

指南(共识)解读

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.11.12

《法国胆道恶性肿瘤临床实践指南》解读

吴向嵩, 杨越, 龚伟

【摘要】 胆道恶性肿瘤恶性程度高、治疗效果不佳、预后差。2023 年 9 月《法国胆道恶性肿瘤临床实践指南》发布, 其英文版于 2024 年 3 月发表。该指南由法国 12 个医学或外科协会组成的多学科团队联合制定, 对 2023 年 8 月前胆道恶性肿瘤相关诊治循证医学证据进行总结, 针对肝内胆管癌、胆囊癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌的临床实践进行详细阐述, 其内容涵盖流行病学、诊断分型、外科治疗、药物治疗、放疗、随访等。该指南强调了胆管恶性肿瘤的个体化诊治原则及多学科讨论的重要性。但需注意的是, 由于胆道恶性肿瘤的高质量临床研究数量有限, 很多临床争议悬而未决, 实际工作中结合具体情况决定病人诊疗方式, 不能对指南生搬硬套。同时, 该指南提及的争议也是将来开展高质量临床研究的重要方向。

【关键词】 胆道恶性肿瘤; 胆管癌; 胆囊癌; 指南; 解读
中图分类号: R6 文献标志码: A

Interpretation of biliary tract cancers: French national clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up

WU Xiang-song, YANG Yue, GONG Wei.
Department of General Surgery, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding authors: WU Xiang-song, E-mail: wxswkys@163.com; GONG Wei, E-mail: gongwei@xinhumed.com.cn

Abstract Biliary tract cancer (BTC) has an extremely high malignance with a poor prognosis. Biliary tract cancers: French national clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up was released in September 2023, and its English version was published in March 2024. This

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.82172628, No.82173048, No.82373370); 上海市卫生健康委员会卫生健康学科带头人项目 (No.2022XD010); 上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目 (No.22Y11908000)

作者单位: 上海交通大学医学院附属新华医院普外科 上海交通大学医学院胆道疾病实验室 上海市胆道疾病研究重点实验室 上海市胆道疾病研究中心, 上海 200092

通信作者: 吴向嵩, E-mail: wxswkys@163.com; 龚伟, E-mail: gongwei@xinhumed.com.cn

注: 吴向嵩为“中国普通外科青年学者攀登计划”成员

guideline are collaborative work written by a multidisciplinary committee comprising experts from different specialties involved in the management of BTCs. It summarized the evidence-based medical evidence for the diagnosis and treatment of BTCs before August 2023, and provided a detailed elaboration of the clinical practice for intrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, hilar cholangiocarcinoma, and distal bile duct cancer. The content covered epidemiology, diagnosis and classification, surgical treatment, medication, radiotherapy, and follow-up. This guideline emphasized the principles of individualized medicine and the importance of multidisciplinary involvement in BTCs practice. Of note, due to the limited number of high-quality clinical trials on BTCs, many clinical controversies remain unresolved. Therefore, a personalized therapeutic strategy for daily clinical practice should be provided based on the actual situation and the blind application of these guidelines should be avoided. Meanwhile, the controversies mentioned in the guidelines also indicated possible directions for future high-quality clinical research.

Keywords biliary tract cancer; cholangiocarcinoma; gallbladder cancer; guideline; interpretation

《法国胆道恶性肿瘤临床实践指南》(简称该指南)于 2023 年 9 月发布 (<http://www.tncd.org>), 并于 2024 年 3 月以英文形式发表在《欧洲肿瘤学杂志》^[1]。该指南由法国 12 个医学或外科协会组成的多学科综合治疗协作组 (MDT) 联合制定, 参与者包括肿瘤科、消化内科、外科、病理科、肿瘤放疗科及影像科等领域的专家。该指南的制定基于 Medline 数据库中关于“胆道肿瘤”“胆囊癌”及“胆管癌”的相关研究结果。该指南涵盖了肝内胆管癌 (iCCA)、胆囊癌 (GBC)、肝门部胆管癌 (pCCA) 及远端胆管癌 (dCCA), 未涉及壶腹癌及混合型肝癌。在严格遵守法国卫生署指南及 GRADE 证据分级系统的基础上, 该指南对相关建议的推荐强度进行了从强到低的分类。

鉴于该指南涵盖了最新的胆道癌 (biliary tract cancer, BTC) 相关研究结果和证据, 笔者结合自身临床经验, 对该指南具体内容及其与其他相关指南的异同点进行解读和梳理, 旨在帮助读者更深入地阅读和理解该指南。

1 流行病学

2018年全球BTC的发病率为男性0.21‰,女性0.24‰^[2]。BTC的主要危险因素包括胆石病、肝吸虫感染、胆道系统慢性炎症、非酒精性肝病、吸烟、乙型或丙型肝炎病毒感染及肝硬化等。BTC的发病率具有地区差异,亚洲尤其是东南亚地区明显高于欧洲等地区,可能由于肝吸虫和慢性肝炎感染率更高。BTC预后较差,在法国的治疗效果不甚理想。确诊后1、3及5年的生存率分别为25%、10%及7%。2014—2015年,法国约65%的BTC病人首次诊断时仅能接受最佳支持治疗^[1]。

2 诊断及分型

2.1 临床分类及分型 TNM-AJCC分类和分期系统被全球各指南共识广泛采用。该指南对BTC的分类亦参考AJCC基于解剖学位置的分类,将其分为胆管癌、GBC及壶腹癌^[3]。胆管癌进一步分为iCCA、pCCA及dCCA。TNM分期亦参考此分类。

iCCA可以根据肿瘤部位分为大胆管型和小胆管型,但该指南未提及此分型,两类iCCA的临床表现和预后不同。大胆管型iCCA通常表现为管腔内的狭窄和阻塞,容易引起黄疸和胆管扩张,诊断相对较早,但手术难度较大,预后差;小胆管型iCCA虽然早期无明显症状,但若能成功切除,预后相对较好^[4-5]。

对于pCCA,该指南建议采用基于胆管浸润范围的Bismuth-Corlette分型,同时指出其未考虑周围血管的侵犯,虽对外科手术具有指导作用但存在局限性。故该指南建议联合XY分型(Rennes分型)进行初步评估^[6]。XY分型根据左肝外侧叶胆管(B2和B3)汇合部是否受肿瘤侵犯将pCCA分为X型(B2和B3连续性中断)及Y型(B2和B3连续性完整)。相关研究结果显示,X型病人均合并左肝动脉受累且切除率低,而Y型均无左肝动脉受累且手术切除率高。由于存在样本量有限及矢状部胆管变异等问题,且临床实际中右肝动脉侵犯比左肝动脉侵犯更常见,XY分型提出后影响力较为有限。因此,笔者认为该分型更多用于手术可切除性的初步评估,且不能作为唯一评判标准。对pCCA可切除性的判断需综合考虑肿瘤胆管浸润、血管侵犯、肝脏储备功能、肝脏萎缩及残余肝体积等因素。

2.2 诊断与治疗前检查

2.2.1 影像学检查 不同于其他多数指南共识,该指南具体阐述了初诊相关必要检查的指征及目标,见表1^[7-8]。影像学检查通过评估胆道梗阻位置、肝脏侵犯程度、血管受累、淋巴结及远处器官转移来诊断疾病、进行临床分期及制定治疗方案。

评估基线情况时,所有病人需进行腹部增强CT,iCCA病人需进行腹部增强磁共振(MRI),pCCA和dCCA病人需进行磁共振胆胰管成像(MRCP)。这些检查需在胆道引流前完成,以利于判定肿瘤浸润胆管范围。正电子发射计算机断层显像(PET)有助于发现可能的肝外转移病灶,超声

内镜(EUS)有助于评估区域范围的分期并获取组织进行病理学检查。

2.2.2 病理学诊断 对于iCCA,建议进行经皮肝肿瘤及周围肝组织穿刺活检,以明确病理诊断、分子表达谱及评估潜在慢性肝病^[9]。对于pCCA和dCCA病人,通常采用胆管刷活检、内镜逆行胰胆管造影(ERCP)抽取胆汁脱落细胞或EUS引导下细针穿刺来获得病理学依据。对于无法通过一次或多次病理学检查明确诊断的病例,需评估血清IgG4水平并进行胆道镜检查以明确病理。获取肝外胆管癌和部分胆管癌病理学依据一直是BTC临床工作的难点。指南指出,考虑到pCCA手术切除标本存在10%~15%的阴性率,建议在治疗前明确病理诊断,但如果影像学检查结果表现典型,且细胞病理学结果疑诊为BTC或两次细胞学检查阴性,可在专业MDT讨论后决定后续外科或姑息性治疗方案。分子诊断有助于明确诊断。

2.2.3 血清标记物 CA19-9在BTC中敏感度和特异度均约为80%,癌胚抗原(CEA)及CA125的敏感度为30%~50%,且特异度较差。需注意的是,这三者在胆道梗阻时均可能升高,但胆道引流后仍异常升高则提示BTC可能。

2.2.4 鉴别诊断 iCCA主要依靠免疫组化与肝细胞癌、混合型肝癌及其他部位肿瘤在肝脏的转移灶进行鉴别。iCCA主要表现为细胞角蛋白(CK)7+、CK19+及CK20+/-。结直肠癌肝转移可依据形态学及免疫组化结果进行鉴别,具体包括CK7-、CK20+、CDX2+和SATB2+。胰腺癌、胃癌或肝外胆管来源的肿瘤鉴别诊断较困难,可参考图1。C反应蛋白(CRP)用于鉴别炎性肝腺瘤,同时有助于iCCA(尤其是小胆管型)与肝癌或胃癌肝转移的鉴别。该指南还指出,免疫组化过程中应避免过度使用标本,以保留部分病理标本用于高通量测序等分子检测手段。

3 局限性BTC的处理

3.1 新辅助治疗 由于缺乏随机对照试验,新辅助治疗仅限于临床研究。对于不可切除的iCCA,如果经系统性治疗或局部治疗后肿瘤缩小,是否能手术需经MDT讨论后判定^[10-11]。对于其他部位BTC,该指南未具体表述,但笔者认为应遵守以下原则:在临床研究框架下全程管理BTC病人,对非手术治疗后肿瘤明显缓解的病人,完善评估可切除性,并通过MDT讨论后判断是否有手术指征^[12-14]。

3.2 外科手术 外科治疗的基本原则是实现R0切除并保留足够的肝体积。该指南建议标准化病理学检查报告应包括肿瘤病灶类型、分化程度、分期、切缘、淋巴管、脉管及神经浸润、淋巴结及远处转移情况。

淋巴结转移及切缘阳性(R1切除)是影响BTC预后的独立危险因素,因此应进行术前可切除性评估和术中腹腔镜探查以排除腹膜转移。对于肝外胆管癌及GBC,应使用术中冰冻切片病理学检查用于明确胆管切缘是否阴性;该指南建议iCCA则需保证阴性切缘>1cm。该指南未对iCCA是否行解剖性肝切除提供具体推荐意见。

表1 胆道癌诊断和治疗前的辅助检查

检查	适应证及目的
CT	TAP CT:在胆道手术前进行初步检查 肝大部分切除术前行肝容积测定
腹部增强磁共振	如无肝外转移,应在任何胆管引流操作前进行,以判断可切除性 可切除iCCA:应该包括弥散加权成像(DWI)和钆增强成像
MRCP	pCCA和dCCA:应在任何胆管引流操作之前进行
肝组织活检	iCCA:对肿瘤和非肿瘤肝实质进行活检,以判断肝脏病灶性质;如果组织学不能确定,包含CK7、CK20、CDX2/SATB2、TTF1、GATA3(女性)的免疫组化和C反应蛋白检测可作为二线检测 pCCA:不建议在无转移的情况下进行
ERCP	pCCA和dCCA:如果无需进行胆道引流,则不推荐进行下述操作。如有必要,联合使用胆道刷检(采用薄层细胞学技术)和胆汁活检(理想情况下采用细胞块技术);如果样本结果为阴性或不典型,由更有经验的病理科医生再次进行细胞学复审;如果诊断仍能不确定,在专业中心进行第2次ERCP,包括刷检、活检和胆管镜检查
内镜超声检查	pCCA和dCCA:对于肿瘤可切除且具备手术条件的病人,由于理论上存在肿瘤扩散的风险,针对原发性肿瘤行FNA/FNB前,必须与经验丰富的肝胆外科医生讨论,对可疑淋巴结进行FNA/FNB;对于肿瘤不可切除或无法手术的病人,可以对原发性肿瘤或可疑的淋巴结进行FNA/FNB
胆道镜检查	不推荐作为首选
胃肠镜检查	鉴别诊断(iCCA)时可考虑
FDG-PET	不常规推荐,可用于鉴别诊断
IgG4(血清测定,IHC)	鉴别诊断(pCCA和dCCA)时可考虑
肝功能生化检测	推荐进行肝功能评估(凝血酶原时间、白蛋白、胆红素等),特别是iCCA
腹腔镜探查	计划行根治性手术,特别是可切除性存疑时可进行

注:TAP CT,胸腹盆腔计算机断层扫描 MRCP,磁共振胰胆管成像 ERCP,内镜逆行胰胆管造影 FDG-PET,氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 FNA,细针穿刺 FNB,细针穿刺活检 ICH,免疫组织化学 iCCA,肝内胆管癌 CK,细胞角蛋白 pCCA,肝门部胆管癌 dCCA,远端胆管癌

针对区域淋巴结清扫,该指南的建议与其他指南共识存在一定差异^[2,7-8]。该指南建议iCCA至少清扫6枚淋巴结,其他胆管癌至少清扫5枚淋巴结^[15]。根据中国临床肿瘤学会(CSCO)2023年指南,GBC淋巴结清扫个数>5个,iCCA和pCCA淋巴结检出个数≥6个,dCCA至少检出12枚淋巴结,以更好地判断其N分期^[8]。该指南指出如明确No.12淋巴结以外的淋巴结转移,应放弃R0切除。但考虑到影像学检查结果的假阳性,术前影像学发现的单发淋巴结转移不应作为R0手术的禁忌证^[16]。

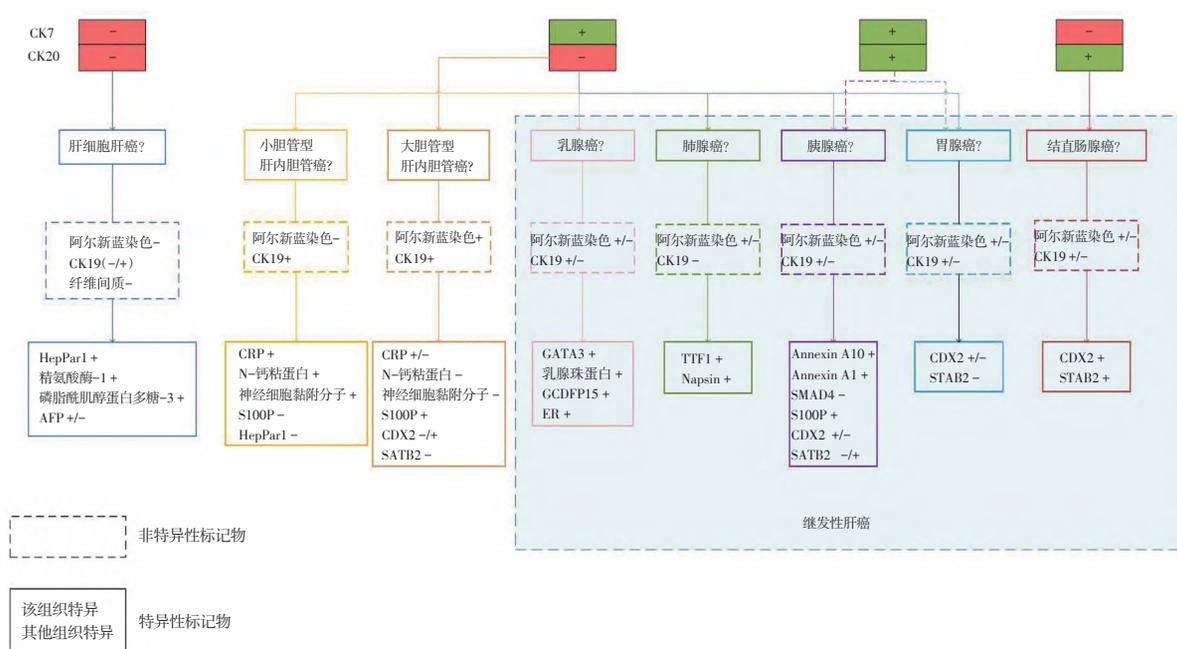
BTC术前准备包括可能的胆管引流及门静脉栓塞。对于pCCA,多数需要术前胆道引流,具体引流部位的选择需商议后决定。

对于Bismuth I型的pCCA,可行胆总管切除联合区域淋巴结清扫。不同于我国相关指南^[8],该指南将清扫No.13淋巴结视为扩大清扫,且无证据表明其能改善病人预后。II型以上的pCCA需行联合尾状叶的扩大半肝切除,必要时联合门静脉及肝动脉切除重建^[17]。具体切除方式依据肿瘤胆管浸润程度、单侧血管浸润及继发的肝萎缩综合决定。对于Y型pCCA[左外侧叶胆管(B2和B3)汇合部连续性完整],可行联合尾状叶的扩大右半肝切除或右三叶切除^[6]。dCCA需行胰十二指肠切除联合淋巴结清扫^[18]。

该指南对GBC的手术方案进行了详细描述,T1a期以上的GBC建议行R0切除,包括胆囊联合周围肝组织(IVb+

V段)的整块切除、区域淋巴结清扫及胆总管切除(如肿瘤沿胆管侵犯超过胆囊管)。区域淋巴结清扫要求清扫肝十二指肠韧带,并从肝总动脉及肠系膜上动脉周围剥离以清扫No.8和No.13淋巴结^[19]。该指南指出术中胆囊穿孔破裂会增加腹膜种植转移发生率,因此不应被视为R0切除^[15]。对于T3期以上的GBC,肝切除范围存在争议,具体范围包括IVb+V段、肝三叶切除或联合尾状叶的肝中叶切除。原发灶直接侵犯结肠、肝脏或十二指肠并非手术的禁忌证。部分T3期以上病例,联合胆总管切除有助于更好清扫区域淋巴结。该指南未对胆囊床肝楔形切除和IVb+V段肝切除进行具体区分和说明,考虑到目前文献报道的两者间的安全性及有效性上的差异,笔者认为该指南参考了欧洲肿瘤协会(European Society for Medical Oncology, ESMO)的相关指南,将胆囊床肝组织的楔形切除归类为部分IVb+V段肝切除^[9]。该指南也未对是否行解剖性IVb+V段肝切除进行描述。

该指南强调再次根治性手术对病人预后改善的重要性^[22-24]。对于意外发现的胆囊癌,若为Tis或T1a期,胆囊切除后无需进一步扩大手术;对于其他T分期,尤其是T1b期和T2期的病人,建议再次R0手术。该指南建议在胆囊切除术后3个月,影像学检查评估和术中腹腔镜探查排除不可切除肿瘤后再行R0手术。笔者同意关于意外胆囊癌再次行R0手术的指征阐述,但再次手术时机是一个复杂且



在组织学检测时也可能出现不常见的分型,包括 iCCA:CK7-($<5\%$),CK19-($<10\%$),GATA3+(5%),HepPar1+/GLY-3+($<10\%$),甚至 AFP+;HCC:CK7+,CK19+($5\sim 20\%$),CK20+($<5\%$),根据分化和亚型,可能为 HepPar1 或 GLY-3 或精氨酸酶-1
注:AFP,甲胎蛋白 CK,细胞角蛋白 CRP,C反应蛋白 GCDFP15,巨囊性病液体蛋白-15 TTF1,甲状腺转录因子1 GLY-3,糖蛋白-3 ER,雌激素受体 SATB2,特异 AT 序列结合蛋白2 GATA3,GATA 结合蛋白3 Napsin,天冬氨酸蛋白酶 Annexin,膜联蛋白 SMAD4,SMAD 家族成员4

图1 确定肝内腺癌肿瘤起源免疫组化分析流程

具有争议的话题,需结合病理分期、切缘情况、术中炎症情况、胆汁是否泄漏等情况,术后及早进行全面的肿瘤分期评估,根据具体情况决定新辅助治疗和再次手术的指征及时间。

3.3 经皮肿瘤消融治疗 对于不适合外科切除的单发或个数少、直径 $<3\text{ cm}$ 的 iCCA,经皮肿瘤消融是一种治疗选择。然而,目前仍缺乏前瞻性研究证据。一项 Meta 分析研究结果显示,在多种消融技术中,射频消融占比最高;本 Meta 分析纳入的 15 项研究中,7 项使用射频消融,肿瘤中位直径为 27 mm,完全缓解率为 93.9%,中位总生存期(OS)达 30.2 个月^[25]。

3.4 肝移植 一项美国多中心回顾性研究结果显示,经过新辅助放化疗、内放射治疗、化疗以及剖腹探查后,最终行肝移植治疗不可切除的 pCCA 病人,5 年 OS 达 53%。一项 Meta 分析结果显示,肝移植治疗不可切除的 pCCA 病人,新辅助放化疗和无新辅助放化疗病人的 5 年 OS 分别为 65.1% 和 31.6%^[26]。该指南建议参考梅奥诊所的诊疗流程,评估肝移植治疗不可切除 pCCA 的可行性,充分了解该治疗方案的复杂性、放疗可能导致的术后血管并发症及严格选择病人的重要性。

3.5 辅助治疗 目前,共有 5 项关于 BTC 辅助化疗的随机临床试验,其中仅两项试验结果为阳性^[27-31]。英国的 BILCAP 研究结果表明,与观察组相比,8 周期卡培他滨辅

助化疗可改善病人中位 OS(51.1 个月 vs. 36.4 个月, $P=0.097$)^[28]。日本的 ASCOT 研究结果显示,与单纯手术治疗相比,替吉奥辅助化疗可改善病人 3 年总生存率(77.1% vs. 67.6%, $P=0.008$)^[30]。以上两项研究结果均表明氟尿嘧啶在 BTC 辅助化疗中的价值。目前,关于 BTC 辅助放疗或放化疗的前瞻性随机对照研究仍有限。

4 晚期 BTC 的治疗

晚期 BTC 治疗的目的是延长生命及改善生活质量。

4.1 姑息性外科治疗 该指南指出,R2 切除对病人无姑息治疗价值。同时,与经皮或经内镜胆管引流相比,外科手术引流的并发症发生率和病死率更高。因此,非外科手术的胆道引流应为首选,仅在预计生命周期较长且无经皮或内镜引流机会时才考虑外科手术引流。

4.2 经皮或内镜穿刺胆管引流 胆道引流的指征包括 BTC 合并胆道梗阻症状(如胆管炎、皮肤瘙痒)或需进行抗肿瘤治疗,建议在具备内镜和放射介入亚专业的中心进行。该指南建议在胆道引流操作前预防性使用抗生素^[31]。这与我国专家共识和笔者临床经验不符,我国相关专家共识建议对有感染高危因素者而非所有拟行 ERCP 治疗者进行预防性抗生素治疗^[32]。胆道支架置入根据肿瘤部位和范围决定,一般首选 ERCP。肝门部位的非覆膜金属支架置入前需确认病人完全失去手术机会。单

侧胆管引流需谨慎实施,以免影响后续手术。对支架置入困难或早期堵塞的病人可考虑内镜下射频消融。若内镜引流失败,可考虑经皮穿刺或超声内镜引导下胆管引流。

4.3 姑息性放疗或放化疗 目前无随机对照试验结果证明放疗、内放射治疗或放化疗在局部进展期BTC中的疗效优于胆管引流。

4.4 经肝动脉治疗 经肝动脉治疗包括肝动脉化疗、经肝动脉栓塞、经肝动脉栓塞化疗(TACE)及选择性内放射治疗(SIRT),虽然有一定治疗潜力,但循证医学证据较少。仅一项随机临床研究提示TACE联合系统化疗疗效优于系统性化疗^[33]。钇90(⁹⁰Y)微球SIRT可在无肝外病灶、肿瘤负担<50%、良好的体能状态及肝功能等严格适应证条件下,作为不可切除或复发iCCA的一线治疗方案。

4.5 系统性治疗

4.5.1 一线化疗及免疫治疗 2010年ABC-02研究结果显示,顺铂联合吉西他滨(GEMCIS)方案相比吉西他滨单药可改善病人预后(中位OS 11.7个月 vs. 8.1个月),且疗效与肿瘤分期及部位无关;亚组分析提示体能状态良好的病人对该方案耐受良好,降低顺铂剂量后可在门诊进行化疗^[34]。常用的GEMCIS化疗6个月后的吉西他滨维持治疗方案的疗效已在亚洲国家得到验证,但仍缺乏全球范围内的研究数据^[35-36]。对于有顺铂禁忌证的病人,可考虑卡培他滨联合奥沙利铂或吉西他滨联合奥沙利铂方案。

该指南还提到一项2023年日本的随机对照试验,研究结果表明,顺铂、吉西他滨及替吉奥联用方案相比GEMCIS方案可改善病人预后,是目前唯一证明疗效优于GEMCIS的三药方案^[37]。但该指南未将该方案列为一线推荐。

免疫治疗是近年来BTC治疗的重要进展, TOPAZ-1和KEYNOTE-966研究分别证明了度伐利尤单抗和帕博利珠单抗联合GEMCIS治疗BTC的有效性^[38-39]。度伐利尤单抗联合GEMCIS被该指南列为晚期BTC系统性治疗的一线推荐方案。

需注意的是,尽管有研究结果发现BTC解剖学异质性和对系统性治疗疗效有影响,但BTC发病率低,较难进行多中心临床试验^[38-39]。因此,笔者认为,个体化病情分析及MDT讨论仍是BTC治疗的主要模式。

4.5.2 二线及后线化疗 ABC-06研究是唯一具有阳性结果的BTC二线化疗的Ⅲ期随机对照试验,结果显示对于GEMCIS一线治疗进展的病人,氟尿嘧啶联合奥沙利铂(FOLFOX)相比最佳支持治疗可改善病人中位OS(6.2个月 vs. 5.3个月, $P=0.031$)^[40]。韩国的Ⅱ期临床试验研究结果提示,氟尿嘧啶联合伊立替康(mFOLFIRI)的客观缓解率和无疾病进展期(PFS)与FOLFOX差异无统计学意义^[41]。因此,该指南推荐无可治疗分子靶点情况下,首选FOLFOX化疗,如有FOLFOX禁忌证可考虑mFOLFIRI。目前尚无BTC三线化疗方案的随机临床试验。

4.5.3 分子表达谱与个体化治疗 目前,所有关于化疗联合靶向药物治疗不经治疗靶点选择的不可切除BTC的随

机对照试验均无阳性结果^[42-45]。但BTC(尤其是iCCA)基因突变比例高,部分位点的靶向药物治疗效果显著。因此,该指南建议病人一线治疗时进行分子表达谱检测,这与ESMO及我国相关指南一致^[8-9,46]。分子表达谱检测应进行二代基因测序检测基因融合/重排及相关突变位点^[46]。此外,通过免疫组化和聚合酶链反应(PCR)检测肿瘤微卫星不稳定性(MSI)/DNA错配修复基因缺失(dMMR),通过免疫组化结合原位杂交检测HER2的过表达和扩增情况。具体推荐检测的靶点和对应药物见表2^[47-61]。

该指南指出,尽管分子表达谱检测为BTC治疗提供了更多靶向药物选择,但大多数结果来自非随机对照试验。未来,基于分子表达谱指导不同靶向药物维持治疗的Ⅲ期临床试验,以及BRCA、MET、HER3、BAP1、ARID1A、PIK3CA等靶点研究的开展,有望为BTC治疗提供更多有效选择。

5 随访

BTC缺乏标准的随访周期和方式。在临床工作中,对于未来可能进展且可耐受治疗的病人,建议前2年每3~6个月复查1次,第3~5年每半年复查1次。复查内容包括血清肿瘤标志物和胸腹增强CT或胸部CT联合腹部磁共振。

相比其他消化系统恶性肿瘤,BTC发病率低,导致其治疗进展相对滞后,部分治疗存在较大争议或缺乏高级别循证医学证据。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、CSCO和ESMO等不同学会发布指南分别给出了相应建议。2024年NCCN指南在INTRA-B部分新增了关于混合型肝细胞癌-胆管癌的处理原则,包括手术和系统治疗的推荐;更新了对胆道癌病人的放疗策略;建议对局部晚期胆管癌进行新辅助化疗;同时对NTRK基因融合阳性和HER2阳性病人增加了个性化治疗建议。

《法国胆道恶性肿瘤临床实践指南》的制定基于已有的循证医学证据和法国的医疗现状,整体内容详细,强调个体化诊疗原则和MDT的重要性。该指南在肿瘤分型、影像学检查、一线系统性治疗等方面的制定逻辑和推荐意见具有参考价值。值得一提的是,该指南详细归纳了BTC诊断过程中各项辅助检查手段的适用情况,对肝内腺癌的鉴别诊断给出了清晰的思路建议。同时,该指南对BTC常见的基因突变靶点及其在研药物进行了梳理,有助于个性化用药,促进针对精准医疗的临床和基础研究的开展。此外,该指南强调了临床研究的重要性,并指出目前诊断和治疗过程中存在不少争议,提示临床试验的开展是未来BTC研究工作的关键方向。

参考文献

- [1] Roth GS, Verlingue L, Sarabi M, et al. Biliary tract cancers: French national clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up(TNCD, SNFGE, FFCO, UNICANCER, GERCOR, SFCO, SFED, AFEF, SFRO, SFP, SFR, ACABi,

表2 胆管癌ESCAT-I的改变及其相应靶向治疗

基因改变	ESCAT 分级	频率及改变较多的 BTC 亚型	药物	是否被批准用于 BTC	
				FDA	EMA
IDH1 突变	I - A 级	10% ~ 20%, iCCA	艾伏尼布	是	是
FGFR2 融合或重排	I - B 级	10% ~ 15%, iCCA	佩米替尼 福巴替尼	是 是	是 是
HER2 过表达或扩增	I - C 级	10% ~ 15%, pCCA/dCCA/GBC > iCCA	帕妥珠单抗-曲妥珠单抗 FOLFOX-曲妥珠单抗 德曲妥珠单抗 曲妥珠单抗-图卡替尼 泽尼达妥单抗	- - 是 ^{1,3)} - 是 ¹⁾	- - - - 是 ²⁾
MSI/dMMR	I - C 级	< 1%	帕博利珠单抗	是 ³⁾	是 ³⁾
NTRK 融合	I - C 级	< 1%	拉罗替尼 恩曲替尼	是 ³⁾ 是 ³⁾	是 ³⁾ 是 ³⁾
RET 融合	I - C 级	1%	普拉替尼 塞尔帕替尼	- 是 ³⁾	- -
BRAF ^{V600E} 突变	II - B 级	< 5%	达拉非尼-曲美替尼	是 ³⁾	-
KRAS ^{G12C} 突变	II - B 级	1%	阿达格拉西布	-	-

注: ESCAT 分级公布时间及 FDA/EMA 批准时间截至 2023 年 12 月 1) 突破性治疗 2) 孤儿药 3) 肿瘤非特异性评估 BTC, 胆道癌 dCCA, 远端胆管癌 EMA, 欧洲药品管理局 ESCAT, 欧洲医学肿瘤学会分子靶点临床可操作性量表 FDA, 美国食品药品监督管理局 GBC, 胆囊癌 iCCA, 肝内胆管癌 IDH1, 异柠檬酸脱氢酶 1 MSI, 微卫星不稳定性 dMMR, 错配修复缺陷 NTRK, 神经营养性酪氨酸受体激酶 pCCA, 肝门部胆管癌

ACHBPT[J]. Eur J Cancer, 2024, 202:114000.

[2] Rumgay H, Ferlay J, de Martel C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype[J]. Eur J Cancer, 2022, 161:108-118.

[3] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99.

[4] Furukawa H, Iwata R, Moriyama N. Angiographic assessment of the right hepatic artery for encasement by hilar cholangiocarcinoma: Comparison between antero-posterior and right anterior oblique projections[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2001, 24(1): 37-41.

[5] Shindoh J, Sakamoto Y. Case-based lessons in the management of complex hepato-pancreato-biliary surgery [M]. New York: Springer, 2017.

[6] Boudjema K, Sulpice L, Garnier S, et al. A simple system to predict perihilar cholangiocarcinoma resectability [J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(7):1247-1256.

[7] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: biliary tract cancer(2023 Version I)[Z/OL]. [2024-04-17]. http://www.nccn.org, 2023.

[8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南 2023[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023.

[9] 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, 34:127-140.

[10] Riby D, Mazzotta AD, Bergeat D, et al. Downstaging with radio-embolization or chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(10): 3729-3737.

[11] Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Br J Surg, 2018, 105(7):839-847.

[12] 龚伟,熊逸晨,杨自逸,等. 胆囊癌新辅助治疗与手术时机选择[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(11):1225-1230.

[13] 刘颖斌,陈炜. 胆囊癌综合诊治中应重视的几个关键问题[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(11):1208-1213.

[14] 张晓飞,崔玖洁,刘颖斌. 新辅助治疗在胆道恶性肿瘤治疗模式改变中的价值[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(3):304-309.

[15] 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.

[16] Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: Audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection [J]. Ann Surg, 2001, 233(3):385-392.

- [17] Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Combined vascular resection for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(2):382-390.
- [18] Dickson PV, Behrman SW. Distal cholangiocarcinoma [J]. *Surg Clin North Am*, 2014, 94:325-342.
- [19] Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2000, 87(4):418-422.
- [20] Goetze TO, Paolucci V. Use of retrieval bags in incidental gallbladder cancer cases [J]. *World J Surg*, 2009, 33(10):2161-2165.
- [21] Sahara K, Tsilimigras DI, Maithel SK, et al. Survival benefit of lymphadenectomy for gallbladder cancer based on the therapeutic index: An analysis of the US extrahepatic biliary malignancy consortium [J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121(3):503-510.
- [22] Lee SE, Jang JY, Kim SW, et al. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: A nationwide multicenter survey in South Korea [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(11):3654-3660.
- [23] Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, et al. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection [J]. *Br J Surg*, 2001, 88(5):675-678.
- [24] Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry [J]. *Ann Surg*, 2008, 247(1):104-108.
- [25] Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 99:102258.
- [26] 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.
- [27] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8):658-667.
- [28] Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH, et al. Long-term outcomes and exploratory analyses of the randomized phase III BILCAP study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(18):2048-2057.
- [29] Yoo C, Jeong H, Kim KP, et al. Adjuvant gemcitabine plus cisplatin (GemCis) versus capecitabine (CAP) in patients (pts) with resected lymph node (LN)-positive extrahepatic cholangiocarcinoma (CCA): A multicenter, open-label, randomized, phase 2 study (STAMP) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40:4019.
- [30] 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.
- [31] Vienne A, Hobeika E, Gouya H, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(4):728-735.
- [32] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国医师协会胰腺病专业委员会, 《中华消化杂志》编辑部, 等. 内镜下逆行胰胆管造影术围手术期用药专家共识意见 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(10):915-922.
- [33] Martin RCG 2nd, Simo KA, Hansen P, et al. Drug-eluting bead, irinotecan therapy of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (DELTAIC) with concomitant systemic gemcitabine and cisplatin [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(9):5462-5473.
- [34] 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.
- [35] Kang MJ, Lee JL, Kim TW, et al. Randomized phase II trial of S-1 and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma [J]. *Acta Oncologica*, 2012, 51(7):860-866.
- [36] Sharma M, Talwar V, Maheshwari U, et al. Role of maintenance gemcitabine in advanced carcinoma gallbladder [J]. *South Asian J Cancer*, 2020, 9(4):204-208.
- [37] 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.
- [38] Oh DY, He AR, Qin S, et al. 78P Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:1462-1463.
- [39] 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.
- [40] Lamarca A, Palmer D, Wasan HS, et al. 54MO Quality of life (QoL) and value of health (V-He) in advanced biliary cancers (ABC) treated with second-line active-symptom-control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+FOLF-OX) in the randomised phase III, multi-centre, open-label ABC-06 trial [J]. *Ann Oncol*, 33(suppl):564-565.
- [41] Choi IS, Kim KH, Lee JH, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 154:288-295.
- [42] Chen JS, Hsu C, Chiang NJ, et al. A KRAS mutation status-stratified randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin alone or in combination with cetuximab in advanced biliary tract cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5):943-949.

- [43] Moehler M, Maderer A, Schimanski C, et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: A double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(18):3125-3135.
- [44] Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, et al. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(3):542-547.
- [45] Valle JW, Wasan H, Lopes A, et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): A randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8):967-978.
- [46] Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11):1491-1505.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for *FGFR2*-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(3):228-239.
- [50] 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.
- [51] Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16):4006.
- [52] 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.
- [53] Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y, et al. Tucatinib and trastuzumab for previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic biliary tract cancer (SGN-TUC-019): A phase II basket study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(36):5569-5578.
- [54] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1):1-10.
- [55] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8):731-739.
- [56] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2):271-282.
- [57] 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.
- [58] Subbiah V, Cassier PA, Siena S, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumours from the phase 1/2 ARROW trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(8):1640-1645.
- [59] Subbiah V, Lassen U, Élez 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.
- [60] Meric-Bernstam F, Beeram M, Hamilton E, et al. Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: A phase 1, dose-escalation and expansion study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(12):1558-1570.
- [61] Bekaii-Saab TS, Spira AI, Yaeger R, et al. KRYSTAL-1: Updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PDAC) and other gastrointestinal (GI) tumors harboring a KRAS G12C mutation [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16):519.

(2024-06-03 收稿 2024-08-20 修回)