

· 述评 ·

DOI: 10.12449/JCH251201

## 胆道恶性肿瘤的治疗现状与未来展望

王敬晗<sup>1</sup>, 马文聪<sup>1</sup>, 章程<sup>1</sup>, 姜小清<sup>2</sup>

1 同济大学附属东方医院肝胆胰外科, 同济大学医学院肝胆胰外科研究所, 上海 200120

2 海军军医大学第三附属医院(东方肝胆外科医院)胆道一科, 上海 200438

通信作者: 姜小清, jxq1225@vip.sina.cn (ORCID: 0000-0003-2102-4039)

**摘要:** 胆道恶性肿瘤是一类具有高度侵袭性和异质性的肿瘤, 发病率呈逐年上升趋势。近年来, 随着靶向治疗和免疫治疗的突破性进展, 以及基因检测技术的广泛应用, 胆道恶性肿瘤的治疗已从传统的手术、局部治疗, 过渡到多种治疗方式联合治疗的阶段, 为不同分期患者提供更加合理有效的治疗方案。本文旨在通过回顾目前胆道恶性肿瘤治疗的循证学证据, 分析治疗的现状, 并探讨胆道恶性肿瘤治疗未来发展方向。

**关键词:** 胆道肿瘤; 分子靶向治疗; 免疫疗法

**基金项目:** 上海市浦东新区卫健委重点学科建设项目(PWZxk2022-02); 上海市浦东新区卫健委卫生计生青年科技项目(PW2022B-07); 国家自然科学基金面上项目(82472875)

### The treatment of biliary tract cancer: Current status and future prospects

WANG Jinghan<sup>1</sup>, MA Wencong<sup>1</sup>, ZHANG Cheng<sup>1</sup>, JIANG Xiaoqing<sup>2</sup>

1. Institute of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China; 2. First Department of Biliary Tract Surgery, The Third Hospital of Navy Medical University (Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital), Shanghai 200438, China

Corresponding author: JIANG Xiaoqing, jxq1225@vip.sina.cn (ORCID: 0000-0003-2102-4039)

**Abstract:** Biliary tract cancer (BTC) is a type of tumor with high invasiveness and heterogeneity, and its incidence rate is increasing year by year. In recent years, with the breakthroughs in targeted therapy and immunotherapy, as well as the wide application of genetic testing techniques, the treatment of BTC has evolved from traditional surgery and local treatment to a stage of the combination of multiple treatment methods, providing more reasonable and effective treatment regimens for patients at different stages. This article reviews the current evidence-based medical data in the treatment of BTC, analyzes the current status of treatment, and discusses the future development directions of BTC treatment.

**Key words:** Biliary Tract Neoplasms; Molecular Targeted Therapy; Immunotherapy

**Research funding:** Key Discipline Construction Project of Shanghai Pudong New Area Health Commission (PWZxk2022-02); The Youth Science and Technology Project of Shanghai Pudong New Area Health Commission (PW2022B-07); General Project of National Natural Science Foundation of China (82472875)

胆道恶性肿瘤(biliary tract cancer, BTC)是一类具有高度异质性和侵袭性的肿瘤, 根据其发生的解剖部位不同, 可分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌、胆囊癌、远端胆管癌和壶腹癌<sup>[1]</sup>。BTC 约占所有消化道恶性肿瘤的

3%, 是继肝细胞癌之后最常见的肝胆系统恶性肿瘤, 其发病率仍呈逐年升高趋势<sup>[2-3]</sup>。我国是 BTC 高发国家之一<sup>[3-5]</sup>。目前 BTC 发病机制及病因尚不明确。但已有研究显示寄生虫感染、胆石症是 BTC 发病的高危因素<sup>[6-8]</sup>。

除上述危险因素外,原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、肝炎相关肝硬化,先天性畸形如胆总管囊肿和多发性胆道乳头状瘤病也与BTC的发病风险增加有关<sup>[6,8-9]</sup>。

BTC预后差,5年总生存率为21.1%~23.2%,远处转移患者5年总生存率为2.5%~2.8%<sup>[3]</sup>。手术仍是最主要的治疗手段,对于早期诊断的BTC,手术切除后可能达到治愈。但由于BTC早期缺乏典型临床表现及敏感的诊断标志物,大部分患者确诊时已处于中晚期,失去根治性手术的机会<sup>[10]</sup>。因此对于中晚期的BTC患者,更加强调系统性治疗的角色和作用,包括化疗、免疫治疗及靶向治疗。然而任何单一治疗方法的效果仍旧欠佳<sup>[11-12]</sup>。随着免疫治疗联合其他治疗方式在临床研究中的不断探索和突破,其已经成为BTC治疗的新兴热点和主要治疗策略。同时随着BTC的局部治疗技术迅猛发展,特别是基于超声引导或经内镜逆行胰胆管造影等技术,通过微创途径对BTC施行局部治疗也可以改善患者症状,提高生活质量。

## 1 外科治疗现状及进展

目前,手术仍是唯一可能治愈BTC的手段,因此重视外科手术在BTC治疗中的作用尤为重要。对于首次发现的BTC,应尽早完成可切除性评估。常用的评估方法包括增强CT和/或MRI、PET-CT/MRI、三维重建等影像学检查手段,同时应结合实验室检查结果。主要评估患者的肝功能、肝脏储备功能、肿瘤与周围血管的关系、残余肝体积等。对于可切除的BTC,术前是否减黄,仍旧存在争议。一方面,术前减黄能改善患者的肝功能,进而改善患者术前一般情况。但是,术前减黄也会增加很多风险,如感染、胆漏、胰腺炎、出血等。目前常用的减黄方式包括经皮肝穿刺胆道引流、内镜鼻胆管引流和内镜逆行胆管支架引流。3种方法各有利弊,目前尚缺乏高级循证医学证据证实哪种策略更优。因此术前是否选择减黄,以及选择何种减黄方式应根据患者实际情况严格把握。

手术的原则仍旧是尽量达到R0切除。由于BTC具有横向浸润管壁及周围组织脏器,同时又可纵向沿着胆管壁生长的特性,为求根治性切除,在选择术式和切除范围上,要结合肿瘤的位置,肿瘤侵犯周围组织脏器的情况,以及肿瘤沿着胆管壁侵犯的情况综合考量。尤其是针对肝门部胆管癌,笔者团队从手术的目的、手术方案、手术时机和预期效果出发,提出了“计划性肝切除”

理念<sup>[13]</sup>。“计划性肝切除”是指针对涉及大范围肝切除的患者,建立基于肝功能、肝储备功能、患者身体状况、病灶彻底切除可行性为中心的整体评估方案,以判断术前实施改善患者肝储备功能及综合治疗方案的必要性,达到顺利实施肝切除计划的同时,尽可能将手术治疗风险最小化。该理念也同样适用于巨大肝癌、胆囊癌、肝内胆管癌的外科治疗。

胆道外科手术微创化是未来的发展方向。近些年随着外科器械、材料、设备的发展进步,越来越多的中心采用腹腔镜或机器人完成各种复杂胆道手术。有研究显示,微创手术方式相较于开腹手术,在出血量、手术并发症等方面具有一定优势<sup>[14]</sup>。然而,也有研究表明,无论是腹腔镜手术还是机器人手术,相较于传统开腹手术,并未在远期生存上有明显差异的结果<sup>[15-16]</sup>。因此,笔者认为,针对复杂的BTC手术,例如Ⅲ/Ⅳ型肝门部胆管癌根治术、联合血管切除的中段胰十二指肠切除术、肝胰十二指肠切除术等,传统开放手术仍旧是第一选择。

目前肝移植治疗BTC,仍存在争议。2004年,美国梅奥诊所提出了肝移植联合术前新辅助放射治疗(简称放疗)和化学治疗(简称化疗)的方案(简称梅奥方案),其使得一组经严格筛选的肝门部胆管癌患者[肿瘤长径 $\leq 3$  cm,术中经活组织检查(活检)证实无淋巴结转移]的术后5年生存率超过80%<sup>[17]</sup>。这表明,肝移植在肝门部胆管癌治疗方面具有一定优势。对于肝内胆管癌,由于其早期常发生远处转移,因此目前针对该肿瘤行肝移植仍持保守态度。但对于较早期的肝内胆管癌和部分同时合并严重肝硬化的患者,肝移植不失为一种值得尝试的治疗手段,特别是联合术前的新辅助放疗和化疗。

## 2 传统化学药物治疗的局限性

对于晚期BTC,吉西他滨联合顺铂(GC)方案是目前的一线治疗方案。一项Ⅲ期临床试验研究(ABC-02)结果显示,该方案患者中位总生存期(overall survival, OS)为11.7个月,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)仅为8.0个月<sup>[18]</sup>。其他化疗方案如卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX方案)与吉西他滨联合奥沙利铂(GEMOX方案)的疗效也不令人满意,两者之间也无明显差异<sup>[19]</sup>。其他二线化疗方案如亚叶酸、氟尿嘧啶联合奥沙利铂(FOLFOX方案)和脂质体伊立替康联合氟尿嘧啶及亚叶酸钙(NIFTY方案),尽管该方案在一线方案治疗失败后也展现了一定的疗效及安全性,但患者的生

存期仍未得到显著改善<sup>[20-21]</sup>。因此,仅靠化疗很难显著改善晚期BTC患者的生存预期,需要探索更有效的系统治疗方案。

### 3 局部治疗技术的应用及进展

随着射频消融和微波消融技术的发展,以及配套的导航系统、多模态影像技术的进步,消融在BTC治疗中扮演越来越重要的角色。已经有研究表明内镜下射频消融联合支架植入术可延长不可切除肝外胆管癌患者支架保持畅通的时间以及生存期<sup>[22-23]</sup>,进而提升患者的生存质量。

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是一种光激发的化学疗法。光敏剂吸收光子的能量跃迁到激发态,受激发的光敏剂将能量传递给氧,产生一些活性氧,活性氧通过氧化作用破坏细胞结构,使细胞凋亡或死亡。由于PDT具有创伤小、副作用少、特异度高、不会产生耐药性,与其他疗法有较好的兼容性等优点,其在各类BTC的治疗以及治疗的各个环节有广泛的应用前景。已有多项临床研究显示,对于不可切除的胆管癌患者,PDT或联合支架治疗对比单纯支架治疗,中位生存期明显延长,且生存质量有明显改善<sup>[24-25]</sup>。PDT在胆管癌术前新辅助治疗以及术后辅助治疗中也展现了良好的治疗效果。研究显示对于胆管癌术后病理提示切缘阳性或局部复发患者,可通过行局部PDT治疗延长生存期<sup>[26-27]</sup>。Wiedmann等<sup>[28]</sup>报道了7例进展期肝门部胆管癌患者,采用PDT 6周后再行手术切除,所有患者获得R0切除,术后中位随访时间16(9~40)个月,5例患者在随访截止时仍然存活。这显示了PDT在新辅助转化治疗中的应用前景。然而我们也要看到,目前相关的研究样本量普遍较小,且缺乏多中心的随机对照研究。

其他局部治疗技术,例如不可逆电穿孔在BTC治疗中也展现了一定的应用前景<sup>[29]</sup>。目前经内镜逆行胰胆管造影术下的不可逆电穿孔治疗还处于临床前研究阶段,仍需要进一步研究验证。

### 4 放射性治疗的进步与提升

近些年随着放疗技术的进步,尤其是立体定向放疗技术(stereotactic body radiation therapy, SBRT)的应用,为晚期BTC患者带来了新的治疗机会。有研究显示,SBRT可明显改善晚期胆管癌患者生存,中位生存期可达13.7个月,1和2年总生存率分别为58%和41%<sup>[30]</sup>。由于SBRT治疗时间较短,其可广泛参与到其他系统治

疗方式中。一项回顾性研究认为,SBRT联合化疗治疗无法切除、局部晚期肝门部胆管癌有一定疗效且耐受性好,并最终获得中位生存期24个月<sup>[31]</sup>。现有的研究表明,放疗会诱发免疫调节反应,从而促发抗肿瘤免疫反应<sup>[32]</sup>。相关研究也显示,SBRT通过单次高剂量照射似乎可激活肿瘤中特异性T细胞,进而起到抗肿瘤作用<sup>[33]</sup>。目前已有多项临床试验在探索SBRT联合免疫检查点抑制剂或化疗对实体肿瘤的治疗作用,这其中也包括肝胆系统肿瘤。这些研究结果值得期待,它们可能会为晚期胆管癌治疗提供新的启示和思路。

### 5 免疫和靶向治疗的崛起

程序性细胞死亡受体1(programmed cell death protein-1, PD-1)/程序性细胞死亡配体1(programmed death-ligand-1, PD-L1)抑制剂对多种实体肿瘤展现了良好的治疗效果<sup>[34]</sup>。然而BTC的免疫微环境免疫抑制性较强,导致免疫治疗反应率较低<sup>[35]</sup>。一项探索PD-1抑制剂帕博利珠单抗治疗晚期BTC患者的II期、多中心临床研究结果显示,客观缓解率(objective response rate, ORR)仅为5.8%,中位OS为7.4个月,中位PFS为2.0个月<sup>[36]</sup>。另一项关于纳武利尤单抗治疗进展期胆管癌的II期、多中心临床研究结果显示,ORR为11%,中位PFS为3.68个月,中位生存期为14.28个月<sup>[37]</sup>。尽管纳武利尤单抗相较于帕博利珠单抗显示出更好的疗效,但总体仍不令人满意。

随着基因检测技术的进步以及BTC发病分子机制研究的深入,BTC靶向治疗的潜在靶点逐步增加,例如成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase1, IDH1)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)等。其中FGFR2基因融合已成为靶向治疗BTC最具潜力的靶点。FGFR抑制剂佩米替尼治疗存在FGFR2融合或重排的晚期BTC患者取得了ORR 35.5%、疾病控制率82.2%的良好效果<sup>[38]</sup>。佩米替尼也被美国食品药品监督管理局(FDA)等机构批准用于存在FGFR2融合或重排的晚期胆管癌患者的治疗。另一种FGFR抑制剂佛巴替尼也被批准用于存在FGFR融合或重排阳性的肝内胆管癌患者治疗。其他分子靶向药物,如针对HER2突变的靶向药物德曲妥珠单抗由于在HER2阳性或低表达的BTC患者治疗中取得了良好效果<sup>[39]</sup>,被美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南推荐

为HER2阳性(免疫组织化学3+)BTC后线的疗法。帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗双抗方案治疗HER2阳性转移性胆管癌患者,取得了ORR 23%、疾病控制率51%的成果<sup>[40]</sup>,因此也被NCCN指南推荐为HER2阳性BTC的另一种后线疗法。另一种双特异性抗体泽尼达妥单抗在吉西他滨治疗后疾病进展的HER2扩增、不可切除局部晚期或转移性BTC患者中也取得了非常好的治疗效果,且不良反应发生率<sup>[41]</sup>。泽尼达妥单抗也成为FDA批准的首个应用于HER2阳性BTC治疗的双特异性抗体药物。另外,IDH1抑制剂艾伏尼布也被NCCN指南推荐作为IDH1突变型胆管癌患者的二线治疗。BRAF激酶抑制剂达拉非尼联合MEK抑制剂曲美替尼的治疗方案被FDA批准用于治疗接受过标准治疗且携带BRAF V600E突变的胆管癌患者。

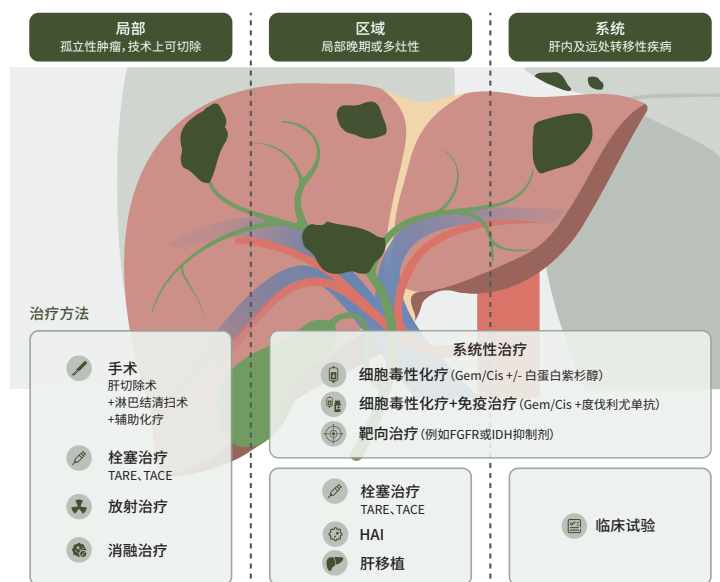
在免疫治疗和靶向治疗的基础上,也有越来越多的临床研究探索化疗、免疫治疗、靶向治疗联合治疗BTC。TOPAZ-1研究是一项全球性的多中心、III期临床试验,该研究对比了PD-L1抑制剂度伐利尤单抗联合GC化疗方案与安慰剂联合GC化疗方案在进展期BTC患者治疗中的效果<sup>[42]</sup>。结果显示度伐利尤单抗组OS、PFS、ORR较安慰剂组均有明显改善,且无额外的毒副作用。目前,度伐利尤单抗联合GC方案已成为进展期BTC新的一线治疗选择。另一项研究KEYNOTE-966对比帕博利珠单抗联合吉西他滨加顺铂与帕博利珠单抗单药的疗

效,结果显示联合治疗组中位OS为12.7个月,单药组中位OS为10.9个月<sup>[43]</sup>。中山医院樊嘉院士主导的ZSAB-TOP研究探索了PD-1抑制剂替雷利珠单抗联合TIGIT抑制剂Ociperlimab及GC化疗作为晚期胆管癌一线治疗的疗效<sup>[44]</sup>。这项单臂、多中心II期临床研究结果显示,联合治疗方案的OS 17.4个月,PFS 7.7个月,ORR达51.2%。

也有多项研究探索三联四药治疗进展期胆管癌。如一项单中心、II期临床试验,采用PD-1抑制剂特瑞普利单抗联合VEGFR抑制剂仑伐替尼和GEMOX方案治疗肝内胆管细胞癌,取得了中位OS 22.5个月,PFS 10.2个月,ORR达80%的优异结果<sup>[45]</sup>。

## 6 BTC治疗的未来展望

近年来,BTC治疗取得长足进展,尤其是在新的靶向药物及免疫治疗方法方面。而多种治疗方式的联合,也为进展期BTC患者提供了更多的治疗选择和更多的临床获益。但是由于BTC本身恶性程度高,肿瘤异质性大,导致治疗结局差异较大,总体治疗效果仍不够理想。因此,针对该肿瘤的治疗,更应该强调多学科诊疗模式,发挥多学科诊疗优势,针对不同类型、不同分期的肿瘤,制订合理规范的方案,能够有效降低患者治疗相关不良事件发生率,提升患者的长期生存率(图1)。同时随着基因检测技术进步,尤其是液体活检技术,如循环肿瘤



注:TARE,经动脉放射栓塞术;TACE,经肝动脉化疗栓塞术;FGFR,成纤维细胞生长因子受体;IDH,异柠檬酸脱氢酶,HAI,肝动脉灌注化疗。

图1 BTC治疗方法简图  
Figure 1 Therapeutic diagram for BTC

DNA、循环肿瘤细胞以及外泌体等技术的不断发展,为肿瘤的早期诊断和治疗监测提供了新的方法。也推动BTC治疗进入个体化、精准化治疗的新阶段。本团队目前正在开展的一项临床研究,基于液体活检技术指导BTC术后辅助治疗决策,初步结果令人振奋,也入选了今年欧洲肿瘤内科学会年会板报展示环节。未来研究也应聚焦于免疫联合治疗BTC的耐药机制、靶向治疗的新靶点以及转化治疗策略的优化。同时随着人工智能影像组学技术进步,人工智能技术应用于BTC微血管侵犯和淋巴结转移预测和辅助术前决策,为精准治疗提供有力支持。

BTC诊治之路道阻且长。相信随着医学基础科学研究深入和临床诊疗技术进步,新的药物、治疗手段将会不断涌现,BTC患者的预后必然不断提升。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 马文聪、章程负责查阅文献,撰写论文;王敬晗负责起草文章大纲,审阅修改文章;姜小清指导文章撰写,并最后定稿。

#### 参考文献:

- [1] VALLE JW, KELLEY RK, NERVI B, et al. Biliary tract cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272): 428-444. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00153-7.
- [2] HENNEDIGE TP, NEO WT, VENKATESH SK. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update[J]. *Cancer Imag*, 2014, 14(1): 14. DOI: 10.1186/1470-7330-14-14.
- [3] BANALES JM, MARIN JGG, LAMARCA A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: The next horizon in mechanisms and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(9): 557-588. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- [4] VOGEL A, BRIDGEWATER J, EDELINE J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2): 127-140. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
- [5] FLORIO AA, FERLAY J, ZNAOR A, et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012[J]. *Cancer*, 2020, 126(11): 2666-2678. DOI: 10.1002/cncr.32803.
- [6] KHAN SA, TOLEDANO MB, TAYLOR-ROBINSON SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. *Hpb*, 2008, 10(2): 77-82. DOI: 10.1080/13651820801992641.
- [7] RANDI G, MALVEZZI M, LEVI F, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: An update[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(1): 146-159. DOI: 10.1093/annonc/mdn533.
- [8] KHAN SA, TAVOLARI S, BRANDI G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors[J]. *Liver Int*, 2019, 39(S1): 19-31. DOI: 10.1111/liv.14095.
- [9] LEE SS, KIM MH, LEE SK, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis[J]. *Cancer*, 2004, 100(4): 783-793. DOI: 10.1002/cncr.20031.
- [10] LAMARCA A, EDELINE J, MCNAMARA MG, et al. Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 84: 101936. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.101936.
- [11] JAVLE M, LEE S, AZAD NS, et al. Temporal changes in cholangiocarcinoma incidence and mortality in the United States from 2001 to 2017[J]. *Oncologist*, 2022, 27(10): 874-883. DOI: 10.1093/oncolo/oyac150.
- [12] IZQUIERDO-SANCHEZ L, LAMARCA A, LA CASTA A, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5): 1109-1121. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.010.
- [13] LI B, LI ZS, QIU ZQ, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: Retrospective analysis[J]. *BJS Open*, 2023, 7(3): zrad024. DOI: 10.1093/bjsopen/zrad024.
- [14] LIU Q, JIANG N, TIAN EY, et al. Short-term outcomes of robotic versus open pancreaticoduodenectomy in elderly patients: A multicenter retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2022, 104: 106819. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106819.
- [15] KABIR T, TAN HL, SYN NL, et al. Outcomes of laparoscopic, robotic, and open pancreatoduodenectomy: A network meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score matched studies[J]. *Surgery*, 2022, 171(2): 476-489. DOI: 10.1016/j.surg.2021.07.020.
- [16] ZUREIKAT AH, POSTLEWAIT LM, LIU Y, et al. A multi-institutional comparison of perioperative outcomes of robotic and open pancreaticoduodenectomy[J]. *Ann Surg*, 2016, 264(4): 640-649. DOI: 10.1097/sla.0000000000001869.
- [17] HEIMBACH J, GORES G, HADDOCK M, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2004, 24(2): 201-207. DOI: 10.1055/s-2004-828896.
- [18] VALLE J, WASAN H, PALMER DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14): 1273-1281. DOI: 10.1056/nejmoa0908721.
- [19] KIM ST, KANG JH, LEE J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: A multicenter, open-label, randomized, phase III, non-inferiority trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 788-795. DOI: 10.1093/annonc/mdz058.
- [20] LAMARCA A, PALMER DH, WASAN HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): A phase 3, open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 690-701. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00027-9.
- [21] HYUNG J, KIM I, KIM KP, et al. Treatment with liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for patients with previously treated metastatic biliary tract cancer: The phase 2b NIFTY randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(5): 692. DOI: 10.1001/jama-oncol.2023.0016.
- [22] YANG JF, WANG J, ZHOU HB, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A randomized trial[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(8): 751-760. DOI: 10.1055/s-0043-124870.
- [23] GAO DJ, YANG JF, MA SR, et al. Endoscopic radiofrequency ablation plus plastic stent placement versus stent placement alone for unresectable extrahepatic biliary cancer: A multicenter randomized controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 94(1): 91-100. e2. DOI: 10.1016/j.gie.2020.12.016.
- [24] ORTNER MEJ, LIEBETRUTH J, SCHREIBER S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(3): 536-542. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70537-2.
- [25] ZOEPEF T, JAKOBS R, ARNOLD JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: Improved survival after photodynamic therapy[J]. *Am J Gastroenterology*, 2005, 100(11): 2426-2430. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00318.x.
- [26] NANASHIMA A, YAMAGUCHI H, SHIBASAKI S, et al. Adjuvant pho-

- todynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: A preliminary study[J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(11): 1095-1101. DOI: 10.1007/s00535-004-1449-z.
- [27] LI ZY, JIANG XF, XIAO H, et al. Long-term results of ERCP- or PTCS-directed photodynamic therapy for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(10): 5655-5664. DOI: 10.1007/s00464-020-08095-1.
- [28] WIEDMANN M, CACA K, BERR F, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: A Phase II pilot study[J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2783-2790. DOI: 10.1002/cncr.11401.
- [29] GUPTA P, MARALAKUNTE M, SAGAR S, et al. Efficacy and safety of irreversible electroporation for malignant liver tumors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(9): 6511-6521. DOI: 10.1007/s00330-021-07742-y.
- [30] FRANZESE C, BONU ML, COMITO T, et al. Stereotactic body radiotherapy in the management of oligometastatic and recurrent biliary tract cancer: Single-institution analysis of outcome and toxicity[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(9): 2289-2297. DOI: 10.1007/s00432-020-03285-9.
- [31] MENG SY, DING GC, SHI CL, et al. Observation of the efficacy of stereotactic radiotherapy combined with chemotherapy for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Acad J Chinese PLA Postgrad Med Sch*, 2019, 40(11): 1014-1017, 1033. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2019.11.002.  
孟三彦, 丁广成, 时昌立, 等. 立体定向放疗联合化疗治疗局部晚期肝门胆管癌疗效观察[J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(11): 1014-1017, 1033. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2019.11.002.
- [32] MELLMAN I, COUKOS G, DRANOFF G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 480-489. DOI: 10.1038/nature10673.
- [33] POSTOW MA, CALLAHAN MK, BARKER CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 925-931. DOI: 10.1056/nejmoa1112824.
- [34] YOON SB, WOO SM, CHUN JW, et al. The predictive value of PD-L1 expression in response to anti-PD-1/PD-L1 therapy for biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1321813. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1321813.
- [35] TOMLINSON JL, VALLE JW, ILYAS SI. Immunobiology of cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3): 867-875. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.010.
- [36] PIHA-PAUL SA, OH DY, UENO M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(8): 2190-2198. DOI: 10.1002/ijc.33013.
- [37] KIM RD, CHUNG V, ALESE OB, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 888. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0930.
- [38] ABOU-ALFA GK, SAHAI V, HOLLEBECQUE A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A multicentre, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 671-684. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30109-1.
- [39] OHBA A, MORIZANE C, KAWAMOTO Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-expressing biliary tract cancer (HERB; NCC1805): A multicenter, single-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(27): 3207-3217. DOI: 10.1200/jco.23.02010.
- [40] JAVLE M, BORAD MJ, AZAD NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1290-1300. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00336-3.
- [41] HARDING JJ, FAN J, OH DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): A multicenter, single-arm, phase 2b study [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): 772-782. DOI: 10.1016/s1470-2045(23)00242-5.
- [42] OH DY, RUTH HE A, QIN SK, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8). DOI: 10.1056/evidoa2200015.
- [43] KELLEY RK, UENO M, YOO C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10391): 1853-1865. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)00727-4.
- [44] SHI GM, HUANG XY, MA L, et al. First-line tislelizumab and ociperlimab combined with gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (ZSAB-TOP): A multicenter, single-arm, phase 2 study [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2025, 10: 260. DOI: 10.1038/s41392-025-02356-y.
- [45] SHI GM, HUANG XY, WU D, et al. Toripalimab combined with lenvatinib and GEMOX is a promising regimen as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A single-center, single-arm, phase 2 study[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 106. DOI: 10.1038/s41392-023-01317-7.

收稿日期: 2025-10-27; 录用日期: 2025-11-19

本文编辑: 王亚南

引证本文: WANG JH, MA WC, ZHANG C, et al. The treatment of biliary tract cancer: Current status and future prospects[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(12): 2441-2446.

王敬晗, 马文聪, 章程, 等. 胆道恶性肿瘤的治疗现状与未来展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(12): 2441-2446.