



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250005
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250005
China Journal of General Surgery, 2025, 34(2):260-271.

· 专题论坛 ·

不可切除肝内胆管癌转化治疗进展与思考

苏天杭, 雷正清, 程张军

(东南大学附属中大医院 肝胆胰中心, 南京 210009)

摘要

肝内胆管癌 (ICC) 是一种高侵袭性的肝脏恶性肿瘤, 起病隐匿、进展快, 多数患者确诊时已处于晚期, 无法行根治性手术切除, 总体预后较差。如何将初始不可切除 ICC 通过多模式的综合治疗转化成可切除 ICC, 对延长患者的生存具有重要意义。近年来, 随着免疫治疗、靶向治疗在晚期 ICC 中应用, 以及外科手术、放射治疗、肝动脉灌注化疗、选择性内放射治疗等局部治疗的技术改进, 结合治疗策略和理念的更新, 使得部分初始不可切除 ICC 通过多种治疗手段将肿瘤降期后获得手术切除, 为提高转化切除成功率和改善患者预后带来了新的希望。然而, ICC 转化治疗仍然面临着诸多的困境和争议, 包括尚无公认的标准治疗方案、总体转化成功率有限、缺乏长期的随访数据证明转化切除后的生存获益、达到临床完全缓解的患者是否需要切除或是观察等诸多问题亟待解决。鉴于目前 ICC 转化治疗研究大多为小样本、回顾性研究或个案报道, 缺乏高级别的循证医学证据, 且绝大多数研究纳入了多种类型的胆道癌, 未考虑到不同部位胆道癌的异质性, 相关研究结果对 ICC 转化治疗策略选择的借鉴意义有限。当前, 迫切需要开展高质量的多中心、大样本、前瞻性临床研究及基础研究, 探索起效快、高客观缓解率和安全性良好的 ICC 转化治疗的优选方案, 识别不同治疗方案的潜在优势人群, 制定个体化的治疗策略, 从而提高转化成功率, 最终改善患者的预后。本文针对不可切除 ICC 转化治疗的进展进行综述, 以为临床提供参考。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 转化治疗; 免疫疗法; 分子靶向治疗; 抗肿瘤联合化疗方案
中图分类号: R735.8

Conversion therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: recent advances and prospects

SU Tianhang, LEI Zhengqing, CHENG Zhangjun

(Hepato-Pancreato-Biliary Center, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China)

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a highly aggressive liver malignancy characterized by a subtle onset and rapid progression. Most patients are diagnosed at advanced stages, making radical surgical resection impossible, and the overall prognosis is poor. The ability to convert initially unresectable ICC to resectable tumors through multimodal comprehensive treatment is significant for prolonging patient

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81871988); 江苏省第六期“333工程”人才支持专项基金资助项目 (CZXM-RC-46); 江苏省卫生健康委医学科研重点基金资助项目 (K2023010); 东南大学附属中大医院临床研究孵化基金资助项目 (GSP-LCYJFH10)。

收稿日期: 2025-01-02; **修订日期:** 2025-02-13。

作者简介: 程张军, 东南大学附属中大医院主任医师, 主要从事肝胆恶性肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 程张军, Email: chengzhangjun@seu.edu.cn

survival. In recent years, with the application of immunotherapy and targeted therapy in advanced ICC, as well as improvements in surgical techniques, radiation therapy, hepatic arterial infusion chemotherapy, and selective internal radiation therapy, along with updates in treatment strategies and concepts, some initially unresectable ICC tumors have become resectable following downstaging with various treatment modalities, which has brought new hope for improving conversion resection success rates and patient prognosis. However, conversion therapy for ICC still faces numerous challenges and controversies, including the lack of a recognized standard treatment regimen, limited overall conversion success rates, a lack of long-term follow-up data to demonstrate survival benefits after conversion resection, and unresolved issues such as whether patients who achieve clinical complete remission should undergo resection or be monitored. Given that most current studies on ICC conversion therapy are small-sample, retrospective studies or case reports, lacking high-level evidence from randomized controlled trials, and the majority of studies include various types of biliary tract cancers without considering the heterogeneity across different anatomical locations, the relevance of these findings for guiding ICC conversion treatment strategies is limited. There is an urgent need for high-quality, multi-center, large-sample, prospective clinical studies and basic research to explore optimal ICC translational therapy regimens with rapid efficacy, high objective response rates, and good safety profiles, identify patient populations with potential benefits from different treatments, and develop individualized treatment strategies to improve conversion success rates and ultimately enhance patient prognosis. This article reviews the progress in the conversion treatment of unresectable ICC, intending to provide a reference for clinical practice.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Conversion Therapy; Immunotherapy; Molecular Targeted Therapy; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols

CLC number: R735.8

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是一种起源于肝内胆管上皮细胞第二常见的原发性肝癌, 其病死率在全球范围内呈上升趋势^[1-2]。根治性部分肝切除术是 ICC 的首选治疗方法, 但 ICC 侵袭性高, 常起病隐匿、进展快, 多数患者发现时已是晚期, 仅 30% 左右的患者有手术切除机会, 5 年生存率不足 10%^[3-4]。对于不可切除 ICC, 美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南、欧洲肝病学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 指南及中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南^[1,5-6]等现推荐以吉西他滨加顺铂 (gemcitabine and cisplatin, GC) 联合度伐利尤单抗作为一线治疗方案, 然而总体疗效难尽人意。有研究^[7]表明, 不可切除 ICC 经治疗后如能获得根治性切除可有显著生存获益。因此, 转化切除已成为近年来 ICC 治疗领域关注的热点和难点。

造成 ICC 不可切除的原因主要有两类: 一是外科学不可切除, 包括剩余肝体积 (future liver remnant, FLR) 不足、患者不能耐受手术、肝功能不能耐受等; 二是肿瘤学或生物学不可切除, 是指技术上可切除, 但切除后并不能获得比非手术治疗更好的效果^[8]。转化治疗是一种将初始不可切除的肿瘤经过系统治疗或者局部治疗后转化成可手术切除的治疗手段^[9]。但笔者认为, 并非所有针对不可切除 ICC 的治疗都可称之为转化治疗, 而应指以消除上述不可切除因素、达到手术切除目的的目标性治疗, 那些意外使患者获得手术切除、针对转移性晚期 ICC 的治疗则不应称之为转化治疗。近年来随着局部治疗和系统治疗的发展及外科技术的提升, ICC 转化治疗方法和策略越来越多, 但仍然面临诸多的困境和争议。本文围绕 ICC 转化治疗的进展展开综述, 以期为临床 ICC 转化治疗策略的选择提供参考。

1 针对肿瘤学或生物学不可切除 ICC 的转化治疗

1.1 系统化疗

胆道癌 (biliary tract carcinoma, BTC) 中, ICC 相比肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC) 而言对化疗相对敏感^[10]。基于 ABC-02 试验的研究结果, 十多年来吉西他滨联合铂类一直作为晚期 ICC 的一线化疗方案^[3,11]。对于晚期不可切除 ICC, 接受以吉西他滨联合铂类为基础的化疗方案后, 部分患者能够实现肿瘤降期并成功手术切除, 其预后与直接手术治疗的不可切除 ICC 相当。一项回顾性研究^[12]报道接受吉西他滨化疗的 22 例不可切除 BTC 中 8 例 (36.4%) 实现 R₀ 切除, 获得了长期生存。Le Roy 等^[13]的回顾性研究中, 74 例不可切除 ICC 经过以吉西他滨为基础的化疗后, 39 例 (53%) 实现了降期手术, 中位总体生存期 (median overall survival, mOS) 为 24.1 个月。此外三药联合化疗方案在晚期 BTC 也有探索。一项前瞻性研究^[14]报道了吉西他滨和顺铂联合白蛋白紫杉醇 (GAP) 在 60 例晚期 BTC 中的疗效, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 45%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 85%, 中位无进展生存期 (median progression free survival, mPFS) 和 mOS 分别为 11.8 个月和 19.2 个月, 最终 12 例 (20%) 降期后切除。在 NEO-GAP 研究^[15]中, 30 例高复发风险 ICC 接受 GAP 新辅助化疗后, 也显示出较好的部分缓解率 (23%) 和 DCR (90%)。另一项韩国的回顾性研究^[16]显示, 在 129 例接受 GAP 方案治疗的局部晚期胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 中, ORR 和 DCR 分别为 60.8% 和 91.9%; 73 例 (56.6%) 实现了降期后切除, 67 例获得 R₀ 切除。但在 SWOG1815 III 期临床试验^[17]中, 接受 GAP 治疗的晚期 BTC 相比 GC 组并没有显著的生存获益, mOS 分别为 14 个月和 13.6 个月 ($P=0.41$), ORR 分别为 31% 和 21% ($P=0.03$), 且 GAP 组的 3/4 级血液学毒性明显增加 (60% vs. 45%, $P=0.003$)。总体而言, 单独化疗对晚期 ICC 的疗效欠佳, mOS 大多在 1 年左右, 且转化切除率不高。因此, 临床以转化切除为目标的应用较少, 特别是在肝胆肿瘤进入免疫、靶向治疗时代以后。

1.2 免疫联合治疗

以程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) /程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 在 ICC 中表现出优于化疗的疗效, 为转化治疗提供了新思路。但 ICI 单药治疗对 BTC 的疗效有限, 日本的 Japic-CTI153098 研究^[18]报道了纳武利尤单抗联合 GC 对比纳武利尤单抗单药治疗 BTC 的疗效, 显示联合组 ORR 为 37%, mOS 为 15.4 个月, 而单药组 ORR 仅 3%, mOS 为 5.2 个月。目前免疫联合治疗方案正不断探索, 如 ICI 联合化疗、ICI 联合多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 靶向治疗、ICI 联合 TKI 加化疗、双免疫治疗等。

1.2.1 免疫治疗联合化疗 近 2 年来, 随着 TOPAZ-1 和 KEYNOTE-966 研究^[19-20]公布, ICI 联合 GC 化疗已被 NCCN 指南等多个指南推荐为晚期不可切除 BTC 的一线优选治疗方案。TOPAZ-1 研究^[19]结果显示, 接受度伐利尤单抗 (PD-L1 抑制剂) 联合 GC 化疗的晚期 BTC 患者 3 年 OS 率为 14.6%, ORR 为 27%, 显著优于 GC 组 (3 年 OS 率: 6.9%, ORR: 19%), 显示出明显的生存获益 ($HR=0.76$, 95% $CI=0.64\sim 0.91$, $P=0.021$)。KEYNOTE-966 研究^[20]中, 帕博利珠单抗 (PD-1 抑制剂) 联合 GC 化疗相比 GC 治疗晚期 BTC 同样具有生存获益 ($HR=0.83$, 95% $CI=0.72\sim 0.95$, $P=0.0034$), mOS 分别为 12.7 个月和 10.9 个月, 2 年 OS 率分别为 25% 和 18%。尽管 2024 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会更新的结果显示, 两组的 3 年 OS 率 (13% vs. 11%) 及 ORR (两组均 28.7%) 差异均无统计学意义, 但联合治疗组在 OS 上仍具有一定优势 ($HR=0.86$, 95% $CI=0.75\sim 0.98$)^[21]。一项回顾性研究^[22]显示, 免疫联合化疗相比单独化疗在晚期不可切除 ICC 中表现出显著的生存优势 (mOS: 11 个月 vs. 8 个月, $P=0.008$), ORR 分别为 29.4% 和 13.3%, DCR 分别为 78.4% 和 73.3%, 免疫联合化疗组有 3 例 (5.9%) 成功转化后切除。Chen 等^[23]研究表明, IV 期 BTC 接受卡瑞利珠单抗 (PD-1 抑制剂) 联合吉西他滨和奥沙利铂 (gemcitabine and oxaliplatin, GEMOX) 治疗的总体 ORR 为 54%, mOS 为 11.8 个月。亚组分析显示, PD-L1 肿瘤细胞阳性比

例(TPS)≥1%组的ORR达到80%,而TPS<1%组的ORR为53.8%,提示肿瘤组织PD-L1评分与疗效及转化治疗成功率有关。

1.2.2 免疫联合TKI治疗 免疫联合靶向治疗是潜在可切除肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)转化治疗的主要方式之一^[24]。研究表明,该方案在ICC中也有一定的转化治疗价值。Zhang等^[25]研究显示,PD-1抑制剂联合仑伐替尼一线治疗38例晚期BTC的ORR为42.1%,DCR为76.3%,其中13例(34.2%)实现降期后切除。Zhou等^[26]开展的II期临床研究结果初步显示,31例晚期ICC一线接受特瑞普利单抗(PD-1抑制剂)联合仑伐替尼治疗的ORR为32.3%,DCR为74.2%,2例降期后切除。Chao等^[27]回顾性分析了104例晚期BTC接受PD-1抑制剂联合仑伐替尼治疗的资料,ORR为18.4%,DCR为80.6%,mOS为11.4个月。其中,TPS≥1%的患者获益更显著(ORR:36.0% vs. 10.3%, $P=0.013$)。更多的临床试验(NCT04727996/NCT03895970)正在评估免疫联合不同TKI(司曲替尼、仑伐替尼)的疗效。

1.2.3 免疫联合TKI加化疗 相比免疫联合TKI靶向治疗,免疫联合TKI加化疗的三联方案在临床中的应用及研究较为广泛。Shi等^[28]的一项小样本II期临床试验发现,特瑞普利单抗联合仑伐替尼及GEMOX治疗30例不可切除ICC的ORR为80%,DCR为93.3%,mOS超过22个月,3例(10%)实现降期后切除,展现出良好的转化潜力。一项回顾性研究^[29]结果表明,PD-1抑制剂联合仑伐替尼及GC治疗晚期不可切除ICC的ORR为54.7%,DCR达96.2%,最终2例(4%)降期后获得R₀切除。在化疗基础上联合免疫、靶向药物(TKI)治疗的三联方案因其有效率和转化成功率较高,已被《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)》^[8]推荐为晚期ICC的治疗方案。目前,较多三联方案的临床试验(NCT05823311/NCT06230471/NCT05342194)正在进行,以进一步验证其有效性与安全性。

以上研究结果提示,不同的免疫联合治疗方案对不可切除BTC均有一定的转化成功率,但不同方案间有效性比较的研究较少。笔者团队的一项针对晚期不可切除ICC的多中心回顾性研究^[30]发现,相比单独化疗,PD-1单抗联合化疗、联合靶向治疗、联合靶向加化疗的患者均有明显生存获

益($HR=0.61$, 95% $CI=0.39\sim0.94$, $P=0.026$; $HR=0.54$, 95% $CI=0.35\sim0.84$, $P=0.006$; $HR=0.47$, 95% $CI=0.31\sim0.70$, $P<0.001$), mOS分别为9.3个月、10.7个月、15.8个月、14.4个月,但三种免疫联合方案间ORR、PFS、OS等差异并无统计学意义。尽管该研究结果还需大样本、前瞻性研究来证实,但仍提示不同免疫联合治疗策略均有获益人群。寻找有效的疗效预测标志物,筛选不同方案的优势人群,值得进一步研究。

1.3 单靶点精准靶向治疗

ICC表现出显著的异质性,使得ICC可从精准靶向治疗中获益^[31],约70%的ICC存在至少一种基因突变^[32]。部分小样本研究^[33-34]显示,针对特殊靶点(FGFR2融合/突变或扩增,HER2/3突变,IDH1/2突变等)的靶向治疗ORR达22.3%和33%,DCR为75.7%和88%,精准靶向治疗有望为个体化的ICC转化治疗带来新的希望。

1.3.1 FGFR抑制剂 FGFR突变是ICC中相对常见同时也是研究最多的靶点。佩米替尼(FGFR抑制剂)是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的第1个用于治疗FGFR突变BTC的靶向药物。FIGHT-202研究^[35]发现,针对携带FGFR2融合或重排突变的晚期BTC,佩米替尼作为二线单药治疗的ORR达37%,DCR为82.4%;进一步分析显示,FGFR融合组的ORR为36.6%,而重排组的ORR达40%,表现出起效迅速、作用持久的特点。已有病例报告证实佩米替尼可成功转化晚期ICC实现根治性手术切除^[36]。目前FIGHT-302(NCT03656536)III期临床试验正在比较伴FGFR2重排的晚期CCA一线接受佩米替尼与GC化疗的疗效和安全性。其他FGFR抑制剂(如福替替尼、德拉赞替尼、厄达替尼等)在BTC中的疗效也在探索中,相关临床研究^[33, 37-38]报道的ORR在22.3%~83%之间,表明靶向FGFR治疗可能是ICC转化治疗的可选方案之一。

1.3.2 IDH1/2抑制剂 IDH1/2突变是ICC中另一种常见的突变,约13%的ICC存在IDH1基因突变^[39]。艾伏尼布(AG-120)是一种强效IDH1口服抑制剂,ClarIDHy研究^[39]表明与安慰剂相比,二线接受艾伏尼布治疗可改善晚期ICC的预后(mOS:10.8个月 vs. 6个月, $P=0.0008$),但其ORR仅为2%,转化潜力有限,故多用于姑息治疗。为解决获得性耐药问题,正在进行针对IDH1/2多个突变的药物研发,也在探索联合疗法以减轻耐药性。

LY3410738 是一种 IDH1/2 突变的选择性共价抑制剂，一项 I 期研究^[40]显示 LY3410738 与 GC 化疗联用一线治疗晚期 IDH1/2 突变 BTC 的 ORR 为 46%，6 个月 PFS 为 83.3%，显示出良好的疗效和安全性，可能对含 IDH 突变的 ICC 转化治疗具有一定的价值。

1.3.3 HER 抑制剂 HER 突变在 BTC 中主要发生在 ECC 及肝门部胆管癌 (19.9%)，而 ICC 中仅约 4.8%^[41]，所以 HER 抑制剂在 ICC 中的应用较少。HER 靶向治疗主要包括两大类药物：小分子 TKI 和单克隆抗体。一项 III 期临床试验^[42]评估了厄洛替尼 (HER2 抑制剂) 联合 GEMOX 化疗与单用 GEMOX 治疗晚期 BTC 的疗效，结果显示联合治疗组的 ORR 显著高于 GEMOX 组 (30% vs. 16%, $P=0.005$)，mPFS 分别为 5.8 个月和 4.2 个月，两组的 mOS 均为 9.5 个月。HER1 抑制剂西妥昔单抗的疗效尚存争议。一项 II 期临床试验^[43]中，西妥昔单抗联合 GEMOX 治疗晚期 BTC 的 ORR 达 63%，9 例 (30%)

成功降期切除。而另一项针对晚期 BTC 的 II 期临床试验^[44]中，西妥昔单抗联合 GEMOX 化疗的 mOS (11.0 个月) 低于单用 GEMOX 组 (12.4 个月)，两组 ORR 分别为 24% 和 23%，GEMOX 组有 6 例 (8%) 降期后接受手术，而联合组仅 1 例 (1%)。

1.3.4 BRAF 激酶抑制剂 ICC 中 BRAF 基因的突变率约 3.0%~7.1%^[32]。ROAR 研究^[45]发现使用 MEK 和 BRAF 抑制剂 (曲美替尼联合达拉非尼) 靶向治疗 BRAF^{V600E} 突变的晚期 BTC，ORR 达 51%，mPFS 为 9 个月，mOS 为 14 个月，有 5 例 (11.6%) 降期后手术切除，展现出一定的转化潜力。

精准靶向治疗为 ICC 转化治疗带来了新的希望，但由于 ICC 中上述靶点的突变率并不高，限制了相关靶向药物的临床应用。因此，多药联合的系统治疗在 ICC 转化治疗中的应用更为广泛 (表 1)。

表 1 系统治疗方案及其转化成功率

Table 1 Systemic therapy regimens and their conversion success rates

作者	治疗方案	研究设计	时间	转化成功率	疾病
Kato, 等 ^[12]	吉西他滨	回顾性研究	2013	36.4%(8/22)	ICC
Le Roy, 等 ^[13]	化疗及联合治疗	回顾性研究	2017	53%(39/74)	ICC
Shroff, 等 ^[14]	GAP	II 期临床试验	2019	20%(12/60)	BTC
Maithel, 等 ^[15]	GAP	II 期临床试验	2023	73%(22/30)	ICC
Choi, 等 ^[16]	GAP	回顾性研究	2023	56.6%(73/129)	CCA
Madzikatire, 等 ^[22]	化疗+PD-(L)1 抑制剂	回顾性研究	2024	5.9%(3/51)	ICC
Zhang, 等 ^[25]	仑伐替尼+PD-1 抑制剂	II 期临床试验	2021	34.2%(13/38)	BTC
Zhou, 等 ^[26]	特瑞普利单抗+仑伐替尼	II 期临床试验	2021	6.5%(2/31)	ICC
Shi, 等 ^[28]	GEMOX+仑伐替尼+特瑞普利单抗	II 期临床试验	2023	10%(3/30)	ICC
Dong, 等 ^[29]	GC+仑伐替尼+PD-1 抑制剂	回顾性研究	2024	4%(2/50)	ICC
Gruenberger, 等 ^[43]	GEMOX+西妥昔单抗	II 期临床试验	2010	30%(9/30)	BTC
Malka, 等 ^[44]	GEMOX+西妥昔单抗/GEMOX	II 期临床试验	2014	1%(1/76)/8%(6/74)	BTC
Subbiah, 等 ^[45]	曲美替尼+达拉非尼	II 期临床试验	2020	11.6%(5/43)	BTC
Cho, 等 ^[46]	GC+5-FU+放疗	回顾性研究	2017	12.5%(8/64)	ICC
Ulusakarya, 等 ^[47]	FOLFIRINOX	回顾性研究	2020	14.3%(6/42)	BTC
Kato, 等 ^[48]	GC	回顾性研究	2015	25.6%(10/39)	BTC

注:FOLFIRINOX:伊立替康+奥沙利铂+5-氟尿嘧啶(5-FU)+亮菌素

Note:FOLFIRINOX: irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil (5-FU) + leucovorin

1.4 系统治疗联合局部治疗

针对晚期 ICC 的局部治疗方式主要包括放射治疗以及经导管动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经肝动脉灌注化疗术 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、选择性内放疗术 (selective internal radiation therapy,

SIRT) 等介入治疗。但是单独局部治疗对 ICC 疗效有限，临床应用较少，通常与系统治疗联合使用。

1.4.1 系统治疗联合放射治疗 一项小样本研究^[49]评估了 15 例不可切除 ICC 接受化疗联合放疗的疗效，有 11 例 (73.3%) 成功降期切除，5 年 OS 率超过 20%。Cho 等^[46]回顾性研究显示，64 例初始不可

切除 ICC 接受化疗联合放疗后,有 8 例 (12.5%) 降期后切除,其预后与初始接受手术治疗的患者相当。一项放疗联合卡瑞利珠单抗一线治疗不可切除 ICC 的研究结果显示有良好的抗肿瘤活性和安全性,ORR 和 DCR 分别为 61.1% 和 86.1%^[50],协同增效作用明显,这可能和放疗促进 PD-L1 抗原暴露有关^[51]。

1.4.2 系统治疗联合介入治疗 经动脉途径介入治疗在 HCC 治疗中占据着举足轻重的地位。由于其通过栓塞肿瘤血供或直接杀伤肿瘤细胞起效,因此在 ICC 的转化治疗中也发挥着一定的作用。(1) 系统治疗联合 TACE: TACE 是一种通过导管技术找到并栓塞肿瘤的供血动脉,同时将抗肿瘤药物注入肿瘤区域进行局部化疗,从而阻断血供并持续杀灭肿瘤细胞的方法。一项回顾性研究^[52]显示, TACE 联合仑伐替尼治疗 44 例不可切除的 ICC 的转化成功率达到 63.6% (28 例), mOS 为 55 个月, 5 年 OS 率显著优于未接受手术治疗的患者 (54.9% vs. 25.5%, $P=0.006$)。另一项随机对照试验^[53]显示,药物洗脱微球 TACE (DEB-TACE) 联合 GC 化疗治疗不可切除 ICC 相比单独 GC 化疗,转化成功率显著提高 (25% vs. 8%, $P<0.005$), mOS 分别为 33.7 个月和 12.6 个月 ($P=0.048$),且疗效持久,无严重不良事件发生。但 ICC 相对 HCC 具有乏血供的特点,导致 TACE 效果欠佳,因此 TACE 在 ICC 转化治疗的应用远不如 HCC 广泛。(2) 系统治疗联合 HAIC: HAIC 是一种通过导管将抗肿瘤药物直接注入肿瘤血管,增加局部药物浓度,以提高化疗效果的治疗方法。近年来,针对晚期 ICC 的联合 HAIC 治疗研究报道逐渐增多。两项有关 HAIC 联合免疫加仑伐替尼治疗局部晚期或转移性 ICC 的研

究^[54-55]显示, ORR 分别为 39.1% 和 47.8%, DCR 均为 91.3%, 均有 3 例 (6.5%、10.7%) 患者在降期后成功接受根治性切除。其他联合 HAIC 的研究也显示出一定的转化成功率 (9.5%~19%)^[56-58]。与其他介入治疗方法相比, HAIC 在肿瘤客观缓解率和生存获益方面有一定的优势,但 III~IV 级不良反应的发生率也较高^[59]。(3) 系统治疗联合 SIRT: SIRT 是一种通过动脉插管将载有放射性核素[如钇-90 放射性微球 (⁹⁰Y-SIRT)] 注射到肿瘤区域,产生电离辐射引发不可逆的肿瘤组织损伤,从而导致肿瘤坏死的介入治疗方法。Edeline 等^[60]报道经 ⁹⁰Y-SIRT 联合系统化疗治疗 41 例不可切除 ICC 的 ORR 为 41%, DCR 为 98%, 有 9 例 (22%) 降期后切除。另一项回顾性研究^[61]显示,接受 ⁹⁰Y-SIRT 联合化疗的 28 例局部晚期 ICC, 有 10 例 (35.7%) 降期并接受手术治疗,转化切除患者的 3 年 OS 率达 62.5%。⁹⁰Y-SIRT 治疗兼具放疗和精准介入治疗的双重优势,但 SIRT 对患者的筛选流程较为严格,对术者技术要求更高,在我国准入应用也较晚,因此,在 ICC 转化治疗方面的研究报道较少。

系统治疗及介入治疗的联合方案种类繁多,不同方案间的转化成功率差异较大 (表 2), 所以还需进一步评估和优化联合方案以提高转化成功率。除此之外,还必须强调多学科诊疗 (multi-disciplinary team, MDT) 模式在 ICC 转化治疗中的关键作用。MDT 可以综合不同学科的观点取长补短,在转化治疗的病例选择、制定个体化治疗策略、疗效评估、手术时机选择及不良反应处理等方面发挥重要作用,为提高转化治疗成功率提供质量保证。

表2 介入联合系统治疗方案及其转化成功率

Table 2 Interventional combined systemic therapy regimens and their conversion success rates

作者	治疗方案	研究设计	时间	转化成功率	疾病
Sumiyoshi, 等 ^[49]	放疗+S-1	回顾性研究	2018	73.3%(11/15)	BTC
Yuan, 等 ^[52]	TACE+仑伐替尼	回顾性研究	2022	63.6%(28/44)	ICC
Martin, 等 ^[53]	TACE+GC/GC	随机对照研究	2022	8%(2/25)/25%(6/24)	ICC
Huang, 等 ^[54]	HAIC+仑伐替尼+PD-1 抑制剂	回顾性研究	2024	6.5%(3/46)	ICC
Zhao, 等 ^[55]	HAIC+仑伐替尼+度伐利尤单抗	回顾性研究	2024	10.7%(3/28)	ICC
Cercek, 等 ^[56]	HAIC+GEMOX	II期临床试验	2020	9.5%(4/42)	ICC
Lin, 等 ^[57]	HAIC+仑伐替尼+PD-(L)1 抑制剂/化疗+PD-(L)1 抑制剂	回顾性研究	2024	9.5%(4/42)/2%(1/50)	ICC
Ni, 等 ^[58]	HAIC+吉西他滨+仑伐替尼+PD-1 抑制剂	回顾性研究	2024	19%(4/21)	ICC
Edeline, 等 ^[60]	⁹⁰ Y-SIRT+GC	II期临床试验	2019	22%(9/41)	ICC
Qian, 等 ^[61]	⁹⁰ Y-SIRT+化疗	回顾性研究	2024	35.7%(10/28)	ICC
Paul Wright, 等 ^[62]	HAIC/TACE	回顾性研究	2018	12.5%(2/16)/5%(2/40)	ICC
Schiffman, 等 ^[63]	TACE+GEMOX	前瞻性研究	2010	15%(3/20)	ICC
Konstantinidis, 等 ^[64]	HAIC+吉西他滨/吉西他滨	回顾性研究	2016	5%(4/80)/4.3%(4/93)	ICC
Kemeny 等 ^[65]	HAIC+贝伐珠单抗+5-FU	回顾性研究	2011	16.7%(3/18)	ICC
Jarnagin 等 ^[66]	HAIC	II期临床试验	2009	3.8%(1/26)	ICC
Cantore, 等 ^[67]	HAIC	II期临床试验	2005	3%(1/33)	BTC
Massani, 等 ^[68]	HAIC	回顾性研究	2015	27.3%(3/11)	CCA
Ghiringhelli, 等 ^[69]	HAIC	回顾性研究	2014	16.7%(2/12)	ICC
Higaki, 等 ^[70]	HAIC+S-1	回顾性研究	2018	25%(3/12)	ICC
Mouli, 等 ^[71]	⁹⁰ Y-SIRT	回顾性研究	2013	10.9%(5/46)	ICC
Rayar, 等 ^[72]	⁹⁰ Y-SIRT+GC	回顾性研究	2015	17.8%(8/45)	ICC

注:S-1:替吉奥

Note:S-1: Tegafur gimeracil oteracil potassium (Tegio)

2 针对外科学不可切除 ICC 的转化治疗

局部晚期 ICC 常需行大范围肝切除术以达到 R₀ 切除的目标。为获得足够的 FLR, 可采取经门静脉栓塞 (portal vein embolization, PVE)、肝脏离断和门静脉结扎二步肝切除术 (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)、同时性双静脉栓塞术 (simultaneous dual hepatic vascular embolization, DHVE) 等方法, 从而提高手术安全性。

2.1 PVE/DHVE

PVE 最初用于 FLR 不足的肝门部胆管癌来促进 FLR 增生。研究^[73]表明, PVE 后的临床成功率 (栓塞后 FLR 足够大到允许手术切除) 可达 96%。但 ICC 进展快, 且 PVE 后至手术切除通常需要等待 4~8 周的时间, 在此期间, 肿瘤可能会出现进展, 从而导致预后不良^[74], 因此单独 PVE 用于 ICC 的研究尚未见报道。Haruki 等^[75]报道了 1 例肝内转移且侵犯肝后下腔静脉的 ICC 在接受 GC 化疗后肿瘤显著缩小, 予 DHVE 诱导 FLR 增大后成功行右三叶肝

切除术。PVE 也可序贯肝静脉栓塞 (hepatic vein embolization, HVE) 使用。一项回顾性研究^[76]显示, 32 例 FLR 不足的 BTC 在接受序贯 PVE-HVE 后, 有 28 例 (87.5%) 最终获得了手术切除, 5 年 OS 率为 30%。其中 3 例 ICC 均成功二次手术切除, 值得注意的是有 1 例患者在栓塞后出现肿瘤快速生长, 术后仅存活 11 个月。鉴于报道的样本量有限, PVE 联合 HVE 在 ICC 转化治疗中的有效性和安全性有待验证。

2.2 ALPPS

ALPPS 手术可在短期 (1~2 周) 内快速促进 FLR 增生, 成功率相比 PVE 更高, 但同时有更高的并发症发生率^[77]。一项前瞻性研究^[78]显示接受 ALPPS 的 14 例局部晚期 ICC, 有 12 例 (86%) 完成了 2 期手术, mOS 为 4.2 年, 3 年 OS 率为 64%。Li 等^[79]的研究显示, 102 例局部晚期 ICC 接受 ALPPS 后有 87 例 (85%) 实现了 R₀ 切除, 相比单独化疗可显著提高 3 年 OS 率 (39.6% vs. 11.3%, $P=0.01$), 进一步亚组分析显示生存获益仅见于单发肿瘤组。

因此笔者认为,考虑到 ALPPS 手术的创伤及高并发症发生率,应该审慎地、有选择地使用 ALPSS, FLR 不足的多发 ICC 可能不适合行 ALPPS 手术。

3 ICC 转化治疗面临的问题

如前所述, ICC 的转化治疗虽然近年来取得了长足的进步,但仍面临诸多困境和争议性问题:(1)公认的有效治疗方案尚缺乏,即使在靶向治疗广泛应用的今天,现有各种治疗方案及组合的总体转化成功率仍难尽人意;(2)治疗方案选择及疗效预测不明确,尽管目前转化治疗的方案众多,但如何选择治疗方案及其潜在的获益人群尚不明确,仍缺乏有效的疗效预测模型或生物标志物;(3)转化治疗周期及手术时机无共识,各医疗中心在 ICC 转化治疗的周期及手术时机等方面仍存在较大差异,尤其是对获得客观缓解并达到手术切除标准后,何时手术干预尚无定论;(4)转化切除是否一定能带来生存获益不清楚,尚缺乏大样本的长期随访数据来证明转化切除的必要性和有效性,特别是对达到临床完全缓解的患者是否仍需手术切除尚存争议。鉴于当前 ICC 转化治疗研究大多为小样本、回顾性研究或个案报道,缺乏高级别的循证医学证据,且绝大多数研究纳入了多种类型的 BTC,未考虑到不同部位 BTC 的异质性。因此,上述种种问题尚无明确答案。

4 总结与展望

综上,随着系统治疗药物和局部治疗技术的发展, ICC 转化治疗方法和手段日益丰富,治疗策略及理念正在不断更新,为改善 ICC 患者的预后带来了新的希望。然而,如何开发有效的治疗方案,针对不同患者优化治疗策略,个体化精准施治,提高转化成功率并最终延长患者的生存,仍是我们面临的挑战。现阶段亟需开展更多高质量的前瞻性、多中心、大样本的基础和临床研究,回答争议问题并达成共识,推动 ICC 转化治疗向规范化和个体化发展,从而改善患者预后,实现真正生存获益。

作者贡献声明:苏天杭负责收集文献及撰写论文;雷正清负责校对、修改文稿;程张军负责选题、指导写

作、修改文稿及定稿。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1):104-114. doi:10.1016/j.jhep.2019.03.013.
- [3] Moris D, Palta M, Kim C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(2):198-222. doi: 10.3322/caac.21759.
- [4] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2):364-377. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.020.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南2023[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023. Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Biliary Tract Cancer 2023[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2023.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Biliary Tract Cancers (Version 5.2024)[EB/OL]. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517>.
- [7] Wang S, Wang Y, Zhu C, et al. Conversion surgery intervention versus continued systemic therapy in patients with a response after PD-1/PD-L1 inhibitor-based combination therapy for initially unresectable biliary tract cancer: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(8): 4608-4616. doi: 10.1097/JS9.0000000000001540.
- [8] 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. Chinese Society of Liver Cancer Cholangiocarcinoma Cooperative Group. Chinese expert consensus on management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2022, 21(10): 1269-1301. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220829-00476.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗

- 指南(2024年版)[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4):475-530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(4): 475-530. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [10] Lamarca A, Ross P, Wasan HS, et al. Advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: post hoc analysis of the ABC-01, -02, and-03 clinical trials[J]. J Natl Cancer Inst, 2020, 112(2):200-210. doi: 10.1093/jnci/djz071.
- [11] 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.
- [12] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1):318-324. doi:10.1245/s10434-012-2312-8.
- [13] Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Br J Surg, 2018, 105(7):839-847. doi:10.1002/bjs.10641.
- [14] 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.
- [15] Maithe SK, Keilson JM, Cao HST, et al. NEO-GAP: a single-arm, phase II feasibility trial of neoadjuvant gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for resectable, high-risk intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(11):6558-6566. doi:10.1245/s10434-023-13809-5.
- [16] Choi SH, Kang I, Lee SH, et al. Clinical feasibility of curative surgery after nab-paclitaxel plus gemcitabine-cisplatin chemotherapy in patients with locally advanced cholangiocarcinoma[J]. Surgery, 2023, 173(2): 280-288. doi: 10.1016/j.surg.2022.09.028.
- [17] Shroff RT, King G, Colby S, et al. SWOG S1815: A phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(5):536-544. doi: 10.1200/jco-24-01383.
- [18] Ueno M, Ikeda M, Morizane C, et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase I study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(8): 611-621. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30086-X.
- [19] Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(8): 694-704. doi:10.1016/S2468-1253(24)00095-5.
- [20] 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.
- [21] Finn RS, Ueno M, Yoo C, et al. Three-year follow-up data from KEYNOTE-966: pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/Cis) compared with gem/Cis alone for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC)[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl):4093. doi:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.4093.
- [22] Madzikatire TB, Heng S, Gu HY, et al. Real-world outcomes of chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy alone in advanced, unresectable, and recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1390887. doi:10.3389/fimmu.2024.1390887.
- [23] Chen X, Wu X, Wu H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e001240. doi:10.1136/jitc-2020-001240.
- [24] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(6):600-616. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223.
- Alliance of Liver Cancer Conversion Therapy, Committee of Liver Cancer of the Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2021, 20(6):600-616. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223.
- [25] Zhang Q, Liu X, Wei S, et al. Lenvatinib plus PD-1 inhibitors as first-line treatment in patients with unresectable biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 751391. doi: 10.3389/fonc.2021.751391.
- [26] Zhou J, Fan J, Shi GM, et al. Lenvatinib plus toripalimab as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-arm, phase 2 trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl):4099. doi:10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4099.
- [27] Chao J, Wang S, Wang H, et al. Real-world cohort study of PD-1 blockade plus lenvatinib for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: effectiveness, safety, and biomarker analysis[J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(11): 3717-

3726. doi:10.1007/s00262-023-03523-2.
- [28] Shi GM, Huang XY, Wu D, et al. Toripalimab combined with lenvatinib and GEMOX is a promising regimen as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center, single-arm, phase 2 study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):106. doi:10.1038/s41392-023-01317-7.
- [29] Dong Z, Sui C, Lu J, et al. Chemotherapy combined with lenvatinib and PD-1 may be a potential better alternative option for advanced unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective real-world study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1463574. doi: 10.3389/fimmu.2024.1463574.
- [30] Lei Z, Ma W, Si A, et al. Effect of different PD-1 inhibitor combination therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 58(6):611-622. doi:10.1111/apt.17623.
- [31] 刘洋, 王向, 张永杰. 浅谈肝内胆管癌的争议与异质性[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(8): 1199-1205. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.001.
- Liu Y, Wang X, Zhang YJ. A brief discussion on the controversies and heterogeneity of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(8): 1199-1205. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.001.
- [32] Li Y, Yu J, Zhang Y, et al. Advances in targeted therapy of cholangiocarcinoma[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2310196. doi: 10.1080/07853890.2024.2310196.
- [33] Javle MM, Shaib WL, Braun S, et al. FIDES-01, a phase II study of derazantinib in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) and FGFR2 fusions and mutations or amplifications (M/a)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4_suppl): TPS597. doi:10.1200/jco.2020.38.4_suppl.tps597.
- [34] Verlingue L, Malka D, Allorant A, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: an effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 87:122-130. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.013.
- [35] 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.
- [36] Kaneko J, Kiuchi R, Takinami M, et al. Successful intrahepatic cholangiocarcinoma conversion surgery after administration of fibroblast growth factor receptor inhibitor[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2024, 17(5):936-942. doi:10.1007/s12328-024-02014-w.
- [37] Pant S, Schuler MH, Iyer G, et al. Efficacy and safety of erdafitinib in adults with cholangiocarcinoma (CCA) with prespecified fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt) in the phase 2 open-label, single-arm RAGNAR trial: Expansion cohort results[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4_suppl): 610. doi: 10.1200/jco.2023.41.4_suppl.610.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Harding J, Ikeda M, Goyal L, et al. SO-1 A first-in-human phase 1 study of LY3410738, a covalent inhibitor of mutant IDH1 and IDH2, as monotherapy and in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced IDH-mutant cholangiocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S161. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.473.
- [41] Galdy S, Lamarca A, McNamara MG, et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target?[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(1):141-157. doi:10.1007/s10555-016-9645-x.
- [42] Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):181-188. doi:10.1016/S1470-2045(11)70301-1.
- [43] Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12):1142-1148. doi:10.1016/S1470-2045(10)70247-3.
- [44] Malka D, Cervera P, Foulon S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 819-828. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70212-8.
- [45] Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1234-1243. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30321-1.
- [46] Cho Y, Kim TH, Seong J. Improved oncologic outcome with chemoradiotherapy followed by surgery in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Strahlenther Onkol*, 2017, 193(8):620-629. doi:10.1007/s00066-017-1128-7.
- [47] Ulusakarya A, Karaboué A, Ciaccio O, et al. A retrospective study of patient-tailored FOLFIRINOX as a first-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):515. doi:10.1186/s12885-020-07004-y.
- [48] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Downsizing chemotherapy

- for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer patients treated with gemcitabine plus cisplatin combination therapy followed by radical surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 (Suppl 3):S1093–S1099. doi:10.1245/s10434-015-4768-9.
- [49] Sumiyoshi T, Shima YS, Okabayashi T, et al. Chemoradiotherapy for initially unresectable locally advanced cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2018, 42(9):2910–2918. doi:10.1007/s00268-018-4558-1.
- [50] Zhu M, Jin M, Zhao X, et al. Anti-PD-1 antibody in combination with radiotherapy as first-line therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1):165. doi:10.1186/s12916-024-03381-4.
- [51] Chen C, Liu YL, Cui BB. Effect of radiotherapy on T cell and PD-1/PD-L1 blocking therapy in tumor microenvironment[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(6):1555–1567. doi:10.1080/21645515.2020.1840254.
- [52] Yuan P, Song J, Wang F, et al. Combination of TACE and Lenvatinib as a promising option for downstaging to surgery of initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40(5):1125–1132. doi:10.1007/s10637-022-01257-z.
- [53] 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.
- [54] Huang Y, Du Z, Kan A, et al. Clinical and biomarker analyses of hepatic arterial infusion chemotherapy plus lenvatinib and PD-1 inhibitor for patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1260191. doi:10.3389/fimmu.2024.1260191.
- [55] Zhao R, Zhou J, Miao Z, et al. Efficacy and safety of lenvatinib plus durvalumab combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1397827. doi:10.3389/fimmu.2024.1397827.
- [56] 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.
- [57] Lin YS, Li S, Yang X, et al. First-line hepatic arterial infusion chemotherapy plus lenvatinib and PD- (L)1 inhibitors versus systemic chemotherapy alone or with PD- (L)1 inhibitors in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(6):309. doi:10.1007/s00432-024-05795-2.
- [58] Ni JY, Sun HL, Guo GF, et al. Hepatic arterial infusion of GEMOX plus systemic gemcitabine chemotherapy combined with lenvatinib and PD-1 inhibitor in large unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140:112872. doi:10.1016/j.intimp.2024.112872.
- [59] Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(2):213–220. doi:10.1002/jso.23781.
- [60] Edeline J, Touchefeu 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.
- [61] Qian Y, Ungchusri E, Pillai A, et al. Selective internal radiation therapy using yttrium-90 microspheres for treatment of localized and locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2024, 34(4):2374–2383. doi:10.1007/s00330-023-10203-3.
- [62] Paul Wright G, Perkins S, Jones H, et al. Surgical resection does not improve survival in multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of surgical resection with intra-arterial therapies[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(1):83–90. doi:10.1245/s10434-017-6110-1.
- [63] Schiffman SC, Metzger T, Dubel G, et al. Precision hepatic arterial irinotecan therapy in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocellular carcinoma: optimal tolerance and prolonged overall survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(2):431–438. doi:10.1245/s10434-010-1333-4.
- [64] Konstantinidis IT, Groot Koerkamp B, Do RK, et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone[J]. *Cancer*, 2016, 122(5):758–765. doi:10.1002/cncr.29824.
- [65] Kemeny NE, Schwartz L, Gönen M, et al. Treating primary liver cancer with hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone: does the addition of systemic bevacizumab improve results?[J]. *Oncology*, 2011, 80(3/4):153–159. doi:10.1159/000324704.
- [66] Jarnagin WR, Schwartz LH, Gultekin DH, et al. Regional chemotherapy for unresectable primary liver cancer: results of a phase II clinical trial and assessment of DCE-MRI as a biomarker of survival[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(9):1589–1595. doi:10.1093/annonc/mdp029.
- [67] Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G, et al. Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors[J].

- Cancer, 2005, 103(7):1402–1407. doi:10.1002/encr.20964.
- [68] Massani M, Nistri C, Ruffolo C, et al. Intrahepatic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma: review of literature and personal experience[J]. Updates Surg, 2015, 67(4): 389–400. doi: 10.1007/s13304-015-0330-3.
- [69] Ghiringhelli F, Lorgis V, Vincent J, et al. Hepatic arterial infusion of gemcitabine plus oxaliplatin as second-line treatment for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience[J]. Chemotherapy, 2013, 59(5): 354–360. doi: 10.1159/000362223.
- [70] Higaki T, Aramaki O, Moriguchi M, et al. Arterial infusion of cisplatin plus S-1 against unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Biosci Trends, 2018, 12(1): 73–78. doi: 10.5582/bst.2017.01320.
- [71] Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24(8): 1227–1234. doi: 10.1016/j.jvir.2013.02.031.
- [72] Rayar M, Sulpice L, Edeline J, et al. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(9):3102–3108. doi:10.1245/s10434-014-4365-3.
- [73] van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36(1): 25–34. doi: 10.1007/s00270-012-0440-y.
- [74] Hoekstra LT, van Lienden KP, Doets A, et al. Tumor progression after preoperative portal vein embolization[J]. Ann Surg, 2012, 256(5):812–817. doi:10.1097/SLA.0b013e3182733f09.
- [75] Haruki K, Furukawa K, Ashida H, et al. Simultaneous dual hepatic vascular embolization (DHVE) for massive hepatectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(13):8246. doi:10.1245/s10434-021-10433-z.
- [76] Hwang S, Ha TY, Ko GY, et al. Preoperative sequential portal and hepatic vein embolization in patients with hepatobiliary malignancy[J]. World J Surg, 2015, 39(12): 2990–2998. doi: 10.1007/s00268-015-3194-2.
- [77] Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, et al. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy[J]. Br J Surg, 2016, 103(13): 1768–1782. doi:10.1002/bjs.10290.
- [78] Bednarsch J, Czigany Z, Lurje I, et al. The role of ALPPS in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Langenbecks Arch Surg, 2019, 404(7):885–894. doi:10.1007/s00423-019-01838-2.
- [79] Li J, Moustafa M, Linecker M, et al. ALPPS for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: did aggressive surgery lead to the oncological benefit? an international multi-center study[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(5): 1372–1384. doi: 10.1245/s10434-019-08192-z.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:苏天杭,雷正清,程张军.不可切除肝内胆管癌转化治疗进展与思考[J].中国普通外科杂志,2025,34(2):260–271. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250005

Cite this article as: Su TH, Lei ZQ, Cheng ZJ. Conversion therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: recent advances and prospects[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(2):260–271. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250005