

肝内胆管癌的新辅助治疗进展与临床应用综述

焦 辉¹, 周鹏鹏¹, 张 乐²

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学数学与计算机科学学院, 陕西 延安

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

摘 要

肝内胆管癌作为继肝细胞癌之后的第二大原发性肝癌, 因其发病率逐年上升、且早期缺乏特异性症状, 导致多数患者确诊时已处于晚期, 失去了手术根治的最佳时机。当前, 手术切除仍是ICC患者获得长期生存的唯一有效途径, 但晚期患者的手术切除率较低, 亟需有效的术前综合治疗策略。新辅助治疗作为降低肿瘤负荷、评估肿瘤生物学特性及提高手术切除率的重要手段, 近年来在ICC治疗领域逐渐受到重视。本文系统综述了ICC新辅助治疗的多种方法, 包括化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗及介入治疗, 重点分析了这些策略在肿瘤降期、手术转化率及患者生存预后中的作用及临床应用价值。同时, 探讨了患者筛选标准及现存挑战, 展望了未来研究方向, 以期为临床决策和转化医学研究提供理论支持和实践指导。

关键词

肝内胆管癌, 新辅助治疗, 化疗, 靶向治疗, 免疫治疗

Neoadjuvant Therapy in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Review of Recent Advances and Clinical Applications

Hui Jiao¹, Pengpeng Zhou¹, Le Zhang²

¹Yan'an Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²College of Mathematics and Computer Science, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 9, 2026

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most common primary liver cancer after hepatocellular carcinoma. Due to its rising incidence and the lack of specific early symptoms, most patients

are diagnosed at an advanced stage, having missed the optimal window for curative surgery. Currently, surgical resection remains the only effective means for ICC patients to achieve long-term survival; however, the resection rate among advanced-stage patients is low, creating an urgent need for effective comprehensive preoperative treatment strategies. Neoadjuvant therapy, as a key approach to reducing tumor burden, assessing tumor biological characteristics, and improving resection rates, has gradually gained prominence in the field of ICC treatment in recent years. This article provides a systematic review of various neoadjuvant treatment methods for ICC, including chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, immunotherapy, and interventional therapy, with a focus on analyzing the role and clinical value of these strategies in tumor downstaging, surgical conversion rates, and patient survival outcomes. Additionally, this review discusses patient selection criteria and existing challenges, and outlines future research directions, with the aim of providing theoretical support and practical guidance for clinical decision-making and translational medical research.

Keywords

Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Neoadjuvant Therapy, Chemotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)作为肝脏恶性肿瘤中发病率第二的癌种,近年来其发病率呈现显著增长趋势,已成为全球公共卫生领域关注的重大问题[1]-[3]。ICC的病理起源与肝细胞癌(HCC)不同,源于肝内胆管上皮细胞,这导致其在发病机制、肿瘤生物学行为、治疗方法及预后方面与HCC存在显著差异。临床上,ICC的早期诊断极为困难,主要因为缺乏特异的临床表现和有效的筛查手段,患者多在疾病进展至晚期时才被确诊,导致手术切除率仅为20%~40%左右[4]。此外,ICC患者即使接受根治性切除,术后复发率依然高企,整体生存率依然不理想[5][6]。

手术切除目前仍是ICC的唯一根治手段,然而其效果受到诸多因素制约。诸多研究表明,负切缘(R0)切除、无淋巴结转移、无血管侵犯以及早期分期等均显著改善患者的生存预后[7][8]。面对ICC诊疗中的诸多难题,新辅助治疗概念应运而生。新辅助治疗旨在术前通过系统性或局部治疗手段降低肿瘤负荷,促进肿瘤降期,进而提高根治性切除率,同时为评估肿瘤的生物行为提供依据[9][10]。新辅助治疗包括化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等多种方式的单独或联合应用。研究表明,联合化疗方案(如吉西他滨、顺铂及纳米白蛋白紫杉醇的联合应用)在新辅助领域显示出较好的可行性和安全性,并能够在部分高危患者中实现肿瘤控制和术后生存获益[11]。此外,局部治疗如⁹⁰Y-放射性微球栓塞(TARE)作为新辅助手段,也在使部分原本不可切除的肿瘤转化为可切除状态方面展现出潜力[12]。免疫治疗尤其是免疫检查点抑制剂的应用为ICC治疗开辟了新方向,尽管目前主要以临床试验形式存在,但其与靶向治疗的联合治疗策略被认为是未来研究的重点[13][14]。

综上所述,肝内胆管癌作为一种高度恶性的肝脏肿瘤,因其隐匿的早期表现及有限的早期筛查手段,导致诊断时多为晚期,手术切除率低,术后复发率高,整体预后不良。新辅助治疗作为术前综合管理的重要组成部分,旨在提高根治性切除率和改善预后,然而目前尚无标准化方案,相关临床研究有限,亟需通过多中心、大样本及高质量的临床试验加以系统总结和规范指导,以期对ICC患者带来更好的治疗

效果和生存获益。

2. 主体

2.1. 肝内胆管癌的新辅助治疗

2.1.1. 新辅助治疗的定义及作用机制

新辅助治疗是指术前通过系统性或局部的治疗手段,旨在降低肿瘤体积及侵袭性,从而提高肿瘤的可切除性和术后疗效。对于肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)患者而言,由于大多数病例在确诊时已处于中晚期,单纯手术切除往往难以达到根治性切除,且术后复发率高。因此,新辅助治疗作为一种重要的术前干预策略,能够通过缩小肿瘤、控制病灶进展,促进更多患者实现手术切除的可能[15][16]。

从作用机制角度看,新辅助治疗主要包括新辅助化疗、新辅助放疗以及新辅助免疫治疗。系统性化疗能够通过抑制肿瘤细胞的增殖和诱导凋亡,减少肿瘤负荷,降低肿瘤的侵袭性和转移风险。局部治疗如放射治疗则通过精确定位肿瘤,利用高剂量射线杀灭肿瘤细胞,减少局部肿瘤体积,并改善局部控制率[17][18]。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的兴起为 ICC 的新辅助治疗带来了新的希望,尤其是在联合化疗的背景下,免疫治疗不仅可以增强机体抗肿瘤免疫反应,还可能降低术后复发率,提高患者生存质量。

2.1.2. 新辅助治疗对手术切除及预后的潜在影响

新辅助治疗作为肝内胆管癌(iCCA)管理中的重要环节,旨在通过术前系统治疗降低肿瘤负荷,改善手术切除的可行性和根治效果,进而提升患者的预后。其次,新辅助治疗可能延长无病生存期(DFS)和总生存期(OS)。iCCA 术后高复发率严重影响患者预后,术前给予新辅助治疗能够在切除前控制潜在的微转移灶,延缓甚至避免复发。临床数据表明,接受新辅助治疗的患者中,部分通过手术切除获得了较好的生存结局,尽管目前部分研究在总体生存率方面尚未显示显著差异,但其在特定高风险患者群体中显示出潜在的生存获益[19][20]。

综上所述,新辅助治疗通过降低肿瘤分期、提高 R0 切除率,及潜在延长无病生存期和总生存期,展现出改善 iCCA 患者手术治疗效果和预后的重要价值。尽管当前数据仍有限,且存在关于治疗时机、方案选择、疗程长度及患者筛选的诸多未解问题,但未来随着临床试验的深入和分子靶向免疫治疗的融入,新辅助治疗有望成为 iCCA 综合治疗策略的关键组成部分[21][22]。

2.2. 新辅助化疗在 ICC 中的应用与进展

2.2.1. 传统化疗方案及疗效评价

传统化疗方案在肝内胆管癌(ICC)的新辅助治疗中起到了重要的基础作用,尤其是吉西他滨(Gemcitabine)联合顺铂(Cisplatin)方案被广泛应用并证明具有一定的临床疗效。Gemcitabine 与 Cisplatin 的联合应用已成为不可切除肝内胆管癌一线治疗的标准方案,许多研究显示该方案能延长患者的总体生存期(OS)和无进展生存期(PFS),同时在一定程度上控制疾病进展。尽管如此,单纯的双药方案在疗效上仍存在一定的局限,部分患者对化疗的耐药性及治疗相关毒性反应仍是临床挑战。

近年来,三联方案如 GCS 方案(Gemcitabine、Cisplatin 和 S-1)在临床实践中显示出更优的疗效。S-1 是一种口服氟嘧啶类药物,能够增强化疗的抗肿瘤效果。临床报告指出, GCS 方案在部分患者中表现出较高的病理缓解率和手术转化率,有助于提高切除率和延长患者生存时间。例如,一项病例报道中,一位接受 GCS 新辅助化疗的晚期 ICC 患者,经过数个疗程后肿瘤负荷明显减轻,随后成功接受根治性切

除, 显示了该三联方案的潜在优势[23] [24]。

为提升化疗疗效, 部分研究探索了联合其他治疗方式, 如肝动脉灌注化疗(HAIC)联合系统化疗, 结果显示较单纯系统化疗更优的生存获益和肿瘤控制率[25] [26]。此外, 三联方案如 GCS 等通过强化化疗强度和机制多样性, 成为当前研究的热点方向, 显示出在新辅助治疗中潜在的更佳临床价值。

2.2.2. 化疗对肿瘤降期和手术转化的影响

化疗作为肝内胆管癌(ICC)新辅助治疗的重要组成部分, 近年来在肿瘤降期和手术转化方面取得了显著进展。大量临床研究显示, 部分患者通过系统性化疗或联合局部治疗能够实现肿瘤缩小, 从而提高手术切除率, 进而改善生存预后。例如, 一项回顾性研究中, 169 例 ICC 患者被分为初次手术组和经过降期治疗后手术组, 后者接受了化疗或选择性内部放射治疗(SIRT)联合化疗。结果显示, 降期治疗组的中位总生存期虽未显著优于初次手术组, 但接受 SIRT 的患者显示出显著的生存获益, 提示化疗联合局部治疗在降期中的潜力[27]。

具体到化疗方案, 联合放射性核素治疗(如 ^{90}Y 放射性核运输)与吉西他滨、顺铂及卡培他滨联合使用, 在局部晚期 ICC 患者中显示出良好的肿瘤控制率和较高的降期成功率。一项涉及 13 例患者的回顾性研究中, 53.8% 的患者成功降期至手术切除, 且接受手术的患者生存显著优于未手术患者, 提示该联合方案具备良好的临床应用前景[28]。同样, 另一项单中心研究中, ^{90}Y 放射性核运输治疗对不可切除 ICC 患者具有较高的局部控制率, 8.1% 的患者成功降期切除, 术后中位无复发生存和总生存均超过两年, 进一步支持化疗联合局部治疗的降期潜力[29]。

此外, 化疗联合靶向治疗及免疫治疗的转换治疗也展现出良好效果。一例 67 岁晚期 ICC 患者经过含氧铂和吉西他滨的系统化疗加上靶向药物乐伐替尼及免疫检查点抑制剂托瑞帕单抗治疗后, 肿瘤明显缩小, 成功实施两步肝切除, 术后病理显示肿瘤缓解超过 80%, 患者术后 12 个月无病生存, 说明新辅助化疗联合多模态治疗亦有助于肿瘤降期和手术转化[30]。

综上所述, 化疗在肝内胆管癌的降期治疗和手术转化中发挥着关键作用。多项研究和病例报道证实, 系统性化疗, 尤其是与局部放射治疗、靶向治疗和免疫治疗联合使用, 能够显著缩小肿瘤体积, 提升手术切除率, 并改善患者生存期。与此同时, 病理完全缓解的实例提示化疗具备较强的抗肿瘤活性。未来需通过更大规模的随机对照试验, 进一步明确不同化疗方案的最优组合及患者选择标准, 以期实现更广泛和有效的临床应用。

2.3. 新辅助放射治疗及介入治疗策略

近年来, 肝内胆管癌(iCCA)的放射治疗技术取得了显著进展, 尤其是立体定向消融放疗(SABR)和高分割率放射治疗(HF-RT)的应用, 为术前治疗提供了新的可能性。SABR 通过精准聚焦高剂量放射线于肿瘤区域, 最大限度减少对周围正常组织的损伤, 成为不可手术或边缘可切除 iCCA 患者的有效局部控制手段。

选择性内部放射治疗(Selective Internal Radiation Therapy, SIRT)是一种通过导管将放射性微球直接注入肝动脉, 利用肿瘤主要依赖肝动脉血供的特性, 将放射性同位素定位输送至肿瘤部位, 实现局部高剂量放射治疗的方法。以 ^{90}Y 放射性微球为代表的 SIRT 技术, 已逐渐成为不可切除肝内胆管(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)的一种有前景的新辅助治疗手段。SIRT 作为一种局部放射治疗, 能够实现肿瘤缩小及病灶控制, 从而为部分患者实现“降期”转化为可切除状态提供可能。例如, 单中心研究报道约 34.5% 的局部晚期 ICC 患者经 ^{90}Y -SIRT 治疗后成功降期接受肝切除或肝移植, 且手术患者生存率显著优于未手术患者[31] [32]。此外, 多中心回顾性研究也显示, SIRT 联合化疗能够提高肿瘤切

除率,且接受 SIRT 降期后手术患者的总生存期与初始可切除患者相当。针对不可切除 ICC 患者,90Y-SIRT 联合吉西他滨-顺铂化疗方案的临床试验结果显示,该联合治疗方案的中位总生存期达到 21.6 个月,疾病控制率达 75%,且安全性良好,提示其作为新辅助治疗的可行性[33]。此外,SIRT 还可作为术前桥接治疗,控制肿瘤进展,促进肝功能保留及肝残留量(future liver remnant, FLR)增加,从而提高手术可行性[34]。

2.4. 靶向治疗与分子标志物指导的新辅助治疗

2.4.1. ICC 的分子特征及靶点发现

肝内胆管癌(ICC)作为继肝细胞癌之后的第二大原发性肝癌,具有高度的临床异质性和复杂的分子特征。近年来,随着基因组测序技术的发展,研究者们逐渐揭示了 ICC 的关键分子突变及其在肿瘤发生、发展中的作用,为靶向治疗提供了理论基础和实践方向。

首先, IDH1/2 基因突变是 ICC 中较为典型的分子改变,特别是在小胆管类型 ICC 中更为常见。IDH1/2 突变导致代谢异常,产生 2-羟基戊二酸(2-HG),进而影响细胞的表观遗传调控和分化状态[35] [36]。此外, IDH1/2 突变型 ICC 通常表现出较低的 CA19-9 水平和较好的预后,提示其作为分子亚型划分和治疗靶点的重要性[35]。针对 IDH1 的抑制剂已进入临床试验阶段,显示出一定的治疗潜力[36]。

其次, FGFR2 融合基因是 ICC 中另一重要的致癌驱动事件,主要发生于小胆管型 ICC。FGFR2 融合导致受体酪氨酸激酶的异常激活,驱动细胞增殖和肿瘤进展[15] [31]。研究表明, FGFR2 融合频率约为 10%~15%,其检测方法包括 FISH、NGS 和免疫组化, FISH 因其较高的一致性被认为是理想的检测手段[15]。针对 FGFR2 融合的靶向药物如 pemigatinib 已获 FDA 批准用于 FGFR2 融合阳性 ICC 患者,显示出显著的治疗效果[31]。此外, FGFR2 融合与 BAP1、CDKN2A 等基因突变共存,但与 KRAS 和 IDH1 突变呈互斥关系,进一步支持其作为独立分子亚型的定位[15]。

KRAS 突变则主要见于大胆管型 ICC,且与不良预后相关[37] [38]。KRAS 突变驱动的 ICC 表现出较强的侵袭性和转移倾向,且对多种治疗手段表现出耐药性。此外, PARP-1 在 KRAS 驱动的 ICC 中表达增强,抑制 PARP-1 可显著抑制 KRAS 突变 ICC 的细胞活力,为 KRAS 突变 ICC 的治疗提供了潜在靶点[37]。

综上所述, ICC 的分子特征包括 IDH1/2 突变、FGFR2 融合、BRCA2 突变、KRAS 突变等关键分子改变,这些分子标志物不仅揭示了 ICC 的致病机制,也为靶向治疗提供了精准靶点。

2.4.2. 靶向药物在新辅助治疗中的临床应用现状

靶向药物作为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)新辅助治疗的重要组成部分,近年来得到了广泛关注和临床验证。iCCA 的分子特征异质性明显,部分患者携带特定驱动基因突变,如 FGFR2 融合及 IDH1 突变,这为靶向治疗提供了明确的分子靶点。FGFR 抑制剂和 IDH 抑制剂是目前应用较为成熟的两种靶向药物,相关临床试验均显示出较为积极的治疗前景。

FGFR 抑制剂针对 FGFR2 重排或融合的肿瘤细胞,通过阻断 FGFR 信号通路抑制肿瘤细胞增殖和存活。在 iCCA 患者中,约 7%~15%的病例存在 FGFR2 融合,FGFR 抑制剂的应用为这些患者带来了新的治疗希望。多项 II 期临床试验表明,FGFR 抑制剂单药治疗能够显著延缓疾病进展,提高患者的无进展生存期(PFS)和客观缓解率(ORR),部分患者甚至实现肿瘤负荷的明显缩小,为后续手术切除创造机会[16] [39]。此外, IDH1 抑制剂针对 IDH1 突变患者(占 iCCA 约 10%~20%),通过阻断异常代谢产物 2-羟基戊二酸的产生,抑制肿瘤生长。相关研究显示, IDH1 抑制剂在晚期 iCCA 患者中显示出可控的安全性和一定的抗肿瘤活性,部分临床研究正在探索其在新辅助治疗中的应用潜力[16] [40]。

2.5. 上述三种方式优先选择策略建议

对于初始不可切除、肝内病灶负荷重且无明确靶点的患者：优先推荐系统性化疗(如 GC 方案)联合局部治疗(如 SIRT 或肝动脉灌注化疗)。此策略兼顾全身控制与局部高效应答，能最大程度实现肿瘤降期。SIRT 联合化疗可显著提高降期切除率并改善生存[27] [28]。

对于基因检测发现 FGFR2 融合或 IDH1 突变的患者：优先推荐相关靶向药物(如 Pemigatinib, Ivosidenib)治疗。这是“精准医疗”的典范，可望获得较高的客观缓解率和疾病控制率，为手术创造更好条件[31] [36]。

对于初始可切除但属于“高危复发”特征(如淋巴结可疑阳性、切缘狭窄)的患者：可考虑新辅助化疗(如 GC 或 GCS 方案)。目的在于控制潜在微转移、评估肿瘤生物学行为，并筛选出对治疗敏感、预后更佳的患者[11]。

在临床实践中，需在“疗效强度”、“作用范围”与“毒性与成本”间寻求平衡。靶向治疗胜在精准高效，但人群受限；化疗与局部放疗作用互补，但存在毒性叠加风险。分子分型是决策的核心依据，所有拟行新辅助治疗的 ICC 患者均应强烈推荐进行包含 FGFR2、IDH1/2 等基因的二代测序。

3. 结论

肝内胆管癌(ICC)作为一种预后较差的恶性肿瘤，其治疗策略的不断优化对于改善患者生存率具有重要意义。近年来，新辅助治疗在 ICC 管理中的作用日益凸显，尤其在肿瘤降期和提高手术切除率方面展现了积极的临床价值。综合当前的研究进展和临床实践经验，可以从多个角度深入分析新辅助治疗的发展趋势及其面临的挑战。

首先，新辅助治疗为 ICC 患者提供了改善预后的新途径。传统上，ICC 的治疗主要依赖手术切除，但由于多数患者在诊断时已处于局部晚期或存在微小转移，术后复发率高，整体生存期有限。新辅助治疗通过在手术前应用化疗、靶向治疗或免疫治疗，有望缩小肿瘤体积，清除潜在的微转移，提高手术的可行性和彻底性，从而改善患者的长期生存。这一观点获得了多项临床研究的支持，尤其是在肿瘤降期方面的积极效果被广泛认可。

然而，目前新辅助治疗尚未形成统一的治疗标准。化疗作为主流方案，因其相对成熟的临床应用和较为明确的疗效指标，仍是多数中心的首选。与此同时，靶向治疗和免疫治疗作为新兴手段，表现出良好的潜力，特别是在分子靶点明确和免疫环境活跃的患者中，能够进一步提高治疗效果。然而，这些新兴疗法的推广和应用仍受限于高质量临床数据的缺乏，且不同研究之间存在一定的疗效差异和安全性争议。因此，如何平衡和整合不同治疗手段，形成循证且个体化的治疗方案，成为当前研究的重点。

在这一过程中，患者的个体化选择和多学科协作显得尤为关键。ICC 患者的病理类型、分子特征、肿瘤负荷及全身状态均存在显著异质性，单一治疗模式难以满足所有患者的需求。多学科团队(MDT)涵盖外科、肿瘤内科、放射科、病理科等多方面专家，共同制定个体化的新辅助治疗方案，能够实现治疗效果的最大化与风险的最小化。此外，患者的基因分型和分子特征分析为精准治疗提供了重要依据，推动了靶向和免疫治疗的精准应用。

肝内胆管癌新辅助治疗的价值已初步显现，但相较于其他实体瘤，其发展仍面临标准缺失、证据薄弱、决策复杂的三重困境。未来研究必须超越泛化的建议，聚焦于 ICC 新辅助治疗的特异性问题：

首先，肝内胆管癌新辅助治疗的研究方向应更加注重分子分型指导下的精准治疗策略。通过深入挖掘 ICC 的分子异质性，迫切需要前瞻性研究探索并验证能够预测化疗、放疗、靶向或免疫治疗响应的生物标志物。例如，FGFR2/IDH1 突变外，肿瘤突变负荷(TMB)、PD-L1 表达或特定基因表达谱是否能预测

免疫新辅助疗效？这些问题的解答将推动治疗从“经验性选择”转向“生物标志物驱动”。推动多模式联合治疗(如化疗联合靶向和免疫治疗)的临床试验,有望进一步提升治疗效果和患者生存质量。同时,规范化、前瞻性、多中心的大规模临床试验是验证和推广新辅助治疗策略的关键,能够为临床实践提供坚实的循证支持。此外,随着生物标志物的不断发现和应用,未来新辅助治疗方案将更加精准和个性化,推动 ICC 患者实现长期生存甚至治愈的目标。

其次,重新定义“可切除”与“新辅助适应证”的标准至关重要。ICC 手术边界模糊,何谓“临界可切除”尚无共识。需整合影像学(如三维重建评估 FLR)、分子生物学特征和肿瘤负荷,构建多参数评分模型,从而更精准地筛选能从新辅助治疗中真正获益的患者群体,避免对早期患者过度治疗或对晚期患者治疗不足。

再者,新辅助治疗与手术的整合模式亟需创新。未来研究不应局限于比较不同新辅助药物的疗效,更应探索治疗序列与外科技术的优化组合。例如,新辅助 SIRT 后,如何优化手术时机以平衡肿瘤消退与放射性肝炎风险?靶向新辅助治疗获得深度缓解后,是否可以实施更小范围的切除(如肝段切除代替半肝切除)以保留肝功能?这些整合性临床问题需要外科与肿瘤科专家共同设计前瞻性研究。

综上所述,肝内胆管癌新辅助治疗的未来,不在于简单推广多学科协作或个体化治疗,而在于“精准靶向患者筛选、革新治疗整合模式”。只有攻克这些特异性难题,才能将新辅助治疗从“探索性选择”转化为 ICC 综合治疗中科学化、标准化的核心环节,最终改善患者预后。面对当前研究中存在的标准不统一和证据不足等问题,需加强多学科合作,注重个体化治疗和精准医学的结合,推动高质量临床研究和多模式治疗策略的创新与应用。只有这样,才能真正实现 ICC 患者治疗效果的质的飞跃,提升其生存率和生活质量,推动该领域迈向更加科学和规范的发展阶段。

参考文献

- [1] Yang, J., Wang, X. and Wu, B. (2023) Incidence Trend and Prognosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Study Based on the SEER Database. *Translational Cancer Research*, **12**, 3007-3015. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-1278>
- [2] Jensen, M.D., West, J., Weber, B., Mortensen, F.V. and Jepsen, P. (2025) Cholangiocarcinoma in Denmark: Time-Trends in Incidence and Mortality. *JHEP Reports*, **7**, Article ID: 101493. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101493>
- [3] Nwankwo, E.C., Guta, A., Cao, S.S., Yang, J.D., Abdalla, A., Taha, W., et al. (2024) Incidence and Long-Term Outcomes of Biliary Tract Cancers in Olmsted County, Minnesota from 1976 to 2018. *Cancers*, **16**, Article 2720. <https://doi.org/10.3390/cancers16152720>
- [4] Suzuki, Y., Mori, T., Momose, H., Matsuki, R., Kogure, M., Abe, N., et al. (2022) Predictive Factors for Subsequent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Associated with Hepatolithiasis: Japanese National Cohort Study for 18 Years. *Journal of Gastroenterology*, **57**, 387-395. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01868-6>
- [5] Stüben, B.O., Ahmadi, S., Saner, F.H., Li, J., Neuhaus, J.P., Treckmann, J.W., et al. (2024) The Significance of Resection Margins on R0 Results in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surgical Oncology*, **53**, Article ID: 102058. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2024.102058>
- [6] Istambouli, A., Patel, S., Almeray, T., Li, Z. and Stauffer, J.A. (2023) Surgical Treatment for Intrahepatic, Peri-Hilar, and Distal Cholangiocarcinoma: 20-Single Institutional Year Experience. *The American Surgeon*TM, **89**, 621-631. <https://doi.org/10.1177/00031348211034751>
- [7] Li, Q., Chen, C., Zhang, D., et al. (2025) Comparative Study of Clinicopathological Features and Prognosis of Biliary Tract Cancer in Different Locations. *Chinese Journal of Surgery*, **63**, 963-970.
- [8] Öztürk, N.B. and Jamil, L.H. (2024) An Assessment of Risk Factors for Recurrence and Survival for Patients Undergoing Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **36**, 766-774. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002761>
- [9] Chen, X., Du, J., Huang, J., Zeng, Y. and Yuan, K. (2022) Neoadjuvant and Adjuvant Therapy in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **10**, 553-563. <https://doi.org/10.14218/jcth.2021.00250>
- [10] Huang, J., Bai, X., Qiu, Y. and He, X. (2024) Application of AI on Cholangiocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1324222. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1324222>

- [11] Maithel, S.K., Keilson, J.M., Cao, H.S.T., Rupji, M., Mahipal, A., Lin, B.S., *et al.* (2023) NEO-GAP: A Single-Arm, Phase II Feasibility Trial of Neoadjuvant Gemcitabine, Cisplatin, and Nab-Paclitaxel for Resectable, High-Risk Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **30**, 6558-6566. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13809-5>
- [12] Sarwar, A., Ali, A., Ljubojca, D., Weinstein, J.L., Shenoy-Bhangle, A.S., Nasser, I.A., *et al.* (2021) Neoadjuvant Yttrium-90 Transarterial Radioembolization with Resin Microspheres Prescribed Using the Medical Internal Radiation Dose Model for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **32**, 1560-1568. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2021.08.009>
- [13] Deng, Q., He, M., Zhang, L. and Wu, Y. (2025) Neoadjuvant Immunotherapy for Resectable Primary Liver Cancer (Review). *Oncology Letters*, **30**, 1-16. <https://doi.org/10.3892/ol.2025.15204>
- [14] Xie, P., Guo, L., Zhang, B., Xu, Y., Song, Q., Shi, H., *et al.* (2022) Case Report: Immunotherapy Successfully Treated Brain Metastasis in Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Literature Review. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 911202. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.911202>
- [15] Zou, Y., Zhu, K., Pang, Y., Han, J., Zhang, X., Jiang, Z., *et al.* (2023) Molecular Detection of *FGFR2* Rearrangements in Resected Intrahepatic Cholangiocarcinomas: FISH Could Be an Ideal Method in Patients with Histological Small Duct Subtype. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **11**, 1355-1367. <https://doi.org/10.14218/jcth.2022.00060s>
- [16] Halder, R., Amaraneni, A. and Shroff, R.T. (2022) Cholangiocarcinoma: A Review of the Literature and Future Directions in Therapy. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **11**, 555-566. <https://doi.org/10.21037/hbsn-20-396>
- [17] Chakraborty, M.A., Kumar, R., Ecker, B.L., In, H., Langan, R.C., Eskander, M., *et al.* (2025) Role of Radiation Therapy for Biliary Tract Cancers. *Current Oncology*, **32**, Article 545. <https://doi.org/10.3390/curroncol32100545>
- [18] Wheless, M., Agarwal, R., Goff, L., Lockney, N., Padmanabhan, C. and Heumann, T. (2024) Current Standards, Multidisciplinary Approaches, and Future Directions in the Management of Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Current Treatment Options in Oncology*, **25**, 127-160. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01153-5>
- [19] Van Treeck, B.J., Olave, M.C., Watkins, R.D., Lu, H., Moreira, R.K., Mounajjed, T., *et al.* (2024) Neoadjuvant Therapy Leads to Objective Response in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *HPB*, **26**, 938-948. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2024.04.003>
- [20] Morita, Y., Oda, K., Matsumoto, A., Ida, S., Kitajima, R., Furuhashi, S., *et al.* (2025) Intrahepatic Cholangiocarcinoma with *BRCA* Mutation Achieved Pathological Complete Response after Neoadjuvant Gemcitabine, Cisplatin, and S-1 Therapy: A Case Report. *Surgical Case Reports*, **11**, Article ID: cr.24-0042. <https://doi.org/10.70352/scrj.cr.24-0042>
- [21] Rizzo, A. and Brandi, G. (2021) Neoadjuvant Therapy for Cholangiocarcinoma: A Comprehensive Literature Review. *Cancer Treatment and Research Communications*, **27**, Article ID: 100354. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100354>
- [22] Colangelo, M., Di Martino, M., Polidoro, M.A., Forti, L., Tober, N., Gennari, A., *et al.* (2025) Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Review for Clinicians. *Gastroenterology Report*, **13**, goaf005. <https://doi.org/10.1093/gastro/goaf005>
- [23] Fujiwara, Y., Ioka, T., Matsui, H., *et al.* (2021) A Case of Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the Elderly Patient with Curative Resection after Neoadjuvant Chemotherapy. *Gan to Kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy*, **48**, 2085-2087.
- [24] Ogura, N., Hoshino, M., Hayashi, T., *et al.* (2022) A Case of an Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma Effectively Treated by Conversion Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy of Gemcitabine, Cisplatin and S-1. *Gan to Kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy*, **49**, 1665-1667.
- [25] Massani, M., Bonariol, L. and Stecca, T. (2021) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma, a Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 2552. <https://doi.org/10.3390/jcm10122552>
- [26] Li, H., Li, Y., Kang, W., Xi, J., Yan, Z. and Yang, Z. (2025) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Systemic Chemotherapy in Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis of Efficacy and Safety. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **15**, 4387-4399. <https://doi.org/10.21037/qims-24-2067>
- [27] Riby, D., Mazzotta, A.D., Bergeat, D., Verdure, L., Sulpice, L., Bourien, H., *et al.* (2020) Downstaging with Radioembolization or Chemotherapy for Initially Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **27**, 3729-3737. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08486-7>
- [28] Ahmed, O., Yu, Q., Patel, M., Hwang, G., Pillai, A., Liao, C., *et al.* (2023) Yttrium-90 Radioembolization and Concomitant Systemic Gemcitabine, Cisplatin, and Capecitabine as the First-Line Therapy for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **34**, 702-709. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.12.017>
- [29] Gupta, A.N., Gordon, A.C., Gabr, A., Kalyan, A., Kircher, S.M., Mahalingam, D., *et al.* (2022) Yttrium-90 Radioembolization of Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Long-Term Follow-Up for a 136-Patient Cohort. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **45**, 1117-1128. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03183-2>
- [30] Tian, H., He, Q. and Wan, C. (2025) Conversion Therapy Combined with ALPPS for the Treatment of Intrahepatic

- Cholangiocarcinoma: A Case Report. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1542955. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1542955>
- [31] Storandt, M.H., Jin, Z. and Mahipal, A. (2022) Pemigatinib in Cholangiocarcinoma with a FGFR2 Rearrangement or Fusion. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **22**, 1265-1274. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2150168>
- [32] Yu, Q., Ungehusri, E., Pillai, A., Liao, C., Baker, T., Fung, J., *et al.* (2024) Selective Internal Radiation Therapy Using Yttrium-90 Microspheres for Treatment of Localized and Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *European Radiology*, **34**, 2374-2383. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10203-3>
- [33] Chan, S.L., Chotipanich, C., Choo, S.P., Kwang, S.W., Mo, F., Worakitsitatorn, A., *et al.* (2022) Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Resin Microspheres Followed by Gemcitabine plus Cisplatin for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Single-Arm Multicenter Clinical Trial. *Liver Cancer*, **11**, 451-459. <https://doi.org/10.1159/000525489>
- [34] Huang, X., Liao, Y., Liang, Z., Ma, J., Liang, B., Yang, S., *et al.* (2025) Yttrium-90 Selective Internal Radiation Therapy for Right Hepatic Malignancies: A Clinical Outcome Study. *EJNMMI Research*, **15**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s13550-025-01307-6>
- [35] Chen, Y., Liu, X., Huang, L., Chen, L. and Wang, B. (2023) Clinicopathological, Etiological and Molecular Characteristics of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Subtypes Classified by Mucin Production and Immunohistochemical Features. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **23**, 445-456. <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2205588>
- [36] Kim, Y., Song, J., Kim, N. and Sim, T. (2025) Recent Progress in Emerging Molecular Targeted Therapies for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *RSC Medicinal Chemistry*, **16**, 2314-2359. <https://doi.org/10.1039/d4md00881b>
- [37] Keggenhoff, F.L., Castven, D., Becker, D., Stojkovic, S., Castven, J., Zimpel, C., *et al.* (2024) PARP-1 Selectively Impairs KRAS-Driven Phenotypic and Molecular Features in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Gut*, **73**, 1712-1724. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331237>
- [38] Meng, X., Lu, J., Zeng, H., Chen, Z., Guo, X., Gao, C., *et al.* (2023) The Clinical Implications and Molecular Features of Intrahepatic Cholangiocarcinoma with Perineural Invasion. *Hepatology International*, **17**, 63-76. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10445-1>
- [39] Tsung, C., Quinn, P.L. and Ejaz, A. (2024) Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Narrative Review. *Cancers*, **16**, Article 739. <https://doi.org/10.3390/cancers16040739>
- [40] Li, J., Rocha, F.G. and Mayo, S.C. (2023) Past, Present, and Future Management of Localized Biliary Tract Malignancies. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **32**, 83-99. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2022.07.007>