

肝内胆管癌的分子机制与治疗研究进展

马 雨

重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆

收稿日期: 2026年2月27日; 录用日期: 2026年3月19日; 发布日期: 2026年3月31日

摘 要

肝内胆管癌(iCCA)具有发病隐匿、易转移的特点, 多数患者确诊时已处于晚期。其发生发展与IDH1/2突变、FGFR2融合等关键基因改变及PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、Hippo/YAP等信号通路异常密切相关。目前治疗以手术切除联合化疗为主, 但疗效有限。近年来, 针对特定分子靶点(如IDH1/2、FGFR2)的靶向药物(如培米替尼、艾伏尼布)已获批应用, 为患者提供了新的治疗选择。

关键词

信号通路, 关键基因改变, 治疗

Research Advances in the Molecular Mechanisms and Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Yu Ma

School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing

Received: February 27, 2026; accepted: March 19, 2026; published: March 31, 2026

Abstract

Intrahepatic Cholangiocarcinoma (iCCA) is characterized by insidious onset and easy metastasis. Most patients are already in the advanced stage at the time of diagnosis. Its occurrence and development are closely related to key gene alterations such as IDH1/2 mutations and FGFR2 fusions, as well as abnormalities in signaling pathways such as PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin, and Hippo/YAP. Currently, the main treatment is surgical resection combined with chemotherapy, but the efficacy is limited. In recent years, targeted drugs (such as pemigatinib and ivosidenib) targeting specific molecular targets (such as IDH1/2 and FGFR2) have been approved for use, providing new treatment options

for patients.

Keywords

Signaling Pathway, Key Gene Alteration, Treatment

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. 引言

胆管癌(Cholangiocarcinoma, CCA)是一种起源于胆道上皮细胞的高度侵袭性和异质性的恶性肿瘤[1]。CCA 可发生在胆道树的多个部位, 根据其在胆道树中的解剖位置, CCA 可以分为肝内 CCA (Intrahepatic Cholangiocarcinoma, iCCA)、肝门周围 CCA (Perihilar Cholangiocarcinoma, pCCA)和远端 CCA (Distal Cholangiocarcinoma, dCCA) [2]。其中, 肝内胆管癌发生于二级及以上胆管分支, 近年来其发病率在全球范围内呈上升趋势, 已成为严重威胁人类健康的重大疾病之一。对于 iCCA 患者而言, 治疗方案仍然有限。手术切除是早期疾病唯一可能治愈的方法[3]。然而, 即使进行了手术, 患者五年的总生存率仍然很低, 在 20%~35%之间。不幸的是, 由于发病隐匿, 且易发生淋巴结和远处肝转移, 70%~80%的患者在确诊时已处于无法手术的局部晚期或转移性疾病阶段, 因此无法进行根治性手术干预[4]。对于晚期或转移性 iCCA 患者, 吉西他滨与顺铂的联合化疗目前被视为标准的一线治疗方案。然而, 这种治疗方案的总体缓解率并不理想, 且对患者的生存获益有限[5]。面对 iCCA 在进展期缺乏有效治疗方案的挑战, 我们需要进一步阐明它的发生和发展的精准分子机制, 挖掘潜在的有效作用靶点, 旨在为 iCCA 患者的治疗提供科学依据。

2. 分子机制与治疗靶点

iCCA 的恶性进展在分子层面主要表现为关键驱动基因的异常, 这些异常通过调控下游核心信号通路, 共同驱动肿瘤的发生与发展。Boerner 等[6]对 412 位 iCCA 患者样本进行了肿瘤基因测序, 结果表明, 常见的致癌改变是 IDH1 (20%)、FGFR2 (15%)、CDKN2A (15%)和 KRAS (10%), 这些基因在 iCCA 的发生和发展中相关联。这些遗传变异并非独立作用, 而是通过直接激活或间接调控 PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin 及 Hippo/YAP 等关键信号通路, 进而协同促进细胞增殖、抑制凋亡、重塑代谢并诱导上皮-间质转化 (EMT), 最终导致肿瘤发生发展。

2.1. IDH1/2 基因突变

异柠檬酸脱氢酶(IDH)在人体细胞能量代谢中扮演着核心角色, 特别是在三羧酸循环中, 它负责催化异柠檬酸氧化脱羧, 生成 α -酮戊二酸(α -KG), 同时产生还原型辅酶 NADPH, 这些产物对细胞的能量供应和抗氧化防御至关重要[7]。

当 IDH 基因发生突变(常见于 IDH1 或 IDH2 基因)时, 酶的催化功能会发生根本性改变。突变型 IDH 获得了一种异常活性, 不再正常生产 α -KG, 而是利用 α -KG 作为底物, 大量生成一种名为 2-羟基戊二酸 (2-HG)的代谢物。2-HG 在结构上与 α -KG 相似, 因此能够竞争性抑制那些依赖 α -KG 的双加氧酶, 包括负责 DNA 去甲基化的 TET 家族酶和调控组蛋白修饰的去甲基化酶(如 JMJC 家族酶)。这会导致细胞核内 DNA 和组蛋白的甲基化水平普遍升高, 引发广泛的表观遗传调控紊乱, 从而影响控制细胞正常增殖与分

化的基因表达程序，最终促进肿瘤的发生和发展[8] [9]。

在肝内胆管癌(iCCA)的研究中观察到，存在 IDH1/2 突变的肿瘤细胞中，抑癌蛋白 p53 的水平常常异常升高，但其编码基因 TP53 本身并未发生突变。一种可能的解释是，IDH1/2 突变以及 2-HG 的累积引发了一种细胞应激反应，这种应激状态激活了 p53 信号通路，导致 p53 蛋白稳定性增加和积聚[10]。此外，2-HG 还能抑制肝细胞核因子 4 α (HNF4 α)的活性，而 HNF4 α 是肝细胞分化和功能维持的关键调节因子。这种抑制会阻碍肝细胞向成熟状态分化，并可能促使肝祖细胞异常增殖，进而向胆管癌方向转化。鉴于 IDH1/2 突变在肿瘤机制研究的深入，IDH 突变引起的代谢改变有望成为灵敏、特异的早期诊断指标。

以 IDH1/2 为治疗靶点的药物研发已成为肝内胆管癌(iCCA)精准治疗的重要方向。其中，选择性 IDH1 突变抑制剂艾伏尼布(Ivosidenib)已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准，用于治疗经检测确认存在 IDH1 基因突变的局部晚期或转移性胆管癌患者[11] [12]。其作用机制在于特异性抑制突变型 IDH1 酶的活性，从而显著降低致癌代谢物 2-羟基戊二酸(2-HG)的细胞内蓄积，逆转由 2-HG 介导的表观遗传学紊乱，最终诱导肿瘤细胞分化并延缓疾病进展。

2.2. FGFR2 融合突变

FGFR (成纤维细胞生长因子受体)家族包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 四个成员，它们是位于细胞表面的受体酪氨酸激酶，在调控细胞增殖、分化、迁移和存活等关键生命活动中扮演着核心角色。当这些受体基因发生改变，例如扩增、融合或点突变，或者其表达受到表观遗传学或转录调控异常的影响时，均可能导致 FGFR 信号通路被异常、持续地激活，从而驱动肿瘤的发生与发展[13]-[16]。

在 FGFR 的各类遗传变异中，FGFR 融合基因是重要的致癌驱动因素，尤其在胆管癌中，FGFR2 融合的发生频率相对较高。根据其基因结构特点，FGFR2 融合可以被划分为三种主要类型：经典型、亚经典型和非经典型[17]。

经典型融合：FGFR2 基因的 3'端保留了完整的酪氨酸激酶结构域，但其 5'端与其他基因(如 BICC1、TACC3)相连。重要的是，在融合过程中，它通常丢失了包含自抑制调控关键区域的部分(如第 19 号外显子)。同时，作为融合伴侣的基因(如 BICC1、TACC3)常常提供能够促使蛋白质发生寡聚化的结构域(如卷曲螺旋域或 SAM 结构域)。这种结构使得融合蛋白即使在没有配体结合的情况下，也能自发地形成二聚体，从而持续、高强度地激活下游信号通路(如 RAS/MAPK 和 PI3K/AKT 通路)。**亚经典型融合：**此类融合也保留了 FGFR2 的完整酪氨酸激酶结构域，但其胞外区的免疫球蛋白样结构域发生了变化或缺失。这种结构改变同样可以解除对激酶活性的自抑制，或者改变其被配体激活的方式，最终导致下游信号通路的组成性激活。**非经典型融合：**与上述两类不同，非经典型融合通常保留了 FGFR2 的第 19 号外显子，其 5'端被其他基因序列取代。这种特殊的结构导致其失去了有效招募并磷酸化关键接头蛋白 FRS2 的能力，而 FRS2 是激活下游 MAPK 等信号通路所必需的。因此，非经典型融合的致癌能力很弱甚至缺失[18]-[23]。

正是由于经典型和亚经典型 FGFR2 融合蛋白保留了酪氨酸激酶活性并驱动肿瘤生长，使得它们成为了有效的治疗靶点。研究表明，针对 FGFR 的酪氨酸激酶抑制剂能够有效地抑制携带这些融合变异的肿瘤细胞活性，这为相关癌症患者(如胆管癌)提供了重要的靶向治疗策略[24]。以 FGFR2 为靶点，胆管癌靶向药培米替尼 Pemigatinib (FGFR2)、英菲格拉替尼 Infigratinib (FGFR2)获得美国食品药品监督管理局批准上市，用于治疗携带 FGFR2 基因融合/重排患者[25] [26]。

2.3. PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路通过调控细胞增殖、凋亡抵抗、上皮-间质转化(EMT)及迁移、侵袭等多维度恶性表型，驱动 iCCA 的进展。PI3K/AKT 通路作为核心效应枢纽，在 iCCA 中介导酪氨酸磷酸酶 PTP4A1

的致癌功能。Liu 等[27]研究表明,在 80%的 iCCA 组织中,PTP4A1 的过表达通过直接激活 PI3K/AKT 通路驱动肿瘤恶性进展。机制上,PI3K/AKT 通路的激活由 PTP4A1 驱动,表现为关键激酶位点 AKT Thr308/Ser473 的磷酸化水平显著升高;AKT 磷酸化进一步激活其下游分子 GSK3 β (Ser9 位点),导致细胞周期蛋白 Cyclin D1 表达上调,加速肿瘤细胞增殖;同时诱导 EMT 关键转录因子 Zeb1 和 Snail 表达,抑制上皮标志物 E-cadherin 并激活间质标志物 N-cadherin,从而增强肿瘤细胞的迁移与侵袭能力。Zhu 等[28]发现,PI3K/AKT 通路的活性抑制是天然香豆素衍生物奥斯特醇(Osthole)抗 iCCA 的核心机制。该通路在 Osthole 作用下呈现剂量依赖性失活,通过上调 Bax、抑制 Bcl-2 并激活 caspase-3/9-PARP 裂解级联,诱导线粒体依赖性凋亡。此外,体内实验进一步验证了 Osthole (50~100 mg/kg)显著抑制 iCCA 小鼠模型肿瘤生长。Xie 等[29]揭示 PI3K/AKT 通路的抑制是 Garlicin 阻断 iCCA 转移的核心机制。该通路的特异性抑制(尤其是其下游关键效应分子 AKT 的磷酸化水平显著降低,而非总 AKT 表达)直接介导了低剂量 Garlicin (0.5~1.0 μ M)对 HCCC-9810 细胞迁移和侵袭能力的阻碍。更重要的是,添加 PI3K/AKT 激动剂 IGF-1 (50 ng/mL)可逆转 Garlicin 对细胞迁移和侵袭的抑制作用,这明确确立 PI3K/AKT 通路在调控 iCCA 转移中的重要地位。

2.4. Wnt/ β -Catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路在肝内胆管癌进展中的核心作用及靶向干预潜力:肝内胆管癌(iCCA)的恶性进展与 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活密切相关,多项研究揭示了不同分子通过调控该通路驱动 iCCA 的机制。

Song 等[30]研究表明,在 iCCA 中,Wnt/ β -catenin 通路被 MUC1 高表达激活,进而上调 Cyclin D1、c-Myc 和 MMP-7 等靶基因的表达,最终促进肿瘤生长和淋巴转移。Wei 等[31]研究表明,Wnt/ β -catenin 通路的激活是 EIF3H 发挥促癌作用的核心机制。EIF3H 通过抑制 CCND1 的泛素化降解,稳定其蛋白表达,从而激活 Wnt/ β -catenin 通路,促进 iCCA 细胞增殖、迁移并抑制凋亡。在 iCCA 中,Wnt/ β -catenin 通路的激活是 CAMKK2 过表达的核心促侵袭机制。CAMKK2 过表达提升细胞内钙离子浓度,诱导 ANXA2 向线粒体转位,进而激活该通路。激活的 Wnt/ β -catenin 通路直接增强了 iCCA 的侵袭性。蟾毒灵(bufalin)通过结合 CAMKK2 抑制其功能,阻断 Wnt/ β -catenin 通路,从而显著抑制 iCCA 细胞的增殖和转移,其抑瘤效果已在 Zhang 等人的小鼠模型中得到证实[32]。

2.5. Hippo/YAP 信号通路

肝内胆管癌(iCCA)的恶性进展与 Hippo/YAP 信号通路的异常激活密切相关。研究证实,YAP 作为 Hippo 通路的核心效应子,通过转录调控和蛋白互作网络驱动 iCCA 的发生与发展。在肿瘤发生机制方面,Zhang 等[33]发现 YAP 的致癌活性依赖于其与 β -Catenin 的物理互作:YAP 通过 TEAD 介导转录激活的同时,与 β -Catenin 形成复合物,共同调控下游基因(如 CCND1、c-MYC)表达。 β -Catenin 缺失显著抑制小鼠 iCCA 模型(AKT/YAP 诱导)的肿瘤形成,且 80%以上人类 iCCA 样本存在 β -Catenin 异常活化(非磷酸化形式),表明 YAP/ β -Catenin 轴是 iCCA 的关键驱动因素。

在肿瘤转移调控中,Piezo1 机械敏感通道通过 Hippo/YAP 通路促进转移[34]。胆道梗阻导致的机械应力激活 Piezo1 离子通道,诱导 YAP 去磷酸化并核转位,进而上调 EMT 标志物(N-cadherin、Vimentin),增强 CCA 细胞迁移和侵袭能力。

针对靶向干预策略, Kim 等[35]证实天然化合物 Isoalantolactone (IALT)通过激活 Hippo 核心激酶级联抑制 YAP 活性。IALT 促进 LATS1/2 介导的 YAP 磷酸化(Ser127),阻断其核定位及与 TEAD 的转录复合物形成,下调 YAP 靶基因(CYR61、CTGF)表达,从而抑制 iCCA 细胞(SNU478)增殖、迁移并诱导 caspase-

3 依赖性凋亡。值得注意的是, LATS1/2 缺失可抵抗 IALT 的促凋亡和抑瘤作用, 而 YAP-TEAD 融合蛋白则逆转 IALT 对细胞迁移的抑制, 凸显 Hippo-LATS-YAP 通路的治疗必要性。

3. 治疗策略

面对 iCCA 高转移性和治疗抵抗的挑战, 建立多层次的治疗策略至关重要。目前, 临床管理主要依据疾病分期和分子特征制定个体化方案。上文已探讨针对特定分子靶点的靶向治疗等新兴策略的应用与进展, 下文将系统阐述以手术切除为基础、辅以化疗、免疫联合化疗等综合治疗模式。

3.1. 手术治疗

在治疗策略方面, 手术切除被认为是目前治疗 iCCA 的最有效手段[36]。在实施手术切除前, 需对 iCCA 患者做出精确诊断。对于大多数患者而言, 电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)足以诊断, 在诊断结果不确定的情况下, 可用选用核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)作为补充。如果患者符合手术切除的条件, 就可以进行肝胆切除术, iCCA 同样适用。有研究表明, 进行手术切除的病人特异性生存期为 36 个月, 而失去手术机会的患者特异性生存期仅为 9 个月[37]。显而易见, 对于早期诊断出 iCCA 的患者来说根治性手术切除是有效的, 并且可以显著延长生存期。然而, 大约 65.6% 的患者在进行手术后 1 至 2 年内会出现复发, 整体复发率高达 50%~70%。总体而言, iCCA 患者即使接受了手术切除, 复发风险仍然较高, 预后并不理想。实际上, 只有少数患者符合手术条件。对于那些不能手术或手术后复发的 iCCA 患者, 推荐采用化疗、靶向治疗、免疫治疗或这些治疗的联合方案, 以提高患者生存率。

3.2. 化疗

化疗在非手术治疗中占据核心地位。化疗的作用机制主要是通过干扰细胞周期中 DNA 的完整性来发挥抗癌作用, 从而抑制肿瘤细胞的增殖和分裂。吉西他滨联合顺铂(GC)化疗方案作为 iCCA 的一线标准治疗, 通过干扰细胞周期中 DNA 的完整性发挥抗癌作用, 多项研究证实其能有效控制疾病进展并改善患者预后[1][38]。在一项临床研究中, 15 名晚期 iCCA 患者接受 GC 方案治疗后, 11 例被重新评估为手术候选人并接受根治性切除术。此外, GC 方案相较于吉西他滨单药治疗, 显著延长了患者的中位生存期, 且毒性无显著增加。尽管吉西他滨联合顺铂化疗方案在 iCCA 的治疗中取得了一定的疗效, 但仍存在一些问题和挑战[39]。首先, iCCA 患者的中位生存期仍然较短, 超过 2 年的存活者很少。这提示我们需要进一步优化化疗方案或探索新的治疗策略。其次, iCCA 对常规全身疗法的反应有限, 且缺乏一线治疗以外的既定标准疗法, 这限制了患者的治疗选择。

3.3. 免疫联合化疗

对于晚期胆管癌, 传统化疗方案吉西他滨联合顺铂的疗效存在局限, 临床急需新的治疗突破。TOPAZ-1 研究作为一项全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 首次评估了 PD-L1 抑制剂量伐利尤单抗(Durvalumab)联合吉西他滨/顺铂(GC)一线治疗晚期胆管癌的疗效与安全性[40]。该研究取得了里程碑式的成果, 确立了免疫联合化疗在此类患者中的新标准治疗地位。

该试验的中期分析与长期随访数据一致显示, Durvalumab 联合 GC 化疗可显著改善患者的生存结局。总生存期方面, 联合治疗组的中位 OS 达到 12.8 个月, 优于安慰剂组的 11.5 个月。经过中位 23.4 个月的随访后, 更新数据显示联合组的中位 OS 为 12.9 个月, 安慰剂组为 11.3 个月, 且联合组的 2 年 OS 率显著更高(23.6% vs. 11.5%), 体现了免疫治疗带来的持续生存获益。在无进展生存期方面, 联合组中位 PFS 为 7.2 个月, 安慰剂组为 5.7 个月, 生存曲线在约 6 个月后呈现明显分离, 提示免疫治疗具有延迟生效的

特性。此外，联合组的客观缓解率为 26.7%，高于对照组的 18.7%，而两组的疾病控制率相近(约 85%)。在生存时间超过 18 个月的长期存活者中，联合组的 ORR 达到 44%，显著高于对照组的 34%，进一步表明免疫治疗有助于诱导更深、更持久的肿瘤缓解[41][42]。这些核心结论在随后整合的 KEYNOTE-966 与 TOPAZ-1 研究分析中亦得到证实，即 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗相比单纯化疗可显著改善 OS 与 PFS [43][44]。

一项病例报告显示，一例晚期肝内胆管癌患者经 Durvalumab 联合 GC 治疗后获得部分缓解，并成功接受了根治性手术，术后随访显示，该患者无瘤生存期达 8 个月，这一结果凸显了 TOPAZ-1 方案不仅改写了晚期胆管癌的一线治疗格局，也为部分初始不可切除的患者带来了转化治疗的机会[45]。

3.4. 抗体偶联药物

抗体偶联药物(ADC)是肿瘤靶向治疗领域发展迅速的新型生物制剂，其通过化学连接子(Linker)将具有肿瘤靶向性的单克隆抗体(Antibody)与高效细胞毒性药物(Payload)共价结合而成。ADC 借助抗体部分特异性识别并结合肿瘤细胞表面相关抗原，经内吞作用进入细胞后，在溶酶体环境中连接子被切割或降解，释放出高活性细胞毒性载荷，进而破坏 DNA 或干扰细胞分裂，实现对肿瘤细胞的精准杀伤[46][47]。

目前，在肝内胆管癌治疗领域，已有数种 ADC 药物获得批准或处于临床研究阶段，为晚期患者提供了新的治疗方向。其中，Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, DS-8201)可靶向人类表皮生长因子受体 2 (HER2)，适用于 HER2 过表达或突变的胆管癌患者，通过抗体介导的内化作用向肿瘤细胞内递送拓扑异构酶1抑制剂，从而高效抑制肿瘤生长[48]-[50]。Tisotumab vedotin (Tivdak)是一种靶向组织因子(TF)的抗体偶联药物，主要用于治疗难治性、复发或转移性宫颈癌，其也在 TF 高表达的晚期胆管癌中显示出治疗潜力[51][52]。该药物通过抗 TF 抗体定向结合肿瘤细胞，并在胞内释放微管破坏剂单甲基溴瑞他汀 E (MMAE)，诱导肿瘤细胞凋亡[53]。

4. 展望

iCCA 的未来研究前景广阔，但仍任重道远，充满挑战与前沿机遇。首先，需进一步探索 iCCA 的肿瘤异质性和耐药机制，以克服靶向治疗必然出现的耐药问题。其次，将靶向治疗与化疗、免疫治疗等现有手段进行联合，是提高疗效的关键方向。此外，开发针对其他潜在驱动基因(如 KRAS)的新药，以及开发针对 iCCA 新型靶点的 ADC 药物，也将是未来的研究重点。最后，通过多组学分析更深入地理解肿瘤微环境，有望为更多 iCCA 患者带来希望，实现长期生存。

参考文献

- [1] Rodrigues, P.M., Olaizola, P., Paiva, N.A., Olaizola, I., Agirre-Lizaso, A., Landa, A., *et al.* (2021) Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **16**, 433-463. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-030220-020455>
- [2] Ilyas, S.I., Khan, S.A., Hallemeier, C.L., Kelley, R.K. and Gores, G.J. (2017) Cholangiocarcinoma—Evolving Concepts and Therapeutic Strategies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 95-111. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157>
- [3] Cillo, U., Fondevila, C., Donadon, M., Gringeri, E., Mocchegiani, F., Schlitt, H.J., *et al.* (2019) Surgery for Cholangiocarcinoma. *Liver International*, **39**, 143-155. <https://doi.org/10.1111/liv.14089>
- [4] Moris, D., Palta, M., Kim, C., Allen, P.J., Morse, M.A. and Lidsky, M.E. (2022) Advances in the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An Overview of the Current and Future Therapeutic Landscape for Clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 198-222. <https://doi.org/10.3322/caac.21759>
- [5] Hadfield, M.J., DeCarli, K., Bash, K., Sun, G. and Almhanna, K. (2023) Current and Emerging Therapeutic Targets for the Treatment of Cholangiocarcinoma: An Updated Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 543. <https://doi.org/10.3390/ijms25010543>
- [6] Boerner, T., Drill, E., Pak, L.M., Nguyen, B., Sigel, C.S., Doussot, A., *et al.* (2021) Genetic Determinants of Outcome

- in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Hepatology*, **74**, 1429-1444. <https://doi.org/10.1002/hep.31829>
- [7] Pirozzi, C.J. and Yan, H. (2021) The Implications of IDH Mutations for Cancer Development and Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 645-661. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00521-0>
- [8] Wu, S., Huang, J., Dong, J. and Pan, D. (2003) Hippo Encodes a Ste-20 Family Protein Kinase That Restricts Cell Proliferation and Promotes Apoptosis in Conjunction with Salvador and Warts. *Cell*, **114**, 445-456. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00549-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00549-x)
- [9] Alzial, G., Renoult, O., Paris, F., Gratas, C., Clavreul, A. and Pecqueur, C. (2021) Wild-type Isocitrate Dehydrogenase under the Spotlight in Glioblastoma. *Oncogene*, **41**, 613-621. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02056-1>
- [10] Molenaar, R.J., Maciejewski, J.P., Wilmink, J.W. and van Noorden, C.J.F. (2018) Wild-Type and Mutated IDH1/2 Enzymes and Therapy Responses. *Oncogene*, **37**, 1949-1960. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0077-z>
- [11] Lavacchi, D., Caliman, E., Rossi, G., Buttitta, E., Botteri, C., Fancelli, S., *et al.* (2022) Ivosidenib in IDH1-Mutated Cholangiocarcinoma: Clinical Evaluation and Future Directions. *Pharmacology & Therapeutics*, **237**, Article ID: 108170. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108170>
- [12] Sumbly, V., Landry, I. and Rizzo, V. (2022) Ivosidenib for IDH1 Mutant Cholangiocarcinoma: A Narrative Review. *Cureus*, **14**, e21018. <https://doi.org/10.7759/cureus.21018>
- [13] Boulter, L. and Ebrahimkhani, M.R. (2021) Build to Understand Biliary Oncogenesis via Organoids and FGFR2 Fusion Proteins. *Journal of Hepatology*, **75**, 262-264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.006>
- [14] Liu, S., Weng, J., Cao, M., Zhou, Q., Xu, M., Xu, W., *et al.* (2024) *FGFR2* Fusion/Rearrangement Is Associated with Favorable Prognosis and Immunoactivation in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *The Oncologist*, **29**, e1734-e1747. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae170>
- [15] Guo, B., Fan, Y., Li, D., Xia, F., Luo, C., Zhu, J., *et al.* (2025) Locoregional Gemcitabine plus Surufatinib and Camrelizumab in *FGFR2*-Non-Altered Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article ID: 102482. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102482>
- [16] Katoh, M. (2018) Fibroblast Growth Factor Receptors as Treatment Targets in Clinical Oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 105-122. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0115-y>
- [17] Vogel, A., Segatto, O., Stenzinger, A. and Saborowski, A. (2023) *FGFR2* Inhibition in Cholangiocarcinoma. *Annual Review of Medicine*, **74**, 293-306. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-024707>
- [18] Angerilli, V., Fornaro, L., Pepe, F., Rossi, S.M., Perrone, G., Malapelle, U., *et al.* (2023) *FGFR2* Testing in Cholangiocarcinoma: Translating Molecular Studies into Clinical Practice. *Pathologica*, **115**, 71-82. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-859>
- [19] Aure, M.H., Symonds, J.M., Villapudua, C.U., Dodge, J.T., Werner, S., Knosp, W.M., *et al.* (2023) *FGFR2* Is Essential for Salivary Gland Duct Homeostasis and MAPK-Dependent Seromucous Acinar Cell Differentiation. *Nature Communications*, **14**, Article No. 6485. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42243-0>
- [20] Rao, S., Goyal, A., Johnson, A., Sadashiva, N., Kulanthaivelu, K., Vazhayil, V., *et al.* (2024) MAPK Pathway Alterations in Polymorphous Low-Grade Neuroepithelial Tumor of the Young: Diagnostic Considerations. *Brain Tumor Pathology*, **41**, 109-116. <https://doi.org/10.1007/s10014-024-00487-8>
- [21] Pfaff, M.J., Xue, K., Li, L., Horowitz, M.C., Steinbacher, D.M. and Eswarakumar, J.V.P. (2016) *FGFR2c*-Mediated ERK-MAPK Activity Regulates Coronal Suture Development. *Developmental Biology*, **415**, 242-250. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.03.026>
- [22] Riccetti, M.R., Green, J., Taylor, T.J. and Perl, A.T. (2024) Prenatal *FGFR2* Signaling via PI3K/AKT Specifies the PDGFR α Myofibroblast. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **70**, 63-77. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2023-0245oc>
- [23] Yang, J., Xin, C., Yin, G. and Li, J. (2023) Taraxasterol Suppresses the Proliferation and Tumor Growth of Androgen-Independent Prostate Cancer Cells through the *FGFR2*-PI3K/AKT Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 13072. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40344-w>
- [24] Martin-Serrano, M.A., Kepecs, B., Torres-Martin, M., Bramel, E.R., Haber, P.K., Merritt, E., *et al.* (2022) Novel Microenvironment-Based Classification of Intrahepatic Cholangiocarcinoma with Therapeutic Implications. *Gut*, **72**, 736-748. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326514>
- [25] Vogel, A., Sahai, V., Hollebecque, A., Vaccaro, G.M., Melisi, D., Al Rajabi, R.M., *et al.* (2024) An Open-Label Study of Pemigatinib in Cholangiocarcinoma: Final Results from Fight-202. *ESMO Open*, **9**, Article ID: 103488. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103488>
- [26] Javle, M., Roychowdhury, S., Kelley, R.K., Sadeghi, S., Macarulla, T., Weiss, K.H., *et al.* (2021) Infigratinib (BGJ398) in Previously Treated Patients with Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma with *FGFR2* Fusions or Rearrangements: Mature Results from a Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*,

- 6, 803-815. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00196-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00196-5)
- [27] Liu, L., He, Y., Dong, P., Ma, L., Wang, Z., Liu, X., *et al.* (2016) Protein Tyrosine Phosphatase PTP4A1 Promotes Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Intrahepatic Cholangiocarcinoma via the PI3K/AKT Pathway. *Oncotarget*, **7**, 75210-75220. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12116>
- [28] Zhu, X., Song, X., Xie, K., Zhang, X., He, W. and Liu, F. (2017) Osthole Induces Apoptosis and Suppresses Proliferation via the PI3K/Akt Pathway in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *International Journal of Molecular Medicine*, **40**, 1143-1151. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3113>
- [29] Xie, K., Nian, J., Zhu, X., Geng, X. and Liu, F. (2015) Modulatory Role of Garlicin in Migration and Invasion of Intrahepatic Cholangiocarcinoma via PI3K/AKT Pathway. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 14028-14033.
- [30] Song, F., Chen, F., Wu, S., Hu, B., Liang, X., Yang, H., *et al.* (2021) Mucin 1 Promotes Tumor Progression through Activating Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Cancer*, **12**, 6937-6947. <https://doi.org/10.7150/jca.63235>
- [31] Wei, Y., Chen, W., Li, Z., Xie, K. and Liu, F. (2022) EIF3H stabilizes CCND1 to Promotes Intrahepatic Cholangiocarcinoma Progression via Wnt/ β -Catenin Signaling. *The FASEB Journal*, **36**, e22647. <https://doi.org/10.1096/fj.202200913r>
- [32] Zhang, H., Dong, X., Ding, X., Liu, G., Yang, F., Song, Q., *et al.* (2023) Bufalin Targeting CAMKK2 Inhibits the Occurrence and Development of Intrahepatic Cholangiocarcinoma through Wnt/ β -Catenin Signal Pathway. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 900. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04613-6>
- [33] Zhang, Y., Xu, H., Cui, G., Liang, B., Chen, X., Ko, S., *et al.* (2022) β -Catenin Sustains and Is Required for Yes-Associated Protein Oncogenic Activity in Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, **163**, 481-494. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.028>
- [34] Taniguchi, K., Wu, L., Grivennikov, S.I., de Jong, P.R., Lian, I., Yu, F., *et al.* (2015) A Gp130-Src-YAP Module Links Inflammation to Epithelial Regeneration. *Nature*, **519**, 57-62. <https://doi.org/10.1038/nature14228>
- [35] Kim, S.H. and Park, J. (2019) IDH2 Deficiency Impairs Cutaneous Wound Healing via Ros-Dependent Apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1865**, Article ID: 165523. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.07.017>
- [36] Elvevi, A., Laffusa, A., Scaravaglio, M., Rossi, R.E., Longarini, R., Stagno, A.M., *et al.* (2022) Clinical Treatment of Cholangiocarcinoma: An Updated Comprehensive Review. *Annals of Hepatology*, **27**, Article ID: 100737. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100737>
- [37] Roy, S., Glaser, S. and Chakraborty, S. (2019) Inflammation and Progression of Cholangiocarcinoma: Role of Angiogenic and Lymphangiogenic Mechanisms. *Frontiers in Medicine*, **6**, Article 293. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00293>
- [38] Fong, Z.V., Brownlee, S.A., Qadan, M. and Tanabe, K.K. (2021) The Clinical Management of Cholangiocarcinoma in the United States and Europe: A Comprehensive and Evidence-Based Comparison of Guidelines. *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 2660-2674. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09671-y>
- [39] Park, J.O., Oh, D., Hsu, C., Chen, J., Chen, L., Orlando, M., *et al.* (2015) Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review. *Cancer Research and Treatment*, **47**, 343-361. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.308>
- [40] Oh, D., He, A.R., Bouattour, M., Okusaka, T., Qin, S., Chen, L., *et al.* (2024) 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 694-704. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(24\)00095-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(24)00095-5)
- [41] Sarabi, M. and Artru, P. (2025) Biliary Tract Cancers: Topaz-1 Up-Date, a Practice Changing Study. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **14**, 1009-1011. <https://doi.org/10.21037/hbsn-2025-367>
- [42] Burris, H.A., Okusaka, T., Vogel, A., Lee, M.A., Takahashi, H., Breder, V., *et al.* (2024) Durvalumab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer (TOPAZ-1): Patient-Reported Outcomes from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **25**, 626-635. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00082-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00082-2)
- [43] Wang, J., Xu, Y., Hong, B., Hou, Q., Chen, W., Zhang, W., *et al.* (2025) PD-1/PD-L1 Inhibitors Plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone as the First Line Treatment for Advanced Biliary Tract Cancer: A Pooled Analysis of KEYNOTE-966 and TOPAZ-1 Trails. *World Journal of Surgical Oncology*, **23**, Article No. 228. <https://doi.org/10.1186/s12957-025-03877-0>
- [44] Almhanna, K. (2024) Immune Checkpoint Inhibitors in Combination with Chemotherapy for Patients with Biliary Tract Cancer: What Did We Learn from TOPAZ-1 and Keynote-966. *Translational Cancer Research*, **13**, 22-24. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-1763>
- [45] Igata, Y., Kudo, M., Kojima, M., Kami, S., Aoki, K., Satake, T., *et al.* (2024) Conversion Surgery after Gemcitabine and Cisplatin Plus Durvalumab for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Case Report. *World Journal of Clinical Cases*, **12**, 6721-6727. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i34.6721>

-
- [46] Phuna, Z.X., Kumar, P.A., Haroun, E., Dutta, D. and Lim, S.H. (2024) Antibody-Drug Conjugates: Principles and Opportunities. *Life Sciences*, **347**, Article ID: 122676. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122676>
- [47] Wang, R., Hu, B., Pan, Z., Mo, C., Zhao, X., Liu, G., *et al.* (2025) Antibody-Drug Conjugates (ADCs): Current and Future Biopharmaceuticals. *Journal of Hematology & Oncology*, **18**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01704-3>
- [48] Macarulla, T., Neuzillet, C., Prager, G.W., Rimassa, L. and Bridgewater, J. (2025) Opportunities and Approaches to Optimising Advanced Cholangiocarcinoma Outcomes in the Era of Targeted Therapies: A Narrative Review. *Oncology and Therapy*, **13**, 939-962. <https://doi.org/10.1007/s40487-025-00370-2>
- [49] Ballestín, P., López de Sá, A., Díaz-Tejeiro, C., Paniagua-Herranz, L., Sanvicente, A., López-Cade, I., *et al.* (2025) Understanding the Toxicity Profile of Approved ADCs. *Pharmaceutics*, **17**, Article 258. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020258>
- [50] Bao, X., Chen, Z., Xiong, J., Yang, Z. and Zhang, N. (2025) Advanced Cholangiocarcinoma with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Amplification Treated with Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): A Case Report. *Medicine*, **104**, e44094. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000044094>
- [51] Vergote, I., González-Martín, A., Fujiwara, K., Kalbacher, E., Bagaméri, A., Ghamande, S., *et al.* (2024) Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **391**, 44-55. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2313811>
- [52] Song, X., Li, R., Wang, H., Song, P., Guo, W. and Chen, Z. (2022) Tisotumab Vedotin for the Treatment of Cervical Carcinoma. *Drugs of Today*, **58**, 213-222. <https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.5.3400745>
- [53] Markham, A. (2021) Tisotumab Vedotin: First Approval. *Drugs*, **81**, 2141-2147. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01633-8>