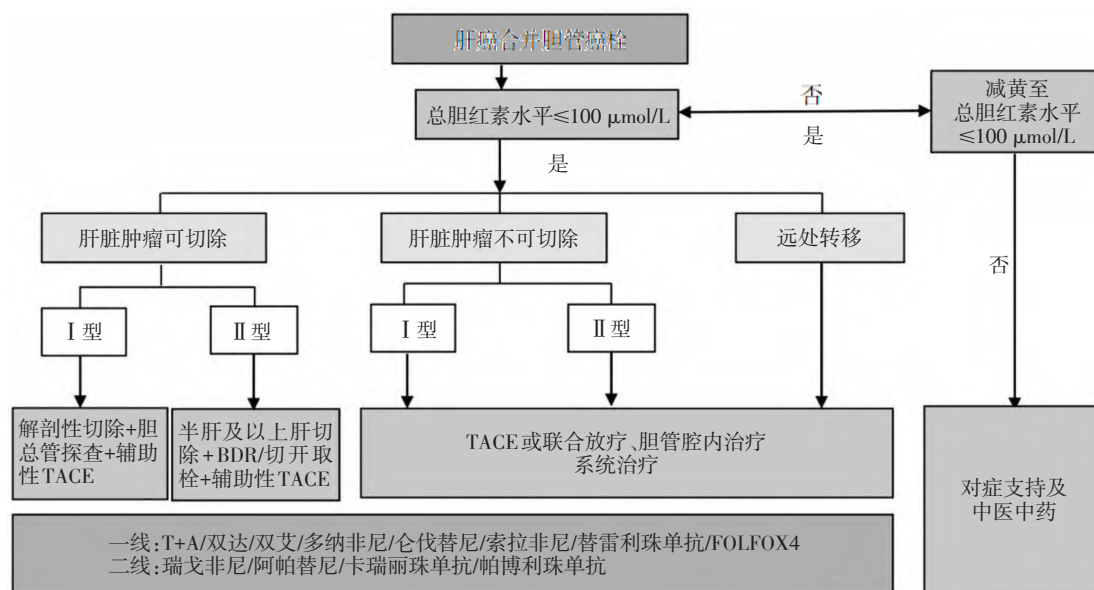
副主任委员:

戴朝六(中国医科大学附属盛京医院)

方驰华(南方医科大学珠江医院)

纪智礼(首都医科大学附属北京朝阳医院)

沈锋(海军军医大学第三附属医院)



TACE:经肝动脉化疗栓塞 BDR:肝外胆管切除

图4 肝细胞癌合并胆管癌栓治疗路径图

文天夫(四川大学华西医院)
夏景林(复旦大学附属中山医院)
应敏刚(厦门大学附属厦门弘爱医院)
张志伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)
张学文(吉林大学第二医院)

委员(按姓氏汉语拼音排序):

毕新宇(中国医学科学院肿瘤医院)
车 旭(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)
陈 钢(温州医科大学附属第一医院)
程张军(东南大学附属中大医院)
单云峰(温州医科大学附属第一医院)
范瑞芳(联勤保障部队第九四〇医院)
冯 爽(海军军医大学第三附属医院)
郭荣平(中山大学肿瘤防治中心)
郭卫星(海军军医大学第三附属医院)
华向东(中国医科大学肿瘤医院)
英卫东(中国科学技术大学附属第一医院)
贾宁阳(海军军医大学第三附属医院)
靳 斌(山东大学齐鲁医院)
李 滨(厦门大学附属第一医院)
李广欣(北京清华长庚医院)
李 靖(陆军军医大学新桥医院)
李江涛(浙江大学医学院附属第二医院)
李 巍(吉林大学中日联谊医院)
刘恩宇(山东大学齐鲁医院)
刘付宝(安徽医科大学第一附属医院)
刘文松(上海市第六人民医院金山分院)
麻 勇(哈尔滨医科大学附属第一医院)
孟 岩(海军军医大学第三附属医院)
彭 伟(四川大学华西医院)
钱叶本(安徽医科大学第一附属医院)
石 洁(海军军医大学第三附属医院)
隋承军(海军军医大学第三附属医院)
孙信成(安徽医科大学第一附属医院)
孙居仙(海军军医大学第三附属医院)
孙志为(云南省第一人民医院)
谭 广(大连医科大学附属第一医院)
唐裕福(北部战区总医院)
万 春(南阳市中心医院)
王 恺(南昌大学第二附属医院)
王 康(海军军医大学第三附属医院)
王 鲁(复旦大学附属肿瘤医院)
魏文京(太原市人民医院)
卫旭彪(海军军医大学第三附属医院)
吴嘉艺(福建省立医院)
吴俊艺(福建省立医院)
向邦德(广西医科大学附属肿瘤医院)

许 浏(嘉兴市第一医院)
曾昭冲(复旦大学附属中山医院)
翟 健(海军军医大学第三附属医院)
张 宇(四川省人民医院)
章爱斌(浙江大学医学院附属第一医院)
张佳林(中国医科大学附属第一医院)
张修平(中国人民解放军总医院)
张震生(海南省人民医院)
赵海涛(北京协和医院)
周存才(江西省肿瘤医院)
周鸿鲲(嘉兴市第一医院)
周 俭(复旦大学附属中山医院)
周进学(河南省肿瘤医院)
周伟平(海军军医大学第三附属医院)

执笔者:

孙居仙(海军军医大学第三附属医院)
严茂林(福建省立医院)

利益冲突:所有参与本指南编写和审定者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F,Laversanne M,Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-wide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2024, 74(3):229-263.
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H,et al.Cancer incidence and mortality in China,2022[J]. J Natl Cancer Cent,2024,4(1):47-53.
- [3] Qin LX, Ma ZC, Wu ZQ, et al.Diagnosis and surgical treatments of hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis in bile duct: experience of 34 patients [J].World J Gastroenterol, 2004, 10 (10):1397-1401.
- [4] Zeng H, Xu LB, Wen JM, et al.Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and outcome after surgery [J].BMC Med,2015,94(1):e364.
- [5] Lai EC, Lau WY.Hepatocellular carcinoma presenting with obstructive jaundice[J].ANZ J Surg,2006,76(7):631-636.
- [6] Meng KW, Dong M, Zhang WG, et al.Clinical characteristics and surgical prognosis of hepatocellular carcinoma with bile duct invasion[J].Gastroenterol Res Pract, 2014,2014:604971.
- [7] Shiomi M, Kamiya J, Nagino M, et al.Hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombi: aggressive operative approach after appropriate preoperative management [J].Surgery, 2001, 129 (6):692-698.
- [8] Ikeda Y, Matsumata T, Adachi E, et al.Hepatocellular carcinoma of the intrabiliary growth type[J].Int Surg,1997,82(1):76-78.
- [9] Liu QY, Huang SQ, Chen JY, et al.Small hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi: CT and MRI findings [J].Abdom Imaging,2010,35(5):537-542.

- [10] Wu JY, Huang LM, Bai YN, et al. Imaging features of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a multicenter study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 723455.
- [11] Zhang W, Fang C, Liu H, et al. FDG PET/CT imaging of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(2): 130–132.
- [12] Lu Z, Sun W, Wen F, et al. Clinical application of percutaneous drainage in treating hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus[J]. *Contemp Oncol(Pozn)*, 2013, 17(2): 176–183.
- [13] Ito R, Kobayashi M, Ohtsuka K, et al. A rare case of hepatocellular carcinoma with bile duct invasion diagnosed by peroral cholangioscopy[J]. *VideoGIE*, 2021, 6(8): 354–357.
- [14] Koh YX, Lee SY, Chok AY, et al. Icteric intraductal hepatocellular carcinoma and bile duct thrombus masquerading as hilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2016, 45(3): 113–116.
- [15] Zhou X, Wang J, Tang M, et al. Hepatocellular carcinoma with hilar bile duct tumor thrombus versus hilar Cholangiocarcinoma on enhanced computed tomography: a diagnostic challenge[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 54.
- [16] Ueda M, Takeuchi T, Takayasu T, et al. Classification and surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with bile duct thrombi[J]. *Hepatogastroenterology*, 1994, 41(4): 349–354.
- [17] Satoh S, Ikai I, Honda G, et al. Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi[J]. *Surgery*, 2000, 128(5): 779–783.
- [18] Liver Cancer Study Group of Japan. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer [M]. 3rd English ed. Tokyo: Kanehara & Co.Ltd, 2010.
- [19] Sun J, Wu J, Liu C, et al. Typing of biliary tumor thrombus influences the prognoses of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(3): 808.
- [20] Feng JK, Wu YX, Chen ZH, et al. The effect of bile duct tumor thrombus on the long-term prognosis of hepatocellular carcinoma patients after liver resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1683.
- [21] Wu JY, Sun JX, Wu JY, et al. Impact of bile duct tumor thrombus on the long-term surgical outcomes of hepatocellular carcinoma patients: a propensity score matching analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(2): 949–958.
- [22] Kim DS, Kim BW, Hatano E, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A Korea–Japan multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(5): 913–921.
- [23] Kasai Y, Hatano E, Seo S, et al. Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: surgical outcomes and the prognostic impact of concomitant major vascular invasion[J]. *World J Surg*, 2015, 39(6): 1485–1493.
- [24] Navadgi S, Chang CC, Bartlett A, et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with and without bile duct thrombus[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(4): 312–316.
- [25] Moon DB, Hwang S, Wang HJ, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korean multicenter study[J]. *World J Surg*, 2013, 37(2): 443–451.
- [26] Wong TC, Cheung TT, Chok KS, et al. Outcomes of hepatectomy for hepatocellular carcinoma with bile duct tumour thrombus[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(5): 401–408.
- [27] Orimo T, Kamiyama T, Yokoo H, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus, including cases with obstructive jaundice[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(8): 2627–2634.
- [28] Wu JY, Sun JX, Bai YN, et al. Long-term outcomes of anatomic versus nonanatomic resection in hepatocellular carcinoma patients with bile duct tumor thrombus: a propensity score matching analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(12): 7686–7695.
- [29] Sun J, Wu J, Shi J, et al. Thrombus-first surgery for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus[J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25(8): 1973–1979.
- [30] Yu XH, Xu LB, Liu C, et al. Clinicopathological characteristics of 20 cases of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(1): 252–259.
- [31] Wu JY, Sun JX, Lau WY, et al. Surgical resection for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus[J]. *Surgery*, 2021, 169(6): 1424–1426.
- [32] Huang Q, Chen Y, Lin K, et al. Redefining hepatocellular carcinoma staging systems based on the bile duct invasion status: a multicenter study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 673285.
- [33] Chen ZH, Feng JK, Sun JX, et al. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization improves outcomes of hepatocellular carcinoma associated with bile duct tumor thrombus: a propensity score matching analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2022, 24(4): 547–557.
- [34] Xiang YJ, Sun JX, Wu JY, et al. Recurrence hazard rate in patients with hepatocellular carcinoma and bile duct tumor thrombus: a multicenter observational study[J]. *HPB (Oxford)*, 2022, 24(10): 1703–1710.
- [35] Huang Q, Lin K, Wang L, et al. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization improves short-term prognosis of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a propensity-score matching study[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9183–9195.
- [36] Qin S, Chen M, Cheng AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10415): 1835–1847.
- [37] Wang K, Xiang YJ, Yu HM, et al. Adjuvant sintilimab in resected high-risk hepatocellular carcinoma: a randomized, controlled, phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(3): 708–715.
- [38] Uylas U, Tolan HK, Ince V, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi

- [J].J Gastrointest Cancer,2018,49(4):510-512.
- [39] Kim JM, David CH, Joh JW, et al.The effect of hepatocellular carcinoma bile duct tumor thrombi in liver transplantation[J].Hepatogastroenterology,2014,61(134):1673-1676.
- [40] Lee JS, Kim J, Rhu J, et al.Long-term outcomes of liver transplantation in hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a comparison with portal vein tumor thrombus [J].Cancers (Basel),2023,15(17):4225.
- [41] Ha TY, Hwang S, Moon DB, et al.Long-term survival analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus [J].Transplant Proc,2014,46(3):774-777.
- [42] Lee KW, Park JW, Park JB, et al.Liver transplantation for hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi [J].Transplant Proc,2006,38(7):2093-2094.
- [43] Jiang W, Fu X, Wang G, et al.Effect of biliary tract invasion with obstructive jaundice on the prognosis of patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J].Acad Radiol,2023,30(3):483-491.
- [44] Cui W, Xu R, Wang Y, et al.Percutaneous endobiliary radiofrequency ablation and stents in management of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: Initial single-institution experience [J].Asia Pac J Clin Oncol,2020,16(4):259-265.
- [45] Choi J, Shim JH, Park DH, et al.Clinical usefulness of endoscopic palliation in patients with biliary obstruction caused by hepatocellular carcinoma [J].Digestion,2013,88(2):87-94.
- [46] Minami Y, Kudo M.Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: endoscopic and percutaneous biliary drainage [J].Dig Dis,2012,30(6):592-597.
- [47] Braden B, Gupta V, Dietrich CF.Therapeutic EUS: New tools, new devices, new applications [J].Endosc Ultrasound,2019,8(6):370-381.
- [48] Monga A, Gupta R, Ramchandani M, et al.Endoscopic radiofrequency ablation of cholangiocarcinoma: new palliative treatment modality (with videos) [J].Gastrointest Endosc,2011,74(4):935-937.
- [49] Mizandari M, Pai M, Xi F, et al.Percutaneous intraductal radiofrequency ablation is a safe treatment for malignant biliary obstruction: feasibility and early results [J].Cardiovasc Intervent Radiol,2013,36(3):814-819.
- [50] Suh YG, Kim DY, Han KH, et al.Effective biliary drainage and proper treatment improve outcomes of hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice [J].Gut Liver,2014,8(5):526-535.
- [51] Choi J, Ryu JK, Lee SH, et al.Palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice using biliary drainage with subsequent transarterial chemoembolization [J].J Palliat Med,2013,16(9):1026-1033.
- [52] An J, Lee KS, Kim KM, et al.Clinical features and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma complicated with bile duct invasion [J].Clin Mol Hepatol,2017,23(2):160-169.
- [53] Feng JK, Sun JX, Liu ZH, et al.Efficacy and safety of transarterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma associated with bile duct tumor thrombus: a real-world retrospective cohort study [J].Cancer Manag Res,2021,13:3551-3560.
- [54] Iwamoto H, Nomiyama M, Niizeki T, et al.Dose and location of irradiation determine survival for patients with hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion in external beam radiation therapy [J].Oncology,2019,96(4):192-199.
- [55] Huang JF, Wang LY, Lin ZY, et al.Incidence and clinical outcome of icteric type hepatocellular carcinoma [J].J Gastroenterol Hepatol,2002,17(2):190-195.
- [56] Lee CH, Chen AH, Hung SP, et al.Proton beam therapy in managing unresectable hepatocellular carcinoma with bile duct invasion [J].Cancers (Basel),2022,14(7):1616.
- [57] Li S, He X, Dang L, et al.Efficacy of ¹²⁵I versus non-¹²⁵I combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice [J].Dig Dis Sci,2018,63(2):321-328.
- [58] Xu X, Li J, Wu J, et al.A systematic review and meta-analysis of intraluminal brachytherapy versus stent alone in the treatment of malignant obstructive jaundice [J].Cardiovasc Intervent Radiol,2018,41(2):206-217.
- [59] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版) [J].中国实用外科杂志,2024,44(4):361-386.
- [60] Sakata J, Kobayashi T, Takizawa K, et al.Surgical resection after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus-report of a long-term survivor [J].Gan To Kagaku Ryoho,2019,46(2):297-299.
- [61] Ikenaga N, Chijiwa K, Otani K, et al.Clinicopathologic characteristics of hepatocellular carcinoma with bile duct invasion [J].J Gastrointest Surg,2009,13(3):492-497.
- [62] Shao W, Sui C, Liu Z, et al.Surgical outcome of hepatocellular carcinoma patients with biliary tumor thrombi [J].World J Surg Oncol,2011,9:2.
- [63] Ebara C, Yamazaki S, Moriguchi M, et al.Complete remission by transarterial infusion with cisplatin for recurrent bile duct tumor thrombus of hepatocellular carcinoma: report of a case [J].World J Surg Oncol,2013,11:78.
- [64] Yamamoto S, Hasegawa K, Inoue Y, et al.Bile duct preserving surgery for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus [J].Ann Surg,2015,261(5):e123-125.

(2024-06-10收稿)