



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250233

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250233

China Journal of General Surgery, 2025, 34(8):1-14.

· 指南与共识 ·

胆道恶性肿瘤转化治疗专家共识 (2025)

中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专家工作组

摘要

多数胆道恶性肿瘤在确诊时已处于进展期, 失去根治性手术机会, 患者预后极差。近年来, 随着治疗手段的进步, 转化治疗在部分初始不可切除的胆道恶性肿瘤中逐渐开展, 使部分患者获得根治性手术机会。为了进一步规范胆道恶性肿瘤的转化治疗和提高整体治疗效果, 中华医学会外科学分会胆道外科学组和中国医师协会外科医师分会胆道外科专家工作组结合最新循证医学证据及我国在胆道恶性肿瘤治疗中的具体实践, 组织相关领域专家充分讨论后制定了《胆道恶性肿瘤转化治疗专家共识 (2025)》, 旨在梳理胆道恶性肿瘤转化治疗领域的焦点问题, 规范标准化诊疗流程及方案, 为进一步推动该领域的研究和临床实践奠定基础。

关键词

胆道肿瘤; 肿瘤治疗方案; 转化治疗; 外科手术; 多数赞同

中图分类号: R735.8

Expert consensus on conversion therapy of biliary tract cancer (2025)

Branch of Biliary Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; Working Group of Biliary Surgeons, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association

Abstract

Most patients with biliary tract cancer are diagnosed at advanced stage and lose the opportunity for radical surgery resulting in dismal prognosis. In recent years, with advances in therapeutic approaches, conversion therapy has gradually been implemented in some cases of initially unresectable biliary tract cancer, enabling a subset of patients to achieve opportunities for radical surgery. To further standardize conversion therapy of biliary tract cancer and improve the overall efficacy, the Branch of Biliary Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association and Working Group of Biliary Surgeons, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association, based on the latest evidence-based medical evidence and specific practices in the treatment of biliary tract cancer in China, organized discussion among experts in the field. Following the discussion, the "Expert consensus on conversion therapy of biliary tract cancer (2025)" was developed. This consensus aims to address key issues in the field of biliary tract cancer conversion therapy, standardize diagnostic and therapeutic procedures and protocols, and lay the foundation for further advancing research and practice in this area.

Key words

Biliary Tract Neoplasms; Antineoplastic Protocols; Conversion Therapy; Surgical Procedures, Operative; Consensus

CLC number: R735.8

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (62076194)。

收稿日期: 2025-04-24; 修订日期: 2025-04-27。

通信作者: 全志伟, Email: zhiwquan@163.com; 刘青光, Email: liuqingguang@vip.sina.com; 程南生, Email: nanshengcheng@163.com

胆道恶性肿瘤 (biliary tract cancer, BTC) 是一类起源于胆道系统的高度侵袭性的恶性肿瘤, 包括肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门部胆管癌、远端胆管癌和胆囊癌, 约占消化系统恶性肿瘤的3%^[1]。BTC的病理组织学类型以腺癌为主, 起病隐匿, 早期症状多不明显, 确诊时多为晚期, 手术切除率仅20%~30%, 患者预后极差^[2]。近年来, BTC的系统治疗格局不断演变, 从以单一化疗为主逐渐向免疫、化疗、靶向治疗的联合治疗转变, 也为BTC转化治疗提供了更多有效方法。目前研究结果显示, 转化治疗可以提高进展期BTC的根治性切除率并延长患者的生存时间。但由于各研究之间存在异质性且多为小样本回顾性研究, 如何规范和有效地开展BTC的转化治疗仍存在诸多问题及争议^[3]。为了更好地开展BTC的转化治疗, 提高转化效率和整体治疗效果, 中华医学会外科学分会胆道外科学组和中国医师协会外科医师分会胆道外科专家工作组组织国内相关领域专家, 总结既往经验, 结合最新循证医学证据及我国临床实践现状制定了本共识, 旨在推动BTC转化治疗的规范化开展, 进一步提高BTC的转化效率和患者的长期生存率。

1 检索策略

工作组检索了PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库及维普数据库, 同时还检索了近年来美国临床肿瘤学会和欧洲肿瘤内科学会收录的论文摘要。英文文献检索词主要为Biliary Tract Cancer、Neoadjuvant Therapy、Conversion Therapy、Immunotherapy、Targeted Therapy、Radiotherapy、Transarterial Chemoembolization等; 中文文献检索词主要为胆道恶性肿瘤、转化治疗、新辅助治疗、辅助治疗、围手术期治疗、免疫治疗、靶向治疗、放疗、经动脉化疗栓塞术等。检索时间为2010年1月—2024年12月。通过纳入系统评价、Meta分析、随机对照试验、病例对照研究和队列调查等类型文献, 结合BTC转化治疗热点问题和实际临床应用情况, 形成本共识。

2 证据等级及推荐强度说明

工作组采用德尔菲问卷调查法形成的共识进行专家函询。投票设置为五个选项: (1) 完全同意; (2) 基本同意, 有保留意见; (3) 意见未定; (4) 反对; (5) 完全反对。专家可对每条共识提出修改意见。共识度 = (完全同意 + 基本同意的专家数) / 专家总数 × 100%。若共识度 ≥ 80%, 则视为达成共识并通过; 若共识度 < 80%, 则根据专家的反馈意见进行修改, 并以函询的方式再次进行投票并计算共识度。专家组对证据等级的分类采用推荐意见分级的GRADE系统。推荐意见的形成参考GRADE系统对推荐意见分级的指导, 同时结合专家经验, 分为强推荐和弱推荐。本共识最终经43名专家组成员共同参与讨论并逐条对相关陈述进行讨论和投票, 形成15条共识意见。

3 BTC的转化治疗现状

近年来, BTC已进入综合治疗时代, 系统治疗也取得了一定进展。接受度伐利尤单抗联合吉西他滨和顺铂、帕博利珠单抗联合吉西他滨和顺铂治疗患者的中位总体生存时间分别为12.9个月、12.7个月, 且安全性良好^[4-5]。精准靶向治疗在BTC中也展现出一定的临床应用价值, 通过针对特定基因突变, 如HER2、BRAF^{V600E}、FGFR2、IDH1和NTRK突变融合, 可提高患者的治疗效果和生存率^[6]; 抗血管生成类靶向药物与免疫和化疗的联合应用亦可提高疗效。与此同时, 放疗、经动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、选择性内放疗 (selective internal radiotherapy, SIRT)、射频消融及光动力治疗等局部治疗手段也在不断发展, 联合系统治疗可提高肿瘤控制率, 改善患者预后^[7-12]。

尽管研究结果显示转化治疗具有提升进展期BTC患者生存率的潜力, 但BTC的转化治疗尚处于探索阶段, 目前存在的问题与争议主要聚焦于转化治疗患者的选择、转化治疗方式和方案的选择、转化治疗的周期、转化治疗效果评估、转化治疗后手术时机的选择、术后辅助治疗及未能成功转化患者的治疗方式等方面。

共识1: 根治性切除是BTC患者获得长期生存

的重要手段。转化治疗通过术前综合治疗将初始不可切除肿瘤转化为可根治性切除肿瘤,其目标是提高BTC患者的根治性切除率,提高患者远期生存率(证据等级:B,强推荐,共识度:100%)。

4 BTC转化治疗模式

BTC的诊疗模式已经历了从非专科模式到专科化模式的转变,并且正在从单学科治疗模式转变为多学科协作(multi-disciplinary treatment, MDT)模式^[13]。由于BTC转化治疗涉及学科较多,包括胆道外科、影像科、病理科、肿瘤内科、放疗科、消化内科(肝病科)、介入科等,因此,转化治疗尤其需要在MDT模式下开展。MDT的具体分工为:外科负责可切除性评估与手术规划,肿瘤内科负责制定系统治疗方案,放疗科负责评估是否联合局部放疗并制定方案,介入科负责TACE/HAIC技术实施,影像科负责影像学评估,病理科负责组织学诊断、分子检测及疗效评价。各中心应建立相对固定的胆道肿瘤MDT团队,在手术治疗前、中、后三个阶段对BTC患者进行全程医疗管理,包括可切除性评估、临床分期、病理检测、减黄、转化治疗方案制定、转化治疗效果评估、手术治疗及术后辅助治疗等。其中核心环节是患者的可切除性评估,首先筛选出适合转化治疗的不可切除患者,制定合理有效的转化治疗方案,以提高转化治疗成功率,最终通过围手术期管理,改善患者的预后。

共识2: BTC转化治疗应常规在MDT模式下开展,在手术治疗前、中、后三个阶段对BTC患者进行全程医疗管理,包括可切除性评估、临床分期、病理检测、减黄、转化治疗方案制定、转化治疗效果评估、手术治疗及术后辅助治疗等,以提高转化治疗成功率(证据等级:A,强推荐,共识度:100%)。

5 BTC转化治疗适用人群

广义的转化治疗人群包括所有初始不可切除的BTC患者,包含局部进展期和远处转移两类患者。考虑到一般有远处转移的患者体力状况较差,预期生存时间较短,转化成功率较低,多属于系统治疗对象。因此,BTC的转化治疗主要针对局部进展期患者。但转化治疗又不同于新辅助治疗,后者主要针对外科技术上可切除,但同时具有复发危险因素的患者,即边界可切除患者。可参照《中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南2024》^[14]中的不可切除及边界可切除定义,同时根据肿瘤的解剖学因素、生物学因素及患者的条件性因素全面评估。

BTC可根治性切除的条件包括:(1)肿瘤局限且满足R₀切除的解剖条件,无远处淋巴结或远处器官转移;(2)余肝功能足够代偿,可保存或重建其脉管结构;(3)患者可耐受手术创伤^[15-16]。目前BTC可切除性评估主要基于影像学检查,并从解剖学因素和生物学因素等多个维度进行全面评估,包括肿瘤位置和大小、肝脏及胆管侵犯范围、血管受累程度、淋巴结转移、远处转移及余肝体积等。CT和MRI检查用于定位及评估肿瘤浸润范围,磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)和内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)可明确胆道梗阻部位及范围,PET/CT检查在淋巴结及远处转移评估中有优势^[13, 17]。

转化治疗主要适用于不符合上述根治性切除条件的局部进展期BTC患者。转化治疗的目标人群确定后,应充分评估患者全身状态、肝功能、胆道梗阻和感染情况,确保治疗的安全性和可行性^[13]。BTC患者转化治疗的流程可参照图1。

共识3: BTC转化治疗的目标人群主要为不符合根治性手术条件的局部进展期患者,目标人群确定后需根据患者的全身状态、肝功能、胆道梗阻和感染情况及其他治疗相关禁忌证筛选适用人群(证据等级:A,强推荐,共识度:100%)。

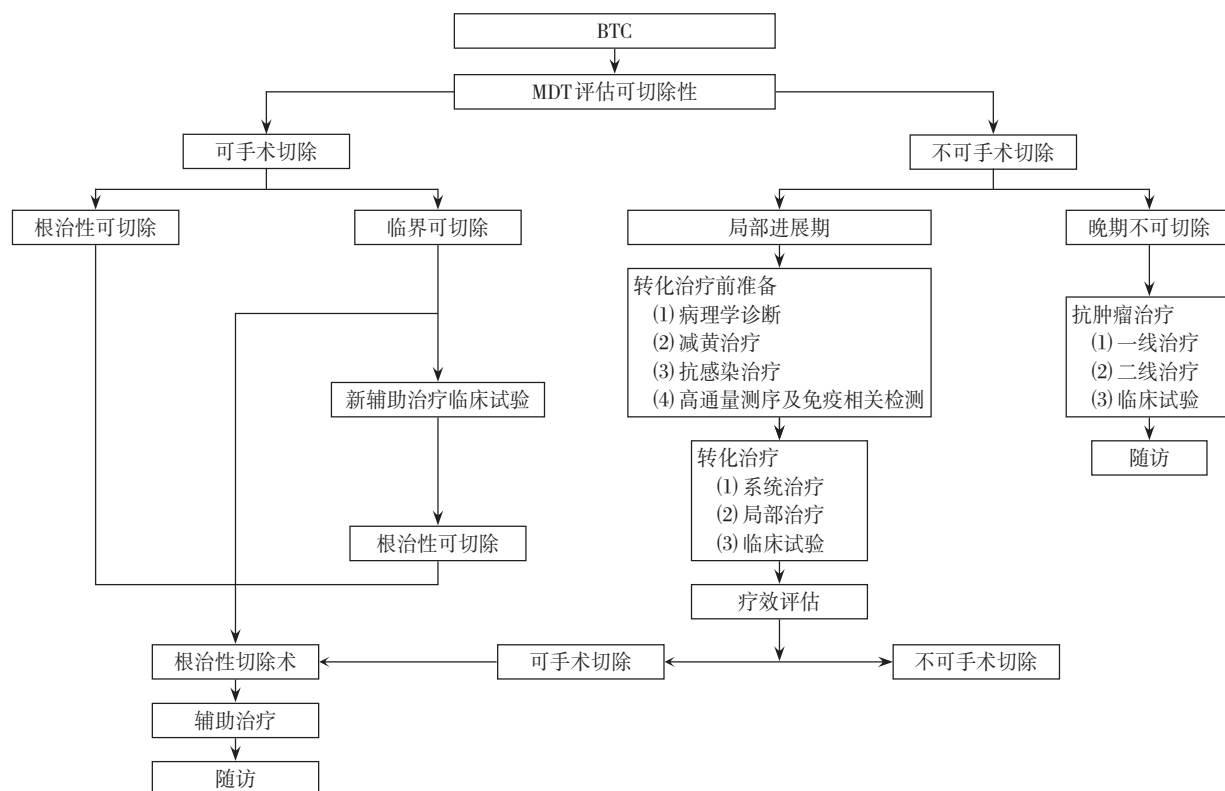


图1 BTC转化治疗的流程图

Figure 1 Flowchart of conversion therapy for BTC

6 BTC转化治疗前准备

由于目前BTC转化治疗的主要方案为化疗联合免疫及靶向治疗,因此,转化治疗前必须进行相关的病理学检查,同时进行全身重要器官功能及肝功能检测评估,满足相关系统和局部治疗的必需条件。

病理学检查是BTC诊断的金标准,常规HE染色结合免疫组化和分子病理学技术可明确肿瘤性质及分子特征。通过免疫组化和PCR进行免疫治疗和精准靶向治疗相关的生物学标志物检测,包括PD-L1、微卫星不稳定性/错配修复缺陷和HER2等,可为转化治疗方案选择提供参考^[18-19]。此外,还可通过二代测序明确基因突变情况和肿瘤突变负荷,为靶向及免疫治疗提供依据。病理组织获取方式包括引流胆汁中的脱落细胞、ERCP引导的细胞刷检、胆道镜活检、超声内镜细针穿刺活检、经皮穿刺活检及腹腔镜活检等,可根据肿瘤位置及技术条件等选择具体方式。部分肝外胆管癌和胆囊癌因肿块不显著,常因脱落细胞学或穿刺病理结果阴性而难以获得明确组织学诊断,可采用

联合活检、荧光原位杂交检测染色体多体性及二代测序检测等方法提高诊断敏感性^[20]。

梗阻性黄疸是BTC的常见表现,严重时会增加感染、肝功能衰竭及死亡风险。血清胆红素 $>2\times$ 正常值上限属于化疗的禁忌证,转化治疗前需进行减黄及保肝治疗^[21]。减黄方式包括经皮肝穿刺胆道引流、内镜鼻胆管引流、内镜胆道支架、超声内镜引导下的胆道引流及手术引流等,确保引流效果。结合腺苷蛋氨酸等利胆保肝药物、胆汁回输及营养支持,可加速肝功能恢复。胆道感染常见于革兰阴性菌感染,需同步进行减黄和抗感染治疗,感染控制后方可开始转化治疗^[22]。

共识4: BTC患者转化治疗前应经细胞学或组织学检查明确诊断,同时完善免疫组化和分子病理学检查,为转化治疗方案选择提供参考(证据等级:B,强推荐,共识度:100%)。

共识5: BTC合并梗阻性黄疸患者,血清胆红素 $>2\times$ 正常值上限时,转化治疗前应常规进行减黄保肝治疗。合并胆道感染时,需先有效控制胆道感染(证据等级:A,强推荐,共识度:95.34%)。

7 BTC转化治疗方案

在制定转化治疗方案时,需综合考量多种因素,遵循以下原则,以确保治疗的有效性和安全性:(1)客观缓解率(objective response rate, ORR)高;(2)起效时间(time to response, TTR)短;(3)缓解持续时间长;(4)安全性高。转化治疗方案选择应以患者的整体情况和肿瘤特征为基础,结合治疗的效果和安全性指标,并通过MDT团队讨论,制定个体化的治疗方案。

7.1 BTC系统治疗

7.1.1 系统化疗 目前尚无随机对照的III期临床试验证实局部进展期BTC患者可从转化化疗方案中获益,转化治疗方案多参考晚期BTC系统化疗方案。吉西他滨联合顺铂(GC)方案已成为晚期BTC患者标准一线治疗方案,吉西他滨联合替吉奥(GS)、卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX)等方案显示疗效不劣于GC方案^[23-25]。吉西他滨+顺铂+白蛋白紫杉醇(GCN)方案在无进展生存(progression-free survival, PFS)和ORR方面优于GC方案,尤其在胆囊癌亚组中效果显著,已被《中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南2024》^[14]推荐。氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂联合化疗(FOLFIRINOX)方案作为一线治疗方案显示出一定的肿瘤降期效果,并可改善术后生存率^[26]。联合化疗方案为BTC转化治疗提供了选择,但仍需要更多高质量研究进一步验证其转化治疗效果及患者长期获益。

7.1.2 免疫治疗联合化疗 近年来,免疫治疗联合化疗已成为晚期BTC系统治疗的一线标准方案。TOPAZ-1研究^[4]证实,度伐利尤单抗联合GC方案可改善患者的总体生存、PFS及ORR,缩短TTR且安全性良好,3年总体生存率是传统化疗的2倍,展现了全面的临床获益。TOPDOUBLE研究^[27]进一步验证了度伐利尤单抗联合吉西他滨为基础的化疗方案具有良好安全性。此外,KEYNOTE-966研究^[5]结果表明,帕博利珠单抗联合GC方案可延长患者总体生存时间,进一步巩固了免疫联合化疗的一线地位。DEBATE研究^[28]评估了度伐利尤单抗联合GC方案在BTC新辅助治疗中的效果,提高了手术切除率和无事件生存期,为其在转化治疗中的应用提供了依据。亦有研究者^[29]在开展BTC双免疫治疗方面的临床探索,发现双特异性抗体-卡

度尼利单抗(PD-1/CTLA-4)联合GC方案治疗晚期BTC的ORR达59.5%,疾病控制率(disease control rate, DCR)达83.3%,显示出良好的效果和可接受的安全性。同时,双免疫检查点抑制剂联合GC方案在晚期BTC中的探索显示了一定效果,但较单免疫联合化疗的优势尚不明确^[30]。治疗过程中应重视免疫治疗可能引发的不良反应,包括皮疹、疲劳、肠胃不适、肝功能异常及免疫相关性肺炎及心肌炎等^[31]。

共识6: BTC转化治疗方案可参考晚期一线系统治疗方案,首选免疫检查点抑制剂联合化疗方案(证据等级:A,强推荐,共识度:100%)。

7.1.3 靶向治疗联合化疗 不同部位BTC的分子特征差异显著,如FGFR2融合和IDH1突变多见于肝内胆管癌,HER2扩增常见于胆囊癌。目前,靶向治疗主要集中于FGFR、IDH、HER2、BRAF^{V600E}和VEGF等靶点,通常与化疗或免疫治疗联合用于BTC患者的转化治疗^[32]。研究结果显示,西妥昔单抗联合化疗可提高BTC患者的降期手术机会及术后生存期,而VEGFR抑制剂联合化疗较单纯化疗有更高的ORR,并有部分完全缓解(complete response, CR)病例^[33-34]。尽管靶向治疗显示了一定效果,但仍缺乏高级别证据,目前靶向治疗多用于晚期BTC患者的后线治疗。对于一线免疫联合化疗方案治疗效果不佳的BTC患者,经MDT团队讨论,有意向接受靶向治疗者,可行二代测序检测,检测应聚焦于FGFR2、IDH1、BRAF^{V600E}、HER2、NTRK1-3、RET、KRAS^{G12C}、PTEN等分子,为靶向药物治疗选择提供参考^[18]。

共识7: 如一线方案治疗效果不佳,建议有意向接受靶向治疗的BTC患者进行二代测序检测,作为靶向治疗选择的依据,鼓励符合精准用药条件的BTC患者参加相关临床试验(证据等级:B,强推荐,共识度:97.67%)。

7.1.4 免疫+靶向治疗联合化疗 BTC具有抑制性免疫微环境和较大分子异质性,单一靶向或免疫治疗效果有限,多项研究结果显示,靶免联合治疗可通过相互促进机制提升效果。靶向药物抑制肿瘤血管生成,诱导肿瘤细胞死亡,释放新抗原增强免疫反应;免疫检查点抑制剂巩固靶向治疗效果,同时改善肿瘤微环境,提升转化治疗成功率^[35]。多靶点酪氨酸激酶抑制剂,如仑伐替尼、安罗替尼及多纳非尼等通过抗血管生成等机制,

与免疫及化疗联合应用,可提高晚期BTC患者的ORR、DCR及PFS,部分方案的根治性切除率接近50%^[36-38]。靶免双特异性抗体药物依沃西单抗(PD-1/VEGF)联合GC方案治疗晚期BTC的整体ORR达63.6%,DCR达100%,治疗胆囊癌的ORR达77.8%^[39]。这些联合治疗方案展现出较好的抗肿瘤活性及安全性,为BTC转化治疗方案提供了新选择。但以上方案均为二期临床研究,样本量较小,疗效有待于进一步验证。此外,应注意到不同靶向药物对肝功能的影响存在差异,选择药物时应考虑患者肝功能及药物不良反应,定期检查肝功能,为患者制定更为安全和有效的治疗方案。

共识8: BTC免疫联合化疗及抗血管生成类药物向药物治疗初步显示出了一定的效果,可作为转化治疗方案的选择,但应注意患者耐受性及不良反应(证据等级:B,强推荐,共识度:97.67%)。

7.2 局部治疗

局部治疗技术,包括放疗、经动脉介入治疗、消融治疗及经ERCP或超声引导下的胆管腔内局部治疗等已成为BTC的重要治疗手段,对于外科不可切除、难以耐受手术者是较好的姑息治疗手段,对于部分患者进行基于局部治疗联合全身系统治疗的转化治疗也展现出了一定的临床价值。

放疗在BTC转化治疗中的应用有限,联合化疗的效果优于单独放疗。目前多将立体定向体外放疗用于肿瘤局部治疗。立体定向体外放疗联合GC方案显示较好的局部控制率和生存获益,具有可接受的安全性^[40-41]。TACE、HAIC和SIRT等介入治疗在局部晚期ICC中展现出了一定潜力。TACE尤其是药物洗脱微球经导管动脉化疗栓塞联合免疫治疗显示较高的缓解率及生存期^[42]。HAIC联合化疗可实现部分患者降期手术并延长生存期^[43]。SIRT联合化疗表现出较好的降期和延长生存作用,部分患者可达病理完全缓解(pathological complete response, pCR)^[44]。

射频消融和微波消融通过高温消融肿瘤组织,在晚期ICC治疗中显示出一定的生存获益。一项研究^[45]结果表明,消融治疗联合抗CTLA-4抑制剂曲美木单抗治疗在晚期BTC患者中显示出潜在的生存获益。光动力治疗利用光敏剂和激光高效选择性破坏肿瘤组织,可控制肝外胆管癌的局部浸润范围。一项Meta分析^[46]结果显示,对于肝外胆管癌,光动力治疗在延长患者生存期和支架通畅时

间方面优于射频消融和单独支架治疗。

共识9: 系统治疗联合局部治疗可作为BTC患者转化治疗的选择,ICC患者的转化治疗可根据患者个体情况选择系统治疗联合TACE、HAIC或SIRT等局部治疗;肝外胆管癌患者可联合光动力治疗;系统治疗联合立体定向体外放疗可作为BTC患者转化治疗的选择(证据等级:B,弱推荐,共识度:100%)。

7.3 转化治疗周期

目前对于BTC转化治疗的最佳周期尚无定论,患者可先接受2~4周期的治疗,在治疗期间应密切通过影像学检查评估治疗过程中肿瘤最大径变化,结合肿瘤学标志物及患者一般状况的变化,进行疗效评估,根据实际情况进行个体化调整。疗效评估部分缓解(partial response, PR)、体能状态较好的患者可进行4~6周期的治疗,在治疗过程中应实施全程管理和动态评估^[47-50]。在接受转化治疗过程中疾病稳定(stable disease, SD)或PR但经MDT团队评估后仍无法实施根治性切除的患者,以及疾病进展(progressive disease, PD)的BTC患者很难从手术中获益,应按照不可切除BTC系统治疗方案继续治疗。对于发生PD的患者,若患者体能状态良好,可采取BTC二线治疗方案。若患者体能状态较差,可给予最佳支持或姑息治疗。

共识10: BTC转化治疗的最佳周期尚无定论,疗效评估PR、体能状态较好的患者可进行4~6周期的治疗。在转化治疗过程中应实施全程管理和动态评估,具体周期可根据评估情况进行个体化调整(证据等级:B,强推荐,共识度:100%)。

8 BTC转化治疗效果的评估

影像学评估是BTC转化治疗效果评估的主要手段,主要依据实体瘤疗效评价标准1.1版(response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1)进行评估,分为CR、PR、SD及PD四种状态^[51]。影像学评估常采用CT、MRI、MRCP及PET/CT等检查方法,增强CT检查可精准评估肿瘤对血管、邻近器官的侵犯及远处转移情况,MRI检查在评估侵犯肝脏的胆管癌和肝内胆管细胞癌方面具有优势,MRCP检查在显示胆道系统受累范围方面效果更优。由于BTC影像学表现的多样性及复杂性,RECIST 1.1较为适用于肿块型BTC的评

估，对于厚壁型或浸润性 BTC 的评估价值有限，此时可参考 mRECIST 标准评估，并结合增强 MRI 扫描（评估胆管壁厚度）或 PET/CT（代谢活性）等多种影像学检查方法综合分析，建议全程使用相同影像学方法以减少系统误差。对于行免疫治疗的 BTC 患者，可结合 imRECIST 标准评估，其可有效解决传统标准在免疫治疗中因延迟反应、假性进展和非典型缓解模式导致的误判问题。

在影像学评估的基础上，如患者经过转化治疗后达到根治性切除标准，可进行手术。目前多数研究以是否达到根治性切除作为评判转化治疗效果的标准。病理学缓解程度能够严谨、客观地反映肿瘤治疗的效果，但目前尚未确定最具临床意义和实用性的病理学缓解标准。借鉴非小细胞肺癌、黑色素瘤等实体肿瘤的新辅助治疗病理学评估，可将病理学缓解分为主要病理学反应（major pathological response, MPR）和 pCR^[52]。BTC 患者经过转化治疗能达到 pCR 的极少。肿瘤退缩分级（tumor regression grade, TRG）也可用于衡量肿瘤对新辅助化疗（或放化疗）的病理反应程度，其主要通过组织病理学检查观察残余肿瘤和纤维化（瘢痕形成）的比例进行分级，被广泛应用于胃癌、结直肠癌、食管癌等实体瘤的疗效评估^[53-55]。MPR、pCR 及 TRG 对判断 BTC 转化治疗成功后患者预后方面的临床意义尚不清晰，因此，在开展 BTC 转化治疗时，应详细记录患者的病理缓解状况，并进行 MPR、pCR 及 TRG 与 BTC 患者预后关系的探索，同时探索最佳 MPR 界值。

肿瘤学标志物如 CA19-9、癌胚抗原、CA125 等也可作为评估 BTC 转化治疗效果的参考，但敏感度和特异度有限。近年来，液体活检技术迅速发展，使循环肿瘤细胞及循环肿瘤 DNA 成为潜在的疗效监测指标，能动态反映微小残留病灶及更精准检测亚临床病灶变化，但高成本限制了其临床应用，且循环肿瘤细胞及循环肿瘤 DNA 与预后的关系有待进一步研究。

共识 11：BTC 转化治疗效果评估可参考 RECIST 1.1、病理缓解程度、肿瘤学标志物和全身情况进行综合评估，每 2 周期评估 1 次（证据等级：B，强推荐，共识度：100%）。

9 未获得成功转化患者的后续治疗

对于未能获得转化切除的患者，应基于患者意愿、全身状况、肿瘤特征、治疗耐受性和现有证据等进行综合评估，如果条件允许，可尝试其他转化方案，或结合局部治疗手段。对于不符合条件无法继续转化治疗的患者，应按晚期不可切除 BTC 进行系统治疗。对于一线治疗失败的患者，应及时更换为二线治疗方案（FOLFOX 方案），也可选择未曾使用过的一线治疗药物，或联合其他治疗模式（如局部治疗等），或可考虑参加临床试验。对于肿瘤获得 PR 或 SD 但仍无手术切除机会的患者，可维持目前治疗。在进行抗肿瘤治疗的同时，应密切关注患者的药物耐受情况，同时重视对基础疾病的治疗和随访，提高患者生活质量。

共识 12：对于转化治疗后仍无根治性切除机会的患者，应基于患者全身状况、肿瘤特征、治疗耐受性和现有证据等进行综合评估，如疾病进展可考虑更换为二线治疗方案，或选择未曾使用过的一线治疗药物，或联合其他局部治疗模式，也可考虑参加临床试验（证据等级：B，强推荐，共识度：97.67%）。

10 BTC 转化成功后的手术治疗

10.1 术前余肝体积及肝功能评估

对于需行联合肝切除的 BTC 患者，术前需结合肝脏是否存在基础病变、胆道梗阻的时长和范围、血清胆红素水平、胆道引流后胆管青绿滞留试验结果等综合评价预留肝脏的体积和功能。余肝体积须占标准肝脏体积的 40% 以上（伴有慢性肝病、肝实质损伤或肝硬化者）或 30% 以上（无肝纤维化或肝硬化者）^[56-57]。有肝功能损害者，则需保留更多的余肝体积。若余肝体积不足，需行针对余肝体积不足的转化治疗，可采用门静脉栓塞及相应肝静脉栓塞等促进肝脏增生。联合肝实质分隔和门静脉结扎的二步肝切除术在 BTC 患者中的临床应用较少^[58]。应根据患者具体情况选择最适宜的方法，避免术后发生肝功能不全。

10.2 转化治疗后手术时机及原则

关于 BTC 转化治疗成功后的最佳手术时机目前尚无定论。肿瘤病理缓解程度与患者术后复发和长期生存密切相关。对于转化治疗后肿瘤缓解明显的患者，在达到外科学可切除标准的情况下，

可继续予以当前方案治疗,力求达到最大程度的肿瘤病理学缓解。对于转化治疗后,肿瘤缓解不明显的患者,在达到外科学可切除标准的情况下,应严格评估后尽早手术治疗。

BTC 一线治疗常用的化疗药物为吉西他滨、铂类及白蛋白紫杉醇,主要的不良反应为骨髓抑制及肝肾毒性,一般建议停药3~6周,待相关不良反应基本消失后再手术。对于应用PD-1/PD-L1单抗治疗的患者,建议停药2~4周后手术,确保免疫相关性肝炎和肺炎恢复至 ≤ 1 级^[59]。对于应用小分子靶向药物治疗的患者,现有文献的报道用药不会导致术后并发症发生率增加,部分研究报道在停用靶向药物2周后即可进行手术治疗^[60]。对于应用大分子抗血管生成靶向药物的患者,由于抗血管生成作用会导致手术出血增加并影响手术切口愈合,为保证手术的安全性,术前停药时间应 >6 周^[61]。部分BTC患者采用TACE、HAIC等局部治疗方案,建议末次TACE与手术间隔 ≥ 4 周^[62]。由于BTC患者常采用多药联合方案治疗,因此,应详细评估各种药物的不良反应,以综合评估患者状况,保证手术安全性。对于出现不良反应的患者,可以在停药后直至不良反应恢复至 ≤ 1 级2~4周再进行手术。

BTC转化治疗成功后进行手术切除的核心原则是根治性和安全性。在拟行手术切除前,除应详细进行常规手术切除前的可切除性评估及安全性检查项目外,应重点评估转化治疗所导致的可能影响手术安全性的不良反应。转化治疗后接受根治性切除的患者,建议常规行腹腔镜探查,之后根据肿瘤类型决定手术切除范围及手术方式。转化治疗可能增加手术操作难度及术后并发症发生风险,建议由经验丰富的胆道外科医师实施手术。

共识13:关于BTC转化治疗成功后的最佳手术时机尚无定论,应注意药物对手术安全性的影响。建议在达到外科学可切除标准的情况下,化疗停药3~6周、免疫治疗药物停药2~4周、小分子靶向药物停药2周、大分子抗血管生成靶向药物停药6周后再行手术治疗(证据等级:C,弱推荐,共识度:95.35%)。

共识14:术前需再次进行全面详细评估,对于胆囊癌和ICC应常规行腹腔镜探查;对于术前不能排除腹膜转移的肝门部胆管癌和远端胆管癌患者,

应行腹腔镜探查;根据肿瘤类型决定手术切除范围及手术方式(证据等级:C,强推荐,共识度:95.35%)。

11 BTC转化手术后的辅助治疗

术后辅助治疗有助于进一步清除患者体内残余的肿瘤细胞,降低术后肿瘤复发的风险。术后辅助治疗和转化治疗两者相辅相成,其共同目标是降低术后复发率,延长患者术后生存时间。转化治疗可提前验证患者对当前治疗方案的有效性。转化治疗成功说明治疗方案有效,术后应首选原转化治疗方案完成辅助治疗。针对BTC恶性程度高的特点,在可耐受辅助治疗的情况下,建议围手术期治疗持续6~8个周期,但应注意药物累积剂量不能超过安全阈值。辅助治疗过程中应密切监测不良反应,一旦出现严重不良反应或患者不能耐受,应及时减药或停药。在辅助治疗期间,每3个月随访1次,监测患者肿瘤学标志物及影像学变化。对于达到pCR的BTC患者,连续2次影像学检查结果显示无肿瘤转移复发,连续3个月肿瘤学标志物正常且无上升趋势时,可考虑停药。关于转化治疗成功患者的术后辅助治疗开始时间和持续时间,仍缺乏相关数据,鼓励开展相关的临床研究。应做好随访工作,为相关研究提供高质量数据。

共识15:转化治疗成功的患者,建议在药物累积剂量不超过安全阈值的前提下,优先延续原方案完成6~8周期的围手术期治疗。对于达到pCR的患者,可根据监测情况缩短辅助治疗时间(证据等级:C,强推荐,共识度:97.67%)。

近年来,转化治疗作为一种新兴的治疗策略,已在多种实体瘤(如肝癌、胃癌、结直肠癌等)中取得显著效果,有效地提高了根治性切除率,延长了患者的生存期,同时可改善患者的生活质量。已发表及正在进行的BTC转化治疗和新辅助治疗方案见附表1~2。针对BTC的转化治疗也在不断探索中,随着新型化疗方案、免疫治疗及靶向药物的应用,部分初始不可手术切除的BTC患者通过转化治疗后,成功实现了手术切除。这些探索不仅为临床实践提供了参考依据,也为未来的治疗策略提供了重要的指导方向。

由于BTC包括多种类型的肿瘤,不同类型BTC

的分子特征、手术方式及范围、系统治疗和局部治疗方式等具有较大差异，在开展 BTC 的转化治疗时，应根据具体类型个体化实施。此外，BTC 的转化治疗目前仍处于探索研究阶段，高级别的循证医学证据较少。对于有条件开展临床研究的单位，鼓励开展 BTC 转化治疗的相关临床研究，在开展过程中应重视临床研究的规范化和科学性，以推动该领域的研究进展，为临床实践提供指导。同时，学会应牵头建设全国多中心转化治疗真实世界登记系统，依托学术组织推动标准化病例报告表设计，在不干扰各分中心自主随机对照研究的前提下，实现数据积累和协同研究，为未来国家级的高质量临床证据生成提供基础。

附表 1 已发表的胆道恶性肿瘤转化治疗和新辅助治疗研究

治疗方案	例数	肿瘤分期	CR	PR	SD	ORR (%)	根治性切除率 (%)	中位生存期 (月)
化疗								
吉西他滨 ^[63]	22	局部晚期胆道恶性肿瘤	0	3	11	13.6	18.2	19.3 vs. 7.5 ^a
吉西他滨+顺铂 ^[64]	39	局部晚期胆道恶性肿瘤	0	9	21	23.1	17.9	17.9 vs. 12.4 ^a
吉西他滨+顺铂+替吉奥 ^[65]	123	不可切除胆道恶性肿瘤	3	36	35	41.5 ^b	2.5 ^b	13.5
吉西他滨+顺铂+白蛋白紫杉醇 ^[47]	60	不可切除胆道恶性肿瘤	0	23	20	45 ^c	20	19.2
吉西他滨+顺铂+白蛋白紫杉醇 ^[48]	30	高危复发肝内胆管癌	0	7	20	23	53.3	24
免疫+化疗								
度伐利尤单抗+吉西他滨+顺铂 vs. 吉西他滨+顺铂 ^[28]	45	潜在切除胆道恶性肿瘤	NA	NA	NA	36 vs. 7	48 vs. 36	25.6 vs. 6.2 ^a
靶向+化疗								
西妥昔单抗+吉西他滨+奥沙利铂 ^[33]	30	不可切除胆道恶性肿瘤	3	16	5	63	30 ^d	NR vs. 11.6 ^a
靶向+免疫								
抗 PD-1+仑伐替尼 ^[66]	31	晚期胆囊癌	1	9	16	32.3	9.7 ^d	11.3
抗 PD-1+仑伐替尼 ^[49]	38	不可切除胆道恶性肿瘤	0	16	13	42.1	31.6	NR vs. 12.4 ^a
免疫+靶向+化疗								
替雷利珠单抗+仑伐替尼+吉西他滨+奥沙利铂 ^[67]	25	潜在可切除/局部晚期胆道恶性肿瘤	1	13 ^e	9	56	52	NA
替雷利珠单抗+仑伐替尼+吉西他滨+奥沙利铂 ^[60]	35	不可切除肝外胆管癌	3	15	9	60 ^e	20	NA
替雷利珠单抗+仑伐替尼+吉西他滨+奥沙利铂 ^[68]	41	潜在可切除胆道恶性肿瘤	2	16	18	43.9	48.8	NA
抗 PD-1/PD-L1+仑伐替尼+吉西他滨+奥沙利铂 ^[69]	57	不可切除胆道恶性肿瘤	2	23	27	43.9	5.3 ^d	13.4
替雷利珠单抗+多纳非尼+吉西他滨+奥沙利铂 ^[36]	13	不可切除胆道恶性肿瘤	0	2	5	25 ^b	23.1 ^d	NR
局部治疗+系统治疗								
放疗+吉西他滨 ^[70]	25	可切除胆道恶性肿瘤	NA	NA	NA	NA	96	74.6 ^f
TACE+仑伐替尼 ^[71]	44	不可切除肝内胆管癌	NA	NA	NA	63.6	52.3	55
Y90+吉西他滨+顺铂 ^[72]	41	不可切除肝内胆管癌	NA	NA	NA	39	19.5	22
HAIC+多纳非尼+信迪利单抗 ^[73]	21	不可切除肝内胆管癌	0	8	11	38.1	NA	NR
HAIC+贝伐珠单抗+特瑞普利单抗 ^[74]	32	不可切除胆道恶性肿瘤	1	26	4	84.3	NA	NR

注：^a示接受手术与未接受手术比较；^b示 94 例患者获得肿瘤疗效评估，119 例接受治疗；^c示 9 例患者疗效未知；^d示未提供切缘情况；^e14 例 PR 包括 1 例 CR；^f示 3 年总体生存率为 74.6%；^g示 30 例获得肿瘤评估；^h示 8 例获得肿瘤评估；ORR 示客观缓解率，CR 示完全缓解，PR 示部分缓解，SD 示疾病稳定，NA 示未提供，NR 示未达到，PFS 示无进展生存期

附表 2 正在进行的胆道恶性肿瘤转化治疗和新辅助治疗研究

国家	研究阶段	注册号	开始时间	病例数及分期	研究终点	干预方案
德国	III	NCT03673072	2019/07	333 例意外胆囊癌、可切除/临界可切除肝内胆管癌及肝外胆管癌	总体生存、无进展生存、根治性切除率、不良反应、并发症、QOL	吉西他滨+顺铂 vs. 直接手术
印度	II~III	NCT02867865	2016/10	314 例局部进展期胆囊癌	总体生存、无进展生存、根治性切除率、不良反应、QOL	吉西他滨+顺铂 vs. 放疗+吉西他滨
美国	II~III	NCT04559139	2020/10	186 例意外胆囊癌	总体生存、无进展生存、根治性切除率、肿瘤残余率	吉西他滨+顺铂 vs. 直接手术
日本	III	JCOG1920:NABICAT	2021/03	330 例可切除胆道恶性肿瘤	总体生存、无进展生存、根治性切除率、不良反应	吉西他滨+顺铂+S-1
中国	II~III	NCT04669496	2021/01	178 例可切除肝内胆管癌	EFS、总体生存、ORR、不良反应	特瑞普利单抗+仑伐替尼+GE-MOX
中国	II	NCT05156788	2021/12	40 例局部晚期胆道恶性肿瘤	根治性切除率、ORR、DCR、总体生存、无进展生存	替雷利珠单抗+仑伐替尼+GE-MOX
中国	II	NCT05348811	2022/12	32 例不可切除肝内胆管癌	ORR、DCR、总体生存、无进展生存、不良反应	HAIC+多纳非尼+信迪利单抗
中国	IIb	NCT05924880	2023/7	116 例晚期胆道恶性肿瘤	可能相关不良事件 3 级或 4 级的发生率、总体生存、ORR、DCR	度伐利尤单抗+基于吉西他滨的化疗
中国	II	NCT05978609	2023/7	65 例晚期胆道恶性肿瘤	ORR、DCR、总体生存、无进展生存、不良反应	卡度尼利单抗+GC

注:QOL 示生活质量,EFS 示无事件生存期,ORR 示客观缓解率,DCR 示疾病控制率

《胆道恶性肿瘤转化治疗专家共识（2025）》编审工作组成员

编审组组长：全志伟（上海交通大学医学院附属新华医院）、刘青光（西安交通大学第一附属医院）、程南生（四川大学华西医院）

编审组成员（按姓氏汉语拼音排序）：毕新宇（中国医学科学院肿瘤医院）、曹景玉（青岛大学附属医院）、陈志宇（中国人民解放军陆军军医大学西南医院）、程石（首都医科大学附属北京天坛医院）、程张军（东南大学附属中大医院）、邓侠兴（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、段小辉（湖南省人民医院 湖南师范大学附属第一医院）、耿智敏（西安交通大学第一附属医院）、龚伟（上海交通大学医学院附属新华医院）、郭伟（首都医科大学附属北京友谊医院）、韩冰（青岛大学附属医院）、何宇（中国人民解放军陆军军医大学西南医院）、洪德飞（浙江大学医学院附属邵逸夫医院）、李秉璐（中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院）、李江涛（浙江大学医学院附属第二医院）、李富宇（四川大学华西医院）、李敬东（川北医学院附属医院）、李靖（中国人民解放军陆军军医大学新桥医院）、李静（中华外科杂志编辑部）、李相成（南京医科大学第一附属医院）、刘超（中山大学孙逸仙纪念医院）、刘付宝（安徽医科大学第一附属医院）、刘红枝（福建医科大学孟超肝胆医院）、刘厚宝（复旦大学附属中山医院）、刘荣（中国人民解放军总医院第一医学

中心）、刘颖斌（上海交通大学医学院附属仁济医院）、楼健颖（浙江大学医学院附属第二医院）、毛先海（湖南省肿瘤医院 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院）、闵军（中山大学孙逸仙纪念医院）、仇毓东（南京大学医学院附属鼓楼医院）、邵成浩（中国人民解放军海军军医大学第二附属医院）、锁爱莉（西安交通大学第一附属医院）、汤朝晖（上海交通大学医学院附属新华医院）、王广义（吉林大学白求恩第一医院）、王坚（上海交通大学附属第六人民医院）、王剑明（华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院）、王巍（复旦大学附属肿瘤医院）、王伟（上海交通大学附属第六人民医院）、王一帆（浙江大学医学院附属邵逸夫医院）、魏云巍（宁波市第二医院）、殷保兵（复旦大学附属华山医院）、殷晓煜（中山大学附属第一医院）、尹新民（湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院）、岳平（兰州大学第一医院）、曾文龙（龙岩市第二医院）、曾永毅（福建医科大学孟超肝胆医院）、张东（西安交通大学第一附属医院）、张永杰（中国人民解放军海军军医大学第三附属医院）、郑进方（海南医科大学附属医院海南医院）、郑亚民（首都医科大学宣武医院）、周建春（浙江省余姚市人民医院）

执笔专家：耿智敏、汤朝晖、龚伟、锁爱莉、张东、李富宇、曾永毅、洪德飞

编写秘书：薛栋（西安交通大学第一附属医院）

利益冲突：所有编者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 worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Scott AJ, Sharman R, Shroff RT. Precision medicine in biliary tract cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(24): 2716–2734. doi: 10.1200/JCO.21.02576.
- [3] Jarnagin WR. Biliary tract: Is there a role for neoadjuvant and adjuvant therapy in biliary cancer? [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(11):622–623. doi:10.1038/nrgastro.2012.186.
- [4] Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(8): 694–704. doi:10.1016/S2468-1253(24)00095-5.
- [5] 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. doi:10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
- [6] Kehmann L, Jördens M, Loosen SH, et al. Evolving therapeutic landscape of advanced biliary tract cancer: from chemotherapy to molecular targets[J]. ESMO Open, 2024, 9(10): 103706. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103706.
- [7] Markussen A, Johansen JS, Larsen FO, et al. Nivolumab with or without ipilimumab combined with stereotactic body radiotherapy in patients with metastatic biliary tract cancer: a randomized phase 2 study[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(16):3428–3437. doi:10.1158/1078-0432.CCR-24-0286.
- [8] Wang J, Xue Y, Liu R, et al. DEB-TACE with irinotecan versus C-TACE for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a prospective clinical study[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 10: 1112500. doi:10.3389/fbioe.2022.1112500.
- [9] Kasai K, Kooka Y, Suzuki Y, et al. Efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy using 5-fluorouracil and systemic pegylated interferon α -2b for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(11): 3638–3645. doi: 10.1245/s10434-014-3766-7.
- [10] Chan SL, Chotipanich C, Choo SP, et al. Selective internal radiation therapy with yttrium-90 resin microspheres followed by gemcitabine plus cisplatin for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 single-arm multicenter clinical trial[J]. Liver Cancer, 2022, 11(5): 451–459. doi: 10.1159/000525489.
- [11] Jarosova J, Zarivnijova L, Cibulkova I, et al. Endoluminal radiofrequency ablation in patients with malignant biliary obstruction: a randomised trial[J]. Gut, 2023, 72(12):2286–2293. doi:10.1136/gutjnl-2023-329700.
- [12] Chen PC, Yang T, Shi PD, et al. Benefits and safety of photodynamic therapy in patients with hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022, 37:102712. doi:10.1016/j.pdpdt.2022.102712.
- [13] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专家工作组. 胆道恶性肿瘤全程规范管理中国专家共识(2023)[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(6):504–513. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20240203-00062.
- Group of Biliary Surgery of Society of Surgery of Chinese Medical Association, Expert Working Group on Biliary Surgery of the Surgical Branch of the Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the whole-course standardized management of biliary tract cancer(2023)[J]. Chinese Journal of Surgery, 2024, 62(6):504–513. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20240203-00062.
- [14] 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2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) biliary tract cancer 2024[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024.
- [15] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专业委员会. 胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(4): 243–251. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200106-00014.
- Group of Biliary Surgery of Society of Surgery of Chinese Medical Association, Biliary Surgery Professional Committee of Surgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association. Guideline for the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma (2019 edition)[J]. Chinese Journal of Surgery, 2020, 58(4): 243–251. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200106-00014.
- [16] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 解放军全军肝胆外科专业委员会. 肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013版)[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(10): 865–871. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2013.10.001.
- Group of Biliary Surgery of Society of Surgery of Chinese Medical Association, Special Committee of Hepatobiliary Surgery of PLA Army. Guidelines for diagnosis and treatment of hilar cholangiocarcinoma (2013 edition) [J]. Chinese Journal of Surgery, 2013, 51(10): 865–871. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2013.10.001.
- [17] Park TG, Yu YD, Park BJ, et al. Implication of lymph node metastasis detected on 18F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2014, 39(1):1–7. doi:10.1097/RLU.0b013e3182867b99.

- [18] 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(2024)(简年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(9): 970-983. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2024.09.02.
- Biliary Tract Tumor Committee of China Anti- Cancer Association. CACA guidelines for targeted and immunotherapy of biliary tract malignancies(2024, summary edition) [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2024, 44(9): 970-983. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2024.09.02.
- [19] 中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道肿瘤专家委员会. 胆道恶性肿瘤精准检测与分子诊断专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2024, 29(8): 797-804. doi:10.3969/j.issn.1009-0460.2024.08.013.
- Biliary Tract Cancer Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Expert Consensus on Precise Detection and Molecular Diagnosis of Biliary Tract Malignant Tumors[J]. Chinese Clinical Oncology, 2024, 29(8): 797-804. doi: 10.3969/j. issn.1009-0460.2024.08.013.
- [20] 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. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330029.
- [21] 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/jncn.2023.0035.
- [22] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 白求恩公益基金会肝胆专业委员会, 中华外科杂志编辑部. 加速康复理念在梗阻性黄疸规范治疗中应用的专家共识[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(4):241-248. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20210113-00025.
- Study Group of Biliary Tract Surgery in Chinese Society of Surgery of Chinese Medical Association, Hepatobiliary Committee of Bethune Charitable Foundation, Editorial Board of Chinese Journal of Surgery. Expert consensus on enhanced recovery concept for the application of standardized management on obstructive jaundice[J]. Chinese Journal of Surgery, 2021, 59(4):241-248. doi:10.3760/cma. j.cn112139-20210113-00025.
- [23] 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. doi:10.1093/annonc/mdz402.
- [24] 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. doi: 10.1093/annonc/mdz058.
- [25] 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. doi:10.1056/NEJMoa0908721.
- [26] Ulusakarya A, Karaboué A, Ciaccio O, et al. A retrospective study of patient-tailored FOLFIRINOX as a first-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):515. doi:10.1186/s12885-020-07004-y.
- [27] Sun H, Zhou J, Qin S, et al. 45P Durvalumab (D) plus gemcitabine-based (gem-based) chemotherapy as first-line therapy for Chinese patients (pts) with advanced biliary tract cancers (aBTC): a phase III b, single arm, open-label, multi-center study (TopDouble) [J]. Ann Oncol, 2024, 35:S229. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.054.
- [28] Yoo C, Park JO, Kim KP, et al. 97P Neoadjuvant durvalumab plus gemcitabine and cisplatin (D+GemCis) versus gemcis alone for localized biliary tract cancer (BTC): Results of a randomized, multicenter, open-label, phase II trial (DEBATE) [J]. Ann Oncol, 2023, 34:S216. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.1390.
- [29] Ma J, Wang T, Chen Y, et al. Cadonilimab in combined with gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (BicureX): a phase II, single-arm clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl): e16158. doi: 10.1200/jco. 2024.42.16_suppl. e16158.
- [30] Oh DY, Lee KH, Lee DW, et al. Phase II study assessing tolerability, efficacy, and biomarkers for durvalumab (D) ± tremelimumab (T) and gemcitabine/cisplatin (GemCis) in chemo-naïve advanced biliary tract cancer (aBTC)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl):4520. doi:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4520.
- [31] Langan EA, Graetz V, Allerheiligen J, et al. Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: an old disease in a new context[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1):e55-e65. doi: 10.1016/S1470-2045(19) 30674-6.
- [32] Lin J, Cao Y, Yang X, et al. Mutational spectrum and precision oncology for biliary tract carcinoma[J]. Theranostics, 2021, 11(10): 4585-4598. doi:10.7150/thno.56539.
- [33] Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(12):1142-1148. doi:10.1016/S1470-2045(10)70247-3.
- [34] 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. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00139-4.
- [35] Kam AE, Masood A, Shroff RT. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(11):956-969. doi:10.1016/S2468-1253(21)00171-0.
- [36] Wang L, Zhang N, Wang Y, et al. Safety and efficacy of GEMOX plus donafenib and tislelizumab as first-line therapy for advanced epithelial malignant biliary tract cancer[J]. Cancer Med, 2023, 12(11):12263-12271. doi:10.1002/cam4.5924.
- [37] Shi G, Huang X, Wu D, et al. Toripalimab combined with lenvatinib and GEMOX is a promising regimen as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-

- center, single-arm, phase 2 study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):106. doi:10.1038/s41392-023-01317-7.
- [38] Li JJ, Qi X, Wei Q, et al. A phase 2, randomized, open-label, multicenter study of sintilimab and anlotinib in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) as first-line therapy in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): SAGC[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 4100. doi: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.4100.
- [39] Ying J, Xie Y, Xu Q, et al. The safety and efficacy of ivonescimab in combination with chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 4095. doi:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.4095.
- [40] Kobayashi S, Tomokuni A, Gotoh K, et al. A retrospective analysis of the clinical effects of neoadjuvant combination therapy with full-dose gemcitabine and radiation therapy in patients with biliary tract cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(4): 763–771. doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.008.
- [41] Hawkins MA, Valle JW, Wasan HS, et al. Addition of stereotactic body radiotherapy (SBRT) to systemic chemotherapy in locally advanced cholangiocarcinoma (CC) (ABC-07): Results from a randomized phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 4006. doi:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.4006.
- [42] Yang XG, Sun YY, Li DS, et al. Efficacy and safety of drug-eluting beads transarterial chemoembolization combining immune checkpoint inhibitors in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:940009. doi:10.3389/fimmu.2022.940009.
- [43] Cercek A, Boerner T, Tan BR, et al. Assessment of hepatic arterial infusion of floxuridine in combination with systemic gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(1):60–67. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3718.
- [44] Yu Q, Ungchusri E, Pillai A, et al. Selective internal radiation therapy using yttrium-90 microspheres for treatment of localized and locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2024, 34(4): 2374–2383. doi: 10.1007/s00330-023-10203-3.
- [45] Xie C, Duffy AG, Mabry-Hrones D, et al. Tremelimumab in combination with microwave ablation in patients with refractory biliary tract cancer[J]. *Hepatology*, 2019, 69(5): 2048–2060. doi: 10.1002/hep.30482.
- [46] Mohan BP, Chandan S, Khan SR, et al. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2022, 56(2): e153–e160. doi: 10.1097/MCG.0000000000001524.
- [47] Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(6): 824–830. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0270.
- [48] Maithel SK, Keilson JM, Cao HST, 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.
- [49] Zhang Q, Liu X, Wei S, et al. Lenvatinib plus PD-1 inhibitors as first-line treatment in patients with unresectable biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 751391. doi:10.3389/fonc.2021.751391.
- [50] Liu Q, Chang Z, Zhao G, et al. Tislelizumab in combination with GEMOX and lenvatinib for conversion therapy of unresectable extrahepatic biliary tract carcinoma (eBTC): a prospective, single-arm, phase 2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): e16163. doi:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e16163.
- [51] Litière S, Bogaerts J. Imaging endpoints for clinical trial use: a RECIST perspective[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(11): e005092. doi:10.1136/jitc-2022-005092.
- [52] Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3):504–514. doi:10.1038/s41591-020-01224-2.
- [53] Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(10): dju248. doi:10.1093/jnci/dju248.
- [54] Wong IYH, Chung JCY, Zhang RQ, et al. A novel tumor staging system incorporating tumor regression grade (TRG) with lymph node status (ypN-category) results in better prognostication than ypTNM stage groups after neoadjuvant therapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2022, 276(5):784–791. doi: 10.1097/SLA.0000000000005636.
- [55] Abboretti F, Mantziari S, Didisheim L, et al. Prognostic value of tumor regression grade (TRG) after oncological gastrectomy for gastric cancer[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2024, 409(1): 199. doi: 10.1007/s00423-024-03388-8.
- [56] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4):367–388. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193.
- Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30(4):367–388. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193.
- [57] Memeo R, Conticchio M, Deshayes E, et al. Optimization of the future remnant liver: review of the current strategies in Europe[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(3):350–363. doi:10.21037/hbsn-20-394.

- [58] 阿卜杜海拜尔·萨杜拉, 任思谦, 原春辉, 等. ALPPS临床应用面临的问题及其解决策略[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(11):835-840. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20200218-00094.
- Abuduhaibaier·SDL, Ren SQ, Yuan CH, et al. Problems and strategies in clinical application of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy[J]. Chinese Journal of Surgery, 2020, 58(11): 835-840. doi: 10.3760/cma.j. cn112139-20200218-00094.
- [59] Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(36):4073-4126. doi:10.1200/JCO.21.01440.
- [60] Kim TS, Kim JH, Kim BH, et al. Complete response of advanced hepatocellular carcinoma to sorafenib: another case and a comprehensive review[J]. Clin Mol Hepatol, 2017, 23(4):340-346. doi:10.3350/cmh.2016.0070.
- [61] Moore KN, Bookman M, Sehoul J, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(17):1842-1855. doi:10.1200/jco.21.00306.
- [62] Li C, Wang MD, Lu L, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for surgical resection of huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 Cm): a multicenter propensity matching analysis[J]. Hepatol Int, 2019, 13(6):736-747. doi:10.1007/s12072-019-09981-0.
- [63] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1):318-324. doi:10.1245/s10434-012-2312-8.
- [64] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer patients treated with gemcitabine plus cisplatin combination therapy followed by radical surgery[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(Suppl 3):S1093-S1099. doi:10.1245/s10434-015-4768-9.
- [65] 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. doi: 10.1002/jhbp.1219.
- [66] Zuo B, Yang X, Yang X, et al. A real-world study of the efficacy and safety of anti-PD-1 antibodies plus lenvatinib in patients with advanced gallbladder cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(8):1889-1896. doi:10.1007/s00262-021-03121-0.
- [67] Li H. 65P A single-arm, open-label, phase II study of tislelizumab combined with lenvatinib and Gemox regimen for conversion therapy of potentially resectable locally advanced biliary tract cancers[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S570. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.093.
- [68] Fan J, Zhou J, Shi GM, et al. A single-arm, multi-center phase II study of tislelizumab combined with lenvatinib and GEMOX as conversion therapy in potentially resectable locally advanced biliary tract cancer (ZSAB-TransGOLP): a primary analysis[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(3_suppl): 488. doi: 10.1200/jco.2024.42.3_suppl.488.
- [69] Zhu C, Xue J, Wang Y, et al. Efficacy and safety of lenvatinib combined with PD-1/PD-L1 inhibitors plus Gemox chemotherapy in advanced biliary tract cancer[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1109292. doi:10.3389/fimmu.2023.1109292.
- [70] Kobayashi S, Tomokuni A, Gotoh K, et al. Evaluation of the safety and pathological effects of neoadjuvant full-dose gemcitabine combination radiation therapy in patients with biliary tract cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(6): 1191-1198. doi:10.1007/s00280-015-2908-3.
- [71] Yuan P, Song J, Wang F, et al. Combination of TACE and Lenvatinib as a promising option for downstaging to surgery of initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Invest New Drugs, 2022, 40(5): 1125-1132. doi: 10.1007/s10637-022-01257-z.
- [72] Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(1):51-59. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3702.
- [73] Teng G, Zhu H, Song J, et al. 137P A single-arm, multicenter, phase II study of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with donafenib and sintilimab as first-line treatment for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (CHANCE 2203)[J]. Ann Oncol, 2024, 35:S1459. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.162.
- [74] Wang X, Fu S, Zheng K, et al. 60P A phase II trial of hepatic arterial infusion chemotherapy and bevacizumab in combination with toripalimab for advanced biliary tract cancers: Interim report[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S568. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.088.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专家工作组. 胆道恶性肿瘤转化治疗专家共识(2025)[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(8):1-14. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250233

Cite this article as: Branch of Biliary Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; Working Group of Biliary Surgeons, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on conversion therapy of biliary tract cancer (2025)[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(8):1-14. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250233