

局部进展期或晚期胆道恶性肿瘤治疗的现状及进展

张正凤, 杨磊, 王大榛, 姜长杰
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:胆道恶性肿瘤(biliary tract cancer, BTC)是一种恶性程度高、进展快、预后差的消化系统肿瘤。BTC的治疗方式主要以手术为主,但效果尚不能令人满意,尤其是局部进展期或晚期BTC,中位生存期不足9个月。因此,新的、有效的治疗方式的探索显得尤为迫切。近年来,靶向治疗、免疫治疗、光动力治疗等治疗方式在BTC的治疗方面展现出一定的安全性和有效性。该文就局部进展期或晚期BTC治疗的研究现状及进展进行综述。

关键词:胆道恶性肿瘤;化疗;靶向治疗;免疫治疗;光动力治疗

中图分类号:R735.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2022)07-0569-09

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.07.A009

Current Status and Progress in the Treatment of Locally Advanced or Advanced Biliary Tract Cancer

ZHANG Zheng-feng, YANG Lei, WANG Da-zhen, LOU Chang-jie

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150000, China)

Abstract: Biliary tract cancer (BTC) is a digestive system tumor with high malignant degree, rapid progression and poor prognosis. Surgery is the main treatment of BTC, but its effect is not satisfactory, especially in the local advanced or advanced BTC, the median survival time is less than 9 months. Therefore, the exploration of new and effective therapeutic modalities is particularly urgent. In recent years, targeted therapy, immunotherapy, photodynamic therapy and other therapeutic modalities have shown certain effectiveness and safety in the treatment of BTC. This article reviews the current status and progress in the treatment of locally advanced or advanced BTC.

Key words: biliary tract cancer; chemotherapy; targeted therapy; hypnotherapy; photodynamic therapy

胆道恶性肿瘤(biliary tract cancer, BTC)是一种起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,约占消化道恶性肿瘤的3%^[1],其早期诊断困难,根治性切除率低,复发率高,5年生存率不足10%^[2]。根据发病部位,可将其分为胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)和胆囊癌(gallbladder carcinoma, GCA)。胆管癌根据解剖学部位可分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICCA)、肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCA)和远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, DCCA)。BTC早期症状多不明显,起病隐匿,发现时多为晚期,总体生存较差。晚期BTC的标准一线

治疗为化疗。近年来,靶向治疗、免疫治疗、光动力治疗等治疗手段在晚期胆管癌的治疗中也展现出一定的有效性,多项与此相关的临床研究正在展开,有的已取得阶段性成果。本文就局部进展期或晚期BTC在化疗、靶向治疗、免疫治疗、光动力治疗及其他治疗方式的研究现状及进展等进行讨论。

1 化 疗

任何亚型的BTC,无论分期为局部进展期还是晚期,均不适合手术治疗,因此化疗往往是治疗的首选^[3]。2021年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南I级推荐的3个晚期

收稿日期:2021-11-05;修回日期:2022-01-03

基金项目:哈尔滨医科大学附属肿瘤医院海燕科研基金(JJZD2020-03)

通信作者:姜长杰, E-mail: 9337768@qq.com

BTC 一线标准化疗方案分别为：吉西他滨+顺铂(GP)、卡培他滨+奥沙利铂(XELOX)和吉西他滨+替吉奥(GS)。但这 3 个标准化疗方案对晚期 BTC 患者总生存期(overall survival, OS)的延长仍较有限。ABC-02 的 III 期临床试验中,GP 方案虽然将晚期 BTC 患者的生存期延长了 3.6 个月,但 OS 仍很少超过 1 年^[3]。FUGA-BT(JCOG1113)临床试验对比了 GP 与 GS 的有效性,结果发现 GP 的 OS 和无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为 13.4 个月和 5.8 个月,而 GS 较 GP 分别延长了 1.7 个月和 1 个月,差别并不十分显著^[4]。另一项 III 期临床试验(NCT01470443)对比了吉西他滨联合奥沙利铂(GEMOX)和 XELOX 的优劣,结果发现两者的 OS 均为 10 个月左右,未见明显差异,较 GP 和 GS 也未见延长。但 XELOX 为 I 级推荐而 GEMOX 为 II 级推荐,可能与 XELOX 治疗的便捷性有关,因为 1 个周期 GEMOX 治疗需要患者两次就诊,而 XELOX 只需 1 次,较高的就诊频率使得患者的经济和时间成本提高,依从性下降^[5]。

两药联合治疗的有效性尚不能令人满意,因此有学者便开始思索三药联合的可行性。日本一项 II 期临床试验(NCT01284413)将 GP 方案联合替吉奥(GPS)用于晚期 BTC 的治疗,并对其有效性和安全性进行评估,尽管三种药物均属于细胞毒性药物,但结果显示总体安全性尚在可控范围内,主要终点中位总生存期(median overall survival, mOS)为 15.3 个月, PFS 并非主要终点,约为 9 个月^[6],与此相关的 III 期临床试验(HBO1401-MITSUBA)比较了 GPS 的生存率是否优于 GP,主要终点为 mOS, GPS 组的 mOS 为 13.5 个月,较之 GP 组的 12.6 个月,延长了 0.9 个月($P<0.001$),差异具有统计学意义^[7],因此 GPS 有望成为晚期 BTC 新的标准方案。此外,在 GP 联合白蛋白结合型紫杉醇(nab-PTX)的 II 期临床试验(NCT02392637)中,患者的 mOS 高达 19.2 个月,较 GP 的不足 1 年明显延长,其有效性得到了肯定,但不良事件的发生率较 GP 明显升高,这种不良事件相关生活质量问题与强化方案带来的疗效之间还需要进一步平衡,但该强化方案仍不失为一种潜在的有效方式^[8]。

基于奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFOX)和亚叶酸钙+氟尿嘧啶+伊立替康(FOLFIRI)在肠癌

领域取得的较好疗效,人们便开始思考其在胆道肿瘤中是否也可以取得一定的生存获益,因此展开了相关的临床试验。在 ABC-06 试验中,FOLFOX 方案可使进展期 BTC 患者受益,虽然 mOS 仅为 4 个月,但 6 个月和 12 个月的 OS 却较对照组显著升高,分别为 6%和 25.9%,尽管早期效果较温和,但后期生存率的提高使得人们考虑 FOLFOX 或许也可以作为 GP 进展后的标准方案^[9]。关于 FOLFIRI 的临床试验(NCT03464968),其主要终点 PFS 为 1.7 个月,展现出较好的活性和毒性反应,对于能够耐受的患者不失为一种选择。基于 FOLFOX 和 FOLFIRI 方案所显示出的有效性,强化方案 FOLFIRINOX 在 BTC 中有有效性的更多临床试验(NCT01494363、NCT03291899、NCT02591030、NCT02456714、NCT03778593)正在展开,期待能得到一个较好的结果^[10]。

由于 BTC 本身进展较快,很多晚期患者可能在接受一线治疗期间或治疗后不久便出现进展甚至死亡,因此接受二线甚至后线治疗的患者往往不太多,这就使得二线及后线治疗方案缺乏足够的临床数据支持^[11]。晚期治疗主要还是以吉西他滨为基础的方案^[12-13],但目前已展开的相关临床试验(Table 1)数据显示,三药联合或以氟尿嘧啶为基础的方案也取得了一定的生存获益,其中 GPS 及 GP 联合 nab-PTX 有望成为晚期 BTC 新的标准治疗方案,对于能够耐受氟尿嘧啶一线治疗后进展的患者,FOLFOX 和 FOLFIRI 极有可能使患者获益。

2 靶向治疗

胆管癌具有显著的瘤间或瘤内异质性^[3],近 40%的患者有潜在靶向的基因突变,具有靶向治疗的可能^[14]。有研究者通过从临床病例中提取 ICC DNA,应用二代基因测序后发现 2/3 的患者存在潜在的可操作的基因组改变,这些改变也有可能指导患者靶向治疗的选择^[15]。关于靶向治疗的相关临床试验目前已广泛展开并取得阶段性成就(Table 2)。

神经营养性受体酪氨酸受体酶(NTRK)基因在 CCA 中的发生率约占 0.25%^[16]。拉罗替尼(Larotrectinib)和恩曲替尼(Entrectinib)是分别于 2018 年和 2019 年上市的第 1 代 NTRK 抑制剂,均能抑制 TRKA/B/C^[17]。在 Larotrectinib 治疗 NTRK 融合实体瘤的有

Table 1 Clinical trial of chemotherapy for advanced biliary tract malignant tumor

Treatment	Chemotherapy regimen	Primary end points	Secondary end points	Trial number
First-line treatment	GP	OS	PFS	ABC-02
	GC	OS	PFS	FUGA-BT
	XELOX	PFS	OS	NCT01470443
	GEMOX	OS	PFS	NCT01470443
	GPS	OS, mOS	PFS	H1301401-MITSUBA
	GP+nab-PTX	mOS	PFS	NCT02392637
Second-line treatment	FOLFOX	mOS	PFS	ABC-06
	FOLFIRI	PFS	OS	NCT03464968
Posterior line therapy	FOLFIRINOX	Toxicity	PFS, OS	NCT01494363, NCT03291899, NCT02591030, NCT02456714

Notes: GP: gemcitabine + cisplatin; GC: gemcitabine + carboplatin; XELOX: oxaliplatin + capecitabine; GEMOX: gemcitabine + oxaliplatin; GPS: gemcitabine + cisplatin + S-1; FOLFOX: oxaliplatin + calcium folinate + fluorouracil; FOLFIRI: fluorouracil + calcium folinate + irinotecan; FOLFIRINOX: oxaliplatin + calcium folinate + fluorouracil + irinotecan; OS: overall survival; mOS: median overall survival; PFS: progression-free survival

Table 2 Clinical study on targeted therapy of advanced biliary tract malignant tumor

Pathway target	Drug	Primary end points	Secondary end points	Phase	Trial number
NTRK	Entrectinib	PFS	ORR	2019 go public	NCT02097810, NCT02568267, NCT02650401
NTRK	Larotrectinib	ORR	OS, PFS	2018 go public	NCT02122913, NCT02637687, NCT02576431
NTRK	Selitrectinib(LOXO-195)	ORR	OS	I / II	NCT03215511
NTRK	Repotrectinib	ORR	OS	II	NCT03093116
NTRK	Merestinib	PFS	ORR	II	NCT02711553
FGFR	Pemigatinib	ORR	PFS, safety	already on the market	NCT02924376, NCT03656536
FGFR	Infigratinib	ORR	PFS, OS, DCR	III	NCT02150907, NCT03773302
FGFR	Erdafitinib	ORR	PFS, OS, DCR	II	NCT02699606
FGFR	Derazantinib(ARQ087)	PFS	OS	II	NCT03230318
FGFR	Debio 1347	DLT	PR2D, PK	II	NCT03834220
FGFR	E7090	ORR	PFS, DOR, OS, DCR, Safety	I	NCT02275910
FGFR	Futibatinib	ORR	PFS	II	NCT02052778
VEGFR/FGFR	Sulfatinib(HMPL-012)	ORR	PFS	II / III	NCT03873532
FGFR1, KIT, PDGFR, VEGFR	E7080	C _{max} , T _{max} , AUC	Safety	I	NCT02579616
IDH	Invosidenib(AG120)	PFS	OS, ORR, DCR	III	NCT02989857
IDH	Enasidenib(AG211)	AEs, MTD, safety	PK	I / II	NCT02273739
Her-2	ZW25	CR, PFS	AEs	I b/ II	NCT02892123
Her-2	A166	AEs, safety, MTD	ORR, PFS	I	NCT03602079
Her-2	Trastuzumab	ORR	OS, PFS	II	NCT03613168
Her-2	Afatinib	Adverse events	Duration of response	I	NCT02451553
ROS1	Crizotinib	ORR	PFS	I / II	NCT02374489
Sphk	ABC294640	DLT, safety, MTD	Plasma exposure	I / II	NCT03377179, NCT01488513
Ras-Raf-Mek-Erk	Sorafenib	DCR	OS, PFS	II	SWOG-0514
Ras-Raf-Mek-Erk	Regorafenib	OS	mOS, PFS, ORR	II	NCT02162914
Ras-Raf-Mek-Erk	Selumetinib	PFS	OS	II	NCT00553332
PI3K-Akt-mTOR	RAD001	DCR, ORR	PFS, OS, TTP	II	EUDRACT 2008-007152-94

Notes: NTRK: neurotrophin receptor tyrosine receptor kinase; FGFR: fibroblast growth factor receptor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; PDGFR: platelet-derived growth factor receptor; IDH: isocitrate dehydrogenase; Her-2: human epidermal growth factor receptor-2; ROS1: ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; Sphk: sphingosine kinase; ORR: objective remission rate; DLT: dose limited toxicity; C_{max}: peak concentration; T_{max}: peak time; AUC: area under the concentration time curve; AEs: adverse events; MTD: maximum tolerated dose; DOR: duration of overall response; DCR: disease control rate; PR2D: recommended phase II dose; PK: pharmacokinetics; TTP: time to progression

效性的临床试验(NCTC02122913、NCT02637689、NCT02576451)中,主要终点客观缓解率(objective remission rate,ORR)为81%,且1年后仍有超过一半的患者未见进展。亚组分析中,晚期BTC患者的ORR为71%,较预估的80%有一定差距,但仍在可接受范围内^[18]。与Entrectinib相关的临床试验(ALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2、STARTRK-NG)也取得了较好的结果,ORR为58%,且反应性与肿瘤类型无关^[19]。目前有第2代NTRK抑制剂(如Selitrectinib和Repotrectinib)已进入临床试验阶段(NCT03215511、NCT03093116),且第2代NTRK抑制剂不仅存在一定的有效性,还有望克服使用第1代NTRK抑制剂后出现的获得性耐药问题^[19-20]。包括LY2801653研究在内的更多临床试验正在展开,期待能得出较好的结果^[21]。

成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2,FGFR2)融合突变,在ICCA患者中约占13%~20%,培米替尼(Pemigatinib)和英菲格拉替尼(Infigratinib)是两个最常见的FGFR2抑制剂。FIGHT-202临床试验中,入组的107例患者使用Pemigatinib后,有88例(82.2%)实现了疾病控制,38例(35.5%)获得了客观缓解,其他FGFR突变患者的疾病控制率为40%,不存在FGFR突变的患者其疾病控制率仅22%,可见存在FGFR2突变的患者可从Pemigatinib中得到明显的生存获益^[22]。此外,与Pemigatinib相关的Ⅲ期临床试验(FIGHT302、NCT03656536)正在招募患者^[22]。Infigratinib(BGJ398)的Ⅱ期临床试验(NCT02150967)中ORR为14.8%,达到了主要终点,大多数患者显示出不同程度的肿瘤消退,在不同类型FGFR2突变的BTC患者中均可以观察到单药Infigratinib的抗肿瘤活性,期待能有进一步的临床试验展开^[16,22]。另一FGFR抑制剂Futibatinib(TAS-120)的Ⅱ期临床试验(FOENIX-101、FONEX-CCA2)正在进行中^[23]。

异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)在ICCA中的突变率约为13%,是晚期BTC患者治疗的潜在靶点之一^[24]。针对IDH1抑制剂艾伏替尼(Invosidenib,AG-120)展开的ClarIDHy临床试验中,试验组和对照组的PFS相差近1倍,分别为2.7个月和1.4个月,差异具有明显统计学意义,目前Ivosidenib已被批准用于一线治疗失败的BTC

患者的后线治疗^[24-25]。

在CCA中过度表达率约为30%的人表皮生长因子2(HER-2)也与BTC临床预后相关^[26-27],使用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)拉帕替尼和曲妥珠单抗治疗晚期BTC患者,HER-2阳性和EGFR过度激活的患者出现肿瘤体积缩小,且针对HER-2和EGFR双靶点的拉帕替尼较仅靶向HER-2的曲妥珠单抗展现出更好的有效率^[1]。但存在HER-2及EGFR突变的BTC患者使用靶向药物仍需要进一步临床数据支持。ROS1基因融合在CCA中的发生率约为8.5%,与ROS1抑制剂克唑替尼和色瑞替尼相关的临床试验(NCT02374489)正在进行中。

基于Ras-Raf-Mek-Erk信号通路在晚期BTC患者中的作用而展开的SWOG-0514临床试验中,入组患者在使用索拉非尼后,疾病稳定率为39%,主要试验终点客观反应率却为0,试验在第一阶段后便终止了^[28],但较之SWOG-0202中的GP方案,其疾病稳定率也仅为27%^[29]。虽然单药索拉非尼治疗晚期BTC的有效性并不明显,但该临床试验为我们探索评估索拉非尼联合治疗的可行性提供了一定的数据支持。在另一项Ⅱ期临床试验(REACHIN NCT02162914)中,晚期BTC患者使用瑞戈非尼后,试验组疾病控制率达74%,较SWOG-0514中索拉非尼的39%明显升高,主要试验终点PFS也较对照组的1.5个月延长了1倍,达到3个月,但遗憾的是,OS增加不够明显,但相较于对照组,晚期BTC患者在使用瑞戈非尼后PFS得到了显著改善^[30]。另外,MEK抑制剂相关的Ⅱ期临床试验中,晚期BTC患者使用MEK抑制剂司美替尼(Selumetinib)后,mPFS与使用瑞戈非尼后相近,也达到3.7个月^[14,31]。可见信号通路抑制剂也是靶向治疗的一个潜在方向,值得我们思考和探索。

有临床前研究发现环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)在胆管癌中呈高表达^[26],且在晚期BTC中使用COX-2抑制剂Celecoxib联合TKI(拉帕替尼或NVP-AEE788)较单用TKI更有效,但具体疗效还缺乏有力的临床证据^[26]。基于贝伐珠单抗联合GEMOX在晚期BTC中有效性的Ⅱ期临床试验得到的较好的结果(缓解率较单用GEMOX提升了24%),贝伐珠单抗联合FOLFIRI的临床试验也随之开展,显示出了较好的反应(ORR达38.4%)并延长了生存期^[32]。

无论是抗血管生成还是 COX 抑制剂,针对的主要是肿瘤微环境,因此针对肿瘤微环境的靶向治疗也是晚期 BTC 患者治疗的潜在方向。

靶向治疗的靶点不仅包括如 *NTRK*、*FGFR*、*Her-2* 等在内的单个基因,还包括类似于 *Ras-Raf-Mek-Erk* 等进行信息传递和物质转运的信号通路和由免疫细胞、肿瘤间质细胞、免疫调节因子等构成的肿瘤微环境^[33]。目前单个基因的靶向治疗已取得一定进展,基于靶向肿瘤微环境和信号通路的研究尚不充分^[34]。这是值得我们关注和研究的方向,希望能为晚期 BTC 患者创造更多的治疗机会。

3 免疫治疗

基于免疫治疗在食管癌、胃癌等领域取得的进步和成功,胆管癌在免疫治疗方面的诸多临床试验也已展开并取得了阶段性成果(Table 3)。

在 KEYNOTE-028 临床试验中,帕博利珠单抗(Pembrolizumab)单药治疗晚期 BTC 患者后,ORR 达 13%,随之开展的 KETNOTE-224 试验中,ORR 更是升高至 17.3%,可见晚期 BTC 患者可从 Pembrolizumab 单药治疗中获益^[35]。在 KEYNOTE-158 试验中,程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell

death-ligand 1,PD-L1)表达阳性的晚期 BTC 患者对 Pembrolizumab 反应性较阴性表达者更好,其中存在错配修复功能缺陷(dMMR)或微卫星高度不稳定(MSI-H)的患者其 ORR 更是升高至 40.9%,有 17%的患者达部分缓解(partial remission,PR),且持续时间较长,说明 Pembrolizumab 对存在 dMMR 或 MSI-H 的 BTC 患者(5%~10%的 BTC 患者存在 dMMR 或 MSI-H^[2])表现出更好的反应性^[2,35]。目前 Pembrolizumab 已被批准用于一线治疗进展的 MSI-H/dMMR 的晚期 BTC 患者。但单药 PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期 BTC 患者后线治疗的 I/II 期临床试验中,展现出的疗效有限^[35],因此免疫联合治疗应运而生。

在卡瑞利珠单抗联合吉西他滨+奥沙利铂(FOLFOX/GEMOX)的 II 期临床试验(NCT03092895)中,总体 ORR 达 54%,中位无进展生存期(median progression-free survival,mPFS)和 mOS 分别为 6.1 个月和 11.8 个月,联合治疗的安全性及有效性均得到肯定,因此卡瑞利珠单抗联合 GEMOX/FOLFOX 被推荐作为晚期 BTC 一线方案^[36]。在纳武利尤单抗(Nivolumab)联合 GP 的 II 期临床试验(NCT03311789)中,ORR 为 55.6%,5 例患者达到完全缓解(complete remission,CR),10 例患者为 PR,这可能与 Nivolumab 和化疗存在着一定程度上的协同作用相关,可见

Table 3 Clinical trial of immunotherapy for advanced biliary tract malignant tumor

Content	Pathway target	Treatment scheme	Primary end point	Secondary end point	Phase	Trial number
Immunotherapy	PD-1	Pembrolizumab	ORR	PFS, OS	II	Keynote-158(NCT02628067)
Immunotherapy	PD-1	Pembrolizumab	ORR	PFS, OS	I b	Keynote-028(NCT02054806)
Immunotherapy	PD-1	Nivolumab	AEs	OS, PFS	I	JapicCTI-153098
Immunotherapy	PD-L1	Durvalumab	OS	PFS, ORR, safety	I / II	TOPA2-1
Immunotherapy	PD-1	Nivolumab	ORR	PFS, OS, AEs	II	NCT02829918
Immunotherapy+chemotherapy	PD-1	Nivolumab+GP	AEs	OS, PFS	I	JapicCTI-153098
Immunotherapy+chemotherapy	PD-1	Nivolumab+GP	OS	PFS	II / III	NCT03311789, TOPAZ
Immunotherapy+chemotherapy	PD-1	Camrelizumab+GEMOX	PFS, safety	ORR, PFS, OS	II	NCT03486678
Immunotherapy+chemotherapy	PD-1	Camrelizumab+XELOX	PFS, safety	ORR, PFS, OS	II	NCT03486678, NCT03111732
Immunotherapy+chemotherapy	PD-1	Pembrolizumab+FOLFOX	AEs	OS, PFS	I	NCT02268825
Immunotherapy+immunotherapy	PD-L1, CTLA-4	Durvalumab+Tremelimumab	AEs	OS, PFS	I	NCT01938612
Immunotherapy+immunotherapy	PD-1, CTLA-4	Nivolumab+Ipilimumab	PFS	OS	II	NCT02923934
Immunotherapy+targeted therapy	PD-L1	TQB2450+Alotinib	ORR, safety	PFS, DCR, OS, AEs	I b	CTR20191087, CTR20190293
Immunotherapy+targeted therapy	PD-1	Alotinib+Sintilimab	OS	ORR, PFS, DCR, safety	II	ChiCTR1900022003
Immunotherapy+targeted therapy	PD-L1	TQB2450+Alotinib	OS	PFS, ORR, DCR, DOR	III	2017L04914, 2019B04525
Immunotherapy+targeted therapy	PD-1	Pembrolizumab+Lenvatinib	ORR	mPFS, mOS	II	NCT03797326

Notes:PD-1:programmed cell death-1;PD-L1:programmed cell death-ligand-1;CTLA-4:cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4;GP:gemicitabine+cisplatin;GEMOX:gemicitabine+oxaliplatin;XELOX:oxaliplatin+capecitabine;FOLFOX:oxaliplatin+calcium folinate+fluorouracil;ORR:objective remission rate;AEs:adverse events;PFS:progression-free survival;OS:overall survival;DCR:disease control rate;DOR:duration of overall response

免疫联合治疗较单药治疗存在优势^[2]。除此之外,在 Nivolumab 联合伊匹木单抗 (Ipilimumab) 双免疫疗法的 II 期临床试验 (NCT02923934) 中, ORR 仅为 23%, 并未较单药展现出明显优势^[37]。PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗 (Durvalumab) 联合 GP 治疗晚期 BTC 的 III 期临床试验 (TOPAZ) 已达到了其主要终点 OS, 这是 BTC 在所有 III 期临床试验中取得积极结果的首个免疫治疗方案。一项免疫联合靶向及化疗 (特瑞普利单抗+仑伐替尼+GEMOX) 的临床试验中, 主要终点 ORR 高达 80%, 较 GEMOX 联合 PD-1 升高约 25%, 虽然该方案对患者的个体要求较高, 但仍被认可为晚期 BTC 的一线方案^[38]。更多免疫治疗方面的临床试验 (安罗替尼+TQB2450、CA209-538、BILT-01 等) 已准备开展或正在进行。可见, 免疫检查点抑制点 (ICIs) 在晚期 BTC 治疗方面展现出了一定的治疗潜力, 但更多免疫治疗及联合治疗措施的具体临床应用还需要继续研究和探索。

除 ICIs 之外, 嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞治疗、溶瘤病毒 (oncolytic virus, OV) 和肿瘤疫苗 (cancer vaccines) 等也是免疫治疗的有效方式。目前 CAR-T 细胞治疗在多种实体瘤中已进入了临床试验阶段, 晚期 BTC 的 CAR-T 细胞治疗多个相关试验 (NCT01869166 和 NCT02541370) 已经开展^[2,39]。EGFR(+) 的晚期 BTC 患者经 EGFR-T 细胞治疗的 I 期临床试验已得出较可行的结果, 在 17 例可评价疗效患者中, 1 例患者达 CR, 10 例患者为稳定 (stable disease, SD), mPFS 为 4 个月, 但目前的证据尚不足以证实其能够用于临床^[2,40]。OVs 主要通过 T 细胞的募集和肿瘤反应性相关的免疫活动起到杀灭肿瘤细胞的作用, Talimogene laherparepvec (Imlygic) 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的首款溶瘤病毒新药^[2], 但在 BTC 中应用的证据尚不充分。虽有证据显示肿瘤疫苗在抗肿瘤治疗中是有效的, 但相较于 ICIs 而言, 似乎并没有展现出特别的优势^[2,41]。对于以上治疗方式在晚期 BTC 中的应用尚需进一步研究和证实。

ICIs 在晚期 BTC 的临床试验虽还有很多尚未到达终点, 但较其他免疫治疗方式的临床应用证据相对充足一些, 目前已有卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、特瑞普利单抗等纳入 2021 年 CSCO 指南, 尤其是对于存在 dMMR/MSI-H 的患者, 更

是作为晚期一线 II 级推荐^[42]。其他免疫治疗方式如肿瘤疫苗、CAR-T、OVs 等的研究证据尚不能充分证明其可用于临床, 但未来前景仍是值得期待的。

4 其他治疗方式

针对远处转移或局部晚期 BTC 患者, 放、化疗并不能有效延长生存期^[43], 因此姑息治疗便是主要手段。大多数 BTC 患者并非死于原发疾病, 而是死于胆汁淤积、胆管炎、胆汁脓毒症以及肝功能衰竭等晚期并发症^[44]。此时, 全身治疗的意义往往比较有限, 局部治疗便显得尤为重要。

光动力治疗是一种使用特定波长选择性地照射于使用过特异性光增敏剂的病灶局部的治疗方式^[45], 其作用机制主要是对肿瘤组织有亲和力的光敏药物在特定波长的光照下, 产生对组织有害的氧自由基, 从而导致了肿瘤细胞的死亡^[43-44,46]。目前常见的增敏剂包括 Photofrin II (P II)、单 L-天冬氨酸氯 E6 (NPe6)、细菌叶绿素 a (BChl a) 以及某些磺化酚菁 (PC) 等^[45,47]。一项研究将光动力治疗联合胆道支架植入术作为试验组, 而单纯胆道支架植入术作为对照组, 试验组和对照组的生存期分别为 413.04 d 和 183.41 d, 表明光动力治疗联合胆道支架植入术, 可使患者临床症状获得改善^[44]。

有临床试验证明, 晚期 ICC 患者外照射放疗的联合治疗 (ERBT) 是安全、有效的^[3]。一项回顾性研究显示 79 例局部进展期 ICC 患者, 接受大剂量适形 ERBT 治疗后, mPFS 为 30 个月^[3,48]。一项 II 期临床试验中 37 例局部进展期 ICC 患者, 接受了低分割质子射线治疗 3 周, 2 年局部控制率为 94%, mPFS 为 22.5 个月, 并且后期大多数复发发生在肝外部^[3,49]。此外, 还有临床试验对错配修复功能完整 (pMMR)、微卫星稳定 (MSS)、低肿瘤负荷以及 PD-L1 低表达或不表达的患者使用 ICIs 联合立体定向放射治疗 (SBRT), 参与了该试验的患者均可见肝内病灶的转移淋巴结得到良好控制, 1 例甚至达到了 CR^[3]。因此, 对于 ICC 而言, 放射治疗也是可取的治疗方式之一, 而对于非肝内胆管癌而言, 放射治疗的作用尚无明确的依据。替雷利珠单抗联合微波消融治疗一线后进展的晚期胆管癌已有报道, 在可评价疗效的 16 例患者中, 2 例达到了 PR, 5 例为 SD^[24]。

以上证据为开展Ⅲ期研究奠定了基础,ERBT联合GP在BTC中作用的临床研究(NCT02200042)正在展开。

晚期BTC患者的有效治疗方式相对有限,尤其是经过晚期一线、二线甚至是后线治疗后持续进展的患者,想要获得生存期的延长,可供选择的治疗手段更是少之又少^[50]。这时,光动力治疗、支架植入、局部放疗,甚至微波消融等一些局部治疗手段可能是唯一的选择,在延长生存期方面的意义或许相对有限,但对于极晚期患者而言,可减轻症状、提高生活质量。

5 小结与展望

局部进展期或晚期BTC患者的有效治疗方式有限,当标准化疗方案治疗进展后,我们该何去何从,仍没有标准的定论。晚期BTC患者有效治疗方式的探索仍然任重而道远,免疫治疗、靶向治疗在局部进展期或晚期BTC患者中展现了一定的治疗潜力,但尚缺乏充足的临床及循证医学证据,很多关于免疫治疗、联合治疗及其他治疗方式的相关临床研究正在展开。无论哪一种治疗方式,其最终目的均是延长生存期、改善预后、提高生活质量。期待未来能探索更多有效的治疗方式或发现多种治疗方式的最佳组合来改善晚期BTC患者的预后情况。

参考文献:

- [1] Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 1021-1031.
- [2] Guo XR, Shen WZ. Latest evidence on immunotherapy for cholangiocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(6): 381.
- [3] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 95-111.
- [4] Park K, Kim K, Park S, et al. Comparison of gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(1): 13-20.
- [5] Kim S, Kang J, 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.
- [6] Kanai M, Hatano E, Kobayashi S, et al. A multi-institution phase II study of gemcitabine/cisplatin/S-1 (GCS) combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (KHBO 1002)[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(2): 293-300.
- [7] Mizusawa J, Morizane C, Okusaka T, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1113, FUGA-BT)[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(4): 385-388.
- [8] Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(6): 824-830.
- [9] 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.
- [10] Caparica R, Lengele A, Bekolo W, et al. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients[J]. *Autops Case Rep*, 2019, 9(2): e2019087.
- [11] Kelley R, Bridgewater J, Gores G, et al. Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 353-363.
- [12] Schweitzer N, Vogel A. Systemic therapy of cholangiocarcinoma: from chemotherapy to targeted therapies [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(2): 345-353.
- [13] Shin D, Kim M, Lee J, et al. Gemcitabine plus cisplatin chemotherapy prolongs the survival in advanced hilar cholangiocarcinoma: a large multicenter study[J]. *Am J Clin Oncol*, 2020, 43(6): 422-427.
- [14] Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1003-1010.
- [15] Ross J, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing[J]. *Oncologist*, 2014, 19(3): 235-242.
- [16] Javle M, Lowery M, Shroff R, et al. Phase II study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3): 276-282.
- [17] Hong DS, Dubois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 531-540.
- [18] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*,

- 2018,15(12):731–747.
- [19] Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl_8): viii23–viii30.
 - [20] Drilon A, Ou S, Cho B, et al. Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1227–1236.
 - [21] Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 963–972.
 - [22] 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.
 - [23] Goyal L, Shi L, Liu L, et al. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(8): 1064–1079.
 - [24] 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.
 - [25] Jakubowski CD, Azad NS. Immune checkpoint inhibitor therapy in biliary tract cancer (cholangiocarcinoma) [J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9(1): 2.
 - [26] Sirica AE. Role of ErbB family receptor tyrosine kinases in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(46): 7033–7058.
 - [27] Widakowich C, Dinh P, De Azambuj E, et al. HER-2 positive breast cancer: what else beyond trastuzumab-based therapy? [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008, 8(5): 488–496.
 - [28] El-Khoueiry AB, Rankin CJ, Ben-Josef E, et al. SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4): 1646–1651.
 - [29] Iqbal S, Rankin C, Lenz HJ, et al. A phase II trial of gemcitabine and capecitabine in patients with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinoma; Southwest Oncology Group study S0202[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(6): 1595–1602.
 - [30] Demols A, Borbath I, Den Eynde MV, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced / metastatic biliary tumors : REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1169–1177.
 - [31] Saed A, Park R, Al-Jumayli M, et al. Biologics, immunotherapy, and future directions in the treatment of advanced cholangiocarcinoma[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2019, 18(2): 81–90.
 - [32] Guion-Dusserre JF, Lorgis V, Vincent J, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as a second-line therapy for metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(7): 2096–2101.
 - [33] Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras D, Gavriatopoulou M, et al. Cholangiocarcinoma: investigations into pathway-targeted therapies[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 20(9): 765–773.
 - [34] Wang J, Ilyas S. Targeting the tumor microenvironment in cholangiocarcinoma: implications for therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 30(4): 429–438.
 - [35] Piha-Paul S, Oh D, 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.
 - [36] Chen X, Qin S, Gu S, et al. Camrelizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy for advanced biliary tract cancer: a multicenter, phase 2 trial [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(11): 1944–1954.
 - [37] Klein O, Kee D, Nagrial A, et al. Evaluation of combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in patients with advanced biliary tract cancers: subgroup analysis of a phase 2 nonrandomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1405–1409.
 - [38] Dreikhausen L, Kusnik A, Schulte N, et al. Durable response with lenvatinib and pembrolizumab combination therapy in a patient with pre-treated metastatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2021, 30(3): 409–410.
 - [39] Feng K, Guo Y, Liu Y, et al. Cocktail treatment with EGFR-specific and CD133-specific chimeric antigen receptor-modified T cells in a patient with advanced cholangiocarcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 4.
 - [40] Guo Y, Feng K, Liu Y, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor-modified T cells in patients with EGFR-positive advanced biliary tract cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1277–1286.
 - [41] Shimizu K, Kotera Y, Aruga A, et al. Clinical utilization of postoperative dendritic cell vaccine plus activated T-cell transfer in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(2): 171–178.
 - [42] Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Recent advances of immunotherapy for biliary tract cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(5): 527–536.

- [43] Gao F, Bai Y, Ma S, et al. Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17 (2): 125-131.
- [44] Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (7): 1278-1288.
- [45] Henderson BW, Dougherty TJ. Photobiology. How does photodynamic therapy work? [J]. Photochem Photobiol, 1992, 55(1): 145-157.
- [46] Mohan B, Chandan S, Khan S, et al. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 15(5): 527-531.
- [47] Felsher DW. Cancer revoked: oncogenes as therapeutic targets [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(5): 375-380.
- [48] Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective dose response analysis [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(3): 219-226.
- [49] Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(5): 460-468.
- [50] Cercek A, Jarnagin WR. Locoregional therapy plus systemic chemotherapy in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma-reply [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(6): 935-936.

更正启事

《中国肿瘤》2019 年第 28 卷第 2 期刊登的刘浩等作者的论著“miR-302c 在胃癌中表达及对胃癌细胞侵袭和迁移影响的机制研究”，文中图 3(Figure 3)和图 6(Figure 6)有误，现予以更正，请以此为准。

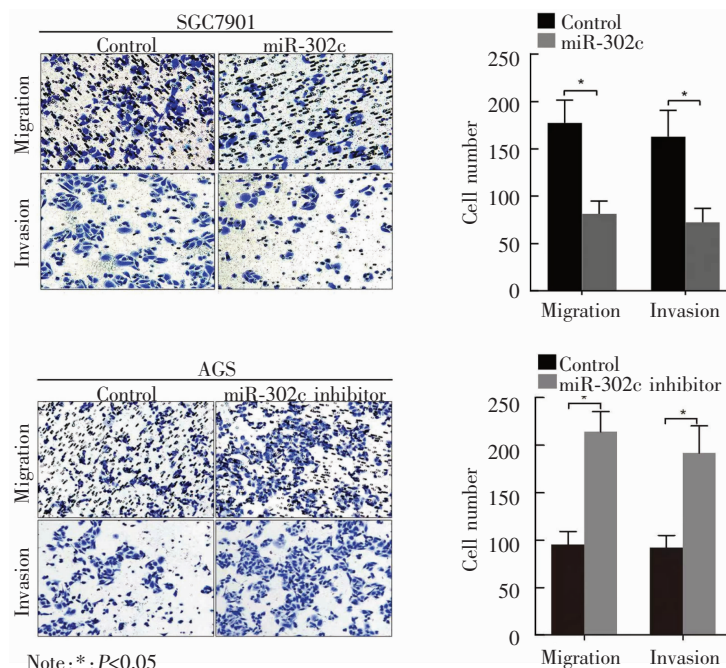


Figure 3 Influence of miR-302c on migration and invasion of GC cells

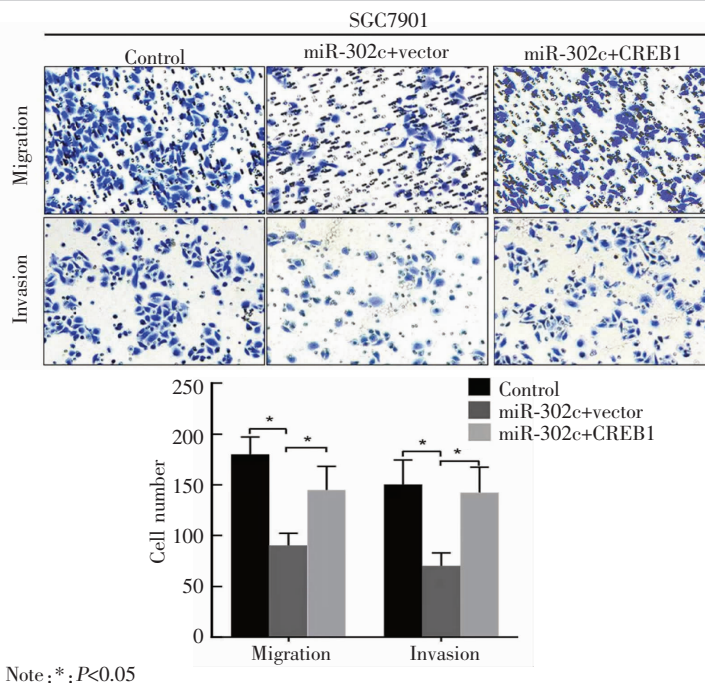


Figure 6 miR-302c suppressed GC cell migration and invasion by targeting CREB1