

分子靶向治疗晚期胆系恶性肿瘤的研究进展

钟敬涛, 石学涛

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81802458)

作者单位: 250117 济南, 山东省肿瘤防治研究院(山东省肿瘤医院), 山东第一医科大学(山东省医学科学院)肝胆外科

作者简介: 钟敬涛, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 肝胆胰肿瘤的基础与临床研究。E-mail: jingtao2005@126.com

通信作者: 石学涛, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肝胆胰肿瘤的基础与临床研究。E-mail: shixuetao9@126.com



石学涛, 主任医师, 研究员, 山东省肿瘤医院肝胆外科名誉主任, 山东第一医科大学外科学硕士研究生导师。社会兼职: 山东省抗癌协会肝胆肿瘤分会第二届委员会主任委员, 中国肝癌门静脉癌栓联盟理事, 中国医师协会肝癌专业委员会第一届委员会常务委员, 山东省抗癌协会第五届理事会理事, 山东省医学会外科分会胰腺学组副组长, 山东省研究型医院协会胆道微创外科分会副主任委员, 山东省健康管理协会肝胆胰病学专业委员会副主任委员。主要从事肝脏、胆道、胰腺肿瘤的诊治, 熟练完成肝段及肝叶切除、胰十二指肠切除及高位胆管癌根治术等较复杂手术, 对晚期肝胆胰肿瘤的转化治疗具有丰富的临床经验和独特见解。

近年来, 以通信作者发表 SCI 及中文核心期刊论文多篇。

【摘要】 胆系恶性肿瘤(BTC)是起源于肝内外胆管及胆囊壁黏膜上皮细胞恶性肿瘤, 约占消化系统恶性肿瘤的 3%, 近年来发病率和病死率不断增加。基于临床和病理异质性的特点, BTC 早期发现困难, 确诊时往往已处于晚期, 预后极差。一直以来, 晚期 BTC 都是唯化学治疗, 但治疗效果不尽如人意。近年来, 随着精准治疗的兴起, 尤其是分子靶向药物在 BTC 领域的不断推陈出新, 晚期 BTC 可选择的治疗方案越来越多, 成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂 pemigatinib 的获批, 更是正式开启了胆道肿瘤分子靶向治疗的新大门。目前已有多种针对晚期 BTC 不同靶点的药物进行临床应用或试验研究。该文对这部分研究进行回顾和总结, 以期为指导临床实践提供一定的参考价值。

【关键词】 胆系恶性肿瘤; 靶向药物; 分子靶向治疗

【中图分类号】 R 735 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2022)02-0095-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.02.01

Research progress of molecular targeting therapy in advanced biliary tract cancer ZHONG Jing-tao, SHI Xue-tao. Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China

【Abstract】 Biliary tract cancer(BTC) is a malignant tumor originating from the mucosal epithelial cells of intrahepatic and extrahepatic bile ducts and gallbladder walls, accounting for about 3% of malignant tumors of the digestive system. The incidence and mortality rates of BTC have been increasing in recent years. Based on its characteristics of clinical and pathological heterogeneity, BTC is difficult to be found in the early stage. Once diagnosed, BTC is often at an advanced stage with a poor prognosis. For a long time, chemotherapy is the only treatment for patients with BTC at an advanced stage, but the effect is not satisfactory. In recent years, with the rise of precision therapy, especially the continuous innovation of molecular targeted drugs in the field of BTC, there are more and more treatment options for advanced BTC. The approval of fibroblast growth factor receptor(FGFR) inhibitor pemigatinib has officially opened the new door to molecular targeting therapy for biliary tract tumors. At present, there have been a variety of clinical applications or experimental studies on different targeted drugs of advanced BTC. This paper reviews and summarizes these clinical applications or experimental studies in order to provide some reference value for guiding clinical practice.

【Key words】 Biliary tract cancer(BTC); Targeted drug; Molecular targeting therapy

胆系恶性肿瘤(biliary tract cancer, BTC)约占消化系统恶性肿瘤的3%,近年来发病率和病死率不断增加。BTC由一组罕见的侵袭性恶性肿瘤组成,起源于肝内外胆管及胆囊壁黏膜上皮细胞,按其发生部位,BTC包括胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)、胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)和壶腹癌(ampulla of Vater cancer, AVC)。其中,根据最新的解剖分类,CCA又可细分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)、肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA)和远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA),后者统称为肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA)。这也反映了BTC流行病学、病因学、胚胎学、生物学以及预后和临床治疗策略的差异^[1]。基于临床和病理异质性的特点,BTC早期发现困难,确诊时往往已处于晚期,因此只有局部病变的患者(20%)受益于手术切除。然而,由于BTC患者通常会伴有浸润和转移,即使手术切除,术后复发率仍非常高,患者术后的中位5年生存率<50%。对于晚期不可切除或转移性BTC患者(60%~80%),系统治疗是唯一潜在的治疗选择,中位总生存期(median overall survival, mOS)为6~18个月。总体而言,BTC患者整体5年生存率<5%,预后极差^[2]。一直以来,BTC都是唯化学治疗,一线推荐以吉西他滨联合铂类(顺铂、奥沙利铂等)的化疗方案,二线则推荐FOLFOX作为标准方案。随着精准治疗的兴起,BTC可选择的治疗方案也越来越多,尤其是成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抑制剂培美替尼(pemigatinib)的获批,正式开启了胆道肿瘤分子靶向治疗的新大门^[3]。同时,随着人们对免疫微环境的深入研究,免疫治疗给BTC治疗同样带来了新的思路和启示。需要强调的是,本文提到的研究通常包括所有BTC的组合。胆壶腹癌是一种罕见的肿瘤,到目前为止,还没有专门的试验,因此它们的治疗遵循其他BTC的指征。如前文所述,BTC具有高度异质性。近年来,在BTC领域基础与临床研究快速发展,伴随着二代测序等分子检测技术的日臻完善,对BTC的基因谱及表达谱进行分析,发现了大量相关的基因改变。目前研究认为在iCCA中主要是KRAS突变、FGFR融合/突变以及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变,eCCA多见KRAS、EGFR突变、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)扩增,GBC多见TP53突变、HER-2

扩增等。本文就近几年BTC靶向治疗的理念与进展作一综述,以期更好地进行临床指导及预后分析。

1 抗血管生成

一项针对抗血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的单克隆抗体贝伐珠单抗(bevacizumab)联合GEMOX(吉西他滨+奥沙利铂)方案的Ⅱ期临床试验纳入35例患者,结果显示6个月无疾病进展生存(progress free survival, PFS)为63%,虽然低于研究预设值70%,但仍高于单纯GEMOX治疗组^[4]。另一项纳入39例晚期BTC患者的多中心的Ⅱ期临床试验中,采用贝伐珠单抗联合GEMCAP(吉西他滨+卡培他滨)方案治疗,结果显示其疾病控制率(disease control rate, DCR)可达72%,中位无疾病进展生存期(median progress free survival, mPFS)为8.1个月,mOS为10.2个月^[5]。雷莫芦单抗是一种抗VEGFR-2的单克隆抗体。2018年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上报道了其在BTC领域二线治疗的Ⅱ期临床试验结果。该研究共纳入57例患者,客观缓解率(objective response rate, ORR)为0%,DCR为44%,mPFS及mOS分别为2.73个月和6.31个月,研究结果与二线化疗数值相近,但患者耐受性较好。近年来,多靶点激酶抑制剂(multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, mTKI)在BTC领域也进行了积极探索,但结果不尽如人意。一项针对索拉非尼单药二线治疗BTCⅡ期临床试验,共纳入56例患者,研究结果显示,PFS仅为1.7个月,ORR为8.9%,DCR为50%^[6]。索拉非尼/安慰剂联合吉西他滨的双盲Ⅱ期临床研究共纳入102例晚期BTC患者,两组PFS分别为3个月和4个月,OS为8.4个月和11.2个月,结果显示索拉非尼治疗BTC并没有显著优势^[7]。然而,瑞戈非尼在晚期BTC二线治疗价值却值得深入研究和探讨,这主要得益于以下两项临床研究:一项为纳入39例晚期BTC患者的Ⅱ期临床试验,mPFS和mOS分别为3.7个月和5.4个月,1年总生存(overall survival, OS)为35.9%^[8];另一项瑞戈非尼治疗BTC的Ⅱ期临床试验结果与之相类似,mPFS为15.6周,mOS为31.8周,1年OS为40%^[9]。与瑞戈非尼相类似,我国自主创新的TKI药物索凡替尼也拥有抗血管生成和促进免疫应答的双重作用机制,可以同时作用于VEGFR-1/2/3、FGFR-1和集落刺激因子1受体(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF-1R)。基于此,索凡替尼既可以通过抑制肿瘤的新生血管形成抑制肿瘤生长,同时还可以通过抑制CSF-1R调节

肿瘤免疫系统。2021 年索凡替尼在 BTC 领域也取得了不俗的结果。其单药用于晚期 BTC 二线治疗的 II 期临床研究结果显示,16 周 PFS 为 46.33%, mPFS 为 3.7 个月, mOS 为 6.9 个月, 显示出良好的疗效和安全性。

2 抗 FGFR 靶点

FGFR 属于免疫球蛋白基因家族成员,参与调节机体细胞的增殖、迁移和代谢等多种生理过程。FGFR 融合基因在 BTC 中较常见,但几乎仅见于 iCCA,约占 15%,研究发现 FGFR 基因融合可引起非配体依赖的酪氨酸激酶激活从而活化下游信号通路^[10]。FGFR 家族基因作为胆系肿瘤的明星靶点,近来受到越来越多的关注。FIGHT-202 试验是一项共纳入 146 例经过 ≥ 1 线治疗的晚期 BTC 患者的开放、单臂 II 期临床研究,结果显示,ORR 为 35.5%,其中 3 例患者完全缓解(complete remission, CR), CR 率为 2.8%, DCR 为 82%,中位缓解持续时间(duration of overall response, DOR)为 7.5 个月, mPFS 和 mOS 分别为 6.9 个月和 21.1 个月^[11]。该研究结果已经在国际知名期刊 *The Lancet Oncology* 正式发表。基于此,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准培美替尼(pemigatinib, FGFR1-3 抑制剂)用于晚期 BTC 治疗,也是目前首款获批用于二线治疗晚期 BTC 的靶向药物,这是 BTC 治疗史上一个里程碑事件。此后,类似药物的相关研究得到迅速发展。2021 年在美国癌症研究协会(American Association for Cancer Research, AACR)上公布了 futibatinib (FGFR1-4 抑制剂, TAS-120) II 期 FOENIX-CCA2 研究的疗效和安全性数据,该研究共纳入 103 例 FGFR2 基因重排 iCCA 患者。研究结果显示 futibatinib 治疗的 ORR 为 41.7%, DOR 为 9.7 个月, 72% 的缓解时间 ≥ 6 个月, DCR 为 82.5%, PFS 为 9.0 个月, mOS 为 21.7 个月。基于此,美国 FDA 已授予 futibatinib 突破性药物资格,用于治疗携带 FGFR2 基因重排(包括基因融合)、先前接受过治疗的局部晚期或转移性 CCA 患者(二线治疗)。近日,2021 年第 3 版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南再度更新,在晚期 BTC 治疗方面,二线治疗新增 FGFR 抑制剂 infigratinib 方案,用于已接受过治疗、携带 FGFR2 融合或重排的局部晚期或转移性 CCA 患者。除 FGFR2 融合/重排之外,2021 年 AACR 还报道了新靶点“FGFR2 框内缺失”,其中 2 例接受 Debio-1347(FGFR1-3 抑制剂)治疗后,均获得了超过 11 个月的部分缓解(partial remission, PR),

其结果值得后续关注。

3 抗 EGFR/HER-2 靶点

EGFR 是一种跨膜蛋白,属于酪氨酸激酶受体家族。它是信号转导到细胞内信号通路中不可分割的组成部分,EGFR 通过整合多种外部信息来充当枢纽,包括其自身配体以及其他化合物如胆汁酸、细菌产物和炎症因子等,促进 BTC 的发生、发展^[12]。而 HER-2 是 EGFR 家族的一部分,在细胞的生长和分化中起着至关重要的作用。研究显示 11%~27% 的 iCCA 和 5%~19% 的 eCCA 中 EGFR 过表达,1% 的 iCCA 和 5%~20% 的 eCCA 存在 HER-2 扩增^[13]。不同的 EGFR 抑制剂包括但不限于西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、厄洛替尼(erlotinib)已经在 CCA 中作为单一药物或联合使用进行了临床试验。西妥昔单抗或厄洛替尼联合化疗并未使患者生存获益^[14-15]。帕尼单抗联合吉西他滨+伊立替康方案倒是显示出令人鼓舞的结果:DCR 高达 74%, 5 个月 PFS 可达 69%, mPFS 为 9.7 个月, mOS 为 12.9 个月^[16]。然而,在另一项帕尼单抗联合奥沙利铂和吉西他滨的 II 期试验中(Vecti-BIL 研究),结果并没有显示出比单独使用吉西他滨和顺铂在生存预后方面更有获益^[17]。总之,这些数据未能支持 EGFR 抑制剂在晚期 BTC 领域的进一步开发。目前针对 HER-2 的靶向药物包括单克隆抗体曲妥珠单抗(trastuzumab)及小分子酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼(lapatinib)和阿法替尼(afatinib)。两项关于拉帕替尼单药一线和二线治疗进展期 BTC II 期临床实验结果令人失望, mPFS 仅为 2.6 个月, mOS 仅为 5.1 个月^[18-19]。有个案报道应用曲妥珠单抗治疗 HER-2 过表达的晚期 BTC 患者,5 例患者中有 4 例患者未见肿瘤转移,显示出一定的疗效,但缺乏大规模临床证据^[20]。与之类似,阿法替尼在一项 I 期临床试验中对 1 例 pCCA 患者有效^[21],另一项阿法替尼联合 GP 方案(顺铂+吉西他滨)治疗 BTC 的 I 期临床试验也正在进行中(NCT01679405),其结果令人期待。2020 年 ASCO 报道的一项旨在评估卡培他滨联合 varlitinib(可逆性小分子泛 HER 抑制剂)对比卡培他滨联合安慰剂二线治疗晚期或转移性 BTC 疗效和安全性的 II 期临床研究,结果显示两组的 mPFS(2.8 个月 vs 2.8 个月; HR=0.90, P=0.63)和 mOS(7.8 个月 vs 7.5 个月, P=0.6576)均没有显著差异,说明 varlitinib 并未给患者带来生存获益。ZM25(zanidatamab)是由百济神州与 Zymeworks 公司合作的一款靶向 HER-2 双特异性抗体,可以同时结合两个非重叠的 HER-2 表

位(ECD4 和 ECD2),即双互补结合。这种独特的设计可形成多种作用机制。目前,ZW25 正在进行 I 期(NCT02892123)和 II 期(NCT04466891)临床试验,部分数据结果显示 BTC HER-2 扩增/过表达患者($n=11$,IHC3+ or IHC2+/FISH+)ORR 达 66.7%,DCR 达 77.8%,且耐受性良好,后续结果同样值得期待。

4 IDH 靶点

IDH 是三羧酸循环关键酶,共包含 3 种亚型(IDH1、IDH2 和 IDH3),IDH1/IDH2 基因的错义突变率参与编码代谢酶,使异柠檬酸转变为 2-羟基戊二酸肿瘤代谢物,进而导致 DNA 处于高甲基化状态,最终致使细胞异常增殖和肿瘤血管形成^[22]。IDH 突变在 iCCA 中相对较高,为 22%~36%,而在 eCCA 和 GBC 中突变率较低。艾伏尼布(ivosidenib)AG120 是首款基于 IDH1 的抑制剂,其在 BTC 领域应用得益于近年来二代测序检测技术发展对 BTC 领域的重要贡献。在 I 期研究中,AG120 治疗难治性患者的 ORR 为 5%,mPFS 为 5.6 个月,6 个月 PFS 为 39.5%^[23]。ClarIDHy 试验是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期研究,纳入了之前接受过 1~2 次全身性治疗,但是疾病继续进展的 185 例 CCA 患者,2020 年 ASCO 会议上公布了研究结果:mPFS 为 2.7 个月,mOS 为 10.8 个月,DCR 为 53%,ORR 为 2%,中位 DOR 为 2.6 个月。2021 年,美国 ASCO 年会 ClarIDHy 研究再度更新,结果显示,相较于安慰剂,ivosidenib 降低了 63%的疾病进展或死亡风险。ivosidenib 和安慰剂的 mPFS 分别为 2.7 个月和 1.4 个月($HR=0.37$, $P<0.0001$)。此外,两组患者的 DCR 分别为 53%和 28%。使用 ivosidenib 患者的 mOS 为 10.3 个月,而使用安慰剂患者的 mOS 为 7.5 个月。另外,通过欧洲癌调查治疗组织生存质量中心调查表 EORTC QLQ-C30 问卷对与健康相关的生活质量(quality of life, QoL)进行评估时,发现 ivosidenib 保留了患者的基线身体机能,而安慰剂组的患者在第 2 周期第 1 天和第 3 周期的第 1 天,身体机能较基线水平有所下降($P=0.002$)。因此,基于 ClarIDHy III 期研究结果,目前 ivosidenib 也已作为 IDH1 突变型 BTC 二线治疗的一个选择被纳入 NCCN 指南,而在 2021 年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南大会上,针对 IDH1 突变 BTC 患者,ivosidenib 也获得了推荐(III 级专家推荐,1A 类证据)。

5 其他重要的 BTC 分子靶点

BRAF 参与调控机体的多种生物学进程,研究证实其在多种恶性肿瘤中高表达,而约 3% 的 BTC 患

者存在 BRAF V600E 突变且既往研究表明携有该突变的 BTC 患者预后相对较差。2020 年发表在 *The Lancet Oncology* 上的一项 II 期研究显示,BRAF 抑制剂达拉非尼联合丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)抑制剂曲美替尼治疗 BRAF V600E 突变晚期 BTC 的有效率达 47%,OS 达 14 个月^[24]。这一结果也令该方案被《2021 CSCO 胆道恶性肿瘤诊疗指南》推荐为二线治疗方案(II 级推荐)。磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxy kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)/雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin kinase, mTOR)是一种胞内信号通路,细胞间质上皮转换因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)是该信号通路下游的重要靶分子,在调控细胞增殖、周期和凋亡等方面发挥至关重要的作用。研究发现约有 4% 的 iCCA 和 6% 的 eCCA 患者携有 PI3K 突变^[25]。有 12%~58% 的 iCCA 和 16% 的 eCCA 患者存在 c-Met 过表达^[3]。几项分别针对 mTOR 抑制剂依维莫司(everolimus)和 PKB 抑制剂 MK-2206 的 II 期临床研究结果显示,依维莫司较 MK-2206 效果更佳^[26-27]。而 PI3K 抑制剂 BKM120,因出现严重不良反应的患者比例高达 76%,限制了其后续研究的开展^[28]。卡博替尼(cabozantinib)是用于针对 BTC 的 c-Met 抑制剂,然而,其 II 期临床试验的 19 例患者疗效令人失望,mPFS 仅为 1.8 个月,mOS 为 5.2 个月,且与 BKM120 类似,部分患者出现了严重的不良反应^[29]。

6 结语

晚期 BTC 因不同发生部位的分子生物学差异较大,异质性强,导致其恶性程度高,治疗难度大,预后极差,因此临床需要对不同部位晚期 BTC 的疗效预测因子进行精细区分。目前分子靶向药物在晚期 BTC 领域方兴未艾。期望通过更多的临床实践来丰富分子靶向药物在晚期 BTC 领域的探索,提高治疗效果,完善临床指南。相信基于临床科研不断完善,对 BTC 突变靶点的深入探究,晚期 BTC 也必将逐步由标准化疗时代向个体化、精准化、联合化治疗时代迈进。

参考文献

- [1] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935):2168-2179.
- [2] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4):212-236.
- [3] Romero D. Benefit from pemigatinib in cholangiocarcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(6):337.

- [4] Zhu AX, Meyerhardt JA, Blazskowsky LS, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010,11(1):48–54.
- [5] 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(7):649–655.
- [6] 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(2):196–201.
- [7] Moehler M, Maderer A, Schimanski C, et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme[J]. *Eur J Cancer*, 2014,50(18):3125–3135.
- [8] Kim RD, Sanoff HK, Poklepovic AS, et al. A multi-institutional phase 2 trial of regorafenib in refractory advanced biliary tract cancer[J]. *Cancer*, 2020,126(15):3464–3470.
- [9] Sun W, Patel A, Normolle D, et al. A phase 2 trial of regorafenib as a single agent in patients with chemotherapy-refractory, advanced, and metastatic biliary tract adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 2019,125(6):902–909.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Sohal DP, Shrotriya S, Abazeed M, et al. Molecular characteristics of biliary tract cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016,107:111–118.
- [13] DeLeon TT, Ahn DH, Bogenberger JM, et al. Novel targeted therapy strategies for biliary tract cancers and hepatocellular carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2018,14(6):553–566.
- [14] 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(8):819–828.
- [15] 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(2):181–188.
- [16] Sohal DP, Mykulowycz K, Uehara T, et al. A phase II trial of gemcitabine, irinotecan and panitumumab in advanced cholangiocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2013,24(12):3061–3065.
- [17] 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(4):574–581.
- [18] Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009,64(4):777–783.
- [19] 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(3):175–179.
- [20] Javle M, Churi C, Kang HC, et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2015,8:58.
- [21] Suder A, Ang JE, Kyle F, et al. A phase I study of daily afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced solid tumours[J]. *Eur J Cancer*, 2015,51(16):2275–2284.
- [22] Corpas FJ, Barroso JB, Sandalio LM, et al. Peroxisomal NADP-dependent isocitrate dehydrogenase. Characterization and activity regulation during natural senescence[J]. *Plant Physiol*, 1999,121(3):921–928.
- [23] Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, et al. Phase I study of the mutant IDH1 inhibitor ivosidenib:safety and clinical activity in patients with advanced chondrosarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(15):1693–1701.
- [24] Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer(ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(9):1234–1243.
- [25] Chong DQ, Zhu AX. The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets[J]. *Oncotarget*, 2016,7(29):46750–46767.
- [26] Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers[J]. *Cancer Discov*, 2017,7(9):943–962.
- [27] Ahn DH, Li J, Wei L, et al. Results of an abbreviated phase-II study with the Akt inhibitor MK-2206 in patients with advanced biliary cancer[J]. *Sci Rep*, 2015,5:12122.
- [28] McRee AJ, Sanoff HK, Carlson C, et al. A phase I trial of mFOLFOX6 combined with the oral PI3K inhibitor BKM120 in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2015,33(6):1225–1231.
- [29] Goyal L, Zheng H, Yurgelun MB, et al. A phase 2 and biomarker study of cabozantinib in patients with advanced cholangiocarcinoma[J]. *Cancer*, 2017,123(11):1979–1988.

[收稿日期 2022-02-07][本文编辑 吕文娟]

本文引用格式

钟敬涛,石学涛.分子靶向治疗晚期胆系恶性肿瘤的研究进展[J].中国临床新医学,2022,15(2):95–99.