·综　　述·

晚期肝内胆管癌系统治疗的研究进展

陈书德，林一鹏，徐伟华
解放军总医院海南医院肝胆外科，海南 三亚 572014

［摘要］ 肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC）是最常见的胆道恶性肿瘤，在原发性肝癌中发病率仅次于肝细胞癌。其发病隐匿，进展快，手术切除是唯一能根治的手段。但ICC恶性程度高，早期诊断困难，多数病人发现时处于中晚期无法手术切除，因此其远期生存率低，预后较差，晚期ICC病人5年生存率仅为5%～10%。近年来，全身化疗、肝动脉灌注化疗、肝动脉化疗栓塞在晚期ICC治疗中显示较好效果，靶向及免疫治疗的出现为不可手术切除的ICC带来了新的希望。该文就化疗、局部治疗、放疗、靶向及免疫治疗在晚期ICC中的研究进展进行了综述，以期为晚期ICC治疗提供新思路。

［关键词］ 肝内胆管癌；化疗；局部治疗；靶向治疗；免疫治疗
［中图分类号］R735.8　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.01.013

Research progress in the systemic treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinomas

Chen Shude, *Lin Yipeng*, *Xu Weihua*
Department of Hepatobiliary Surgery, *Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital*, *Hainan Sanya* 572014, *China*
Corresponding author: *Chen Shude*, *Email*: *chensd*425@126.*com*

［**Abstract**］ Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the most common biliary malignancy, serving as the top 2 primary hepatocellular carcinoma only secondary to hepatocellular carcinoma. Its onset is insidious and progresses rapidly, and surgical resection is the only curable approach. However, ICC is featured by a high degree of malignancy, and difficulty in the early diagnosis, and many patients are found in the middle and advanced stages that cannot be surgically treated. Therefore, the long-term survival of ICC is low, showing a poor prognosis, and the 5-year survival of advanced ICC of only 5%-10%. In recent years, systemic chemotherapy, hepatic arterial perfusion chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization have shown good results in ICC treatment. The advent of targeted and immunotherapy has brought a new hope for unresectable ICC. This paper reviewed the research progress of chemotherapy, local therapy, radiotherapy, targeted therapy and immunotherapy in the treatment of advanced ICC, so as to provide new ideas for ICC treatment.

［**Key words**］ Intrahepatic cholangiocarcinoma; Chemotherapy; Topical treatments; Targeted therapy; Immunotherapy

肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC）是一种来自胆道上皮的恶性肿瘤。在肝脏恶性肿瘤中，其发病率仅次于肝细胞癌，占10%～15%[1]。根治性手术切除是治疗ICC的唯一可能方法，然而相当多的胆管癌病人发现时肿瘤已处于晚期，失去了手术切除机会。随着外科医生手术技巧的不断提高，以及全身化疗、经肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy，HAIC）、肝动脉插管化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）等局部治疗手段的应用，ICC的治疗取得一定的进展。同时，靶向治疗、免疫治疗等治疗新手段的出现，为ICC治疗提供了新的希望。本文将就晚期ICC的系统治疗研究进展进行综述。

一、ICC的化疗

1. 两药联合化疗方案　对于晚期不可切除的ICC病人，吉西他滨＋顺铂（GP）两药联合化疗方案是晚期ICC的一线标准方案[2-4]。ABC-02Ⅲ期随机对照试验表明，与单独使用吉西他滨相比，GP方案在晚期ICC的药物治疗中对病人更为不利，中位生存时间为8.2个月，疾病的无进展生存时间、总生存时间明显优于吉西他滨单药治疗组[2]。JCOG1113/

基金项目：海南省自然科学基金面上项目（821MS111）
通信作者：陈书德，硕士，副主任医师，主要从事肝胆胰肿瘤诊治方面的研究，Email：chensd425@126.com

FUGA-BT 试验显示，吉西他滨联合替吉奥（GS）组病人的总生存时间为 15. 1 个月，不低于 GP 方案。治疗组病人的生存时间为 13. 4 个月[5]。SHAAI 的临床研究显示，白蛋白-紫杉醇＋吉西他滨治疗晚期 ICC，结果显示紫杉醇可能增强吉西他滨的活性，但是治疗效果不足以替代 GP 方案[6]。Kim 等[7]报道卡培他滨＋奥沙利铂治疗晚期 ICC，效果不劣于吉西他滨＋奥沙利铂，两组病人相比较，差异无统计学意义。

2. 三联药物化疗方案　身体状况良好的病人可以采用三联药物化疗方案。Ⅲ期随机对照试验研究 KHBO1401 显示，吉西他滨＋顺铂＋替吉奥（GCS）方案与 GP 方案治疗晚期 ICC 比较，三药联合方案病人总生存时间和客观缓解率显著提高[8]。随着化疗方案的不断优化，改善了病人的生活质量，延长了病人的生存时间，在晚期 ICC 病人中发挥着重要作用。

二、局部治疗

对于肝脏储备功能不足或合并严重并发症的晚期 ICC 病人，局部治疗可能会延缓疾病进展，延长生存时间，肿瘤降期以实现手术切除的目标[9-13]。局部治疗包括 TACE、HAIC、经肝动脉放射性栓塞（transarterial radioembolization，TARE）、消融治疗等。

1. TACE　TACE 是指使用导管将化疗药物（如碘油或药物填充微球）注射到肝动脉的肿瘤供血分支，导致肿瘤缺血性坏死。一项随机回顾性的研究表明，对于晚期 ICC，TACE 联合系统化疗，病人的中位生存时间为 26. 2 个月，而仅化疗组的中位生存时间为 13. 1 个月[14]。Martin 等[15]采用伊立替康 TACE 载药微球联合 GP 进行全身化疗，与 GP 的全身化疗相比，进一步提高了病人的无进展生存期、总生存时间。TACE 是晚期 ICC 的一种有效的治疗方法，与全身化疗相结合，可以改善病人的预后[16]。然而，应该指出的是，与肝细胞癌不同，ICC 为乏血供肿瘤，栓塞治疗可能欠佳，应谨慎选择。

2. HAIC　HAIC 指的是通过导管将化疗药物持续灌注到肝动脉的肿瘤血管，使肿瘤的局部药物浓度增高，持续性导致肿瘤缺血坏死。Boehm 等[17]进行的一项研究表明，与钇-90 放疗栓塞、TACE、载药微球-TACE 相比，HACI 灌注的疾病控制率、缓解率最高。一项针对 525 例病人的回顾性研究表明，与单独药物化疗比较，HACI 联合药物化疗可以显著延长病人的总体生存时间[18]。

3. TARE　TARE 是指将携带钇-90 的树脂微球或玻璃注入到供应肿瘤的血管中，钇-90 中β射线释放，导致肿瘤细胞坏死，全身不良反应较小[19]。一项针对 298 例晚期 ICC 病人采用钇-90 治疗，28％的病人肿瘤部分缓解，病人的中位生存期为 15. 5 个月[20]。另一项 TARE 联合全身化疗研究结果显示：使原本一部分不可手术切除的晚期 ICC 病人，转化为可手术切除，改善病人预后[21-22]。Edeline 等[23]一项前瞻性研究结果显示：TARE 联合全身化疗相比于单独化疗能改善晚期 ICC 的预后。

4. 消融治疗　消融治疗是指使用超声或 CT 对肿瘤进行精准定位，利用化学或物理方法对肿瘤进行杀伤，使肿瘤发生凝固性坏死，达到杀死肿瘤的目的。射频消融和微波消融是治疗晚期 ICC 的常用方法。对于肿瘤长径≤3 cm 的晚期 ICC，手术治疗与消融治疗比较，消融治疗的并发症低，病人远期生存率差异无统计学意义（$P>0.05$）[24-26]。特别是对于复发肿瘤，且肿瘤长径≤3 cm 者优先选择消融治疗。当肿瘤长径较大时，消融治疗可能存在消融不完全、肿瘤组织残留等。

三、放疗

放疗是利用高能射线照射肿瘤细胞，使肿瘤细胞内的 DNA 断裂，导致肿瘤细胞死亡，可应用于晚期 ICC 的局部治疗。通过放疗缓解病人局部转移灶引起的癌痛，改善病人临床症状，提高晚期 ICC 病人的生活质量。晚期 ICC 病人采用立体定向放疗，剂量 60～100 Gy，约 20～35 次。一项回顾性研究结果显示：对于晚期 ICC 病人，与单纯化疗比较，放化疗可有效延长病人生存时间，放化疗组中位无复发生存时间为 4. 3 个月，总生存时间为 9. 3 个月，单纯化疗组分别为 1. 9 个月和 6. 2 个月，两组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）[27]。放疗可作为在晚期 ICC 中用来控制疾病进展、缓解病人临床症状的一种选择。

四、靶向治疗

随着分子生物学及基因组学的迅猛发展，恶性肿瘤的作用靶点不断被发现，更多的靶向药物疗法出现。靶向治疗是利用药物与相应靶点结合，抑制肿瘤相关传导通路，诱导癌细胞凋亡[28]。研究发现，肿瘤细胞通过过度表达血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）来促进肿瘤新生血管形成，而 VEGF 受体抑制剂可以抑制肿瘤新生血管的形成，从而抑制肿瘤的生长[29]。Cai 等[30]Meta 分析表明，VEGF 过表达与 ICC 病人的总体生存率显著相关。VEGF 高表达的病人远期生存率低，是 ICC 最重要的靶点。贝伐珠单抗是一种针对 VEGF 的单克隆抗体，它选择性地结合 VEGF 并阻断其生物活性成分，从而阻断 VEGF 介导的肿瘤血管生成并抑制癌症细胞的生长。一项多中心临床研究表明，50 例晚期 ICC 病人接受吉西他滨、卡培他滨和贝伐单抗的联合治疗，病人的疾病缓解率和中位生存时间、总体生存时间明显延长[31]。艾伏尼布是 *IDH-1* 突变蛋白的小分子抑制剂，具有良好的安全性和稳定性。2021 年，它被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗 *IDH-1* 突变病人，成为治疗晚期 ICC 的二线方法[32]。Casak 等[33]的大型Ⅲ期随机对照试验临床研究表明，与对照组病人相比，接受艾伏尼布治疗的晚期 ICC 组病人的无进展生存期和中位生存期明显延长。这表明艾伏尼布对晚期 ICC 的 *IDH-1* 突变病人具有良好的治疗效果。2020 年，美国 FDA 批准佩米替尼用于晚期或转移性胆管肿瘤的 *FGFR2* 融合或重组病人的药物治疗[34]。在一项Ⅱ期 FIGHT-202 研究中，佩米替尼用于治疗晚期 ICC 病人，佩米替尼治疗组的疾病控制率、客观缓解率分别为 82. 4％和 37％，中位生存时间和总生存时间分别为 7. 0 个月和 17. 5 个月[34]。

针对晚期 ICC 靶向药物治疗的开发取得巨大的成果，但也存在许多问题需要解决，如对特定癌症标志物缺乏反应、

病人耐药以及缺乏特异的靶点。随着对ICC的分型在分子组学的深入研究，为靶向治疗提供了更精准的指导[35]。同时，随着对ICC肿瘤发病机制的进一步研究，以及新的特异性靶点的发现，将为晚期ICC靶向和个性化治疗的发展带来新的希望。

五、免疫治疗

免疫疗法为人类克服恶性肿瘤带来了新的希望，也为晚期ICC的药物治疗开辟了新的可能性。免疫治疗包括程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）、程序性死亡受体配体1（programmed cell death-ligand 1，PD-L1）及细胞毒性T淋巴细胞抗原-4（cytotoxic T-lymphocyte antigen 4，CTLA-4）等免疫检查点抑制剂。PD-1及CTLA-4为活化T细胞表达的免疫检查点，其下调T细胞抑制免疫应答，而免疫检查点抑制剂则激活免疫系统、识别并攻击肿瘤细胞[36]。目前免疫检查点抑制剂在临床应用较为成熟。2022年，一项针对ASCO-G1[37]的TOPAZ-1 Ⅲ期临床试验最终表明，晚期ICC病人接受度伐利尤单克隆抗体联合GP治疗的中位总生存时间为12.8个月，而化疗组的平均总生存期则为11.5个月。联合治疗组病人的中位无复发生存时间为7.2个月、中位无进展生存率为26.7%，化疗组的指标分别为5.7个月和18.7%。TOPAZ-1 Ⅲ期临床试验是10年来首次取得阳性结果的临床研究。所以，度伐利尤单克隆抗体与GP的联合使用已成为晚期ICC一线治疗的标准。帕博丽珠单抗为PD-1抑制剂，在KEYNOTE-028的研究结果显示：帕博丽珠单抗治疗晚期ICC，中位总生存期为5.7个月，无进展生存期为1.8个月，成为晚期ICC治疗的重要选择[38]。另外研究显示，免疫检查点抑制剂联合靶向药物治疗晚期ICC比单药治疗有着更好的疗效，一项单臂研究显示，帕博丽珠联合仑伐替尼治疗晚期ICC有效控制症状，延长了病人生存时间[39]。另外，嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）免疫疗法、癌症疫苗及树突状细胞疫苗等免疫治疗对胆管癌治疗仍处于临床研究中，病例报道较少。尽管免疫治疗在恶性肿瘤中取得可喜的进步，但仍然面临诸多挑战，特别是繁多的免疫抑制信号以及缺乏可靠的生物标志物，成为开发高效特异的免疫药物主要障碍。未来我们更应探索免疫系统的复杂性及研究肿瘤微环境的异质性，推进更精准的免疫分析技术的发展，让免疫药物更精准用于恶性肿瘤的临床治疗。

六、小结

ICC发病机制复杂，病人临床症状表现不明显，很难早期诊断及治疗，很多病人确诊时为晚期。对于无法手术切除的晚期ICC，应尽早开展综合治疗，包括全身化疗、局部治疗、放射治疗、靶向药物治疗、免疫治疗等，多学科团队诊疗是提高ICC预后的理想治疗模式[40]，可以延长病人的生存时间，为ICC综合治疗带来希望。化疗作为晚期ICC的标准方案，已成为联合治疗的基础。靶向免疫药物联合治疗极有可能已成为治疗晚期ICC的新方向[41]。随着基因测序技术及分子靶向检测的发展，ICC个体化精准治疗会取得更大的进步[42]。同时，更多特异高效的治疗靶点被发现以及肿瘤免疫机制的探明，进一步提高了ICC病人的远期预后，晚期ICC的治疗终将迎来新的曙光。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] 科技部传染病防治重大专项课题“病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究”专家组. 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识（2020版）[J]. 中华消化外科杂志，2021，20（1）：1-15. DOI：10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00777.

[2] 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.

[3] Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan [J]. Br J Cancer, 2010, 103(4): 469-474. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605779.

[4] Grenader T, Nash S, Plotkin Y, et al. Derived neutrophil lymphocyte ratio may predict benefit from cisplatin in the advanced biliary cancer: the ABC-02 and BT-22 studies [J]. Ann Oncol, 2015, 26(9): 1910-1916. DOI: 10.1093/annonc/mdv253.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase Ⅲ, noninferiority trial [J]. Ann Oncol, 2019, 30(5): 788-795. DOI: 10.1093/annonc/mdz058.

[8] Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase Ⅲ study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA) [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2023, 30(1): 102-110. DOI: 10.1002/jhbp.1219.

[9] Amini N, Ejaz A, Spolverato G, et al. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis [J]. J Surg Oncol, 2014, 110(2): 163-170. DOI: 10.1002/jso.23605.

[10] Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and pooled analysis [J]. Cancer Treat Rev, 2021, 99: 102258. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102258.

[11] Kim GH, Kim PH, Kim JH, et al. Thermal ablation in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Radiol, 2022, 32(2): 1205-1215. DOI: 10.1007/s00330-021-08216-x.

[12] Shindoh J. Ablative therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2017, 6(1): 2-6. DOI: 10.21037/hbsn.2016.09.07.

[13] Takahashi EA, Kinsman KA, Schmit GD, et al. Thermal ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, efficacy, and factors affecting local tumor progression [J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(12): 3487-3492. DOI: 10.1007/s00261-018-1656-3.

[14] Gairing SJ, Thol F, Müller L, et al. The addition of transarterial chemoembolization to palliative chemotherapy extends survival in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Clin Med, 2021, 10(12): 2732. DOI: 10.3390/jcm10122732.

[15] Martin RCG, 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.

[16] Jiang N, Zhang Z, Yin X, et al. Systemic chemotherapy plus transarterial chemoembolization versus systemic chemotherapy alone for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study [J]. Radiol Med, 2024, 129(4): 631-642. DOI: 10.1007/s11547-024-01781-3.

[17] 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.

[18] Konstantinidis IT, Groot Koerkamp B, Do RKG, 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.

[19] Chakravarty R, Dash A, Pillai MR. Availability of yttrium-90 from strontium-90: a nuclear medicine perspective [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2012, 27(10): 621-641. DOI: 10.1089/cbr.2012.1285.

[20] Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis [J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(1): 120-127. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.09.007.

[21] 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.

[22] Schaarschmidt BM, Kloeckner R, Dertnig T, et al. Real-life experience in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma by 90 radioembolization: a multicenter retrospective study [J]. J Nucl Med, 2023, 64(4): 529-535. DOI: 10.2967/jnumed.122.264598.

[23] Edeline J, Bridgewater J, Campillo-Gimenez B, et al. Chemotherapy with or without selective internal radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: data from clinical trials [J]. Hepatology, 2024, 79(1): 96-106. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000544.

[24] Zhang SJ, Hu P, Wang N, et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(11): 3596-3602. DOI: 10.1245/s10434-013-3035-1.

[25] Xu CJ, Li L, Xu W, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgical resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: intermediate-term results [J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36(1): 351-358. DOI: 10.1080/02656736.2019.1571247.

[26] Yang HC, Cheng ZG, Han ZY, et al. Assessment of the outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma after ultrasound-guided percutaneous microwave ablation based on albumin-bilirubin grade [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2021, 44(2): 261-270. DOI: 10.1007/s00270-020-02637-9.

[27] Kim YI, Park JW, Kim BH, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for advanced-stage unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Radiat Oncol, 2013, 8(1): 292. DOI: 10.1186/1748-717X-8-292.

[28] Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers [J]. Cancer Discov, 2017, 7(9): 943-962. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245.

[29] Roy S, Glaser S, Chakraborty S. Inflammation and progression of cholangiocarcinoma: role of angiogenic and lymphangiogenic mechanisms [J]. Front Med, 2019, 6: 293. DOI: 10.3389/fmed.2019.00293.

[30] Cai CP, Wang XJ, Fu QR, et al. The VEGF expression associated with prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 40. DOI: 10.1186/s12957-022-02511-7.

[31] Iyer RV, Pokuri VK, Groman A, et al. A multicenter phase Ⅱ study of gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab for locally advanced or metastatic biliary tract cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2018, 41(7): 649-655. DOI: 10.1097/COC.0000000000000347.

[32] 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.

[33] Casak SJ, Pradhan S, Fashoyin-Aje LA, et al. FDA approval summary: ivosidenib for the treatment of patients with advanced unresectable or metastatic, chemotherapy refractory cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(13): 2733-2737. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4462.

[34] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated locally advanced/metastatic chol angiocarcinoma (CCA): update of FIGHT-202 [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4086. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4086.

[35] 马世辉, 崔云甫. 肝内胆管癌的分型及综合治疗现状[J]. 腹部外科, 2024, 37(3): 161-168. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2024.03.002.

[36] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.

[37] Oh DY, Chen LT, He AR, et al. A phase Ⅲ, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with advanced biliary tract cancers: topaz-1 [J]. Ann Oncol, 2019, 30: v319. DOI: 10.1093/annonc/mdz247.157.

（下转第 77 页）