

指南与共识

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.09.02

中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及
免疫治疗指南(2024)(简要版)

中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会

CACA guidelines for targeted and immunotherapy of
biliary tract malignancies (2024, summary edition)Biliary Tract Tumor Committee of China Anti-Cancer
AssociationCorresponding authors: JIANG Xiao-qing, E-mail:jxq1225@
VIP.sina.cn; LI Qiang, E-mail:liqiang@tjmuch.com**Keywords** biliary malignancies; molecular diagnosis;
targeted therapy; immunotherapy**【关键词】** 胆道恶性肿瘤;分子诊断;靶向治疗;免疫治疗
中图分类号:R6 **文献标志码:**A

胆道恶性肿瘤包含胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)、肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA),肝外胆管癌又可分为肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma)和远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma)。胆道恶性肿瘤约占所有消化道恶性肿瘤的3%,近年来发病率呈上升趋势。50%的胆道恶性肿瘤病人在确诊时已为进展期,生存期<1年。仅有10%左右的病人就诊时具有手术机会,术后1年内的转移复发率高达67%,5年生存率为5%~15%^[1-2]。

中国抗癌协会(China Anti-Cancer Association, CACA)胆道肿瘤专业委员会邀请国内学科领域内多位专家组成工作组,对国内外胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗方案的研究进展、临床规范化应用等热点问题的循证医学证据进行了梳理和总结,于2023年2月制定发布了《中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2022版)》。2024年2月CACA胆道肿瘤专业委员会召集成立专家工作组,对2022年版指南作出更新,并发布《中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2024)》,本文为2024年版指南简要版。

2024年版指南追踪、更新国内外相关临床研究公开发布的数据,截止日期为2024-04-30。指南采用“推荐意见等级评估、制定与评价”(grading of recommendations assess-

ment, development and evaluation, GRADE)证据分级系统和推荐强度,对相关治疗方案给予指南意见。指南对相关证据进行A、B、C、D等4类质量分级,其中A为循证医学质量最优证据,D为循证医学质量最弱证据;根据证据质量分级形成指南推荐强度,1代表指南强推荐,2代表指南弱推荐。结合证据质量分级和推荐强度,本指南对胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗方案形成了1A、1B、1C、1D及2A、2B、2C、2D等具体参考意见。

相较于《中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2022版)》,2024年版指南主要在以下部分作出更新:(1)在“胆道恶性肿瘤分子靶点检测相关技术要点”部分中,增加“循环游离细胞DNA(cell-free DNA, cfDNA)”相关内容。(2)在“胆道恶性肿瘤潜在治疗获益的分子靶点研究进展”部分中,增加“KRAS^{G12C}基因、PTEN基因突变频率相关信息”。(3)在“胆道恶性肿瘤靶向治疗”部分中,增加推荐治疗方案包括“携带KRAS^{G12C}基因突变的胆道恶性肿瘤治疗方案”、“PTEN表达缺失的肝内胆管癌治疗方案”,以及“胆道恶性肿瘤泛靶点酪氨酸激酶抑制剂治疗方案”。(4)在“免疫检查点抑制剂联合化疗方案”部分中,增加推荐“帕博利珠单抗联合吉西他滨+顺铂(GC化疗)方案”。

治疗药物用药说明:(1)指南仅对纳入推荐的单一用药方案且已获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准上市(实体肿瘤、血液系统肿瘤)的口服治疗药物,给予用药方法和剂量等用药方案、药物不良反应及用药注意事项等简要信息说明。(2)对非口服治疗药物、联合治疗药物方案的相关用药,不作出用药说明,其用药方案、药物不良反应及用药注意事项等信息,需要临床专科医师进行规范化、个体化决策和制订,并对病人进行用药指导。

第一部分 分子诊断篇

1 胆道肿瘤病理组织学分类

胆道恶性上皮性肿瘤构成了胆道恶性肿瘤的主要类型(表1),胆管腺癌或胆囊腺癌占主要部分^[3]。2019年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)病理学分类标准中将胆囊及胆管系统腺瘤、囊腺瘤、乳头状瘤等良性肿瘤归于癌前病变。

基金项目:上海市卫健委“协同创新集群计划”项目
(No.2019CXJQ03)

通信作者:姜小清, E-mail:jxq1225@VIP.sina.cn;李强, E-mail:
liqiang@tjmuch.com

表1 WHO胆道系统恶性上皮性肿瘤组织学分类(2019版)

肿瘤部位	恶性上皮性肿瘤
肝内胆管	大胆管型;小胆管型;未分化癌;混合性肝细胞-肝内胆管癌;神经内分泌肿瘤(1~3级);大细胞神经内分泌癌;小细胞神经内分泌癌;混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤;其他少见类型
胆囊及肝外胆管	腺癌,非特指,肠型;透明细胞腺癌;黏液囊性肿瘤相关浸润性癌;黏液腺癌;囊内/管内乳头状肿瘤相关浸润性癌;鳞状细胞癌;未分化癌;腺鳞癌(鳞癌成分>25%);神经内分泌肿瘤(1~3级);大细胞神经内分泌癌;小细胞神经内分泌癌;混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤

2 胆道恶性肿瘤分子病理研究进展

胆道恶性肿瘤特征性的驱动基因、免疫微环境特点,尚未明确;胆道恶性肿瘤较为独特的病理组织学特点,决定了在进行肿瘤“分子分型”的同时,依然要考虑其“病理分型”的重要性;胆道恶性肿瘤不同的流行病学致病因素,导致肿瘤驱动基因及肿瘤免疫微环境必然存在较大差异。因此,建立准确、合理、可行的分子分型系统是胆道恶性肿瘤治疗迈入精准医学时代的关键所在。

研究发现,胆道恶性肿瘤基因组多样性和异质性与肿瘤起源部位、流行病学危险因素及临床病理特征等多个方面密切相关。

2.1 胆管系统不同区域起源上皮性肿瘤间的分子特征存在较显著差异 依据肿瘤在胆管系统内起源区域的差异,胆道恶性肿瘤主要分为胆囊癌、肝内胆管癌和肝外胆管癌。随着高通量测序(high-throughput sequencing)技术的应用,多项研究公布了不同起源部位胆道肿瘤的基因改变,如*FGFR2*融合、*IDH1/2*和*BRAF^{V600E}*突变多见于肝内胆管癌,而*TP53*、*KRAS*和*BRCA1*突变多见于肝外胆管癌,*ERBB2*扩增在胆囊癌中更为多见^[4-13]。

2.2 起源同区域的胆道恶性肿瘤之间分子特征存在差异 研究结果显示,即使同一胆管系统区域的胆道恶性肿瘤分子特征也存在差异,通常在大胆管病理亚型肝内胆管癌中*IDH1/2*突变和*FGFR2*融合变异少见,而上述特征更多见于小胆管病理亚型肝内胆管癌^[14-16]。

2.3 流行病学因素对胆道恶性肿瘤分子特征的影响

2.3.1 人种、流行病学危险因素间的差异 可能与胆道恶性肿瘤病人人群间的分子特征差异密切相关。中国胆道恶性肿瘤人群可见更高的乙型肝炎、结石等流行病学危险因素^[17];欧美裔胆道恶性肿瘤人群中代谢综合征、丙型肝炎和酗酒是流行病学高危因素^[18]。对相关研究报道结果进行汇总,欧美裔肝内胆管癌病人人群中总体呈现出*FGFR2*融合与中国病人群体相近的特点,*IDH1*突变高于中国病人群体,其中*FGFR2*融合发生率在欧美国家为5.5%~16.0%^[11,19-26],在中国为5.5%~12.5%^[27-32]; *IDH1*突变发生率在欧美裔胆道肿瘤人群中为19%~30%^[11,19,22-23,33],在中国胆道肿瘤人群中为6.5%~20.0%^[27,31-32,34-35]。

2.3.2 胆管系统不同起源部位癌组织间的分子景观呈现出一定的差异性 可能与不同类型胆道恶性肿瘤流行病学致病危险因素的差异相关。流行病学因素和胆道恶性

肿瘤分子特征相关研究多集中于肝内胆管癌,而胆囊癌和肝外胆管癌相关研究报道显著少于肝内胆管癌^[13,32,36-38]。

2.4 疾病进程对胆道恶性肿瘤分子特征产生的影响 不同胆道恶性肿瘤病人人群疾病发展的各个阶段,分子特征存在一定差异。如在进展期以上病人中,*TP53*、*KRAS*基因突变更为多见^[13,39]。

3 胆道恶性肿瘤潜在治疗获益的分子靶点研究进展

截至2024-04-30,已有多个药物在中国获批应用于胆道恶性肿瘤或其他实体肿瘤的靶向治疗。胆道恶性肿瘤靶向治疗相关分子靶点变异频率及检测方法总结见表2。

4 胆道恶性肿瘤免疫治疗响应相关生物标记物

目前,包括细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)蛋白表达、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、错配修复缺陷(mismatch repair-deficiency, dMMR)和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)等在内的多种生物标记物已被证实与实体肿瘤免疫治疗获益相关,在胆道恶性肿瘤方面也有多项研究评估免疫治疗相关分子标记物的报道。

4.1 MSI和dMMR MSI是指在DNA复制时由重复和缺失导致的微卫星序列长度改变的现象,目前聚合酶链式反应(PCR)+毛细管电泳法是检测MSI的技术金标准。dMMR可导致高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)现象,因此,临床通常采用更为便捷的免疫组织化学(IHC),通过检测肿瘤组织中MLH1、MSH2、MSH6、PMS2等错配修复蛋白表达来评估dMMR和MSI^[63]。随着高通量测序技术的发展(全基因组测序、全外显子组测序、靶向测序),高通量测序检测MSI更为普遍,相比PCR具有更大的检测通量、更广的基因筛选范围、更高的灵敏度和特异度等优势^[64]。

相关研究已发现,国内外胆道恶性肿瘤人群中dMMR/MSI-H发生率均较低。中国胆道恶性肿瘤人群研究报道MSI-H占比仅为1.2%^[13],肝内胆管癌和肝外胆管癌占比分别约为6.0%和4.0%^[65]。欧美裔胆道恶性肿瘤人群研究报道MSI-H总体比例为2.0%,肝内胆管癌、肝外胆管癌和胆囊癌分别为2.5%、2.0%及1.0%^[4]。另一项欧美裔人群研究报道肝内胆管癌、肝门部胆管癌MSI-H比例分别约为1.3%和1.9%,远端胆管癌均为微卫星稳定(microsatellite

表 2 胆道恶性肿瘤潜在治疗获益的分子靶点研究进展

分子特征	肝内胆管癌变异频率		肝外胆管癌变异频率	
	欧美	中国	欧美	中国
FGFR2 融合/重排	5.5%~16.0% ^[11,19-25]	5.5%~12.5% ^[27-32]	0 ^[26,40]	0 ^[41]
IDH 1 突变	19%~30% ^[11,19,22-23,33]	6.5%~20.0% ^[27,31-32,34-35,44]	0~5.4% ^[11,26,40]	0~8.7% ^[27,31,41,44]
BRAF 突变	3%~7% ^[17,22,33]	1% ^[38]	1%~3% ^[40,46]	8% ^[41]
ERBB2(HER2) 突变/过表达	3.0%~3.7% ^[45,48]	8% ^[34]	1.3%~11.0% ^[40,45,49]	5%~6% ^[41]
NTRK1-3 融合/重排	1.2%~3.6% ^[19-20]	2% ^[34]	—	—
RET 融合/重排	1.1% ^[36]	1.8% ^[36]	—	—
KRAS ^{G12C} 突变	<1% ^[51-53]	<2.3% ^[54]	<1% ^[51-53]	<2.3% ^[54]
PTEN 突变	2%~5% ^[19,55-56]	1%~30% ^[32,38,57]	2.1%~3.7% ^[11,58]	—

分子特征	胆囊癌变异频率		检测方法
	欧美	中国	
FGFR2 融合/重排	0~3% ^[42]	0~1.7% ^[13,43]	FISH/基因测序
IDH 1 突变	0~1.5% ^[4,45]	0.5%~1.7% ^[43-44]	基因测序
BRAF 突变	1% ^[47]	5.9% ^[10]	PCR/基因测序
ERBB2(HER2) 突变/过表达	8.3%~16.0% ^[45,47,50]	13.3%~14.8% ^[4,43-50]	IHC/FISH/基因测序
NTRK1-3 融合/重排	—	1.7% ^[43]	FISH/PCR/基因测序
RET 融合/重排	—	—	FISH/基因测序
KRAS ^{G12C} 突变	<1% ^[51-53]	<2.3% ^[54]	PCR/基因测序
PTEN 突变	3%~5% ^[59-60]	0~57% ^[10,61-62]	IHC/基因测序

注：“—”代表尚缺乏有效来源数据 FISH, 荧光原位杂交 PCR, 聚合酶链反应 IHC 免疫组织化学

instability, MSS) 表现^[66]。

4.2 PD-L1 表达 通过 IHC 检测 PD-L1 蛋白表达水平预测病人接受免疫治疗的疗效, 已经在非小细胞肺癌、胃癌、尿路上皮癌等多种癌症中证明了价值。但 PD-L1 蛋白表达水平与胆道恶性肿瘤免疫治疗相关性的研究数据相对有限, 且部分研究结果差异较大, 尚有待深入研究。来自美国的一项研究报道胆道恶性肿瘤 PD-L1 蛋白 IHC 表达总体阳性率为 8.6% (胆囊癌 12.3%、肝内胆管癌 7.3%、肝外胆管癌 5.2%)^[67]; 另一项美国研究报道胆道恶性肿瘤总体 PD-L1 蛋白 IHC 表达总体阳性率约为 7.9% (胆囊癌 8.0%、肝内胆管癌 8.1%、肝外胆管癌 6.9%)^[4]。我国的一项研究将 PD-L1 蛋白表达 IHC 阳性状态定义为联合阳性评分 (combined positive score, CPS) ≥ 1, 发现胆道恶性肿瘤人群中 CPS ≥ 1 的病人占比为 32%^[68]。

4.3 TMB TMB 是指特定区域内体细胞非同义突变的个数, 通常用每兆碱基内突变数目表示 (×× 个突变/Mb)。TMB 数值可反映肿瘤内产生肿瘤新抗原的潜力并与 DNA 修复缺陷密切相关, 在结直肠癌等 dMMR 和 MSI-H 型肿瘤中呈现出较高的 TMB。

TMB 在多种恶性实体肿瘤 (如肺癌、黑色素瘤、结直肠癌等) 中已被证实与免疫治疗响应有关, 但由于 TMB 与胆道恶性肿瘤免疫治疗应答预测相关研究有限, 且均属小样本量研究报道, 其真实价值尚需要更多的深入研究。

全外显子组测序是检测 TMB 的最优技术方法, 但限于价格昂贵、检测周期久、对检测样本要求较高 (新鲜组织),

因此, 在临床中应用受限。高通量靶基因测序的分子检测方案已经成为全外显子组测序的有效替代, 但覆盖范围应 ≥ 1.0 Mb, 最低有效测序深度应 ≥ 500×^[69]。

5 胆道恶性肿瘤高通量分子检测要点

按照中华人民共和国《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》(卫办医政发[2010]194 号), 对中华人民共和国境内肿瘤人群实施高通量基因测序的相关机构需通过省级卫生行政部门相应技术审核和登记备案后, 方可开展肿瘤高通量基因测序工作。肿瘤高通量基因测序全流程管理每个环节, 包括样本质控/质量保证、样本预处理、接头连接、预扩增、基因组合靶区的捕获、靶区纯化、扩增文库构建质控定量后高通量基因测序等, 均应有标准操作规程和完整的操作记录。

在开展肿瘤高通量基因测序项目之前, 应向病人或其指定的法定代理人取得知情同意文件并获悉肿瘤家族史等相关信息; 应充分向其解释依据精准医学治疗理念, 进行肿瘤高通量基因测序的目的、适用范围; 应向医师及病人或其指定的法定代理人告知检测包含的驱动基因数量、信息、报告范围、技术分析的灵敏度和特异度等关键性信息, 并充分告知检测的局限性。

知情同意文件相关内容中, 应充分体现肿瘤高通量基因测序的法规依据、临床应用价值和局限性, 并充分告知病人或其指定的法定代理人检测结果是否用于肿瘤精准个体化治疗必须由临床医师参考、决策。

知情同意文件必须明确声明,检测机构应严格执行对病人身份信息、临床信息、基因检测信息的保管和保密措施,以及相关信息泄露应承担的法律责任。

胆道恶性肿瘤基因突变检测样本应优先选用新鲜组织标本,也可选用甲醛固定-石蜡样本、血浆、胸腔积液、腹腔积液等。实验室应严格制定每一种类型样本采集、运送、接收和保存的各环节的标准操作规程,明确样本接收和拒收标准,建立规范化样本运输和保存执行路径;除血浆样本来源的DNA/RNA外,其他样本应正确估计肿瘤细胞含量。一般情况下,建议胆道肿瘤高通量基因测序检测组织样本中肿瘤细胞含量应达到20%以上,血液样本采集量至少8 mL。样本采集过程、分析前运输、处理流程以及病理评估结果等均应做可溯源记录。胆道恶性肿瘤高通量分子检测样本取材及保存条件见表3。

受限胆道恶性肿瘤生长部位、瘤体病灶较多纤维成分、肿瘤组织异质性高等多种因素,通过肿瘤穿刺活检往往难以获得能够满足高通量测序要求的高质量肿瘤组织。cfDNA是由细胞释放入血的降解DNA分子片段,长度为50~300个碱基对,在健康人血液中以低浓度存在。当恶性肿瘤病人癌细胞DNA释放入血后,其cfDNA升高值可作为一种有效的生物监测标记物。近年来相关研究进展发现,当胆道肿瘤活检组织的数量或质量不能满足高通量测序检测要求时,通过cfDNA技术可以对血液、胆汁等体液内的DNA分子片段进行NGS高通量测序能够获取肿瘤基因组信息^[70],并且由于cfDNA是从多个肿瘤部位脱落入血,因此,有利于更为全面地获取和分析肿瘤异质性特征^[71-72]。此外研究还发现,动态分析血液cfDNA能够监测肿瘤进化和治疗耐药的发生^[73-75]。因此,cfDNA结合基因高通量测序技术有望在胆道恶性肿瘤精准治疗方案制订和动态监测中提供有效帮助。

胆道恶性肿瘤高通量分子检测规范化流程主要包括初步分析、接头序列去除、引物序列去除、低质量序列去除、参照基因组序列比对、去重、插入或缺失重复比对、碱基质量得分校正、突变识别、注释、过滤后输出等步骤。应严格按照标准操作规程指导进行质量检查,执行接受与拒绝标准。

肿瘤高通量分子检测数据有效深度应达到500倍以上。检测实验室必须采用结构化数据库注释单碱基位点变异、插入或缺失、重排(融合)、拷贝数变异等各类关键信息,数据储存格式应采用通用的FASTQ、BAM、VCF格式,便于数据交换及实验室间评价,并应对所采用的数据分析工具(软件)进行能力验证。应区分体细胞与胚系来源的变异,并对各个瘤种中具有明确或重要临床意义的基因变异进行关注分析和说明。检测结果都应建立相应数据库进行规范化管理。

肿瘤高通量分子检测报告中,需注明病理诊断信息(如胆道恶性肿瘤的组织部位、组织类型等),肿瘤细胞的百分比和数量(适用时),其他影响样本质量的因素(如出血、坏死、是否强酸脱钙处理)等。因检测方案与检测数据的获得、分析结果直接相关,实验室应对肿瘤体细胞基因突变的高通量测序方案进行详细说明,包括:(1)技术方案,靶向测序、全外显子组测序、全基因组测序等。(2)检测平台,样本高通量测序仪名称。(3)目标区域富集方法,多重PCR、杂交捕获等。(4)检测范围,结果报告单应注明检测基因、可检测突变类型或具体肿瘤热点突变,如果突变位点较多,可以给予网址链接信息以便查询。(5)生物信息学分析,测序深度等重要的参数。(6)检测性能和局限性。

肿瘤高通量分子检测报告应遵循首页简明、结果明确、解释清楚、信息充分的原则,报告格式和内容需标准化。具有临床治疗指导意义的检测结果及其参数应优先报告,核心基因检测结果必须明确报告,对临床意义不明或推荐等级不可判定的基因变化应给予特殊报告,并加以注释。

指南推荐意见:综合目前临床研究进展及相关治疗药物的可及性,本指南建议胆道恶性肿瘤分子靶点检测应聚焦 *FGFR2*、*IDH1*、*BRAF*^{V600E}、*HER2*、*NTRK1-3*、*RET*、*KRAS*^{G12C}、*PTEN* 等分子,检测方法参见表2内容(1A类推荐)。

对计划进行免疫治疗方案的病人,PD-L1表达状态、TMB分析值及是否存在免疫治疗超进展基因等信息能够提供更多的治疗方案决策参考信息,但TMB和免疫治疗超进展基因信息需要大panel高通量检测予以明确(2A类推

表3 胆道恶性肿瘤高通量分子检测样本要求

样本类型	取材时间	保存条件
新鲜组织样本	离体后30 min内完成	液氮罐或-80℃冰箱
甲醛固定-石蜡包埋组织样本	离体的组织应在30 min内,100 mL的4%缓冲甲醛溶液固定(手术切除组织6~48 h,≤72 h;活检组织6~12 h)	石蜡块常温保持,保存时间不宜>3年、以避免对检测结果产生明显影响
血浆样本	8~10 mL全血样本:(1)冷藏条件下运输,含乙二胺四乙酸抗凝真空采血管,2 h内分离血浆并提取游离DNA。(2)常温条件下运输,游离DNA样本专用保存管,不>3~7 d	-80℃冰箱
细胞学样本	新鲜组织离体后30 min内,抽提核酸;新鲜离体的组织应在30 min内,制备成甲醛固定-石蜡包埋样本;胸腔积液样本离体后30 min内,提取无细胞上清液中循环肿瘤DNA	核酸组织-80℃冰箱保存;石蜡块常温保持,保存时间不宜>3年、以避免对检测结果产生明显影响

荐)。

专家组意见:虽然目前通过目标基因序列捕获技术的高通量测序结果,已能够为病人系统治疗提供更多的个体化分子信息和依据,但胆道恶性肿瘤分子特征尚未明确、得到广泛认可的分子分型尚未建立,因此,未来还需借助单细胞测序、转录组学、蛋白组学、代谢组学等技术的深入研究,推动胆道恶性肿瘤从组织形态学分型转向能够真实反映肿瘤生物学特征本质的分子分型,实现胆道恶性肿瘤的精准诊疗。

总体而言,包括PD-L1表达、TMB、dMMR和MSI-H等多种生物标记物,已在预测胆道恶性肿瘤免疫治疗响应的临床应用价值得到初步证实。虽然dMMR/MSI-H在胆道恶性肿瘤在中国等东亚国家以及欧美等西方国家人群中发生率均极低,但鉴于dMMR/MSI-H胆道恶性肿瘤免疫检查点抑制剂治疗的高响应率,依据dMMR/MSI-H指导进展期或复发性胆道恶性肿瘤后线治疗具有可推荐性。需要注意的是,MSI的发生可能存在种族间差异,因此,中国胆道恶性肿瘤人群MSI检测位点选择还需进一步获得相关大样本临床数据结论的支持。PD-L1表达对胆道恶性肿瘤治疗响应的预测价值,仍有待更多数据来证实,检测和评分系统也需进一步统一标准。中国胆道恶性肿瘤人群TMB-H的具体阈值和统一标准的制定,是限制目前TMB诊断成为中国胆道恶性肿瘤人群临床应用依据的瓶颈,也有待于基于大样本研究结果进一步明确。

标准化的样本收集和制备、检测资质合格的机构、标准操作规程完善的实验室、规范化的检测流程、完备的数据质量控制及审核机制,是确保肿瘤高通量分子检测结果客观、真实的重要前提。需要强调,不应将肿瘤高通量基因/蛋白等分子检测结果作为病患诊疗方案的唯一决策依据,肿瘤分子检测报告只应对检测结果作出详尽、客观、平实的描述,主治医师需要综合病人临床症状、病程发展特点、影像学、实验室检查以及分子检测结果等临床信息,综合考量并个体化制订治疗方案。

第二部分 靶向治疗篇

1 指南推荐意见

根据 ClinicalTrials 注册研究 NCT02924376^[76]、NCT04256980^[77]、NCT02989857^[78-80]、NCT02034110^[81]、NCT02465060^[82]、NCT03037385^[83]、NCT03157128^[84]、NCT02122913 和 NCT02637687 以及 NCT02576431^[85]、NCT02097810 和 NCT02568267^[86]、NCT04482309^[87]、NCT02091141^[88]、NCT04579380^[89]、NCT03345303^[90]、NCT03785249^[91],以及 NIPH Clinical Trials 注册研究 JMA-IIA00423^[92]等试验结果,指南建议胆道恶性肿瘤靶向治疗可根据表4内容执行。

2 指南建议治疗方案说明

2.1 FGFR重排或融合 FGFR是一类典型的受体酪氨酸

激酶,其家族包括4种受体(FGFR1、2、3、4),在人体组织内分布差异较大,其中FGFR2重排或融合集中出现于肝内胆管癌中^[19,32]。

治疗药物:佩米替尼,选择性可逆FGFR抑制剂。

用药方案:口服,13.5 mg/次,1次/d,连续服用14 d后停药7 d,21 d为1个疗程;持续治疗,直至疾病进展或发生不可耐受的药物毒性反应停药。

药物不良反应:最常见的不良反应(发生率≥20%)为高磷血症,脱发,腹泻,指甲毒性,疲劳,消化不良,恶心,便秘,口腔炎,干眼症,口干,食欲不振,呕吐,关节痛,腹痛,低磷血症,背部疼痛和皮肤干燥。

用药注意事项:(1)在治疗前及治疗后1个月、3个月进行眼科检查,后续每3个月进行眼科检查。(2)高磷血症:监测并预防高磷血症,降低剂量或根据高磷血症的持续时间和严重程度永久终止治疗。(3)胚胎-胎儿毒性:可引起胎儿伤害,孕妇禁用。

2.2 IDH基因突变 IDH基因编码异柠檬酸脱氢酶,突变的IDH将α酮戊二酸转化为2-羟羧戊二酸,2-羟羧戊二酸的积累导致表观遗传改变、DNA修复受损和细胞代谢异常,促进肿瘤发生^[93]。

治疗药物:艾伏尼布,IDH1突变小分子抑制剂。

用药方案:口服,500 mg/次,1次/d;持续服用,直至疾病进展或出现不可耐受的药物毒性反应停药。

药物不良反应:最常见的不良反应(≥20%)有乏力,关节痛,中性粒细胞增多,腹泻,水肿,恶心,呼吸困难,黏膜炎,心电图心室收缩时间(QT)延长,皮疹,咳嗽,食欲减退,肌痛,便秘和发热。

用药注意事项:(1)监测心电图和电解质,若病人心电图出现QT间期延长,降低服药剂量或暂停给药,待心电图复查正常后恢复用药剂量,否则应永久停药。(2)对用药期间出现的运动或感觉系统症状和体征进行监测,必要时进行神经专科会诊,对确诊吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome)者需永久停药。

2.3 BRAF基因突变 BRAF基因编码RAF蛋白家族的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,通过MAPK通路参与信号转导刺激细胞的生长和存活。BRAF^{V600E}突变可导致激酶活化,引发持续的信号通路激活、促进肿瘤发生^[94]。胆道恶性肿瘤BRAF基因突变频率总体偏低,现有报道为1%~7%^[17,46,95-96]。

治疗药物:达拉非尼+曲美替尼,达拉非尼和曲美替尼分别为BRAF和MEK的酪氨酸酶抑制剂。

用药方案:(1)达拉非尼,口服,150 mg/次,2次/d(间隔12 h)。(2)曲美替尼,口服(饭前至少1 h或饭后至少2 h),2 mg/次,1次/d,服用。持续用药,直至疾病进展或出现不可耐受的药物毒性反应。

药物不良反应:成人病人最常见的不良反应(≥20%)为发热、乏力、恶心、皮疹、畏寒、头痛、出血、咳嗽、呕吐、便秘、腹泻、肌痛、关节痛和水肿。儿科病人最常见的不良反

表4 靶向治疗方案推荐意见

分子靶点	药物方案	指南推荐适应证	指南推荐适用范围	指南推荐意见级别
FGFR2融合/重排	佩米替尼	局部晚期/不可切除及转移性肝内胆管癌	二线系统治疗	1C
		肝内胆管癌姑息性切除或根治性术后复发及转移	二线系统治疗	1C
IDH1突变	艾伏尼布	局部晚期/不可切除及转移性肝内胆管癌	二线系统治疗	1A
		肝内胆管癌姑息性切除或根治性术后复发及转移	二线系统治疗	1A
BRAF ^{V600E} 突变	达拉非尼联合曲美替尼	局部晚期/不可切除及转移性胆道恶性肿瘤	二线系统治疗	2C
		胆道恶性肿瘤姑息性切除或根治性术后复发及转移	二线系统治疗	2C
RET融合	(1)普拉替尼	局部晚期/不可切除及转移性胆道恶性肿瘤	二线系统治疗	2C
	(2)塞普替尼	胆道恶性肿瘤姑息性切除或根治性术后复发及转移	二线系统治疗	2C
NTRK融合	(1)拉罗替尼	局部晚期/不可切除及转移性胆道恶性肿瘤	一线系统治疗	1C
	(2)恩曲替尼	胆道恶性肿瘤姑息性切除或根治性术后复发及转移	二线系统治疗	1C
HER2 阳性(IHC 3+)	德曲妥珠单抗	局部晚期/不可切除及转移性胆道恶性肿瘤	二线系统治疗	2C
		胆道恶性肿瘤姑息性切除或根治性术后复发及转移	二线系统治疗	2C
HER2扩增或过表达	(1)曲妥珠单抗+帕妥珠单抗	局部晚期/不可切除及转移性胆道恶性肿瘤	二线系统治疗	2C
	(2)曲妥珠单抗+Tucatinib	胆道恶性肿瘤姑息性切除或根治性术后复发及转移	二线系统治疗	2C
PTEN表达缺失	硼替佐米	局部晚期/不可切除及转移性肝内胆管癌	二线探索性系统治疗	2C
KRAS ^{G12C} 突变	Adagrasib	局部晚期/不可切除及转移性胆道恶性肿瘤	二线探索性系统治疗	2C
		胆道恶性肿瘤姑息性切除或根治性术后复发及转移	二线探索性系统治疗	2C
泛靶点	(1)瑞戈非尼	局部晚期/不可切除及转移性胆道恶性肿瘤—一线系统治疗失败	二线探索性系统治疗	2C
	(2)索凡替尼	胆道恶性肿瘤姑息性切除或根治性术后复发及转移	二线探索性系统治疗	2C

应(≥20%)为发热、皮疹、呕吐、乏力、皮肤干燥、咳嗽、腹泻、痤疮性皮炎、头痛、腹痛、恶心、出血、便秘、甲沟炎。

用药时监测及注意事项:(1)出血。(2)结肠炎和胃肠道穿孔。(3)深静脉血栓形成和肺栓塞。(4)高血糖症,对糖尿病病人应监测血糖水平。(5)心肌病,治疗前、治疗1个月、之后每2~3个月,应评估左心室射血分数。(6)眼部毒性,发生视网膜静脉阻塞者永久停用曲美替尼。(7)间质性肺病,对新的或进行性的不明原因肺部症状停用曲美替

尼,当明确为曲美替尼治疗相关的间质性肺病或肺炎时,永久停用曲美替尼。(8)严重发热反应。(9)严重的皮肤毒性,无法耐受的2~4级皮疹在停用曲美替尼3周内没有改善者,应永久停用。(10)对具有生殖潜力的女性和男性,可能会导致生育能力损害。(11)胚胎毒性。

2.4 RET基因融合 RET基因融合导致不依赖配体的二聚化和RET激酶的持续激活,RAS/MARK、PI3K/Akt、JAK/STAT、PLCγ等下游信号通路激活,造成细胞过度增殖,进

而可能导致肿瘤发生^[97]。

治疗药物:普拉替尼,RET抑制剂。

用药方案:口服(空腹),400 mg/次,1次/d;持续服用,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应停药。

药物不良反应:最常见的不良反应(发生率≥25%)为便秘、高血压、疲乏、骨骼肌肉疼痛和腹泻。最常见的3~4级实验室检查结果异常(发生率≥2%)为淋巴细胞降低、中性粒细胞降低、血红蛋白降低、磷酸盐降低、钙降低(校正)、血钠降低、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高、血小板减少和碱性磷酸酶升高。

用药注意事项:(1)间质性肺病,1~2级者暂时停用,待症状消失后可恢复用药,症状再次发生者永久停用;3~4级者永久停用。(2)高血压,3级时暂停用药,直至降至2级时恢复用药并减低用药剂量。4级时永久停用。(3)肝损害,暂停用药直至恢复至用药前基线水平,再次发生3~4级肝损害者停止用药。(4)出血,轻症暂停用药直至出血恢复,发生严重出血者永久停用。

治疗药物:塞普替尼,RET抑制剂。

用药方案:口服(空腹或随餐)。成人和12岁以上儿童病人根据体重给予对应药物剂量,体重<50 kg,120 mg/次,2次/d;体重≥50 kg,120 mg/次,2次/d;持续服用,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

药物不良反应:最常见的实验室检查指标异常(≥25%),包括天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶升高、血糖升高、中性粒细胞减少、白蛋白降低、血钙降低;其他不良反应包括口干、腹泻、肌酐升高、碱性磷酸酶升高;高血压、疲劳、水肿、血小板减少;总胆固醇升高、皮疹、钠减少、便秘等。

用药注意事项:(1)避免联合应用质子泵抑制剂(如奥美拉唑等)、H₂受体阻断剂(如法莫替丁等)和抗酸药(如碳酸氢钠和铝碳酸镁等)。如果不可避免时应采取以下措施,服用质子泵抑制剂时,塞普替尼胶囊随餐口服;服用组胺H₂受体阻断剂前2 h或10 h后,服用塞普替尼胶囊;服用抗酸药前2 h或2 h后,服用塞普替尼胶囊。(2)QT间期延长。(3)肝损害,暂停用药直至恢复至用药前基线水平,再次发生3~4级肝损害者停止用药。(4)出血,轻症暂停用药直至出血恢复,发生严重出血者永久停用。

2.5 NTRK基因融合 NTRK基因编码原肌球蛋白受体激酶,发生罕见NTRK基因与其他基因融合后,将导致受体持续激活和MAPK、PI3K和PKC等下游信号通路激活,进而促进肿瘤发生^[98]。胆道恶性肿瘤NTRK基因融合总体频率约为0.25%^[99],在肝内胆管癌中约为3.5%^[20]。

治疗药物:拉罗替尼,NTRK抑制剂。

用药方案:口服,100 mg/次,2次/d;持续服用,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

药物不良反应:最常见不良反应(≥20%)有疲劳,恶心,头晕,呕吐,贫血,AST升高,咳嗽,ALT升高,便秘和腹泻。常见严重不良反应(≥2%)有发热,腹泻,败血症,腹痛,脱水,蜂窝织炎和呕吐。54%的病人发生3级和4级不

良反应,37%的病人因不良反应暂停或减量,13%的病人永久停药。

用药注意事项:(1)神经系统症状,暂停用药直至症状消失时,恢复治疗(减少剂量)。症状反复发生者永久停药。(2)肝损害,暂停用药直至恢复至用药前基线水平,再次发生3~4级肝损害者停止用药。(3)胚胎毒性。

治疗药物:恩曲替尼,NTRK抑制剂。

用药方案:成人,口服(可与或不与食物同服),600 mg/次,1次/d,持续服用,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应;儿童及青少年(12~18岁),根据体表面积(body surface area,BSA)计算用药剂量,BSA>1.50 m²,口服,600 mg/次,1次/d;BSA为1.11~1.50 m²,口服,500 mg/次,1次/d;BSA为0.91~1.10 m²,口服,400 mg/次,1次/d。直到疾病进展或不可接受的毒性。

药物不良反应:最常见的不良反应(≥20%)为疲乏、便秘、味觉障碍、水肿、头晕、腹泻、恶心、感觉迟钝、呼吸困难、贫血、体重增加、血肌酐升高、疼痛、认知障碍、呕吐、咳嗽和发热;最常见的严重不良反应(≥2%)为肺部感染(5.2%)、呼吸困难(4.6%)、认知障碍(3.8%)、胸腔积液(3.0%)和骨折(2.4%);据药物研发机构统计有4.6%的病人因不良反应永久停止治疗。

用药注意事项:(1)具有神经系统疾病、QT间期延长、心率减慢或不规律、心脏病发作、心力衰竭或严重的肝脏疾病的病人,应在专科医师指导下应用。(2)服用本药期间需避免进食柚子或柚子汁。(3)应尽量避免与酮康唑、伏立康唑等CYP3A抑制剂同时应用。如果病人病情需要联合应用CYP3A抑制剂,需要在专科医师指导下减少恩曲替尼用药剂量。(4)孕妇及哺乳期妇女应避免服用。

2.6 HER2基因扩增或过表达 HER2基因编码产物HER2蛋白属于EGFR家族成员之一。HER2蛋白主要通过与其他成员(包括EGFR、HER3或HER4)形成异二聚体而与各异的配体结合,引起受体二聚化及胞质内酪氨酸激酶区自身磷酸化,激活酪氨酸激酶活性。研究发现,肝外胆管癌中HER2基因扩增发生率为18%^[100]。

治疗药物:德曲妥单抗,靶向HER2抗体偶联药物。曲妥单抗,HER2单克隆抗体。帕妥单抗,HER2单克隆抗体。Tucatinib,高选择性口服HER2酪氨酸激酶抑制剂。

用药方案:具体用药由专科医师参考药物使用说明书制定,并在具有肿瘤专科治疗资质的医疗机构内执行。

2.7 PTEN基因突变 PTEN是具有双重特性磷酸酶活性的肿瘤抑制基因,在细胞内多条信号传导途径调控中起着重要作用。当PTEN基因突变或缺失时,PI3K/Akt信号通路被过度活化,导致异常细胞增殖和癌症的发展。在胆管癌中PTEN基因突变或缺失使蛋白酶体的活性显著升高,可促进肿瘤细胞的恶性生物学行为^[57];并且PTEN缺失以TFEB磷酸化依赖的方式破坏溶酶体的生物发生,促进外泌体分泌和肿瘤转移^[101]。

治疗药物:硼替佐米,26S蛋白酶体抑制剂。

用药方案:具体用药由专科医师参考药物使用说明书制定,并在具有肿瘤专科治疗资质的医疗机构内执行。

2.8 KRAS 基因突变 KRAS 是发生频率最高的癌症驱动基因,>80%的突变发生在第12号密码子。KRAS^{G12C}突变倾向于激活的GTP结合形式KRAS,强化细胞增殖和存活能力。

治疗药物:Adagrasib, KRAS^{G12C}选择性共价抑制剂。

用药方案:具体用药由专科医师参考药物使用说明书制定,并在具有肿瘤专科治疗资质的医疗机构内执行。

2.9 泛靶点酪氨酸激酶抑制剂

治疗药物:瑞戈非尼,口服泛靶点酪氨酸激酶抑制剂。

用药方案:口服(进食脂肪<30%的低脂肪膳食后即刻服用),160 mg/次,1次/d。连续服用21 d后停药7 d,28 d为1个疗程;持续治疗,直至疾病进展或发生不可耐受的毒性反应停药。

药物不良反应:最常见的药物不良反应($\geq 20\%$)为疼痛、手足皮肤反应、无力/疲乏、腹泻、食欲下降及进食减少、高血压及感染。

用药注意事项:(1)肝功能Child-Pugh分级A级者无须调整用药剂量。肝功能Child-Pugh分级B级者可根据丙氨酸转氨酶等其他肝功能标记物改变情况,决策是否调整用药剂量。肝功能Child-Pugh分级C级者应避免应用。(2)轻、中或重度肾功能不全者,无须调整剂量。(3)脱发、皮肤干燥、剥脱性皮炎等皮肤毒性,出现1级毒性反应可维持原治疗剂量,并给予支持性症状缓解措施。出现2级和3级毒性反应,应根据发生次数以及减少剂量、支持性症状缓解措施等处理结果,研判中断用药或永久停止用药。剂量调整梯度为减少40 mg/d,直至最低治疗剂量为80 mg/d。(4)出血。(5)蛋白尿。用药期间病人需定期检查尿常规,必要时进行24 h尿蛋白定量检查。(6)高血压病人用药期间应密切监测高血压水平。(7)胃肠穿孔。(8)头痛、震颤等神经系统症状。(9)口干、味觉异常、胃肠炎等胃肠道不适症状。(10)胚胎毒性。

治疗药物:索凡替尼,口服泛靶点酪氨酸激酶抑制剂。

用药方案:口服(饭后1 h),300 mg/次,1次/d。持续治疗,直至疾病进展或发生不可耐受的毒性反应停药。

药物不良反应:最常见的不良反应($\geq 20\%$)为高血压、蛋白尿、血胆红素升高、腹泻、血白蛋白降低、血甘油三酯升高、血促甲状腺激素升高、疲乏/乏力、腹痛、外周水肿、血尿酸升高、出血。

用药注意事项:(1)轻/中度肝功能不全者(肝功能Child-Pugh分级A/B级)无须调整用药剂量,重度肝功能不全者(肝功能Child-Pugh C级)应避免应用。(2)出血。(3)高血压病人用药期间应密切监测高血压水平。(4)蛋白尿。用药期间病人需定期检查尿常规,必要时进行24 h尿蛋白定量检查。(5)肾功能损伤。中度肾功能不全病人使用索凡替尼推荐将剂量减至150 mg、1次/d,轻度肾功能不全病人使用无须调整剂量,不推荐重度肾功能不全病人使用。(6)动/静脉血栓。(7)可逆性后部脑病综合征。(8)胃肠穿

孔。(9)切口愈合延迟。(10)胚胎毒性。

专家组意见:佩米替尼等成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂应用于肝内胆管癌临床治疗中,需要密切注意FGFR抑制剂带来的不良事件(AE),其中高磷血症、疲劳和口腔炎最为多见,也可出现眼干燥症、结膜炎和罕见的浆液性视网膜脱离等眼部毒性表现AE^[102-104],临床医师应对病人用药作出详细指导,并密切观察用药相关毒性和不良反应。除佩米替尼外,美国食品药品监督管理局(FDA)已分别基于FOENIX-CCA2试验结果^[105],FIDES-01试验结果^[106],ICP-CL-00301试验结果^[107],分别加速批准futibatinib、derazantinib(ARQ 087)、gunagratinib(ICP-192)用于不可切除/局部晚期或转移性、伴有FGFR2基因融合/重排的肝内胆管癌成人病人二线治疗方案选择。上述药物目前尚未获批中国临床应用。在小样本研究中已观察到FGFR抑制剂具有获得性耐药现象,当疾病进展后循环游离DNA测序结果显示有FGFR2激酶域新突变出现。在临床前肝内胆管癌模型中,各种FGFR抑制剂对不同的FGFR2激酶域突变表现出不同的灵敏度,计划性调整FGFR抑制剂的使用顺序可能在克服FGFR抑制剂耐药性中发挥作用^[108-109]。

临床研究观察到IDH1抑制剂艾伏尼布可能存在耐药现象,其机制可能与IDH1或IDH2获得性耐药突变产生异构体阻断艾伏尼布与其结合位点的结合有关^[110],但目前案例较少,还需要进一步明确耐药发生频率并探明其相关机制。如上述机制在其他肿瘤研究中得到证实,未来胆道恶性肿瘤相关临床试验设计中,不应忽视在临床前研究中开展IDH1、IDH2-异构体特异性抑制剂和IDH1、IDH2双抑制剂活性评估工作。聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂在IDH1突变的临床前模型中表现出抗肿瘤敏感性,IDH1突变细胞株DNA双链修复缺陷暴露于PARP抑制剂后,较IDH1野生型细胞株显示出>10倍的细胞病死率^[111]。PARP抑制剂(奥拉帕利单药或联合ceralasertib等)治疗携带IDH1突变肝内胆管癌的多项II期研究(ClinicalTrials注册研究NCT03991832、NCT03878095、NCT03212274)正在进行中。在相关探索性研究结果发布前,尚无法明确PARP抑制剂单药或联合用药方案治疗IDH1突变型胆道恶性肿瘤的临床价值。

对携带BRAF^{V600E}基因突变且一线化疗失败的胆道恶性肿瘤病人,目前除达拉非尼联合曲美替尼的治疗方案获得美国FDA批准及美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐外,其他BRAF^{V600}基因突变抑制剂单药或联合用药方案需要更多的研究证据支持。

目前RET抑制剂在美国FDA和中国NMPA尚未取得胆道恶性肿瘤治疗适应证。根据NCCN肝胆肿瘤指南2024.v2版推荐意见,对RET基因融合阳性的局部晚期/不可切除及转移性的成人胆道恶性肿瘤病人,采用普拉替尼、塞普替尼作为一线治疗方案,或作为经其他系统治疗后疾病进展者的后线治疗方案,均具有可推荐性。本指南亦认为上述药物治疗适应证及方案具有推荐价值。

基于 NTRK 抑制剂在实体瘤中显示出较高的响应率和生存获益, NCCN 肝胆肿瘤指南 2024.v2 版推荐对 *NTRK1-3* 基因融合阳性的局部晚期/不可切除及转移性的胆道恶性肿瘤病人, 采用拉罗替尼、恩曲替尼作为一线治疗方案, 或作为经其他系统治疗后疾病进展者的后线治疗方案, 均具有可行性。本指南亦认为上述药物治疗适应证及方案具有推荐价值。胆道恶性肿瘤中发生 *NTRK* 基因融合的病例总体比例较低。采用 DNA 联合 RNA 的高通量测序方案, 有助于提高 *NTRK* 融合基因的检出率。

HERB 试验和 DESTINY-PanTumor02 试验结果表明, 抗体偶联药物在治疗携带 *HER2* 基因扩增或过表达的局部晚期/转移性/不可切除胆囊癌和肝外胆管癌方面具有治疗价值。根据 HERB 试验和 DESTINY-PanTumor02 试验结果, 德曲妥珠单抗单药方案治疗 *HER2* 阳性(基因扩增或过表达)的胆道恶性肿瘤病患, 应强调需基于肿瘤组织免疫组化为 IHC 3+ 的结果。目前曲妥珠单抗+帕妥珠单抗方案和曲妥珠单抗+Tucatinib 方案, 应限于 *HER2* 基因扩增或过表达胆道恶性肿瘤一线化疗失败后的后线治疗方案。

基于 ClinicalTrials 注册研究 NCT03345303 的试验结果, 对 *PTEN* 缺失状态的局部晚期/不可切除及转移性肝内胆管癌, 经一线系统治疗失败且无其他有效治疗方案时, 可进行探索性硼替佐米单药或联合治疗方案的二线治疗。*PTEN* 表达状态检测, 应采用肿瘤组织 IHC 或 NGS 测序方案。

基于 ClinicalTrials 注册研究 NCT03785249 的试验结果, 对携带 *KRAS*^{G12C} 突变的局部晚期/不可切除及转移性胆道恶性肿瘤一线化疗失败时, 可进行 Adagrasib 单药或联合治疗方案的探索性二线治疗。研究发现 *KRAS*^{G12C} 突变肿瘤与高 TMB 状态显著相关, 提示 *KRAS*^{G12C} 抑制剂联合程序性死亡受体-1(PD-1)/PD-L1 抑制剂的治疗方案可能是更具探索性的临床实践方向。

瑞戈非尼或索凡替尼二线系统治疗方案, 对下述情况胆道恶性肿瘤病人具有临床治疗意义: 未获得明确单一靶点抑制剂治疗方案的分子诊断证据, 难以耐受铂类化疗药物毒性反应而无法进行一线系统化疗或联合治疗, 且倾向

于接受口服药物治疗方案者。

第三部分 免疫治疗篇

1 指南推荐意见

根据根据 ClinicalTrials 注册研究 NCT02628067^[112]、NCT03875235^[113]、NCT03895970^[114]、NCT04003636^[115] 和 NCT04924062^[116] 等临床试验结果, 指南建议胆道恶性肿瘤免疫治疗可根据表 5 内容执行。

2 指南建议治疗方案说明

2.1 治疗药物 帕博利珠单抗, PD-1 免疫检查点抑制剂。度伐利尤单抗, PD-L1 免疫检查点抑制剂。吉西他滨, 嘧啶类抗肿瘤药物。顺铂, 含铂抗癌药物。仑伐替尼, 酪氨酸激酶受体(RTK)抑制剂, 抑制 VEGFR1、2、3, FGR, FGFR1、2、3、4, PDGFR α 、KIT、RET 等活性。

2.2 用药方案 由专科医师参考药物使用说明书制订, 并在具有肿瘤专科治疗资质的医疗机构内执行。

专家组意见: 以免疫检查点抑制剂为基础的联合治疗方案, 极有希望成为未来不可切除、复发性胆道恶性肿瘤一线治疗方案, 不同作用机制双免疫检查点抑制剂联合方案也显示出较好的协同治疗效应, 但目前在临床应用中仍需关注以下关键问题。

部分在研的免疫治疗方案的阶段性数据报道虽体现出临床潜在应用价值, 但多为单中心或小样本研究, 需开展更多的大样本、高质量、前瞻性随机对照试验以进一步明确其治疗效果和安全性。

随着对胆道恶性肿瘤分子特征的深入了解, 针对不同人群和亚型胆道恶性肿瘤病人制订更为明确的个体化治疗方案, 是未来免疫治疗的关键。与之对应, 筛选精准、可靠的免疫治疗效应生物标记物已是亟待解决的问题。

虽然多项相关 I/II 期临床试验已证明免疫联合、双免疫联合治疗方案的安全性较高, 但免疫检查点抑制剂相关 AE 可能涉及身体的任何器官或系统, 其中胃肠道、皮肤、肝、内分泌和肺较为常见。胆道恶性肿瘤病人肝功能多处于不同程度的异常状态, 因此, 更须密切关注免疫检查点抑

表 5 免疫治疗方案推荐意见

药物方案	指南推荐适应证	指南推荐适用范围	指南推荐意见级别
帕博利珠单抗	局部晚期/不可切除或转移性胆道恶性肿瘤病人, 经肿瘤组织 IHC 或基因测序证实为 dMMR 或 MSI-H 状态	一线探索性系统治疗	1C
(1) 度伐利尤单抗联合吉西他滨+顺铂。(2) 帕博利珠单抗联合吉西他滨+顺铂	局部晚期/不可切除及转移性胆道恶性肿瘤胆道恶性肿瘤根治性切除术后复发或转移者, 当未获得明确单一靶点抑制剂治疗方案的分子诊断证据	一线系统治疗 一线系统治疗	1A 1C
帕博利珠单抗联合仑伐替尼	局部晚期/不可切除及转移性、或肿瘤根治性术后复发及转移者, 当未获得明确单一靶点抑制剂治疗方案的分子诊断证据, 且病人难以耐受铂类化疗药物毒性反应而无法进行一线系统化疗或联合治疗	后线探索性系统治疗	2C

注: IHC 为免疫组织化学 dMMR 为错配修复缺陷 MSI-H 为高度微卫星不稳定

制剂AE风险。在制订免疫检查点抑制剂治疗方案时,临床医师应首先对病人的心脏、肺脏、甲状腺等功能及自身免疫状态作出评估。当排除免疫治疗潜在高风险后,应对病人和家属护理人员进行免疫治疗信息教育,包括有关免疫治疗、其作用机制和临床可能发生的AE等重要信息。在治疗过程中,临床医师需始终高度警惕,病人发生的任何器官或系统变化均有可能与免疫检查点抑制剂治疗有关,并及时采取有效的处理措施。具体处理措施,建议参照《美国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》、《NCCN免疫治疗相关毒性的管理指南2022.4版》、《中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2023版》、《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版)》等执行。

指南纳入研究信息及数据收集方案说明:本指南涉及的研究信息及数据,均为PubMed、Medline、Embase、SCI-Hub可公开检索信息,并在美国临床试验数据库(ClinicalTrials.gov)或中国临床试验注册中心(Chictr.org)注册项目。截至2024-04-30,上述数据库公开发布的相关文献,均被纳入指南信息检索范围。截至2024-04-30,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)、美国癌症研究协会(American Association for Cancer Research, AACR)和欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)会议报道数据(含摘要和壁报),均被纳入指南信息检索范围。

指南声明:本指南已于“国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency)”注册(注册号:PREPARE-2022CN735;注册时间:2022-11-16)。项目立项计划书已递交注册机构,并可公开获取。指南受CACA学术部及至本医疗科技有限公司资助,资助经费用于项目注册、召开共识会议等工作事项。指南所有推荐意见的形成均未受相关经费资助的影响。指南未受到推荐意见涉及的相关医药企业各种形式的资助,指南编委会及各工作组成员无相关医药企业人员,无相关利益冲突。

《中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2024)(简要版)》编写委员会成员名单(以姓氏汉语拼音为序):

曹丹,曹宏,崔云甫,戴朝六,邓侠兴,董辉,顾康生,龚新雷,高鹏,韩风,洪德飞,胡冰,胡智明,黄建钊,姜小清,纪元,贾永旭,李斌,李富宇,李强,李升平,刘超,刘厚宝,刘颖斌,罗祥基,陆荫英,邱红,仇毓东,钱允雯,锁爱莉,沈洁,唐峰,王鲁,王剑明,王小钦,许丽霞,易滨,应杰儿,殷晓煜,尹涛,袁振刚,曾勇,张博恒,张红梅,张宁宁,张庆玲,张佃,赵海涛,周家华,周军,郑桐森,祝峙

主编:姜小清,李强

副主编:李斌,纪元,袁振刚

收录研究信息及数据收集:李斌,郝庆

执笔:李斌,纪元

外审专家:王红阳,陈林,肖晟,丛文铭,云径平

参考文献

- [1] Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2004, 24(2):189-199.
- [2] Sohal DP, Shrotriya S, Abazeed M, et al. Molecular characteristics of biliary tract cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 107:111-118.
- [3] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. Histopathology, 2020, 76(2):182-188.
- [4] Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, et al. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(4):652-662.
- [5] Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase(IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping[J]. Oncologist, 2012, 17(1):72-79.
- [6] Goeppert B, Frauenschuh L, Renner M, et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Mod Pathol, 2014, 27(7):1028-1034.
- [7] Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer[J]. Nat Genet, 2015, 47(9):1003-1010.
- [8] Wang P, Dong Q, Zhang C, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas[J]. Oncogene, 2013, 32(25):3091-3100.
- [9] Qiu Z, Ji J, Xu Y, et al. Common DNA methylation changes in biliary tract cancers identify subtypes with different immune characteristics and clinical outcomes[J]. BMC Med, 2022, 20(1):64.
- [10] Li M, Zhang Z, Li X, et al. Whole-exome and targeted gene sequencing of gallbladder carcinoma identifies recurrent mutations in the ErbB pathway[J]. Nat Genet, 2014, 46(8):872-876.
- [11] Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinomas: Potential targets for intervention[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(17):4154-4161.
- [12] Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma[J]. Hum Pathol, 2012, 43(10):1552-1558.
- [13] Lin J, Cao Y, Yang X, et al. Mutational spectrum and precision oncology for biliary tract carcinoma[J]. Theranostics, 2021, 11(10):4585-4598.
- [14] Kendall T, Verheij J, Gaudio E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma[J]. Liver Int, 39(suppl):7-18.
- [15] Liao JY, Tsai JH, Yuan RH, et al. Morphological subclassifica-

- tion of intrahepatic cholangiocarcinoma: Etiological, clinicopathological, and molecular features [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27 (8):1163–1173.
- [16] Ma B, Meng H, Tian Y, et al. Distinct clinical and prognostic implication of IDH1/2 mutation and other most frequent mutations in large duct and small duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):318.
 - [17] Jain A, Kwong LN, Javle M. Genomic profiling of biliary tract cancers and implications for clinical practice [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(11):58.
 - [18] Chun YS, Javle M. Systemic and adjuvant therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Control*, 2017, 24 (3): 1073274817729241.
 - [19] Boerner T, Drill E, Pak LM, et al. Genetic determinants of outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2021, 74(3):1429–1444.
 - [20] Ross JS, 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.
 - [21] Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(8):1630–1638.
 - [22] Cleary JM, Raghavan S, Wu Q, et al. *FGFR2* extracellular domain in-frame deletions are therapeutically targetable genomic alterations that function as oncogenic drivers in cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10):2488–2505.
 - [23] Verdager H, Sauri T, Acosta DA, et al. ESMO scale for clinical actionability of molecular targets driving targeted treatment in patients with cholangiocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(8):1662–1671.
 - [24] Buckarma E, De La Cruz G, Truty M, et al. Impact of *FGFR2* gene fusions on survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma following curative intent resection [J]. *HPB(Oxford)*, 2022, 24(10):1748–1756.
 - [25] Sia D, Losic B, Moeini A, et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable *FGFR2*–*PPHLN1* fusion and *ARAF* mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6087.
 - [26] Churi CR, Shroff R, Wang Y, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: Prognostic and therapeutic implications [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e115383.
 - [27] Zheng Y, Qin Y, Gong W, et al. Specific genomic alterations and prognostic analysis of perihilar cholangiocarcinoma and distal cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12 (6):2631–2642.
 - [28] Pu X, Zhu L, Li F, et al. Target molecular treatment markers in Intrahepatic Cholangiocarcinoma based on Chinese population [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(9):153116.
 - [29] Zhu Z, Dong H, Wu J, et al. Targeted genomic profiling revealed a unique clinical phenotype in intrahepatic cholangiocarcinoma with fibroblast growth factor receptor rearrangement [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(10):101168.
 - [30] 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.
 - [31] Jiang G, Zhang W, Wang T, et al. Characteristics of genomic alterations in Chinese cholangiocarcinoma patients [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(10):1117–1125.
 - [32] Dong L, Lu D, Chen R, et al. Proteogenomic characterization identifies clinically relevant subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(1):70–87.
 - [33] Tomczak A, Springfield C, Dill MT, et al. Precision oncology for intrahepatic cholangiocarcinoma in clinical practice [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(9):1701–1708.
 - [34] Wang L, Zhu H, Zhao Y, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma in the Chinese population and therapeutic experience [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 273.
 - [35] Yu H, Xu Y, Gao W, et al. Comprehensive germline and somatic genomic profiles of Chinese patients with biliary tract cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:930611.
 - [36] Cao J, Hu J, Liu S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Genomic heterogeneity between eastern and western patients [J]. *JCO Precis Oncol*, 2020, 4:557–569.
 - [37] 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.
 - [38] Zou S, Li J, Zhou H, et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5696.
 - [39] Chen X, Wang D, Liu J, et al. Genomic alterations in biliary tract cancer predict prognosis and immunotherapy outcomes [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11):e003214.
 - [40] Lee H, Wang K, Johnson A, et al. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets [J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(5):403–408.
 - [41] Xue L, Guo C, Zhang K, et al. Comprehensive molecular profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma in Chinese population and potential targets for clinical practice [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8(6):615–622.
 - [42] Zhao DY, Lim KH. Current biologics for treatment of biliary tract cancers [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(3):430–440.
 - [43] Lin J, Dong K, Bai Y, et al. Precision oncology for gallbladder cancer: Insights from genetic alterations and clinical practice [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18):467.
 - [44] Wang K, Xie F, Hu MT, et al. The characterization of IDH1 mutations in Chinese biliary tract cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(suppl 15):e16674.
 - [45] Ross JS, Wang K, Catenacci DVT, et al. Comprehensive genomic profiling of biliary tract cancers to reveal tumor-specific differences and genomic alterations [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (suppl 3):231.
 - [46] Moeini A, Haber PK, Sia D. Cell of origin in biliary tract cancers and clinical implications [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3 (2): 100226.

- [47] Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management [J]. *Cancer*, 2016, 122(24):3838–3847.
- [48] Hiraoka N, Nitta H, Ohba A, et al. Details of human epidermal growth factor receptor 2 status in 454 cases of biliary tract cancer [J]. *Hum Pathol*, 2020, 105:9–19.
- [49] Montal R, Sia D, Montironi C, et al. Molecular classification and therapeutic targets in extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2):315–327.
- [50] Yang P, Javle M, Pang F, et al. Somatic genetic aberrations in gallbladder cancer: Comparison between Chinese and US patients [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8(6):604–614.
- [51] Berchuck JE, Facchinetti F, DiToro DF, et al. The clinical landscape of cell-free DNA alterations in 1671 patients with advanced biliary tract cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12):1269–1283.
- [52] Salem ME, El-Refai SM, Sha W, et al. Landscape of *KRAS*^{G12C}, associated genomic alterations, and interrelation with immunology biomarkers in *KRAS*-mutated cancers [J]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6:e2100245.
- [53] Lee JK, Sivakumar S, Schrock AB, et al. Comprehensive pan-cancer genomic landscape of *KRAS* altered cancers and real-world outcomes in solid tumors [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1):91.
- [54] Loong HH, Du N, Cheng C, et al. *KRAS* G12C mutations in Asia: A landscape analysis of 11,951 Chinese tumor samples [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(5):1759–1769.
- [55] Jolissaint JS, Soares KC, Seier KP, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastasis: Treatment-related outcomes and the role of tumor genomics in patient selection [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14):4101–4108.
- [56] Jiao Y, Pawlik TM, Anders RA, et al. Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in *BAP1*, *ARID1A* and *PBRM1* in intrahepatic cholangiocarcinomas [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12):1470–1473.
- [57] Jiang TY, Pan YF, Wan ZH, et al. *PTEN* status determines chemosensitivity to proteasome inhibition in cholangiocarcinoma [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(562):eaay0152.
- [58] Ong CK, Subimerb C, Pairojkul C, et al. Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6):690–693.
- [59] Giraldo NA, Drill E, Satravada BA, et al. Comprehensive molecular characterization of gallbladder carcinoma and potential targets for intervention [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(24):5359–5367.
- [60] Narayan RR, Creasy JM, Goldman DA, et al. Regional differences in gallbladder cancer pathogenesis: Insights from a multi-institutional comparison of tumor mutations [J]. *Cancer*, 2019, 125(4):575–585.
- [61] Li M, Liu F, Zhang F, et al. Genomic *ERBB2/ERBB3* mutations promote PD-L1-mediated immune escape in gallbladder cancer: A whole-exome sequencing analysis [J]. *Gut*, 2019, 68(6):1024–1033.
- [62] Jiang TY, Feng XF, Fang Z, et al. *PTEN* deficiency facilitates the therapeutic vulnerability to proteasome inhibitor bortezomib in gallbladder cancer [J]. *Cancer Lett*, 2021, 501:187–199.
- [63] Bateman AC. DNA mismatch repair protein immunohistochemistry – an illustrated guide [J]. *Histopathology*, 2021, 79(2):128–138.
- [64] Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3):746–756.
- [65] Yang X, Lian B, Li Y, et al. Genomic characterization and translational immunotherapy of microsatellite instability-high (MSI-H) in cholangiocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 16):4101.
- [66] Goepfert B, Roessler S, Renner M, et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1):109–114.
- [67] Mody K, Starr J, Saul M, et al. Patterns and genomic correlates of PD-L1 expression in patients with biliary tract cancers [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(6):1099–1109.
- [68] Li W, Wang Y, Yu Y, et al. Toripalimab in advanced biliary tract cancer [J]. *Innovation (Camb)*, 2022, 3(4):100255.
- [69] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组. 肿瘤突变负荷检测及临床应用中国专家共识(2020年版) [J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(5):485–494.
- [70] Lamarca A, Kapacee Z, Breeze M, et al. Molecular profiling in daily clinical practice: Practicalities in advanced cholangiocarcinoma and other biliary tract cancers [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):2854.
- [71] Goyal L, Saha SK, Liu LY, et al. Polyclonal secondary *FGFR2* mutations drive acquired resistance to *FGFR* inhibition in patients with *FGFR2* fusion-positive cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(3):252–263.
- [72] Strickler JH, Loree JM, Ahronian LG, et al. Genomic landscape of cell-free DNA in patients with colorectal cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2):164–173.
- [73] Miller AM, Shah RH, Pentsova EI, et al. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid [J]. *Nature*, 2019, 565(7741):654–658.
- [74] Nong J, Gong Y, Guan Y, et al. Circulating tumor DNA analysis depicts subclonal architecture and genomic evolution of small cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3114.
- [75] Maron SB, Chase LM, Lomnicki S, et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23):7098–7112.
- [76] Bibeau K, Féliz L, Lihou CF, et al. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with or without *FGF/FGFR* alterations: A FIGHT-202 post hoc analysis of prior systemic therapy response [J]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6:e2100414.
- [77] Shi GM, Huang XY, Wen TF, et al. AACR 2023 Abstract CT153: Pemigatinib in Chinese patients with advanced/meta-

- static or surgically unresectable cholangiocarcinoma Including FGFR2 fusion or rearrangement: Updated overall survival from an open-label, single-arm, multicenter Phase II study [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(suppl):CT153.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAFV600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(33):3895-3904.
- [83] Subbiah V, Cassier PA, Siena S, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(8):1640-1645.
- [84] Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): A phase 1/2, open-label, basket trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10):1261-1273.
- [85] 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.
- [86] Rolfo CD, De Braud FG, Doebele RC, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with NTRK-fusion positive (NTRK-fp) solid tumors: An updated integrated analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(suppl 15):3605.
- [87] 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-pan-tumor02 phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1):47-58.
- [88] 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.
- [89] 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 (SGN-TUC-019): A phase II basket study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(36):5569-5578.
- [90] Zeng TM, Jiang TY, Yang G, et al. Bortezomib in previously treated phosphatase and tension homology-deficient patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: An open-label, prospective and single-centre phase II trial [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(5):e1675.
- [91] Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRAS^{G12C} mutation [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(25):4097-4106.
- [92] Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 16):4006.
- [93] Ye D, Guan KL, Xiong Y. Metabolism, activity, and targeting of D- and L-2-hydroxyglutarates [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(2):151-165.
- [94] Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF [J]. *Cell*, 2004, 116(6):855-867.
- [95] Zhang W, Zhou H, Wang Y, et al. Systemic treatment of advanced or recurrent biliary tract cancer [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(5):328-341.
- [96] Yasri S, Wiwanitkit V. KRAS mutation in biliary tract cholangiocarcinoma [J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(3):214.
- [97] Mulligan LM. RET revisited: Expanding the oncogenic portfolio [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(3):173-186.
- [98] Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRK-ing down an old oncogene in a new era of targeted therapy [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(1):25-34.
- [99] Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: Diagnostic implications and pitfalls [J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(1):38-46.
- [100] Kim HJ, Yoo TW, Park DI, et al. Gene amplification and protein overexpression of HER-2/neu in human extrahepatic cholangiocarcinoma as detected by chromogenic in situ hybridization and immunohistochemistry: Its prognostic implication in node-positive patients [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(5):892-897.
- [101] Jiang TY, Shi YY, Cui XW, et al. PTEN deficiency facilitates exosome secretion and metastasis in cholangiocarcinoma by impairing tfeb-mediated lysosome biogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(3):424-438.
- [102] 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.
- [103] Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. 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 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6 (10):803-815.
- [104] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Abstract CT010: Primary results of phase 2 FOENIX-CCA2: The irreversible FGFR1-4 inhibitor futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma(iCCA)with FGFR2 fusions/rearrangements [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(suppl 13):CT010.
- [105] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Updated results of the FOENIX-CCA2 trial: Efficacy and safety of futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma(iCCA)harboring FGFR2 fusions/rearrangements [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 16):4009.
- [106] Borad M, Javle M, Shaib W, et al. S9P efficacy of derazantinib in intrahepatic cholangiocarcinoma(iCCA)patients with FGFR2 fusions, mutations or amplifications [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl 7):567-568.
- [107] Guo Y, Li Q, Tang WB, et al. Phase I result of ICP-192(gunagratinib), a highly selective irreversible FGFR inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring FGFR pathway alterations [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(suppl 15):4092.
- [108] Goyal L, Shi L, Liu LY, 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.
- [109] Sootome H, Fujita H, Ito K, et al. Futibatinib is a novel irreversible FGFR 1-4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(22):4986-4997.
- [110] Cleary JM, Rouaisnel B, Daina A, et al. Secondary IDH1 resistance mutations and oncogenic IDH2 mutations cause acquired resistance to ivosidenib in cholangiocarcinoma [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1):61.
- [111] Dow J, Krysztofiak A, Liu Y, et al. Vulnerability of IDH1-mutant cancers to histone deacetylase inhibition via orthogonal suppression of DNA repair [J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19 (12):2057-2067.
- [112] Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: Updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9):929-938.
- [113] Oh DY, He AR, Qin S, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin(GemCis)in patients(pts) with advanced biliary tract cancer(BTC): TOPAZ-1 [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 4):378.
- [114] Lin J, Yang X, Long J, et al. Pembrolizumab combined with lenvatinib as non-first-line therapy in patients with refractory biliary tract carcinoma [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9 (4):414-424.
- [115] 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.
- [116] ClinicalTrials.gov. KEYNOTE 966: Study to evaluate pembrolizumab(MK-3475)in combination with chemotherapy in participants with advanced esophageal/esophagogastric junction (E/EGJ)adenocarcinoma [DB/OL]. U.S. National Institutes of Health. [2024-08-19]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924062?term=KEYNOTE966&rank=1>.

(2024-08-10收稿)

《中国实用外科杂志》2024年第10期重点内容介绍

重点选题:胃癌综合治疗

胃癌新辅助治疗靶点的研究进展和发展方向(王振宁)
免疫治疗时代胃癌围手术期治疗若干焦点问题(梁寒)
胃癌转化和新辅助治疗后手术的难点与要点(李子禹)
局部进展期胃癌新辅助治疗的价值、问题及对策(胡建昆)
免疫治疗时代胃癌手术范围与功能保存的合理选择(曹晖、赵恩昊)
胃癌免疫治疗研究进展(徐泽宽)
胃癌腹膜转移伴腹腔积液的治疗策略(臧璐)
免疫治疗时代IV期胃癌转化治疗方案选择(王权)
胃癌术后辅助免疫治疗的风险与获益(张小田)
胃癌免疫治疗获益人群选择(王桂华)
双免疫治疗及抗体药物偶联物在晚期胃癌治疗中的应用进展(刘天舒)
食管胃结合部腺癌围手术期综合治疗进展(朱甲明)

(本刊编辑部)