·述评·

晚期胆道恶性肿瘤免疫与靶向治疗的现状与进展

李相成　黄彬　长江
南京医科大学第一附属医院肝胆中心　210029
通信作者：李相成，Email：Drlixc@163.com

【摘要】 胆道恶性肿瘤侵袭性强，预后较差，由肝内胆管癌、肝外胆管癌和胆囊癌组成。由于胆道恶性肿瘤早期诊断困难，大多数患者确诊时已处于晚期，手术切除率低，且传统的化疗方案（如吉西他滨联合顺铂）疗效有限。近年来，免疫检查点抑制剂和分子靶向治疗的兴起为晚期胆道恶性肿瘤患者提供了新的治疗选择。笔者结合文献报告及团队经验系统介绍晚期胆道恶性肿瘤免疫治疗和靶向治疗的最新研究进展，并探讨未来的治疗策略。

【关键词】 胆道肿瘤；　化疗；　免疫治疗；　靶向治疗；　疗效
基金项目：国家自然科学基金（82472865）

Current status and progress of immunotherapy and targeted therapy for advanced biliary tract cancers

Li Xiangcheng, Huang Bin, Chang Jiang
Hepatobiliary Center, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Li Xiangcheng, Email: Drlixc@163.com

【Abstract】 Biliary tract cancers comprise a spectrum of invasive tumors with poor prognosis, which are composed of intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder cancer. Due to the difficulty of early diagnosis of biliary tract cancers, most patients are diagnosed in the late stage with low surgical resection rates. Moreover, the efficacy of traditional chemotherapy regimens, such as gemcitabine plus cisplatin, is limited. In recent years, the rise of immune checkpoint inhibitors and molecular targeted therapy have provided new treatment options for patients with advanced biliary tract cancers. Based on literature reports and team experiences, the authors discuss the latest research progress in the immunotherapy and molecular targeted therapy of biliary tract cancers, and explore future treatment strategies.

【Key words】 Biliary tract neoplasms;　Chemotherapy;　Immunotherapy;　Targeted therapy;　Efficacy
Fund program: National Natural Science Foundation of China (82472865)

胆道恶性肿瘤具有高度异质性和侵袭性，包括肝内胆管癌、肝外胆管癌和胆囊癌[1]。胆道恶性肿瘤在所有消化道肿瘤中占比约为3%，且其发病率与病死率仍在逐年增加[1-2]。我国是胆道恶性肿瘤高发国家之一[2-4]。2019年我国胆道恶性肿瘤患者年龄标准化死亡率达到1.82例/10万[5]。GLOBOCAN 2022统计结果显示：中国胆囊癌新发病例数为3.1万，约占全世界新发病例的25%，胆囊癌年龄标准化5年相对生存率在2008—2021年期间也未见明显改善[6]。手术是目前胆道恶性肿瘤唯一的治愈方法，但由于

DOI：10.3760/cma.j.cn115610-20250509-00184
收稿日期　2025-05-09
引用本文：李相成，黄彬，长江. 晚期胆道恶性肿瘤免疫与靶向治疗的现状与进展[J]. 中华消化外科杂志，2025，24(7)：832-839. DOI：10.3760/cma.j.cn115610-20250509-00184.

其早期诊断困难，约70%的患者确诊时已经处于晚期，失去了根治性手术机会[7]。因此，系统治疗已成为晚期胆道恶性肿瘤的主要治疗策略。笔者结合文献报告以及团队经验，系统阐述晚期胆道恶性肿瘤免疫治疗和靶向治疗的现状及前沿进展，供同道参考。

一、传统治疗的局限性

吉西他滨联合顺铂（GemCis方案）自2010年成为晚期胆道恶性肿瘤的一线治疗方案，一项Ⅲ期临床试验研究（ABC-02）结果显示：该方案患者中位总生存期为11.7个月，中位无进展生存期仅为8.0个月[8]。在此背景下，全世界范围内开展了多项其他化疗方案的临床试验，以期寻找更有效的治疗选择。一项Ⅲ期临床试验比较了卡培他滨联合奥沙利铂（XELOX方案）与吉西他滨联合奥沙利铂（GEMOX方案）的疗效，结果显示：GEMOX方案患者的中位无进展生存期为5.3个月，中位总生存期为10.4个月；而XELOX方案患者的中位无进展生存期为5.8个月，中位总生存期为10.6个月[9]。两者的客观缓解率无明显差异，可见XELOX方案对于胆道恶性肿瘤的疗效不劣于GEMOX方案，可作为一线治疗的一种选择。目前的二线治疗方案首推亚叶酸、氟尿嘧啶联合奥沙利铂（FOLFOX方案），ABC-06研究评价了FOLFOX方案对于晚期胆道恶性肿瘤的疗效，结果显示：FOLFOX方案联合积极症状控制的患者中位总生存期为6.2个月，客观缓解率为5%[10]。另外，脂质体伊立替康联合氟尿嘧啶及亚叶酸钙（NIFTY方案）也被探索作为二线治疗方案。一项Ⅱb期临床试验评估NIFTY方案对于GemCis方案治疗失败后的晚期胆道恶性肿瘤患者的疗效及安全性，其中位无进展生存期为4.2个月，相比于单药治疗有着显著改善，可将其作为此类患者的二线治疗选择[11]。以上研究结果显示：针对晚期胆道恶性肿瘤的新化疗组合研究不断推进，但患者的生存期仍未得到显著改善。因此，需要探索更有效的系统治疗方案。

二、免疫治疗的进展

（一）PD-1/PD-L1抑制剂的单药治疗

PD-1在T细胞表达，PD-L1在肿瘤细胞与肿瘤浸润髓系细胞上表达，这两种蛋白相互作用导致T细胞耗竭，最终使肿瘤细胞维持免疫耐受[12]。目前，PD-1/PD-L1抑制剂对包括黑色素瘤在内的多种实体瘤的疗效较好[13]。但胆道恶性肿瘤属于非T细胞浸润的冷肿瘤，其肿瘤免疫微环境免疫抑制较强，导致免疫治疗反应率较低[14-15]。

PD-1/PD-L1抑制剂单药在胆道恶性肿瘤中的疗效有限。Ⅱ期、多队列KEYNOTE-158研究探索了PD-1抑制剂帕博利珠单克隆抗体（以下简称单抗）单药对接受过治疗的晚期胆道恶性肿瘤患者的疗效[16]，结果显示：患者客观缓解率仅为5.8%，中位总生存期为7.4个月，中位无进展生存期为2.0个月。但对于其中微卫星不稳定或错配修复缺陷的患者，PD-1/PD-L1抑制剂单药的客观缓解率达40.9%。因此，未来需要进一步探索更多生物标志物，优化免疫治疗策略并提高临床疗效。

（二）免疫治疗联合化疗

TOPAZ-1研究是一项比较PD-L1抑制剂度伐利尤单抗联合GemCis方案以及安慰剂联合GemCis方案的疗效以及安全性的Ⅲ期临床试验[17]。该研究首次证明了度伐利尤单抗联合GemCis方案可显著改善胆道恶性肿瘤患者的生存期，中位总生存期延长至12.8个月（*HR*=0.80，*P*=0.021），中位无进展生存期为7.2个月（*HR*=0.75，*P*=0.001），客观缓解率与疾病控制率分别为26.7%与85.3%，且患者的耐受性也较好。该研究中期分析结果显示：与单独化疗相比，度伐利尤单抗联合GemCis方案可以将患者死亡风险降低20%[18]。随后TOPAZ-1研究协作组对受试者进行观察随访，结果显示：试验组的3年总生存率为14.6%，而安慰剂组仅为6.9%，并且随着时间的延长，两组患者总生存率差异持续增大[19]。这提示度伐利尤单抗联合GemCis方案治疗对于患者长期生存具有更为显著的优势。在达到疾病控制的患者中，试验组的3年总生存率高达17.0%，而安慰剂组仅为7.6%，进一步凸显了联合治疗在改善患者长期预后方面的优势。基于这些令人鼓舞的研究结果，度伐利尤单抗联合GemCis方案已成为胆道恶性肿瘤新的一线治疗选择。该方案在包括美国在内的多个国家中已获批用于治疗成人晚期胆道恶性肿瘤[20]。

随后，KEYNOTE-966研究也验证了帕博利珠单抗联合GemCis方案在胆道恶性肿瘤中的疗效以及安全性[21]。该研究成为首个总生存期获得显著收益的PD-1单抗联合化疗一线治疗晚期胆道恶性肿瘤的全球性Ⅲ期研究。该联合方案的总生存期提高至12.7个月（*HR*=0.83，*P*=0.003 4），较对照组有显著改善，且在各亚组之间显示出一致的疗效获益。其24个月客观缓解率为18%，约为对照组的2.6倍。对KEYNOTE-966研究的中国人群亚组进行分析发

现，帕博利珠单抗联合GemCis方案的疗效尤为显著：中位总生存期达14.1个月，2年总生存率达28%，客观缓解率为36%，中位缓解持续时间达10.2个月[22]。这些数据充分证明了该方案在中国患者中的显著疗效。国家药品监督管理局正式批准了帕博利珠单抗联合GemCis方案用于局部晚期或转移性胆道恶性肿瘤患者的一线治疗。

TOPAZ-1研究和KEYNOTE-966研究分别选择了不同的免疫治疗药物，均取得了显著疗效，成功打破了晚期胆道恶性肿瘤患者中位总生存期难以突破1年的瓶颈，成为胆道恶性肿瘤治疗领域的两大重要里程碑。笔者团队也即将开展GemCis方案联合PD-L1抑制剂桥接肝移植治疗局部晚期肝门部胆管癌的研究。该项目即将招募患者入组，检测分析患者生存率、复发率、客观缓解率及不良反应等，以探索该方案的疗效及安全性，并探索其对胆管癌免疫微环境的影响。另外，阿得贝利单抗联合卡培他滨用于伴高危复发风险的胆管癌术后辅助治疗的Ⅱ期研究也正在开展，期待试验能够取得令人满意的结果。

三、靶向治疗的突破

胆道恶性肿瘤具有显著的基因异质性。近年来，通过全外显子组测序和靶向基因测序的多项大型队列研究，研究者们正在逐步揭示胆道恶性肿瘤的分子复杂性[23-24]。在精准肿瘤学时代，下一代测序可更清晰地识别每个肿瘤的独特基因特征[25]。基因如成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）、异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase，IDH）1、人表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）等的改变均可以导致胆道恶性肿瘤的发生以及发展，其中不同的分子亚型可指导靶向治疗的选择。

（一）FGFR抑制剂

FGFR家族包括4种高度保守的跨膜受体酪氨酸激酶（FGFR1-4）以及1种特殊的受体（FGFR5），后者能够结合成纤维细胞生长因子配体，但缺乏细胞内激酶结构域[26]。FGFR与其配体结合可以激活多个下游信号通路，从而导致细胞增殖、分化与存活[1]；而其信号传导轴的失调与多种肿瘤的发生、进展以及抗肿瘤治疗的耐药性有关[27]。FGFR2基因的融合或染色体易位在胆管癌中发生率为10%~16%[28]，并且FGFR2基因融合在肝内胆管癌患者中占比为10%~20%[29]。近年来，FGFR2基因融合已成为精确靶向胆道恶性肿瘤最具潜力的靶点，且FGFR抑制剂已在欧洲国家和美国被批准用于肝内胆管癌患者的晚期预治疗。

目前开发的FGFR抑制剂包括可逆的ATP竞争性FGFR抑制剂以及不可逆的非ATP竞争性FGFR抑制剂。前者包括佩米替尼和英菲格拉替尼，后者包括福巴替尼[28]。佩米替尼是一种强效的选择性FGFR1-3口服抑制剂，已在遗传学定义的肿瘤模型中显示出抗肿瘤活性[30]。在FIGHT-101研究中，佩米替尼单药治疗或联合治疗难治性晚期恶性肿瘤的结果显示：12例患者得到部分缓解，其中胆管癌患者占比最多[31]。FGFR融合或重排的患者客观缓解率最高，达25%。FIGHT-202研究结果也显示：FGFR2融合或重排的患者在接受佩米替尼治疗后客观缓解率达35.5%，疾病控制率达82.2%[32]；后续随访数据也表明其安全性与疗效同以往报道的研究结果基本一致[33]。基于此，佩米替尼获得美国食品药品监督管理局等机构批准，用于既往接受过至少一种系统性治疗，且经检测确认存在FGFR2融合或重排的晚期、转移性或不可手术切除的胆管癌成人患者的治疗。目前，Ⅲ期试验FIGHT-302研究正在开展，其比较佩米替尼与标准一线治疗GemCis方案对晚期胆道恶性肿瘤的疗效，而结果尚未公布。与此同时，英菲格拉替尼也在多项研究中展现出良好的疗效。一项多中心的Ⅱ期临床试验评估了英菲格拉替尼在胆管癌患者中的应用效果，其研究结果显示：患者客观缓解率为23.1%，疾病控制率达84.3%，疗效良好[34]。后续又开展了Ⅲ期PROOF 301试验，旨在评估其与GemCis方案对携带FGFR2融合或重排、不可切除胆管癌患者的疗效，因招募患者困难而不得不终止[35]。福巴替尼也在一项多国、单组、Ⅱ期临床试验中被证明对FGFR2重排的肝内胆管癌患者有效，结果显示：患者中位无进展生存期为9.0个月，中位总生存期达21.7个月[36]。这一持久的疗效显著优于难治性肝内胆管癌患者化疗的历史数据，加速了美国食品药品监督管理局对福巴替尼在FGFR融合或重排阳性的肝内胆管癌患者治疗中的批准。然而，由于缺乏Ⅲ期试验结果的支持，目前FGFR抑制剂的适应证仍主要局限于二线治疗。

在FGFR抑制剂治疗过程中，最常见的不良事件是高磷血症，且并非所有患者对于该靶向治疗都有持久反应[37]。对于FGFR抑制剂获得性耐药可能源于FGFR激酶结构域中的单个或多个获得性突变，这些突变显著影响了靶向治疗的临床获益程

度[29]。为了应对其耐药性，目前主要有以下3种方法：(1)福巴替尼是一种高选择性、不可逆的FGFR1-4抑制剂，其对靶向耐药突变的敏感性低于其他可逆ATP竞争性抑制剂，当患者对佩米替尼耐药时，可换用福巴替尼[36]。(2)由于FGFR抑制后导致表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)信号反馈激活，驱动了耐药。因此，联合EGFR抑制剂可阻断代偿通路，增强疗效[38]。(3)FGFR激酶结构域中的次级多克隆突变代表了一种获得性耐药机制，而新型药物替恩戈替尼针对这种突变具有高效的抑制作用。近期一项Ⅱ期临床试验探究替恩戈替尼针对既往经FGFR抑制剂治疗后获得性耐药的胆管癌患者的疗效，结果显示：疾病控制率达94.7%，表明该药具有很大的潜力[39]。

(二)IDH1突变抑制剂

IDH1和IDH2是将异柠檬酸转化为α-酮戊二酸的关键代谢酶[40]。而IDH1和IDH2的突变导致α-酮戊二酸转变为肿瘤代谢物2-羟基戊二酸，2-羟基戊二酸的蓄积通过抑制α-酮戊二酸依赖性组蛋白和DNA去甲基化酶导致表观遗传失调，并阻断细胞分化，从而促进了肿瘤的发生[40-41]。相比之下，IDH1突变在胆道恶性肿瘤中比IDH2突变更加常见。已有研究结果显示：约13.1%的肝内胆管癌患者可以检测到IDH1突变[42]。

艾伏尼布是一种IDH1突变体的口服小分子靶向抑制剂。ClarlDHy研究[43-44]是多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验，探究艾伏尼布在既往接受过治疗的IDH1突变型胆管癌患者中的疗效与安全性。其研究结果显示：与安慰剂组相比，艾伏尼布组的无进展生存期得到显著改善，从1.4个月延长到2.7个月(*HR*=0.37，*P*<0.000 1)，其疾病进展与死亡风险也降低了63%。尽管由于交叉试验设计的影响，两组总生存期比较，差异无统计学意义；但经过调整交叉后，试验组的总生存期仍显著长于安慰剂组(10.3个月比5.1个月)。NCCN指南也推荐将此疗法作为IDH1突变型胆管癌患者的二线治疗[45]。

(三)HER2靶向治疗

HER2属于受体酪氨酸激酶的ErbB/HER家族，其在多种肿瘤(如乳腺癌及胃癌)中过表达或扩增，是这些恶性肿瘤的致癌驱动因素，可能导致了恶性进展[46]。已有研究结果显示：晚期胆道恶性肿瘤患者也会出现HER2扩增，主要见于肝外胆管癌(17.4%~18.5%)和胆囊癌(19.1%~31.3%)[47]。目前，针对胆道恶性肿瘤的HER2靶向治疗的研究仅限于HER2阳性患者人群的小型临床试验。这些试验发现使用HER2靶向药可以获得较好的临床收益，但尚未成为标准治疗。

抗体药物偶联物兼具细胞毒性药物的高活性以及靶向治疗的精准性，在HER2治疗领域受到广泛关注。新型HER2靶向抗体-药物偶联物德曲妥珠单抗获批用于HER2表达的乳腺癌和胃癌以及HER2突变型非小细胞肺癌，对于其他HER2表达的实体瘤目前疗效有限。但近期已有几项临床研究结果提示其对于胆道恶性肿瘤有一定疗效[48-50]。德曲妥珠单抗在一项Ⅰ期临床试验中表现出对包括胆道恶性肿瘤在内的多种HER2突变实体瘤有一定的疗效(客观缓解率为28.3%)[48]。在另一项Ⅱ期临床试验研究(DESTINY-PanTumor02)中，采用德曲妥珠单抗治疗的胆道恶性肿瘤患者的中位总生存期为7.0个月，中位无进展生存期为4.6个月，客观缓解率为22%，尤其在IHC 3+的患者中表现出较持久的缓解，提示该药在不可切除或复发性HER2表达的胆道恶性肿瘤患者中具有良好的活性[49]。近期日本一项多中心Ⅱ期临床试验探究了德曲妥珠单抗对HER2阳性或低表达的胆道恶性肿瘤患者的疗效，结果显示：HER2阳性患者的客观缓解率为36.4%，而HER2低表达患者的客观缓解率为12.5%[50]。鉴于该药物在研究中取得的成功，NCCN在2024年新增德曲妥珠单抗用于HER2阳性(IHC 3+)胆道恶性肿瘤后线的疗法。

胆道恶性肿瘤的HER2靶向治疗探索并不限于抗体药物偶联物，其他很多方案也正在研究中。来那替尼也在HER2突变的难治性胆道恶性肿瘤患者中表现出一定的抗肿瘤活性(客观缓解率为16%)[51]。SGNTUC-019[52]是一项探究图卡替尼和曲妥珠单抗对于接受过治疗的HER2扩增的转移性胆道恶性肿瘤患者的疗效及安全性的Ⅱ期篮式研究，患者客观缓解率为46.7%，疾病控制率达76.7%，提示图卡替尼联合曲妥珠单抗具有临床显著的抗肿瘤活性且患者耐受良好。因此，该方案也被NCCN推荐作为胆道恶性肿瘤患者后线治疗方案之一。帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗胆道恶性肿瘤的效果也在一项Ⅱ期临床试验(MyPathway)中得到展现，客观缓解率为23%，疾病控制率达51%[53]。这一双抗方案治疗HER2阳性转移性胆管癌患者的活性令人振奋，患者总体生存率及耐受性均较好。因此，NCCN也推荐此方案作为患者另一

种后线治疗的选择。

目前，双特异性抗体泽尼达妥单抗（ZW25）是最值得关注的一种新型靶向HER2药物，正处于临床研究阶段，可同时靶向HER2的2个不同表位，对于胆道恶性肿瘤表现出较好的疗效。一项关键Ⅱb期研究（HERIZON-BTC-01）探索泽尼达妥单抗对于吉西他滨治疗后疾病进展的HER2扩增、不可切除、局部晚期或转移性胆道恶性肿瘤患者的效果以及安全性，结果显示：患者客观缓解率为41.3%，中位缓解持续时间为12.9个月，疗效突出，且不良反应发生率低[47]。根据研究结果，该药获得了美国食品药品管理局的加速批准，也是首个批准用于HER2阳性胆道恶性肿瘤的HER2双抗药物。

（四）其他靶向治疗

胆道恶性肿瘤还存在BRAF V600E突变、NTRK融合等基因改变。这些基因改变发生率较低，但也已探索出相应药物。一项Ⅱ期篮式试验（ROAR）探讨了BRAF激酶抑制剂达拉非尼联合MEK抑制剂曲美替尼对于标准治疗后发生进展且携带BRAF V600E突变的胆管癌患者的疗效，结果显示：患者客观缓解率为51%[54]。该疗法已获得美国食品药品管理局批准用于治疗接受过标准治疗、携带BRAF V600E突变且没有满意替代治疗方案的胆管癌患者。神经营养酪氨酸受体激酶抑制剂——恩曲替尼和拉罗替尼，其临床试验为不分瘤种的早期试验，因临床数据获益良好，已作为我国晚期胆管癌一线治疗Ⅱ级推荐[55]。

四、免疫联合靶向治疗

胆道恶性肿瘤免疫微环境存在高度免疫抑制，需要联合治疗促进有效的抗癌免疫，免疫治疗联合靶向药物治疗成为胆道恶性肿瘤未来重要的研究方向。VEGF/VEGFR联合免疫治疗就是其中一个重要方向。VEGF可以通过破坏抗原呈递、限制T细胞浸润或增强免疫抑制细胞来驱动肿瘤免疫微环境中的免疫抑制，其中多种调节机制被认为与胆道恶性肿瘤中抗肿瘤免疫抑制相关[56]。近期一项单中心Ⅱ期临床试验发现PD-1抑制剂特瑞普利单抗联合VEGFR抑制剂仑伐替尼和GEMOX方案在肝内胆管癌中显示出一定的临床活性，结果显示：患者中位总生存期和无进展生存期分别为22.5个月和10.2个月，客观缓解率达80%，疾病控制率高达93.3%[57]。SAGC研究探索另一种PD-1抑制剂信迪利单抗联合安罗替尼和GemCis方案对比单独GemCis方案对晚期胆道恶性肿瘤患者的疗效[58]。其研究结果显示：联合方案和单独方案患者的客观缓解率分别为51.4%和29.4%，中位无进展生存期分别为8.5个月和6.3个月（*HR*=0.48，*P*<0.01）。这种三联四药治疗策略对胆管癌细胞可能具有协同抑制的作用，是未来的突破方向。

五、未来展望

尽管对于晚期胆道恶性肿瘤的临床试验不断涌现，其治疗仍面临着挑战。胆管癌的发病率相对较低，同时肿瘤本身具有高度异质性，多数患者存在肝功能不全，这些因素使得临床试验的患者招募面临较大困难。目前，大多数成熟的临床试验仍将胆道恶性肿瘤作为一个整体进行研究，但近年来针对胆道恶性肿瘤各亚型的研究也在逐渐增加。胆道恶性肿瘤中尤其肝内胆管癌，其独特的免疫微环境以丰富的免疫抑制信号和缺乏有效的生物标志物为特征，显著限制了免疫治疗的效果[59]。此外，免疫检查点抑制剂临床应用的安全性如其引起的自身免疫症状等应受到关注[59]。由于胆道恶性肿瘤的高度异质性，其分子特征在不同亚型中差异显著，携带可干预的驱动基因突变的患者数量有限，且靶向药物的耐药性问题突出，这也在一定程度限制了其靶向治疗的研究[15,60]。

胆道恶性肿瘤的免疫与靶向治疗目前仍处于发展阶段，未来可能的发展方向包括以下4个方面。（1）更精准的免疫治疗策略：探索胆道恶性肿瘤免疫微环境的生物标志物，提高免疫治疗的应答率。其中同源重组缺陷也许是最具前景的生物标志物。西曲替尼联合替雷利珠单抗二线治疗晚期胆道恶性肿瘤的疗效结果显示：肿瘤组织基线中18.5%的患者同源重组缺陷阳性，且同源重组缺陷阳性患者比同源重组缺陷阴性患者有更高的客观缓解率以及更长的中位总生存期和中位无进展生存期[61]。（2）联合治疗模式的优化：免疫检查点抑制剂联合化疗、靶向药物或其他免疫调节剂的研究仍在进行中。已有研究结果显示：FGFR2融合患者的肿瘤免疫微环境可能影响免疫治疗效果，这类患者的肿瘤具有更低的免疫浸润，提示PD-1抗体可能需要与FGFR2抑制剂联合使用才能在此类胆管癌中取得一定的疗效[62]。因此，FGFR抑制剂联合PD-1抑制剂的研究或许是未来探索的重点之一。另外，CTLA-4抑制剂联合PD-1/PD-L1抑制剂也正在研究中，CTLA-4主要负责调节早期免疫应答，而PD-L1负责调节晚期周围组织的免疫应答，两者具有协同效应增强肿瘤生长抑制。目前研究结果显示：两者

联合治疗比单独治疗更有效[63]。(3)耐药机制的研究：FGFR、IDH1 抑制剂的耐药机制是未来研究的重点，开发新一代抑制剂或联合治疗可能突破耐药瓶颈。新型药物替恩戈替尼针对 FGFR 突变具有高效的抑制作用，FIRST-308 研究正在对此进行Ⅲ期临床试验[64]。(4)个体化治疗策略的优化：个体化肿瘤疫苗在肝内胆管癌的治疗中展现出巨大潜力，1 例晚期肝内胆管癌女性患者注射针对 HLA-I 表达的抗原特异性疫苗，并获得了持久的免疫应答，这为晚期胆道恶性肿瘤患者展示了新的治疗前景[65]。另外，也应通过下一代测序技术筛选胆道恶性肿瘤患者的关键驱动基因，尤其应关注其中罕见的突变如 NTRK 融合，实现真正的精准医学。

六、结语

晚期胆道恶性肿瘤的系统治疗已经从单纯化疗时代迈入了“免疫+靶向”的精准治疗时代。免疫治疗可使胆道恶性肿瘤患者获益，靶向治疗则进一步拓宽了治疗选择。未来，联合治疗策略和精准医疗的发展将进一步改善晚期胆道恶性肿瘤患者的长期生存率，但仍需要更多高质量临床研究来优化治疗方案。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Kam AE, Masood A, Shroff RT. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2021,6(11):956-969. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00171-0.

[2] Banales JM, Marin J, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2020,17(9):557-588. DOI:10.1038/s41575-020-0310-z.

[3] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol,2023,34(2):127-140. DOI:10.1016/j.annonc.2022.10.506.

[4] Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2016,13(5):261-280. DOI:10.1038/nrgastro.2016.51.

[5] Chen S, Han K, Song Y, et al. Current status, trends, and predictions in the burden of gallbladder and biliary tract cancer in China from 1990 to 2019[J]. Chin Med J (Engl), 2022,135(14):1697-1706. DOI:10.1097/CM9.0000000000002258.

[6] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2024,74(3):229-263. DOI:10.3322/caac.21834.

[7] Lamarca A, Edeline J, McNamara MG, et al. Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers[J]. Cancer Treat Rev,2020,84:101936. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.101936.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial[J]. Lancet Oncol,2021,22(5):690-701. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

[11] Hyung J, Kim I, Kim KP, et al. Treatment with liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for patients with previously treated metastatic biliary tract cancer: the phase 2b NIFTY randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol,2023,9(5):692-699. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.0016.

[12] Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity[J]. Nat Rev Clin Oncol,2022,19(4):254-267. DOI:10.1038/s41571-022-00600-w.

[13] Yoon SB, Woo SM, Chun JW, et al. The predictive value of PD-L1 expression in response to anti-PD-1/PD-L1 therapy for biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol,2024,15:1321813. DOI:10.3389/fimmu.2024.1321813.

[14] Tomlinson JL, Valle JW, Ilyas SI. Immunobiology of cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol,2023,79(3):867-875. DOI:10.1016/j.jhep.2023.05.010.

[15] Björkström NK. Immunobiology of the biliary tract system [J]. J Hepatol,2022,77(6):1657-1669. DOI:10.1016/j.jhep.2022.08.018.

[16] Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies[J]. Int J Cancer,2020,147(8):2190-2198. DOI:10.1002/ijc.33013.

[17] Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer[J]. NEJM Evid,2022,1(8):EVIDoa2200015. DOI:10.1056/EVIDoa2200015.

[18] Burris HA, Okusaka T, Vogel A, et al. 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[J]. Lancet Oncol,2024,25(5):626-635. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00082-2.

[19] Oh D, He AR, Qin S, et al. Three-year survival, safety and extended long-term survivor (eLTS) analysis from the phase Ⅲ TOPAZ-1 study of durvalumab (D) plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer (aBTC)[J]. Ann Oncol,2024,35(suppl_4):S1450-S1504. DOI:10.1016/annonc/annonc1688.

[20] Fung S, Syed YY. Durvalumab: a review in advanced bili-

ary tract cancer[J]. Target Oncol,2023,18(6):965-972. DOI:10.1007/s11523-023-01007-y.

[21] Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10391): 1853-1865. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.

[22] Rimini M, Fornaro L, Rizzato MD, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: a large real-life worldwide population[J]. Eur J Cancer, 2024,208:114199. DOI:10.1016/j.ejca.2024.114199.

[23] Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, et al. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma[J]. Cancer Discov,2017,7(10):1116-1135. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-0368.

[24] Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer[J]. Nat Genet,2015,47(9):1003-1010. DOI:10.1038/ng.3375.

[25] Queiroz MM, Lima NF, Biachi de Castria T. Immunotherapy and targeted therapy for advanced biliary tract cancer: adding new flavors to the pizza[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(7):1970. DOI:10.3390/cancers15071970.

[26] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer[J]. Nat Rev Cancer,2010,10(2):116-129. DOI:10.1038/nrc2780.

[27] Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(5):318-332. DOI:10.1038/nrc.2017.8.

[28] Krook MA, Reeser JW, Ernst G, et al. Fibroblast growth factor receptors in cancer: genetic alterations, diagnostics, therapeutic targets and mechanisms of resistance[J]. Br J Cancer, 2021, 124(5): 880-892. DOI: 10.1038/s41416-020-01157-0.

[29] Katoh M, Loriot Y, Brandi G, et al. FGFR-targeted therapeutics: clinical activity, mechanisms of resistance and new directions[J]. Nat Rev Clin Oncol,2024,21(4):312-329. DOI:10.1038/s41571-024-00869-z.

[30] Liu P, Koblish H, Wu L, et al. INCB054828 (pemigatinib), a potent and selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors 1, 2, and 3, displays activity against genetically defined tumor models[J]. PLoS One,2020,15(4):e0231877. DOI:10.1371/journal.pone.0231877.

[31] Subbiah V, Iannotti NO, Gutierrez M, et al. FIGHT-101, a first-in-human study of potent and selective FGFR 1-3 inhibitor pemigatinib in pan-cancer patients with FGF/FGFR alterations and advanced malignancies[J]. Ann Oncol,2022, 33(5):522-533. DOI:10.1016/j.annonc.2022.02.001.

[32] Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(5): 671-684. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.

[33] Shi G, Huang X, Wen T, et al. Pemigatinib in Chinese patients with advanced/metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma including FGFR2 fusion or rearrangement: updated data from an open-label, single-arm, multicenter phase Ⅱ study (CIBI375A201 study)[J]. J Clin Oncol, 2022,40(16_Suppl):1. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16183.

[34] Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ 398) 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[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021,6(10):803-815. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00196-5.

[35] Makawita S, K Abou-Alfa G, Roychowdhury S, et al. Infigratinib in patients with advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions/translocations: the PROOF 301 trial [J]. Future Oncol, 2020, 16(30): 2375-2384. DOI: 10.2217/fon-2020-0299.

[36] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2023, 388(3): 228-239. DOI: 10.1056/NEJMoa2206834.

[37] Vogel A, Segatto O, Stenzinger A, et al. FGFR2 inhibition in cholangiocarcinoma[J]. Annu Rev Med, 2023, 74: 293-306. DOI:10.1146/annurev-med-042921-024707.

[38] Wu Q, Zhen Y, Shi L, et al. EGFR inhibition potentiates FGFR inhibitor therapy and overcomes resistance in FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma[J]. Cancer Discov, 2022, 12(5):1378-1395. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-1168.

[39] Javle MM, Mahipal A, Fonkoua LAK, et al. Efficacy and safety results of FGFR1-3 inhibitor, tinengotinib, as monotherapy in patients with advanced, metastatic cholangiocarcinoma: results from phase Ⅱ clinical trial[J]. J Clin Oncol,2024,42(3_suppl):434. DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.434.

[40] Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics[J]. Ann Oncol,2016,27(4):599-608. DOI:10.1093/annonc/mdw013.

[41] Su YT, Phan FP, Wu J. Perspectives on IDH mutation in diffuse gliomas[J]. Trends Cancer,2018,4(9):605-607. DOI:10.1016/j.trecan.2018.06.006.

[42] Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(4): 751-765. DOI: 10.21037/jgo.2019.03.10.

[43] 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.

[44] Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with idh1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial[J]. JAMA Oncol,2021,7(11):1669-1677. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.3836.

[45] 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.

[46] Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies-a role beyond breast cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol,2020,17(1):33-48. DOI:10.1038/s41571-019-0268-3.

[47] Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study[J]. Lancet Oncol,2023,24(7):772-782. DOI:

10.1016/S1470-2045(23)00242-5.
[48] Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase Ⅰ study in multiple advanced solid tumors[J]. Cancer Discov,2020, 10(5):688-701. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-1014.
[49] Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol,2024,42(1): 47-58. DOI:10.1200/JCO.23.02005.
[50] Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-expressing biliary tract cancer (HERB; NCCH1805): a multicenter, single-arm, phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol,2024,42 (27):3207-3217. DOI:10.1200/JCO.23.02010.
[51] Harding JJ, Piha-Paul SA, Shah RH, et al. Antitumour activity of neratinib in patients with HER2-mutant advanced biliary tract cancers[J]. Nat Commun,2023,14(1):630. DOI: 10.1038/s41467-023-36399-y.
[52] Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y, et al. Tucatinib and trastuzumab for previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic biliary tract cancer (SGNTUC-019): a phase Ⅱ basket study[J]. J Clin Oncol, 2023,41(36):5569-5578. DOI:10.1200/JCO.23.00606.
[53] Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study[J]. Lancet Oncol,2021,22(9):1290-1300. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00336-3.
[54] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial[J]. Nat Med, 2023, 29(5): 1103-1112. DOI:10.1038/s41591-023-02321-8.
[55] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. Lancet Oncol,2020,21(2):271-282. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
[56] Hack SP, Verret W, Mulla S, et al. IMbrave 151: a randomized phase Ⅱ trial of atezolizumab combined with bevacizumab and chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer[J]. Ther Adv Med Oncol,2021,13:17588359211036544. DOI:10.1177/17588359211036544.
[57] 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.
[58] Li J, Zhou S, Xu X, et al. Sintilimab and anlotinib with gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: SAGC a randomized phase 2 trial[J]. Nat Commun,2025,16 (1):5559. DOI:10.1038/s41467-025-60119-3.
[59] Björkström NK. Immunobiology of the biliary tract system [J]. J Hepatol,2022,77(6):1657-1669. DOI:10.1016/j.jhep.2022.08.018.
[60] Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 170-185. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.007.
[61] Yoon J, Lee CK, Kim JW, et al. Phase Ⅱ study of sitravatinib in combination with tislelizumab in patients with advanced biliary tract cancer who have failed to at least 1 prior systemic treatment.[J].J Clin Oncol,2024,42(16_suppl):4018. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4018.
[62] Lin Y, Peng L, Dong L, et al. Geospatial immune heterogeneity reflects the diverse tumor-immune interactions in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer Discov,2022, 12(10):2350-2371. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-1640.
[63] Parvini S, Majidpoor J, Mortezaee K. The impact of PD-L1 as a biomarker of cancer responses to combo anti-PD-1/CTLA-4[J]. Pathol Res Pract,2023,247:154583. DOI:10.1016/j.prp.2023.154583.
[64] Javle MM, Rimassa L, Goyal L, et al. First-308: phase Ⅲ study of tinengotinib versus physician's choice in patients with FGFR-altered, chemotherapy-and FGFR inhibitor-refractory/relapsed cholangiocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2024,2:TPS575. DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl. TPS575.
[65] Wei P, Li Z. Advancing immunotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: exploring the tumor immune microenvironment and innovative treatments[J]. Hepatoma Res, 2024,10:39. DOI:10.20517/2394-5079.2024.72.

读者·作者·编者

中华医学会系列杂志关于伦理委员会的审批以及知情同意的规范

在临床试验研究中涉及人体数据的研究时，应该在文中说明所采用的试验程序是否已经通过伦理审查委员会(单位或国家)的评估，并著录其审批文号；如果没有正式的伦理委员会，则应在文中描述该研究是否符合2013年修订的《赫尔辛基宣言》(www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html)的要求。通常情况下，涉及人的研究包括以下几种：

(1)针对个体采取干预措施，获得相关安全性和(或)有效性的信息：如药物、医疗器械、手术疗法、健康宣教等。

(2)与个体直接接触，通过采血或组织标本、访谈或调查问卷等形式收集个人信息。

(3)收集既往保存的个人信息，涉及隐私且可辨别个人身份。

中华医学会杂志社

2018年5月