

肝内胆管癌精准检测专家共识(2024版)

中国抗癌协会肝癌专业委员会病理学组, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肝脏病理学组, 上海市抗癌协会肿瘤病理专业委员会

通信作者: 李增山, Zengshanli@qq.com; 丛文铭, wmcong@smmu.edu.cn; 纪元, ji.yuan@zs-hospital.sh.cn

摘要: 肝内胆管癌(ICC)是一种高度异质性的肿瘤,分子分型是实施ICC个体化治疗的基础。正确的检测方法对于全面筛选适用靶向药物的患者群体具有重要的临床意义。本共识基于国内外临床实践数据,并结合中国国情,围绕ICC重要靶点进行制定,提出了15条推荐意见,以期为ICC的精准检测提供参考。

关键词: 肝内胆管癌; 精准检测; 生物标志物; 个体化治疗

基金项目: 上海市科学技术委员会项目(22JC1403002)

Expert consensus on precision detection of intrahepatic cholangiocarcinoma (2024 edition)

Pathology Group, Chinese Society of Liver Cancer of Chinese Anti-Cancer Association; Liver Pathology Group, Chinese Society of Pathology of Chinese Anti-Cancer Association; Tumor Pathology Committee of Shanghai Anti-Cancer Association, Shanghai 200032, China

Corresponding authors: LI Zengshan, Zengshanli@qq.com; CONG Wenming, wmcong@smmu.edu.cn; JI Yuan, ji.yuan@zs-hospital.sh.cn

Abstract: Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a highly heterogeneous tumor, and molecular profiling serves as the foundation for personalized treatment of ICC. Accurate detection methods are clinically significant for comprehensively screening patients suitable for targeted therapies. This consensus is based on clinical practice data from both domestic and international sources, tailored to the Chinese context, and focuses on key targets for ICC. We present 15 recommendations aimed at guiding the precision detection of ICC.

Key words: Intrahepatic Cholangiocarcinoma; Precision Detection; Biomarkers; Personalized Treatment

Research funding: Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (22JC1403002)

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是一种高度侵袭性肝内胆管上皮性肿瘤,占肝脏原发恶性肿瘤的8.2%~15.0%,仅次于肝细胞癌^[1-2]。近年来,ICC发病率呈上升趋势,5年总生存率约9%^[3-4]。手术切除是ICC的主要治疗手段,但70%~80%的患者在确诊时已失去手术机会,生存期通常小于1年^[4]。ICC表现出驱动基因、免疫微环境特点等多个方面的高度异质性^[5-7]。随着下一代测序(next-generation sequencing, NGS)等分子检测技术的进步,ICC的分型逐渐从传统的临床和病理形态分型转向多组学分子分型。不同的分子亚型患者可

能对相同的治疗方案产生不同的反应,使得个体化治疗成为可能。

目前,国内外已出台了《美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)胆道癌诊疗指南》《中国抗癌协会(China Anti-Cancer Association, CACA)胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南》《肝胆肿瘤分子诊断临床应用专家共识(2024版)》等指南或共识,推动分子诊断技术在肝胆肿瘤临床工作中的规范化应用。《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)》总结了ICC靶向和免疫治疗的生物标志物及相应的靶向药物和

免疫检查点抑制剂,强调了ICC大、小胆管分型及不同病理亚型临床预后和分子靶点上的差异。然而,当时在技术和经验方面仍存在一些局限。随着临床研究的快速发展,对ICC精准检测的需求愈加迫切。2023年12月,CACA肝癌专业委员会病理学组和CACA肿瘤病理专业委员会肝脏病理学组成立工作组,旨在撰写《肝内胆管癌精准检测专家共识(2024版)》(以下简称本共识),并在外部审查委员会的同行审查以及学组成员的专家意见下进行。本共识在国内外最新指南共识的基础上,参考最新发表的ICC精准治疗相关研究,进一步规范和指导ICC基因检测的对象、内容和技术,为ICC的精准分子检测提出了15项基本共识(表1),以供临床医师、病理医师、分子诊断人员参考。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册(PREPARE-2024CN775),并依据GRADE系统进行证据质量评估,通过投票确定每项要求的推荐程度(表2)。

1 分子生物标志物检测的必要性

高通量测序技术揭示,ICC的基因改变与肝外胆管癌及胆囊癌存在显著差异,ICC不同病理亚型在分子特征上也有明显不同^[8-11]。40%~50%的ICC存在潜在干预靶点^[8],并且国内外已有多种药物获批应用于ICC的临床靶向治疗。基于肿瘤组织样本的泛瘤种诊断产品FoundationOne CDx和MSK-IMPACT已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于检测包括ICC在内的多种实体瘤相关的上百种基因变异,有助于为标准化疗后进展的晚期ICC患者筛选靶向药物适应证。对ICC患者,特别是不可切除/转移性的ICC患者而言,全面的生物标志物检测有助于确定个体化治疗方案。

推荐意见1:推荐ICC患者,特别是不可切除/转移性ICC患者进行分子检测,筛选获益人群(证据级别:高,推荐级别:强)。

2 分子生物标志物检测项目及方法

2.1 成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2) FGFR是一类受体酪氨酸激酶,包括FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4,在人类肿瘤中主要通过基因扩增、突变、基因融合被激活^[12]。FGFR在多种肿瘤中均有发现,4种FGFR在人体组织内分布差异较大,其中FGFR2重排或融合集中出现于胆管癌中,且几乎均发生在ICC,以小胆管型为主^[12-14]。中国ICC病患FGFR2融合发生率6.6%~20%^[15-17]。ICC的FGFR2融

合断点多位于其第17~19号内含子之间,保留了FGFR2的整个酪氨酸激酶结构域^[18-19]。目前报道的FGFR2融合伴侣基因多达140余个,其中BICC1是最常见的融合伴侣基因^[13]。

美国FDA和中国国家药品监督管理局(NMPA)分别于2020年4月17日和2022年3月29日,批准佩米替尼(Pemigatinib)用于治疗携带FGFR2融合或重排的经过治疗的、不可切除的晚期、转移性胆管癌患者。NCCN胆道癌指南^[20]及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南^[21]推荐佩米替尼作为FGFR2基因融合或重排胆管癌患者的二线治疗。基于FOENIX-CCA2结果^[22],美国FDA批准福巴替尼(Futibatinib)用于伴有FGFR2基因融合/重排的、先前治疗过的、不可切除的、局部晚期或转移性ICC患者。

除了FGFR2融合,ICC中FGFR2基因变异,包括基因突变、扩增及细胞外结构域框内缺失,同样可以导致FGFR信号通路激活,从而使携带这些基因变异的患者从FGFR抑制剂治疗中获益^[12,23]。FGFR2获得性突变是FGFR抑制剂继发耐药的原因之一^[24]。当疾病进展后,应考虑对组织或液体循环肿瘤DNA进行再活检,以确定潜在的耐药机制,指导临床选择其他的新型FGFR2抑制剂^[22]。

FGFR2融合检测的常用方法包括荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、DNA-NGS和RNA-NGS^[13-14,19]。FGFR2-FISH检测主要采用分离探针。FISH与DNA-NGS均是基于DNA层面,因此无法明确检出的融合是否会产生可表达的融合RNA,导致假阳性。此外,FISH无法识别伴侣基因,并可能会遗漏距离较短的染色体内重排,从而导致假阴性。而RNA-NGS不仅能够识别RNA断点,检测到新融合,而且表达层面可知。因此,推荐对FGFR2融合/重排行RNA-NGS检测。尤其在FISH结果不确定的情况下,建议行RNA-NGS进一步验证。DNA-NGS和RNA-NGS对FGFR2融合/重排检测的一致性为98%^[19]。鉴于DNA-NGS能同时对多个肿瘤相关基因的突变、扩增、融合及微卫星状态等进行检测,可显著节约样本检测用量,因此建议联合应用DNA-NGS和RNA-NGS进行检测。若NGS不可及,可用FGFR2断裂探针行FISH检测。而FGFR2免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测与NGS和FISH的检测结果一致性不佳^[14],故不建议在NGS或FISH之前使用抗体(clone D4L2V, CST公司)进行IHC分析。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南^[25]推荐对晚期胆管癌

表 1 ICC 精准检测专家共识要点
Table 1 Key points of the expert consensus on precision detection of ICC

问题	要点	推荐级别
ICC 分子生物标志物检测的必要性	推荐 ICC 患者、特别是不可切除/转移性 ICC 患者进行分子检测,筛选获益人群	强推荐
ICC 分子生物标志物检测项目及检测方法		
FGFR2	FGFR2 融合/重排是 ICC 的重要生物标志物,强调 ICC 患者、特别是小胆管型 ICC 患者行 FGFR2 变异检测(包括融合、突变、扩增)的重要临床意义;推荐对 FGFR2 融合/重排行 RNA-NGS 检测,而 DNA-NGS 能同时检出突变及扩增,有必要两者联合检测;若 NGS 不可及,推荐对 FGFR2 融合/重排行断裂探针 FISH 检测;FGFR2 断裂探针判读,阳性结果截断值还未有统一判读标准,推荐参照 ALK-FISH 的判读标准。	强推荐
IDH1	IDH1 突变是 ICC 的重要生物标志物,强调 ICC 患者、特别是小胆管型 ICC 患者行 IDH1 突变检测的重要临床意义;推荐选择 NGS 法,可同时检出多种形式的 IDH1 突变位点。若 NGS 不可及,可采用 Sanger 法,但灵敏度有限。	强推荐
BRAF V600E	推荐 ICC 患者行 BRAF 基因检测;推荐采用 RT-PCR 或 NGS 法;可选择 IHC 对 BRAF V600E(推荐克隆号 VE1,Roche 公司)进行筛查。	强推荐
HER2	推荐 ICC 患者行 HER2 表达/扩增检测。HER2 表达可采用 IHC 常规检测;HER2 扩增采用 NGS 或 FISH。FISH 及 IHC 判读缺乏统一标准,推荐参考胃癌/乳腺癌标准,IHC2+建议 FISH 或 NGS 验证。	强推荐
NTRK	推荐 ICC 患者行 NTRK 基因融合检测;pan-TRK IHC 可以作为初筛方法。如需多基因检测,推荐 DNA-NGS 为 NTRK 基因融合的首选诊断检测,RNA-NGS 作为 NTRK 融合基因检测的重要补充手段,有条件者 RNA-NGS 与 DNA-NGS 联合检测。	强推荐
RET	推荐 ICC 患者行 RET 融合检测;推荐 RNA-NGS 检测 RET 融合,有条件者 RNA-NGS 与 DNA-NGS 联合,可满足多基因变异检测需求;若 NGS 平台不可及,推荐 RT-PCR(首选)或 FISH 检测;FISH 判读推荐参照 ALK-FISH 的判读标准。	强推荐
KRAS	推荐 ICC 患者行 KRAS 基因突变检测;Sanger/PCR 可以满足临床检测 KRAS G12C 突变的基本检测需求;如果条件允许,建议选择 NGS 以获得更为丰富的 KRAS 变异信息。	强推荐
MMR/MSI	推荐 ICC 患者进行 MMR/MSI 检测,检测方案推荐 IHC 和 PCR,采用 NGS 检测法应联合 IHC 或 PCR 法验证。	强推荐
NRG1 融合等目前 ICC 中未获批的基因	基于靶向药物的可及性及变异频率,本共识将检测基因分为必检基因和可检基因两类。必检基因包括 FGFR2 融合等 ICC 重要分子生物标志物,可检基因包括 NRG1 融合、PTEN 表达缺失等潜在靶点,可酌情检测,以便为其提供参与临床试验的机会。	强推荐
样本选择	推荐在基因检测前,由病理医生对组织或细胞学标本进行肿瘤细胞含量评估(≥50 个肿瘤细胞)。对于晚期 ICC 活检样本,一次性切出病理诊断及分子诊断所需标本量,以提高基因检测的成功率。	强推荐
	推荐使用肿瘤组织学标本进行基因检测;无法获取足够组织学标本时,推荐选用细胞学标本;若组织学和细胞学标本均不可及,可考虑在获得 CAP/PQCC/EMQN 等资质认证的机构行液体活检作为基因检测的补充手段。	强推荐
	转移灶与原发灶基因改变基本一致,推荐在原发灶无法获得时,可取转移灶行基因检测。	强推荐
检测策略优化	建议根据标本类型、标本质量、基因特点、平台可及性、检测周期及费用等因素,合理选择检测平台及方式。当可检组织有限,序贯检测单一标志物或使用有限的分子诊断组合可能导致样本迅速耗竭时,可使用合适的 NGS 技术同时识别相关的靶点信息。必要时可多平台互补和验证。	强推荐
	靶向药物治疗后因耐药或疾病进展的 ICC 患者,推荐行肿瘤组织再次活检,并针对本专家共识纳入推荐的分子靶点制订检测方案,或采用 NGS 检测一次性获取多种基因变异信息,力求获得详尽的潜在靶点药物治疗方案证据。	强推荐

注:FGFR2,成纤维细胞生长因子受体 2;FISH,荧光原位杂交;IDH1,异柠檬酸脱氢酶 1;BRAF,鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1;RT-PCR,反转录-聚合酶链反应;IHC,免疫组织化学;HER2,人表皮生长因子受体 2;NTRK,神经营养因子受体络氨酸激酶;RET,RET 原癌基因;KRAS,鼠类肉瘤病毒癌基因;MMR/MSI,错配修复/微卫星不稳定性;NRG1,神经调节蛋白 1;PTEN,磷酸酶-张力蛋白同源物;CAP,美国病理学家协会;PQCC,国家病理质控中心;EMQN,欧洲分子基因诊断质量联盟。

表2 分级的评估、制定及评价证据质量及推荐强度分级
Table 2 Grading of recommendations assessment, development and evaluation of the quality of evidence and the strength of recommendations

项目	内容
证据质量分级	
高	非常有把握,观察值接近真实值
中	对观察值中等把握
低	对观察值把握有限
极低	对观察值几乎无把握
推荐强度分级	
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

进行肿瘤多基因的NGS检测,其中FGFR2融合为Ib级基因变异。CSCO胆道恶性肿瘤诊疗指南推荐对ICC进行FGFR2融合FISH断裂探针检测或NGS(Ⅱ级推荐)^[21]。

FGFR2断裂探针主要判读要点:计数目的区域不同视野下的50~100个肿瘤细胞,在杂交效率正常的前提下,FGFR2断裂探针红绿间距大于1倍信号直径视为“断裂阳性”。阳性结果截断值还未有统一判读标准,目前可参照ALK-FISH的判读标准:(1)“断裂阳性”细胞数与计数总肿瘤细胞数占比≥15%,判读为阳性;(2)“断裂阳性”细胞数与计数总肿瘤细胞数占比接近临界值(10%~15%),需扩大计数再做判读。需注意特殊情况:当出现“单红”或“单绿”等不典型信号时,需了解断裂探针示意图,判断酪氨酸激酶区对应覆盖区段或邻近区段所标记的探针颜色,此颜色没有缺失,可参考上述(1)(2)点来判读;此颜色缺失则判为阴性。FGFR2位于10q26.13,融合伙伴基因众多,FISH断裂探针检测不出距离较近的易位(一般小于3 Mb则较难区分阴阳性信号)。比如,处于8p11.23区段的FGFR1::TACC1融合(两者相距360 kb),处于4p16.3区段的FGFR3::TACC3融合(两者相距70 kb),FISH法可能检测不出,须用其他方法学补充及验证。FGFR1/2/3基因组位点可能会发生扩增,会对断裂探针判读产生干扰。

推荐意见2:FGFR2融合/重排是ICC的重要生物标志物,强调ICC患者、特别是小胆管型ICC患者行FGFR2变异检测(包括融合、突变、扩增)的重要临床意义;推荐对FGFR2融合/重排行RNA-NGS检测,而DNA-NGS能同时检出突变及扩增,有必要两者联合检测;若NGS不可及,推荐对FGFR2融合/重排行断裂探针FISH检测;FGFR2断裂探针判读,阳性结果截断值还未有统一判读标准,

推荐参照ALK-FISH的判读标准(证据级别:高,推荐级别:强)。

2.2 异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) IDH是三羧酸循环中细胞呼吸的必需酶,可催化异柠檬酸氧化脱羧为 α -酮戊二酸。IDH1突变与多种肿瘤的发生、发展密切相关。在胆道恶性肿瘤中,IDH1突变主要发生于ICC^[26],尤其是小胆管型ICC^[27]。中国ICC的IDH1突变率为4.9%~20.0%^[6-7,17,28]。

艾伏尼布(Ivosidenib)是一种针对IDH1突变的小分子抑制剂^[29],于2021年获得美国FDA批准,用于既往治疗失败的IDH1突变晚期或转移性成人胆管癌患者,并于2023年获得欧洲药品管理局(EMA)批准。目前,艾伏尼布已被纳入NCCN、CSCO等多项指南,为晚期胆管癌的治疗提供选择^[20-21]。美国FDA已批准基于NGS平台的Oncomine Dx Target Test(Thermo Fisher Scientific)作为胆管癌、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和甲状腺癌患者进行艾伏尼布用药的伴随诊断。

ICC的IDH1突变涉及多个位点,主要集中在132位点,其中最常见的是R132C^[26-27,29]。IDH1突变的检测方法包括反转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)、Sanger测序和NGS,其中RT-PCR的检测灵敏度高于Sanger测序^[30]。RT-PCR需涵盖132位点。临床研究^[31]发现,个别携带IDH1突变的ICC患者经艾伏尼布治疗后,由于继发性的IDH1耐药突变(如D279N)或致癌性IDH2突变(如R172K)而表现出耐药性,而针对IDH1突变的其他治疗策略可克服这种耐药性。NGS和Sanger测序对于发现这些未知的突变位点具有重要意义。目前,商品化的IDH1 IHC抗体(克隆号H09)主要针对R132H突变,无法识别R132C。因此,IHC在ICC中对IDH1突变的检测价值有限^[32]。

推荐意见3:IDH1突变是ICC的重要生物标志物,强调ICC患者、特别是小胆管型ICC患者行IDH1突变检测的重要临床意义;推荐选择NGS法,可同时检出多种形式的IDH1突变位点。若NGS不可及,可采用Sanger法,但灵敏度有限(证据级别:高,推荐级别:强)。

2.3 鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体B1(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) V600E BRAF是丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK)信号通路的关键分子。中国ICC的BRAF突变率为4.2%,其中V600E突变最常见(27%),其次为K601E(14%)、D594G(12%)和N581S(6%)^[33]。与其他

突变形式相比,BRAF V600E突变的ICC患者预后更差^[32]。不同突变类型对BRAF或MAPK/ERK激酶(MEK)抑制剂的敏感性存在明显差异^[33-34]。ICC中BRAF V600E对BRAF抑制剂和MEK抑制剂均敏感,而其他非V600E的突变形式对BRAF抑制剂不敏感,但对MEK抑制剂敏感^[33]。因此,除了V600E位点外,其他突变位点也值得关注。

达拉非尼(Dabrafenib)和曲美替尼(Trametinib)分别为BRAF和MEK的酪氨酸酶抑制剂。美国FDA于2022年6月22日批准了达拉非尼与曲美替尼联合用于治疗后进展,且没有满意的替代治疗选择的6岁及以上伴有BRAF V600E突变的不可切除或转移性实体瘤的成人和儿童患者(排除结直肠癌患者)。NCCN指南^[20]与CSCO指南^[21]均推荐晚期BRAF V600E突变胆道恶性肿瘤二线治疗可以选择达拉非尼联合曲美替尼方案^[19-20]。

BRAF V600E突变检测的方式主要包括IHC、RT-PCR和NGS等。在一项包括159例ICC的队列研究^[35]中,采用clone VE1抗体检测BRAF V600E突变,并经PCR验证,显示该抗体具有良好的特异度和灵敏度,可用于BRAF V600E蛋白表达初筛。NGS有助于获得更为丰富的变异信息。

推荐意见4:推荐ICC患者行BRAF基因检测;推荐采用RT-PCR或NGS法;可选择IHC对BRAF V600E(推荐克隆号VE1,Roche公司)进行筛查(证据级别:中,推荐级别:强)。

2.4 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) HER2基因又称Neu或ERBB2基因,其编码产物HER2蛋白是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白,属于EGFR家族成员。HER2变异在ICC的发生率低于肝外胆管癌及胆囊癌^[36],存在于1.8%~8.0%的中国ICC^[28,37],其中突变和拷贝数变异分别占24%和67%^[36]。HER2蛋白过表达通常是HER2基因扩增的结果,并与肿瘤高侵袭性及不良预后相关^[38]。

2024年4月5日,美国FDA批准了德曲妥珠单抗(Enhertu)用于既往接受过全身治疗、且没有满意替代治疗方案的不可切除或转移性HER2阳性(IHC3+)实体瘤的成年患者。NCCN指南针对HER2阳性胆道癌患者后线推荐了3种治疗方案,分别为曲妥珠单抗+帕妥珠单抗、Tucatinib+曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗(IHC3+)。MyPathway实验^[38]中,对39例HER2扩增/过表达的转移性胆道恶性肿瘤患者使用曲妥珠单抗+帕妥珠单抗治疗,研究显示伴有HER2基因突变的患者预后劣于无突变的患者。

HER2扩增/过表达的常用检测方法主要有IHC、FISH和NGS^[36,39-40],其中IHC和FISH的判定标准尚未统一,

主要参考ASCO/CAP胃癌/乳腺癌评分指南^[41]。德曲妥珠单抗建议在IHC3+的患者中使用,因此在考虑使用该药物时,应首选进行IHC检测^[40]。

推荐意见5:推荐ICC患者行HER2表达/扩增检测。HER2表达可采用IHC常规检测;HER2扩增采用NGS或FISH。FISH及IHC判读缺乏统一标准,推荐参考胃癌/乳腺癌标准,IHC2+建议FISH或NGS验证(证据级别:中,推荐级别:强)。

2.5 神经营养因子受体酪氨酸激酶(neurotrophin receptor kinase, NTRK) NTRK基因家族包括NTRK1、NTRK2和NTRK3,分别编码原肌球蛋白受体激酶TRKA/B/C。NTRK基因突变、剪接变体、融合和过表达均可导致NTRK基因异常,其中NTRK基因融合是最明确的致癌驱动因素,与多种肿瘤的发生发展有关^[42]。NTRK融合在婴儿纤维肉瘤、分泌性乳腺癌、先天性中胚层肾瘤等罕见肿瘤中发生率可达90%以上,在ICC发生率相对较低。中国人群ICC中NTRK基因融合比例低于1%^[43]。NTRK1/2/3融合伴侣基因众多,目前已知超过100种^[44]。

美国FDA分别于2018年11月26日、2019年8月15日和2024年6月13日批准了NTRK抑制剂拉罗替尼(Larotrectinib)、恩曲替尼(Entrectinib)和瑞普替尼(Repotrectinib),用于携带NTRK基因融合、无已知获得性耐药突变的局部晚期或转移性实体瘤的成人和儿童患者。其中拉罗替尼和恩曲替尼也已在中国NMPA获批。NCCN指南推荐对NTRK1/2/3基因融合阳性的局部晚期/不可切除及转移性的胆道恶性肿瘤患者,采用拉罗替尼和恩曲替尼作为一线治疗方案,或作为其他系统治疗后疾病进展者的后线治疗方案^[20]。

检测NTRK融合的方法包括IHC、FISH、DNA-NGS和RNA-NGS^[44-45]。pan-TRK抗体EPR17341已获得NMPA批准上市,可同时检测3种NTRK蛋白表达,但特异性较低^[46]。因此,IHC适合在ICC中作为检测NTRK基因融合的替代指标用于常规筛查,但尚不能作为治疗的伴随诊断^[44,46]。FISH检测NTRK1/2/3融合需要3个单独的分离探针,检测费用较高,且无法鉴定融合伴侣以及重排是否导致功能性蛋白的表达。RNA-NGS比DNA-NGS具有更高的灵敏度,避免了由内含子区域带来的技术问题,是NTRK基因融合检测的最佳手段^[44-45]。在条件允许的情况下推荐同时提取FFPE切片的DNA和RNA,以达到并行开展DNA和RNA测序的目的^[45]。

推荐意见6:推荐ICC患者行NTRK基因融合检测;pan-TRK IHC可以作为初筛方法。如需多基因检测,推荐

DNA-NGS为NTRK基因融合的首选诊断检测,RNA-NGS作为NTRK融合基因检测的重要补充手段,有条件者RNA-NGS与DNA-NGS联合检测(证据级别:中,推荐级别:强)。

2.6 RET原癌基因(RET proto-oncogene) RET基因编码具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白受体,RET基因融合和点突变等致癌变异,可以激活RAS、PI3K及STAT等下游信号通路,诱导细胞生长,并与多种肿瘤的发生发展密切相关^[47]。RET的融合断点常见于其第48个内含子,其次为第10个内含子和第11个外显子,保留了完整的酪氨酸激酶结构域。RET最常见的融合伴侣基因包括NCOA4、CCDC6和KIF5B^[48-49]。RET融合在中国人群ICC的发生率为1.8%^[37]。

2022年9月21日,美国FDA批准塞普替尼(Selpercatinib)用于治疗局部晚期或转移性RET融合阳性实体瘤患者^[48]。ARROW试验^[49]评估了普拉替尼(Pralsetinib)在29例晚期RET融合实体瘤患者中的强效选择性。试验包括的3例胆管癌患者中,2例部分缓解,1例病情稳定。塞普替尼和普拉替尼已被列入NCCN指南^[20]和CSCO指南^[21]用于携带RET基因融合阳性、无法切除/转移性胆道恶性肿瘤初始治疗或进展的后线治疗。

RET融合的检测方法有NGS、FISH、IHC和RT-PCR^[50]。前三者对于RET融合检出的灵敏度分别是100%、91.7%和87.1%,特异度分别是99.6%、72%和82%^[50]。其中,FISH和IHC对NCOA4::RET融合的灵敏度较低。RT-PCR可以快速、简便地检测RET融合基因,但仅限于检测引物设计范围内的已知融合,无法检出未知融合。NMPA批准用于检测RET基因融合的方法为NGS和RT-PCR。

推荐意见7:推荐ICC患者行RET融合检测;推荐RNA-NGS检测RET融合,有条件者RNA-NGS与DNA-NGS联合,可满足多基因变异检测需求;若NGS平台不可及,推荐RT-PCR(首选)或FISH检测;FISH判读推荐参照ALK FISH的判读标准(证据级别:中,推荐级别:强)。

2.7 鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS) 作为原癌基因,KRAS是细胞信号转导中不可或缺的分子开关,在细胞增殖、分化和凋亡等生理过程中起着重要的作用,也是胆管癌等多种癌症的遗传驱动因素。ICC的KRAS突变率低于肝外胆管癌及胆囊癌,且以大胆管型ICC为主^[10]。12.4%~25.0%的中国ICC患者存在KRAS突变,包括G12D(43.3%)、G12V(19.7%)、G12C(7.1%)和G13D(6.3%)等^[6,28,51]。KRAS突变与ICC肿瘤进展相关,且标准疗法容易产生耐药

性,其中G12型KRAS突变与较差的总生存期和无病生存期独立相关^[6,51-52]。

Sotorasib和Adagrasib是KRAS G12C的小分子抑制剂。2021年5月28日和2022年12月12日,美国FDA分别批准了Sotorasib和Adagrasib用于KRAS G12C突变的局部晚期或转移性NSCLC的成年患者。NCCN胆道癌指南^[20]推荐Adagrasib作为KRAS G12C突变的不可切除或转移性胆道恶性肿瘤的后线治疗方案。

识别KRAS G12C突变的常用技术包括RT-PCR、Sanger测序和NGS法^[51-52]。美国FDA批准了QIAGEN therascreen KRAS RGQ PCR试剂盒(组织)和Agilent Resolution ctDx FIRST Assay(血浆)作为伴随诊断。考虑到实用性及KRAS突变的多样性,不建议单独检测该基因突变,而是将其纳入NGS检测序列中,以便更全面地评估肿瘤的分子特征和潜在的治疗靶点^[52]。

推荐意见8:推荐ICC患者行KRAS基因突变检测;Sanger/PCR可以满足临床检测KRAS G12C突变的基本检测需求;如果条件允许,建议选择NGS以获得更为丰富的KRAS变异信息(证据级别:中,推荐级别:强)。

2.8 错配修复/微卫星不稳定性(mismatch repair/microsatellite instability, MMR/MSI) DNA错配修复缺陷/微卫星高度不稳定性(dMMR/MSI-H)是预测胆管癌免疫治疗效果最重要的生物标志之一^[53]。中国ICC的dMMR/MSI-H发生率相对较低,为1.6%~6.0%^[9,28,54]。美国FDA已经批准帕博利珠单抗(Pembrolizumab)用于既往治疗进展且无满意替代治疗方案的dMMR/MSI-H不可切除/转移性实体瘤患者,Dostarlimab-gxly用于既往治疗进展,且无满意替代治疗方案的dMMR复发或晚期实体瘤的成人患者。目前,中国NMPA批准用于治疗具有dMMR/MSI-H晚期胆管癌患者的药物包括恩沃利单抗(Envafolimab)、替雷利珠单抗(Tislelizumab)、斯鲁利单抗(Serplulimab)和普特利单抗(Pucotenlimab)。

MMR/MSI检测方法包括IHC、PCR和NGS^[28,54-55]。IHC法采用分别针对MLH1、MSH2、MSH6及PMS2的特异性抗体,阳性表达定位于细胞核。VENTANA MMR Rx Dx Panel已被美国FDA批准作为IHC伴随诊断试剂盒,用于识别dMMR实体瘤患者。美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)判断MMR蛋白表达是否缺失的标准:存在任何确定的肿瘤细胞核染色判定为MMR完整表达,只有肿瘤细胞核完全不表达才能判定缺失表达。若肿瘤样本中4个MMR蛋白均完整表达,为错配修复功能完整(pMMR);若任一MMR蛋白缺失,则为

dMMR。多重荧光PCR毛细管电泳法是目前公认的检测MSI的金标准,将肿瘤细胞与正常细胞的PCR法检测结果进行比较,以确定肿瘤细胞的MSI状态。中国ICC人群MSI检测位点选择还须进一步获得相关大样本临床数据结论的支持。目前基于PCR-毛细管电泳法的MSI试剂盒已获NMPA批准用于泛癌种免疫治疗伴随诊断。NGS能够在一次检测中全面分析基因组改变以及MSI状态,与PCR方法比较,具有更高的灵敏度和特异度。但NGS数据复杂,目前缺乏统一的评判标准。在一项针对1942例实体瘤患者的研究^[55]中,通过MSI-NGS检测结果将患者分为3组,继而用PCR/IHC进行验证,结果显示MSI占比 $\geq 20\%$ 和 $<7\%$ 时,NGS和PCR/IHC方法得到的结论完全一致;MSI占比 $\geq 7\%$ 且 $<20\%$ 时,37.5%(9/24)的病例经PCR/IHC方法检测,为dMMR/MSI-H,归入MSI-H组。因此,NGS进行的MSI检测建议通过MMR-IHC或PCR进行验证。

推荐意见9:推荐ICC患者进行MMR/MSI检测,检测方案推荐IHC和PCR,采用NGS检测法应联合IHC或PCR法验证(证据级别:中,推荐级别:强)。

2.9 神经调节蛋白1(neuregulin 1, NRG1)等其他靶点基因变异 NRG1融合在多种实体瘤中被视为肿瘤发生发展的重要驱动因素^[56]。ICC中NRG1基因融合的发生率较低,约2%^[57]。Zenocutuzumab-zbco是一种针对HER2和HER3的轻链双特异性抗体,具有很强的抗体依赖性细胞毒性活性,能够通过与HER2结合的独特机制,有效阻断HER3与其配体NRG1或NRG1融合蛋白的相互作用,防止HER2/HER3异二聚化。基于I/II期临床试验^[58]eNRGy数据的支持,2024年12月4日,FDA批准了Zenocutuzumab-zbco用于晚期、不可切除或转移性NRG1融合阳性NSCLC及胰腺癌患者。在该研究包含的胆管癌患者中亦观察到缓解病例。CSCO专家小组推荐对晚期胆道癌患者行NRG1基因融合检测(Ⅲ级推荐)。检测方法包括IHC、RT-PCR、FISH和NGS等^[59]。推荐首选NGS,可一次性检测多个罕见变异,IHC可作为初筛^[59]。

随着对ICC研究的不断深入,新的靶点及药物将得到应用。NCCN指南推荐对不可切除或转移性ICC患者进行全面的分子检测。根据《二代测序技术在肿瘤精准医学诊断中的应用专家共识》^[60],检测应不仅包含FDA/NMPA批准的适应证相关基因变异,如FGFR2融合、IDH1突变、BRAF V600E突变、NTRK基因融合、RET融合、MMR/MSI和HER2扩增/过表达,以及国内外指南中明确指定的基因变异,如KRAS G12C突变、NRG1融合^[21]、PTEN表达缺失^[61],还应考虑纳入临床试验中的药物相

关靶点,以及已完成或即将开展的临床试验的入组标准中药物相关靶点和其他癌种指南中推荐的药物相关靶点,如Claudin 18.2表达、BRCA1/2突变等。此外,EBER的检测也有助于临床筛选免疫治疗候选者^[62]。基于靶向药物的可及性及变异频率,本共识将检测基因分为必检基因和可检基因两类。全面的基因检测不仅能避免遗漏诊疗相关基因变异信息,减少患者后续检测费用和样本损耗,还能帮助晚期ICC患者在没有治疗方案可供选择时获得参与可能获益的新药临床试验的机会。表3列举了ICC中的必检和可检基因及检测方法。

推荐意见10:基于靶向药物的可及性及变异频率,本共识将检测基因分为必检基因和可检基因两类。必检基因包括FGFR2融合等ICC重要分子生物标志物,可检基因包括NRG1融合、PTEN表达缺失等潜在靶点,可酌情监测,以便为其提供参与临床试验的机会(证据级别:中,推荐级别:强)。

3 样本选择

3.1 标本类型的选择 常见标本类型包括组织学标本、细胞学标本和外周血。组织学标本可以是手术标本或穿刺标本。腹水等细胞学标本在细胞数量充足条件下可制备细胞块,进行基因变异检测。由于ICC的间质富含纤维,活检组织中肿瘤细胞含量通常较低。一项涉及123个晚期胆道肿瘤(其中ICC占68.2%)的组织样本分析显示,26.8%的样本由于肿瘤含量不足($<20\%$)或DNA提取不足而未能进行NGS检测^[63]。因此,在分子检测时,细胞学与组织学标本必须进行病理评估,以确保标本中的肿瘤细胞数量 ≥ 50 个。对于晚期ICC活检样本,一次性切出病理诊断及分子诊断所需标本量,有助于减少标本损耗并提高基因检测的成功率。

推荐意见11:推荐在基因检测前,由病理医生对组织或细胞学标本进行肿瘤细胞含量评估(≥ 50 个肿瘤细胞)。对于晚期ICC活检样本,一次性切出病理诊断及分子诊断所需标本量,以提高基因检测的成功率(证据级别:中,推荐级别:强)。

循环肿瘤DNA(circulating tumour DNA, ctDNA)是血液中肿瘤细胞脱落的DNA片段。通过无创采集血液样本,可以实现对肿瘤变化的动态监测,在临床实践中得到广泛应用。国外多中心回顾性研究^[64]表明,血浆ctDNA分析有助于识别携带IDH1突变、FGFR2融合、BRAF突变和ERBB2扩增等治疗相关靶点的胆管癌患者。然而,ctDNA检测的灵敏度和特异度受血浆中ctDNA基因突变

表3 ICC必检和可检生物标志物及检测方法
Table 3 Essential and optional biomarkers and detection methods for ICC

指标	IHC	FISH	PCR	Sanger	RNA-NGS	DNA-NGS
检测应用对象	特定蛋白表达情况	基因易位/重排/扩增	基因突变、融合/重排	基因突变	融合/重排	所有基因变异类型
优势	技术成熟,检测平台可及性高,成本低廉,快捷,组织量要求低	已知/未知重排检测;和基因扩增“金标准”;样本量要求低	检测平台较普遍;单次样本使用量少;操作简单;检测周期短	基因突变“金标准”,针对检测范围内已知和未知突变;操作简单,检测周期短,成本低廉	高通量检测(基因融合);特异度最高	高通量检测(基因数量和变异类型);检测灵敏度和特异度高
劣势	仅能检测蛋白质表达量的改变,依赖于人工判读,存在一定的假阴性和假阳性,部分标志物仅适用于初筛	性价比差;操作复杂,依赖人工判读,对诊断医生要求较高;融合探针仅能检测少数已知的融合基因;分离探针无法识别染色体内重排,导致假阴性;无法确定重排是否导致功能性蛋白表达	会遗漏未知变异;由于灵敏度不佳而造成的假阴性;罕见突变检测能力有限;样本质量要求较高	灵敏度稍低;通量有限;样本量要求较高	样本量要求最高;操作流程复杂,对于操作人员及操作环境的要求高;检测周期长;费用相对较高;灵敏度与产品覆盖度有关	样本量要求高;操作流程复杂,对于操作人员及操作环境的要求高;检测周期长;费用相对较高;检测性能与产品覆盖度及生物信息分析能力有关;无法确定重排是否导致功能性蛋白表达
点突变、插入/缺失						
IDH1*			√	√√		√√
BRAF V600E*	√√		√√	√		√√
KRAS*			√√	√√		√√
MMR/MSI*	√√		√√			√√
PTEN	√					√√
HER2			√	√		√√
BRCA1/2						√√
PIK3CA			√	√		√√
BAP1等DDR通路缺陷						√√
EGFR,VEGFR和PDGFR多通路异常						√√
基因融合/重排						
FGFR2*		√√			√√	√√
NTRK*	√√(初筛)	√	√		√√	√√
RET*		√√	√√		√√	√√
NRG1	√(初筛)	√	√		√	√√
ALK	√	√	√		√	√√
ROS1	√(抗体特异性不佳)	√	√		√	√√
基因扩增						
HER2*		√√				√√
MDM2		√				√√
MET		√				√√
CDK4/CDK6		√				√√
蛋白表达						
HER2*	√√					
Claudin 18.2	√					

注:*,必检基因;√,可检方法;√√,推荐检测方法。PCR,聚合酶链式反应;BRCA1/2,乳腺癌易感基因1/2;PIK3CA,磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基α;BAP1,BRCA1相关蛋白1;DDR,DNA损伤应答;EGFR,表皮生长因子受体;VEGFR,血管内皮细胞生长因子受体;PDGFR,血小板衍生生长因子受体;ALK,间变性淋巴瘤激酶;ROS1,ROS原癌基因1;MDM2,鼠双微体基因2;MET,间质-上皮细胞转化因子;CDK4/CDK6,周期蛋白依赖性激酶4/6。

丰度的限制。一项涉及1 671例晚期胆管癌患者的NGS研究^[65]显示, ctDNA 与其配对的组织样本中 IDH1 和 BRAF V600E 突变的一致性分别为 87% 和 100%, 但 FGFR2 融合的一致性仅为 18%。因此, 优先选择肿瘤组织样本进行基因检测, 如果肿瘤组织样本获取困难, 可以选用脱落细胞学标本; 若组织学和细胞学标本均不可及, 可考虑在获得 CAP/PQCC/EMQN 等资质认证的机构行肿瘤液体活检, 作为获得肿瘤分子谱的有效参考依据^[63]。

推荐意见 12: 推荐使用肿瘤组织学标本进行基因检测; 无法获取足够组织学标本时, 推荐选用细胞学标本; 若组织学和细胞学标本均不可及, 可考虑在获得 CAP/PQCC/EMQN 等资质认证的机构行液体活检作为基因检测的补充手段(证据级别: 中, 推荐级别: 强)。

3.2 病灶的选择 对于 ICC 原发灶和转移灶之间的肿瘤异质性和分子特征差异的观点, 存在争议。一项纳入 195 例胆管癌患者(其中 78% 是 ICC)的 NGS 研究^[11]显示, 原发灶与转移灶中常见的变异基本一致。然而, 有学者指出原发灶中检测到潜在靶点的概率高于转移灶(52% vs 34%), 例如 FGFR2 重排检出率分别为 9% 和 6%, IDH1 突变检出率分别为 16% 和 5%^[66]。近期的研究^[67]显示, 转移灶更能代表肿瘤的演变。因此, 原发灶和转移灶均适于靶向驱动基因检测, 推荐初诊患者送检原发灶, 若原发灶无法获得或治疗之后出现复发进展, 送检转移灶。

推荐意见 13: 转移灶与原发灶基因改变基本一致, 推荐在原发灶无法获得时, 可取转移灶行基因检测(证据级别: 中, 推荐级别: 弱)。

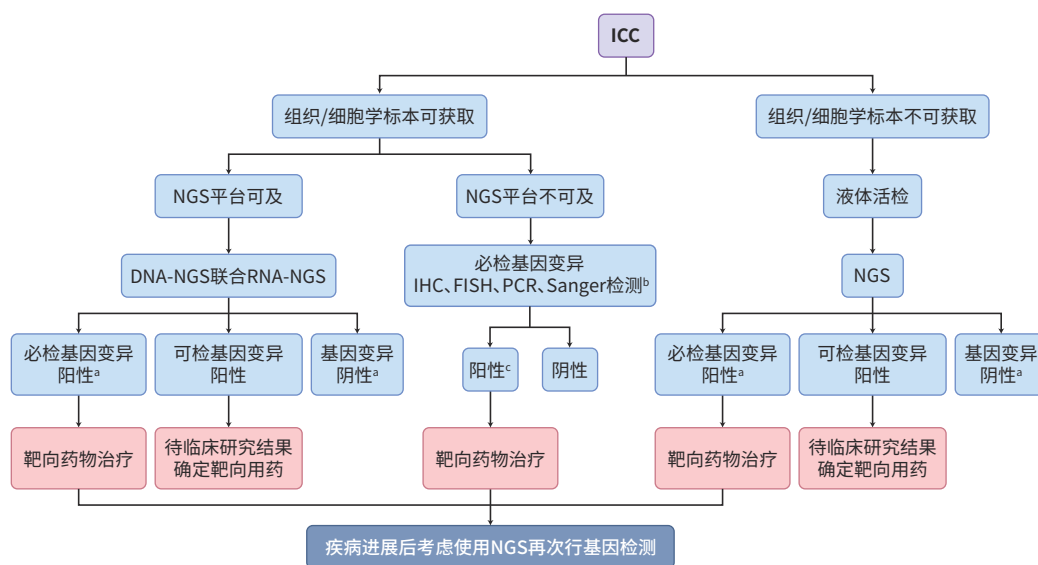
4 ICC 基因检测策略优化

基因检测应根据送检标本类型、标本质量、基因特点、平台可及性、检测周期及费用等因素, 合理选择检测平台及方式, 必要时可多平台互补和验证。具体检测路径见图 1。

推荐意见 14: 建议根据标本类型、标本质量、基因特点、平台可及性、检测周期及费用等因素, 合理选择检测平台及方式。当可检组织有限, 序贯检测单一标志物或使用有限的分子诊断组合可能导致样本迅速耗竭时, 可使用合适的 NGS 技术同时识别相关的靶点信息。必要时可多平台互补和验证(证据级别: 中, 推荐级别: 强)。

推荐意见 15: 靶向药物治疗后因耐药或疾病进展的 ICC 患者, 推荐行肿瘤组织再次活检, 并针对本专家共识纳入推荐的分子靶点制订检测方案, 或采用 NGS 检测一次性获取多种基因变异信息, 力求获得详尽的潜在靶点药物治疗方案证据(证据级别: 中, 推荐级别: 强)。

未来, 随着肝胆肿瘤的研究逐渐展开, 新的研究成果将不断产生, 获批药物也将不断涌现。后续专家组将在原有共识基础上, 根据相关领域的研究进展, 参照循证医学依据适时修订, 以适应临床诊疗的需求。



注: a, 通过 NGS 进行的 MSI 检测建议采用 MMR-IHC 或 PCR 进行验证; b, BRAF V600E、HER2、pan-TRK 表达和 MMR 检测采用 IHC 法, FGFR2 融合/重排、RET 融合和 HER2 扩增检测采用 FISH 法, IDH1 突变、BRAF V600E 和 KRAS 突变检测采用 Sanger/PCR 法, RET 融合和 MSI 检测采用 PCR 法; c, 采用 IHC、FISH 和 DNA-NGS 进行基因融合检测, 若结果为阳性, 建议加行 RNA-NGS 确认。

图 1 ICC 基因检测路径

Figure 1 The pathway for ICC gene testing

伦理学声明: 本共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册(PREPARE-2024CN775)。

利益冲突声明: 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 纪元负责构思和设计;孙惠川、李斌、施国明负责专业支持;张欣、韩晶、盛霞负责数据收集及汇编;张欣负责撰写稿件;丛文铭、李增山负责稿件修订和确认;所有作者负责素材提供。

参与本共识的专家名单

顾问: 樊嘉(复旦大学附属中山医院肝外科)、周俭(复旦大学附属中山医院肝外科)

通信作者: 李增山(空军军医大学西京医院病理科)、丛文铭(海军军医大学东方肝胆外科医院病理科)、纪元(复旦大学附属中山医院病理科)

执笔人: 张欣(复旦大学附属中山医院病理科)、韩晶(复旦大学附属中山医院病理科)、盛霞(复旦大学附属闵行医院病理科)

共识专家组(按姓氏拼音排序): 常晓燕(中国医学科学院北京协和医院病理科)、陈健宁(中山大学附属第三医院病理科)、陈骏(南京大学医学院附属鼓楼医院病理科)、陈丽红(福建医科大学病理学系)、陈伶俐(复旦大学附属中山医院病理科)、丛文铭(海军军医大学东方肝胆外科医院病理科)、丁彩霞(陕西省肿瘤医院病理科)、董辉(海军军医大学东方肝胆外科医院病理科)、段光杰(陆军军医大学第一附属医院病理科)、樊洁(复旦大学附属华山医院病理科)、高鹏(山东大学齐鲁医院病理科)、郭芳(湖北省肿瘤医院病理科)、韩晶(复旦大学附属中山医院病理科)、纪元(复旦大学附属中山医院病理科)、江丹(四川大学华西医院病理科)、姜国忠(郑州大学第一附属医院病理科)、金美善(吉林大学白求恩第一医院病理科)、况东(华中科技大学同济医学院附属同济医院病理科)、李增山(空军军医大学西京医院病理科)、刘凤磊(甘肃省人民医院病理科)、刘泽兵(上海交通大学医学院附属仁济医院病理科)、鲁海珍(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、陆新元(复旦大学附属中山医院吴淞医院病理科)、吕自力(广西医科大学第一附属医院病理科)、马秀梅(内蒙古医科大学基础医学院病理教研室)、潘超(厦门大学附属中山医院病理科)、彭丽(华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科)、戚基萍(哈尔滨医科大学附属第一医院病理科)、秦蓉(安徽医科大学第二附属医院病理科)、邱雪杉(中国医科大学附属第一医院病理科)、曲利娟(联勤保障部队第九〇〇医院病理科)、任国平(浙江大学医学院附属第

一医院病理科)、盛霞(复旦大学附属闵行医院病理科)、石素胜(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、石毓君(四川大学华西医院临床病理研究所)、孙柯(浙江大学医学院附属第一医院病理科)、孙宇(北京大学肿瘤医院病理科)、汪春年(宁波市临床病理诊断中心)、王瀚(海军军医大学东方肝胆外科医院病理科)、王磊(复旦大学附属肿瘤医院病理科)、王晓颖(上海交通大学医学院附属新华医院病理科)、王占东(苏州九龙医院病理科)、王湛博(解放军总医院第一医学中心病理科)、王政禄(天津市第一中心医院病理科)、魏冰(河南省肿瘤医院病理科)、魏树梅(浙江大学医学院附属第二医院病理科)、肖觉(重庆大学附属肿瘤医院病理科)、肖璇(江苏省人民医院病理科)、徐恩伟(山西省肿瘤医院病理科)、徐紫光(河南省人民医院病理科)、冶俊玲(青海大学附属医院病理科)、叶新青(广西医科大学附属肿瘤医院病理科)、印洪林(解放军东部战区总医院病理科)、袁菲(上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科)、袁琳(上海交通大学医学院附属第一人民医院病理科)、云径平(中山大学肿瘤防治中心病理科)、咎丽坤(山西省肿瘤医院病理科)、臧凤琳(天津医科大学肿瘤医院病理科)、张丽华(东南大学附属中大医院病理科)、张丽娟(昆明医科大学第三附属医院病理科)、张丽英(空军军医大学西京医院病理科)、张欣(复旦大学附属中山医院病理科)、周杭城(中国科学技术大学附属第一医院病理科)、周隽(上海交通大学医学院附属第六人民医院病理科)



参考文献详见二维码

收稿日期: 2025-03-05; 录用日期: 2025-03-13

本文编辑: 王亚南

引证本文: Pathology Group, Chinese Society of Liver Cancer of Chinese Anti-Cancer Association, Liver Pathology Group, Chinese Society of Pathology of Chinese Anti-Cancer Association, Tumor Pathology Committee of Shanghai Anti-Cancer Association. Expert consensus on precision detection of intrahepatic cholangiocarcinoma (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(3): 432-441.

中国抗癌协会肝癌专业委员会病理学组, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肝脏病理学组, 上海市抗癌协会肿瘤病理专业委员会. 肝内胆管癌精准检测专家共识(2024版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3): 432-441.