

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240728

肝内胆管癌的诊疗进展

胡 笛, 黄金涛, 仲斌演, 沈 健, 朱晓黎

苏州大学附属第一医院介入科, 江苏 苏州 215000

通信作者: 朱晓黎, zhuxiaoli90@163.com (ORCID: 0000-0002-3507-2018)

摘要: 肝内胆管癌(ICC)是原发性肝癌相对少见的类型,近年来发病率逐渐增加。由于其发病隐匿,临床症状不典型,大部分患者确诊时已处于疾病中晚期阶段,因此及时诊断和治疗非常重要。早期ICC患者的标准治疗方案是根治性手术切除,中晚期患者则以系统性化疗为基础,联合介入治疗、靶向和免疫治疗等。本文拟对ICC的诊疗进展进行综述。

关键词: 胆管上皮癌; 诊断; 治疗学

基金项目: 江苏省社会发展面上项目(BE2021648)

Advances in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

HU Di, HUANG Jintao, ZHONG Binyan, SHEN Jian, ZHU Xiaoli. (Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

Corresponding author: ZHU Xiaoli, zhuxiaoli90@163.com (ORCID: 0000-0002-3507-2018)

Abstract: Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a relatively rare type of primary liver cancer, and its incidence rate has gradually increased in recent years. Due to its insidious onset and atypical clinical symptoms, most patients are already in the advanced stage of the disease at the time of confirmed diagnosis, and therefore, timely diagnosis and treatment are of great importance. Radical surgical resection is the standard treatment regimen for early-stage ICC patients, while systemic chemotherapy is the basic treatment for patients with advanced ICC and is often combined with interventional treatment, targeted therapy, and immunotherapy. This article reviews the advances in the diagnosis and treatment of ICC.

Key words: Cholangiocarcinoma; Diagnosis; Therapeutics

Research funding: The Social Development General Program of Jiangsu Province (BE2021648)

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)起源于肝内胆管上皮细胞,是发生于肝脏二级胆管以上的胆管细胞癌。ICC发病率仅次于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),占原发性肝癌的10%~15%,约占胆管癌的20%^[1]。ICC的发病率在全球呈逐年上升趋势,在过去40余年,其发病率上升了140%^[2]。ICC是一种恶性程度较高的肿瘤,虽然可以采取手术、化疗、放疗、介入治疗、靶向和免疫治疗等多种治疗方式,但世界范围内ICC病死率并未下降,已成为威胁人类健康的重要疾病之一。

1 ICC的危险因素

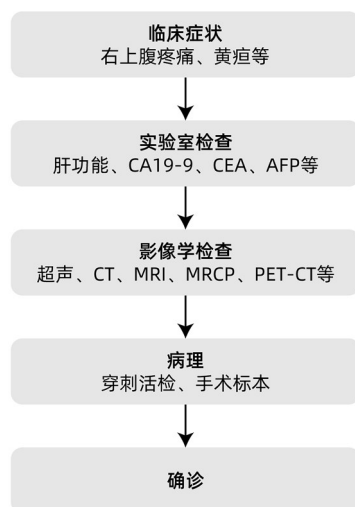
ICC通常在慢性炎症的背景下发展,慢性炎症导致胆汁淤积并造成胆管细胞损伤。ICC的发生与多种危险因素相关,包括高龄、胆管结石、胆管腺瘤、胆管乳头状瘤病、Caroli病、胆总管囊肿、病毒性肝炎、肝硬化、原发性硬化性胆管炎、溃疡性结肠炎、化学毒素、吸烟等^[3]。代谢综合征(包括肥胖症、糖尿病和非酒精性脂肪肝)、过量饮酒也与胆道肿瘤的发生密切相关^[4]。此外,ICC的发生亦与遗传变异有关,例如DNA修复、炎症、致癌物质代谢和基因缺陷后的应激等^[5]。

2 ICC的分期

ICC最常用的分期标准是肿瘤、淋巴结和转移(TNM)分期,在第八版癌症分期手册中对肿瘤大小、T分期以及淋巴结阳性所属分期等预后因素进行了修订^[6],主要包括:(1)将T1期肿瘤按体积大小分为T1a期(肿瘤长径≤5 cm)和T1b期(肿瘤长径>5 cm);(2)由于肝内血管侵犯和多发病灶的预后判断价值相似,将T2a期和T2b期合并为T2期;(3)因肿瘤生长方式对ICC的预后判断价值仍存在争议,T4期更新为肿瘤直接侵犯肝外组织。

3 ICC的诊断

ICC早期无特殊的临床症状,可能仅表现为肝功能轻微变化,常作为孤立的肝内肿块在影像学检查中被偶然发现。随着病情进展,患者可能出现腹痛、乏力、恶心、上腹部肿块、发热、黄疸等。ICC患者缺乏特异性临床表现,对于高度怀疑ICC患者,需要综合其临床表现、实验室检查、影像学检查、病理学检查等作出诊断(图1)。



注:CA19-9,糖类抗原19-9;CEA,癌胚抗原;MRCP,磁共振胰胆管造影。

图1 ICC确诊流程图

Figure 1 Diagnosis flowchart of ICC

3.1 实验室检查 肝功能检查可为ICC初步诊断提供参考,但特异性较小。CA19-9和CEA是诊断ICC最常用的血清标志物,特异性也不理想,但具有辅助诊断与预测疗效的价值,大部分ICC患者CA19-9、CEA水平升高,并且其升高水平与肿瘤转移和预后较差相关^[7-8]。近年来随着分子生物学的发展,血液或胆汁中的微小RNA、游离DNA、循环肿瘤细胞、细胞角蛋白(CK)19片段、血清细胞外囊泡等可成为新的实验室检查指标^[9-10]。因

此,对于疑似ICC患者,应该筛查其CA19-9、CEA、AFP等指标,有条件的医院可以进行分子生物学检查。

3.2 影像学检查 由于ICC缺乏特异性临床表现和实验室检查结果,故影像学成为首选。其不但可以针对高危人群进行筛查,提供诊断依据,还可以确定治疗方案,评估疗效。常用的检查方法包括超声、CT、MRI、PET-CT等。

超声检查便捷且无创,是可疑ICC患者首选的影像学检查方法。但是超声检查难以与其他性质的占位性病变相鉴别,也难以准确评估肿瘤的可切除性。

CT和MRI是ICC的重要检查手段,可以准确评估肿瘤的位置、大小、与周围组织的关系。CT评估ICC的可切除性优于MRI。MRI对组织的分辨率较高,在显示病灶及其周围肝组织病变程度时较CT更有优势。MRCP检查可直观显示ICC位置,与肝外胆管肿瘤鉴别,也可通过分析肿瘤与胆管系统的解剖关系设计手术方案^[11]。

PET-CT能发现直径<1 cm的ICC,在检测远处转移和淋巴结浸润方面有着极佳的效果,优于CT和MRI^[12]。但是检查费用昂贵,空间分辨率较低,限制了其临床应用。

3.3 病理学诊断及分子分型 活检仍是诊断ICC的金标准。ICC的病理学常表现为管状或乳头样结构腺癌以及一些变异的纤维基质,因含有较多的纤维组织及较少的血管,ICC组织较HCC组织颜色偏白,质地偏硬,免疫组化CK7、CK20阳性^[13]。

近年来,基于基因表达谱和关键基因突变的分子分型成为研究热点,综合应用表观遗传学和基因、蛋白组学等技术对ICC进行分子分型,具有十分重要的临床意义。有学者^[14]通过整合基因组、转录组特征,将ICC分为炎症型和增殖型两种类型,前者以炎症信号通路激活、细胞因子过表达和STAT3活化特征;后者以癌基因信号通路(RAS/MAPK、MET、EGFR、ERBB2、NOTCH等细胞增殖相关信号通路)激活为特征,恶性程度更高。大管型ICC和炎症型相关,如KRAS突变、TP53突变、GNAS突变、COX2高表达等,几乎不发生IDH基因突变;而IDH1/2和BRAF突变以及FGFR2基因融合只发生在小管型ICC^[15]。因此通过分子病理学检查对ICC分型进行鉴别,有助于了解肿瘤细胞携带靶向基因的情况,进而指导临床靶向药物治疗的选择。

Dong等^[16]以蛋白质组学为中心,对ICC进行多组学的系统性分子分析,建立以蛋白基因组为核心的分子分型,包括炎症型(S1)、间质型(S2)、代谢型(S3)和分化型(S4),4个亚型在基因组、免疫微环境、治疗策略、临床预

后等方面具有独特的特征,有望指导临床的个体化诊疗;通过降维分析,找到了可特异性区分4个亚型的标志物,并证实了其用于临床样本分型的可能性,确定HKDC1和SLC16A3是ICC预后相关的生物标志物。相信随着对ICC发病机制的深入研究以及分子分型的不断完善,更有利于ICC精准治疗的开展。

4 ICC的治疗

4.1 早期ICC的治疗 对于早期ICC患者,其标准治疗方案是根治性手术切除,但只有约35%的患者能被早期诊断,且5年生存率约为30%,术后5年复发率高达60%~70%^[17],因此ICC的术后辅助治疗备受关注。有研究^[18]显示,术后辅助治疗是胆管癌患者生存的独立影响因素。BILCAP III期试验^[19]纳入447例接受根治性切除的胆管癌或胆囊癌患者,随机分为接受卡培他滨辅助治疗组或者不接受辅助治疗的观察组,结果显示:卡培他滨组患者总生存期(overall survival, OS)为51.1个月,观察组为36.4个月($P=0.028$)。基于上述试验结果,国内外指南^[20-22]均推荐6个月的卡培他滨辅助治疗作为ICC切除术后的标准辅助治疗。

新辅助治疗是针对初始判断为可切除的ICC,新辅助治疗后病灶缩小,提高R₀切除率。目前尚缺乏新辅助治疗对ICC预后有益的前瞻性研究证据。一项回顾性研究^[23]结果显示,新辅助化疗可控制隐匿性转移,降低复发风险。也有研究^[24]表明:与单纯手术切除比较,新辅助化疗有延长生存时间的趋势,但最终结果的差异无统计学意义。

4.2 中晚期ICC的治疗

4.2.1 介入治疗 对于不可切除ICC患者可采用局部介入治疗的方法,包括经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经动脉放射栓塞(transarterial arterial radioembolization, TARE)、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、消融等。

到目前为止,TACE、TARE在不可切除ICC患者中的治疗效果不甚满意,原因可能是ICC为乏血供肿瘤,所以更倾向于联合放化疗或者靶向和免疫治疗。介入治疗可能通过暴露肿瘤抗原、增加其免疫原性、减轻肿瘤负担和促进炎症环境来调节肿瘤微环境,从而增强对免疫治疗的反应^[25]。研究^[26-28]显示介入治疗联合化疗可延长患者生存期,给患者带来生存获益。TACE联合靶向和/或免疫检查点抑制剂的大型随机对照试验在ICC中一直缺

乏,目前多个联合治疗试验正在研究中(NCT05247996、NCT04954781、NCT05448183和NCT05738057)。在HCC中,已经证明HAIC与仑伐替尼+细胞程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂联合治疗和仑伐替尼+PD-1抑制剂单独治疗相比,疗效更显著^[29];在胆道恶性肿瘤中仑伐替尼+PD-1抑制剂已证实有效果^[30];所以笔者期待在ICC中HAIC联合靶向和/或免疫的治疗效果与安全性,相关临床研究(NCT05400902、NCT05290116、NCT0534881)正在进行。另外,研究冷冻消融联合免疫和靶向治疗的试验也在进行中(NCT05010668和NCT04299581),期待联合治疗的效果和安全性。

4.2.2 全身化疗 全身化疗是治疗不可切除或转移性ICC的重要方法。ABC-02 III期随机对照试验^[31]结果显示:吉西他滨联合顺铂(GC方案)组与吉西他滨单药组的中位OS分别为11.7个月、8.1个月,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为8个月、5个月,差异均有统计学意义。基于以上研究结果,指南推荐吉西他滨联合铂类药物用于晚期ICC的一线化疗。另两项III期研究^[32-33]分别证实了吉西他滨联合替吉奥(GS方案)、卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX方案)的疗效不低于GC方案双药治疗。因此,以吉西他滨为基础的化疗方案可作为不可切除ICC患者转化治疗的基本方案。

除双药联合疗法外,三药联合疗法也逐渐成为全身治疗的重要探索方向。Shroff等^[34]研究报道了GC方案联合白蛋白紫杉醇的三药联合化疗对于进展期胆管癌显示出较好的疗效。KHBO1401 III期随机对照研究^[35]验证了GC方案联合替吉奥在不可切除或复发性胆道恶性肿瘤的疗效优于GC方案。此外,吉西他滨联合白蛋白紫杉醇和氟尿嘧啶联合铂类等,均是ICC转化治疗的重要系统性化疗方案。

二线化疗的III期大样本临床研究较少。ABC-06 III期临床研究^[36]结果显示:与单独的支持治疗比较,控制症状联合FOLFOX方案(奥沙利铂+亚叶酸+氟尿嘧啶)的二线治疗可为经GC方案一线治疗后,发生肿瘤进展的晚期胆道恶性肿瘤患者提供生存改善,患者中位OS显著延长。基于上述结果,FOLFOX方案成为晚期胆管癌患者二线治疗的标准方案^[20]。

4.2.3 靶向治疗 随着ICC分子分型和基因检测技术的发展,ICC的靶向治疗能够起到精准治疗的作用,其中针对FGFR2和IDH1靶点已具备较为成熟的治疗策略。

FGFR 融合是常见的突变,在 ICC 中的发生率为 10%~15%^[37]。FGFR 小分子抑制剂大致分为两类:泛/高选择性 FGFR 抑制剂和多靶点酪氨酸激酶抑制剂类药物。目前已有两种 FGFR 抑制剂获批用于治疗胆道恶性肿瘤,分别为佩米替尼和英菲格拉替尼。FIGHT-202 试验^[38]评估了佩米替尼在已接受治疗晚期胆道恶性肿瘤患者中的疗效,结果显示:在 FGFR2 融合或重排人群队列中,佩米替尼治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 37.0%、82.4%,中位 PFS、中位 OS 分别为 7.0 个月、17.5 个月。我国开展的 CIBI375A201 桥接研究^[39]共纳入 34 例胆管癌患者,结果显示:佩米替尼在我国人群中的 ORR 为 56.7%,PFS 为 9.6 个月。基于上述研究结果,2022 年国家药品监督管理局批准了中国首个 FGFR 抑制剂佩米替尼用于二线治疗,实现我国晚期胆管癌治疗新突破,带来精准靶向治疗新选择。

IDH 突变在 ICC 中检出率较高,约为 25%^[40]。艾伏尼布是针对 IDH-1 突变蛋白的小分子抑制剂,可使 ICC 患者保持长期的疾病稳定,并具有良好的安全性,于 2021 年被美国食品药品监督管理局批准用于已接受过治疗、IDH1 突变的局部晚期或转移性胆管癌成人患者的二线治疗。大型 III 期随机对照试验 ClarIDHy^[41]结果显示:安慰剂组患者中位 PFS、OS 分别为 1.4 个月、5.1 个月,艾伏尼布组为 2.7 个月、10.3 个月,且 50.8% 的患者疾病稳定。

在 3.5% 的 ICC 患者中发现 NTRK 融合阳性,推荐使用 NTRK 抑制剂恩曲替尼和拉罗替尼,两者均显示出一定疗效^[42]。恩曲替尼治疗曾接受过全身治疗的 NTRK 融合阳性晚期肿瘤患者的 ORR 达到 57%,中位缓解持续时间为 10 个月,中位 PFS 为 11.2 个月,而拉罗替尼在相似人群的 II 期临床试验中 ORR 达 75%^[43-44]。

HER2 的扩增和突变占胆道恶性肿瘤患者的 5%~15%,在 ICC 中约占 5%^[45]。一项多中心、单臂的德曲妥珠单抗治疗 HER2 表达的不可切除或复发性胆道恶性肿瘤的 II 期临床试验(HERB 试验)^[46]结果显示,德曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性胆道恶性肿瘤显示出一定疗效,但其长期疗效和安全性仍需进一步探索。

4.2.4 免疫治疗 免疫检查点抑制剂是目前肿瘤治疗中最常用的免疫治疗药物,近年来在胆管癌治疗中也进行了广泛的探索^[47],前期数据令人鼓舞。PD-1 抗体单抗对具有微卫星高度不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H)、错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)、肿瘤突变负荷高(tumor mutational burden high, TMB-H)的

胆道癌患者可取得较好且持久的疗效^[48]。KEYNOTE-158 研究^[49]结果显示:帕博利珠单抗的 ORR 为 40.9%,中位 PFS 和 OS 分别为 4.2 个月和 24.3 个月;纳武单抗也有类似的效果。目前 NCCN 指南^[50]推荐帕博利珠单抗作为二线及以上药物治疗具有 MSI-H/dMMR 的晚期胆道癌患者。与单药治疗方案相比,PD-1 和 CTLA-4 抑制剂联用在黑色素瘤、结直肠癌等进展期实体瘤中展现出了优于单药的表现^[51-52]。一项多中心的 I 期研究^[53]结果显示晚期胆道癌患者对 PD-1 和 CTLA-4 抑制剂联用均可耐受,且能够获得更佳的临床获益,度伐利尤单抗单药组(D 组)和度伐利尤联合曲美木单抗双药组(D+T 组)12 周时的 DCR 分别为 16.7% 和 32.2%,OS 分别为 8.1 个月和 10.1 个月,差异具有统计学意义。双免药物治疗凸显优势,但仍需开展大样本、高质量、前瞻性随机对照试验进一步明确其治疗效果和安全性。

4.2.5 联合治疗 对于免疫联合靶向药物治疗的研究较少。国内严盛教授团队^[30]开展的单臂、开放标签、II 期临床研究证明 PD-1 抑制剂联合仑伐替尼用于治疗不可切除进展期胆道癌,ORR 为 42.1%,DCR 为 76.3%,中位 PFS 为 8 个月,中位 OS 为 17.7 个月,其中 34.2% 成功实现降期和转化切除,该研究为不可切除性胆道癌转化治疗提供了新的治疗思路。2021 年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会发表的 LEAP-005 研究^[54]表明:帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗晚期胆道恶性肿瘤具有一定的效果。到目前为止,尚无数据支持免疫治疗与靶向药物如 FGFR 抑制剂、IDH1 抑制剂或 HER2 导向药物在胆道肿瘤中的联合应用。

对于免疫联合全身化疗,笔者认为是未来发展的重点。TOPAZ-1 试验^[55]评估了 GC 方案联合度伐利尤单抗对比 GC 方案+安慰剂的疗效,结果显示:中位 OS 分别为 12.8 个月和 11.5 个月,中位 PFS 分别为 7.2 个月和 5.7 个月,差异具有统计学意义。与单独化疗相比,联合组可降低 20% 不可切除晚期或转移性胆道恶性肿瘤患者死亡风险。在安全性方面,联合治疗与单独化疗的 3~4 级治疗相关不良反应比较,差异无统计学意义。这一研究结果使得晚期 ICC 的治疗迎来了新突破,指南推荐吉西他滨联合铂类药物的联合方案,条件允许可在此方案上再联合度伐利尤单抗。基于 TOPAZ-1 研究,国家药品监督管理局批准度伐利尤单抗联合 GC 方案用于晚期胆道癌患者的一线治疗,印证了免疫联合策略在胆道癌领域的全新突破。KEYNOTE-966 研究^[56]是一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心 III 期临床研究,旨在评估帕博利珠单

抗联合GC方案化疗对比安慰剂联合GC方案一线治疗晚期或不可切除胆管癌患者的疗效和安全性,帕博利珠单抗组中位OS为12.7个月,对照组中位OS为10.9个月($P=0.0034$);帕博利珠单抗组有25%的患者在24个月时仍存活(对照组为18%)。TOPAZ-1与KEYNOTE-966这两项研究的结果相互印证,且KEYNOTE-966进一步证明了PD-1抑制剂+GC方案有望成为晚期胆管癌的标准一线治疗。

对于免疫联合靶向药物和全身化疗的相关研究较少。特瑞普利单抗、仑伐替尼和吉西他滨联合奥沙利铂(GEMOX)的“四药三联方案”治疗不可切除晚期ICC的单臂、单中心、开放标签的Ⅱ期临床试验^[57]结果显示:患者ORR为80%,OS为22.5个月,该研究的Ⅲ期临床试验已获得批准。2023年程树群教授团队^[58]开展的一项多中心、单臂、回顾性研究,探究阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和GEMOX治疗晚期胆道肿瘤的效果和安全性,结果显示联合治疗方案的ORR为76.7%,其中ICC的ORR为73.3%,PFS为12.0个月。

关于ICC的新型免疫治疗,目前有肽类疫苗、Wilm's肿瘤蛋白1疫苗、黏蛋白1疫苗等肿瘤疫苗^[59-60],嵌合抗原受体T淋巴细胞疗法和肿瘤浸润淋巴细胞疗法等免疫细胞疗法^[61-62],都取得一些初步的临床试验进展,但是试验纳入患者样本量非常有限,需更多的大样本随机对照临床研究去验证其有效性和安全性。

5 总结与展望

ICC病因复杂,具有高度侵袭性,而且发病率逐年增加。该病早期症状不明显,多数患者症状出现时已处于肿瘤晚期。随着诊断技术的不断发展,ICC的早期诊断率正逐步提高。ICC的多学科综合诊疗尤为重要,其关键在于优化组合多种治疗手段,充分体现多学科团队的优势(图2)。对于早期、可切除的ICC患者,以根治性手术切除为主,术后辅助化疗;对于中晚期、不可切除的ICC患者,系统性化疗是标准治疗方案,也是联合治疗的基础。ICC的系统性化疗、放疗、介入治疗、靶向及免疫治疗的联合应用,将成为今后探索的方向。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 胡笛负责收集与分析资料,撰写论文;朱晓黎参与课题设计及指导;黄金涛、仲斌演、沈健参与论文修改;朱晓黎负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [2] DASGUPTA P, HENSHAW C, YOULDEN DR, et al. Global trends in incidence rates of primary adult liver cancers: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 171. DOI: 10.3389/fonc.2020.00171.

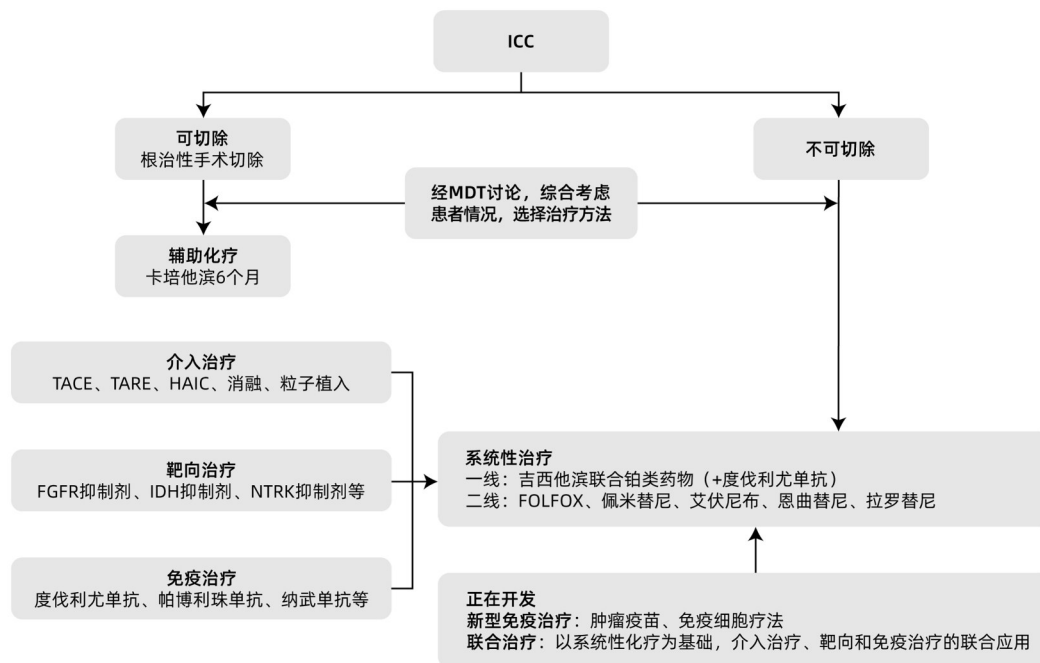


图2 ICC的治疗

Figure 2 Treatment of ICC

- [3] BANALES JM, MARIN JGG, 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.
- [4] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [5] CHEN CB, NELSON LJ, ÁVILA MA, et al. Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and cholangiocarcinoma: The missing link[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1172. DOI: 10.3390/cells8101172.
- [6] LEE AJ, CHUN YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: The AJCC/UICC 8th edition updates[J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(5): 52. DOI: 10.21037/cco.2018.07.03.
- [7] MALAGUARNERA G, PALADINA I, GIORDANO M, et al. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Dis Markers*, 2013, 34(4): 219-228. DOI: 10.3233/DMA-130964.
- [8] MORO A, MEHTA R, SAHARA K, et al. The impact of preoperative CA19-9 and CEA on outcomes of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(8): 2888-2901. DOI: 10.1245/s10434-020-08350-8.
- [9] OHAEBULAM KC, KOETHE Y, FUNG A, et al. The multidisciplinary management of cholangiocarcinoma[J]. *Cancer*, 2023, 129(2): 184-214. DOI: 10.1002/cncr.34541.
- [10] LAPITZ A, AZKARGORTA M, MILKIEWICZ P, et al. Liquid biopsy-based protein biomarkers for risk prediction, early diagnosis, and prognostication of cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 93-108. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.027.
- [11] KIM DW, KIM SY, YOO C, et al. Update on biliary cancer imaging[J]. *Radiol Clin North Am*, 2022, 60(5): 825-842. DOI: 10.1016/j.rcl.2022.05.001.
- [12] FÁBREGA-FOSTER K, GHASABEH MA, PAWLIK TM, et al. Multimodality imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017, 6(2): 67-78. DOI: 10.21037/hbsn.2016.12.10.
- [13] Expert Committee of Expert Consensus on Pathological Diagnosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma (2022 version). Expert consensus on pathological diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 version) [J]. *Chin J Pathol*, 2022, 51(9): 819-827. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220517-00423. 《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)》编写专家委员会. 肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版) [J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(9): 819-827. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220517-00423.
- [14] SIA D, HOSHIDA Y, VILLANUEVA A, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(4): 829-840. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.001.
- [15] KOMUTA M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Tumour heterogeneity and its clinical relevance[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(3): 396-407. DOI: 10.3350/cmh.2021.0287.
- [16] DONG LQ, LU DY, CHEN R, et al. Proteogenomic characterization identifies clinically relevant subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(1): 70-87. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.12.006.
- [17] CHUN YS, JAVLE M. Systemic and adjuvant therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3): 1073274817729241. DOI: 10.1177/1073274817729241.
- [18] NIU YJ, ZHA Y, LI SJ, et al. Analysis on prognosis related factors of patients with cholangiocarcinoma after radical resection and establishment of survival prediction model[J]. *J Jilin Univ (Med Edit)*, 2022, 48(4): 979-987. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20220418. 牛英杰, 查勇, 李思嘉, 等. 胆管癌根治性切除术后患者预后相关因素分析和生存预测模型构建[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(4): 979-987. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20220418.
- [19] PRIMROSE JN, FOX RP, PALMER DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): A randomised, controlled, multicentre, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 663-673. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
- [20] Chinese Society of Liver Cancer Cholangiocarcinoma Cooperative Group. Chinese expert consensus on management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 edition) [J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(10): 1269-1301. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220829-00476. 中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组. 原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(10): 1269-1301. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220829-00476.
- [21] 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.
- [22] European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 181-208. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
- [23] BUETTNER S, van VUGT JL, IJZERMANS JN, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Current perspectives[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1131-1142. DOI: 10.2147/OTT.S93629.
- [24] BUETTNER S, KOERKAMP BG, EJAZ A, et al. The effect of preoperative chemotherapy treatment in surgically treated intrahepatic cholangiocarcinoma patients—a multi-institutional analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(3): 312-318. DOI: 10.1002/so.24524.
- [25] FANG TL, XIAO JY, ZHANG YR, et al. Combined with interventional therapy, immunotherapy can create a new outlook for tumor treatment[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(6): 2837-2860. DOI: 10.21037/qims-20-173.
- [26] MARTIN RCG 2nd, SIMO KA, HANSEN P, et al. Drug-eluting bead, irinotecan therapy of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (DELTIC) with concomitant systemic gemcitabine and cisplatin[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(9): 5462-5473. DOI: 10.1245/s10434-022-11932-3.
- [27] EDELINE J, TOUCHÉFEU 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.
- [28] 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.
- [29] MEI J, TANG YH, WEI W, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with PD-1 inhibitors plus lenvatinib versus PD-1 inhibitors plus lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 618206. DOI: 10.3389/fonc.2021.618206.
- [30] ZHANG QY, LIU XY, WEI SM, 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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, non-inferiority trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 788-795. DOI: 10.1093/annonc/mdz058.
- [34] SHROFF RT, JAVLE MM, XIAO LC, 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.
- [35] 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.
- [36] LAMARCA A, PALMER DH, WASAN HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): A phase 3, open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 690-701. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
- [37] VOGEL A, SEGATTO O, STENZINGER A, et al. FGFR2 inhibition in cholangiocarcinoma[J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 293-306. DOI: 10.1146/annurev-med-042921-024707.
- [38] ABOU-ALFA G, SAHAI V, HOLLEBECQUE A, et al. Pemigatinib for previously treated locally advanced/metastatic cholangiocarcinoma (CCA): Update of FIGHT-202[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 4086. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.4086.
- [39] SHI GM, HUANG XY, WEN TF, et al. Pemigatinib in Chinese patients with advanced/metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma including FGFR2 fusion or rearrangement: Updated data from an open-label, single-arm, multicenter phase II study (CIBI375A201 study)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): e16183. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e16183.
- [40] RIZZO A, RICCI AD, BRANDI G. IDH inhibitors in advanced cholangiocarcinoma: Another arrow in the quiver?[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 27: 100356. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100356.
- [41] ABOU-ALFA GK, MACARULLA T, JAVLE MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 796-807. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
- [42] DU JJ, LV X, ZHANG ZY, et al. Revisiting targeted therapy and immunotherapy for advanced cholangiocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1142690. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1142690.
- [43] DOEBELE RC, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 271-282. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- [44] DRILON A, LAETSCH TW, KUMMAR S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 731-739. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.
- [45] VALLE JW, LAMARCA A, GOYAL L, et al. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 943-962. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245.
- [46] OHBA A, MORIZANE C, UENO M, et al. Multicenter phase II trial of trastuzumab deruxtecan for HER2-positive unresectable or recurrent biliary tract cancer: HERB trial[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(19): 2351-2360. DOI: 10.2217/fon-2022-0214.
- [47] ZUO S, CHEN Q, ZOU WL. Current status and prospect of immunotherapy for cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(7): 873-879. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220506-00254. 左右, 陈乾, 邹卫龙. 胆管癌免疫治疗的现状与展望[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(7): 873-879. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220506-00254.
- [48] BERI N. Immune checkpoint inhibitors in cholangiocarcinoma[J]. *Immunotherapy*, 2023, 15(7): 541-551. DOI: 10.2217/imt-2022-0288.
- [49] MARABELLE A, LE DT, ASCIERTO PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105.
- [50] BENSON AB, D' ANGELICA MI, ABBOTT DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021. NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(5): 541-565. DOI: 10.6004/jccn.2021.0022.
- [51] OVERMAN MJ, LONARDI S, WONG KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 773-779. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
- [52] HODI FS, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1480-1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
- [53] IOKA T, UENO M, OH DY, et al. Evaluation of safety and tolerability of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with biliary tract cancer (BTC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4_suppl): 387. DOI: 10.1200/jco.2019.37.4_suppl.387.
- [54] VILLANUEVA L, LWIN Z, CHUNG HC, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated biliary tract cancers in the multicohort phase II LEAP-005 study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3_suppl): 321. DOI: 10.1200/jco.2021.39.3_suppl.321.
- [55] BURRIS HA 3rd, OKUSAKA T, VOGEL A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): Patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(5): 626-635. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00082-2.
- [56] 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.
- [57] JIAN Z, FAN J, SHI GM, et al. Gemox chemotherapy in combination with anti-PD1 antibody toripalimab and lenvatinib as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A phase 2 clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 4094. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4094.
- [58] WANG K, LIU ZH, YU HM, et al. Efficacy and safety of a triple combination of atezolizumab, bevacizumab plus GEMOX for advanced biliary tract cancer: A multicenter, single-arm, retrospective study [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2023, 16: 17562848231160630. DOI: 10.1177/17562848231160630.
- [59] SHIRAHAMA T, MUROYA D, MATSUEDA S, et al. A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine with low dose cyclophosphamide in biliary tract cancer[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(5): 838-845. DOI: 10.1111/cas.13193.
- [60] GOLDSTEIN D, LEMECH C, VALLE J. New molecular and immunotherapeutic approaches in biliary cancer[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(Suppl 1): e000152. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000152.
- [61] FENG KC, LIU Y, GUO YL, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor modified T cells in treating HER2-positive advanced biliary tract cancers and pancreatic cancers[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(10): 838-847. DOI: 10.1007/s13238-017-0440-4.
- [62] TRAN E, TURCOTTE S, GROS A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4⁺ T cells in a patient with epithelial cancer[J]. *Science*, 2014, 344(6184): 641-645. DOI: 10.1126/science.1251102.

收稿日期: 2023-10-20; 录用日期: 2023-12-05

本文编辑: 葛俊

引证本文: HU D, HUANG JT, ZHONG BY, et al. Advances in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(7): 1470-1476.
胡笛, 黄金涛, 钟斌演, 等. 肝内胆管癌的诊疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7): 1470-1476.