肝内胆管癌的分子机制与诊疗前沿进展

杨真诚，陈雪健，胡子豪，徐力善，郑宏群*

哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤外科肝胆外科　黑龙江哈尔滨

【摘要】近年来，肝内胆管癌（iCCA）发病率在全球范围内逐年上升，推动因素也从以前的肝吸虫感染及病毒性肝炎转为代谢综合征和非酒精性脂肪性肝病等。而且这种癌症很少通过肝硬化而发展成为恶性肿瘤，这改变了我们对它生物学行为以及发生发展过程的认识。以往的观点是，长期慢性炎症会导致一系列遗传学或表观遗传学变化进而引起恶性肿瘤发生；然而 iCCA 具有高度异质性，可区分为小胆管型及大导管型两类。小胆管型主要见于 FGFR2 融合或 IDH1/2 突变，而大导管型则以 KRAS、TP53 突变及 CDKN2A/B 缺失为主。这些不同分子表型为精准治疗指明方向。另外，在组织学上 iCCA 一个显著特点是富含大量活化癌相关成纤维细胞形成的致密间质，造成一种“免疫排除”型微环境，使得药物难以穿透且缺乏有效的效应性 T 细胞浸润。尽管手术切除目前仍是最有效的治疗方法，但术后五年复发率仍较高（约 50%-70%）。而胆道癌辅助化疗III期试验（BILCAP）和日本临床肿瘤研究组 1202 试验（JCOG1202/ASCOT）两项研究均证实了卡培他滨或者 S-1 作为术后辅助化疗的有效性，BILCAP 研究显示卡培他滨辅助化疗使符合方案集患者中位 OS 延长至 53 个月（对照组 36 个月，HR=0.75）；JCOG1202 研究证实 S-1 可使 3 年生存率提高至 77.1%（对照组 67.6%，HR=0.69）。对于可以手术切除患者，樊嘉院士等人开展了一项 ZSAB-neoGOLP III 期临床试验结果显示，新辅助 GOLP 治疗能够显著改善高风险患者的无病生存期，较直接手术显著延长中位无事件生存期（18.0 vs. 8.7 个月，HR=0.43）并使 R0 切除率达到 95%以上。而在晚期一线治疗中，TOPAZ-1 以及 KEYNOTE-966 两项大型 III 期临床试验均已明确表明抗 PD-L1 抗体联合化疗是有效方案。此外，在某些特定分子亚型例如 FGFR2 融合或 IDH1 突变情况下，Pemigatinib、Futibatinib 等靶向药物以及 Ivosidenib 等新型抑制剂都显示出巨大潜力。对于不能切除或局限于肝脏病灶者，经动脉化疗栓塞术（TACE）、钇-90 选择性内放射治疗（Y90-SIRT）以及肝动脉灌注化疗（HAIC）等局部区域治疗方法都可以起到一定作用并且可以与全身治疗结合使用。最后，液体活检尤其是 ctDNA 由于其简便快捷、灵敏度高以及可连续进行监测等优势而在疾病早期发现、复发预警以及耐药机制研究等方面远远优于传统组织活检方法。

【关键词】肝内胆管癌；精准靶向治疗；肿瘤微环境；免疫治疗；液体活检

【收稿日期】2026 年 8 月 5 日　　【出刊日期】2026 年 9 月 3 日　　【DOI】10.12208/j.ijcr.20260430

Molecular mechanisms and frontier advances in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

*Zhencheng Yang, Xuejian Chen, Zihao Hu, Lishan Xu, Hongqun Zheng**

Department of Oncology and Hepatobiliary Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang

【**Abstract**】The rate of intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) has increased over the last several decades in most parts of the world and the underlying cause has shifted as well as liver fluke infections and viral hepatitis to metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. These people may acquire cancer at once without going through cirrhosis, altering the way we perceive the course of the illness. The pathogenesis of iCCA is characterized by an evolutionarily based model of chronic inflammation-genetic and epigenetic changes-malignancy. Cell origin is responsible for a fundamental difference between the two types of cell origin; both have different molecular mutation spectra, stromal reactions, and biological behaviors: the small-duct type has its etiology largely determined by FGFR2 fusions and IDH1/2 mutations,

*通讯作者：郑宏群

whereas the large-duct type is defined by mutations in the KRAS and TP53 genes and the loss of CDKN2A/B. This molecular plan is the foundation of precision treatment. The hallmark of iCCA in histopathology is the presence of a very dense stroma formed by large numbers of cancer-related fibroblasts that generate an immune-excluded microenvironment that does not allow drugs to penetrate or CD8+ T cells to infiltrate. In connection to treatment, R0 resection is the only potentially curative choice, however, the 5-year postoperative recurrence is 50%-70%. Biliary Cancer Adjuvant Chemotherapy Phase III (BILCAP) and Japan Clinical Oncology Group 1202/Adjuvant S-1 for Biliary Tract Cancer (JCOG1202/ASCOT) trials have demonstrated capecitabine and S-1 as standards of adjuvant chemotherapy. The BILCAP trial demonstrated that capecitabine adjuvant chemotherapy extended median overall survival in the per-protocol population (53.0 vs. 36.0 months; HR=0.75), and the JCOG1202/ASCOT trial confirmed that S-1 improved 3-year survival (77.1% vs. 67.6%; HR=0.69).The most recent perioperative advance has been made by the ZSAB-neoGOLP Phase III trial conducted by Fan Jia and Zhou Jian: the Phase III ZSAB-neoGOLP trial showed that neoadjuvant GOLP significantly improved event-free survival in high-risk patients compared with upfront surgery (median 18.0 vs. 8.7 months; HR=0.43)and the rate of R0 resection was 95%. Durvalumab or pembrolizumab with gemcitabine-cisplatin has become the standard of care in the first-line setting of advanced disease with the TOPAZ-1 and KEYNOTE-966 Phase III studies solidifying this combination. In later lines, survival outcomes of patients with particular molecular subtypes have been significantly improved by agents targeting FGFR2 fusions (pemigatinib, futibatinib), and the IDH1 inhibitor ivosidenib. When it is unresectable but limited to the liver, locoregional treatments [transarterial chemoembolization (TACE), yttrium-90 selective internal radiation therapy (Y90-SIRT), and hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC)] are effective in controlling the disease, and their synergistic benefit with systemic therapy is now better recognized. Throughout the whole course of the disease, liquid biopsy, particularly ctDNA, is showing a potential that cannot be replaced by tissue biopsy, as it overcomes the problems with sampling, gives an early warning of recurrence, and allows monitoring of resistance mutations in real time.

【Keywords】Intrahepatic cholangiocarcinoma; Precision targeted therapy; Tumor microenvironment; Immunotherapy; Liquid biopsy

1 iCCA 的流行病学驱动因素与发病机制

1.1 全球流行病学趋势

近几十年来，全球原发性肝癌疾病负担不断加重。肝细胞癌（Hepatocellular cancer, HCC）和肝内胆管癌（Intrahepatic Cholangiocarcinoma, iCCA）是两种最常见原发性肝癌组织学类型。然而，iCCA 发生率在全世界大多数地区都在增加，尤其是在西方国家中增长最快。这主要由于传统风险因素的变化所导致：随着乙型肝炎病毒（HBV）疫苗接种以及抗病毒治疗的应用，在一些国家HCC的发生率已经达到稳定甚至有降低的趋势；而另一方面，代谢综合征及非酒精性脂肪性肝病/非酒精性脂肪性肝炎（NAFLD/NASH）的流行，则是促使 iCCA 发生率不断升高的重要因素[1,2]。

1.2 危险因素的谱系演变

1.2.1 已明确的危险因素：

（1）肝吸虫感染：泰国肝吸虫（Opisthorchis viverrini）和华支睾吸虫（Clonorchis sinensis）感染是东南亚（尤其是泰国东北部、老挝）及东亚部分地区 iCCA 高发的最主要驱动因素，已被国际癌症研究机构（IARC）列为 1 类致癌物[3]。中国华南及东北地区历史上为肝吸虫流行区，其 iCCA 发病率显著高于其他区域[4]。肝吸虫通过机械损伤胆管上皮、成虫代谢产物的化学致癌作用以及持续慢性炎症微环境驱动癌变[5]。

（2）原发性硬化性胆管炎（PSC）：PSC 患者终生 iCCA 累积发病率约为 10-15%，iCCA 是 PSC 最严重的并发症之一。值得注意的是，PSC 相关 iCCA 多表现为大胆管型，其分子特征有别于小胆管型 iCCA[6]。

（3）肝内胆管结石：肝内胆管结石是东亚人群特有的 iCCA 危险因素，其致癌机制与长期胆汁淤积、反复细菌感染和慢性增生性胆管炎引发的“炎症-异型增生-癌变”多阶段进展密切相关[7]。

（4）其他已明确因素：胆管囊肿（Caroli 病、胆总管囊肿）随年龄递增癌变风险增高；HBV 和 HCV 慢性感染已被多项大型队列研究证实与 iCCA 显著相关（OR≈1.5-3.0），其机制可能为病毒介导的肝脏炎症微环境重塑而非直接整合致癌[8]。

1.2.2 新兴危险因素：代谢综合征与 NAFLD/NASH

而在一些西方国家以及部分东亚发达国家和地区，代谢综合征已成为导致 iCCA 高发的主要原因，在所有类型的胆管癌中，代谢综合征是引起 iCCA 最为突出的因素。一项系统综述及 meta 分析表明，代谢综合征增加 iCCA 的风险约 1.5 到 2.0 倍[9]；而且非酒精性脂肪性肝病/非酒精性脂肪性肝炎（NAFLD/NASH）患者发生 iCCA 的风险也并不依赖于是否患有肝硬化。代谢综合征相关的 iCCA 的一个特点是，一部分患者可以不经过肝硬化的过程而发展为癌症，这与胰岛素抵抗、脂毒性、氧化应激以及慢性低级别炎症有关，“非硬化-肝癌”的途径正在改变人们对肝脏肿瘤筛查的认识[10]。

1.3 发病机制：从慢性炎症到表观遗传驱动

iCCA 的发生是多基因突变累积、多阶段演进的复杂过程，可概括为“慢性炎症→胆管上皮损伤→遗传/表观遗传改变累积→恶性转化”的多阶段发病模型。

1.3.1 核心信号通路

（1）IL-6/STAT3 促增殖通路：慢性炎症微环境中的 IL-6 可持续激活 STAT3 信号，促进胆管细胞增殖并抑制细胞凋亡，是连接炎症与癌变的核心环节[11]。

（2）Wnt/β-catenin 通路异常激活：尤其在肝吸虫相关 iCCA 中，Wnt 通路配体过表达和抑制因子（如 SFRP 家族）启动子高甲基化导致 β-catenin 核转位增强，驱动肿瘤干细胞特性和上皮间质转化（EMT）[12]。

（3）Notch 信号与细胞可塑性：Notch 通路调控胆管细胞分化方向和胆管反应，其异常激活与肝细胞向胆管细胞表型的转分化密切相关[13]。

1.3.2 细胞源理解发病机制

小胆管型 iCCA 可能起源于经 Notch 通路与 Hippo 通路介导的肝细胞转分化，或是肝脏干/祖细胞胆管向分化异常；大胆管型 iCCA 则起源于大胆管上皮或胆管周围腺体。细胞起源的差异，从根本上决定了两型 iCCA 在分子突变谱、基质丰度以及生物学行为上的不同[13]。

1.3.3 表观遗传驱动：IDH1 突变

IDH1/2 突变是 iCCA 最具代表性的表观遗传驱动事件，在突变之后会产生大量致癌代谢产物 R-2-羟基戊二酸（2-HG），能够与 TET 家族 DNA 去甲基化酶以及组蛋白去甲基化酶结合竞争性抑制它们的功能，从而造成整个基因组范围内的 CpG 岛高甲基化和组蛋白修饰改变，进而引起细胞分化受阻以及恶性转化。带有 IDH1 突变的 iCCA 是一种典型的“表观遗传驱动肿瘤”，这也决定了这类肿瘤的治疗方法不同于传统的“基因突变驱动”的癌症：IDH1 抑制剂的主要功效是“恢复分化能力”，而非发挥直接细胞毒作用[14]。

2 iCCA 的分子蓝图与大小胆管型分类体系

2.1 大小胆管型分类

根据其组织学特点，iCCA 一般分为大胆管型和小胆管型两类：大胆管型肝内胆管癌（Large-duct type intrahepatic cholangiocarcinoma, LD-iCCA）以管状或乳头状为主，细胞角蛋白 CK7、CK19 阳性，常常伴有明显的管周纤维化；小胆管型肝内胆管癌（Small-duct type intrahepatic cholangiocarcinoma, SD-iCCA）主要为小管状或者梁索状，可以同时表达肝细胞相关标记物（例如 HepPar-1），并且有非常丰富的纤维结缔组织。此种分类方式已经使用十多年，在最新的 2025 年中国临床肿瘤学会（CSCO）胆道恶性肿瘤诊疗指南以及 2025 年美国国家综合癌症网络（NCCN）指南（v2.2025）中都已经被推荐用于进行分子检测之前的初步病理分层框架[15]。

2.2 小胆管型 iCCA 的分子特征

SD-iCCA 具有独特的可靶向分子改变，精准靶向机会更多：

2.2.1 FGFR2 融合：发生率为 11%-45%，是 SD-iCCA 最常见的可以被靶向的驱动因素。当 FGFR2 发生基因重组之后会产生不同类型的融合变异体，常见的融合伴侣有 BICC1、TACC3、AHCYL1 等；所形成的融合蛋白拥有完整的激酶结构域，在不需要配体的情况下一直处于激活状态并使下游 MAPK/PI3K 信号通路持续活化。FGFR2 融合检测首选基于 NGS 杂交捕获的 RNA-seq 技术，因为相比于 DNA-seq 此方法对于内含子处断裂点检测效果更佳并且能够准确识别出所有融合伴侣[16]。

2.2.2 IDH1/2 突变：发生率约 15-25%，其中 IDH1 R132C/L/G 和 IDH2 R172K 是最常见的热点突变，而以 IDH1 R132C 最为普遍。IDH1 突变癌蛋白获得一种新的酶活性，可以将 α-酮戊二酸（α-KG）转变为一种致癌物 2-HG，这种物质又会抑制依赖于 α-KG 的双加氧酶（TET2、KDM4/5/6 家族成员），从而改变整个表观遗传学，造成 DNA 以及组蛋白过量甲基化，进而阻止细胞成熟，增加肿瘤干细胞的比例。IDH1 突变频率在 iCCA 中比其他所有的实体瘤都要高，因此使其成为 iCCA 精准治疗的标志性靶点[17]。

2.2.3 染色质重塑基因突变：包括属于 SWI/SNF 复合体的 ARID1A 和 PBRM1 失活突变，以及属于

PRC1.6/HCF-1 复合体的 BAP1 失活突变。而 BAP1 缺失与 SD-iCCA 密切相关，并且经常伴随着 IDH1/2 突变以及 FGFR2 融合的发生，提示这些驱动事件定义了独立的分子亚类[18]。

2.3 大胆管型 iCCA 的分子特征

LD-iCCA 在分子谱上更接近肝外胆管癌，基因组特征以高频的体细胞突变和拷贝数变异为主，而非基因融合：

2.3.1 KRAS 通路激活：发生率约 15%-30%，显著高于小胆管型。最常见的突变位点为 G12D 和 G12V。KRAS 突变不仅驱动肿瘤生长，还与粘液分泌型组织学表型密切相关[19]。

2.3.2 关键抑癌基因失活：TP53（25%-40%）：导致细胞周期检查点失效以及基因组不稳定性的增加。SMAD4（10-15%）：TGF-β 信号传导异常是 LD-iCCA 的特点之一，预示着更高的侵袭性以及上皮-间质转化（EMT）。CDKN2A/B 纯合缺失：这是 LD-iCCA 不同于 SD-iCCA 的另一个特点，在此情况下 RB1 信号被激活并且往往意味着对于常规化疗的耐药性和更差的预后[20]。

2.3.3 ERBB2（HER2）扩增或突变：在大胆管型 iCCA 中偶见（<5%），虽然频率低于胆囊癌（10-15%），但一旦检出即为重要可靶向靶点。该亚型总体突变频率较高，但可靶向驱动突变相对较少，预后更差[21]。

2.4 分子检测的临床实践规范

根据胆道恶性肿瘤精准检测与分子诊断专家共识以及 NCCN 指南，所有晚期 iCCA 患者应予肿瘤组织（或 ctDNA）进行多基因 NGS 检测[1,22]，包括：

必检/最低检测要求（CSCO 强烈推荐+NCCN 最低检测要求）：FGFR2（融合/重排；RNA-seq 优先）、IDH1/2（突变）、MSI/dMMR 状态、HER2（ERBB2 扩增/突变）、BRAF V600E 突变。

强推荐（CSCO 强烈推荐）：NTRK1/2/3 融合、RET 融合。

可扩展检测：KRAS G12C（LD-iCCA 优先）、BRCA1/2 及 DDR 通路基因（尤其有家族史者）、TMB。

组织样本不足或不适用于 NGS 检测时（约占晚期 iCCA 患者的 20-30%），ctDNA 液体活检可作为替代或补充策略。

3 iCCA 的独有微环境特征

3.1 iCCA 病理组织学的标志性特征

在所有肝脏原发恶性肿瘤中，iCCA 是基质丰度最高的类型，促结缔组织增生是其最具特征性的病理改变。这一特征由大量活化的癌相关成纤维细胞（Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs）主导，产生致密的细胞外基质（富含 I 型胶原、透明质酸和纤连蛋白），形成环绕癌巢的物理屏障[23]。高基质含量在物理上阻碍药物渗透和 T 细胞浸润，在生物学上分泌大量免疫抑制因子，塑造“药物难及、免疫排斥”的恶劣微环境[24]。

3.2 CAFs 的主导地位与功能异质性

3.2.1 CAFs 的来源多样性：iCCA 中 CAFs 主要来源于肝星状细胞活化（HSC-to-myCAF 转分化）和门脉区成纤维细胞招募，间皮细胞间质转化也被认为是最新鉴定的来源途径。这种多起源性决定了 CAFs 亚群的表型和功能多样性[25,26]。

3.2.2 单细胞测序鉴定 CAFs 功能亚群：根据单细胞转录组分析[24]，iCCA-CAFs 可分为至少三种类型：myCAF（肌成纤维型，具有高水平 ACTA2 和 COL1A1，主要负责基质产生以及收缩力）、iCAF（炎症型，分泌 IL-6、CXCL12 等促进炎症以及肿瘤干细胞维持生长因子，保持炎症微环境和肿瘤干细胞特性）、apCAF（抗原提呈型，含有高水平 MHC-II，是否发挥抗原提呈作用有待进一步探究）。以往报道中 COL1A1 表达是 myCAF 特征之一，然而 Affò 等[25]在 2021 年的一项研究中表明，虽然来自 CAFs 的 I 型胶原对基质硬度有影响，但是透明质酸才是促进 iCCA 生长关键 ECM 成分。高水平 CAF 与较差预后以及更高复发率显著相关。但是不同亚群之间比例如何具体影响免疫状态（如 iCAF 与 myCAF 的比例或者 apCAF 比例）与疾病进展的关系，目前仍在持续研究中。

3.2.3 CAFs 的促肿瘤分子机制：CAFs 通过释放 HGF、TGF-β、PDGF 等物质使肿瘤细胞发生 HGF/MET、TGF-β/Smad 及 PI3K/Akt 通路活化，从而促进肿瘤生长、EMT 和耐药。而其中尤为突出的一点就是，CAFs 产生的 TGF-β 一方面可直接促使肿瘤侵袭，另一方面也可通过使 CD4+T 细胞向 Treg 分化以及抑制 CD8+T 细胞活性而形成免疫抑制微环境[27]。

3.3 免疫微环境

3.3.1 免疫细胞浸润模式：iCCA 具有典型的“免疫排斥型”表型——CD8+T 细胞并不均匀浸润到肿瘤巢中，在基底膜周围形成一个“肿瘤-基质界面屏障”，肿瘤实质中几乎没有 T 细胞浸润，而少数浸润的 T 细胞也多是功能耗竭型（高表达 PD-1、TIM-3、LAG-3）[28]。

3.3.2 免疫抑制细胞富集：IDH1 突变所导致的 D-2-HG 能够直接改变巨噬细胞表型（促进 M2 极化）同时抑制 CD8+ T 细胞活化以及 IFN-γ 分泌；而 FGFR2

融合诱导的MAPK信号活化则会进一步提高PD-L1水平（但单用ICIs并不能有效治疗FGFR2融合iCCA）。这说明 iCCA 中的免疫逃逸并不是一个简单的途径出现问题，而是很多方面共同作用的结果，单一 ICIs 无法解决所有问题[29,30]。

3.3.3 分子层面的免疫逃逸机制：IDH1 突变产生的 D-2-HG 被证实可直接重编程巨噬细胞表型（促 M2 极化）并抑制 CD8+T 细胞活化和 IFN-γ 产生；FGFR2 融合激活 MAPK 通路后通过转录上调 PD-L1 表达（但 ICI 单药对 FGFR2 融合 iCCA 疗效仍有限）。这些机制揭示：iCCA 的免疫逃逸并非单一通路异常，而是多层级协同抑制的结果，单一 ICI 作用难以全面逆转[29,31,32]。

3.4 微环境作为治疗靶点的转化潜力

iCCA 的微环境特性使其成为探索“基质靶向治疗”的理想模型。目前的转化研究方向主要包括以下几类：TGF-β 抑制剂联合免疫检查点抑制剂（ICI），作用为解除 TGF-β 对 T 细胞的抑制作用，并减少癌症相关成纤维细胞（CAFs）的活化；FAK 抑制剂靶向基质重塑，可减弱 CAFs 的收缩能力，减少基质沉积，阻碍肿瘤的侵袭、转移和血管生成；CSF-1R 抑制剂可对肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）进行重编程，促进其从 M2 型向 M1 型极化，逆转肿瘤的免疫抑制微环境；此外还有抗血管生成药物（如贝伐珠单抗、仑伐替尼），可促进肿瘤血管正常化，增强免疫应答，改善 T 细胞的肿瘤浸润情况。另一方面，TACE、Y90 放射性栓塞等局部治疗可通过物理方式破坏促结缔组织增生性基质屏障，诱导免疫原性细胞死亡并释放新抗原，引发 CD8+T 细胞免疫应答，这为其与 ICI 联合用药提供了机制基础。

4 iCCA 的外科治疗与局部区域治疗

4.1 根治性切除：仍是唯一治愈希望

对于可切除 iCCA 而言，病理切缘阴性的根治性 R0 切除仍是目前唯一可能实现长期生存乃至治愈的治疗手段。但是，即便达到了 R0 切除，术后 5 年总体生存率仅 25%-40%，而且 5 年内复发率高达 50%-70%，并且最常见的复发位置是肝内复发，说明单靠手术已经无法取得更好的肿瘤学效果，高复发率促使人们对围手术期系统治疗不断探索[33]。

4.1.1 术前精准评估的三要素：肿瘤可切除性（R0 切除的解剖可行性）、肝功能储备评估（ICG-R15 试验、Child-Pugh 分级等），以及对肿瘤负荷和生物学行为的精确判断（数目、分布、淋巴结转移状况、血管侵犯的多模态影像研判）[33]。

4.1.2 淋巴结清扫的共识与争议：第 8 版 AJCC 分期系统建议对 iCCA 行至少 6 枚淋巴结的清扫以准确分期，对于淋巴结阳性（N+）的患者 5 年生存率低于 15%。目前对 T1a 期（单发、≤5cm）小 iCCA 是否必须常规行淋巴结清扫仍存争议，部分回顾性研究数据表明，选择性淋巴结清扫策略对早期无高危因素者可能不增加复发风险，但仍缺乏高级别循证证据的支持[33]。

4.1.3 切除宽度的争议：《肝内胆管癌外科治疗中国专家共识（2020 版）》[33]建议根治性 ICC 切除术的切缘宽度≥10 mm，但对于紧邻大胆管或血管的肿瘤，在 R0 前提下切缘宽度放宽并不显著增加局部复发。

4.2 化疗方案的确立与演进

4.2.1 BILCAP 研究奠定辅助化疗标准：BILCAP 研究[34]是此领域首个获得阳性信号的 III 期试验，尽管在意向治疗人群中未能达到主要终点——卡培他滨组与观察组中位总生存期（OS）分别为 51.1 个月与 36.4 个月（校正 HR=0.81，95%CI 0.63-1.04，P=0.097）——但在预先设定的符合方案集分析中，卡培他滨组中位 OS 延长至 53 个月，而观察组为 36 个月（校正 HR=0.75，95%CI 0.58-0.97，P=0.028），敏感性分析进一步支持了这一方向（校正 HR=0.71，95%CI 0.55-0.92，P=0.010）。基于上述证据，NCCN v2.2025 将卡培他滨（1250 mg/m²，每日两次，第 1-14 天，每 21 天重复，共 8 周期）确立为 BTC 术后辅助治疗的标准方案[1]。

JCOG1202 研究提供亚洲替代方案：而在亚洲人群中，JCOG1202/ASCOT III 期临床研究是支持 S-1 辅助化疗的重要证据。该研究显示，与观察组比，S-1 辅助化疗使已切除 BTC 患者 3 年生存率提高（77.1% vs. 67.6%，校正后 HR＝0.69，95%CI 0.51-0.94，P＝0.008），进一步分析发现女性、淋巴结阳性以及 III-IVA 期患者从中获益更多[35]。

PRODIGE-12 研究阴性结果的启示：与 5-FU 单药方案取得阳性结果相反，PRODIGE-12/ACCORD-18 研究用明确阴性结果排除了 GEMOX 联用方案作为辅助治疗的选择。这项纳入 196 例患者的法国多中心 III 期研究试验[36]结果显示，术后辅助治疗方案 GEMOX（吉西他滨+奥沙利铂，12 周期）相比于仅进行随访患者，中位无进展生存期无统计学意义延长（30.4 vs. 18.5 个月，HR=0.88，95%CI 0.62-1.25，P=0.48），中位总生存期也无统计学意义延长（75.8 vs. 50.8 个月，HR=1.08，95%CI 0.70-1.66，P=0.74）。

4.3 新辅助治疗与转化治疗的探索

4.3.1 新辅助治疗：iCCA 新辅助治疗领域长期缺乏高级别随机对照证据。2026 年 3 月樊嘉/周俭团队在

NEJM 发表的 ZSAB-neoGOLP III 期试验[37]改写这一局面——在高危可切除 iCCA 患者中，新辅助 GOLP 方案（GEMOX+仑伐替尼+特瑞普利单抗）较直接手术显著延长中位无事件生存期（18.0 vs. 8.7 个月，HR=0.43，P<0.001），R0 切除率也由直接手术组的 70%-80%提高到 95%。在该研究之前，仅有的前瞻性数据来自 NEO-GAP II 期单臂试验[38]，该研究的研究对象为 30 例高危可切除 iCCA 患者，接受术前 4 周期 GAP 方案（吉西他滨+顺铂+白蛋白紫杉醇），主要终点治疗完成率为 77%，PR 率 23%，疾病控制率 90%，但该研究并未报告病理学完全缓解率数据。

4.3.2 转化治疗：对于临界可切除或潜在可切除的 iCCA，靶向和免疫药物的出现为转化治疗注入了新动力。2025 年发布的《胆道恶性肿瘤转化治疗专家共识》[39]总结该领域热点问题，转化治疗能增加晚期 BTC 手术切除率及生存期，但是总体转化率较低，尚无统一治疗策略。对于具有 FGFR2 融合或者 IDH1 突变局部晚期 iCCA 患者，在新辅助靶向治疗后肿瘤显著缩小并且获得 R0 切除病例以及小样本量研究越来越多。免疫检查点抑制剂联合化疗转化切除率为 20%-30%，而 ORR 达到 40%-50%，给这个领域带来新的曙光，但是关于转化治疗的最佳方法、持续时间以及手术时机仍需进一步探索。

4.4 肝移植：从禁忌到高选择性适应证的范式转变

iCCA 一度被认为是肝移植的禁忌证，因为早期全球的经验显示移植后 5 年生存率低于 30%，绝大多数病人死于术后短期内肿瘤复发。然而这个观点在最近十几年发生了巨大的变化。梅奥诊所最早提出的先进行新辅助放化疗再进行肝移植的方法（虽然最初是用于肝门部胆管癌），但对 iCCA 肝移植的选择提出了原则性的指导思想：小肿瘤负荷（单个≤2 cm）、新辅助治疗后影像学稳定≥6 个月以及无血管侵犯。初步报道表明，满足这些条件的 iCCA 病人进行肝移植后 5 年总生存率可以达到 65%-73%，其疗效也足以与 HCC 的标准肝移植相媲美[40]。需要强调的是，这一生存数据仅适用于经过以上要求严格筛选的患者，此类患者仅占全部 iCCA 的极小比例（约<5%）；对于未经筛选的 iCCA 患者，肝移植后 5 年生存率仍低于 30%。供体短缺和严格的入组标准之间的矛盾已经成为目前面临的主要问题。如何在放宽适应证的同时保证肿瘤学效果，并且不断优化供者和受者的配对方式仍然是迫切解决的难题。

4.5 不可切除 iCCA 的局部区域治疗

对于不可切除但肝脏局限的 iCCA，局部区域治疗具有不可替代的临床地位。

4.5.1 经动脉化疗栓塞（TACE）：传统碘油 TACE（c-TACE）与载药微球 TACE（DEB-TACE）均被应用于不可切除 iCCA[41]。在生存获益方面，回顾性[42]数据显示 TACE 治疗不可切除 iCCA 的中位总生存期（OS）介于 12.0 至 25.2 个月之间，若在全身治疗基础上联合 TACE，中位 OS 可进一步延长至 26.2 个月，较单独全身化疗延长约 13.1 个月。

4.5.2 Y90 选择性内放射治疗（SIRT）：2025 年一项单中心 72 例回顾性研究报告[43]，不可切除 iCCA 接受 Y90-TARE（经动脉放射栓塞）治疗后中位 OS 为 17 个月，靶病灶客观反应率为 40.3%，总体客观反应率为 36.1%；多因素分析表明较低的肿瘤体积、TARE 作为一线治疗以及选择性输注是 OS 改善的独立预测因子。但 SIRT 技术的可及性受到多学科协作要求与配套核医学设施的高度限制。

4.5.3 肝动脉灌注化疗（HAIC）：2025 年发表于 Frontiers in Immunology 的荟萃分析[44]纳入 10 项研究共 1493 例患者，证实 HAIC 较系统化疗在总生存期（HR=0.51，P<0.001）和无进展生存期（HR=0.58，P<0.001）方面均有显著改善；在联合治疗层面，HAIC+仑伐替尼+PD-1 抑制剂三联方案较系统化疗显著改善了 OS（16.91 vs 11.06 个月，P=0.011）、PFS（11.17 vs 5.55 个月，P=0.004）以及 ORR（56.7% vs 23.3%，P=0.008），且不良事件可控。上述数据为 HAIC 作为不可切除 iCCA 的重要治疗选项提供了高级别循证依据。

4.5.4 立体定向体部放疗（SBRT）：对于≤5cm、数量≤3 个的病灶，局部控制率>80%，可作手术替代或桥接治疗。2025 年发表于 PeerJ 的荟萃分析[45]纳入 13 项研究共 366 例 CCA 患者，报告 SBRT 治疗后中位 OS 为 13.4 个月，1 年 DCR 为 84.7%，2 年 DCR 为 70.5%，≥3 级急性毒性仅 6.4%，证实 SBRT 是不可切除胆管癌安全有效的治疗选项。

4.5.5 局部消融（射频/微波）：NCCN（v2.2025）推荐对<3cm、可行完全消融且边缘≥1cm 的 iCCA 行消融治疗。微波消融因具有更大的消融区、更快的升温速度和更低的热沉效应，在>3 cm 或血管周围病灶中较 RFA 更具优势[1,46]。

4.5.6 局部联合系统治疗的前沿趋势：TACE/Y90 联合系统治疗（靶向或免疫）是 iCCA 当前最前沿的研究方向之一。其理论基础在于，局部治疗通过物理破坏

促结缔组织增生基质并诱导免疫原性细胞死亡以释放肿瘤抗原，理论上可与免疫检查点抑制剂（ICI）产生协同增效。一项 2025 年多中心回顾性研究[47]显示，局部区域疗法（RT/HAIC/TACE）联合化疗（GEMOX）、ICI 及仑伐替尼的四联方案，中位 PFS 达 10.2 个月、中位 OS 达 20.2 个月、ORR 高达 61.7%。

5 iCCA 驱动基因指导的精准靶向治疗

5.1 从化疗基石到精准靶向的跨越

2009 年 ABC-02 研究[48]确立 GC（吉西他滨+顺铂）为晚期胆道肿瘤一线标准方案，中位 OS 11.7 个月。此后十余年，二线治疗长期处于“无标准”状态。iCCA 驱动基因的发现改变了这一困局——FGFR2 融合和 IDH1 突变成为首批获批靶向药物的精准靶点。“检测先行”原则至关重要：所有 iCCA 患者应在确诊后尽早完成 NGS 检测，避免一线进展后才等待检测结果而延误靶向治疗时机。

5.2 FGFR2 靶向治疗

检测先行，RNA-seq 优先：FISH 为 FGFR2 融合检测的金标准方法，但 NGS（尤其基于 RNA 的靶向测序）因鉴定融合伴侣和分析断裂点区域更精准，已被 2025 年 CSCO 共识推荐为优先检测策略。

获批药物关键疗效数据：

Pemigatinib（佩米替尼）（FIGHT-202 研究）[49]：中位随访 45.4 个月最终分析结果——ORR 37%（95%CI 27.9%-46.9%，含 3 例 CR 和 37 例 PR），中位 DOR 9.1 个月，中位 PFS 7.0 个月，中位 OS 17.5 个月。为 FDA 首个获批用于 FGFR2 融合 iCCA 二线治疗的靶向药物。

Futibatinib（福巴替尼）（FOENIX-CCA2 研究）[50]：共价不可逆 FGFR1-4 抑制剂，纳入 103 例既往至少一线治疗失败的 FGFR2 融合/重排 iCCA 患者。独立中心审查 ORR 为 41.7%（3 例 CR），中位 DOR 9.7 个月（72%的缓解者 DOR≥6 个月），DCR 82.5%；中位 PFS 9.0 个月，中位 OS 21.7 个月（12 个月 OS 率 72%）。

Infigratinib（英菲格拉替尼）：一项 II 期研究纳入 108 例既往治疗进展的 FGFR2 融合/重排 CCA 患者，ORR 23.1%（95%CI 15.6-32.2，含 1 例 CR、24 例 PR），中位 DOR 5.0 个月，中位 PFS 7.3 个月（95%CI 5.6-7.6）[51]。

5.3 IDH1 靶向治疗

ClarIDHy 研究改变临床实践：Ivosidenib（艾伏尼布）是首个获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准治疗携带 IDH1 突变 iCCA 的靶向药。其关键 III 期 ClarIDHy 试验[52]结果显示，在 Ivosidenib 组中，客观缓解率（ORR）仅为 2.4%（3 例患者出现部分缓解），而疾病控制率（DCR）为 53.2%，中位无进展生存期（PFS）为 2.7 个月，对照组安慰剂组为 1.4 个月（HR=0.37，P<0.001）；总生存期（OS）在整体人群中无显著差异（10.8 vs 9.7 个月，HR=0.69），但在校正交叉后 HR=0.46。“低 ORR-高 DCR”的特点符合 IDH1 抑制剂的作用机理：突变 IDH1 产生过多的 2-羟基戊二酸（2-HG），2-羟基戊二酸进一步抑制 TET 去甲基化酶活性，从而阻止肝脏分化的关键转录因子 HNF4α 表达，使癌细胞处于不分化的持续生长状态；随着 Ivosidenib 作用，血液中 2-羟基戊二酸水平显著下降（从基线约 1100ng/mL 降至约 98ng/mL），癌细胞重新获得正常分化的可能性，但这种影响是非破坏性的，因此在影像学检查上主要表现为长时间的疾病控制而不是肿瘤退缩[53]。真实世界 IIIb 期 ProvIDHe 研究[54]进一步证实了该疗效模式：中位 PFS 4.7 个月，中位 OS 15.5 个月，ORR 5.7%，DCR 51.5%，与 ClarIDHy 高度一致。

5.4 不可忽视的精准靶点

HER2 扩增/突变：HER2 扩增/突变在 iCCA 中发生率不足 5%，但 zanidatamab（泽尼达妥单抗）在 HERIZON-BTC-01 研究[55]中独立审查确认的 ORR 为 41.3%，其中 IHC 3+亚组 ORR 达 51.6%。

BRAF V600E 突变：突变检出率<3%，达拉非尼联合曲美替尼在 ROAR 篮子试验[56]中 ORR 达 51%，已获 FDA 批准用于泛实体瘤。

6 免疫治疗在 iCCA 中的进展

6.1 从单药失利到联合突破

iCCA 高基质丰度和“免疫排斥型”微环境决定其对免疫检查点抑制剂单药的耐受性——pembrolizumab（帕博利珠单抗）和 nivolumab（纳武利尤单抗）单药二线治疗 iCCA 的 ORR 仅 5-10%（MSI-H/dMMR 亚组除外，但 iCCA 中该亚型占比<2%）。然而化疗联合免疫的组合策略解决了这一困境：化疗不但诱导免疫原性细胞死亡释放肿瘤新抗原，还可部分清除 MDSCs 和 Treg 细胞，改善效应 T 细胞功能，为后续 ICI 发挥作用创造条件[57-59]。

6.2 TOPAZ-1 研究：化学免疫联合的里程碑

6.2.1 研究设计与人群：TOPAZ-1 为全球多中心 III 期双盲随机对照试验[60]，纳入不可切除晚期或转移性胆道肿瘤（含 iCCA）一线患者，durvalumab+GC vs 安慰剂+GC 治疗 8 周期后 durvalumab/安慰剂维持治疗直

至进展或不可耐受毒性。

6.2.2 关键疗效结果与长期随访：2022 年首次报道时 mOS 12.8 vs 11.5 个月（HR 0.80，p=0.021），PFS 也有显著获益。2025 年发表于 Journal of Hepatology 的 3 年长期随访结果显示，3 年 OS 率试验组 14.6% vs 对照组 6.9%（绝对差异 7.7%），证实了化学免疫联合的长期“长尾”生存获益。各亚组（年龄、性别、部位、PS 评分——包括 iCCA 各亚组）获益一致，无显著交互作用[60]。中国亚组数据和全球数据一致（HR 0.79）。

在安全性方面，durvalumab 组 3-4 级免疫介导不良事件（imAE）发生率为 13.9%，较安慰剂组 4.7%增加约 9 个百分点，最常见的 imAE 为斑丘疹和甲状腺功能减退，分别于治疗启动后约 7 周和 8 周后出现，多数为 1-2 级且可管理[60]。（Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer）

6.2.3 与 TOPAZ-1 形成关键互证的是 KEYNOTE-966 III 期研究：KEYNOTE-966 III 期研究[57]采用 pembrolizumab +GC 类似设计，mOS 12.7 vs 10.9 个月（HR 0.83，p=0.0034），2 年 OS 率 25% vs 18%，3 年 OS 率 13%。TOPAZ-1 和 KEYNOTE-966 在人群纳入和疗效幅度上的一致性，共同奠定了化学免疫联合用于一线不可切除 iCCA 标准治疗的坚实证据基础。基于此，2025 年 CSCO 免疫检查点抑制剂专家共识已将 durvalumab 或 pembrolizumab 联合 GemCis 列为晚期 BTC 一线治疗的 I 级推荐（1A 类）[61]。

6.3 *免疫联合治疗的新方向*

6.3.1 免疫联合靶向：Tinengotinib 联合 atezolizumab 的 Ib/II 期试验中，全 BTC 队列 ORR 为 22.6%，CCA 亚组 25.0%，既往 ICI 经治者 ORR 仍达 20.0%。Atezolizumab 联合 derazantinib 的 II 期研究（NCT05174650）正在进行[62]。临床需警惕 FGFR 抑制剂造成高磷血症与免疫相关不良事件的叠加风险。

6.3.2 免疫联合局部治疗：ACE 联合 PD-1 抑制剂与仑伐替尼三联方案中位 OS 达 25.8 个月，ORR 55.9。DEB-TACE 联合仑伐替尼与 pucotenlimab 转化治疗 ORR 49.0%。四联方案（局部+化疗+ICI+仑伐替尼）ORR 61.7%。SBRT 联合 PD-1 抑制剂可诱导远隔效应，提供互补优势[21,63]。

6.3.3 双免疫联合：Nivolumab 联合 ipilimumab（伊匹木单抗）二线治疗 BTC（CA209-538）ORR 为 23%，中位 PFS 2.9 个月，中位 OS 5.7 个月；3-4 级免疫相关不良事件 15%，免疫相关毒性总发生率 49%，该方案较 PD-1 单药有效，但毒性较高临床应用受限[64,65]。

7 液体活检在 iCCA 全程管理中的独特价值

7.1 *液体活检的概念与 iCCA 的特殊需求*

液体活检利用血液、胆汁等体液中循环肿瘤 DNA（ctDNA）、循环肿瘤细胞（CTCs）以及细胞外囊泡（EVs）等肿瘤来源生物标志物进行检测，克服传统组织活检单一取材点问题，实现无创、可重复、全面反映肿瘤情况的动态监测。iCCA 的临床难点是位置较深、经皮穿刺活检存在出血风险及针道肿瘤种植风险（文献报道[66]严重出血发生率在 1.2%左右；针道肿瘤种植发生率在 1.3%左右）、单次活检不能很好地体现肿瘤异质性，此外约有 20%-30%患者组织不足用于全基因组测序。因此，在 iCCA 中对液体活检的需求比其他实体瘤更加强烈[67]。

7.2 ctDNA *在 iCCA 早筛与分子诊断中的应用*

7.2.1 早筛方向：ctDNA 在 iCCA 早筛方面主要基于甲基化检测。DNA 甲基化变化发生在癌症发生之初，信号较丰富并且有很强组织特异性。一项 2025 年发表于 Clin Cancer Res 的前瞻性研究[68]纳入了肝内胆管癌肝外胆管癌患者，所构建的 ctDNA 甲基化模型对于 iCCA 的总体检测灵敏度为 85%，特异性为 85.7%，而且在 I-II 期患者中同样具有较好的灵敏度，说明其用于早期 iCCA 筛查可能有应用前景。Front Cell Dev Biol 2025 年发表的综述[69]系统总结了近年来 ctDNA 在 CCA 早筛、诊断、疗效及预后评估等方面的研究进展。

7.2.2 分子诊断：约 20%-30%晚期 iCCA 患者由于缺乏足够或者高质量组织而不能进行 NGS 检测，在这种情况下，ctDNA NGS 是重要的替代工具。2025 年 J Hepatol 发表的配对研究（n=139）显示，ctDNA 与组织 NGS 对于可靶向变异的检出具有良好一致性[67]。Kim KH 等[70]的研究验证了 ctDNA 作为 iCCA 基因分型补充工具的应用价值和局限性——术前 ctDNA 对原发肿瘤体细胞突变有 42%阳性预测值，术后用于监测复发有 44%敏感性和 45%特异性。值得一提的是，经治患者的 ctDNA 可以及时发现 FGFR2 获得性耐药突变（例如激酶区 V565 以及 N550 突变），从而为后续继发性靶向治疗提供参考价值。

7.3 *术后微小残留病变（MRD）监测*

Cureus 2026 年发表的综述[71]提出了将 ctDNA 整合至 iCCA 术后监测的“混合影像-分层框架”：ctDNA 检测可在影像学显示肿瘤复发前 2-6 个月预测分子层面复发，从而获得早期干预宝贵时机，但是 iCCA 特异性前瞻性灵敏度、特异性和阳性预测值仍然需要更多

研究。ESMO Open 2025 年的综述[67]指出，ctDNA 已经在根治性切除后 MRD 检测以及随访期间复发监测中展现出良好应用前景，在所有液体活检方法中是目前最具有潜力工具。2025 年公布的首项 BTC 根治术后 ctDNA-MRD 真实世界研究[72]进一步表明，ctDNA 可以比传统的影像学检查更早发现复发并且复发预测能力优于 CA199。因此，“影像学+ctDNA 时间整合”混合随访方案值得考虑：当 ctDNA 呈阳性时提示可能发生分子层面复发，应进行更积极辅助治疗或者增加影像学随访频率。

7.4 胆汁液体活检的独特优势

胆汁因与肿瘤直接接触，在液体活检中具有独特的生物学优势——胆汁来源的 ctDNA 突变等位基因频率（MAF）显著高于配对血浆 ctDNA，灵敏度也更高。但是胆汁 ctDNA 对融合等结构变异的检测灵敏度仍低于突变检测，且在不同疾病状态下 ctDNA 产量存在较大变异性。胆汁样本可方便地在 ERCP 或 PTCD 操作中获取，整合入临床流程的可行性强[73]。目前大规模临床验证数据尚有限，标准化分离和分析流程有待确立。

7.5 未来前沿方向

单细胞测序与空间转录组学可从单细胞分辨率解析肿瘤内异质性与微环境互作。J Hematol Oncol 2025 年发布的单细胞图谱[74]已鉴定出 eCCA 特有的 $LYD6^{+}$ 基底样祖细胞微环境，类似的精细分层未来将拓展至 iCCA 各分子亚型。患者来源类器官（PDO）可高度保留原发肿瘤基因组特征，JCI Insight 研究[75]报告 PDO 药敏与临床疗效的一致性约 80%，且培养条件对 PDO 表型和药敏结果有显著影响，未来有望实现“先筛药、后用药”的个体化精准治疗闭环（Hogenson TL， et al. JCI Insight）。人工智能整合 ctDNA 多维度特征（突变/甲基化/片段组学），融合影像组学和病理组学数据构建多模态模型，在 iCCA 早筛、疗效预测和预后判断方面预期表现显著优于单一特征[67]。

8 结语与展望

过去十年，iCCA 从胆道肿瘤中相对边缘的病种，走到了精准靶向与免疫治疗交叉探索的中央。在一线治疗方面，TOPAZ-1 和 KEYNOTE-966 研究证实了化疗联合免疫治疗的价值，在二线治疗方面，对于 FGFR2 或是 IDH1 突变患者的治疗也有了相应的靶向药物。辅助化疗的研究已经明确，新辅助靶向联合免疫治疗也正在探索中，而经过严格的筛选后进行肝移植五年生存率高达 65%-73%，禁忌症解除。液体活检也将窗口进一步推向前端，ctDNA 甲基化检测灵敏度约为 85%，而分子复发可以在影像学之前 2-6 个月进行预警。

但目前仍有三项尚未满足的临床需求急需解决。第一，耐药对策较为被动，在 FGFR2 融合中几乎一致存在激酶区域守门员或者分子刹车突变，序贯疗法缺乏前瞻性研究支持，多数情况下根据 ctDNA 变化及个案经验进行；而化学免疫联合治疗获益较小（HR 约为 0.80，三年 OS 为 14%），由 CAF 形成的免疫抑制性肿瘤微环境仍未被克服，“冷肿瘤”的逆转依然是主要问题。第二，有效的预后生物标志物尚属空白，在 iCCA 中 PD-L1 以及 TMB 的意义不大，虽然单细胞数据显示 CD8+T 细胞的空间分布以及 CAF 亚群的比例可能影响疗效，但是仍需进一步整合基因组、转录组以及微环境的空间信息并建立可行的多组学生物标志物来预测患者是否能够从治疗中获益。第三，早筛远远落后于 HCC，在代谢综合征改变风险因素背景下的高危人群应该筛查哪些人以及如何进行筛查目前还无定论，急需开发一种基于高危人群以及 ctDNA 甲基化或者胆汁 ctDNA 的非侵入式的筛查方法并用经济评估促进其实施。

展望未来，KRAS G12D、PIK3CA、Wnt 通路等新靶点药物正填补大胆管型 iCCA 的缺口，FGFR 和 IDH 耐药后序贯方案的前瞻性试验有望将碎片化经验整合为规范。CAR-T 和肿瘤疫苗若能在基质屏障与 T 细胞归巢这两重障碍上找到突破口，iCCA 或许能成为实体瘤细胞治疗一个有价值的模型。更深层的变化，将来自液体活检与人工智能的深度嵌合——将 ctDNA 分子里程碑、影像与病理表型实时融合为动态治疗决策，告诉我们何时转向靶向、何时提前干预分子复发。

参考文献

[1] Benson, A. B., D’Angelica, M. I., Abrams, T., *et al.* Biliary Tract Cancers, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 23, 403–418 (2025).

[2] Valle, J. W., Kelley, R. K., Nervi, B., Oh, D.-Y. & Zhu, A. X. Biliary tract cancer. *The Lancet* 397, 428–444 (2021).

[3] Shin, H., Oh, J., Masuyer, E., *et al.* Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 101, 579–585 (2010).

[4] Feng, Y., Fang, L. & Cao, G. Epidemiological characteristics and precise prophylaxis and control of HBV-

associated primary liver cancer. *Hepatoma Res.* https://doi.org/10.20517/2394-5079.2024.132 (2025)

[5] Sithithaworn, P., Yongvanit, P., Duenngai, K., Kiatsopit, N. & Pairojkul, C. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.* 21, 301–308 (2014).

[6] Zen, Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma: typical features, uncommon variants, and controversial related entities. *Hum. Pathol.* 132, 197–207 (2023).

[7] Okuda, K. Peripheral cholangiocarcinoma and intrahepatic calculi. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 1141–1143 (1999).

[8] Wang, S., Hu, B., Li, Y., Cai, Z. & Zhou, Y. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Preprint at https://doi.org/10.21203/rs.2.11210/v1 (2019).

[9] Dasgupta, P., Henshaw, C., Youlden, D. R., *et al.* Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 10, 171 (2020).

[10] Roy, N. P., Gonzalez, Z., Kanth, R. & Roy, P. K. 12 Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma: Meta-Analysis of Case Control Studies. *Am. J. Gastroenterol.* 114, S7–S7 (2019).

[11] Waldner, M. J. & Neurath, M. F. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development. *Semin. Immunol.* 26, 75–79 (2014).

[12] Kafle, A., Suttiprapa, S., Muhammad, M., *et al.* Epigenetic Biomarkers and the Wnt/β-Catenin Pathway in Opisthorchis viverrini-associated Cholangiocarcinoma: A Scoping Review on Therapeutic Opportunities. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 18, e0012477 (2024).

[13] Huang, C., Wu, Y., Wu, A., *et al. Clonorchis sinensis* and cholangiocarcinoma: molecular mechanisms and biomarker advances. *Parasite* 33, 16 (2026).

[14] Wu, M.-J., Kondo, H., Kammula, A. V., *et al.* Mutant IDH1 inhibition induces dsDNA sensing to activate tumor immunity. *Science* 385, eadl6173 (2024).

[15] Kendall, T., Verheij, J., Gaudio, E., *et al.* Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 39, 7–18 (2019).

[16] Goyal, L., Meric-Bernstam, F., Hollebecque, A., *et al.* Futibatinib for *FGFR2* -Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 388, 228–239 (2023).

[17] Zhu, A. X., Borger, D. R., Kim, Y., *et al.* Genomic Profiling of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Refining Prognosis and Identifying Therapeutic Targets. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 3827–3834 (2014).

[18] Mahipal, A., Tella, S. H., Kommalapati, A., Anaya, D. & Kim, R. FGFR2 genomic aberrations: Achilles heel in the management of advanced cholangiocarcinoma. *Cancer Treat. Rev.* 78, 1–7 (2019).

[19] Jiao, Y., Pawlik, T. M., Anders, R. A., *et al.* Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in BAP1, ARID1A and PBRM1 in intrahepatic cholangiocarcinomas. *Nat. Genet.* 45, 1470–1473 (2013).

[20] Voss, J. S., Holtegaard, L. M., Kerr, S. E., *et al.* Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions. *Hum. Pathol.* 44, 1216–1222 (2013).

[21] Meric-Bernstam, F., Makker, V., Oaknin, A., *et al.* Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J. Clin. Oncol.* 42, 47–58 (2024).

[22] 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. 临床肿瘤学杂志 29, 797 (2024).

[23] Argenziano, M. E., Montori, M., Scorzoni, C., *et al.* The role of tumor microenvironment in cholangiocarcinoma. *Hepatoma Res.* 9, 9 (2023).

[24] Affò, S., Sererols-Viñas, L., Garcia-Vicién, G., *et al.* Cancer-Associated Fibroblasts in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 195, 378–396 (2025).

[25] Affo, S., Nair, A., Brundu, F., *et al.* Promotion of cholangiocarcinoma growth by diverse cancer-associated fibroblast subpopulations. *Cancer Cell* 39, 866-882.e11 (2021).

[26] Cogliati, B., Yashaswini, C. N., Wang, S., Sia, D. & Friedman, S. L. Friend or foe? The elusive role of hepatic stellate cells in liver cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 20, 647–661 (2023).

[27] Wu, F., Yang, J., Liu, J., *et al.* Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer.

Signal Transduct. Target. Ther. 6, 218 (2021).

[28] Heij, L., Bednarsch, J., Tan, X., *et al.* Expression of Checkpoint Molecules in the Tumor Microenvironment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Implications for Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cells* 12, 851 (2023).

[29] Zabransky, D. J., Kartalia, E., Lee, J. W., *et al.* Tumor-derived CCL2 drives tumor growth and immunosuppression in IDH1-mutant cholangiocarcinoma. *Hepatology* 82, 599–611 (2025).

[30] Ullman, N. A., Ruffolo, L. I., Jackson, K. M., *et al.* Association of CXCR2+ granulocytic myeloid derived suppressor cells with the development of cholangiocarcinoma: A possible target for intervention. *J. Clin. Oncol.* 38, 565–565 (2020).

[31] Wu, M.-J., Shi, L., Dubrot, J., *et al.* Mutant IDH Inhibits IFNγ–TET2 Signaling to Promote Immunoevasion and Tumor Maintenance in Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov.* 12, 812–835 (2022).

[32] Nishida, N. & Kudo, M. Genetic/Epigenetic Alteration and Tumor Immune Microenvironment in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Transforming the Immune Microenvironment with Molecular-Targeted Agents. *Liver Cancer* 13, 136–149 (2024).

[33] 科技部传染病防治重大专项课题“病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究”专家组. 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识（2020 版）. 中华消化外科杂志 20, 1 (2021).

[34] Primrose, J. N., Fox, R. P., Palmer, D. H., *et al.* Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 20, 663–673 (2019).

[35] Kobayashi, S., Ikeda, M., Nakachi, K., *et al.* A Multicenter Survey on Eligibility for a Randomized Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy for Resected Biliary Tract Cancer (JCOG1202, ASCOT). *Ann. Surg. Oncol.* 30, 7331–7337 (2023).

[36] Edeline, J., Benabdelghani, M., Bertaut, A., *et al.* Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J. Clin. Oncol.* 37, 658–667 (2019).

[37] Shi, G.-M., Huang, X.-Y., Liang, F., *et al.* Neoadjuvant GOLP in Resectable High-Risk Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 394, 983–995 (2026).

[38] Maithel, S. K., Javle, M. M., Mahipal, A., *et al.* NEO-GAP: A phase II single-arm prospective feasibility study of neoadjuvant gemcitabine/cisplatin/nab-paclitaxel for resectable high-risk intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 40, 4097–4097 (2022).

[39] Branch of Biliary SurgeryChinese Society of SurgeryChinese Medical Association. 胆道恶性肿瘤转化治疗专家共识（2025）. 中华外科杂志 63, 453 (2025).

[40] Anteby, R., Vierra, B. M. & Shah, S. A. Liver transplant for intrahepatic cholangiocarcinoma: current evidence and clinical practice recommendations. *J. Gastrointest. Surg.* 29, 102211 (2025).

[41] Ierardi, A. M., Angileri, S. A., Patella, F., *et al.* The role of interventional radiology in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Med. Oncol.* 34, 11 (2017).

[42] Gairing, S. J., Thol, F., Müller, L., *et al.* The Addition of Transarterial Chemoembolization to Palliative Chemotherapy Extends Survival in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J. Clin. Med.* 10, 2732 (2021).

[43] Braccischi, L., Garducci, P. F., Taninokuchi Tomassoni, M., *et al.* Long-Term Outcomes and Prognostic Factors After Yttrium-90 Resin-Based Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Single-Center Experience. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 49, 514–526 (2025).

[44] Xu, Q., Wang, C., You, R., *et al.* Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) plus Lenvatinib and PD-1 inhibitors versus systemic chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Discov. Oncol.* 16, 775 (2025).

[45] Liu, P., Ye, H., Song, L., *et al.* Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *PeerJ* 13, e19909 (2025).

[46] Bale, R. & Pawlik, T. M. Treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence for the role of percutaneous ablation. *Hepatoma Res.* https://doi.org/10.20517/2394-5079.2023.71 (2023).

[47] Li, S., Yu, G., Wang, M., *et al.* Efficacy and safety of local–regional therapy combined with chemotherapy, immune checkpoint inhibitors and lenvatinib as first-line treatment in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study. *Cancer Immunol. Immunother.* 74, 229 (2025).

[48] Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., *et al.* Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N. Engl. J. Med.* 362, 1273–1281 (2010).

[49] Vogel, A., Sahai, V., Hollebecque, A., *et al.* An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. *ESMO Open* 9, 103488 (2024).

[50] Goyal, L., Meric-Bernstam, F., Hollebecque, A., *et al.* Abstract CT010: Primary results of phase 2 FOENIX-CCA2: The irreversible FGFR1-4 inhibitor futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) with FGFR2 fusions/rearrangements. *Cancer Res.* 81, CT010–CT010 (2021).

[51] Javle, M. M., Roychowdhury, S., Kelley, R. K., *et al.* Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an *FGFR2* gene fusion or rearrangement. *J. Clin. Oncol.* 39, 265–265 (2021).

[52] Zhu, A. X., Macarulla, T., Javle, M. M., *et al.* Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With *IDH1* Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol.* 7, 1669 (2021).

[53] Saha, S. K., Parachoniak, C. A., Ghanta, K. S., *et al.* Mutant IDH inhibits HNF-4α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. *Nature* 513, 110–114 (2014).

[54] Bridgewater, J. A., Gardini, A. C., Wilmink, H., *et al.* 262MO Preliminary efficacy outcomes of ivosidenib in patients with IDH1-mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): Initial results from the phase IIIb ProvIDHe study. *Ann. Oncol.* 36, S103 (2025).

[55] Harding, J. J., Fan, J., Oh, D.-Y., *et al.* Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 24, 772–782 (2023).

[56] Trigo, J., Subbiah, V., Besse, B., *et al.* Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.* 21, 645–654 (2020).

[57] Kelley, R. K., 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. *The Lancet* 401, 1853–1865 (2023).

[58] Chen, J., Amoozgar, Z., Liu, X., *et al.* Reprogramming the Intrahepatic Cholangiocarcinoma Immune Microenvironment by Chemotherapy and CTLA-4 Blockade Enhances Anti–PD-1 Therapy. *Cancer Immunol. Res.* 12, 400–412 (2024).

[59] Alizadeh, D. & Larmonier, N. Chemotherapeutic Targeting of Cancer-Induced Immunosuppressive Cells. *Cancer Res.* 74, 2663–2668 (2014).

[60] Oh, D.-Y., Ruth He, A., Qin, S., *et al.* Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 1, (2022).

[61] 中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道肿瘤专家委员会.《胆道恶性肿瘤免疫检查点抑制剂治疗中国专家共识(2025版)》. 临床肿瘤学杂志 30, 598 (2025).

[62] Zhang, P., Niu, Z., Guo, H., *et al.* The multi-kinase inhibitor tinengotinib as monotherapy or combined with atezolizumab in advanced solid tumors: a phase Ib/II trial. *Nat. Commun.* https://doi.org/10.1038/s41467-026-72541-2 (2026).

[63] Florou, V., Rosenberg, A. E., Wieder, E., *et al.* Correction to: Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution. *J. Immunother. Cancer* 7, 285 (2019).

[64] Klein, O., Kee, D., Nagrial, A., *et al.* Evaluation of Combination Nivolumab and Ipilimumab Immunotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers: Subgroup Analysis of a Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 6, 1405 (2020).

[65] Nagrial, A., Carlino, M. S., Gunjur, A., *et al.* Nivolumab and ipilimumab combination treatment in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: Results from the phase II MoST-CIRCUIT trial.

Clin. Cancer Res. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-4009 (2026)

[66] Fotiadis, N., De Paepe, K. N., Bonne, L., *et al.* Comparison of a coaxial versus non-coaxial liver biopsy technique in an oncological setting: diagnostic yield, complications and seeding risk. *Eur. Radiol.* 30, 6702–6708 (2020).

[67] de Scordilli, M., Bortolot, M., Torresan, S., *et al.* Precision oncology in biliary tract cancer: the emerging role of liquid biopsy. *ESMO Open* 10, 105079 (2025).

[68] Guo, D., Huang, A., Wang, Y., *et al.* Early detection and prognosis evaluation for hepatocellular carcinoma by circulating tumour DNA methylation: A multicentre cohort study. *Clin. Transl. Med.* 14, e1652 (2024).

[69] Wang, Y., Li, Y., Liang, Z., *et al.* Circulating tumor DNA in cholangiocarcinoma: current clinical applications and future perspectives. *Front. Cell Dev. Biol.* 13, 1616064 (2025).

[70] Kim, K.-H., Yi, H.-S., Lee, H., Bae, G.-E. & Yeo, M.-K. Targeting the Sequences of Circulating Tumor DNA of Cholangiocarcinomas and Its Applications and Limitations in Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 7512 (2023).

[71] Mundhava, M., Jangid, P., Jangir, K., *et al.* Integrating Circulating Tumor DNA (ctDNA) Into Postoperative Surveillance After the Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Proposed Hybrid Imaging-Molecular Framework. *Cureus* https://doi.org/10.7759/cureus.103966 (2026)

[72] Yu, J., He, A. R., Ouf, M., *et al.* Detecting Early Recurrence With Circulating Tumor DNA in Stage I-III Biliary Tract Cancer After Curative Resection. *JCO Precis. Oncol.* e2400443 (2025).

[73] Gutmans, J. & Mechahougui, H. Biliary tract cancers: advances in diagnostic and management. *Explor. Target. Anti-Tumor Ther.* 6, 1002328 (2025).

[74] Liu, C., Wang, X., Liu, E., *et al.* Deciphering cholangiocarcinoma heterogeneity and specific progenitor cell niche of extrahepatic cholangiocarcinoma at single-cell resolution. *J. Hematol. Oncol.* 18, 66 (2025).

[75] Hogenson, T. L., Xie, H., Phillips, W. J., *et al.* Culture media composition influences patient-derived organoid ability to predict therapeutic responses in gastrointestinal cancers. *JCI Insight* 7, e158060 (2022).

版权声明：©2026 作者与开放获取期刊研究中心（OAJRC）所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

OPEN ACCESS