《肝门部胆管癌：米兰专家共识》解读

雷建军，李起，刘恒超，关依晨，张东，陈晨，耿智敏

（西安交通大学第一附属医院 肝胆外科，陕西 西安 710061）

Interpretation of *Recommendations on Perihilar Cholangiocarcinoma. The Milan Jury-Based Consensus*

LEI Jianjun, LI Qi, LIU Hengchao, GUAN Yichen, ZHANG Dong, CHEN Chen, GENG zhimin

(Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, China)

附录

表 1　证据质量分级

Table 1　Levels of evidence qaulity

证据等级	证据来源
1	随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）或RCT的系统综述
2	随机试验或（特殊情况下的）具有显著效果的观察性研究
3	非随机对照队列/随访研究
4	病例系列研究、病例对照研究或历史对照研究
5	基于机制的推理

表 2　推荐等级

Table 2　Levels of recommendation

推荐等级	推荐场景
强	当专家组成员认为所有或几乎所有知情的人都会作出支持或反对干预的推荐选择时
弱	当专家组成员认为大多数知情人士会选择推荐的行动方案，但有相当数量的人不会选择时

表3　专家组最终推荐意见

Table 3　Final jury recommendations

推荐意见
专家组1：定义与诊断
1. pCCA的定义是解剖学上的，并被编码为ICD11 2C18.0。预计将被纳入即将发布的世界卫生组织肿瘤分类。判断肿瘤是从肝门部侵犯到肝脏或到胆囊，还是从胆囊或肝内胆管侵犯到肝门部，有时可能很困难，甚至不可能（推荐级别：强；证据级别：5）。
2. 同时运用磁共振成像与胆道水成像（magnetic resonance imaging with cholangiography，MRI/MRCP）和多层螺旋计算机断层扫描（multidetector computed tomography，MDCT）对pCCA进行诊断评估是合理的，因为它们可为肿瘤分期提供互补信息。PET扫描建议根据具体情况使用（推荐级别：强；证据级别：4）。
3. 在诊断pCCA时应检测血清糖类抗原19-9（CA19-9）和（或）癌胚抗原（carcinoembryonic-antigen，CEA）水平，以评估潜在远处转移的风险（推荐级别：强；证据级别：4）。
4. 对怀疑pCCA的患者应进行胆管造影联合细胞学刷检和活检，以获取组织病理学诊断。胆道内窥镜检查可提高不明原因胆管狭窄的病因学诊断率，并已得到当前指南的认可（推荐级别：强；证据级别：3）。
5. 对于不考虑肝移植的患者，可以进行超声内镜引导下的原发病灶穿刺活检。如果明确淋巴结有无转移能改变或进一步指导治疗决策，则可以进行超声内镜引导下区域淋巴结细针穿刺活检以明确有无淋巴结转移（推荐级别：弱；证据级别：3）。
6. 常规细胞学和荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）都应被用于pCCA的诊断（推荐级别：强；证据级别：1）。
7. 建议进行分子分型检测，可能提供诊断和预测信息，并有助于区分pCCA和肝内胆管癌，为患者提供治疗选择（推荐级别：弱；证据级别：5）。
专家组2：术前规划和手术可切除性
8. 推荐在胆道干预之前，联合使用增强CT和增强MRI/MRCP来评估pCCA的可切除性（推荐级别：强；证据级别：3）。
9. 已证实有远处转移（肝转移、其他器官/部位转移或远处淋巴结转移），或局部侵犯范围较广（胆管分支浸润伴流入道肝门血管或胆管无法重建）的患者，应被视为不可切除。拟保留侧肝脏的体积（future liver remnant，FLR）或功能不足或有合并症或体能状态差不适合手术的患者，不应考虑手术切除（推荐级别：强；证据级别：3）。
10. 不推荐使用任何现有pCCA分期系统来评估可切除性（推荐级别：强；证据级别：4）。
11. 在pCCA患者中，应通过体积测量来评估拟保留侧肝脏。肝功能应通过常规生化参数以及任何功能测试[如吲哚菁绿清除率和^{99m}Tc-半乳糖基人血清白蛋白（^{99m}Tc-galactosyl-human serum albumin，^{99m}Tc-GSA）或甲溴芬宁单光子发射CT]进行评估。在黄疸情况下，这些检查应在胆道引流后进行（推荐级别：强；证据级别：4）。
12. 多学科讨论意见对制定pCCA手术规划有益，应考虑将MDT讨论用于确定最佳治疗策略（推荐级别：强；证据级别：5）。
13. 分期腹腔镜探查可用于部分选择的患者，例如临床T3或T4期肿瘤或强烈怀疑远处转移的患者（推荐级别：弱；证据级别：4）。
14. 不推荐在pCCA患者中常规进行分期腹腔镜探查（推荐级别：强；证据级别：3）。
专家组3：术前优化
胆道引流
15. 推荐对以下任一情况的黄疸患者进行胆道引流：胆管炎、肾功能或肝功能衰竭、严重营养不良、症状严重（如剧烈瘙痒）、FLR较小需要增生技术（推荐级别：强；证据级别：2）。
16. 如果指征明确，对于确定进行手术切除的患者，应在诊断和分期后尽快进行胆道引流，以便有足够的时间降低胆红素和优化肝脏功能。胆道引流，无论采取何种方式，都应根据术前切除规划，目的是仅引流拟保留侧肝脏，应放置塑料支架/引流管或全覆膜可扩张金属支架，以避免影响未来的胆道重建（推荐级别：强；证据级别：2）。
17. 内镜下或经皮肝穿胆道引流在可切除胆道梗阻中的优越性尚未得到明确证实（推荐级别：强；证据级别：3）。
18. 内镜下或经皮肝穿胆道引流的选择应基于肿瘤分期和解剖结构、患者特征、当地医生经验和手术可实施性（推荐级别：强；证据级别：4）。
19. 在肿瘤解剖结构允许的情况下，应优先选择内镜下胆道引流，尤其是Bismuth-Corlette I型和II型pCCA。经皮肝穿胆道引流应考虑用于以下患者群体：(1) 复杂解剖结构：Bismuth-Corlette III型和IV型pCCA，其中多处胆道梗阻造成内镜下入路困难，存在感染未引流区域的风险。(2) 内镜下引流失败：由于技术困难或解剖变异。(3) 脓毒症患者：需要紧急胆道减压的胆管炎或脓毒症，当内镜下引流不可行或延迟时。(4) 解剖结构梗阻：内镜入路因胃肠道解剖结构改变（例如术后改变）而受阻的情况（推荐级别：强；证据级别：4）。
肝脏增生技术
20. FLR的评估应通过高质量CT扫描进行，计算其相对于体质量或基于体表面积的总估算肝脏体积的数值（推荐级别：强；证据级别：2）。
21. 如果FLR<30%，应进行肝脏增生技术（推荐级别：强；证据级别：3）。
22. 在体弱或有合并症的患者，或有胆管炎、胆汁淤积性肝脏或营养不良的患者中，应将FLR临界值提高到至少40%（推荐级别：强；证据级别：4）。
23. 推荐PVE作为诱导FLR增生的首选技术（推荐级别：强；证据级别：3）。

续表 3

24. 对于需要更大肝脏体积增生（FLR<20%~25%、合并基础肝病和/或扩大右半肝切除术）的患者，应考虑直接或追加肝静脉剥夺（liver venous deprivation，LVD）（推荐级别：强；证据级别：3）。
25. 联合肝脏分离和门静脉结扎的分期肝切除术（associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy，ALPPS）不作为FLR增生的首选技术，但可作为一种选择（推荐级别：弱；证据级别：5）。

预康复和脓毒症管理

26. 预康复可增强患者对手术应激的抵抗力并改善术后结局。预康复的组成部分应包括：有效的胆道引流、营养优化、体育锻炼和康复、心理支持（推荐级别：强；证据级别：5）。
27. 在极少数患者出现脓毒症的情况下，应立即开始治疗，包括紧急胆道引流和启动经验性抗生素治疗。胆道引流与手术之间的时间间隔应在脓毒症得到控制后，并尽可能短（推荐级别：强；证据级别：4）。
28. 所有接受术前胆道引流的患者都应接受适当的抗生素治疗，以控制现有感染或预防感染。在脓毒症情况下，应在等待手术期间根据血液和胆汁样本调整抗生素治疗。抗生素治疗应在术后持续数天，并根据术中胆汁等样本培养结果进行调整（推荐级别：强；证据级别：4）。

专家组4：手术

29. 联合I段和胆管切除的大范围肝切除术是实现pCCA R_0切除的标准方法（推荐级别：强；证据级别：4）。
30. 大范围肝切除术与显著的肝功能衰竭和随后的死亡风险相关。由于右侧肝切除术的高风险特征，在同样能达到肿瘤学根治效果的情况下首选左侧肝切除术（推荐级别：强；证据级别：4）。
31. 左三区切除术可能是Bismuth-Corlette IV型肿瘤的一种选择，尽管技术要求高且经常需要联合肝动脉切除重建（推荐级别：弱；证据级别：4）。
32. 小范围肝切除术（包括肝脏1、4和5段切除联合胆管切除），可能适用于肝功能受损且非进展期肿瘤，并且能够实现与大范围肝切除类似的长期结局以及更低的术后并发症发生率和死亡率的这一类患者（推荐级别：弱；证据级别：4）。

肝脏I段切除

33. 在Bismuthh-Corlette III~IV型肿瘤中，半肝切除术联合I段切除增加了R_0切除的机会，能够改善术后生存（推荐级别：强；证据级别：4）。
34. 在Bismuthh-Corlette I~II型肿瘤中，肝段I段切除是否获益仍存争议（推荐级别：弱；证据级别：4）。
35. 无论是否进行肝脏I段切除，术后并发症发生率和死亡率都是相当的（推荐级别：强；证据级别：4）。

淋巴结清扫

36. 淋巴结转移是pCCA根治术后的强预后因素（推荐级别：强；证据级别：4）。
37. 建议对第12、8和13a组进行区域淋巴结清扫，清扫数目≥6枚淋巴结（推荐级别：弱；证据级别：4）。
38. 不推荐为获取更多数量淋巴结而进行扩大淋巴结清扫术，因为无获益证据（推荐级别：强；证据级别：4）。

血管切除重建

39. 血管切除重建增加了晚期肿瘤（cT4）的可切除性。与未进行血管切除重建的肝切除术相比，联合血管切除重建的肝切除术具有更高的PHLF和死亡风险。血管切除重建病例的生存比非血管切除重建病例差，但优于不可切除病例（推荐级别：强；证据级别：3）。
40. 仅当拟保留侧肝脏的流入道血管紧贴肿瘤时才应进行血管切除重建，不推荐常规行血管切除重建（推荐级别：强；证据级别：3）。
41. 肝动脉切除重建是一项具有挑战性的手术，死亡率较高，应在经验丰富的大容量中心进行（推荐级别：强；证据级别：4）。

微创手术

42. 微创手术是一种安全可行的方法，由经验丰富的外科医生、在经验丰富的中心、对选定的患者（即Bismuth-Corlette I~III型肿瘤且不需要血管切除的患者）进行时，其结果不劣于开放手术（推荐级别：强；证据级别：3）。
43. 与腹腔镜相比，机器人手术在淋巴结清扫和胆道重建方面具有技术优势（推荐级别：强；证据级别：3）。

专家组5：并发症和死亡率

并发症和死亡率

44. 支持运用统一的标准化指标来评估手术相关并发症：包括Clavien-Dindo并发症分级、查尔森合并症指数（Charlson comorbidity index，CCI®）和未能有效救治（failure to rescue，FTR）（推荐级别：强；证据级别：3）。
45. 特定的手术并发症应包括肝切除术后肝功能衰竭（post-hepatectomy liver failure，PHLF）、胆汁漏、伤口感染和脓毒症，并应使用指南推荐的定义和分级进行监测（推荐级别：强；证据级别：5）。
46. 更广泛的指标，如住院时间、急诊就诊、再入院，以及患者报告结局指标（patient-reported outcome measure，PROM）和患者报告体验指标（patient-reported experience measure，PREM），也应该被纳入以全面评估总体并发症发生率和死亡率（推荐级别：强；证据级别：5）。
47. 应建立地区、国家和国际登记库，以增强数据透明度，实现基准比较，并为全球最佳实践做出贡献（推荐级别：强；证据级别：5）。
48. 建议将90 d随访作为评估累积并发症的最低期限。建议将标准随访延长至6个月，以包括迟发性并发症，特别是在高风险病例或复杂手术中。建议在6个月后区分并发症相关随访和肿瘤学进展随访，以避免混淆结果（推荐级别：弱；证据级别：4）。
49. 改善结局的先决条件包括：(1) 早期转诊至专业中心；(2) 大容量中心以确保具有更丰富的经验，获得更好转归；(3) 在复杂肝胆手术方面具有先进的外科手术技术；(4) 全面的术前优化，包括对FLR和胆道疾病的评估和处理；(5) MDT；(6) 健全的术后护理方案和完备的并发症处理设施（推荐级别：强；证据级别：3）。

续表3

以患者为中心的结局
50. 应在基线、治疗前以及早期和中期恢复期间进行生活质量评估，使用经过验证的工具随时间捕捉以患者为中心的结局（即EORTC QLQ-C30和疾病特异性模块，如QLQ-BIL21）（推荐级别：强；证据级别：5）。
51. 应定期评估患者对术后护理的满意度，重点关注并发症管理、疼痛控制和恢复正常活动等关键方面（推荐级别：强；证据级别：5）。
52. 应执行系统收集和分析PROM和PREM，为质量改进计划提供信息并指导以患者为中心的护理策略（推荐级别：强；证据级别：5）。
专家组6：围手术期肿瘤治疗
53. 不推荐对可切除pCCA患者进行新辅助治疗（推荐级别：弱；证据级别：4）。
54. 对于已切除的pCCA患者，推荐进行为期六个月的氟尿嘧啶类药物辅助治疗（卡培他滨或S1）（推荐级别：强；证据级别：2）。
55. 对于已切除的pCCA患者，不推荐辅助放疗（推荐级别：弱；证据级别：4）。
56. 围手术期（新辅助或辅助）靶向或免疫治疗的作用仍处于研究阶段，建议参加临床试验（推荐级别：弱；证据级别：5）。
57. 建议进行分子分型检测以促进未来的靶向治疗，尽管目前尚无已证实的益处（推荐级别：弱；证据级别：5）。
58. 不推荐使用光动力疗法以使pCCA转化为可手术，其使用仍处于研究阶段（推荐级别：强；证据级别：5）。
专家组7：肝移植
59. pCCA患者基于以下条件可考虑进行肝移植：无移植的一般禁忌证、存在胆囊管上方不可切除的肿瘤（因解剖学因素或合并存在原发性硬化性胆管炎）、肿瘤最大径≤3.0 cm、无淋巴结和远处转移。其他排除标准包括：尝试切除破坏了肿瘤结构、原发肿瘤经腹膜活检阳性（推荐级别：强；证据级别：3）。
60. 患者在纳入肝移植前应进行分期，包括评估区域淋巴结，确保区域淋巴结阴性（推荐级别：强；证据级别：3）。
61. 肝移植前pCCA患者需接受新辅助治疗（推荐级别：强；证据级别：3）。
62. pCCA患者拟行肝移植前胆道引流应优先选择内镜下方法（如果可行），但经皮胆道引流也是可接受的，并且与疾病复发无关（推荐级别：强；证据级别：3）。
63. 因pCCA接受肝移植的患者应接受新辅助放化疗，总剂量为4 500 cGy外照射放疗，同时输注5-氟尿嘧啶（5-FU），随后进行1 500 cGy的近距离放疗加强，然后在移植前至少维持卡培他滨治疗3~6个月（推荐级别：强；证据级别：2）。
64. 对于可切除或术前可切除性存在疑问的pCCA患者，在能够获取活体或死亡供体的情况下，可考虑以肝移植代替切除术（推荐级别：弱；证据级别：3）。
65. 在新辅助放化疗背景下，对于早期、不可切除的pCCA，可考虑活体供体和死亡供体肝移植（推荐级别：弱；证据级别：3）。
专家组8：预期结果
66. 目前没有证据表明术后监测具有生存获益，但随着更有效的全身治疗的出现，早期检测可能会有益处。如果选择监测，推荐的策略可以基于CT扫描评估，术后第1年，每3个月1次，然后每6个月1次至术后5年，对于有异常发现或临床怀疑复发时则采用MRI、PET/CT检查和活检。建议在同一时间点定期监测肿瘤标志物（CEA和CA19-9）（推荐级别：弱；证据级别：5）。
67. 肿瘤学结局参数应包括无复发生存期和总生存期。在获得最佳治疗的根治切除pCCA患者中，这两项指标中位数值分别为26个月和53个月（推荐级别：强；证据级别：1）。
68. 淋巴结状态、切缘状态（R_0/R_1）和肿瘤分化程度是影响pCCA复发和生存的独立预测因素，应在所有pCCA切除患者中进行监测（推荐级别：强；证据级别：2）。
69. 目前没有确定的pCCA手术治疗后的PROM、PREM和生活质量结局预期，但是有可用的生活质量问卷。建议在分析pCCA手术治疗后临床结局的任何研究中开发并实施PROM、PREM和生活质量结局（推荐级别：弱；证据级别：5）。
70. 根治性切除术后复发的pCCA患者应考虑化疗（顺铂-吉西他滨）。除非有免疫治疗的禁忌证，否则应考虑加用免疫检查点抑制剂。目前没有数据支持在患有严重自身免疫性疾病（如原发性硬化性胆管炎）的患者中使用免疫检查点抑制剂治疗（推荐级别：强；证据级别：2）。
71. 在计划姑息性全身系统抗肿瘤治疗时，推荐进行基因检测（推荐级别：强；证据级别：2）。

表 4　未来 pCCA 需要研究的领域

Table 4　Areas in need of future investigation for pCCA

未来研究领域
定义与诊断
改进早期疾病诊断的策略，特别关注影像组学和人工智能在其中的作用。
识别组织和胆汁中疾病特定的表观遗传改变和基因畸变。
评估在没有组织样本的情况下，液体活检对治疗决策的效用。
术前规划与手术可切除性
通过基于断层成像的影像组学和人工智能改进淋巴结转移诊断精准度的策略。
改进神经浸润识别技术。
精确术前评估疾病范围的策略，包括经口胆道镜引导下的定位钳夹活检（测绘活检）。
精准定位识别跳跃性病变的方法。
对可切除、临界可切除和局部进展期定义标准的验证。
开发新的分期系统以精准预测肿瘤的可切除性。
开发评估肝实质背景的新工具，包括核示踪剂或功能性 MRI。
开发术前肿瘤学风险评分以优化患者治疗选择。
在前瞻性研究中辨识和评估肿瘤复发和总生存期的预测因素。
术前优化
术前降期策略。
在 RCT 中比较可切除 pCCA 的术前内镜和经皮胆道引流。
明确胆道引流和 PVE 之间的最佳时间间隔。
确定胆道引流患者的最佳抗生素方案。
对 FLR<25% 的患者进行 PVE 和肝静脉剥夺的头对头比较。
改进围手术期患者管理的策略，包括营养方案和加速康复外科方案。
手术
手术成功概念的验证。
在 RCT 中比较微创手术与开放手术疗效，包括 Bismuth-Corlette IV型肿瘤。
在多中心队列研究中比较腹腔镜和机器人手术。
在多中心队列研究中评估局部进展期肿瘤的血管切除重建手术疗效。
围手术期肿瘤治疗
在前瞻性对照研究中评估新辅助治疗对改善可切除性和 R_0 切除率的影响，特别是在临界可切除和局部进展期 pCCA 中。
在胆管癌的 pCCA 亚组中评估辅助化疗疗效，重点关注具有高风险特征的患者（如 R_1 切除或淋巴结阳性的患者）。
评估术后放疗相对于化疗的作用，重点关注具有高风险特征的患者（如 R_1 切除或淋巴结阳性的患者）。
评估围手术期靶向或免疫治疗，包括对合并原发性硬化性胆管炎患者进行分层分析。
明确新辅助治疗与手术之间的最佳时间间隔。
评估放疗在局部复发肿瘤中的作用。
肝移植
评估移植背景下对新辅助治疗的需求。
明确最佳的新辅助治疗方案，包括对合并原发性硬化性胆管炎患者进行分层分析。
识别肝移植后肿瘤复发的预测因素。
在初始不可切除疾病患者中，肝移植和新辅助治疗转化成功行根治手术的疗效对比。
结局和报告
建立涵盖所有肿瘤分期和治疗的大规模国家及国际登记库。
根据现有共识建议标准化手术结局报告。
标准化以患者为中心的结局报告，包括生活质量、患者满意度和患者报告指标（如 PROM、PREM）。
通过真实世界、多利益相关者分析评估现有患者报告指标的疾病特异适应度。
新辅助和辅助治疗的组织病理学反应证据的标准化报告。
新辅助和辅助治疗的完成率的标准化报告。
新辅助和辅助治疗后 90 d 内治疗相关死亡的标准化报告。
在临床研究中整合新型生物标志物[包括循环肿瘤 DNA（ctDNA）监测]和转化研究。
遵守特定手术随访期的术后随访标准化报告。