

不可切除肝内胆管癌的治疗进展

乔海玲¹, 王海久^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属肿瘤医院肝胆外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月27日

摘要

肝内胆管癌(ICC)是胆道癌的一种, 具有多种起源: 胆管上皮细胞、肝细胞、肝母细胞等; 肝内胆管癌是目前第二大常见的原发性肝癌, 患者就诊时往往已是晚期, 预后较差。近年来, 肝内胆管癌的发病率逐年上升, 考虑与影像学及相关辅助诊断日渐先进及完善有关。对于ICC患者手术无疑是最佳治疗方案, 但由于疾病发现时已然晚期, 满足手术条件的少之又少; 对于不可切除性肝内胆管癌患者, 吉西他滨联合顺铂类药物为其首选化学辅助治疗方案; 对于不可切除肝内胆管细胞癌患者而言, 拥有越来越多的选择方案: TACE治疗, 钇90微球放疗栓塞, 微波消融, 射频消融, 靶向及免疫治疗。ICC在组织学形态和分子表达水平上表现出高度的患者间和肿瘤内异质性, 对临床干预造成阻碍。本文就不可切除ICC的治疗方案展开讲解。

关键词

肝内胆管癌, 化学治疗, 靶向治疗, 放射治疗

Progress in Treatment of Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Hailing Qiao¹, Haijiu Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Hepatobiliary Surgery, Cancer Hospital Affiliated to Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 27th, 2023

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a kind of bile duct cancer, which has many origins: bile duct epithelial cells, hepatocytes, hepatoblasts, etc. Intrahepatic cholangiocarcinoma is the second

*通讯作者。

most common primary liver cancer at present, and patients are often in advanced stage when they see a doctor, with poor prognosis. In recent years, the incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma has increased year by year, which is related to the increasingly advanced and perfect imaging and related auxiliary diagnosis. Surgery is undoubtedly the best treatment for ICC patients, but few patients meet the surgical conditions because of the advanced stage of disease discovery. Gemcitabine combined with cisplatin is the first choice for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. For patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma, there are more and more options: TACE treatment, yttrium 90 microsphere radiotherapy embolization, microwave ablation, radiofrequency ablation, targeted and immunotherapy. ICC shows high heterogeneity between patients and tumors in histological morphology and molecular expression level, which hinders clinical intervention. This article explains the treatment scheme of unresectable ICC.

Keywords

Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Chemotherapy, Targeted Therapy, Radiotherapy

Copyright © 2023 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

目前胆管癌(CCA)的分类分为肝内(ICC)和肝外(ECC)类型, 根据世界卫生组织(WHO)和国际癌症控制联盟(UICC)的分类, ECC 可进一步分为肝门周围(也称为 Klatskin 肿瘤)和远端解剖亚型[1]。ICC 定义为位于二级胆管近端(近端和远端指胆汁流动方向, 肝内胆管在胆总管近端) [2]的 CCA。ICC 在流行病学、危险因素、形态学、病理学(包括分子病理学)、生长方式和临床特征等方面都是一种异质性极强的恶性疾病。几种不同的危险因素与 ICC 相关, 包括原发性硬化性胆管炎(PSC)、肝吸虫感染、肝结石和与乙型或丙型肝炎病毒(分别为 HBV 或 HCV)感染相关的慢性肝炎/肝硬化; 然而, 与这些危险因素相关的发病机制尚未阐明。CCA 发病率的地理差异与危险因素的差异有关[3]。1 年和 5 年总生存率分别约为 30% 和 18% 完整的手术切除包括正式的肝脏切除和门淋巴切除术, 为 ICC 患者的长期生存提供了最大的希望。不幸的是, 大多数 ICC 患者在诊断时被发现有局部晚期或转移性疾病[4]。然而, 随着更新和更有效的化疗和靶向药物的出现, 包括手术、全身、局部和放射治疗在内的多学科方法变得至关重要[5]。

2. 肝内胆管癌病因及危险因素

由于发病率的增加, 胆管癌的死亡率增加了 39% 男子和男孩的死亡率(每 10 万人 1.9 人)高于妇女和女孩的死亡率(每 10 万人 1.5 人)。肝内胆管癌的死亡率在美洲印第安人和阿拉斯加土著群体中最高(每 10 万人中有 1.3 人), 在亚洲人群中最高(每 10 万人中有 1.4 人), 在白人中最低(每 10 万人中有 0.8 人), 在黑人中最低(每 10 万人中有 0.7 人)认识的增加和发病率的增加使人们对这种癌症的兴趣日益增加大多数胆管癌是新发的, 没有明确的危险因素。最近, 肝硬化和病毒性丙型肝炎和乙型肝炎被认为是胆管癌的危险因素, 尤其是肝内疾病。在西方国家, 丙型肝炎和乙型肝炎在肿瘤发展中的作用不同, 在西方国家, 丙型肝炎更为普遍, 而在亚洲国家, 乙型肝炎是地方性的[6]。在美国和欧洲[7] [8] [9] [10] 的研究中, 显示丙型肝炎是胆管癌的一个危险因素, 与肝内胆管癌的相关性最强。韩国和中国[11] [12] [13] 的研究更一致地显示乙肝是肝内胆管癌的危险因素; 日本的一项研究证实了西方国家的研究结果, 即丙型肝炎暴露与肝内胆管癌的关联比乙肝暴露更强[14]。几乎所有这些研究都确定了与不同原因的肝

硬化的关联。原发性硬化性胆管炎(以慢性炎症伴肝损伤和可能的祖细胞增殖为特征)与胆管癌(尤其是肝门周围疾病)之间有明确的联系。胆管癌患者的终生发病率在 5%~10%之间[15] [16] [17] [18], 这是由于肝胆管腺瘤和华支睾吸虫的高发病率, 这些都是胆管癌的危险因素[19] [20]。美国和丹麦研究的荟萃分析[21]确定肝内胆管癌与糖尿病的相关性为 1.89 (95% CI 1.74~1.07), 肥胖的相关性为 1.56 (1.26~1.94)。虽然肥胖是胆管癌发展的生物学上可信的危险因素, 但目前可获得的数据太少, 无法明确建立两者之间的联系[22]。

3. 肝内胆管癌治疗方式

1) 全身治疗; 2) 临床试验; 或 3) 考虑局部治疗(RT 或动脉定向治疗); 或者最好的支持性护理。此外, 对于无法切除的疾病患者, 联合氟嘧啶放射治疗也可作为一种选择。对于转移性肝内 CCA 患者, 系统治疗或临床试验是首选方案。见本讨论中关于晚期胆道癌的化疗、靶向治疗和放射治疗部分。

3.1. 化疗

化疗简便易行, 在胆管癌的综合治疗中占据着重要的地位, 然而细胞内药物靶点效应机制的改变及无法达到有效的药物浓度导致胆管癌对传统化疗的敏感性不高且常出现耐药, “度伐利尤单抗与吉西他滨联合顺铂方案”作为晚期肝内胆管癌的一线化疗方案。在一项双盲、安慰剂对照、3 期研究中, 研究者将既往未接受过治疗的不能切除或转移性胆道癌患者或复发疾病患者按 1:1 的比例随机分配, 接受度伐单抗或安慰剂联合吉西他滨加顺铂治疗最长 8 个周期, 然后接受度伐单抗或安慰剂单药治疗, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性, durvalumab 组中有 198 名患者(58.1%)死亡, 安慰剂组中有 226 名患者(65.7%)死亡。与安慰剂相比, durvalumab 的总体生存期明显更长(危险比, 0.80; 95%置信区间, 0.66 至 0.97; P50.021)。中位总生存期为 durvalumab 组为 12.8 个月(95% CI, 11.1 至 14.0), 且相比于对照组未见明显严重不良反应。由于度伐单抗为新药, 相较于其他药物, 对其研究仍较少, 现如今缺乏大量研究证明度伐单抗远期生存率及相关药物不良反应[23]。美国一项基于 ABC-02 的回顾性研究[24]表明: GC 组中位 OS 为 11.7 个月, PFS 为 8 个月, 而吉西他滨组中位 OS 为 8.1 个月, 这提示相比于吉西他滨单药治疗晚期肝内胆管癌而已, 合并用药具有显著效果。2019 年, 在一项针对亚洲患者的研究[25]当中, 卡培他滨加奥沙利铂(XELOX)在胆道癌症(btc)的 II 期试验中显示出适度的活性和可耐受的毒性。同时, 吉西他滨加奥沙利铂(GEMOX)在最近的 btc II 期和 III 期试验中一直是参考组, 共 114 例患者随机接受 GEMOX 治疗, 108 例患者随机接受 XELOX 治疗。GEMOX 组的中位 PFS 为 5.3 个月, XELOX 组为 5.8 个月。GEMOX 组的 6 个月 PFS 为 44.5%, XELOX 组为 46.7%。两组 6 个月 PFS 率差异的 95%置信区间为 12% 至 16%, 符合 XELOX 对 GEMOX 的非劣效性标准。两组患者的客观反应($p < 0.171$)和中位总生存期($p < 0.131$)无差异。最常见的 3~4 级不良事件是中性粒细胞减少症和血小板减少症。没有患者死于与治疗相关的原因。XELOX 组就诊频率明显低于 GEMOX 组($p < 0.001$)。吉西他滨 - 顺铂是目前晚期胆道癌症的标准治疗, 其中位无进展生存期和总生存期分别为 8.0 个月和 11.7 个月。因此, 需要能够改善生存结果的新疗法, 2019 年美国亚利桑那州的一项研究[26]去研究评估纳米颗粒白蛋白结合(nab)紫杉醇加入吉西他滨 - 顺铂治疗晚期胆道癌患者与无进展生存期之间的关系, 结果表明与接受吉西他滨顺铂的 abtc 患者的历史数据相比, 目前的 2 期临床试验达到了其主要终点, 即接受吉西他滨顺铂 + nab-紫杉醇的 abtc 患者的 PFS 增加。在一项库潘尼西联合吉西他滨和顺铂治疗晚期胆道癌的 2 期研究[27]中结果表明 75% 患者经历了至少 1 次 3 级或更高级别的不良事件, 最常见的 3/4 级不良事件是中性粒细胞计数减少(45.83%)、贫血(25%)、脂肪酶升高(25%)和高血压(20.8%)。20 例患者有可评估 PTEN 状态的组织。当多种药物联用时, 其更高级别不良事件的发生率较单药使用更为明显及严重。

3.2. 靶向治疗

随着精准医学和个体化治疗的深入开展#靶向治疗有望成为治疗不可切除; 目前为止, 研究发现的基因突变主要见于: NTRK, MSI-H/dMmr, TMB-H, RET, FGFR2, IDH1, her2, RET 等。2018 年美国纽约一项研究[28]也证实了 larorectinib 在 TRK 融合阳性癌症患者中具有显著且持久的抗肿瘤活性, 无论患者的年龄或肿瘤类型如何。缺乏 DNA 错配修复(dMMR)的肿瘤基因组具有高微卫星不稳定性(MSI-H), 并且含有数百到数千个编码潜在新抗原的体细胞突变。该项研究[29]证明了 pembrolizumab 抗程序性死亡-1 治疗在先前治疗过的不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 非结直肠癌患者中的临床益处。毒性与先前的派姆单抗单药治疗经验一致治疗相关不良事件 151 例(64.8%)。34 例患者(14.6%)出现 3~5 级治疗相关不良事件。5 级肺炎 1 例; 14 例患者发生了 3 级或 4 级免疫介导的不良事件, 总体上是可控的, 因为大多数患者的严重程度为 3 级。没有其他与治疗相关的致命不良事件。在一项恩替尼治疗晚期或转移性 NTRK 融合阳性实体瘤: 三个 1~2 期试验的综合分析[30]中指出: Entrectinib 在 NTRK 融合阳性实体瘤患者中诱导持久且具有临床意义的反应, 并且耐受性良好, 安全性可控。这些结果表明, 对于 NTRK 融合阳性实体瘤患者, 恩替尼是一种安全而积极的治疗选择。这些数据强调需要常规检测 NTRK 融合, 以扩大 NTRK 融合阳性实体瘤患者的治疗选择, 最常见的 3 级或 4 级治疗相关不良事件是体重增加(NTRK 融合阳性安全人群中 68 例患者中有 7 例[10%], 总体安全可评估人群中 355 例患者中有 18 例[5%])和贫血(8 例[12%]和 16 例[5%])。最常见的严重治疗相关不良事件是神经系统疾病(68 例患者中有 3 例[4%], 355 例患者中有 10 例[3%])。无治疗相关死亡发生。美国约翰霍普金斯大学一项研究[31]提示: 8%的 I 至 III 期癌症和 4%的 IV 期癌症是 mmr 缺陷。仅在美国, 每年就有大约 40,000 例 I~III 期和 20,000 例 IV 期诊断。由于 mmr 缺乏的遗传和免疫组织化学测试已经广泛可用, 这些结果将免疫, 癌症遗传学和治疗方法联系在一起, 可能会建立一个新的治疗标准。

3.3. 放射治疗

已经研究了各种局部区域治疗来处理 ICC, 包括经动脉化疗栓塞(TACE)、经动脉放射栓塞(TARE)、HAI、热消融和外照射放疗。下面将详细讨论每种模式。

3.3.1. 经动脉栓塞治疗

利用了肝脏的双重血液供应, 其中肝肿瘤的几乎全部血液供应来自肝动脉系统, 而肝实质的主要血液供应来自门静脉和肝动脉系统。因此, 将任何特定物质输注到肿瘤的肝动脉供应中, 都会导致肿瘤中明显高于正常癌组织的蓄积, 从而优化抗肿瘤效果并使肝毒性和全身毒性最小化。用于治疗胆管癌的经动脉栓塞疗法包括 TACE 和 TARE。

最近的一项 2 期非随机研究[32]报道了不可切除 ICC 患者的 ORR。Edeline 等人在法国的七个中心对初次接受治疗、不可切除的 ICC 超过 2 cm 且功能状态和肝功能正常的患者进行了 MISPHEC 试验 (ClinicalTrials.gov 标识符 NT 19122053)。总共有 41 名患者接受了一次(65%)、两次(30%)或三次(5%)的 Y90 治疗, 向靶肝提供的中位剂量为 120 Gy, 包括向肿瘤提供 317 Gy, 向周围实质提供 87 Gy。同时给予中位数为 6 个周期的 Gem 和 Cis, Y90 在 3 个月时产生 39%的 ORR 和 98%的 DCR。这些短期结果产生了 14 个月的中位 PFS 和 22 个月的中位 OS。

3.3.2. 肝动脉灌注化疗

HAI 泵化疗是一种治疗策略, 包括通过外科手术将高剂量的化疗剂通过动脉循环直接递送至肝脏植入式皮下泵。与上述 TACE 和其他经动脉治疗的基本原理相似, HAI 实现了肝脏的生理和药理隔离[33] [34]。最近的一项多机构分析[35]比较了多灶性 ICC 患者行 HAI 加 FUDR 与切除后的 OS。HAI 和之间的

中位 OS 没有统计学显著差异切除(20.3 个月对 18.9 个月; $p = 0.32$)。HAI 的 5 年操作系统利率为 12.5% (95% 可信区间为 7.4%~21.1%)对 20.7% (95% 可信区间为 14.4%~29.7%)进行切除。接受 HAI 或切除治疗的多灶性 ICC 患者 OS 降低的危险因素包括肿瘤直径(HR, 1.74; 95% 置信区间为 1.20~2.52; $p < 0.01$), le-的数量 sions (HR, 1.84; 95% 可信区间为 1.39~2.44; $p < 0.01$)和区域结节疾病(HR, 1.51; 95% 可信区间为 1.17~1.96; $p < 0.01$)。这些数据强调了患者选择的重要性, 并建议在患有多灶性疾病的患者中应仔细检查切除手术, 因为缺乏生存优势可能会以发病率为代价。

3.3.3. 热射融

经皮热消融是一种成熟的技术, 用于治疗在一定大小和数量阈值内的各种器官中的原发性和继发性肝癌。通过这种微创的图像引导技术, 使用 CT 或超声引导将一个或多个消融探针插入肿瘤。经皮热消融是一种成熟的技术, 用于治疗在一定大小和数量阈值内的各种器官中的原发性和继发性肝癌。通过这种微创的图像引导技术, 使用 CT 或超声引导将一个或多个消融探针插入肿瘤。虽然热消融已被证明对不同器官中的各种肿瘤类型具有很高的治愈潜力, 但文献对胆管癌的治疗不太可靠, 因为孤立的或少灶的小尺寸 ICC 相对罕见。最近对 917 名接受 RFA 或 MWA 治疗的患者的 20 项研究进行的系统综述和荟萃分析报告[36], 1 年、3 年和 5 年的总 OS 率分别为 82.4%、42.1% 和 28.5%, 主要并发症发生率为 5.7%。1 年、3 年和 5 年时局部肿瘤进展率的汇总时间分别为 79.3%、59.5% 和 58.2%。每项研究中治疗的平均肿瘤大小, 最大 4.4 厘米, 肿瘤大小 > 3 厘米, 操作系统更短。较高数量的肿瘤、高龄和肝硬化也与较短的生存期相关。

3.4. 肝移植

在终末期肝病中引入肝移植(LT)作为治疗选择后, LT 的主要适应症之一是不可切除的恶性肝脏和胆道肿瘤。然而, 早期经验伴随着高复发率和不良结果[37]。在过去的几十年里, 随着肝移植结果的改善, 肝移植的适应证已经扩展到 HCC 以外, 特别是在治疗神经内分泌性肝转移、肝内胆总管癌和最近的结直肠癌肝转移的最佳选择患者中[38] [39]。

4. 结论

不可切除或转移性 ICC 的进展, 包括局部区域治疗、三联全身治疗、靶向治疗和免疫治疗, 现在正被越来越多地使用, 并在最佳选择的患者中产生令人鼓舞的结果。虽然目前的文献支持多模式治疗的新兴作用以及这些替代治疗方案的使用, 但未来的努力仍然是开发更有效的治疗方法, 旨在进一步改善 ICC 患者的预后。

参考文献

- [1] Nakeeb, A., Pitt, H.A., Sohn, T.A., Coleman, J., Abrams, R.A., Piantadosi, S., Hruban, R.H., Lillmoie, K.D., Yeo, C.J. and Cameron, J.L. (1996) Cholangiocarcinoma. A Spectrum of Intrahepatic, Perihilar, and Distal Tumors. *Annals of Surgery*, **224**, 463-475. <https://doi.org/10.1097/00000658-199610000-00005>
- [2] Razumilava, N. and Gores, G.J. (2014) Cholangiocarcinoma. *The Lancet*, **383**, 2168-2179. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61903-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61903-0)
- [3] Okuda, K., Nakanuma, Y. and Miyazaki, M. (2002) Cholangiocarcinoma: Recent Progress. Part 1: Epidemiology and Etiology. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 1049-1055. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02781.x>
- [4] Nathan, H., Aloia, T.A., Vauthey, J.N., Abdalla, E.K., Zhu, A.X., Schulick, R.D., Choti, M.A. and Pawlik, T.M. (2009) A Proposed Staging System for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **16**, 14-22. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0180-z>
- [5] Brown, K.M., Parmar, A.D. and Geller, D.A. (2014) Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surgical Oncology Clinics of*

- North America, **23**, 231-246. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2013.10.004>
- [6] Khan, A.S. and Dageforde, L.A. (2019) Cholangiocarcinoma. *Surgical Clinics of North America*, **99**, 315-335. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.12.004>
- [7] Welzel, T.M., Mellemejaer, L., Gloria, G., et al. (2007) Risk Factors for Intrahepatic Cholangiocarcinoma in a Low-Risk Population: A Nationwide Case-Control Study. *International Journal of Cancer*, **120**, 638-641. <https://doi.org/10.1002/ijc.22283>
- [8] Donato, F., Gelatti, U., Tagger, A., et al. (2001) Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatitis C and B Virus Infection, Alcohol Intake, and Hepatolithiasis: A Case-Control Study in Italy. *Cancer Causes & Control*, **12**, 959-964. <https://doi.org/10.1023/A:1013747228572>
- [9] El-Serag, H.B., Engels, E.A., Landgren, O., et al. (2009) Risk of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers after Hepatitis C Virus Infection: A Population-Based Study of U.S. Veterans. *Hepatology*, **49**, 116-123. <https://doi.org/10.1002/hep.22606>
- [10] Shaib, Y.H., El-Serag, H.B., Davila, J.A., Morgan, R. and McGlynn, K.A. (2005) Risk Factors of Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States: A Case-Control Study. *Gastroenterology*, **128**, 620-626. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.048>
- [11] Lee, T.Y., Lee, S.S., Jung, S.W., et al. (2008) Hepatitis B Virus Infection and Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Korea: A Case-Control Study. *American Journal of Gastroenterology*, **103**, 1716-1720. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01796.x>
- [12] Zhou, Y.M., Yin, Z.F., Yang, J.M., et al. (2008) Risk Factors for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Case-Control Study in China. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 632-635. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.632>
- [13] Sekiya, S. and Suzuki, A. (2012) Intrahepatic Cholangiocarcinoma Can Arise from Notch-Mediated Conversion of Hepatocytes. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 3914-3918. <https://doi.org/10.1172/JCI63065>
- [14] Yamamoto, S., Kubo, S., Hai, S., et al. (2004) Hepatitis C Virus Infection as a Likely Etiology of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Science*, **95**, 592-595. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb02492.x>
- [15] Chapman, M.H., Webster, G.J., Bannoo, S., Johnson, G.J., Wittmann, J. and Pereira, S.P. (2012) Cholangiocarcinoma and Dominant Strictures in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A 25-year Single-Centre Experience. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **24**, 1051-1058. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283554bbf>
- [16] Bergquist, A., Ekblom, A., Olsson, R., et al. (2002) Hepatic and Extrahepatic Malignancies in Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of Hepatology*, **36**, 321-327. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00288-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00288-4)
- [17] Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A., et al. (2010) Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*, **51**, 660-678. <https://doi.org/10.1002/hep.23294>
- [18] Claessen, M.M., Vleggaar, F.P., Tytgat, K.M., Siersema, P.D. and van Buuren, H.R. (2009) High Lifetime Risk of Cancer in Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of Hepatology*, **50**, 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.08.013>
- [19] Kaewpitoon, N., Kaewpitoon, S.J., Pengsaa, P. and Sriipa, B. (2008) Opisthorchis Viverrini: The Carcinogenic Human Liver Fluke. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 666-674. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.666>
- [20] Shin, H.R., Lee, C.U., Park, H.J., et al. (1996) Hepatitis B and C Virus, Clonorchis Sinensis for the Risk of Liver Cancer: A Case-Control Study in Pusan, Korea. *International Journal of Epidemiology*, **25**, 933-940. <https://doi.org/10.1093/ije/25.5.933>
- [21] Palmer, W.C. and Patel, T. (2012) Are Common Factors Involved in the Pathogenesis of Primary Liver Cancers? A Meta-Analysis of Risk Factors for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, **57**, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.022>
- [22] Tyson, G.L. and El-Serag, H.B. (2011) Risk Factors for Cholangiocarcinoma. *Hepatology*, **54**, 173-184. <https://doi.org/10.1002/hep.24351>
- [23] Oh, D.Y., He, A.R., Qin, S., et al. (2022) Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*, **1**, 1-11. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
- [24] Agarwal, R., Sendilnathan, A., Siddiqi, N.I., et al. (2016) Advanced Biliary Tractcancer: Clinical Outcomes with ABC-02 Regimen and Analysis of Prognostic Factors in a Tertiary Care Center in the United States. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **7**, 996-1003. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.09.10>
- [25] Kim, S.T., Kang, J.H., Lee, J., Lee, H.W., Oh, S.Y., Jang, J.S., Lee, M.A., Sohn, B.S., Yoon, S.Y., Choi, H.J., Hong, J.H., Kim, M.J., Kim, S., Park, Y.S., Park, J.O. and Lim, H.Y. (2019) 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. *Annals of Oncology*, **30**, 788-795. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz058>
- [26] Shroff, R.T., Javle, M.M., Xiao, L., Kaseb, A.O., Varadhachary, G.R., Wolff, R.A., Raghav, K.P.S., Iwasaki, M., Mas-

- ci, P., Ramanathan, R.K., Ahn, D.H., Bekaii-Saab, T.S. and Borad, M.J. (2019) Gemcitabine, Cisplatin, and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, 824-830. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0270>
- [27] Tan, E.S., Cao, B., Kim, J., Al-Toubah, T.E., Mehta, R., Centeno, B.A. and Kim, R.D. (2021) Phase 2 Study of Copanlisib in Combination with Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancer*, **127**, 1293-1300. <https://doi.org/10.1002/cncr.33364>
- [28] Drilon, A., Laetsch, T.W., Kummar, S., DuBois, S.G., Lassen, U.N., Demetri, G.D., Nathenson, M., Doebele, R.C., Farago, A.F., Pappo, A.S., Turpin, B., Dowlati, A., Brose, M.S., Mascarenhas, L., Federman, N., Berlin, J., El-Deiry, W.S., Baik, C., Deeken, J., Boni, V., Nagasubramanian, R., Taylor, M., Rudzinski, E.R., Meric-Bernstam, F., Sohal, D.P.S., Ma, P.C., Raez, L.E., Hechtman, J.F., Benayed, R., Ladanyi, M., Tuch, B.B., Ebata, K., Cruickshank, S., Ku, N.C., Cox, M.C., Hawkins, D.S., Hong, D.S. and Hyman, D.M. (2018) Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 731-739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>
- [29] Marabelle, A., Le, D.T., Ascierto, P.A., Di Giacomo, A.M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J.P., Geva, R., Gottfried, M., Penel, N., Hansen, A.R., Piha-Paul, S.A., Doi, T., Gao, B., Chung, H.C., Lopez-Martin, J., Bang, Y.J., Frommer, R.S., Shah, M., Ghorri, R., Joe, A.K., Pruiitt, S.K. and Diaz Jr., L.A. (2020) Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>
- [30] Doebele, R.C., Drilon, A., Paz-Ares, L., Siena, S., Shaw, A.T., Farago, A.F., Blakely, C.M., Seto, T., Cho, B.C., Tosi, D., Besse, B., Chawla, S.P., Bazhenova, L., Krauss, J.C., Chae, Y.K., Barve, M., Garrido-Laguna, I., Liu, S.V., Conkling, P., John, T., Fakih, M., Sigal, D., Loong, H.H., Buchschacher Jr., G.L., Garrido, P., Nieva, J., Steuer, C., Overbeck, T.R., Bowles, D.W., Fox, E., Riehl, T., Chow-Maneval, E., Simmons, B., Cui, N., Johnson, A., Eng, S., Wilson, T.R. and Demetri, G.D. (2020) Entrectinib in Patients with Advanced or Metastatic NTRK Fusion-Positive Solid Tumours: Integrated Analysis of Three Phase 1-2 Trials. *The Lancet Oncology*, **21**, 271-282. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
- [31] Le, D.T., Durham, J.N., Smith, K.N., Wang, H., Bartlett, B.R., Aulakh, L.K., Lu, S., Kemberling, H., Wilt, C., Luber, B.S., Wong, F., Azad, N.S., Rucki, A.A., Laheru, D., Donehower, R., Zaheer, A., Fisher, G.A., Crocenzi, T.S., Lee, J.J., Greten, T.F., Duffy, A.G., Ciombor, K.K., Eyring, A.D., Lam, B.H., Joe, A., Kang, S.P., Holdhoff, M., Danilova, L., Cope, L., Meyer, C., Zhou, S., Goldberg, R.M., Armstrong, D.K., Bever, K.M., Fader, A.N., Taube, J., Housseau, F., Spetzler, D., Xiao, N., Pardoll, D.M., Papadopoulos, N., Kinzler, K.W., Eshleman, J.R., Vogelstein, B., Anders, R.A. and Diaz Jr., L.A. (2017) Mismatch Repair Deficiency Predicts Response of Solid Tumors to PD-1 Blockade. *Science*, **357**, 409-413.
- [32] Edeline, J., Toucheffeu, Y., Guiu, B., *et al.* (2020) Radioembolization plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 51-59. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3702>
- [33] Sigurdson, E.R., Ridge, J.A., Kemeny, N. and Daly, J.M. (1987) Tumor and Liver Drug Uptake following Hepatic Artery and Portal Vein Infusion. *Journal of Clinical Oncology*, **5**, 1836-1840. <https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.11.1836>
- [34] Breedis, C. and Young, G. (1954) The Blood Supply of Neoplasms in the Liver. *The American Journal of Pathology*, **30**, 969-977.
- [35] Franssen, S., Soares, K.C., Jolissaint, J.S., *et al.* (2022) Comparison of Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy vs Resection for Patients with Multifocal Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Surgery*, **157**, 590-596. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.1298>
- [36] Kim, G.H., Kim, P.H., Kim, J.H., Won, H.J., Shin, Y.M. and Choi, S.H. (2022) Thermal Ablation in the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Radiology*, **32**, 1205-1215. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08216-x>
- [37] Goldaracena, N., Gorgen, A. and Sapisochin, G. (2018) Current Status of Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma. *Liver Transplantation*, **24**, 294-303. <https://doi.org/10.1002/lt.24955>
- [38] Moris, D., Tsilimigras, D.I., Ntanasis-Stathopoulos, I., *et al.* (2017) Liver Transplantation in Patients with Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *Surgery*, **162**, 525-536. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.05.006>
- [39] Moris, D., Tsilimigras, D.I., Chakedis, J., *et al.* (2017) Liver Transplantation for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review. *Journal of Surgical Oncology*, **116**, 288-297. <https://doi.org/10.1002/jso.24671>