

## 肝移植治疗肝门部胆管癌的研究进展

温培豪, 郭文治

郑州大学第一附属医院肝胆胰外科, 河南省肝移植中心, 郑州 450052

通信作者: 郭文治, fccguowz@zzu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0821-1318)

**摘要:** 肝门部胆管癌(pCCA)起源于肝左右肝管汇合处的胆管上皮,因其解剖位置复杂、早期症状隐匿、肿瘤生物学行为侵袭性强,导致患者多在晚期确诊。尽管根治性切除仍是首选治疗手段,但术后5年生存率不高。自 Mayo Clinic 提出术前新辅助放化疗结合严格筛选标准以来,肝移植治疗 pCCA 的远期生存显著改善。随着供肝来源拓展、活体肝移植技术成熟及免疫抑制策略优化,肝移植已逐步成为特定人群中 pCCA 的标准化治疗方案之一。本文系统论述肝移植治疗 pCCA 的临床现状、适应证标准、术前新辅助放化疗策略、术后管理及复发防控进展,并探讨未来发展方向,包括精准分子分型、免疫治疗联合方案以及供肝资源优化等。

**关键词:** 胆管肿瘤; 肝移植; 肿瘤辅助疗法; 免疫疗法

**基金项目:** 国家重点研发计划(2022YFC2304701); 河南省慈善总会肝胆相照基金(GDXZ2019003)

### Research advances in liver transplantation in treatment of perihilar cholangiocarcinoma

WEN Peihao, GUO Wenzhi

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Liver Transplantation Center, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: GUO Wenzhi, fccguowz@zzu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0821-1318)

**Abstract:** Perihilar cholangiocarcinoma (pCCA) originates from the biliary epithelium at the confluence of the left and right hepatic ducts, and most patients are in the advanced stage at the time of confirmed diagnosis due to complex anatomy, insidious early symptoms, and highly aggressive tumor biology. Although radical resection remains the preferred treatment method, there is still a low 5-year survival rate after surgery. Since Mayo Clinic proposed a protocol combining neoadjuvant chemoradiotherapy with strict screening criteria, long-term outcomes of pCCA have been significantly improved after liver transplantation. With the expansion of donor liver sources, the maturation of living-donor liver transplantation techniques, and the optimization of immunosuppression strategies, liver transplantation has gradually become a standardized treatment regimen for specific patients with pCCA. This article systematically reviews the current status of liver transplantation for the treatment of pCCA, the criteria for indications, the strategies for neoadjuvant therapy before surgery, postoperative management, and recurrence prevention and control, as well as the directions for future development such as precise molecular subtyping, combined immunotherapy, and the optimization of donor organ resources.

**Key words:** Bile Duct Neoplasms; Liver Transplantation; Neoadjuvant Therapy; Immunotherapy

**Research funding:** National Key Research and Development Program of China (2022YFC2304701); Liver Health Foundation of Henan Charity Federation (GDXZ2019003)

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是起源于胆管上皮的恶性肿瘤,可根据解剖位置分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA)和远端胆管癌。其中pCCA占全部CCA的50%以上,是临床研究

的重点与难点<sup>[1]</sup>。流行病学研究显示,东亚及东南亚地区pCCA发病率明显高于欧美,胆石症、肝吸虫感染、慢性胆管炎以及原发性硬化性胆管炎(PSC)等是其重要危险因素<sup>[2-3]</sup>。

尽管高分辨率磁共振成像/磁共振胰胆管成像(MRI/MRCP)、增强CT、超声内镜检查(EUS)及PET-CT的应用显著提高了早期诊断水平,pCCA总体预后改善仍有限。由于早期临床表现多为不典型消化道症状及轻度胆汁淤积,超过60%的患者在确诊时已为局部晚期或伴重要血管侵犯,失去根治切除机会<sup>[4-5]</sup>。国际多中心队列显示,接受根治性切除(R0)后,pCCA的5年总生存率通常在25%~40%,术后复发率可达50%~70%,复发多发生于术后2年内<sup>[6-8]</sup>。

在此背景下,如何在有限的手术机会与较高的复发风险之间取得平衡,以及如何为不可切除的局限性pCCA患者提供真正具有治愈潜力的治疗方案,成为当前肝胆外科与移植领域共同关注的问题。肝移植因能够整体切除肝脏及肝门胆道结构,并重建正常胆道解剖,被认为在理论上具有最大程度肿瘤清除的优势。本文将综合近年来国内外最新研究成果,系统回顾pCCA肝移植的历史演变、治疗策略、术前新辅助放化疗模式、术后复发机制及未来发展趋势,以期为临床决策与学术研究提供参考。

## 1 传统手术治疗的局限与肝移植的提出

**1.1 根治性切除的疗效与局限** 根治性切除(取得显微R0切缘)曾长期被视为pCCA唯一具备治愈潜力的治疗方式。为提高R0率,多数患者需接受扩大肝叶切除联合肝门胆管切除,部分病例需同期行门静脉重建或肝动脉重建<sup>[1,5]</sup>。系统综述和大样本队列研究显示,经验丰富中心的R0切除率可达60%~80%,但同时围手术期并发症和病死率仍然不容忽视:扩大肝叶切除联合肝门胆管切除术后90天病死率为5%~18%<sup>[8-9]</sup>。即便实现R0切除,复发仍然常见。多项研究表明,pCCA术后5年总生存率多在25%~40%,局部复发与肝内远处复发比例相近<sup>[6-8]</sup>。最新研究进一步提示,即使R1切除在获得一定局部控制的前提下也可能较单纯姑息化疗带来一定生存获益,但长期预后仍明显逊于R0<sup>[7]</sup>。因此,对于Bismuth III~IV型、严重肝功能储备不足或需极端扩大切除方可实现R0的患者,单纯传统切除很难在可接受的手术风险下获得令人满意的长期生存,亟需新的根治性治疗模式。

**1.2 早期肝移植尝试及挫折** 肝移植治疗pCCA的探

索始于20世纪80年代。理论上,通过整体切除肝脏及肝门胆道,可最大限度清除局部病灶及潜在肝内微转移,从而获得优于局部切除的肿瘤学效果。但是早期移植病例多来自影像与分期手段不足的年代,患者选择相对宽泛(包括广泛淋巴结转移及远处转移者),且缺乏标准化的新辅助放化疗,加之术后免疫抑制较强,导致复发率高达50%~70%,5年总生存率不足20%~30%<sup>[10]</sup>。这一时期的负面结果使得pCCA在欧美诸多移植中心成为“相对禁忌证”,指南多将其列为不推荐移植的肿瘤类型<sup>[10-11]</sup>。然而,随后的病例分析提示,在排除远处转移与淋巴结阳性、严格限制肿瘤大小及局限范围后,部分患者的长期生存明显优于早期报道,为后续规范化策略奠定了基础。

## 2 肝移植治疗pCCA的临床进展与关键节点

**2.1 “Mayo protocol”的提出与推广** 1990年代中期起,Mayo Clinic在系统总结早期经验基础上,提出以“严格筛选+联合新辅助放化疗+分期探查+肝移植”为核心的综合治疗路径,即著名的“Mayo protocol”<sup>[12-13]</sup>。其要点包括:(1)入选标准:影像学或细胞学证实的pCCA,病灶局限于肝门区,最长径一般<3 cm;无影像学提示的远处转移或可疑淋巴结转移;未接受经皮经肝胆道穿刺(避免针道种植);多数病例为不可切除或PSC合并pCCA。(2)新辅助放化疗:外照射放疗40~45 Gy,分次给予;胆道近距离放疗(Ir-192)追加20~30 Gy;同步持续静脉泵入5-FU,随后改为口服卡培他滨维持直至移植。(3)分期探查:肝移植术前常规行开腹或腹腔镜探查,并系统性取样肝门及腹腔淋巴结;一旦发现淋巴结转移或腹腔种植即中止移植计划。(4)肝移植与术后管理:以整肝移植或分肝移植替换病肝和肝门胆道;术后采用以钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI)为主的免疫抑制方案,并逐渐引入哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂以平衡抗排斥和抗肿瘤需求<sup>[14]</sup>。

有学者对12家美国中心应用Mayo-like protocol的287例病例进行汇总分析,按意向治疗分析(intention-to-treat),5年总生存率为53%,而在实际完成移植的患者中,5年无复发生存率为65%,显著优于同期接受单纯姑息治疗或传统切除的患者<sup>[15]</sup>。该研究也提示,治疗早期3~6个月内的候补名单“治疗反应筛选脱落率”为10%~20%,反映了新辅助放化疗期间生物学筛选的重要作用<sup>[15]</sup>。

随着这一模式的成功,美国器官共享网络自2010年起对符合 Mayo-like 标准的新辅助治疗 pCCA 患者给予 MELD 评分豁免,肝移植治疗 pCCA 的证据等级和临床接受度显著提升<sup>[16-17]</sup>。

**2.2 国际多中心基准研究与系统评价** 在“Mayo protocol”的基础上,多国学者开展了多中心合作研究和系统评价,对 pCCA 肝移植的长期疗效进行了“基准化”评价。Breuer 等<sup>[18]</sup>发表的国际多中心基准研究纳入 17 家移植中心、Mayo-like protocol 管理下的 pCCA 患者,结果显示,在严格入选人群中,移植后 1、5 年总生存率为 92%、55%,5 年无复发生存率为 62%。该研究提出了一系列围手术期并发症和长期结局的基准值,为各中心对比自身水平提供了重要参照。Cambridge 等<sup>[19]</sup>对不可切除 pCCA 的新辅助放化疗+肝移植进行系统评价与荟萃分析,显示经规范新辅助放化疗后实施肝移植的患者,3 年与 5 年总生存率分别为 65.5% 和 65.1%,优于未行新辅助放化疗直接移植的结果。另一项来自荷兰等多中心的回顾性研究比较了“术前新辅助放化疗+肝移植”与“未行新辅助放化疗直接肝移植”的患者,结果提示在校正基线后,新辅助治疗可显著降低移植后复发风险(HR=0.30),但新辅助放疗也增加了早期肝动脉并发症的风险,提示需在优化放疗技术与降低血管损伤之间寻找平衡<sup>[20]</sup>。

**2.3 国内实践与本土化路径探索** 十余年来,国内多家高水平中心也陆续开展了“术前新辅助放化疗+肝移植”治疗 pCCA 的实践。一项来自天津市第一中心医院的研究将“术前新辅助放化疗+肝移植”与同期可切除 pCCA 的根治性肝切除进行对比,结果显示在严格选择的患者中,移植组 3 年总生存率显著优于传统切除组,尤其在存在高危肿瘤学特征、预计 R0 切除难度大或肝功能储备有限的患者中,“新辅助放化疗+肝移植”策略更具优势<sup>[21]</sup>。

另有国内研究提示,在不可切除或局部晚期 pCCA 中,新辅助放化疗可实现一定比例的“降期”,部分患者随之获得切除或进入移植流程的机会<sup>[22]</sup>。在此基础上,最新发布的中国《肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2025 版)》<sup>[23]</sup>已明确将“在多学科团队(MDT)评估下,经规范新辅助治疗后的局限性不可切除 pCCA 肝移植”列为推荐的治疗策略之一。

### 3 术前新辅助放化疗的模式与疗效

**3.1 Mayo 方案为代表的联合放化疗** 术前新辅助治疗是 pCCA 肝移植成功的基石,其主要目标包括:缩小肿瘤体积、清除潜在微转移、减少术后复发风险并筛选生物

学行为不良的患者<sup>[13,15]</sup>。Mayo 方案中的标准新辅助放化疗路径已在前文概述,其特点是“外照射放疗+腔内近距离放疗+5-FU/卡培他滨同步与维持”<sup>[12-13]</sup>。多项随访研究表明,该方案可将术后 5 年无复发生存率提高至 60%~65%,而未经新辅助放化疗或治疗期间进展的患者复发风险明显升高<sup>[15,24]</sup>。有学者对 Mayo 路径下的 pCCA 患者进行预测因素分析发现,术前 CA19-9 持续升高、肿瘤直径过大、血管广泛包绕以及等待期肿瘤进展是候补名单“治疗反应筛选脱落率”和术后复发的主要危险因素;相反,在新辅助放化疗期间病灶稳定或缩小、CA19-9 明显下降者术后长期生存显著改善<sup>[24-25]</sup>。这证实了“新辅助放化疗+等待期”本身具有筛选肿瘤生物学的价值。

**3.2 放疗技术升级与化疗方案优化** 随着放疗技术进步,多中心开始尝试以立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)或高分割外照射替代传统二维或三维适形放疗,以提高剂量集中度、降低肝组织和胆管损伤。美国密歇根大学采用 SBRT 联合卡培他滨作为新辅助放化疗,结果显示在小样本患者中 SBRT 方案安全可行,部分患者顺利完成肝移植且短期生存良好<sup>[26]</sup>。加拿大多伦多大学则采用高分割放疗+卡培他滨同步治疗,移植前再行吉西他滨+顺铂(GC)维持治疗,结果显示围术期并发症显著降低、生存率明显提高<sup>[27]</sup>。

在化疗方面,GC 方案已成为晚期胆道肿瘤一线标准治疗方案之一<sup>[4]</sup>。有研究尝试将 GC 作为新辅助放化疗主干,在部分未联合放疗的患者中实现病灶长期稳定,并在严格选择下进入移植程序,初步结果显示 3~5 年总生存率可达 75%,复发率为 10%<sup>[28]</sup>。不过,目前关于“以全身系统化疗替代或弱化放疗”的证据仍然有限,现阶段主流观点仍倾向于将外照射/腔内放疗视为新辅助放化疗方案中的基石,化疗作为放疗增强及维持治疗的重要组成部分<sup>[13,20]</sup>。

**3.3 等待期管理与桥接/降期治疗** 对于等待供肝时间较长或病情波动较大的患者,等待期管理尤为关键。除持续系统治疗外,胆道引流与支架置入是控制黄疸与胆管炎的重要措施。近年来,结合金属支架的碘-125(<sup>125</sup>I)放射性粒子治疗在恶性胆道梗阻中得到广泛应用。系统评价显示,<sup>125</sup>I 粒子+金属支架较单纯金属支架可显著延长支架通畅时间,并改善总体生存,而未显著增加操作相关并发症<sup>[29]</sup>。这类局部“放射性支架”有望作为 pCCA 候选者等待期的桥接治疗之一,用以缓解梗阻和控制局部肿瘤生长,但其能否显著提高进入移

植流程的比例和长期移植结局,仍需前瞻性研究加以证实。

MDT实践中,针对边缘可切除或局部晚期pCCA,常将新辅助放化疗与光动力治疗、腔内放疗、射频消融等局部治疗组合,以期实现降期,为后续切除或移植创造条件<sup>[22]</sup>。最新指南多建议,在考虑肝移植前应保证有足够时间(通常≥6个月)的新辅助治疗与观察,以避免进展性疾病进入移植流程<sup>[23,30]</sup>。

#### 4 肝移植的适应证与排除标准

4.1 适应证与禁忌证的演变 目前普遍认可的pCCA肝移植适应证包括:(1)肿瘤局限于肝门区,最长径<3 cm;(2)无远处转移及区域淋巴结阳性;(3)无肝外肿瘤灶及血管广泛侵犯;(4)完成规范化新辅助放化疗并在治疗期间未出现疾病进展。相反,存在远处转移、淋巴结转移、肿瘤破裂或显著侵犯门静脉干的患者则被视为绝对禁忌<sup>[17,23]</sup>。

4.2 Mayo与欧洲路径的差异及边界拓展 荷兰等欧洲中心在实践中基于本土资源和患者特点对Mayo标准进行了适度本土化调整。例如Vugts等<sup>[31]</sup>报道的全国路径中,在明确pCCA不可切除、肿瘤直径<3 cm、无淋巴结/远处转移的前提下,并未将新辅助放化疗作为所有患者的硬性必需,而是采用更灵活的个体化策略;该研究提示,在严密影像与分期管理下,20%~30%的pCCA患者理论上符合移植条件,但真正进入移植流程的比例仍明显受限于供肝资源和中心经验。奥斯陆大学提出的SURE-LT概念则尝试将部分局部进展但无远处转移的pCCA患者纳入潜在移植人群,在更紧密的随访与动态评估下探索边界扩展,但目前相关证据仍以小样本和概念验证为主,亟需多中心前瞻性研究加以验证<sup>[32]</sup>。

4.3 PSC合并pCCA与特殊人群 PSC合并pCCA的患者常存在弥漫性胆管狭窄与反复胆管炎,肝纤维化程度高,常规部分肝切除风险极大,预后较差。多项研究表明,在规范“新辅助放化疗+肝移植”路径下,PSC相关pCCA患者的长期生存优于散发性pCCA,5年生存率可达70%~80%<sup>[33]</sup>。美国肝病学会指南也明确指出,在符合条件的PSC-pCCA患者中应优先考虑“新辅助放化疗+肝移植”<sup>[17]</sup>。儿童与青年患者极少见,部分病例与遗传性胆道疾病相关。尽管目前尚缺乏大样本研究,但从肿瘤学角度看,一旦满足局限性和无远处转移等基本条件,肝移植可能在这一人群中带来更大的长期获益<sup>[33]</sup>。

4.4 供肝来源:已故供者肝移植(deceased donor liver

transplantation, DDLT)与活体肝移植(living donor liver transplantation, LDLT) 在供体短缺与等待期风险并存的背景下,近年来越来越多中心开始探索LDLT用于pCCA:Mayo Clinic基于2000—2017年74例pCCA-LDLT的研究显示,1、5、10年总生存率分别为84.9%、66.5%、55.6%,肿瘤复发率为12.3%;虽然放疗相关晚期血管并发症更常见,但未显著影响长期生存,提示在规范新辅助放化疗与严格分期前提下,LDLT可获得与既往DDLT相当的肿瘤学结局<sup>[34]</sup>。日本京都大学的前瞻性单中心研究进一步从可行性角度给出信号:对不可切除的pCCA,新辅助放化疗+分期探查后实施LDLT的患者1年总生存率达100%(中位随访23.7个月),提示在严密路径与监测下,LDLT可作为精选人群的替代供体策略<sup>[35]</sup>;同时,近年的综述亦指出,在严格入选的早期/局限pCCA中,移植后3~5年生存率可达70%,而LDLT在器官紧缺地区有望缩短等待时间并与新辅助放化疗更好地衔接<sup>[36]</sup>。

总的来说,pCCA肝移植的适应证正从固定标准向风险分层与个体化评估转变。随着影像、分子标志物及预测模型的引入,未来有望进一步扩大移植获益人群。

#### 5 免疫抑制与复发机制

5.1 免疫抑制方案的优化 术后肿瘤复发是制约pCCA移植长期生存的关键问题。早期研究发现,复发高峰多集中于移植后1~2年内,主要形式为肝门区复发、腹腔种植及远处转移<sup>[6,37]</sup>。肿瘤复发的机制复杂,包括术前潜在微转移、术后免疫抑制导致的免疫逃逸,以及肿瘤残留细胞的再激活。CNI如环孢素、他克莫司长期以来是移植术后基础免疫方案,但研究表明,高剂量CNI可促进血管生成及肿瘤生长,从而增加复发风险。近年来,mTOR抑制剂(如西罗莫司、依维莫司)因具有抗肿瘤及抗增殖作用,被认为可降低复发率。有研究显示,在肝移植治疗CCA患者中应用mTOR抑制剂可降低复发风险,并延长无复发生存期<sup>[14]</sup>。

5.2 分子与免疫学机制 多组学研究表明,细胞周期异常、DNA损伤修复通路激活、上皮-间质转化以及免疫逃逸是CCA侵袭和复发的重要机制<sup>[4,38]</sup>。其中KRAS/TP53共突变常提示更高的复发风险和更差的生存结局<sup>[39]</sup>;肿瘤程序性细胞死亡配体1高表达、肿瘤浸润淋巴细胞缺乏等免疫抑制性微环境与不良预后相关<sup>[40-41]</sup>。这些发现提示,术前或术后对肿瘤组织进行基因和免疫表型分析,有望帮助识别高复发风险人群,并指导个体化免疫抑制方案的调整。例如,对高危基因谱或免疫抑

制微环境患者,可更早、更多地引入mTOR抑制剂或考虑临床试验中的抗肿瘤策略。

5.3 免疫检查点抑制剂(ICI)在移植患者中的双刃剑效应 ICI在晚期CCA中的应用已显露一定疗效,尤其是在微卫星不稳定性高、错配修复缺陷或肿瘤突变负荷高的少数人群中。但在移植背景下应用ICI具有显著的免疫冲突风险。有报道显示,对于肝移植后复发而接受ICI治疗的患者,急性排斥反应发生率可达25%~35%,部分患者出现难治性排斥甚至移植物丢失和死亡<sup>[42]</sup>。因此,目前共识多认为,ICI在肝移植术前和术后应用均应极为谨慎,仅在标准治疗失败、无其他可选方案且患者充分知情的前提下,在严格监测与MDT评估中尝试,多数情况下更适合作为临床试验的一部分。

5.4 分子靶向与免疫治疗的整合 分子靶向治疗和免疫治疗的结合为未来的治疗策略提供了新思路。成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)2融合/重排和异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)1突变是胆道恶性肿瘤中目前最成熟的分子靶点。佩米替尼(Pemigatinib)和福巴替尼(Futibatinib)在FGFR2重排肝内胆管癌中显示出较好的客观缓解率和持久缓解,艾伏尼布(Ivosidenib)在IDH1突变CCA中的ClarIDHy研究也证实了其无进展生存期和总生存的改善<sup>[43-45]</sup>。虽然这些证据主要来自晚期不可切除人群,但为“分子分型驱动的桥接/新辅助治疗策略”提供了理论基础:对具备靶向分子异常(如FGFR2融合/重排或IDH1突变)且全身状态允许的pCCA候选者,可在MDT框架下考虑以靶向治疗作为等待期维持或复发后的救治手段。

至于ICI,虽然在晚期胆道肿瘤的临床研究中已显示一定疗效,但移植人群中存在急性排斥与移植物丢失风险的安危权衡,现阶段更适合在临床试验或别无他选的个案内经严格风险评估后使用。因此,靶向优先于免疫,并可将其定位为新辅助/桥接治疗的探索性补充,而不是替代。

## 6 长期生存与复发风险预测模型

6.1 PRETREAT评分 2025年,Mayo团队基于1993—2024年连续入组的pCCA新辅助+肝移植病例,构建了首个专用于移植后复发风险评估的PRETREAT评分<sup>[46]</sup>。该模型基于1993—2024年连续入组的pCCA新辅助化疗+肝移植病例,经多变量与LASSO选择构建并在独立队列外部验证,能够有效区分移植后复发风险:5年无复发生存期在低、中、高风险组分别约为89%、

38%、15%。PRETREAT的提出为术后随访频次、影像/肿瘤标志物监测频率与间隔提供了客观依据,也为未来前瞻性研究的分层入组奠定了基础。

6.2 循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)与分子残留病灶监测 ctDNA技术的进步使得“分子残留病灶”成为评估术后复发风险的新窗口,胆道肿瘤切除后的多中心研究显示,ctDNA阳性与显著更高的复发风险相关,且可较影像提前数月提示复发。最新研究已将ctDNA应用于胆道恶性肿瘤(包括肝外胆管癌)术后的前瞻性随访,结果显示,持续ctDNA阴性往往与较长的无复发生存相关,而术后新出现或重新出现的ctDNA阳性则预示早期复发,需要强化影像学监测,必要时提前进行MDT评估并启动系统治疗或局部治疗策略<sup>[47-48]</sup>。对于pCCA肝移植患者,ctDNA的潜在价值包括:与PRETREAT等临床评分联合,进一步细化术后风险分层;在影像学无阳性发现时提前预警复发;未来有望作为启动辅助靶向/全身治疗或调整免疫抑制策略的生物学依据。

## 7 展望

未来,pCCA肝移植领域的重点在于以更高质量的前瞻多中心证据巩固现有路径,并在个体化管理上深化:一方面,通过统一的诊疗路径与登记体系,减少回顾性偏倚,围绕经验证的复发风险模型(如基于临床一病理与围手术期变量构建的工具)优化入选与随访强度;另一方面,在免疫抑制与抗肿瘤免疫的平衡、ctDNA等分子监测与影像节律的耦合、FGFR/IDH1等分子分型驱动的桥接/辅助治疗策略,以及LDLT在器官紧缺环境中的角色与公平分配伦理等方面,开展循证化、可复制的临床研究。可预见的中短期内,“放射主导的新辅助化疗+严格风险分层”仍将是基石,而分子标志物与动态风险评估的引入,有望推动决策从“固定阈值”迈向“动态分层”的精细化阶段。

综上所述,肝移植已成为严格选择下pCCA的有效治愈性治疗手段。随着分子诊断、免疫调控及人工智能技术的不断发展,未来pCCA肝移植的疗效有望进一步提高。实现多学科协作与个体化精准管理,将是推动该领域持续进步的关键。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 温培豪负责文献检索与稿件撰写;郭文治负责研究构思、文稿修改与定稿;温培豪、郭文治负责审阅并批准终稿。

## 参考文献:

- [1] HAN ZL, PENG JF, NIU T, et al. Progress in surgical treatment of anal cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2023, 29(1): 71-75. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20220802-00312. 韩昭龙, 彭俊峰, 牛婷, 等. 肝门部胆管癌的外科治疗进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2023, 29(1): 71-75. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20220802-00312.
- [2] BRINDLEY PJ, BACHINI M, ILYAS SI, et al. Cholangiocarcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 65. DOI: 10.1038/s41572-021-00300-2.
- [3] PASCALE A, ROSMORDUC O, DUCLOS-VALLÉE JC. New epidemiologic trends in cholangiocarcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47(9): 102223. DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102223.
- [4] BANALES JM, MARIN JJG, LAMARCA A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: The next horizon in mechanisms and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(9): 557-588. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- [5] RASSAM F, ROOS E, van LIENDEN KP, et al. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: The AMC experience[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2018, 403(3): 289-307. DOI: 10.1007/s00423-018-1649-2.
- [6] GROOT KOERKAMP B, WIGGERS JK, ALLEN PJ, et al. Recurrence rate and pattern of perihilar cholangiocarcinoma after curative intent resection[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(6): 1041-1049. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.005.
- [7] van KEULEN AM, BUETTNER S, OLTHOF PB, et al. Comparing survival of perihilar cholangiocarcinoma after R1 resection versus palliative chemotherapy for unresected localized disease[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31(10): 6495-6503. DOI: 10.1245/s10434-024-15582-5.
- [8] FRANKEN LC, SCHREUDER AM, ROOS E, et al. Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Surgery*, 2019, 165(5): 918-928. DOI: 10.1016/j.surg.2019.01.010.
- [9] WIGGERS JK, GROOT KOERKAMP B, CIESLAK KP, et al. Postoperative mortality after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: Development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant[J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 223(2): 321-331. e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.035.
- [10] MEYER CG, PENN I, JAMES L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Results in 207 patients[J]. *Transplantation*, 2000, 69(8): 1633-1637. DOI: 10.1097/00007890-200004270-00019.
- [11] MORIS D, KOSTAKIS ID, MACHAIRAS N, et al. Comparison between liver transplantation and resection for hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0220527. DOI: 10.1371/journal.pone.0220527.
- [12] HEIMBACH JK, GORES GJ, HADDOCK MG, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2004, 24(2): 201-207. DOI: 10.1055/s-2004-828896.
- [13] GULAMHUSEIN AF, SANCHEZ W. Liver transplantation in the management of perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Hepat Oncol*, 2015, 2(4): 409-421. DOI: 10.2217/hep.15.30.
- [14] GEISLER EK, SCHNITZBAUER AA, ZÜLKE C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: A randomized, multicenter, open-label phase 3 trial[J]. *Transplantation*, 2016, 100(1): 116-125. DOI: 10.1097/TP.0000000000000965.
- [15] DARWISH MURAD S, KIM WR, HARNOIS DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(1): 88-98. e3; quiz e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.008.
- [16] TAN EK, TANER T, HEIMBACH JK, et al. Liver transplantation for peri-hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(11): 2679-2685. DOI: 10.1007/s11605-020-04721-4.
- [17] BOWLUS CL, ARRIVÉ L, BERGQUIST A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 659-702. DOI: 10.1002/hep.32771.
- [18] BREUER E, MUELLER M, DOYLE MB, et al. Liver transplantation as a new standard of care in patients with perihilar cholangiocarcinoma? results from an international benchmark study[J]. *Ann Surg*, 2022, 276(5): 846-853. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005641.
- [19] CAMBRIDGE WA, FAIRFIELD C, POWELL JJ, et al. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(2): 240-250. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003801.
- [20] HOOGWATER FJH, KUIPERS H, de MEIJER VE, et al. Role of neoadjuvant chemoradiotherapy in liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma: Multicentre, retrospective cohort study [J]. *BJS Open*, 2023, 7(2): zrad025. DOI: 10.1093/bjsopen/zrad025.
- [21] YANG J, XIE Y, TIAN DZ, et al. Comparison of survival benefits between liver transplantation combined with neoadjuvant therapy and radical hepatectomy for resectable hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2021, 27(4): 270-273. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20200612-00315. 杨健, 谢炎, 田大治, 等. 可切除肝门部胆管癌肝移植联合新辅助治疗与根治性肝切除的生存获益对比[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2021, 27(4): 270-273. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20200612-00315.
- [22] YIN DL, LIU LX. Application value of neoadjuvant therapy in preoperative descending treatment of locally advanced hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2020, 19(12): 1253-1256. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201208-00771. 尹大龙, 刘立新. 新辅助治疗在局部晚期肝门部胆管癌术前降期治疗中的应用价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(12): 1253-1256. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201208-00771.
- [23] Society for Hepato-pancreato-biliary Surgery of Chinese Research Hospital Association, Editorial Board of Chinese Journal of Digestive Surgery. Guideline for diagnosis and treatment of perihilar cholangiocarcinoma (2025 edition) [J]. *Chin J Dig Surg*, 2025, 24(1): 1-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250106-00010. 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会,《中华消化外科杂志》编辑委员会. 肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2025版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2025, 24(1): 1-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250106-00010.
- [24] HEIMBACH JK, GORES GJ, HADDOCK MG, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Transplantation*, 2006, 82(12): 1703-1707. DOI: 10.1097/01.tp.0000253551.43583.d1.
- [25] DARWISH MURAD S, KIM WR, THERNEAU T, et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 972-981. DOI: 10.1002/hep.25629.
- [26] WELLING TH, FENG M, WAN SS, et al. Neoadjuvant stereotactic body radiation therapy, capecitabine, and liver transplantation for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(1): 81-88. DOI: 10.1002/lt.23757.
- [27] LOVEDAY BPT, KNOX JJ, DAWSON LA, et al. Neoadjuvant hyperfractionated chemoradiation and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma in Canada[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(2): 213-219. DOI: 10.1002/jso.24833.
- [28] ABDELRAHIM M, AL-RAWI H, ESMAIL A, et al. Gemcitabine and cisplatin as neo-adjuvant for cholangiocarcinoma patients prior to liver transplantation: Case-series[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(5): 3585-3594. DOI: 10.3390/curroncol29050290.
- [29] FU XB, QI H, QIU ZK, et al. Outcomes of two types of iodine-125 seed delivery with metal stents in treating malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2023, 29(3): 509-519. DOI: 10.5152/dir.2022.211277.
- [30] NASSER-GHODSI N, EATON JE, SMITH BH, et al. Transplantation within 6 months of registration does not enhance survival for patients with perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2024. DOI: 10.1097/

- SLA.000000000006433.
- [31] VUGTS JJA, GASPERSZ MP, ROOS E, et al. Eligibility for liver transplantation in patients with perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(3): 1483-1492. DOI: 10.1245/s10434-020-09001-8.
- [32] LINE PD, YAQUB S, LASSEN K, et al. A novel transplant approach for locally advanced unresectable perihilar cholangiocarcinoma: The SURE-LT concept[J]. *Ann Surg*, 2025. DOI: 10.1097/SLA.0000000000006892.
- [33] MANSOOR J, HEATON N, JUNAID Z. Current state of liver transplantation for cholangiocarcinoma: A comprehensive literature review[J]. *Exp Clin Transplant*, 2024, 22(3): 167-179. DOI: 10.6002/ect.2023.0343.
- [34] TAN EK, ROSEN CB, HEIMBACH JK, et al. Living donor liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma: Outcomes and complications[J]. *J Am Coll Surg*, 2020, 231(1): 98-110. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.037.
- [35] ITO T, TAURA K, FUKUMITSU K, et al. Safety and efficacy of living donor liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma: A single center prospective study[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2025, 32(4): 276-286. DOI: 10.1002/jhbp.12121.
- [36] GIOVINAZZO F, PASCALE MM, CARDELLA F, et al. Current perspectives in liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(3): 2942-2953. DOI: 10.3390/curroncol30030225.
- [37] AHMED O, VACHHARAJANI N, CHANG SH, et al. Single-center experience of liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *HPB*, 2022, 24(4): 461-469. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.08.940.
- [38] NAKAMURA H, ARAI Y, TOTOKI Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1003-1010. DOI: 10.1038/ng.3375.
- [39] GUO CG, LIU ZQ, YU Y, et al. TP53/KRAS co-mutations create divergent prognosis signatures in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 844800. DOI: 10.3389/fgene.2022.844800.
- [40] XIAN F, REN DC, BIE J, et al. Prognostic value of programmed cell death ligand 1 expression in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1119168. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1119168.
- [41] LIU D, HEIJ LR, CZIGANY Z, et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes in cholangiocarcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 127. DOI: 10.1186/s13046-022-02340-2.
- [42] ORTIZ V, LOEUILLARD E. Rethinking immune check point inhibitors use in liver transplantation: Implications and resistance[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2025, 19(1): 101407. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.101407.
- [43] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2206834.
- [44] VOGEL A, SAHAI V, HOLLEBECQUE A, et al. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: Final results from FIGHT-202[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(6): 103488. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103488.
- [45] ZHU AX, MACARULLA T, JAVLE MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The phase 3 randomized clinical Clar-IDHy trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11): 1669-1677. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.
- [46] LI ZH, TANER T, EATON JE, et al. Development of the perihilar cholangiocarcinoma risk estimation of tumor recurrence after transplant (PRETREAT) score[J]. *Ann Surg*, 2025, 282(3): 503-514. DOI: 10.1097/SLA.0000000000006815.
- [47] YU J, HE AR, OUF M, et al. Detecting early recurrence with circulating tumor DNA in stage I-III biliary tract cancer after curative resection[J]. *JCO Precis Oncol*, 2025, 9: e2400443. DOI: 10.1200/PO-24-00443.
- [48] YOO C, JEONG H, JEONG JH, et al. Circulating tumor DNA status and dynamics predict recurrence in patients with resected extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(5): 861-870. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.10.043.

收稿日期: 2025-10-23; 录用日期: 2025-12-01

本文编辑: 王亚南

引证本文: WEN PH, GUO WZ. Research advances in liver transplantation in treatment of perihilar cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(12): 2462-2468.  
温培豪, 郭文治. 肝移植治疗肝门部胆管癌的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(12): 2462-2468.

· 致谢 ·

## 本期审稿专家 Current reviewers

于建武 王荣琦 王婧 王楠娅 孔雨佳 石军 石益海 申丽娟 白浪 邢昊 朱小区  
朱宝和 任永强 任志刚 任建庄 刘天会 刘绍能 刘彬彬 刘鸿凌 刘鲁明 刘燕敏 江勇  
苏永华 苏明华 李明慧 李俊峰 李桂英 李嘉 肖明兵 吴江锋 吴健 吴静 何松  
张伟 张勇 张跃伟 张缵云 陆荫英 陆海英 陈闯 陈拥华 陈洪 陈源文 陈熙  
林潮双 周华邦 郑文杰 赵彩彦 荀运浩 钟碧慧 徐可树 徐丽姝 高君 郭红辉 彭景华  
董金玲 董育玮 鲁玉辉 曾庆磊 曾欣 蔺淑梅 熊勇 樊春笋 潘修成 薛挥 戴锴