



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250016
China Journal of General Surgery, 2025, 34(2):222-228.

· 述评 ·

肝内胆管癌新辅助及转化治疗进展与争议

刘红枝^{1,2}, 曾永毅^{1,2,3}

(1.福建医科大学孟超肝胆医院 肝胆外科, 福建 福州 350025; 2.福建省肝病科学研究中心, 福建 福州 350025; 3.福建医科大学附属第一医院 肝胆外科, 福建 福州 350005)



曾永毅

摘要

肝内胆管癌 (ICC) 起病隐匿, 多数患者在初诊时已进展至中晚期阶段, 错失根治性手术机会。外科治疗是 ICC 治疗的主要手段, 但 ICC 术后早期复发率高, 预后差。近年来, 化学治疗、免疫治疗、靶向治疗等系统治疗及放射治疗、肝动脉灌注化疗、经导管动脉化学栓塞等局部治疗在 ICC 中不断取得突破性进展, ICC 已进入系统治疗新时代。随着治疗效果的改善, 转化治疗和新辅助治疗逐渐成为热点话题。然而, 随着临床诊疗实践的深入, 一系列错综复杂且悬而未决的问题逐渐浮出水面, 引发了国内外学者的广泛探讨, 目前美国国立综合癌症网络、中国临床肿瘤学会指南尚未形成明确的转化治疗和新辅助治疗规范化诊疗流程。本文旨在全面综述 ICC 新辅助及转化治疗的最新进展, 深入探讨其中存在的争议焦点, 以期为临床实践提供有益的参考, 推动该领域的进一步发展。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 肿瘤辅助疗法; 转化治疗; 免疫疗法; 分子靶向治疗
中图分类号: R735.8

Advancements and controversies in neoadjuvant and conversion therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma

LIU Hongzhi^{1,2}, ZENG Yongyi^{1,2,3}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China; 2. Fujian Province Liver Disease Research Center, Fuzhou 350025, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) typically has an insidious onset, and most patients have already progressed to advanced stages by the time of initial diagnosis, missing the opportunity for radical surgery. Surgical treatment is the main approach for ICC, but the high early recurrence rate after surgery and poor prognosis remain significant challenges. In recent years, there have been continuous breakthroughs in chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, and combination therapies for ICC,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (62275050); 国家重点研发计划基金资助项目 (2022YFC2407304); 福建省科技创新联合基金资助项目 (2019Y9108); 福建省卫健委中青年科研重大基金资助项目 (2021ZONZD013)。

收稿日期: 2025-01-07; **修订日期:** 2025-02-11。

作者简介: 曾永毅, 福建医科大学孟超肝胆医院主任医师, 主要从事肝胆胰恶性肿瘤外科治疗方面的研究。

通信作者: 曾永毅, Email: lamp197311@126.com

ushering in a new era for systemic treatment. With the improvement of treatment effects, conversion therapy, and neoadjuvant therapy have emerged as prominent topics of interest. However, with the deepening of clinical diagnosis and treatment practices, complex and unresolved issues have gradually emerged, triggering extensive discussions among scholars at home and abroad. Currently, there is no clear, standardized diagnostic and therapeutic process for conversion therapy and neoadjuvant therapy in the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network or the Chinese Society of Clinical Oncology. This article aims to comprehensively review the latest progress in neoadjuvant and conversion therapy for ICC and deeply explore the controversial focuses therein, with the expectation of providing useful references for clinical practice and promoting the further development of this field.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Neoadjuvant Therapy; Conversion Therapy; Immunotherapy; Molecular Targeted Therapy

CLC number: R735.8

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是起源于肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 其发病率逐年攀升, 是临床诊疗实践中的棘手问题^[1]。ICC生物学特性隐匿, 多数患者在初诊时已进展至中晚期阶段, 错失根治性手术机会。据统计, 初诊时符合直接手术根治条件的患者比例仅30%左右, 且即便行根治术后, 仍有65.6%的患者术后早期复发^[2], 5年总体生存 (overall survival, OS) 率仅18%~44%^[3]。近年来, 化学治疗、免疫治疗、靶向治疗等系统治疗及放射治疗、肝动脉灌注化疗 (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、经导管动脉化学栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 等治疗等局部治疗在ICC中不断取得突破性进展, ICC已进入系统治疗新时代^[4]。随着系统治疗疗效的改善, 部分ICC患者有望通过转化治疗和新辅助治疗进一步提升远期预后。新辅助治疗聚焦于术前评估为具有高危复发因素的可切除ICC, 通过系统性的术前干预, 旨在达成缩小肿瘤体积、剿灭潜在微小转移灶等目标, 进而全方位提升手术的根治性与成功率, 优化患者的长期生存获益^[5]。与之相对, 转化治疗则剑指初始判定为不可切除的ICC患者, 凭借联合化疗、靶向治疗、免疫治疗以及局部治疗等多元化手段, 多管齐下, 全力促使肿瘤降期, 使之具备手术切除的可行性^[6]。这两种创新性治疗模式为改善ICC远期预后开辟了全新路径, 然而, 随着临床诊疗实践的深入, 一系列错综复杂且悬而未决的问题逐渐浮出水面, 引发了国内外学者的广泛探讨^[7]。目前美国国立综合癌症网络 (National

Comprehensive Cancer Network, NCCN)、中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)、欧洲肝脏研究协会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 及国际肝癌协会 (International Liver Cancer Association, ILCA) 等指南尚未形成明确的ICC转化治疗和新辅助治疗规范化诊疗流程^[8]。本文汇总当前研究进展, 对ICC新辅助及转化治疗进展与争议进行探讨。

1 新辅助治疗热点及争议问题

1.1 新辅助治疗方案的选择

传统的吉西他滨联合顺铂 (GC) 方案为代表的化学治疗在ICC新辅助治疗中一直占据重要地位。一项Meta分析^[9]纳入5项研究比较新辅助化疗与直接手术组在中晚期ICC中的安全性及生存获益, 结果发现两组患者1、3年OS, 1、3、5年无复发生存期 (relapse free survival, RFS)、术后并发症及术后90 d病死率比较, 差异均无统计学意义; 但新辅助化疗组ICC患者5年OS获益优于直接手术组, 提示新辅助化疗在不增加术后并发症风险的前提下有望延长ICC患者的5年OS。近年来, 研究人员不断探索新的组合, 氟尿嘧啶类药物联合铂类化合物展现出一定的潜力^[10-11], 部分方案被NCCN和CSCO指南作为II级推荐^[12-13]。

白蛋白结合型紫杉醇能够更好地穿透肿瘤组织, 提高肿瘤局部的药物浓度, 增强对肿瘤细胞的杀伤力^[14-15]。有研究者通过白蛋白结合型紫杉醇联合GC的三联方案 (GAP) 进行新辅助治疗探索。

NEO-GAP研究^[16]是一项针对具有高危因素的可切除ICC患者的新辅助治疗多中心小样本单臂临床研究，共纳入30例患者，经GAP方案治疗最多4个周期后行手术治疗，主要终点为手术完成率。研究结果显示10例患者（33%）出现 ≥ 3 级治疗相关不良事件，50%需要减少 ≥ 1 次剂量；疾病控制率（disease control rate, DCR）90%，22例患者（73%）完成所有化疗和手术，因此，该研究提示GAP新辅助治疗高危可切除ICC有效。但是2023 ASCO-GI年会上公布了一项GAP对比GC治疗不可切除胆管癌III期随机对照研究（SWOG1815），结果并未达到主要终点，亚组分析结果提示GAP治疗ICC同样无法增加生存获益，这一结果为GAP新辅助治疗的应用前景蒙上了一层阴影，有待于更大规模的III期临床研究提供更高级别循证医学证据。目前另一项针对可切除胆管癌的新辅助治疗同样采用三联化疗，探索替吉奥联合GC方案在新辅助治疗中的应用价值（JCOG1920: NABICAT, jRCTs031200388），目前结果尚未公布。

随着系统治疗在中晚期ICC中治疗效果不断改善，有研究者将其前移至新辅助治疗领域，现有多项化疗联合免疫、靶向等新辅助治疗研究正在开展^[17]。一项对比度伐利尤单抗联合GC方案（D+GC）和传统GC方案进行新辅助治疗胆管癌的临床研究（DEBATE）采用随机、多中心、开放标签方式，共纳入45例胆管癌患者，其中ICC患者14例，主要终点为R₀切除率。研究结果显示D+GC组的客观缓解率（objective response rate, ORR）为36%，进行手术探查的患者比例达到68%，R₀切除率为48%，而GC组ORR仅为7%，手术探查比例也仅为43%，R₀切除率为43%；提示度伐利尤单抗联合化疗方案可为更多潜在可切除的ICC患者创造根治性手术机会（NCT04308174）。此外，度伐利尤单抗与替西木单抗双免联合GC新辅助治疗ICC同样在进行中。鉴于“三联四药”方案如特瑞普利单抗联合仑伐替尼及GEMOX在中晚期ICC治疗中的显著疗效^[18]，目前该方案用于新辅助治疗ICC随机对照、多中心临床研究正在开展（NCT04669496）。

1.2 新辅助治疗获益人群筛选

目前，对于哪些可切除的ICC患者真正能从新辅助治疗中获益缺乏精准且明确的界定。既往回顾性临床研究发现肿瘤直径、数目、淋巴结转移、

大血管侵犯等因素为ICC术后高危复发因素，现有临床研究多参考以上因素以制定复发高危人群，如NEO-GAP研究定义的高危复发人群为：T1b期及以上、单发肿瘤直径 > 5 cm、多发肿瘤或卫星灶位于同一肝叶、可疑或受累的淋巴结、影像学上存在大血管侵犯。CSCO指南将具有高危因素的可切除ICC定义为边界可切除患者以指导新辅助治疗，具体因素包括：单个直径 > 5 cm、数目 ≥ 3 个或合并卫星灶、门静脉或肝静脉侵犯、区域淋巴结转移、术前CA19-9 > 200 U/mL等。此外，《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）》^[19]建议，对于肿瘤体积较大、多发病灶、合并大血管侵犯的ICC可经多学科诊疗（multi-disciplinary team, MDT）团队讨论后实施新辅助治疗。AJCC分期作为良好的预后分期工具，有助于判断新辅助治疗获益人群，Utama等^[20]应用NCDB数据库探讨新辅助化疗获益人群，结果发现：倾向评分匹配后，新辅助化疗对AJCC I期ICC患者预后改善不明显，但可改善AJCC II~III期ICC患者远期生存（ $HR=0.58$, $95\% CI=0.37\sim 0.91$, $P=0.02$ ）。因此，AJCC分期在新辅助治疗合适人群筛选中具有重要实用价值，建议治疗前常规行AJCC分期。

列线图模型可汇总诸多临床病理学因素用于构建复发预测模型并指导ICC治疗。Tsilimigras等^[21]基于术前影像学肿瘤大小、数目、淋巴结转移、肝硬化及患者年龄和种族等因素构建ICC极早期复发（ < 6 个月）预测模型，筛选高危复发人群用于指导ICC新辅助治疗。近年来，影像组学技术和机器学习技术进一步提升了预测模型准确性，Bo等^[22]筛选ICC复发相关临床病理学特征并联合影像组学特征构建ICC早期复发预测模型。这些预测模型为ICC新辅助治疗获益人群筛选提供了参考，但其应用价值尚有待于前瞻性临床研究进一步验证其准确性和普适性。

1.3 新辅助治疗时长与围手术期管理

新辅助治疗究竟应该持续多长时间才能达到最佳效果，又如何精准判断手术时机？目前尚无相关共识。如果治疗时间过短，肿瘤可能未得到充分抑制，手术切除难度依然较大；而治疗时间过长，一方面患者可能出现严重的药物不良反应，另一方面肿瘤细胞可能产生耐药性，甚至出现疾病进展，错过手术的“黄金窗口”。目前，这两个关键问题在全球范围内仍处于探索阶段，NEO-

GAP 和 DEBATE 两项研究均选择术前4个周期新辅助治疗,也有部分研究选择术前3个周期新辅助治疗(jRCTs031200388、NCT04669496)。新辅助治疗后手术时机与新辅助治疗药物选择及不良反应密切相关,原则上患者接受新辅助治疗后各器官功能恢复良好即可,部分临床研究及专家推荐新辅助治疗后4~8周行手术治疗较为安全^[23]。

ICC 术后辅助治疗的应用与否、方法和时长等关键问题尚无共识,有部分研究选择在新辅助治疗方案基础上维持或减少相关药物,也有部分研究选择参考可切除 ICC 指南推荐方案(如卡培他滨或替吉奥等)。笔者认为,肿瘤的病理学反应对辅助治疗具有重要指导价值,同时结合病理学高危复发因素、术后随访影像学、肿瘤标志物变化、不良反应耐受情况等共同制定辅助治疗计划。

2 ICC 转化治疗热点及争议问题

2.1 ICC 转化治疗的可切除性评估及人群选择

不同于新辅助治疗,转化治疗针对的是初始评估为不可切除 ICC 患者。面对复杂多样的不可切除 ICC 患者,如何制定个性化的转化治疗方案是一大挑战。目前,缺乏一套精准、高效的方案筛选系统,使得在临床实践中,医生常常需要反复尝试不同的组合,既耗费医疗资源,又可能耽误患者的最佳治疗时机。因此,在制定转化治疗方案前应综合影像学检查、肝功能评估及身体状况评估,并行 MDT 讨论评估不可切除原因、判断转化治疗成功的可能性以针对性制定转化治疗策略,并定期进行 MDT 讨论以再次评估肿瘤的可切除性,从而提升转化治疗的成功率^[24-26]。CSCO 指南对合并以下原因者定义为不可切除 ICC,包括合并解剖学因素如门静脉、肝静脉或胆管主干受侵,无法切除重建者;合并肝硬化失代偿或严重门静脉高压症患者;余肝的剩余肝体积(future liver remnant, FLR)不符合安全肝切除决策体系;生物学因素如:左右肝内有多个肿瘤、腹主动脉旁等远处淋巴结转移或远处脏器转移者;针对以上不可切除 ICC 患者可考虑采取不同的转化治疗策略,包括抗肿瘤方案制定以实现肿瘤生物学转化、经门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)或门静脉结扎二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)、

实现 FLR 不足转化、术前减黄以实现肝功能转化等。

2.2 ICC 转化治疗方案选择

对于初始不可切除的 ICC 患者,单一治疗手段往往难以达到转化目的,联合化疗、靶向治疗及免疫治疗逐渐成为趋势^[27-29]。Shi 等^[18]开展的特瑞普利单抗联合仑伐替尼及 GEMOX 一线治疗 ICC 的 II 期研究共纳入 30 例病理确诊的晚期 ICC 患者,结果显示 ORR 80%, DCR 为 93.3%, 中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)为 10.2 个月,中位反应持续时间(median duration of response, mDOR)为 11.0 个月,中位 OS 22.5 个月;3 例患者经过治疗降级后接受根治性手术。Zhang 等^[30]联合仑伐替尼与 PD-1 抑制剂治疗 38 例不可切除胆管癌,其中 ICC 患者 20 例(52.6%),结果发现 ORR 为 42.1%, DCR 为 76.3%,共有 13 例(34.2%)患者达到了降低分期并接受了手术,其中 7 例为 ICC 患者。TACE 及 HAIC 治疗作为一种局部治疗手段,在 ICC 转化治疗中发挥着重要作用^[31-33]。近期,Zhao 等^[34]研究发现,FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶)HAIC 治疗不可切除 ICC 患者显示出一定疗效,进一步联合度伐利尤单抗、仑伐替尼及 HAIC 治疗不可切除 ICC, ORR 达 65.2% (mRECIST) 和 39.1% (RECIST 1.1), 3~4 级不良事件的发生率为 46.5% (13/28),提示 HAIC 联合系统治疗可有效增强对肿瘤的打击力度。

2.3 转化治疗持续时间与围术期管理

ICC 转化治疗的持续时间与转化治疗方式、疗效及安全性等多种因素相关,目前尚无标准的 ICC 转化治疗方案及判断标准,多采用影像学 RECIST 1.1 评估标准及肿瘤标志物等综合判断转化治疗后手术时机。CT 和 MRI 检查在 ICC 分期和可切除性评估方面具有重要价值,联合多方位成像可提供肿瘤位置与大小、胆管梗阻水平与范围、脏器及血管侵犯、区域淋巴结转移及远处器官转移等信息^[35]。PET/CT 对于肿瘤活性、淋巴结转移及远处转移评估具有良好的诊断效能,肿瘤标志物如 CA19-9 对肿瘤反应具有良好的提示作用,可综合以上因素共同评估转化治疗时机^[36]。值得注意的是,虽然影像学检查和肿瘤标志物检测是常用的疗效评估手段,但它们存在一定的局限性。影像学上肿瘤大小的变化可能无法准确反映肿瘤细胞的活性,部分肿瘤在系统治疗后虽体积未明

显改变,但内部细胞可能已经坏死或分化;而且,部分肿瘤可能在影像学上表现为可切除,但实际上仍存在微小转移灶,这就要求建立一套更为全面、深入的转化成功评估体系,探索更精准的分子标志物及多组学预测模型。

此外,ICC转化治疗后疗效如何,如何平衡手术治疗的疗效与安全性,尚缺乏前瞻性临床研究证据支持。有回顾性研究^[37]结果显示,转化治疗成功后手术切除疗效优于继续用药,且手术风险安全可控。

3 前景及展望

ICC系统治疗的进步带来了新的治疗模式,新辅助及转化治疗为患者带来了更多的生存希望。三联化疗、化疗联合靶向免疫等“三联四药”方案及局部联合系统治疗进展迅速,为ICC新辅助治疗和转化治疗提供了新方法。然而,正如我们所探讨的,诸多争议问题亟待解决。未来,需要开展更多大规模、多中心、前瞻性的临床研究,结合基础医学研究成果,深入探索ICC新辅助治疗和转化治疗分子生物学变化,优化患者选择标准,精准把握治疗时机与方案,完善疗效评估体系,从而推动ICC新辅助及转化治疗迈向新的高度,切实改善患者的预后与生活质量。

作者贡献声明:刘红枝参与文献选题和文章思路,负责文献资料收集、解读与分析以及文章初稿撰写和修改;曾永毅负责文章选题和设计、文章写作思路、文献稿件最终审阅定稿。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Koshiol J, Yu B, Kabadi SM, et al. Epidemiologic patterns of biliary tract cancer in the United States: 2001–2015[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):1178. doi:10.1186/s12885-022-10286-z.
- [2] Öztürk NB, Jamil LH. An assessment of risk factors for recurrence and survival for patients undergoing liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 36(6): 766–774. doi:10.1097/MEG.0000000000002761.
- [3] 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.

- [4] Kawamura E, Matsubara T, Kawada N. New era of immune-based therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(15):3993. doi:10.3390/cancers15153993.
- [5] Akateh C, Ejaz AM, Pawlik TM, et al. Neoadjuvant treatment strategies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(10):693–708. doi:10.4254/wjh.v12.i10.693.
- [6] Fruscione M, Pickens RC, Baker EH, et al. Conversion therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma and tumor downsizing to increase resection rates: a systematic review[J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(1):100614. doi:10.1016/j.crrprobcancer.2020.100614.
- [7] 施国明,陆品相,曹军,等.靶向治疗与免疫治疗时代肝内胆管癌转化治疗的新策略[J]. *上海医学*, 2022, 45(4):226–229. doi:10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2022.04.004.
- Shi GM, Lu PX, Cao J, et al. New strategies for conversion therapy of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma in the era of target and immune therapies[J]. *Shanghai Medical Journal*, 2022, 45(4): 226–229. doi:10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2022.04.004.
- [8] 覃德龙,陈家璐,唐玥,等.欧洲肝脏研究协会及国际肝癌协会2023版《肝内胆管癌治疗临床实践指南》更新解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8):1136–1145. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.002.
- Qin DL, Chen JL, Tang Y, et al. Interpretation of the updates in 2023 EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(8):1136–1145. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.002.
- [9] Yang Z, Jiang X. Efficacy and safety comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and upfront surgery for treating intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1):122. doi:10.1186/s12876-023-02754-y.
- [10] André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase study[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(6):862–867. doi:10.1038/sj.bjc.6604628.
- [11] 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.
- [12] Corbett V, Li D, Chauhan A. Review of practice informing data and current state of NCCN consensus guidelines in hepatobiliary cancers[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(5):798–803. doi:10.21037/hbsn-23-372.
- [13] 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2024[M].北京:人民卫生出版社,2024.

- Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Biliary Tract Cancer 2024[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2024.
- [14] Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, et al. Nab-paclitaxel and gemcitabine as first-line treatment of advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12):1707-1712. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3277.
- [15] Shroff RT, Javle MM, Xiao L, 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.
- [16] Maithel SK, Keilson JM, Cao HST, et al. NEO-GAP: a single-arm, phase 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.
- [17] Chen X, Du J, Huang J, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(3):553-563. doi:10.14218/JCTH.2021.00250.
- [18] 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.
- [19] 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 Anti Cancer Association Liver Cancer Professional Committee Bile Duct Cancer Collaboration 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.
- [20] Utuama O, Permuth JB, Dagne G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score survival analysis supporting use in patients with high-risk disease[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(4):1939-1949. doi:10.1245/s10434-020-09478-3.
- [21] Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L, et al. Very early recurrence after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: considering alternative treatment approaches[J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(9):823-831. doi:10.1001/jamasurg.2020.1973.
- [22] Bo Z, Chen B, Yang Y, et al. Machine learning radiomics to predict the early recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection: a multicentre cohort study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(8):2501-2513. doi:10.1007/s00259-023-06184-6.
- [23] 肖治宇, 陈亚进. 肝胆肿瘤新辅助治疗的模式及方案选择[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(3):276-280. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.03.06.
- Xiao ZY, Chen YJ. Mode and option of neoadjuvant therapy for hepatobiliary neoplasms[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2023, 43(3):276-280. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.03.06.
- [24] 中国研究型医院学会精准医学与肿瘤MDT专业委员会. 中国胆道肿瘤多学科综合治疗专家共识[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2023, 9(3):57-68. doi:10.12151/JMCM.2023.03-10.
- Precision Medicine and Tumor MDT Professional Committee of Chinese Research Hospital Society. Expert consensus of Chinese biliary tract tumor multi-disciplinary treatment[J]. *Journal of Multidisciplinary Cancer Management:Electronic Version*, 2023, 9(3):57-68. doi:10.12151/JMCM.2023.03-10.
- [25] Ruff SM, Diaz DA, Pitter KL, et al. Multidisciplinary management in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(4):346-352. doi:10.3322/caac.21779.
- [26] Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A, et al. Treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma-a multidisciplinary approach[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2):362. doi:10.3390/cancers14020362.
- [27] 方诚, 夏勇, 王葵, 等. 肝内胆管癌转化治疗现状与展望[J]. *外科理论与实践*, 2022, 27(2):107-112. doi:10.16139/j.1007-9610.2022.02.004.
- Fang C, Xia Y, Wang K, et al. Current status and future perspectives of conversion therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Journal of Surgery Concepts & Practice*, 2022, 27(2):107-112. doi:10.16139/j.1007-9610.2022.02.004.
- [28] Yang Z, Wu W, Hu Z, et al. Comparison of lenvatinib plus pembrolizumab versus first-line systemic chemotherapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a real-world retrospective study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1494520. doi:10.3389/fimmu.2024.1494520.
- [29] 李照, 韦鹏程, 朱继业. 肝内胆管癌外科治疗及转化治疗的研究现状与展望[J]. *腹部外科*, 2023, 36(3):153-159. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2023.03.001.
- Li Z, Wei PC, Zhu JY. Research advances and future prospects of surgery and conversion therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Journal of Abdominal Surgery*, 2023, 36(3):153-159. doi:10.3969/j.issn.1003-5591.2023.03.001.
- [30] 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 study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:751391. doi:10.3389/fonc.2021.751391.

- [31] Cowzer D, Soares K, Walch H, et al. Long-term outcomes in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2025, 117(2):279–286. doi:10.1093/jnci/djae202.
- [32] Herber S, Otto G, Schneider J, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *CardioVascular Interv Radiol*, 2007, 30(6): 1156–1165. doi:10.1007/s00270-007-9032-7.
- [33] Burger I, Hong K, Schulick R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(3):353–361. doi:10.1097/01.RVI.0000143768.60751.78.
- [34] 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.
- [35] Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging diagnosis of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: recent advances and challenges[J]. *Radiology*, 2018, 288(1):7–13. doi:10.1148/radiol.2018171187.
- [36] Lin Y, Chong H, Song G, et al. The influence of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on the N- and M-staging and subsequent clinical management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(5):684–695. doi:10.21037/hbsn-21-25.
- [37] 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.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:刘红枝,曾永毅.肝内胆管癌新辅助及转化治疗进展与争议[J].中国普通外科杂志,2025,34(2):222–228. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250016

Cite this article as: Liu HZ, Zeng YY. Advancements and controversies in neoadjuvant and conversion therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(2):222–228. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250016



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(订阅号:ZGPTWKZZ),我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时,您也可在微信上留言,向我们咨询相关问题,并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是在移动互联网时代背景下的创新求变之举,希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码,关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部