

指南(共识)解读

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.03.13

《英国胃肠病学会胆管癌诊治指南(2023版)》 更新解读

刘洋,阮祥,段安琪,陆凯,张永杰,俞文隆,王向

【摘要】 2022年英国胃肠病学会肝脏分会召集胆管癌研究领域多学科专家,基于近年来的循证医学证据,从胆管癌诊治的各个层面,包括流行病学、病理学、影像学诊断、内镜检查、手术治疗、系统治疗、放射治疗等,较全面地更新了该协会2012年版的胆管癌诊疗指南。指南分类提出了50条推荐意见并进行了详细阐释。然而,鉴于胆管癌病情复杂、治疗方案多样、高级别循证医学证据不足,加之不同个体之间具有较强的临床和分子异质性,故该指南所提建议应作为一般指导原则而非机械照搬的准则,并结合中国国情应用。该指南为制定高质量胆道外科循证指南提供了范例,指南列出的低-中等级别循证医学证据及争议问题也为胆管癌研究指明了未来重点突破的方向。

【关键词】 胆管癌;胆管恶性梗阻;临床指南;循证医学
中图分类号:R6 文献标志码:A

Interpretation of the Updated British Society of Gastroenterology Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma (2023 Edition)

LIU Yang, RUAN Xiang, DUAN An-qi, et al. Department of Biliary Surgery II, the Third Affiliated Hospital (Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital) of Naval Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: WANG Xiang, E-mail: drwangxiang@hotmail.com; YU Wen-long, E-mail: Yu_wenlong@sina.com

LIU Yang and RUAN Xiang are the first authors who contributed equally to the article

Abstract In 2022, the Liver Section of the British Society of Gastroenterology convened a panel of multidisciplinary experts in the field of cholangiocarcinoma research. Based on recent evidence-based medical data, the panel comprehensively

updated the guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. These updates cover a multitude of facets, including epidemiology, pathology, imaging diagnostics, endoscopic examination, surgical treatment, systemic treatment, and radiation therapy. This revision is built upon the Association's 2012 version of the guidelines, outlining 50 recommendations, each accompanied by a detailed explanation. However, given the complexity of cholangiocarcinoma, the diversity of treatment options, and the lack of high-level medical evidence, coupled with the pronounced clinical and molecular heterogeneity among individuals, the recommendations put forth in these guidelines should be viewed as general guiding principles rather than inflexible rules. Application of these guidelines should consider the specific national conditions of China. This guideline serves as a model for formulating high-quality, evidence-based guidelines for biliary surgery. The listing of low-to-medium-level medical evidence and contentious issues within these guidelines also provides direction for future key breakthroughs in cholangiocarcinoma research. These guidelines provide a clear and concise overview while acknowledging the need for flexibility and adaptation in their application.

Keywords cholangiocarcinoma; malignant biliary tract obstruction; clinical guideline; evidence-based medicine

胆管癌起源于胆管上皮细胞,根据不同解剖学部位可分为肝内型胆管癌(iCCA)、肝门型胆管癌(pCCA)和远端型胆管癌(dCCA),其中pCCA和dCCA统称为肝外胆管癌(eCCA)。中段胆管癌的称谓在我国及部分日、韩学者的文献中时有涉及,但尚缺乏权威统一的定义,且治疗策略争议较大,故尚未纳入胆管癌的主流分类体系中。不同部位的胆管癌具有明显异质性,流行病学、临床、病理及分子特征各不相同,临床诊疗策略也具有较大差异。英国胃肠病学会(BSG)长期关注胆管癌的诊治,早在2002年编写了第1版临床指南^[1],并于2012年进行了更新^[2]。鉴于近年来胆管癌研究证据大量涌现,BSG肝脏分会组织消化内科、移植科、放射科、肝胆外科、消化内镜科、肿瘤科、病理科等多学科医生以及病人代表,于2023年10月更新并发布了《英

基金项目:上海市青年科技英才扬帆计划项目(No.21YF1458500);国家自然科学基金项目(No.82203209);中国博士后科学基金项目(No.2022M720786)

作者单位:海军军医大学第三附属医院(东方肝胆外科医院)胆道二科,上海200438

通信作者:王向, E-mail: drwangxiang@hotmail.com; 俞文隆, E-mail: Yu_wenlong@sina.com

注:刘洋,阮祥对本文具有同等贡献,为共同第一作者

国胃肠病学会胆管癌诊治指南(2023版)》(以下简称新版指南)^[3]。

新版指南共引用了295篇参考文献,截止2022年11月,其中214篇论文发表于2013年之后,内容由旧版指南的13页扩充为31页,体现了本次指南更新的力度。新版指南不再沿用2012年版指南使用的牛津循证医学证据分级,而是严格遵循GRADE证据分级系统,对研究证据质量和推荐强度分别作了详细说明。新版指南涵盖了流行病学、病理学、影像学、内镜检查、手术治疗、肝移植治疗、系统治疗、放射治疗、姑息治疗及患教视角等广泛内容,共提出了50条推荐意见。值得注意的是,新版指南删去了2012年版中与胆囊癌相关的内容,也提示胆囊癌和胆管癌两个病种应独立分开研究。

鉴于该新版指南代表了近年来胆管癌领域的最新进展及诊疗理念,笔者拟结合目前临床关注的焦点问题,着眼于重点更新的高质量循证医学证据、不同指南的矛盾互补之处及未来研究方向,对新版指南的核心内容进行梳理和解读。新版指南中的主要50条推荐意见参见附表1。

1 新版指南更新要点解读

1.1 多学科诊疗 新版指南强调了多学科综合治疗协作组(MDT)诊疗模式的重要性,且在50条推荐意见中有7条与MDT相关,其中6条为强推荐。新版指南强调MDT应全人群、全病程、全周期常规开展,在疾病鉴别诊断和治疗方案选择方面均应由MDT团队共同讨论决定。例如,新版指南提出对于影像学怀疑恶性胆管梗阻的病人,MDT团队应共同讨论:(1)如何获取病理学诊断。(2)如何解除胆管梗阻。(3)是否有手术适应证。(4)是否需要下一步影像学检查。在胆管癌诊疗中,诸多复杂问题(如减黄方式、转化治疗后手术时机等)往往缺乏确定性循证医学证据,新版指南特别强调MDT团队应共同为病人制订个性化的治疗策略。MDT理念也在中国临床肿瘤学会(CSCO)近期更新的胆道肿瘤临床指南中有所体现^[4],凸显了国内外学者对胆管癌复杂性的普遍认知。此外,指南第50条推荐意见建议病人必要时可咨询主诊医生以外的专科医生,也映衬出了病人及家属的心声,即在诊疗疑难病症时,充分尊重病人和家属的知情权和选择权。

1.2 胆管癌的流行病学及危险因素 胆管癌在消化道肿瘤中相对少见,但其发病率在全球范围内均呈上升趋势,且具有显著的地域差异,亚洲地区的疾病负担明显高于欧美等其他地区。例如,我国上海地区胆管癌的发病率约为7.6/10万,近乎美国的5倍(1.6/10万)^[5]。新版指南结合近年来的流行病学调查资料,重点更新了英国的相关数据。在英国最新调查的51 000例胆道肿瘤病人中,胆管癌占63%,胆囊癌占23%,壶腹周围癌占14%,且74%的胆管癌为肝内胆管癌。对比2001—2003年间与2016—2018年间的最新数据,胆管癌的发病率和病死率均有所上升。最新统计显示英国胆管癌发病率约为4.6/10万。与此相比,我国最新的流行病学数据显示,2015年仅肝内胆管癌的发病率就

已达4.5/10万^[6]。新版指南特别指出,由于世界卫生组织(WHO)国际疾病分类(ICD)编码系统的缺陷,既往研究中有许多肝门部胆管癌病例被错误地报告为肝内胆管癌,直至2021年肝门部胆管癌才拥有独立疾病编码。新版指南强调了炎癌转化和胆汁淤积是胆管癌的核心病因,且原发性硬化性胆管炎(PSC)在欧美国家是胆管癌最为常见的病因。

1.3 肝内胆管癌的分型 与2012年版指南相比,新版指南扩充了胆管癌组织病理学的相关内容,重点阐释了“大胆管”和“小胆管”型肝内胆管癌的分型,比较了二者在黏液分泌、免疫组化和分子特征等方面的差异。例如,小胆管型肝内胆管癌常具有*IDH1/2*突变(20%)、*BAP1*突变(10%~20%)和*FGFR2*融合(15%),而大胆管型常存在*KRAS*(20%)和*SMAD4*(10%~20%)突变,提示未来肝内胆管癌相关临床试验应关注不同亚组人群的疗效差异。在国内外近两年更新的多部指南中,对大、小胆管型肝内胆管癌进行区分已逐渐成为共识(表1)。新版指南详细介绍了癌症报告国际合作组织(ICCR)提出的病理报告规范(表2),凸显出精准治疗时代病理学分期及分型的重要性,这也是未来开展高质量临床试验和组学研究的基石。

1.4 癌前病变与鉴别诊断 新版指南增加了胆管癌前病变的相关内容,详述了胆管内乳头状肿瘤、黏液性囊腺瘤等疾病,体现了胆管癌前病变的复杂多样,有助于胆管癌的全面鉴别。指南指出约20%的胆管狭窄为良性狭窄,并从既往史、临床表现等多个方面梳理了恶性胆管梗阻(MBTO)的诊断与鉴别诊断思路,系统总结了易与胆管癌混淆的良性疾病(表3)。癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA19-9)和IgG4检测目前在国内大部分胆道专科中心都已作为常规筛查项目,相关证据更新较少,新版指南可能因篇幅原因删去了2012年版指南中这些相关内容,了解该部分仍需参考旧版指南^[2]。新版指南对既往易忽视的病情,即合并家族肿瘤遗传史的胆管癌进行了尤为详细的描述(表4),这也映衬了免疫治疗时代对家族遗传疾病(如Lynch综合征)的高度重视。

1.5 影像学检查 新版指南对CT、MRI检查的应用场景及诊断价值进行了更为系统的描述。例如,新版指南强调所有影像学检查都存在低估胆管癌浸润范围的限制性,且应在胆道引流之前完成检查。CT检查常常难以准确判断肝动脉侵犯或胆管受累的范围,需联合MRI或内镜检查进一步明确。针对MRI检查,新版指南详述了不同造影剂的诊断价值,强调了弥散加强成像(DWI)序列应作为常规检查。对于日渐普及的正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)检查,新版指南明确指出其主要价值在于评估淋巴结及远处转移,对于原发灶的诊断并无明显优势。在术前检查趋于“套餐化”的今天,新版指南对于审视各类影像学检查的价值极具指导意义。此外,新版指南强调对合并的慢性肝病状态进行全面评估,并推荐使用肝脏成像报告和数据库系统(LI-RADS)2018年版出具规范的影像学报告。

1.6 内镜检查及治疗 近年来,内镜及介入技术在胆管癌

表1 近两年国内外临床指南中有关肝内胆管癌分型的论述

制定机构	主要内容	相关论述	发布时间(年)	来源
日本肝癌研究组(LCSGJ)	肝内胆管癌诊疗指南	建议区分大胆管型肝内胆管癌和肝门部胆管癌	2022	<i>Liver Cancer</i> ^[7]
中华医学会病理学分会等	肝内胆管癌病理指南	建议区分小胆管型和大胆管型肝内胆管癌	2022	中华病理学杂志 ^[8]
中国临床肿瘤学会(CSCO)	胆道肿瘤诊疗指南	建议区分小胆管型和大胆管型肝内胆管癌	2023	www.cSCO.ac.cn ^[4]
美国肝病学会(AASLD)	原发性硬化性胆管炎相关胆管癌诊疗指南	未提及	2023	<i>Hepatology</i> ^[9]
欧洲肝病学会(EASL);国际肝癌协会(ILCA)	肝内胆管癌诊疗指南	建议区分小胆管型和大胆管型肝内胆管癌	2023	<i>Journal of Hepatology</i> ^[10]
美国国家综合癌症网络(NCCN)	胆道肿瘤诊疗指南	未提及	2023	www.nccn.org ^[11]
欧洲肿瘤内科学会(ESMO)	胆道肿瘤诊疗指南	未提及	2023	<i>Annals of Oncology</i> ^[12]

表2 癌症报告国际合作组织(ICCR)推荐的胆管癌病理报告规范示例

肿瘤部位和数目	肝门部胆管癌的定义是肿瘤位于肝总管和胆囊管交界处以上,直至左右肝管的二级分叉处。肿瘤数目是肝内胆管癌的预后影响因素之一
肿瘤最大直径	
肿瘤组织学类型	
肿瘤组织学分级	高分化: >95%肿瘤由腺管组成;中分化:50%~95%肿瘤由腺管组成;低分化: <50%肿瘤由腺管组成
局部浸润范围	TNM 分期的基本要求
有无血管侵犯	血管侵犯是胆管癌预后的重要因素,也是 TNM 分期的组成部分
是否存在癌前病变	
是否合并肝实质病变	
切缘和淋巴结转移情况	
病理学分期	(AJCC/UICC)TNM 分期第 8 版
肿瘤生长模式	肿块型、管周浸润型、胆管腔内型或混合型
有无神经侵犯	在肝门部胆管癌中最具价值
对新辅助治疗的反应	

领域进步巨大且日益普及,也是新版指南更新的重点内容。长期以来,由于胆管癌病情高度复杂,胆管引流方式、支架类型选择等具体问题难有确切答案。新版指南不再笼统定夺不同方案孰优孰劣,而是更细致地描述了适合应用的具体场景。指南将胆管恶性梗阻(MBTO)分为近端胆管恶性梗阻(PMTO)和远端胆管恶性梗阻(DMTO),并将可切除及不可切除胆管癌分开,系统讨论了“如何引流”和“如何取材”两大核心问题。新版指南紧贴临床细节及问题,更具实用指导价值。指南指出部分远端胆管癌病人在术前确实难以实现病理确诊,经MDT团队讨论可实施根治性手术,更符合临床实情。新版指南指出了内镜下逆行胰胆管造影(ERCP)减黄和经皮经肝穿刺引流(PTCD)适用于不同病情,例如,有活检/刷检必要的病人应首选ERCP减黄,而对于Bismuth IV型的复杂肝门部胆管癌,ERCP失败率往往较高,PTCD可能更为适宜。指南也对晚期胆管癌支架植入后再梗阻的棘手问题进行了详述(表5)。新版指南也为新兴内镜技术列出了若干推荐意见,如对于不可切

除远端胆管癌,覆膜金属支架的疗效优于传统金属支架;在复杂类型的肝门部胆管癌中,Spyglass胆道镜有助于组织活检。此外还讨论了超声内镜引导下的胆管引流或穿刺活检的应用场景及其局限性。近年来,胆管腔内射频等内镜治疗在不可切除胆管癌中曙光初现,但因证据不足,新版指南并未给出明确推荐意见。与之相似,尽管基于下一代测序(NGS)的新兴分子标记物有望助力良恶性胆道狭窄的精准诊断,新版指南暂不建议以其替代细胞学和检查。从该部分更新幅度来看,未来内镜技术将在胆管癌诊疗中展现更为广阔的前景。

1.7 外科治疗 新版指南仍强调R0切除是胆管癌唯一可治愈的治疗手段。该部分内容有所扩充但并无过多更新。新版指南结合第8版AJCC指南等对肝内胆管癌的TNM分期进行了描述,针对肝门部胆管癌,结合改良Bismuth Corlette(BC)分类系统、Memorial Sloan Kettering癌症中心(MSKCC)分类系统等,总结了不可切除肝门部胆管癌的解剖学特征。新版指南重点关注了肝门部胆管癌病人功能性肝脏残余(FLR)的评估,针对特定病情提出了

表3 易误诊为胆管癌的良好胆道疾病

复发性化脓性胆管炎
Mirizzi综合征
原发性硬化性胆管炎
门静脉高压性胆道病
异位组织
缺血性胆道病
炎症浸润性疾病
炎性假瘤
IgG4硬化性胆管炎
嗜酸性粒细胞性胆管炎
肥大细胞性胆管炎
滤泡性胆管炎
黄色肉芽肿性胆管炎
结节病

FLR的不同临界参考值,讨论比较了门静脉栓塞和联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS)。尽管世界首例ALPPS是在肝门部胆管癌病人中完成,但鉴于目前ALPPS治疗肝门部胆管癌的高病死率(48%),新版指南不推荐该术式。值得注意的是,新版指南未讨论与腹腔镜或机器人手术相关内容,尽管近年来相关报道日趋增多,但仍以小样本、回顾性病例总结为主,且长期随访数据匮乏,尚难形成成熟的推荐意见。限于篇幅原因指南亦未对近期国际上新提出的肝门部胆管癌术式命名体系或基准研究进行评价^[13-14]。

1.8 肝移植 对于伴有PSC、不合并肝外转移、肿瘤直径≤3 cm的肝门部胆管癌,新版指南推荐行肝移植治疗。对于此标准以外的人群,指南建议移植均应在临床试验框架内审慎探索。PSC作为欧美地区胆管癌最为主要的病因,难以行常规手术,故肝移植意义巨大,近期美国肝病研究协会(AASLD)甚至将PSC和胆管癌合并写入同一部临床指

南^[9]。相比之下,亚洲地区PSC的发病率不足1/10万,继发于PSC的胆管癌比例甚低,笔者医院统计333例肝门部胆管癌病人的病因,发现仅2例(0.6%)PSC^[15],这就较容易解释为何在我国或日本胆管癌肝移植研究甚少。然而,肝移植的术前管理对于常规手术极具借鉴意义。例如,新版指南讨论了术前难以通过组织病理确诊的胆管癌病人如何入组肝移植队列,指出符合CA19-9水平≥100 kU/L、胆管脱落细胞发现多倍体及影像学提示胆管狭窄合并肿块的情形亦可确立临床诊断而入组。对于术前无法通过组织病理检查确诊胆管癌的特殊病例未来也可借鉴此标准接受新辅助治疗。此外,胆管癌肝移植术前通常接受放化疗同步的新辅助治疗,相关证据也有助于探索常规手术的新辅助治疗策略。

1.9 系统治疗 新版指南对于系统治疗的推荐意见主要基于高质量多中心临床试验,与美国或中国临床肿瘤学会(ASCO/CSCO)、欧洲或美国肝病学会(EASL/AASLD)相关指南的意见较为一致。新版指南推荐胆管癌病人根治术后首选卡培他滨辅助治疗(24周)。在新辅助治疗方面,新版指南强调了新辅助放化疗在拟行肝移植的胆管癌病人中具有重要地位,但鉴于证据少或级别低,指南未详述常规手术的新辅助治疗策略,也暂不建议可切除胆管癌常规接受新辅助化疗。但新辅助治疗具有提高胆管癌病人R0切除率和延长生存的巨大潜力,有望改变未来的胆管癌治疗模式,鼓励我国更多的进展期胆管癌病人参加新辅助治疗的临床试验^[16]。基于TOPAZ-1和KEYNOTE 966两项全球多中心III期临床试验的阳性结果,新版指南推荐化免联合治疗作为不可切除胆管癌的一线治疗方案,即吉西他滨+顺铂(CisGem)基础上联合程序性死亡受体配体-1(PD-L1)抑制剂或程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂。化免联合治疗除了明显延长生存期之外,还明显提高了疾病客观缓解率(ORR),这就为进一步设计化免联合的新辅助治疗研究提供了依据。此外,基于ABC-06及NIFTY临床试验,一

表4 胆管癌病人合并遗传性肿瘤综合征的7条线索

个体发生3个或以上的原发肿瘤
同一部位发生3个或以上的肿瘤
45岁以下人群出现以下任意两种肿瘤:肉瘤、乳腺癌、脑瘤、白血病或肾上腺皮质肿瘤
儿童患癌且有近亲属患癌
任何个人或家庭出现特殊肿瘤类型:罕见肿瘤或早年发病
家族中有肿瘤易感综合征病人,如李-佛美尼(Li-Fraumeni)综合征、林奇(Lynch)综合征或波伊茨-耶格(Peutz Jeghers)综合征
符合家族性遗传综合征诊断标准

表5 支架植入后胆管再梗阻原因分析

原因	定义
腔内肿瘤增长或者黏膜增生	肿瘤或增生性黏膜生长至SEMS的管腔中
肿瘤过度生长	肿瘤或组织生长超过SEMS的末端
胆泥、血块和食物梗阻	支架腔内被胆泥、血凝块或食物残渣填塞
胆道成角扭曲	SEMS两端胆管成角
支架成角	由于胆管成角或肿瘤生长导致SEMS急剧弯曲而导致支架管腔阻塞

注:SEMS(self-expandable metallic stents),自扩张金属支架

线治疗失败的病人可接受FOLFOX化疗或5-氟尿嘧啶+伊立替康脂质体的联合化疗方案。

新版指南对临床试验的入组人群极为重视。例如。近期日本学者开展的JCOG1202试验已证实S-1可用于胆管癌术后辅助治疗^[17],KHBO1401试验证实了CisGem联合S-1的三药化疗方案优于CisGem^[18],但均因未入组欧美病例,新版指南未推荐S-1相关方案。与之相比,我国CSCO指南则充分吸纳了亚洲证据,将吉西他滨+替吉奥(日本研究JCOG1113/FUGA-BT)、卡培他滨+奥沙利铂(韩国研究NCT01470443)都作为胆管癌一线化疗的1A类证据推荐^[19-20]。

1.10 靶向治疗 新版指南指出,约50%的肝内胆管癌病人有适合靶向药物的基因变异,该比例在其他类型胆管癌中约为30%,故新版指南强烈建议胆管癌病人应尽早期行基因检测(表6)。新版指南推荐的靶向治疗方案与CSCO指南基本一致,主要关注*IDH1*、*FGFR2*、*HER2*等明星靶点。在解读欧美指南时,需留意我国胆管癌病人和欧美人群的基因组学特征差异较大,例如,*FGFR2*融合发生率在欧美国家为5.5%~16.0%,在我国为5.5%~12.5%;*IDH1*突变发生率在欧美裔胆道肿瘤人群中为19%~30%,在我国胆道肿瘤人群中为6.5%~20.0%;我国胆管癌病人中*IDH1*突变的比例极低,且DNA修复通路相关基因突变更为常见^[21-22]。此外,也需清醒认识到,超过一半的胆管癌病人并无有效的精准治疗靶点,且部分靶向药物价格昂贵,加之靶向药物相关临床试验仍以入组一线化疗失败的病人为主^[23],在胆管癌的一线初始治疗中尚缺乏充足证据。我国的临床实践常使用多靶点的小分子药物,如安罗替尼、仑伐替尼等,但高级别临床证据仍有待积累,在新版指南中尚无推荐意见。

1.11 放射治疗 新版指南中有关放疗的推荐意见主要源于小样本的回顾性研究结果及Meta分析,证据质量及强度普遍为中等级别,但可看出放疗在未来胆管癌治疗中愈发

受到关注。新版指南推荐对于R1切除的肝外胆管癌或胆囊癌病人在术后接受放疗,建议局部不可切除的胆管癌病人接受放疗联合同步化疗,这些意见均与ASCO或CSCO的推荐建议相符。借鉴SABR-COMET临床试验的结果^[24],新版指南建议远处寡转移灶≤5个的胆管癌病人可考虑行放疗治疗。

1.12 其他治疗 新版指南注重人文关怀,特别关注了晚期胆管癌病人身心状态及生活质量,强调了对胆汁淤积相关瘙痒、病人营养状况和抑郁情绪的管理,强调了护理人员、营养师及家庭成员的角色,突出了晚期胆管癌病人的日常管理、社会支持和情感支持,并为他们列出了可寻求帮助的慈善机构。新版指南还声援了近期发布的“绿色内镜”共识,提醒了在晚期胆管癌病人中内镜检查或支架植入可能有“过度”之虞,关注了内镜检查过度对温室气体排放的长期不利影响^[25]。上述人文话题也值得国内医生关注和深思。

2 总结

受限于低发病率,全球范围内胆管癌研究均明显落后于常见癌种,突出体现在高质量临床研究匮乏、小样本及回顾性研究质量参差不齐,加之临床及分子异质性极强,为循证医学指南的制定带来了巨大挑战。BSG胆管癌指南采用GRADE分级系统,凝练了50条推荐意见,较好完成了这一挑战。指南所列高级别证据对于规范胆管癌治疗和病人宣教均有重要价值,中等强度以下证据则聚焦了大部分临床争议问题,是未来开展临床研究的重点方向。

新版指南的规则意识尤其值得借鉴,如在影像、病理和病历的日常记录中采用标准的报告规范。尽管欧美胆管癌发病率远低于我国,但他们将临床试验融入日常工作,以证据级别掌握了在国际胆管癌研究领域的话语权。此外,新版指南对于亚洲人群的研究证据引用审慎,更推崇全球多中心临床试验的结论,这说明东西方在病因、人

表6 胆管癌中与治疗靶点相关的基因组改变特征

改变	频率	频率(特定亚型)	检测方法	ESCAT评分
<i>IDH1</i> 突变	1%~18%	8%~18%(iCCC)	NGS	I A
<i>IDH2</i> 突变	<5%	<5%(iCCC)	NGS	II B
<i>FGFR2</i> 融合+	<10%	5%~15%(iCCC)	RNA-seq	II B
<i>FGFR2</i> 突变	2%	2%(iCCC)	NGS	II B
<i>HER2</i> 扩增	5%~10%	10%~20%(d/pCCC, GBC)	NGS/FISH/IHC	III A
<i>HER2</i> 突变	3%~5%	更常见于d/pCCC和GBC	NGS	III A
<i>BRAF</i> 突变	<5%(50%V600E)		NGS	III A
<i>BRCA1/2</i> 基因突变	3%~5%		NGS	III A
<i>PALB2</i> 基因突变	1%		NGS	III A
<i>KRAS G12C</i>	<1%		NGS	II A
<i>NTRK</i>	<1%		RNA-seq	
<i>MSI</i>	<1%		IHC	
<i>MDM2</i> 扩增	<1%		NGS	II B

注:d/pCCC,远端/近端胆管癌 FISH,荧光原位杂交 GBC,胆囊癌 iCCC,肝内胆管癌 NGS,下一代测序 ESCAT评分,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)制定的分子靶点临床可操作性量表

群基因组特征及药物可及性等方面差异巨大,不能盲目照搬欧美临床试验的结果。我国的胆管癌研究既要把握物种特色,如我国的乙肝、肝内胆管结石相关胆管癌,也要积极融入全球多中心临床试验,提升研究证据的国际影响力。受TOPAZ-1和KEYNOTE 966两项化免联合研究的鼓舞,未来应努力探索有效的免疫治疗预测标记物,揭示不同部位胆道肿瘤的免疫应答特征,积极开展国产免疫治疗药物的多中心高质量临床试验,并探索免疫治疗在二线治疗中的地位。

鉴于胆管癌临床问题庞杂,新版指南亦未面面俱到,对外科治疗新进展和焦点问题略显关注不足,相关内容在我国及日本学者的指南中更为翔实,如在近期发布的日本指南中探讨了如何区分大胆管型肝内胆管癌与肝门部胆管癌的问题^[10]。由于证据不足,新版指南未对射频消融、放射栓塞等局部治疗进行详述。此外,新版指南亦回避讨论了另一长期争议话题,即不同部位胆管癌是否应区分对待。目前,大多数临床试验仍将各类胆囊癌、胆管癌混入组,因亚组分析结果不一且解释困难^[24],特定胆道肿瘤类型的真实疗效难以明确。近期的EASL和日本肝癌研究小组发布的临床指南均已聚焦于肝内胆管癌单病种^[7,10],EASL指南在开篇即解释了单独研究肝内胆管癌的原因。因此,未来多中心联合、聚焦于特定部位胆道肿瘤的研究可能是大势所趋。

总之,新版指南是一部与时俱进的高水平循证医学指南,尽管有不完备之处,难以顾全全球不同地区,但在宏观上对于了解胆管癌诊疗全貌、梳理最新临床证据、借鉴欧美的研究思维、探索未来研究方向均大有裨益。期待我国不同学科的胆道肿瘤研究者团结协作,将临床型MDT拓展为研究型MDT,合力把零散、小样本的临床研究转化为具有国际影响力的高级别循证医学证据。

参考文献

- [1] Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document [J]. *Gut*, 2002, 51(suppl 6): 1-9.
- [2] Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update [J]. *Gut*, 2012, 61(12): 1657-1669.
- [3] Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma [J]. *Gut*, 2023, 73(1): 16-46.
- [4] 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 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [5] Qurashi M, Vithayathil M, Khan SA. Epidemiology of cholangiocarcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023 Sep 9:107064. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107064. Online ahead of print.
- [6] An L, Zheng R, Zhang S, et al. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma incidence between 2006 and 2015 in China: estimates based on data from 188 population-based cancer registries [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(1): 45-55.
- [7] Kubo S, Shinkawa H, Asaoka Y, et al. Liver Cancer Study Group of Japan Clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(4): 290-314.
- [8] 《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)》编写专家委员会. 肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版) [J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(9): 819-827.
- [9] Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 659-702.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 181-208.
- [11] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN guidelines® insights: Biliary tract cancers, version 2.2023: Featured updates to the NCCN guidelines [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(7): 694-704.
- [12] 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.
- [13] Nagino M, DeMatteo R, Lang H, et al. Proposal of a new comprehensive notation for hepatectomy: the "new world" terminology [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(1): 1-3.
- [14] Kawabata Y, Tajima Y. Comment on "Perihilar cholangiocarcinoma—novel benchmark values for surgical and oncological outcomes from 24 expert centers" [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(2): 314-316.
- [15] Cai WK, Sima H, Chen BD, et al. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(2): 249-253.
- [16] 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.
- [17] 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 (London, England)*, 2023, 401(10372): 195-203.
- [18] 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-MIT-SUBA) [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2023, 30(1): 102-110.
- [19] Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1950-1958.
- [20] Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 788-795.

附表1 英国胃肠病学会胆管癌指南推荐条目简介

条目编号	推荐意见	推荐强度	证据质量
条目1	在多学科综合治疗协作组(MDT)会议上讨论的所有胆管癌(CCA)病人应尽可能清晰地分为肝内、肝门部或远端CCA,应明确记录在MDT讨论结果中。	强	中
条目2	在计划对活检组织进行免疫组化时,应考虑对组织进行分子图谱分析,以便为治疗决策提供依据。	强	高
条目3	合并肝细胞癌成分CCA的诊断应仅以形态病理学为依据。	中	中
条目4	CCA病人的诊疗中心都应为合并黄疸/胆道梗阻病例制订明确的诊断路径,并精简病人进入MDT会议讨论的流程。	强	高
条目5	完成影像学检查后,所有病人的临床表现、查体结果、血液实验室检查和影像结果应进行详细评估,最好是在精心组织的MDT会议上进行,高效评估检查结果并及时与病人沟通。	强	高
条目6	在MDT讨论期间,应结合血液学检查和临床病史,考虑是否有良性胆道狭窄/梗阻的相关病因,以确保在CCA病理确诊之前已进行鉴别诊断。	强	中
条目7	应对所有类型的CCA进行胸部、腹部和盆腔的多相增强CT检查评估肿瘤分期,并评估局部血管与肿瘤的关系。	强	中
条目8	应为肝门部及肝内胆管癌进行增强磁共振检查(MRI)和磁共振胰胆管造影(MRCP),以更好辨认胆道受累的范围,并识别任何卫星灶和(或)肝内转移瘤。	强	中
条目9	对于累及远端胆管的肿瘤,MRI检查似乎并不能比CT检查增加更多信息。	中	低
条目10	作为评估肿瘤分期的一部分,建议行PET-CT明确淋巴结和远处转移情况。	强	中
条目11	应在MDT讨论并达成共识后,建议对肝内原发肿瘤或转移病灶行超声或CT引导下的穿刺活检,以获取病理学诊断。	强	高
条目12	在对疑似CCA病人进行任何内镜检查之前,所有病人均应进行腹部/骨盆和胸部三相CT扫描,如果怀疑近端胆道梗阻,还应进行动态MRI和MRCP检查。	强	中
条目13	可手术的远端恶性胆道梗阻(DMTO)病人在进行手术之前,应接受超声内镜和内镜逆行胰胆管造影(ERCP)联合检查,以尝试进行肿瘤组织病理学诊断。	中	低
条目14	对于可手术的疑似远端CCA病人,在无黄疸的情况下,应首先进行内镜超声(EUS)扫描,以避免ERCP的并发症,以免延误或导致病人无法手术。	弱	低
条目15	如果存在黄疸和DMTO,且无法进行EUS扫描,病人可能只能先进行ERCP和细胞学刷检,以确认是否存在CCA。	中	中
条目16	目前,胆道生物标记物不能替代细胞学和组织学诊断标准。然而,胆道NGS测序显示出巨大的前景,应该在国家卫生研究所/英国研究与创新研究所(NIHR/UKRI)资助的多中心研究中推广。	中	中
条目17	目前细胞学/组织学证实恶性胆道梗阻(MBTO)尚不完善,在仍存在不确定性的情况下,只有在病人和临床医生充分讨论后,才能决定继续影像学随访或接受手术以明确诊断。本指南认为,如果组织学确诊无法绝对肯定地排除恶性肿瘤,而手术可治愈疾病并明确诊断,则可接受手术治疗。	强	低
条目18	对于导致DMTO的远端CCA,应根据当地肝胆胰(HPB)中心的指南决定是否进行术前黄疸引流。在可及时进行手术的病例中,有时不进行ERCP减黄是合适的,以避免ERCP相关并发症和术后败血症。	强	高
条目19	无法手术、合并DMTO的远端CCA病人,应接受EUS/ERCP或单独ERCP检查,以确诊病理学诊断并缓解黄疸。	强	高
条目20	伴有DMTO的远端CCA病人应放置全覆盖自膨胀金属支架。不应将塑料支架用于长期缓解黄疸。	强	高
条目21	如果病人无法在ERCP中放置支架,建议病人在EUS引导下进行胆道引流,而不是行经皮经肝胆管造影(PTC)。若当地无法提供EUS胆管引流术,也可进行PTC。	强	高
条目22	在HPB专科中心对病例进行充分讨论之前,肝门部胆管癌病人不应接受胆管腔内治疗。	强	低
条目23	建议术前首先对未来剩余肝叶进行单侧的引流减黄。只有当术前黄疸难以改善或残留梗阻胆管出现胆管炎时,才应考虑双侧引流或支架植入。	中	中
条目24	对于无法手术、合并近端恶性胆道梗阻(PMTO)和黄疸的肝门部胆管癌病人,应考虑通过ERCP或PTC进行姑息性支架治疗,具体应进行单侧或双侧支架植入,应由MDT团队根据治疗可及性和医疗技术水平进行决定。	强	中
条目25	对于接受姑息治疗的肝门部和远端CCA病人,使用辅助性的腔内射频消融(RFA)和光动力疗法不应被视为标准治疗。	强	高

(续附表1)

条目编号	推荐意见	推荐强度	证据质量
条目26	EUS引导下的胆道引流可视为一种治疗选择,但该方案应由MDT会议提出,采用该技术式的单位应提供与传统胆道引流术式相比的明确统计数据。	中	中
条目27	病人应有明确的监测流程,以便及早发现支架再堵塞,并及时进行内镜干预。	强	低
条目28	胆道支架植入术后反复疼痛的病人应接受影像学检查。对支架功能异常的病人,在进行任何进一步腔内治疗之前,也应进行影像学评估。	中	低
条目29	高分辨率横断面成像对于评估CCA可切除性和准确分期至关重要。	强	高
条目30	增加未来肝脏残余(FLR)和胆道引流均是可能需要的术前准备,以确保安全切除。	强	高
条目31	应有选择地实施诊断性的腹腔镜探查。	强	中
条目32	R0切除是CCA唯一可治愈的治疗策略。	强	中
条目33	CCA手术切除应仅在高通量的手术中心进行,这些中心应具备所有相关辅助专科的专业知识,包括介入放射学、内镜科、肝胆科、肿瘤学和病理学。	强	中
条目34	对伴有慢性肝病(原发性硬化性胆管炎最常见)、肿瘤直径<3 cm且无肝外病变的肝门部胆管癌病人进行肝移植,可获得长期无病生存,这也是国际上越来越多中心采用的手术适应证。应基于全国规范和多中心研究对新辅助化疗的新方案和长期疗效进行评估。在不合并慢性肝病的情形下,肝移植仍属探索性治疗。	中	强
条目35	在非对照研究中,新辅助治疗似乎能有效控制病情,并筛选出最有可能从移植中获益的病人。	中	低
条目36	对于因慢性肝病而无法进行根治性切除的肝内胆管癌病人,肝移植应基于全国规范进行前瞻性评估。监测并修订LAG肿瘤大小的标准,以改进入组评估的方案。	高	中
条目37	完成手术切除的CCA病人应接受术后24周的辅助化疗(目前为卡培他滨)。	强	中
条目38	不推荐对可切除的CCA病人常规行新辅助化疗。	强	低
条目39	建议将顺铂加吉西他滨(CisGem)化疗作为晚期胆道肿瘤病人的一线治疗方案。如获得批准并可用,可在CisGem化疗基础上联合免疫治疗药物,但应知晓疗效及药物毒性。	强	高
条目40	一线化疗失败后状态良好的病人,尤其是在无可用药靶点的情形下,推荐行联合化疗。	中	高
条目41	应尽早对CCA进行分子特征分析,并由具备相应专业知识的临床医生对检测结果和治疗方案进行审查。	强	高
条目42	对R1切除(镜下切缘阳性)的肝外胆管癌或胆囊癌病人,术后可考虑辅助放疗,并应基于集体决策,同时考虑潜在危害及潜在获益。	中	中
条目43	对于局部不可切除、已接受过全身治疗的进展期胆管癌病人,可考虑实施立体定向放射治疗(SBRT)或质子束治疗(PBT)。应采用现代放疗技术,以最大限度地提高放疗剂量并降低毒性。	中	低
条目44a	有症状且合并远处转移的CCA病人,推荐行姑息性放疗。	中	中
条目44b	伴有肿瘤寡转移的CCA病人可接受SBRT治疗。	中	中
条目45	所有无法治愈的CCA病人均应接受姑息治疗的评估,整体评估其关怀需求。证据表明,早期姑息治疗的干预可提高健康相关生活质量并降低抑郁发生。良好的症状控制应与积极的肿瘤治疗同时进行。	中	中
条目46	对于接受不同治疗模式的CCA病人,开发设计和资助相关临床试验是全面评价症状药物治疗的关键所在。	中	低
条目47	所有确诊为CCA的病人都应获得肝胆肿瘤专科护士的服务,该专科护士可为病人及其直系亲属提供专业知识和支持。	强	中
条目48	所有确诊CCA的病人都应接受营养师的指导。	强	中
条目49	所有确诊为CCA的病人都应及时获得高质量讯息,并与专门的CCA病人慈善机构建立联系,以便获得支持和信息。	强	低
条目50	所有CCA病人如需对其诊断或治疗方案寻求确认,均应有机会咨询其他专科医生的建议。	中	低

(下转311页)

展远程手术的术者应先通过开展远程动物手术操作,适应远程操作时器械的开合移动,机械臂间的切换,熟悉脂肪间隙的游离与止血,从小肠破裂修补及吻合术等简单操作训练起来。

信号传输延迟是远程机器人手术面临的难点^[7]。Xu等^[8]的研究结果表明,远程外科手术可接受的的网络延迟在300 ms以内,但理想延迟应<200 ms。Fabrizio等^[9]提出,远程手术的延迟时间主要来源于网络传输和硬件系统对信号压缩与解压缩的处理。本研究中,延迟时间一方面来自于网络信号的双向传输(平均延迟时间约为50 ms),另一方面来自于机械臂对控制信号的响应(平均延迟时间约为80 ms)以及手术机器人主机系统对图像压缩和解压缩的处理(平均延迟时间约为40 ms),总延迟时间平均仅约为170 ms。术者在整个操作过程中未感觉到明显延迟或卡顿,手术流畅,手眼同步,主从一致性好。此次手术中不仅应用加密保护的网路专项线路,还特别设置新一代防火墙加强网络监管,以确保手术过程中通讯的安全性及稳定性。而且,机器人手术平台的远程通信主机系统可实时监测整个手术过程及网络状况,一旦出现网络问题,手术机器人机械臂将会停止工作,及时中断远程传输信号并切换为北京本地机器人进行床旁手术,防止远程指令引发的误操作对病人造成损伤。另外,笔者前期的网络调试及手术当日的设备检测,都为手术的顺利开展和安全实施提供了有力保障。

就此次手术而言,无论是术中术野图像的清晰度、术者操作的流畅性,还是手术时间、术中出血量、淋巴结清扫的完成度及并发症的发生情况,与既往的传统机器人辅助直肠癌根治手术相比差别不大,手术效果令人满意。这次国内首例超远程机器人直肠癌根治术的成功开展为后续的超远程模式下机器人辅助胃肠外科手术的广泛开展进行了有益的探索。

目前,手术机器人系统在操作体验、图像呈现以及网络延时等方面已不断取得突破^[10],但缺乏力反馈仍是其痛点,术者对于手术的操作只能依赖于视觉反馈和经验,这对于远程或超远程手术的高效完成也提出了挑战^[11]。此外远程手术的伦理及责任归属问题、远程手术的卫生经济

学问题等也均有待进一步明晰和解决。但笔者相信,随着机器人手术系统与通信技术不断提升,机器人远程手术必将会有蓬勃发展的光明未来。

参 考 文 献

- [1] Clayman RV. Transatlantic robot-assisted telesurgery [J]. *J Urol*, 2002, 168(2):873-874.
- [2] Dananjayan S, Raj GM. 5G in healthcare: how fast will be the transformation? [J]. *Ir J Med Sci*, 2021, 190(2):497-501.
- [3] 国家卫生健康委员会医政司,中华医学会肿瘤学分会. 国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(6):602-630.
- [4] Choi PJ, Oskouian RJ, Tubbs RS. Telesurgery: past, present, and future [J]. *Cureus*, 2018, 10(5):e2716.
- [5] Acemoglu A, Peretti G, Trimarchi M, et al. Operating from a distance: robotic vocal cord 5G telesurgery on a cadaver [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(11):940-941.
- [6] Wang Y, Ai Q, Zhao W, et al. Safety and reliability of a robot-assisted laparoscopic telesurgery system: expanding indications in urological surgery [J]. *Eur Urol*, 2023 Nov 15:S0302-2838(23)03222-0. doi: 10.1016/j.eururo.2023.11.002. Online ahead of print.
- [7] Raison N, Khan MS, Challacombe B. Telemedicine in surgery: what are the opportunities and hurdles to realising the potential? [J]. *Curr Urol Rep*, 2015, 16(7):43.
- [8] Xu S, Perez M, Yang K, et al. Determination of the latency effects on surgical performance and the acceptable latency levels in telesurgery using the dV-Trainer® simulator [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(9):2569-2576.
- [9] Fabrizio MD, Lee BR, Chan DY, et al. Effect of time delay on surgical performance during telesurgical manipulation [J]. *J Endourol*, 2000, 14(2):133-138.
- [10] 谭可,胡康,田跃,等. 机器人与腹腔镜直肠癌根治术疗效对比分析:一项倾向性评分匹配队列研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(8):906-912.
- [11] 许平平,许剑民. 机器人手术系统在结直肠癌手术临床应用现状[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(11):1144-1148.

(2024-02-20收稿 2024-02-26修回)

(上接299页)

- [21] Cao J, Hu J, Liu S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Genomic heterogeneity between eastern and western patients [J]. *JCO Precis Oncol*, 2020, 4(P0):18.00414.
- [22] 中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2022)(简要版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(5):481-491.
- [23] 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.
- [24] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radio-

therapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(25):2830-2838.

- [25] Sebastian S, Dhar A, Baddeley R, et al. Green endoscopy: British Society of Gastroenterology (BSG), Joint Accreditation Group (JAG) and Centre for Sustainable Health (CSH) joint consensus on practical measures for environmental sustainability in endoscopy [J]. *Gut*, 2023, 72(1):12-26.

(2023-12-01收稿 2024-01-07修回)