

肝胆肿瘤临床诊疗实践系列指南解读： 肝细胞癌和肝内胆管癌

石明亮¹ 申洋¹ 王明达² 杨田²

¹河南大学第一附属医院普通外科, 开封 475001; ²海军军医大学第三附属医院肝脏外科, 上海 200438

通信作者: 杨田, Email: yangtian6666@hotmail.com

【摘要】 原发性肝癌是一种起病隐匿且高度恶性的消化道肿瘤, 常伴有局部进展或远处转移等特征。手术通常是局部可切除患者的首选治疗方法, 但术后高复发率仍然是影响患者长期生存的最大障碍。鉴于原发性肝癌的巨大异质性和治疗的复杂性, 目前通常采取包括手术切除、系统治疗(如靶向治疗、化学治疗、免疫治疗)和(或)局部治疗的多模式综合方案。而随着原发性肝癌领域研究的不断进展, 对于外科肿瘤学家而言, 了解并掌握最新的外科诊疗方法和最佳的患者选择以及管理策略至关重要。因此, 笔者深入解析原发性肝癌外科治疗的最新实践指南, 系统介绍原发性肝癌(主要包括肝细胞癌和肝内胆管癌)的评估要点和临床治疗的相关建议, 旨在为原发性肝癌患者的临床管理和决策制订提供更多基于循证医学的证据。

【关键词】 肝肿瘤, 原发性; 诊断; 外科手术; 围手术期; 管理; 指南; 解读

基金项目: 国家自然科学基金(82273074、81972726); 上海市优秀学术带头人计划项目(23XD1424900); 上海市卫生健康学科带头人项目(2022XD001); 上海市自然科学基金(22ZR1477900); 河南省医学科技攻关计划(LH-GJ20210564)

Interpretation of clinical practice guidelines of diagnosis and treatment of hepatobiliary tumors: hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma

Shi Mingliang¹, Shen Yang¹, Wang Mingda², Yang Tian²

¹Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475001, China; ²Department of Hepatic Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Yang Tian, Email: yangtian6666@hotmail.com

【Abstract】 Primary liver cancer is a highly malignant tumor of the digestive tract, characterized by an insidious onset and frequently accompanied by local progression or distant metastasis. Although surgical resection is typically the optimal treatment for patients with locally resectable tumors, the major challenge in achieving long-term survival prognosis lies in the high postoperative recurrence rate. Due to the substantial heterogeneity and complexity of primary liver cancer, a multimodal comprehensive treatment approach involving surgical resection, systemic therapy (*e.g.*, targeted therapy, chemotherapy, immunotherapy), and/or local treatment is commonly employed. As research regarding primary liver cancer continues to progress, it becomes crucial for surgical oncologists to acquire a deep understanding and proficiency in the latest surgical diagnostic and treatment methods, along with optimal patient selection and management strategies. The authors aim to comprehensively elaborate on the latest practice guidelines for surgically treatment of primary liver cancer and systematically outline the key points in evaluating primary liver cancer, primarily focusing on hepatocellular carcinoma and intrahepatic bile duct carcinoma, and offer pertinent recommendations for clinical treatment, thus providing robust evidence in the clinical

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231212-00251

收稿日期 2023-12-12

引用本文: 石明亮, 申洋, 王明达, 等. 肝胆肿瘤临床诊疗实践系列指南解读: 肝细胞癌和肝内胆管癌[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 188-196. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231212-00251.



management and decision-making for patients with primary liver cancer.

【Key words】 Liver neoplasms; Primary; Diagnosis; Surgical Procedures, operative; Peri-operative period; Management; Guideline; Interpretation

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82273074, 81972726); Shanghai Outstanding Academic Leader Program(23XD1424900); Shanghai Health Academic Leader Program(2022XD001); Natural Science Foundation of Shanghai (22ZR1477900); Henan Provincial Medical Science and Technology Research Project (LH-GJ20210564)

原发性肝癌是一种起源于肝脏和胆道的具有高度侵袭性的恶性肿瘤,主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌(intra-hepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)3种不同病理学类型。尽管在肿瘤学领域取得了进展,但这些肿瘤被发现时多为晚期且具有高度侵袭性,预后通常较差。对于局部病灶可切除的患者,手术通常是最佳的治疗方法。但即使患者接受根治性手术其术后复发风险依然很高。因此,原发性肝癌患者通常采取多种模式治疗,包括切除、全身治疗(如靶向治疗、化学治疗、免疫治疗)以及(或)局部治疗的综合方案。鉴于治疗的复杂性和外科技术不断进步,国外关于原发性肝癌实践指南层出不穷,2017年至2023年AJCC、NCCN、欧洲肝脏研究协会(European association for the study of the liver, EASL)、日本肝病学会等陆续发表系列系统性的实践指南,笔者特别结合我国《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》及《原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022版)》,解读国内外最新实践指南中关于原发性肝癌(尤其是肝细胞癌和ICC)外科治疗的要点以及围手术期治疗的注意事项。

一、肝细胞癌

(一)筛查、诊断和分期

肝硬化或慢性乙型肝炎病毒感染患者是发生肝细胞癌的高危人群,应进行常规定期筛查^[1]。大多数临床实践指南推荐肝脏超声检查和检测AFP水平作为筛查方法。NCCN指南建议:在AFP升高的情况下或超声检查发现长径 ≥ 1 cm的结节时,应进行增强CT或MRI的影像学检查。如果AFP正常,但发现长径 < 1 cm的结节,则建议3~6个月内复查。对于高危人群,超声检查、AFP检测正常的患者应每6个月复查1次^[1]。

肝细胞癌的诊断通常不需要进行肝脏活组织病理学检查(以下简称活检),尤其是肝硬化患者。包括美国肝病研究协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)、EASL器官获取和移植网络以及肝脏影像报告和数据系统在内的

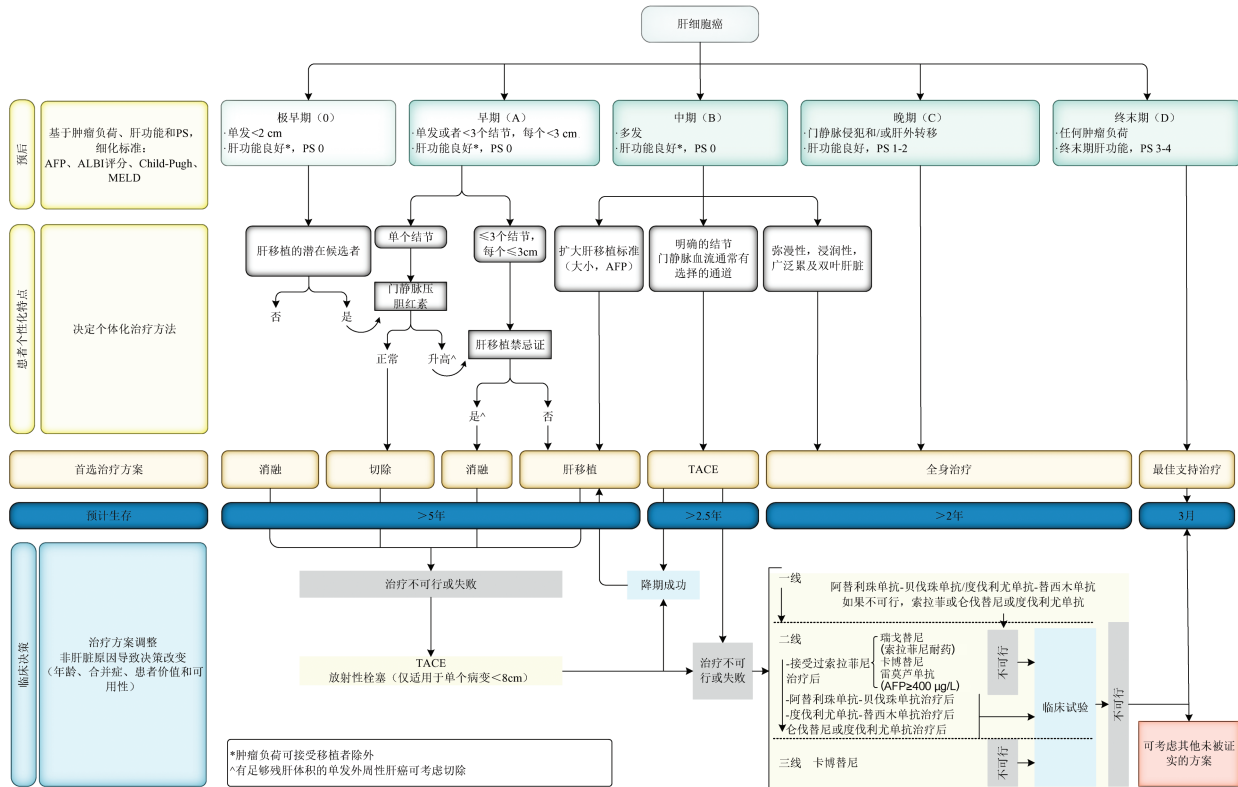
几个组织采用相同的影像学检查标准诊断长径 ≥ 1 cm结节病变的高危肝细胞癌患者。此类标准包括:结节在动脉期显著强化、非周边廓清、包膜强化和病灶体积增大(定义为 ≤ 6 个月病灶增大 $\geq 50\%$)^[2]。影像学检查符合肝细胞癌的低危患者,同时伴有CA19-9或CEA升高,以及患有心源性肝硬化、先天性肝纤维化或继发于血管疾病(如Budd-Chiari综合征)的肝硬化患者,应进行肝穿刺空芯针活检^[1]。如果患者符合器官共享联合网络的移植标准,则建议在活检前进行移植评估。器官共享联合网络标准包括AFP $\geq 1\ 000$ $\mu\text{g/L}$,单个病变长径为2~5 cm或2~3个病变长径为1~3 cm^[1]。

患者应评估肝功能(Child-Pugh评分)和其他实验室检查,包括肝炎相关检查、胆红素、转氨酶、碱性磷酸酶、凝血功能、基础代谢水平和AFP水平;同时通过胸腹部增强CT检查对分期进行评估;对有症状的患者应考虑进行骨扫描;对有潜在肝功能障碍的患者应转诊给肝病科医师^[1]。

(二)手术治疗

目前的NCCN和BCLC分期指南一致认为:对于肝功能良好(Child-Pugh A或B级)无门静脉高压症、肝储备和(或)剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)充足的患者,当肿瘤在解剖学上可切除时应考虑进行解剖性肝切除术^[1,3]。适合手术的患者应具备良好的肝脏储备功能、单发肿瘤以及无大血管侵犯。对于局限于部分肝段或肝叶、外科可切除的多发肿瘤以及有大血管侵犯的患者,尽管因为术后复发率较高而对是否行手术治疗存在争议,但仍可以在特定情况下考虑手术切除^[1,4-6]。日本肝病学会发布的肝细胞癌临床实践指南推荐:肝脏储备功能良好且 ≤ 3 个结节的患者行多发肿瘤切除,但不建议 ≥ 4 个肿瘤的患者行手术切除^[7]。但BCLC指南建议无论肿瘤数量多少均推荐行肝脏肿瘤消融或肝移植,而不是手术切除(图1)^[3]。此外,对于初始不可切除的肝癌患者,如果对全身综合治疗反应良好也可以考虑后期手术切除,但手术切除的绝对禁忌证包括肝外转移或FLR不足^[1]。

肝癌手术的重要目标是保证切缘阴性。但由



注:根据现有的科学证据,预期结果以每个肿瘤分期的中位生存时间表示,个体化的临床决策由负责整合所有可用数据和患者个人医疗档案的团队制订;AFP为甲胎蛋白;ALBI分级为白蛋白-胆红素分级;BCLC分期为巴塞罗那临床肝癌分期;BSC为最佳支持治疗;ECOG-PS评分为体力状况评分标准;LT为肝移植;MELD评分为终末期肝病模型评分;TACE为经导管动脉化栓塞术;单抗为单克隆抗体

图1 巴塞罗那临床肝癌分期系统根据5个分期与一线治疗推荐建立预后示意图

Figure 1 A schematic diagram of patient prognosis based on 5 stages of the Barcelona Clinic Liver Cancer classification and first-line treatment recommendations

于大部分数据来自回顾性研究并且受到选择偏倚的影响。因此,对最佳切缘宽度没有形成共识。1项RCT比较肝功能良好的单发肝细胞癌患者行1 cm和2 cm切缘宽度的差异^[8]。其结果显示:与切缘宽度为1 cm的患者比较,切缘宽度为2 cm的患者术后复发率更低,生存率更高^[8]。肿瘤具有沿血管转移的倾向,而解剖性肝切除则可切除存在潜在转移的门静脉分支。因此,根据EASL指南,尤其是对于长径>2 cm的肿瘤,在满足手术适应证时优先选择解剖性肝切除术^[9]。1项RCT评估105例Child-Pugh A级单发肝细胞癌患者行解剖性肝切除术或非解剖性肝切除术的临床疗效,结果显示:解剖性肝切除术与局部复发率下降以及出现复发时间延长独立相关^[10]。

除非术前影像学显示淋巴结转移,否则不推荐行淋巴结清扫术。根据NCCN、BCLC和AASLD指南,手术可通过开放或微创入路进行^[1,3,9,11],但术前必须特别关注FLR的质量和体积^[12]。根据AASLD指南,无肝硬化患者FLR应>30%,肝硬化患者FLR

应>40%以防止术后发生肝功能不全^[11,13-15]。FLR可通过CT或MRI检查的体积分析来计算。为了促进FLR生长,NCCN和AASLD指南建议:FLR不足的患者在术前接受门静脉栓塞等手术^[11,16]。即使在解剖切除的情况下,也强调保留肝实质的策略以尽量降低术后肝功能不全等并发症的发生。

(三)围手术期治疗

对于HBV或HCV感染患者,建议通过抗病毒治疗抑制HBV和HCV的病毒学反应,从而防止病情进展为肝硬化甚至形成肝细胞癌^[1,9]。HCV感染相关的肝硬化患者,在接受针对肝细胞癌根治性治疗后,即使接受有效的抗病毒治疗仍然面临高复发风险。持续升高的肝细胞癌发生风险可能与肝硬化本身有关,也可能与新型抗病毒药物的直接作用有关^[1,9]。NCCN指南建议:将患者转诊给肝病科医师进行HBV和(或)HCV抗病毒的专科治疗。

目前肝切除术后没有推荐的辅助治疗方法。Ⅲ期STORM试验未能证实在切除或消融后辅助应用索拉非尼的生存获益^[17]。鉴于IMbrave 150试验

显示阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗方案在晚期肝细胞癌患者中的成功,近期研究开始关注如何利用肝脏独特的免疫微环境治疗晚期肝细胞癌,以及通过新辅助和(或)辅助治疗降低患者的肿瘤负荷或预防术后的复发^[18]。正在进行的IMbrave 050试验是1项Ⅲ期RCT,旨在评估阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在高危肝细胞癌切除术后或消融后辅助治疗中的疗效。中期研究结果显示:中位随访时间为17.4个月,阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合使用可显著提高患者的无复发生存率^[19]。此外也有部分医学中心的小规模新辅助相关的研究也获得了令人满意的结果,部分研究目前仍在进行中^[20]。

二、肝内胆管癌

(一)诊断和分期

ICC是一种起源于肝脏内二级及以上的胆管上皮的原发恶性肿瘤^[21]。患者在肿瘤发生的前期通常没有症状,但也有部分患者可能表现出腹痛、全身不适和(或)体质量减轻等非特异性症状^[22]。因此,部分患者在诊断时病情已经发展到晚期。在过去几十年中,ICC的发病率显著增加,可能与诊断方法的改进以及非酒精性脂肪性肝病的增加有关^[23-24]。

肝脏影像报告及数据系统的主要目的是在影像学检查确定肝脏包块为肝细胞癌的可能性。此外,肝脏影像报告及数据系统报告指南可以帮助诊断非肝细胞癌的肝恶性肿瘤,如原发性ICC^[25]。具有纤维化基质的ICC的周边细胞密度在影像学上呈现靶样表现^[25]。通常,ICC在动脉期和门静脉期表现为外周边缘增强,在延迟期表现为肿瘤中心信号逐渐增强^[26-28]。其他的CT检查影像学特征还包括包膜强化、卫星结节和肉眼可见的血管浸润^[27]。MRI检查影像学特征表现为T2加权像呈高信号,在T1加权像呈低信号;MRI检查增强扫描可表现为动脉期肿瘤周围增强,随后表现为增强信号同轴向填充,延迟期信号中心性缓慢增强^[25]。钆塞酸二钠是一种增强MRI检查肝脏特异性对比剂,最初分布到血管和血管外间隙,然后在肝胆期进展到肝细胞和胆管。在ICC患者中,钆塞酸二钠增强MRI检查的影像学特征是造影剂在纤维化间质中保留,在肝胆期周围低信号^[29-31]。

目前没有与ICC特异性相关的肿瘤标志物,但NCCN指南建议检查CA19-9、CEA和AFP以协助诊断。在肝细胞癌中,AFP升高更明显,而在ICC中CA19-9升高的可能性较大^[32-33]。为评估肝功能并制订治疗策略应进行完善的实验室检查,包括肝功

能、肝炎、凝血功能和血常规。胸部CT扫描检查可用于明确肺部转移情况。在可切除肿瘤的患者中术前活检并不是必要的。如果需要活检,则可选择空芯针活检。EASL和NCCN指南推荐,在不可切除或发生转移的情况下应进行分子检测以指导后续靶向精准治疗^[34-35]。

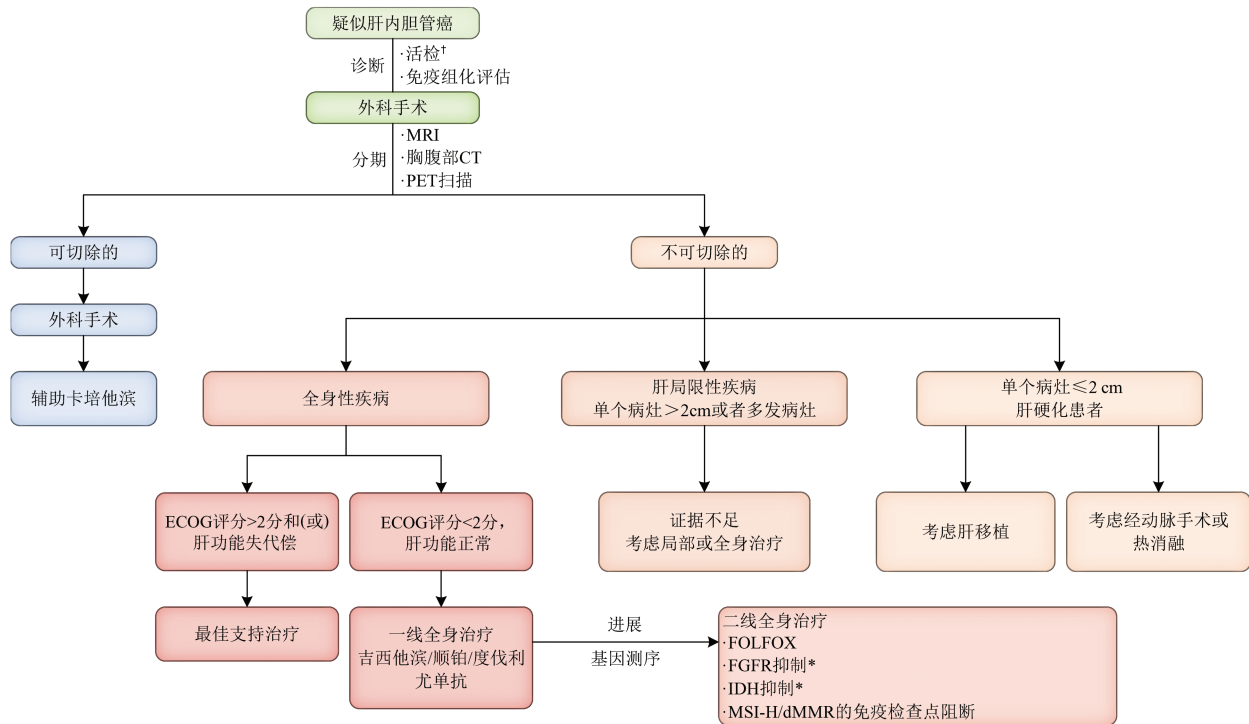
(二)手术治疗

对于局部可切除的ICC患者,建议进行手术治疗(图2,3)^[34-35]。在手术前需要评估肝脏的局部和远处转移情况,以及门静脉或肝动脉的侵犯情况,并测量肝脏体积^[36]。NCCN和EASL指南推荐,手术切除的适应证包括:单发病灶、解剖上可切除的病灶、足够的FLR和无严重合并症^[34-35]。根据EASL指南,对于中央型肿瘤,以下情况不推荐直接手术:累及双侧二级胆管、单侧肝萎缩伴对侧胆管或血管受累、胆管浸润伴对侧血管受累的肿瘤^[35]。然而,EASL指南指出:对于累及肝总管或肝管分叉的肿瘤,肝切除联合胆道切除术是可行的。此外,尽管对于大血管切除的数据有限,但大血管侵犯是1项不良的预后指标,预示着更差的临床结局。但是,EASL指南指出:如果对有血管侵犯的ICC可以实现R₀切除则应该进行多学科讨论以明确手术方式^[35]。手术的绝对禁忌证包括晚期肝硬化和肝外转移^[34,37]。

大约1/3的肝胆恶性肿瘤患者存在隐匿性转移或局部晚期状态^[38-39]。NCCN指南指出:在明确手术方案后优先进行腹腔镜探查以检测腹膜转移情况或局部晚期程度,避免不必要的开腹手术^[34]。意大利、EASL和美国肝胆胰协会指南更为具体地指出:尽管不建议进行常规腹腔镜探查,但应联合腹腔镜超声检查以确定多发性肿瘤、高CA19-9水平、可疑血管侵犯或疑似腹膜转移患者的可切除性^[35,40-41]。

当患者存在多发肿瘤时,如何选择在手术切除后获得最大肿瘤学益处,同时又能平衡发病率和死亡率仍然不清楚。最近,欧洲胆管癌研究网络提议:增加1个新的M1a期,包括肝转移(多发肿瘤,伴或不伴血管侵犯)^[42]。目前将没有淋巴结转移的多发肿瘤患者分类为早期疾病,但这类患者的预后通常比单发肿瘤患者差,但比肝外转移患者预后好。NCCN指南不建议对多发肿瘤患者行手术切除^[34]。但EASL指南指出:经过MDT评估手术风险和新辅助治疗后,可以考虑对多发肿瘤并局限于肝脏单叶内的ICC患者进行手术。经过新辅助化疗后,肿瘤的稳定性或有反应性可能表明肿瘤生物学更好,并值得进一步考虑手术切除^[35]。

手术治疗应包括切缘阴性和肝门淋巴结清扫



注:†可切除的疑似肝内胆管癌可避免活组织病理学检查,因为手术标本可获得明确的组织病理学证实;*针对携带这类靶向突变的患者;MRI为磁共振成像;PET为正电子发射断层扫描;ECOG为美国东部肿瘤协作组;单抗为单克隆抗体;FOLFOX为奥沙利铂/氟尿嘧啶;FGFR为成纤维细胞生长因子受体;IDH为异柠檬酸脱氢酶;MSI-H/dMMR为高度微卫星不稳定/错配修复缺陷

图2 肝内胆管癌的诊断和治疗

Figure 2 Diagnosis and treatment process of intrahepatic cholangiocarcinoma

术。在主要的指南中,ICC解剖切除与非解剖切除的重要性仍然存在争议^[34-35]。根据EASL指南,对于局限于单个肝段的小的外周病变患者,可施行非解剖性切除术。然而,病灶较大且累及多个肝段的患者应行解剖性肝切除术^[35,43]。这些建议部分基于Si等^[44]的研究。该研究使用倾向评分匹配法评估702例ICC患者,并发现与非解剖性切除术比较,IB期或无血管侵犯的II期肿瘤患者施行解剖性切除术有更高的生存率^[44]。与非解剖性切除术比较,解剖性肝切除术并未带来生存优势。相反,切缘状态(即R₀或1 cm宽度)与长期生存独立相关^[45]。尽管在最佳切缘宽度上没有达成共识,但一致认为R₀切除可以改善长期生存,值得推荐^[46-52]。

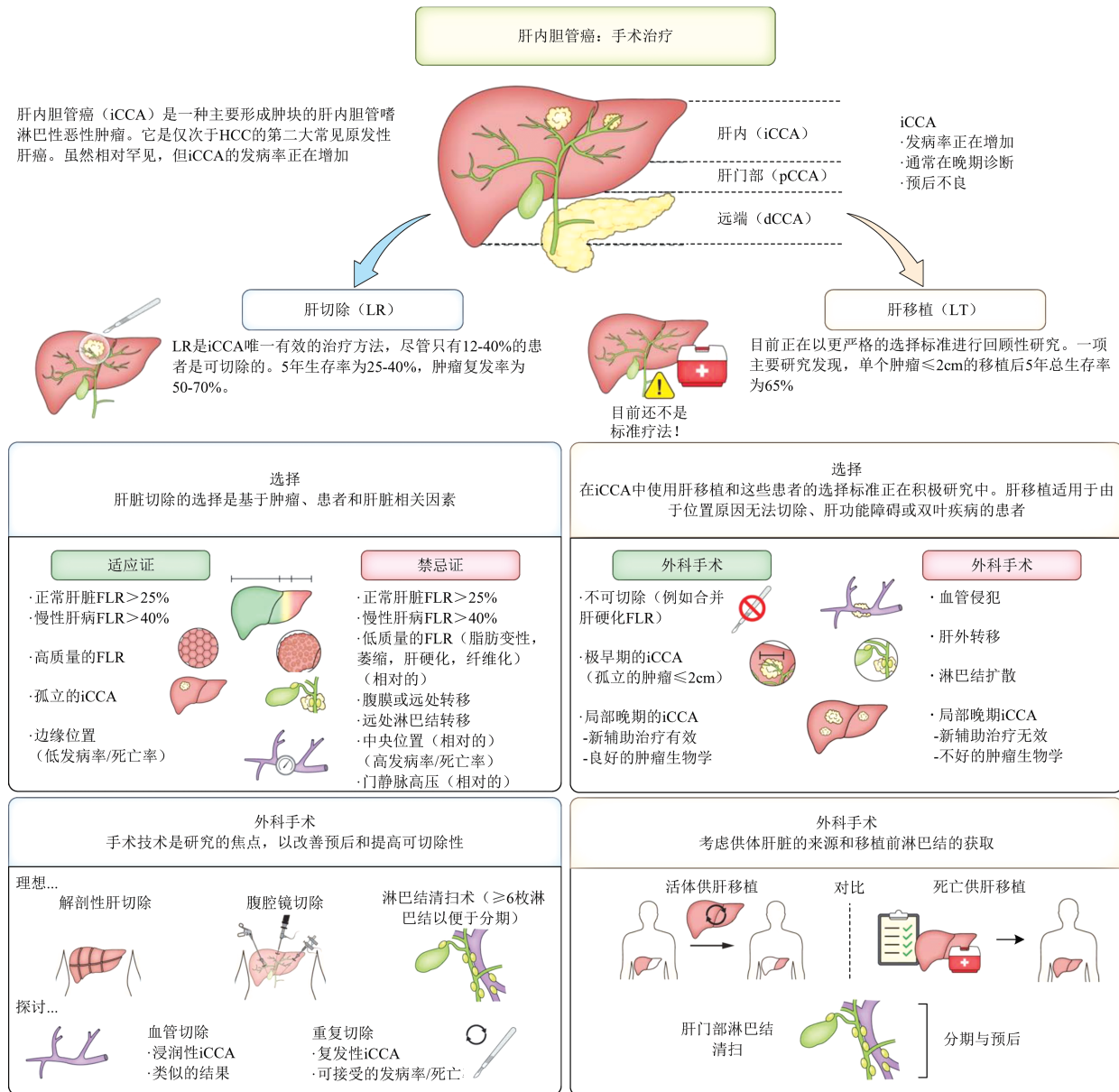
最新的NCCN指南建议:在肿瘤切除时行门静脉淋巴结清扫术;AJCC分期指南建议:切除≥6枚淋巴结以确保分期的准确^[34-35]。第8版AJCC分期指南还建议:根据ICC的解剖位置对不同的淋巴结区域进行清扫^[53]。肿瘤位于左半肝的患者应对肝十二指肠韧带、膈下和胃肝淋巴结进行清扫,而位于右半肝的患者应对肝十二指肠韧带、十二指肠周围和胰周围淋巴结进行清扫^[54]。根据NCCN指南,在不影响切除手术肿瘤学结果的情况下,支持使用

微创入路的手术方式^[34-35]。已有研究结果显示:不同大小和位置的肿瘤选择微创手术进行治疗,其预后没有差异^[35]。

(三)围手术期治疗

根据BILCAP试验,对包括ICC在内的胆道癌患者建议行基于卡培他滨的辅助治疗^[55]。BILCAP试验是1项III期临床试验,将胆道癌患者随机分配到切除术后接受卡培他滨辅助治疗组或观察组。对总生存时间的按照方案分析(PP分析)显示:两组研究比较,差异有统计学意义(卡培他滨组为51.1个月,观察组为36.4个月, $P<0.05$)。长期随访评估的意向性分析(ITT分析)也证实了上述结果^[56]。目前,NCCN和美国临床肿瘤学会指南也推荐卡培他滨作为辅助治疗方案^[34,57]。值得注意的是,有2项独立的随机III期试验评估了基于吉西他滨辅助治疗方案在胆管癌中的应用,但并未观察到生存差异^[58-59]。

2022年发表的TOPAZ-1试验比较了转移性胆道癌患者使用度伐利尤单抗或安慰剂联合吉西他滨和顺铂。该试验指出度伐利尤单抗的加入改善了总生存时间、无进展生存时间和客观缓解率^[60]。II期单臂NEO-GAP试验评估了吉西他滨+顺铂+白蛋白结合型紫杉醇新辅助治疗对可切除的高危



注: dCCA 为远端胆管癌; DDLT 为已故供肝移植; FLR 为剩余肝体积; iCCA 为肝内胆管癌; LDLT 为活体肝移植; LR 为肝切除; LT 为肝移植; pCCA 为肝门周围胆管癌; R₀ 切除为显微边缘阴性切除^[35]

图3 肝内胆管癌的手术治疗

Figure 3 Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

ICC 患者 (定义为肿瘤长径>5 cm、多发性、主要血管侵犯或淋巴结侵犯) 中的治疗价值^[61]。该方案被认为是安全的且对手术结果没有不良影响。已有研究结果显示: 局部晚期 ICC 患者可以通过新辅助化疗降低分期^[62]。此外, 联合局部治疗与全身治疗的可能使部分患者降期从而获得手术机会^[62]。

三、结论与展望

原发性肝癌一旦早期确诊可以通过根治性手术获得治愈性效果。基于肿瘤特性和患者状况, 为了制订最佳治疗方案, 同时遵循实践指南, 患者应接受多学科团队会诊。部分初始不可切除的晚期

肿瘤患者可能通过全身或局部治疗来降低疾病分期。在手术前, 需要评估患者的合并症和 FLR。合适的患者选择、切缘阴性、以及准确使用全身化疗都是确保患者长期生存的关键。尽管目前的实践指南提供了重要的指导, 但原发性肝癌患者仍需要个体化精准综合治疗策略。

为更好地对比国内外临床实践指南关于肝细胞癌和 ICC 的治疗规划, 笔者团队梳理成表, 以供参考。见表 1。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

表 1 国内外关于肝细胞癌和肝内胆管癌的临床实践指南对比

Table 1 Comparison of clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma at home and abroad

项目	国外临床实践指南		中国临床实践指南	
	肝细胞癌 ^[1,3,9]	肝内胆管癌 ^[34-35,53]	肝细胞癌 ^{a[63]}	肝内胆管癌 ^{b[64]}
手术禁忌证	相对:多发肿瘤、大血管侵犯 绝对:晚期肝硬化、肝外转移、剩余肝体积不足	相对:多发肿瘤、肝门淋巴结转移 绝对:肝门外淋巴结转移、肝外转移、剩余肝体积不足、晚期肝硬化	相对:肿瘤数目>3个、门静脉癌栓而无肝外转移 绝对:PS 3~4分、晚期肝硬化、肝外转移、剩余肝体积不足	相对:多发肿瘤、大血管侵犯 绝对:肝门外淋巴结转移、肝外转移、剩余肝体积不足、晚期肝硬化
手术规划	肿瘤解剖学评估 肝脏体积测量	肿瘤解剖学评估 肝脏体积测量	肿瘤解剖学评估 肝脏体积测量	肿瘤解剖学评估 肝脏体积测量
腹腔镜检查进行分期	否	是	否	是
切除类型	考虑到肝细胞癌沿着血管转移的倾向,首选解剖性肝切除术,但非解剖性肝切除术也可接受	非解剖性肝切除是可以接受的	首选解剖性肝切除术,但非解剖性肝切除术也可接受	非解剖性肝切除术是可以接受的
淋巴结清扫术	不推荐,除非影像检查提示	是(6枚淋巴结) 左半肝肿瘤:肝十二指肠韧带、膈下淋巴结和胃肝淋巴结 右半肝肿瘤:肝十二指肠韧带、十二指肠周围淋巴结和胰周淋巴结	不推荐,除非影像上提示	是(6枚淋巴结) 左半肝肿瘤:肝十二指肠韧带、小网膜至胃小弯、贲门附近淋巴结 右半肝肿瘤:肝十二指肠韧带、门腔间隙和胰腺后淋巴结
边距宽度	无共识,推荐R ₀ 切除	无共识,推荐R ₀ 切除	无共识,推荐R ₀ 切除	R ₀ 切除的切缘宽度≥1 cm
新辅助化疗	目前没有新辅助治疗的推荐,但正在进行研究	目前没有可切除肿瘤的推荐,但可以考虑新辅助治疗,尝试将患者降期为可切除肿瘤。正在研究高危患者的新辅助治疗。	目前没有新辅助治疗的推荐,但正在进行研究	目前没有新辅助治疗的推荐,但正在进行研究
辅助化疗	推荐抗乙型肝炎或丙型肝炎病毒治疗 目前没有,但研究正在进行中	卡培他滨	推荐抗乙型肝炎或丙型肝炎病毒治疗,可以应用中 医中药 推荐一线全身治疗方案,但研究正在进行中	卡培他滨

注:“中国《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》”;^b《原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022版)》;PS为功能状态评分

参 考 文 献

- [1] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams I, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary cancers. Version 1.2023[EB/OL]. (2023-03-10) [2023-06-30]. <https://www.nccn.org/guidelines>.
- [2] Chernyak V, Fowler KJ, Do R, et al. LI-RADS: looking back, looking forward[J]. Radiology, 2023, 307(1):e222801. DOI: 10.1148/radiol.222801.
- [3] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76(3):681-693. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- [4] Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(6):1527-1536. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.6.1527.
- [5] Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, et al. Treatment of large and advanced hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(4):979-985. DOI: 10.1245/s10434-007-9727-7.
- [6] Truty MJ, Vauthey JN. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(5):1219-1225. DOI: 10.1245/s10434-010-0976-5.
- [7] Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update[J]. Hepatol Res, 2019, 49(10):1109-1113. DOI: 10.1111/hepr.13411.
- [8] Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. Ann Surg, 2007, 245(1):36-43. DOI: 10.1097/01.sla.0000231758.07868.71.
- [9] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1):182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [10] Feng X, Su Y, Zheng S, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence[J]. HPB (Oxford), 2017, 19(8):667-674. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.010.
- [11] Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepa-

- tocellular carcinoma[J]. *Hepatology*,2023,78(6):1922-1965. DOI:10.1097/HEP.0000000000000466.
- [12] Brouquet A, Andreou A, Shindoh J, et al. Methods to improve resectability of hepatocellular carcinoma[J]. *Recent Results Cancer Res*,2013,190:57-67. DOI: 10.1007/978-3-642-16037-0_4.
 - [13] Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*,2013,20(8):2493-2500. DOI: 10.1245/s10434-012-2864-7.
 - [14] Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases[J]. *Br J Surg*,2007,94(3):274-286. DOI: 10.1002/bjs.5719.
 - [15] Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative assessment and optimization of the future liver remnant[J]. *Surg Clin North Am*,2016,96(2):197-205. DOI:10.1016/j.suc.2015.11.001.
 - [16] Rassam F, Olthof PB, van Lienden KP, et al. Comparison of functional and volumetric increase of the future remnant liver and postoperative outcomes after portal vein embolization and complete or partial associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) [J]. *Ann Transl Med*,2020,8(7):436. DOI: 10.21037/atm.2020.03.191.
 - [17] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*,2015,16(13):1344-1354. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
 - [18] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*,2020,382(20):1894-1905. DOI:10.1056/NEJMoa1915745.
 - [19] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01796-8.
 - [20] Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, et al. Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. *JAMA Surg*,2023,158(4):410-420. DOI:10.1001/jamasurg.2022.7989.
 - [21] Goyal L, Kongpetch S, Crolley VE, et al. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*,2021,95:102170. DOI:10.1016/j.ctrv.2021.102170.
 - [22] Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma[J]. *Curr Gastroenterol Rep*,2017,19(1):2. DOI:10.1007/s11894-017-0542-4.
 - [23] Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-Year Trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise[J]. *Oncologist*,2016,21(5):594-599. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0446.
 - [24] Mukkamalla S, Naseri HM, Kim BM, et al. Trends in incidence and factors affecting survival of patients with cholangiocarcinoma in the united states[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2018,16(4):370-376. DOI:10.6004/jnccn.2017.7056.
 - [25] Fowler KJ, Potretzke TA, Hope TA, et al. LI-RADS M (LR-M): definite or probable malignancy, not specific for hepatocellular carcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*,2018,43(1):149-157. DOI:10.1007/s00261-017-1196-2.
 - [26] Valls C, Gumà A, Puig I, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation[J]. *Abdom Imaging*,2000,25(5):490-496. DOI:10.1007/s002610000079.
 - [27] Seo N, Kim DY, Choi JY. Cross-sectional imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: development, growth, spread, and prognosis[J]. *AJR Am J Roentgenol*,2017,209(2):W64-W75. DOI:10.2214/AJR.16.16923.
 - [28] Fábrega-Foster K, Ghasabeh MA, Pawlik TM, et al. Multimodality imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*,2017,6(2):67-78. DOI:10.21037/hbsn.2016.12.10.
 - [29] Jeong HT, Kim MJ, Chung YE, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinomas: imaging-histologic correlation[J]. *AJR Am J Roentgenol*,2013,201(4):W603-W611. DOI:10.2214/AJR.12.10262.
 - [30] Kang Y, Lee JM, Kim SH, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement patterns on gadoteric acid-enhanced MR images[J]. *Radiology*,2012,264(3):751-760. DOI:10.1148/radiol.12112308.
 - [31] Péporté AR, Sommer WH, Nikolaou K, et al. Imaging features of intrahepatic cholangiocarcinoma in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI[J]. *Eur J Radiol*,2013,82(3):e101-e106. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.10.010.
 - [32] Tao LY, Cai L, He XD, et al. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma[J]. *Am Surg*,2010,76(11):1210-1213.
 - [33] Moro A, Mehta R, Sahara K, et al. The impact of preoperative CA19-9 and CEA on outcomes of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*,2020,27(8):2888-2901. DOI:10.1245/s10434-020-08350-8.
 - [34] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN Guidelines® insights: biliary tract cancers, version 2.2023[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2023,21(7):694-704. DOI:10.6004/jnccn.2023.0035.
 - [35] EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*,2023,79(1):181-208. DOI:10.1016/j.jhep.2023.03.010.
 - [36] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*,2014,60(6):1268-1289. DOI:10.1016/j.jhep.2014.01.021.
 - [37] Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? [J]. *Cancer*,2015,121(22):3998-4006. DOI:10.1002/cncr.29619.
 - [38] D'Angelica M, Fong Y, Weber S, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases[J]. *Ann Surg Oncol*,2003,10(2):183-189. DOI:10.1245/aso.2003.03.091.
 - [39] Goere D, Waghlikar GD, Pessaix P, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers: laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma[J]. *Surg Endosc*,2006,20(5):721-725. DOI:10.1007/s00464-005-0583-x.
 - [40] Italian Clinical Practice Guidelines on Cholangiocarcinoma-part II: treatment[J]. *Dig Liver Dis*,2020,52(12):1430-1442. DOI:10.1016/j.dld.2020.08.030.

- [41] Zhang X, Cai Y, Xiong X, et al. Comparison of current guidelines and consensus on the management of patients with cholangiocarcinoma: 2022 update[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2022, 11(4):161-172. DOI:10.5582/irdr.2022.01109.
- [42] Lamarca A, Santos-Laso A, Utpatel K, et al. Liver metastases of intrahepatic cholangiocarcinoma: implications for an updated staging system[J]. *Hepatology*, 2021, 73(6):2311-2325. DOI:10.1002/hep.31598.
- [43] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2):364-377. DOI:10.1016/j.jhep.2019.11.020.
- [44] Si A, Li J, Yang Z, et al. Impact of anatomical versus non-anatomical liver resection on short-and long-term outcomes for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(6):1841-1850. DOI:10.1245/s10434-019-07260-8.
- [45] Zhang XF, Bagante F, Chakedis J, et al. Perioperative and long-term outcome for intrahepatic cholangiocarcinoma: impact of major versus minor hepatectomy[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(11):1841-1850. DOI:10.1007/s11605-017-3499-6.
- [46] Nakagohri T, Asano T, Kinoshita H, et al. Aggressive surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2003, 27(3):289-293. DOI:10.1007/s00268-002-6696-7.
- [47] Konstadoulakis 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[J]. *Surgery*, 2008, 143(3):366-374. DOI:10.1016/j.surg.2007.10.010.
- [48] Paik KY, Jung JC, Heo JS, et al. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(5):766-770. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05040.x.
- [49] Lang H, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(2):218-228. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.017.
- [50] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(3):651-658. DOI:10.1245/s10434-010-1325-4.
- [51] 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[J]. *Arch Surg*, 2012, 147(12):1107-1113. DOI:10.1001/archsurg.2012.1962.
- [52] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2):127-140. DOI:10.1016/j.annonc.2022.10.506.
- [53] 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. DOI:10.3322/caac.21388.
- [54] Zhang XF, Xue F, Dong DH, et al. Number and station of lymph node metastasis after curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma impact prognosis[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6):e1187-e1195. DOI:10.1097/SLA.0000000000003788.
- [55] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5):663-673. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
- [56] 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. DOI:10.1200/JCO.21.02568.
- [57] Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12):1015-1027. DOI:10.1200/JCO.18.02178.
- [58] 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. DOI:10.1200/JCO.18.00050.
- [59] 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. DOI:10.1002/bjs.10776.
- [60] Oh DY, Lee KH, Lee DW, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(6):522-532. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00043-7.
- [61] Maithel SK, Keilson JM, Cao H, et al. NEO-GAP: a single-arm, phase II feasibility trial of neoadjuvant gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for resectable, high-risk intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(11):6558-6566. DOI:10.1245/s10434-023-13809-5.
- [62] Akateh C, Ejaz AM, Pawlik TM, et al. Neoadjuvant treatment strategies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(10):693-708. DOI:10.4254/wjh.v12.i10.693.