

胆道系统肿瘤的药物治

管 梅, 白春梅

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 白春梅 电话: 010-69158760, E-mail: baichunmei@pumch.cn

【摘要】手术切除是目前胆道系统肿瘤唯一的根治方法, 但早期手术切除后复发率高, 且患者诊断时大多为中晚期, 已失去手术机会, 预后较差。荟萃分析认为, 术后辅助治疗能改善患者预后, BILCAP 研究中卡培他滨辅助化疗虽未在意向治疗患者中达到研究终点, 但在协定治疗患者中显示存在生存获益。吉西他滨联合顺铂 (GC 方案) 仍是晚期一线标准化疗方案, 吉西他滨联合替吉奥 (GS 方案) 和吉西他滨、替吉奥联合顺铂 (GCS 方案) 亦是一线治疗可选择的方案。IDH1、FGFR2 作为肝内胆管癌的两种主要驱动基因已成为靶向治疗的研究热点, 免疫检查点抑制剂单药或联合治疗研究亦逐步开展。本文旨在回顾胆道系统肿瘤的药物治

【关键词】胆道系统肿瘤; 药物治疗; 化疗; 靶向治疗; 免疫治疗

【中图分类号】 R735.8; R-1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)03-0325-09

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20190247

Medical Treatment for Biliary Tract Cancer

GUAN Mei, BAI Chun-mei

Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: BAI Chun-mei Tel: 86-10-69158760, E-mail: baichunmei@pumch.cn

【Abstract】 Curative resection remains the most effective and the only potentially curative therapy for biliary tract cancer (BTC). Most of the patients with BTC present with an advanced (inoperable or metastatic) disease, and the relapse rate is high in those undergoing curative resection. In Meta-analysis, compared with surgery only, there was a significant improvement in overall survival with any adjuvant therapy after surgery. Although the BILCAP study failed to meet its primary endpoint by intention to treat analysis, a survival benefit was seen in a preplanned sensitivity analysis. Gemcitabine combined with cisplatin is still the first-line chemotherapy for patients with advanced disease. Gemcitabine with TS-1, or gemcitabine with cisplatin and TS-1 become an alternative to the first-line chemotherapy. IDH1 mutations and FGFR2 fusions have been positioned as the two main driving alterations in intrahepatic cholangiocarcinoma, and are the hot spots for targeted therapies. Immunotherapy alone or combined with other therapy is still on the way in the treatment of advanced BTC. This review discussed the past, present and exciting future of the medical treatments of cholangiocarcinoma.

【Key words】 biliary tract cancer; medical treatment; chemotherapy; targeted therapy; immunotherapy

Med J PUMCH, 2020,11(3):325-333

胆道系统肿瘤 (biliary tract cancer, BTC) 是由胆道系统上皮细胞引起的恶性肿瘤, 组织学主要为腺癌, 根据起源部位不同分为: 肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门周围胆管癌 (perihilar/hilar cholangiocarcinoma, PCC)、肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC) 和胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC)。BTC 在所有恶性肿瘤中占比不到 1%, 在消化道恶性肿瘤中占 3%, 属于罕见肿瘤^[1]。2015 年美国有 11 000 例新发病例和 3700 例死亡病例^[2]。BTC 的全球发病率存在差异, 发病率最高的是美洲土著以及东南亚国家人群^[3-4]。GBC 女性发病比例高, 而 ECC 更多见于男性^[5]。ICC 发病率呈上升趋势, ECC 呈下降趋势^[6]。手术切除是目前唯一根治性的治疗方法, 但仅 10% 的患者可行根治性切除, 术后 5 年生存率为 8%~40%^[7], 不可切除或术后复发转移的 BTC 预后较差。2010 年 UK ABC-02 研究结果奠定了吉西他滨联合顺铂 (GC 方案) 作为 BTC 一线化疗的重要地位, 也拉开了 BTC 药物治疗的序幕。起源不同部位的 BTC 具有不同的发病机制和预后, 除 EGFR-MAPK-PI3K 通路突变最常见外, ICC 常见 FGFR、IDH 突变, ECC 常见 HER-2、PI3KCA 突变, GBC 常见 TP53、HER-2 突变^[8]。针对驱动基因突变采取相应靶向治疗成为近年来研究的热点, 在治疗上取得了突破, 本文对 BTC 化疗、靶向治疗、免疫治疗等药物治疗进展作一综述。

1 化疗

由于 BTC 起病隐匿, 早期无特异性症状, 诊断时大多为中晚期, 已失去手术机会, 术后易复发转移, 超过 80% 的患者在确诊后 1 年内死亡, 晚期 5 年生存率仅为 2%~5%^[9]。

1.1 新辅助化疗

研究表明, 与无法进行手术切除患者相比, 接受根治性切除的患者生存获益显著^[10-12], 因此通过新辅助化疗提高手术 R0 切除率、将不可手术转化为可手术, 能显著改善 BTC 预后。Chaudhari 等^[13]报告 T3-4N1 的 GBC 患者新辅助化疗的有效率、临床获益率分别为 52.5% 和 70%, 41.2% 的患者手术切除, 生存时间较非手术患者明显提高 (49 个月比 7 个月, $P=0.001$)。Le Roy 等^[14]的单中心回顾性研究中, 74 例初次手术不能切除的 ICC 患者采用新辅助化疗 6 个周期后, 39 例 (53%) 进行了二次切除。对照组为单纯手术患者, 新辅助化疗组患者年龄较轻, 但淋巴

结转移和血管侵犯比例更高。两组中位总生存期 (overall survival, OS) 相仿 (24.1 个月比 25.7 个月, $P=0.391$)。Hakeem 等^[15]荟萃分析了 GBC 新辅助治疗的 8 项研究数据, 其中 6 项为回顾性研究, 2 项为前瞻性研究。474 例患者中, 398 例 (84.0%) 接受了新辅助化疗, 76 例 (16.0%) 接受了新辅助放化疗, 化疗采用 GC 方案, 191 例根治性切除。因仅有 1/3 患者通过新辅助治疗后获得根治性切除, 尚不能常规推荐所有患者进行新辅助化疗或放化疗。Gangopadhyay 等^[16]也得到了相似结果, 该回顾性研究中 121 例局部晚期 GBC 患者采用 GC 新辅助化疗方案, 3 个周期后手术切除率为 48.7% (59/121), R0 切除率为 43.0% (52/121)。关于新辅助化疗和辅助化疗孰优孰劣问题, Yadav 等^[17]收集了 2006 至 2014 年 1450 例 I~III 期胆管癌患者, 比较了新辅助和辅助化疗对患者生存期的影响, 采用 1:3 的比例进行倾向性配对, 将新辅助组 278 例与辅助组 700 例进行一一配对后, 新辅助组的中位 OS 更长 (40.3 个月比 32.8 个月, $P=0.01$), 新辅助组 1 年和 5 年总生存率分别为 85.8% 和 42.5%, 而辅助组为 84.6% 和 31.7%。

关于哪种方案更适合新辅助治疗, KHBO1401 研究对比了吉西他滨、替吉奥联合顺铂 (GCS 方案) 与 GC 方案, 并在 2019 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 作了报告。根据化疗 100 d 后肿瘤缓解情况, 该研究将患者分为 4 种类型: A 类, 肿瘤缩小超过 30%; B 类, 肿瘤缩小 30% 及以下; C 类, 肿瘤增大 0~20%; D 类, 肿瘤增大超过 20%。GCS 组与 GC 组相比, A 类和 B 类更多 (67% 比 36%, $P<0.0001$)。A 类 GCS 组达到最大肿瘤缩小需要 (165±76) d, 而 GC 组需要 (225±190) d。因此三药化疗起效快, 病情缓解更明显, 可能是更好的新辅助化疗方案。

目前新辅助治疗已取得一定疗效, 但多为小样本回顾性研究, 化疗方案并不一致, 尚需大样本随机对照研究以证实新辅助化疗的有效性。

1.2 术后辅助化疗

由于 BTC 根治性手术后局部复发及远处转移居高不下, 故有必要进行术后辅助治疗。2002 年发表的日本一项 3 期随机临床研究^[18], 对比了丝裂霉素联合 5-氟尿嘧啶的术后辅助化疗疗效, 结果显示 GBC 辅助化疗组的 5 年生存率 (26% 比 14.4%, $P=0.0367$) 和无病生存率 (20.3% 比 11.6%, $P=0.0210$) 均高于单纯手术组, 但胆管癌组却无明显差异。一项系统回顾和荟萃分析研究^[19]纳入从 1960

至2010年的20项研究共6712例BTC患者,总体辅助治疗相比单纯手术,患者总生存率改善不显著($OR=0.74$, $P=0.06$),亚组分析发现术后辅助化疗($OR=0.39$, $P<0.01$)、辅助放疗($OR=0.61$, $P=0.049$)获益,单纯辅助放疗不获益($OR=0.98$, $P=0.9$)。切缘阳性($OR=0.49$, $P=0.004$)和淋巴结阳性($OR=0.36$, $P=0.002$)的患者从辅助治疗中获益最多,即该研究支持BTC患者术后辅助化疗。2019年一项更大规模的荟萃分析,纳入35项临床研究共42 917例患者,结果显示与单纯手术治疗相比,术后辅助化疗或放疗均可显著提高患者的总生存率($HR=0.74$, $P<0.001$),此研究在提示BTC患者术后辅助化疗可获益的同时,建议开展前瞻性研究以确定辅助化疗的最佳方案和时机^[20]。2017年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)报告的英国3期BILCAP研究^[21]比较了BTC根治性术后卡培他滨辅助化疗和单纯手术疗效,采用卡培他滨 $1250\text{ mg/m}^2\times 2\text{次/d}$,连续口服14 d休息7d,重复8个周期,与单纯手术组相比,虽然在倾向性治疗的患者(447例)中,卡培他滨组的OS无显著性差异,但在协定治疗的患者(430例)中,卡培他滨辅助化疗组的OS显著延长(53个月比36个月, $HR=0.75$, $P=0.028$),化疗组无复发生存期为25.9个月,单纯手术组为17.4个月($HR=0.70$, $P=0.0093$)。亚组分析显示,辅助化疗可提高R0切除患者生存率($HR=0.73$),R1切除患者获益较低($HR=0.90$),男性($HR=0.70$)、肿瘤分化差($HR=0.60$)的患者获益更多。因此,卡培他滨可能会成为BTC辅助化疗的标准方案。2019年发表的法国PRODIGE 12-ACCORD 18研究^[22]是一项随机对照3期临床研究,纳入196例R0或R1切除术后的BTC患者,其中1/3患者有淋巴结转移,13%患者R1切除,随机分为吉西他滨联合奥沙利铂(GEMOX方案)化疗组和单纯手术组。中位随访46个月,两组无复发生存期无明显差异(30.4个月比18.5个月, $HR=0.88$, $P=0.48$),OS也无明显差异(75.8个月比50.8个月, $HR=1.08$, $P=0.74$),因此不推荐GEMOX方案。日本BCAT研究^[23]纳入225例ECC和PCC患者,对比术后辅助吉西他滨化疗组和单纯手术组疗效,OS无显著差异(62.3个月比63.8个月, $HR=1.01$, $P=0.964$),无复发生存期亦无显著差别(36.0个月比39.9个月, $HR=0.93$, $P=0.693$),淋巴结阳性和切缘阳性的亚组分析亦未发现显著差异,故不推荐吉西他滨辅助化疗。SWOG0809研究^[24]是

术后辅助同步放化疗的2期临床研究,纳入126例pT2-4或N+或R1切除的高危ECC和GBC患者,采用吉西他滨联合卡培他滨化疗后卡培他滨同步放疗,吉西他滨($1000\text{ mg/m}^2\times 1\text{次/d}$, d1和d8)+卡培他滨($750\text{ mg/m}^2\times 2\text{次/d}$, d1~d14)每隔3周一个疗程,随后卡培他滨($665\text{ mg/m}^2\times 2\text{次/d}$)同步放疗(淋巴结引流区45 Gy,瘤区54~59.4 Gy),患者耐受良好,2年生存率(65%)超过预期(45%)。

荟萃分析显示,BTC术后以卡培他滨为代表的辅助化疗表现出不错的疗效,但选择单药还是联合化疗方案仍需进一步前瞻性随机对照研究加以验证。日本正在开展替吉奥对比观察的3期JCOG1202临床研究^[25],德国也正开展GC方案术后辅助化疗的3期ACTICCA-1临床研究^[26],结果令人期待。

1.3 晚期化疗

1.3.1 晚期一线化疗

晚期BTC的标准一线化疗仍以GC方案为代表,但吉西他滨联合哪种化疗药物才是最佳方案仍然未知。具有代表性的研究有如下4项:第1项是ABC-02研究^[27],这项3期临床研究中,410例患者被随机分配至GC组和吉西他滨单药组,联合组比单药组中位OS更长(11.7个月比8.1个月, $P<0.001$),中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)亦更长(8个月比5个月, $P<0.001$),疾病控制率(disease control rate, DCR)更好(81.4%比71.8%, $P=0.049$)。第2项是亚洲随机3期临床非劣效研究^[28],比较GC与吉西他滨联合替吉奥(GS方案)的疗效,入组354例患者,GC与GS的中位OS分别为13.4个月和15.1个月($HR=0.95$, $P=0.046$),达到了非劣效结果;与GC相比,GS的胃肠毒性少、不需要水化,故GS成为亚洲晚期BTC一线化疗方案之一。第3项是2018年ESMO报告的KHBO1401研究,这项3期临床研究旨在证实GCS在治疗不可切除或复发BTC患者生存方面优于GC,共纳入246例患者。GCS组的中位OS和1年总生存率分别为13.5个月和59.4%,GC组为12.6个月和53.7%($HR=0.79$, $P=0.046$)。GCS组PFS更长(7.4个月比5.5个月, $HR=0.75$, $P=0.0015$),客观缓解率(objective response rate, ORR)更高(41.5%比15.0%, $P<0.001$)。除与替吉奥相关的不良事件外,其他不良事件在两组间无显著差异。这是三药联合方案在BTC一线治疗3期临床研究中首次取得阳性结果。第4项为2期临床研究^[29],白蛋白紫杉醇联合吉西他滨方案一线治疗BTC,74例患者进行6个周期化疗,随

诊 10.2 个月, 缓解率为 30%, DCR 为 66%, 6 个月无进展生存率为 61%, 中位 PFS 为 7.7 个月, 中位 OS 为 12.4 个月。其他 2 期临床研究还包括奥沙利铂、伊立替康联合替吉奥 (OIS) 方案^[30]、肝动脉灌注奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗 PCC^[31] 等。目前 BTC 一线化疗仍然推荐 GC 方案, GS 和 GCS 为可选的方案。

1.3.2 晚期二线化疗

相比晚期一线化疗众多的临床研究, 二线化疗 3 期大样本临床研究仍较少。ABC-06 临床研究在 2019 年 ASCO 公布了最新数据, 对比积极的症状控制 (active symptom control, ASC) 与 ASC 联合奥沙利铂/5-氟尿嘧啶 (ASC+mFOLFOX) 二线治疗既往 GC 化疗进展的晚期 BTC, 此项 3 期临床研究入组 162 例患者 (每组 81 例), 结果显示 ASC+mFOLFOX 组中位 OS 获益 (6.2 个月比 5.3 个月, $HR=0.69$, $P=0.031$); 亚组分析显示, 铂类耐药/难治、白蛋白水平低、远处转移等预后较差的亚组从 ASC+mFOLFOX 的治疗中获益最大, 患者中位 PFS 达 4 个月, 这是首项前瞻性 3 期临床研究证实晚期 BTC 患者可从二线化疗中获益。2018 年浙江大学第一附属医院报告了一项 2 期随机对照研究^[32], 入组 60 例 GC 方案进展后的 BTC 患者, 对比伊立替康单药与伊立替康联合卡培他滨二线化疗疗效, 联合组对比单药组中位 PFS (3.7 个月比 2.4 个月, $P=0.036$) 和 9 个月生存率均更优 (60.9% 比 32.0%, $P=0.045$), 但两组间中位 OS 无显著差异。Schweitzer 等^[33]总结了 2000 至 2015 年 315 例 BTC 患者, 一线化疗后 144 例患者接受了二线化疗, 3 个月有效率和 DCR 分别为 9.7% 和 33.6%。全组患者的中位 OS 为 9.34 个月, 接受二线化疗患者的中位 OS 为 16.67 个月。癌胚抗原水平 $>3 \mu\text{g/L}$ 、胆碱酯酶水平 $<5 \text{ ku/L}$ 和白细胞增多为预后不良因素。一线化疗进展的 BTC 患者, 尤其是年轻、生存质量好的患者在二线化疗中明显获益。

2 靶向治疗

目前, 与 BTC 相关的基因改变及晚期 BTC 靶向药物治疗的研究越来越受到关注, 近期一项纳入 153 例 BTC 患者 (包括 70 例 ICC、57 例 ECC 和 26 例 GBC) 的研究^[34]显示, 采用二代测序和免疫组化技术进行 56 个基因突变检测, 77% 的患者至少有一个突变基因, 最常见的基因突变为 KRAS (28%)、TP53 (18%)、ARID1A (12%)、IDH1/2 (9%)、PBRM1

(9%)、BAP1 (7%) 和 PIK3CA (7%)。IDH1/2 ($P=0.0005$) 和 BAP1 ($P=0.0097$) 突变在 ICC 中更常见, 而 KRAS ($P=0.0019$) 和 TP53 ($P=0.0019$) 突变在 ECC 和 GBC 中更常见。多变量分析发现, 肿瘤分期和 TP53 突变是生存的独立预测因素, BRAF 突变与 RAS 突变往往相互排斥出现, KRAS 野生型的 BTC 患者中, 上述基因改变与 BTC 发生相关。IDH 突变和 FGFR2 融合正在成为靶向治疗的热点。

2.1 EGFR/HER-2

作用于 EGFR 的靶向药物包括西妥昔单抗克隆抗体、帕尼单抗克隆抗体以及吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等小分子酪氨酸激酶抑制剂; 作用于 HER-2 的靶向药物包括曲妥珠单抗克隆抗体、varlitinib、拉帕替尼等。EGFR 和 HER-2 均是 ErbB 家族成员。ErbB 通路是 GBC 标本中基因突变最广泛的通路, 发生率约为 36.8%, 其突变提示患者预后较差^[35], 通过抑制 EGFR 或 HER-2 基因的过表达, 可降低细胞增殖活性, 延长 BTC 患者的生存。一项多中心、开放标签、随机 3 期研究采用 GEMOX 联合或不联合厄洛替尼一线治疗晚期 BTC^[36], 化疗组 133 例, 化疗加厄洛替尼联合组 135 例, 联合组的客观反应患者更多 (40 例比 21 例, $P=0.005$), 但两组中位 OS 和 PFS 并无显著差异。II 期随机 BINGO 研究^[37]对 KRAS 野生型的 BTC 患者采取 GEMOX±西妥昔单抗克隆抗体治疗, 两组中位 OS 和 PFS 亦无显著差异。一项 2 期单臂 ACTIC 研究^[38]采用 GC 方案+帕尼单抗克隆抗体治疗 KRAS 野生型 BTC 患者, 46% 完全缓解或部分缓解, 中位 PFS 为 8 个月, 中位 OS 为 11.9 个月。但随机 II 期 Vecti-BIL 研究^[39]将 KRAS 野生型的 BTC 患者随机分为 GEMOX 组和 GEMOX 联合帕尼单抗克隆抗体组, 两组中位 OS 和 PFS 均无统计学差异。另一项研究显示, 阿法替尼在晚期 BTC 中亦无临床获益^[40]。众多抗 EGFR 药物的研究结果令人失望, 均未证实化疗中添加抗 EGFR 药物可增强疗效。

HER-2 扩增是乳腺癌和胃癌的治疗靶点, 在 BTC 中 HER-2 扩增患者的比例约为 5%~15%。作用于 HER-2 靶点的拉帕替尼用于治疗 GBC 的 2 期研究^[41]原计划入组 25 例患者, 由于入组 9 例患者后判断可能无效而提前终止了研究。varlitinib 是 EGFR、HER-2 和 HER-4 的可逆性酪氨酸激酶抑制剂, 在 BTC 动物模型中显示出有效性。2019 年 ASCO-胃肠道肿瘤研讨会 (gastrointestinal, GI) 汇报了 varlitinib 联合 GC 治疗方案治疗晚期 BTC 的初步结果, 19 例使用 varlitinib 超过一个月的患者中, 7 例出现部分缓解, 10 例病情稳

定(均>12周), ORR为37%, DCR为89%。200 mg组的中位PFS为248 d, 最常见的3级不良事件是中性粒细胞减少(48%)、血小板减少(33%)和贫血(19%)。一项回顾性研究曾报告14例BTC患者使用HER-2单克隆抗体类药物, 推测对HER-2扩增的晚期GBC可能有一定疗效^[42]。

2.2 VEGF受体

VEGF是目前已知作用最强的促血管生长因子, 能够刺激血管内皮增生参与新生血管、淋巴管的形成, 与肿瘤生长、侵袭及转移密切相关^[43]。作用于VEGF受体的靶向治疗药物可阻断肿瘤新生血管生成, 抑制肿瘤转移, 包括贝伐珠单抗抗体、ramucirumab、cediranib、vandetanib、帕唑帕尼等小分子酪氨酸激酶抑制剂以及索拉非尼、舒尼替尼等多靶点药物。一项2期临床研究^[44]将贝伐珠单抗抗体加入吉西他滨联合卡培他滨化疗方案, 但患者OS并未改善。贝伐珠单抗抗体与卡培他滨+伊立替康+吉西他滨联合方案二线治疗BTC研究^[45]的中位PFS为3.6个月, 中位OS为6.4个月, ORR为6%, 临床获益很小。2018年的ASCO会议报告了ramucirumab治疗晚期和经治后的BTC, 中位PFS为2.73个月, 中位OS为6.31个月, 13%的患者中位PFS超过24周。与毒性更强的化疗方案相比, ramucirumab安全性具有一定优势, 但需大样本研究以证实其疗效。一项随机2期ABC-03试验^[46]对比了GC与GC+cediranib的疗效, 结果显示加入cediranib并未改善患者中位PFS, 且高血压、腹泻和骨髓毒性比例更高。其他抗血管生成抑制剂, 包括索拉非尼、舒尼替尼和vandetanib均未获得阳性结果^[47-50]。

2.3 MEK1/2

作用于MEK1/2的靶向治疗药物包括曲美替尼、selumetinib、binimetinib等。口服MEK抑制剂selumetinib可作用于RAS/RAF/MEK/ERK信号通路。2018年ASCO报告了两项2期试验, 一项对比了selumetinib联合GC与GC的疗效, 共纳入57例患者(ICC 22例、ECC 16例、GBC 19例), 两组肿瘤大小变化无显著性差异。另一项评估了曲美替尼联合以吉西他滨化疗为基础的晚期难治性BTC, 第12周疾病无进展率为10%, 中位PFS为10.6周。第三项研究是在2019年ASCO-GI报告的帕唑帕尼和曲美替尼联合治疗晚期胆管癌的单臂试验, 口服帕唑帕尼800 mg/d和曲美替尼2 mg/d, 中位PFS为3.6个月, 中位OS为6.4个月, ORR为5%, DCR为75%; 不良反应可接受, 但PFS未达到预设的研究终点。

在晚期BTC患者采用binimetinib联合吉西他滨Ib期临床试验中^[51], 28例患者纳入研究, 1例完全缓解、1例部分缓解、12例患者疾病稳定。

2.4 IDH1/2

作用于IDH1/2的靶向治疗药物包括ivosidenib、达沙替尼、BAY1436032。IDH突变在胆管癌的发生率为20%, 也是预后不良的指标^[52], 针对IDH1/2突变的多项研究正在进行中。2019年ESMO报告了ClarIDHy研究结果, 这是一项全球随机3期双盲研究, 口服ivosidenib 500 mg/d对比安慰剂治疗吉西他滨或氟尿嘧啶治疗失败后且有IDH1突变的185例ICC患者, 以2:1比例随机分组, 试验组PFS显著改善(2.7个月比1.4个月, $HR=0.37$, $P<0.001$), 无进展生存率6个月为32%, 12个月为22%, DCR为53%, 当采用RPSFT法(假设安慰剂患者进展后从未交叉到ivosidenib)调整后, OS显著优于安慰剂组($HR=0.46$, $P<0.001$), 此为首个BTC靶向治疗取得阳性结果的3期临床研究。研究表明, 在对17例ICC患者进行的高通量药物筛选试验中, 达沙替尼在含有IDH1/2突变的肿瘤中具有活性^[53], 此外, 其在IDH突变的晚期ICC患者中的2期试验正在进行中(clinical trial information: NCT02428855)。第3种IDH1突变靶向药BAY1436032目前正在开展1期试验, 入组IDH1突变的实体肿瘤患者, 包括胆管癌队列(NCT02746081)。

2.5 FGFR

FGFR2融合/易位也是胆管癌治疗的有效靶点。在西方, ICC的FGFR融合/易位发生率为13%~17%, infigratinib(BGJ398)是一种口服的、选择性的泛FGFR激酶抑制剂, 对FGFR改变的肿瘤显示出一定临床活性。infigratinib治疗有FGFR2改变的晚期ICC2期临床研究^[54]结果显示, ORR为14.8%, DCR为75.4%, 其中FGFR2融合患者疗效更高(ORR为18.8%, DCR为83.3%)。不良事件包括高磷血症(72.1%)、疲劳(36.1%)、口腔炎(29.5%)和脱发(26.2%)。因此infigratinib对FGFR2融合的难治性胆管癌具有显著临床活性。derazantinib(ARQ 087)也是泛FGFR抑制剂, 治疗BTC的ORR为20.7%, DCR为82.7%, 中位PFS为5.7月^[55]。另一种针对FGFR的药物TAS-120在2期临床研究中纳入28例有FGFR基因融合的难治性ICC患者, ORR为25%, DCR为78.6%^[56]。pemigatinib是一种选择性FGFR1、FGFR2和FGFR3抑制剂, 2019年ESMO汇报了FIGHT-202的2期研究结果, 采用pemigatinib治疗

146例经治的局部晚期或转移性胆管癌患者,107例有FGFR2融合或重排的患者ORR为35.5%,中位PFS为6.9个月,其他类型FGFR2改变的患者治疗无效。2019年ASCO报告了在亚洲人群的开放标签、多中心2a期临床研究,12例携带FGFR改变的晚期胆管癌患者中,6例部分缓解,4例疾病稳定,ORR为50.0%,DCR为83.3%,中位PFS为5.59个月;10例FGFR2基因融合的患者有效率更高(ORR为60.0%,DCR为100%,中位PFS为12.35个月)。目前pemigatinib对比GC一线治疗FGFR2重排的胆管癌患者的3期试验正在进行中(NCT03656536)。其他FGFR抑制剂,如ARQ-087(NCT01752920)、derazantinib(NCT03230318)也在进行1期和2期临床试验^[57]。

2.6 BRAFV600E

2019 ASCO-GI会议报告了ROAR篮子试验中一组队列(35例)为BRAF V600E突变的BTC患者,使用BRAF抑制剂达沙非尼联合MEK抑制剂曲美替尼治疗后,其疗效可与一线GC相媲美,研究者评估的ORR为42%,中位PFS为9.2个月,中位OS为11.7个月,因此BRAFV600E突变的BTC患者推荐达沙非尼联合曲美替尼的靶向治疗。

2.7 DNA损伤修复突变

大约25%的BTC患者中存在DNA损伤修复(DNA damage repair, DDR)突变,DDR突变导致的DNA修复功能不良,与肿瘤发生及发展密切相关。DDR突变后的肿瘤具有更高的肿瘤突变负荷,高肿瘤突变负荷是免疫治疗的优势人群。最常见的DDR突变包括:BRCA1/2、BAP1、PALB2、ATM、dMMR等,DDR突变提示BTC对含铂(顺铂、奥沙利铂)方案的化疗疗效好^[57]。BRCA1/2的突变率为1%~7%,其中GBC的BRCA2突变率更常见。BRCA1/2突变的BTC患者采用PARP抑制剂治疗后PFS获得延长^[58-59],另外ARID1A突变也可能是PARP抑制剂的有效预测因子^[60]。dMMR突变患者对免疫检查点抑制剂治疗的疗效非常显著,2017年美国食品药品监督管理局批准PD-1单克隆抗体可瑞达用于存在dMMR突变的患者。

3 免疫治疗

由于BTC与慢性炎症有关,可能是免疫治疗的潜在有效人群,高突变负荷和高表达CTLA-4及PD-L1的BTC预后最差^[61]。DNA错配修复缺失(dMMR)/微

卫星不稳定性高(microsatellite instability-high, MSI-H)的患者为免疫治疗的优势人群,MSI-H在BTC的发生率为3%,Le等^[62]报道4例MSI-H的胆管癌患者,PD-1单克隆抗体治疗后1例完全缓解、3例部分缓解。美国国立综合癌症网络指南推荐MSI-H的BTC患者使用PD-1单克隆抗体。2019年ESMO报告的KEYNOTE028-多队列Ib期研究中,采用pembrolizumab(PD-1单克隆抗体)治疗一线治疗后进展的PD-L1阳性的晚期BTC,42%(37/89)的患者PD-L1表达为阳性($\geq 1\%$),23例进行疗效评价的患者中4例部分缓解,ORR为17%(4/23),4例疾病稳定,显示出胆管癌免疫疗法的有效率与其他实体肿瘤类似,接近平均值,具有较好的耐受性。2019年ASCO报告了KEYNOTE-158研究,此为评价pembrolizumab对晚期胆管癌抗肿瘤活性和安全性的2期研究,共纳入104例患者,6例部分缓解,ORR为5.8%,中位PFS为2个月、中位OS为9.1个月,无论PD-L1联合阳性评分高低,pembrolizumab在晚期BTC患者中均显示出一定的抗肿瘤活性且毒性可控。JVDF研究是ramucirumab联合pembrolizumab在经治的晚期BTC患者中安全性和有效性的1期临床研究^[63],结果显示联合用药与治疗相关的3~4级不良事件(高血压和中性粒细胞减少症)很少发生,但疗效有限,ORR仅为4%,中位PFS为1.6个月,中位OS为6.4个月。仑伐替尼联合PD-1单克隆抗体(pembrolizumab或nivolumab)的单中心2期研究入组14例ICC患者,发现TBM-H患者有效率更高^[64]。5-氟尿嘧啶和奥沙利铂(FOLFOX-6方案)化疗联合pembrolizumab在BTC患者中的一期研究正在进行中(NCT02268825)。

2019年ASCO报告了nivolumab治疗晚期难治性BTC患者的2期研究,晚期至少经过一线但不超过三线的系统治疗后采用nivolumab治疗,45例患者的ORR为22%、DCR为60%,中位PFS为3.98个月,中位OS为14.22个月,10例有效的患者均为微卫星稳定型患者,PD-L1阳性者中位PFS更长(10.5个月),最常见的治疗相关不良事件是碱性磷酸酶升高(24.5%),常见的3~4级不良反应是低钠血症(3例)和碱性磷酸酶升高(2例)。在nivolumab单药或联合GC治疗不可切除或复发胆管癌的1期研究^[65]中,单药组和联合组分别入组30例患者,联合组ORR(36.7%比3.3%)和中位OS(15.4个月比5.2个月)均优于单药组;亚组分析显示,单药组PD-L1 $\geq 1\%$ 患者的中位OS优于PD-L1 $< 1\%$ 患者,而联合组

PD-L1 表达与 OS 关系不明, 两组的安全性均可控。一项 nivolumab 联合 entinostat (一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂) 的 1 期试验正在进行中, 旨在探索对晚期 BTC 的抗肿瘤活性 (NCT03250273)。

4 小结与展望

BTC 的治疗具有很大挑战性, 根治性手术仍是唯一可能治愈的方法, 以卡培他滨为代表的辅助化疗初步证明能够改善术后患者的生存, GC 方案仍是标准的一线治疗方案, 也可选择 GS 或 GCS 方案。二线治疗可推荐 mFOLFOX 方案, 但是随着对肿瘤发生过程及其分子机制认识的不断加深, 以 IDH1 突变、FGFR2 融合为代表的靶向治疗取得显著进展, 因此鼓励更多晚期 BTC 患者进行肿瘤分子病理检测, 参加新药临床研究。目前仅 dMMR 作为预测免疫治疗的生物标志物远远不够, 期待未来能够识别出更多可靠的生物标志物, 为患者提供最佳的治疗方案。

志谢: 感谢礼来苏州制药有限公司医学部刘漪澜在论文撰写中给予的帮助!

参 考 文 献

- [1] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013 [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1: 505-527.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 5-29.
- [3] Andia ME, Hsing AW, Andreotti G, et al. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: a population-based ecologic study [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123: 1411-1416.
- [4] Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118: 1591-1602.
- [5] Marcano-Bonilla L, Mohamed EA, Mounajjed T, et al. Biliary tract cancers: epidemiology, molecular pathogenesis and genetic risk associations [J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5: 61.
- [6] Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies [J]. *BMC Cancer*, 2002, 2: 10.
- [7] Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2004, 24: 189-199.
- [8] Sohal DP, Shrotriya S, Abazeed M, et al. Molecular characteristics of biliary tract cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 107: 111-118.
- [9] Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and

therapeutic options [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 12211-12217.

- [10] Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20: 318-324.
- [11] Agrawal S, Mohan L, Mourya C, et al. Radiological Downstaging with Neoadjuvant Therapy in Unresectable Gall Bladder Cancer Cases [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17: 2137-2140.
- [12] Selvakumar VP, Zaidi S, Pande P, et al. Resection after neoadjuvant chemotherapy in advanced carcinoma of the gallbladder: a retrospective study [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2015, 6: 16-19.
- [13] Chaudhari VA, Ostwal V, Patkar S, et al. Outcome of neoadjuvant chemotherapy in "locally advanced/borderline resectable" gallbladder cancer: the need to define indications [J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20: 841-847.
- [14] Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Br J Surg*, 2018, 105: 839-847.
- [15] Hakeem AR, Papoulas M, Menon KV. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer—A systematic review [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45: 83-91.
- [16] Gangopadhyay A, Nath P, Biswas J. Reduced Dose Intensity of Chemotherapy may not Lead to Inferior Palliation in Locally Advanced Carcinoma of the Gall Bladder: An Experience from a Regional Cancer Centre in Eastern India [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46: 297-300.
- [17] Yadav S, Xie H, Bin-Riaz I, et al. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma: A propensity score matched analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45: 1432-1438.
- [18] Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 95: 1685-1695.
- [19] Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1934-1940.
- [20] Rangarajan K, Simmons G, Manas D, et al. Systemic adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma surgery: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46: 684-693.
- [21] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BIL-

- CAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 663-673.
- [22] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 658-667.
 - [23] Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer [J]. *Br J Surg*, 2018, 105: 192-202.
 - [24] Cho M, Wang-Gillam A, Myerson R, et al. A phase II study of adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by concurrent chemoradiation in resected pancreaticobiliary carcinoma [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17: 587-593.
 - [25] Nakachi K, Konishi M, Ikeda M, et al. A randomized Phase III trial of adjuvant S-1 therapy vs. observation alone in resected biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1202, ASCOT) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48: 392-405.
 - [26] Stein A, Arnold D, Bridgewater J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) — a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 564.
 - [27] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1273-1281.
 - [28] Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: The FUGA-BT (JCOG1113) Randomized Phase III Clinical Trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: 1950-1958.
 - [29] Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 1707-1712.
 - [30] Yoo C, Han B, Kim HS, et al. Multicenter Phase II Study of Oxaliplatin, Irinotecan, and S-1 as First-line Treatment for Patients with Recurrent or Metastatic Biliary Tract Cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50: 1324-1330.
 - [31] Wang X, Hu J, Cao G, et al. Phase II Study of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Oxaliplatin and 5-Fluorouracil for Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma [J]. *Radiology*, 2017, 283: 580-589.
 - [32] Zheng Y, Tu X, Zhao P, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin [J]. *Br J Cancer*, 2018, 119: 291-295.
 - [33] Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel AM, et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors [J]. *Liver Int*, 2019, 39: 914-923.
 - [34] Simbolo M, Fassan M, Ruzzenente A, et al. Multigene mutational profiling of cholangiocarcinomas identifies actionable molecular subgroups [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 2839-2852.
 - [35] 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: 872-876.
 - [36] Lee J, Park SH, Chang HM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 181-188.
 - [37] Malka D, Cervera P, Foulon S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 819-828.
 - [38] Ferraro D, Goldstein D, O'Connell RL, et al. TACTIC: a multicentre, open-label, single-arm phase II trial of panitumumab, cisplatin, and gemcitabine in biliary tract cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78: 361-367.
 - [39] Leone F, Marino D, Cereda S, et al. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study) [J]. *Cancer*, 2016, 122: 574-581.
 - [40] Kwak EL, Shapiro GI, Cohen SM, et al. Phase 2 trial of afatinib, an ErbB family blocker, in solid tumors genetically screened for target activation [J]. *Cancer*, 2013, 119: 3043-3051.
 - [41] Peck J, Wei L, Zalupski M, et al. HER2/neu may not be an interesting target in biliary cancers: results of an early phase II study with lapatinib [J]. *Oncology*, 2012, 82: 175-179.
 - [42] Javle M, Churi C, Kang HC, et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 58.
 - [43] Giatromanolaki A, Sivridis E, Simopoulos C, et al. Hypoxia inducible factors 1alpha and 2alpha are associated with VEGF expression and angiogenesis in gallbladder carcinomas [J]. *J Surg Oncol*, 2006, 94: 242-247.
 - [44] Iyer RV, Pokuri VK, Groman A, et al. A Multicenter Phase II Study of Gemcitabine, Capecitabine, and Bevacizumab for Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer

- [J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41: 649-655.
- [45] Larsen FO, Markussen A, Diness LV, et al. Efficacy and Safety of Capecitabine, Irinotecan, Gemcitabine, and Bevacizumab as Second-Line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: A Phase II Study [J]. *Oncology*, 2018, 94: 19-24.
- [46] Valle JW, Wasan H, Lopes A, et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 967-978.
- [47] Krege S, Rexer H, vom Dorp F, et al. Prospective randomized double-blind multicentre phase II study comparing gemcitabine and cisplatin plus sorafenib chemotherapy with gemcitabine and cisplatin plus placebo in locally advanced and/or metastasized urothelial cancer: SUSE (AUO-AB 31/05) [J]. *BJU Int*, 2014, 113: 429-436.
- [48] Lee JK, Capanu M, O'Reilly EM, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin plus sorafenib in patients with advanced biliary adenocarcinomas [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109: 915-919.
- [49] Yi JH, Thongprasert S, Lee J, et al. A phase II study of sunitinib as a second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: a multicentre, multinational study [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 196-201.
- [50] Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, et al. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26: 542-547.
- [51] Finn RS, Ahn DH, Javle MM, et al. Phase 1b investigation of the MEK inhibitor binimetinib in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36: 1037-1043.
- [52] 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: 751-765.
- [53] Saha SK, Gordan JD, Kleinstiver BP, et al. Isocitrate Dehydrogenase Mutations Confer Dasatinib Hypersensitivity and SRC Dependence in Intrahepatic Cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6: 727-739.
- [54] Javle M, Lowery M, Shroff RT, et al. Phase II Study of BGI398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 276-282.
- [55] Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles [J]. *Cell Rep*, 2017, 18: 2780-2794.
- [56] Meric-Bernstam F, Arkenau H, Tran B, et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in cholangiocarcinoma patients with FGFR pathway alterations who were previously treated with chemotherapy and other FGFR inhibitors [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: ix46-ix66.
- [57] Chae H, Kim D, Yoo C, et al. Therapeutic relevance of targeted sequencing in management of patients with advanced biliary tract cancer: DNA damage repair gene mutations as a predictive biomarker [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 120: 31-39.
- [58] Golan T, Raites-Gurevich M, Kelley RK, et al. Overall Survival and Clinical Characteristics of BRCA-Associated Cholangiocarcinoma: A Multicenter Retrospective Study [J]. *Oncologist*, 2017, 22: 804-810.
- [59] Xie Y, Jiang Y, Yang XB, et al. Response of BRCA1-mutated gallbladder cancer to olaparib: A case report [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 10254-10259.
- [60] Shen J, Peng Y, Wei L, et al. ARID1A Deficiency Impairs the DNA Damage Checkpoint and Sensitizes Cells to PARP Inhibitors [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5: 752-767.
- [61] Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer [J]. *Nat Genet*, 2015, 47: 1003-1010.
- [62] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017, 357: 409-413.
- [63] Arkenau HT, Martin-Liberal J, Calvo E, et al. Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer: Nonrandomized, Open-Label, Phase I Trial (JVDF) [J]. *Oncologist*, 2018, 23: 1407-e136.
- [64] Lin J, Shi W, Zhao S, et al. Lenvatinib plus checkpoint inhibitors in patients (pts) with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC): Preliminary data and correlation with next-generation sequencing [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: Abstract 500.
- [65] Ueno M, Ikeda M, Morizane C, et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4: 611-621.

(收稿日期: 2019-11-08)