

中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2022)(简要版)

中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会

China Anti Cancer Association guidelines for targeted therapy and immunotherapy of biliary tract malignancies (2022) (summary edition) *Biliary Tract Tumor Committee of China Anti Cancer Association*

Corresponding authors: JIANG Xiao-qing, E-mail: jxq1225@sina.com; LI Qiang, E-mail: liqiang@tjmuch.com

Keywords biliary tract 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

胆道恶性肿瘤包括肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma)、肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma)及胆囊癌(gallbladder cancer),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]。

中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会针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,参考国内外相关临床研究公开发布的数据(截至2022-12-01),邀请国内学科领域内多位专家组成工作组,对上述热点问题的循证医学证据进行梳理和总结,制定了《中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2022)》^[3]。该指南分为专业版和简要版,前者旨在为胆道肿瘤专科医师临床诊疗提供参考依据,后者(即本指南)旨在为基层临床医师及胆道肿瘤病人临床诊治提供参考信息。

本指南采用推荐分级评估、制定与评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)标准中证据分级系统和推荐强度,对相关治疗方案给予指南意见。本指南对相关证据进行A、B、C、D 4类

质量分级,其中A为循证医学质量最优证据,B为循证医学质量较优证据,C为循证医学质量较弱证据,D为循证医学质量最弱证据;根据证据质量分级形成推荐强度,1代表强烈推荐,2代表弱推荐。结合证据质量分级和推荐强度,形成本指南对胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗方案1A、1B、1C、1D及2A、2B、2C、2D等具体参考意见。

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^[4]。2019年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。

2 胆道恶性肿瘤分子病理学研究进展

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“病理学分型”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。

研究结果发现,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,多项研究结果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*扩增突变在胆囊癌中更为多见^[5-14]。

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,通常在大胆管型肝内胆管癌中

基金项目:上海市卫健委“协同创新集群计划”(No.2019CXJQ03)

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

*IDH1/2*突变和*FGFR2*融合变异少见,而上述特征更多见于小胆管肝内胆管癌^[15-17]。

2.3 流行病学因素对胆道恶性肿瘤分子特征的影响 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。我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^[18],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^[19]。对相关研究报道结果进行汇总可见,欧美裔肝内胆管癌病人人群中总体呈现出*FGFR2*融合与中国病人人群相近的特点,*IDH1*突变高于中国病人人群。其中*FGFR2*融合发生率在欧美国家为5.5%~16.0%^[12,20-27],在我国为5.5%~12.5%^[28-33];*IDH1*突变发生率在欧美裔胆道肿瘤人群中为19%~30%^[12,20,23-24,34],在我国胆道肿瘤人群中为6.5%~20.0%^[28,32-33,35-36]。

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。目前,流行病学因素和胆道恶性肿瘤分子特征的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^[14,33,37-39]。

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^[14,40]。

3 胆道恶性肿瘤潜在治疗获益的分子靶点研究进展

截至2022-12-01,已有多个药物在我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,目前聚合酶链反应(PCR)+毛细管电泳法是检测MSI的技术金标准。dMMR

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

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	
	欧美国家	中国	欧美国家	中国
<i>FGFR2</i> 融合、重排	5.5%~16.0% ^[12,20-26]	5.5%~12.5% ^[28-33]	0 ^[27,41]	0 ^[42]
<i>IDH 1</i> 突变	19%~30% ^[12,20,23-24,34]	6.5%~20.0% ^[28,32-33,35-36,45]	0~5.4% ^[12,27,41]	0~8.7% ^[28,32,42,45]
<i>BRAF</i> 突变	3%~7% ^[18,23,34]	1% ^[39]	1%~3% ^[41,48]	8% ^[42]
<i>ERBB2(HER2)</i> 突变、过表达	3.0%~3.7% ^[46,50]	8% ^[35]	1.3%~11.0% ^[41,46,51]	5%~6% ^[42]
<i>NTRK1-3</i> 融合、重排	1.2%~3.6% ^[20-21]	2% ^[35]	—	—
<i>RET</i> 融合、重排	1.1% ^[37]	1.8% ^[37]	—	—

分子特征	胆囊癌变异频率		检测方法
	欧美国家	中国	
<i>FGFR2</i> 融合、重排	0~3% ^[43]	0~1.7% ^[14,44]	FISH、基因测序
<i>IDH 1</i> 突变	0~1.5% ^[46-47]	0.5%~1.7% ^[44-45]	基因测序
<i>BRAF</i> 突变	1.0% ^[49]	5.9% ^[11]	PCR、基因测序
<i>ERBB2(HER2)</i> 突变、过表达	8.3%~16.0% ^[46,49,52]	13.3%~14.8% ^[44-52]	IHC、FISH、基因测序
<i>NTRK1-3</i> 融合、重排	—	1.7% ^[44]	FISH、PCR、基因测序
<i>RET</i> 融合、重排	—	—	FISH、基因测序

注:数据收集截至2022-12-01;“—”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

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^[53]。

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^[54]。

相关研究结果已发现,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仅占1.2%^[14],肝内胆管癌和肝外胆管癌所占比例分别约为6.0%和4.0%^[55]。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%^[5]。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分别约为1.3%和1.9%,远端胆管癌均为微卫星稳定(microsatellite instability, MSS)表现^[56]。

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,其价值已在非小细胞肺癌、胃癌、尿道上皮癌等多种癌症中获得证明。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%)^[57];另一项来自美国的研究结果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%(肝内胆管癌为8.1%,肝外胆管癌为6.9%,胆囊癌为8.0%)^[5]。中国的一项研究将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病例占32%^[58]。

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方法,但覆盖范围应≥1.0Mb,最低有效测序深度应≥500倍^[59]。

5 肿瘤高通量分子检测要点

按照我国《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),对我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,包括样本质控或质量保证、样本预处理、接头连接、预扩增、基因组组合靶区的捕获、靶区纯化、扩增文库构建质控定量后行高通量基因测序等,均应有标准的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8mL。样本采集过程、分析前,运输、处理流程以及病理学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。

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,数据存储格式应采用通用的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,需注明病理学诊断信息

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, 不超过 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, 不超过 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; 体腔积液样本离体后 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

(如胆道恶性肿瘤的组织部位、组织学类型等), 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。

推荐意见: 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或蛋白等分子检测结果作为病人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 局部晚期或转移性或不可切除肝内胆管癌, 携带 *FGFR2* 基因融合或重排

成纤维生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 是一类典型的受体酪氨酸激酶, 其家族包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 四种受体。FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 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^[20,33]。

佩米替尼 (pemigatinib) (1B 类推荐)。

用药方案: 口服, 每次 13.5 mg, 每日 1 次, 连续服用 14 d 后停药 7 d, 共 21 d 为 1 个疗程周期; 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 (发生率 ≥ 20%) 是高磷血症、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 携带 *IDH1* 基因突变的不可切除肝内胆管癌

IDH 基因编码异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, *IDH*),突变的 *IDH* 将 α 酮戊二酸转化为 2-羟基戊二酸,后者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^[60]。

艾伏尼布(ivosidenib)(1A类推荐)。

用药方案:口服,每次 500 mg,每日 1 次;持续服用,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应则停药。

药物不良反应:最常见的不良反应(发生率 $\geq 20\%$)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。

3 携带 *BRAF* 基因突变的不可切除胆道恶性肿瘤

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。*BRAFV600E* 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^[61]。胆道恶性肿瘤 *BRAF* 基因突变频率总体偏低,现有报道为 1%~7%^[18,48,62-63]。

达拉非尼(dabrafenib)联合曲美替尼(trametinib)(1C类推荐)。

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

药物不良反应:成年病人最常见的不良反应(发生率 $\geq 20\%$)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应(发生率 $\geq 20\%$)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 个月后、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。

4 携带 *RET* 基因融合的局部晚期或转移性或不可切除胆道恶性肿瘤

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、PLC γ 等下游信号通路激活可造成细胞过度增殖,进而可能导致肿瘤发生^[64]。

4.1 普拉替尼(pralsetinib, BLU-667)(1C类推荐)

用药方案:口服,每次 400 mg,每日 1 次;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 $\geq 25\%$)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 $\geq 2\%$)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。

4.2 塞普替尼(selpercatinib)(1C类推荐)

用药方案:口服。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,每次 120 mg,每日 2 次;体重 ≥ 50 kg,每次 120 mg,每日 2 次;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(发生率 $\geq 25\%$),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)3~4 级者永久停用。(3)QT 间期延长。(4)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。(5)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。

5 携带 *NTRK* 基因融合的不可切除胆道恶性肿瘤

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^[65]。胆管癌总体 *NTRK* 基因融合频率约为 0.25%^[66],在肝内胆管癌中约为 3.5%^[21]。

5.1 拉罗替尼(larotrectinib)(1A类推荐)

用药方案:口服,每次 100 mg,每日 2 次;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(发生率≥20%)有疲劳、恶心、头晕、呕吐、贫血、天冬氨酸转氨酶升高、咳嗽、丙氨酸转氨酶升高、便秘和腹泻。常见严重不良反应(发生率≥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。

5.2 恩曲替尼(entrectinib)(1A类推荐)

用药方案:口服。成人每次 600 mg,每日 1 次,持续服用,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应;12~18 岁的儿童及青少年,根据体表面积(body surface area, BSA)计算用药剂量:BSA > 1.50 m²,口服,每次 600 mg,每日 1 次;BSA 1.11~1.50 m²,口服,每次 500 mg,每日 1 次;BSA 0.91~1.10 m²,口服,每次 400 mg,每日 1 次。直至疾病进展或产生不可接受的毒性。

药物不良反应:最常见的不良反应(发生率≥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。

6 携带 *HER2* 基因扩增或过表达的不可切除胆道恶性肿瘤

HER2 基因编码产物 *HER2* 蛋白属于 EGFR 家族成员之一。*HER2* 蛋白主要通过与其家族中其他成员(包括

EGFR、*HER3* 或 *HER4*)形成异二聚体而与各自的配体结合,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。研究结果发现,肝外胆管癌中 *HER2* 基因扩增发生率为 18%^[67]。

曲妥珠单抗(trastuzumab)+帕妥珠单抗(pertuzumab)(2C类推荐)。

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。

推荐意见:基于 FGFR 抑制剂在肝内胆管癌二线治疗中显示出较高的响应率和生存获益前景,本指南推荐佩米替尼可作为局部晚期或转移性或不可切除的 *FGFR2* 融合阳性肝内胆管癌二线系统治疗方案。*FGFR2* 融合阳性的肝内胆管癌具有肿瘤恶性程度相对较低、病人总体预后较好的生物学背景,因此在目前评估 *FGFR2* 融合或重排病人接受 FGFR 抑制剂对比吉西他滨联合顺铂(GC 方案)化疗整体效果的 III 期临床试验尚未完成时,不应否定吉西他滨联合顺铂(GC 方案)治疗肝内胆管癌病人一线化疗方案的临床价值。现阶段上述 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,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不良事件^[68-70],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。

目前 *IDH1* 抑制剂在携带 *IDH1* 基因突变的肝内胆管癌中展现出良好的应用前景,本指南推荐艾伏尼布可作为 *IDH1* 突变型肝内胆管癌的二线治疗方案。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^[71],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。

对携带 *BRAF* 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食品药品监督管理局(FDA)批准及美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐外,其他 *BRAF* 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 和中国国家药品监督管理局(NMPA)尚未取得胆道恶性肿瘤或含胆管癌的实体瘤的适应证。根据 2022 年版 NCCN 指南推荐意见,对初始治疗或一线治疗失败且 *RET* 基因融合阳性的晚期胆道恶性肿瘤成年病人,可以开展探索性普拉替尼、塞普替尼临床治疗。本指南亦认为上述治疗方案具有临床意义。

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。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,以及拉罗替尼和恩曲替

尼在中国已获批临床应用于NTRK融合阳性局部晚期或转移性实体瘤病人,本指南推荐NTRK基因融合阳性的胆道恶性肿瘤病人可采用NTRK抑制剂治疗方案。

虽然曲妥珠单抗在HER2过表达进展期乳腺癌和胃癌中均体现出良好的治疗价值,但检索ClinicalTrials.gov注册项目,截至2022年12月共10项曲妥珠单抗治疗胆囊癌或胆管癌的临床注册研究均未取得重大突破,表明不同肿瘤组织学背景可能是影响曲妥珠单抗靶向治疗胆道恶性肿瘤疗效的关键性因素。HERB试验的阶段性结果,初步展现出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或转移性或不可切除胆囊癌和肝外胆管癌方面具有临床探索性治疗价值。基于相关研究进展,本指南建议,目前HER2抑制剂应限于胆道恶性肿瘤一线化疗失败后的后线探索性临床研究。

第三部分 免疫治疗篇

1 免疫检查点抑制剂单药治疗方案

根据ClinicalTrials注册研究NCT02628067(KEY-NOTE-158试验)结果^[72],推荐帕博利珠单抗(pembrolizumab)单药治疗作为dMMR或MSI-H、不可切除或进展期胆道恶性肿瘤一线治疗方案(1A类推荐)。由专科医师参考药物使用说明书制订用药方案,并在具有肿瘤专科治疗资质的医疗机构内执行。根据ClinicalTrials注册研究NCT02829918结果^[73],推荐对于PD-L1表达阳性的不可切除或进展期、经一线治疗失败的胆道恶性肿瘤,可探索性进行纳武利尤单抗(nivolumab)单药方案治疗(2A类推荐)。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。

2 免疫检查点抑制剂联合化疗方案

根据ClinicalTrials注册研究NCT03875235(TOPAZ-1试验)结果^[74],推荐度伐利尤单抗(durvalumab)联合吉西他滨+顺铂(GC方案)作为不可切除或进展期胆道恶性肿瘤一线治疗方案(1A类推荐)。由专科医师参考药物使用说明书制订用药方案,并在具有肿瘤专科治疗资质的医疗机构内执行。

3 免疫检查点抑制剂联合泛靶点、血管生成抑制剂治疗方案

根据ClinicalTrials注册研究NCT03797326(LEAP-005试验)结果^[75]和ClinicalTrials注册研究NCT03895970结果^[76],推荐帕博利珠单抗联合仑伐替尼(lenvatinib)可作为不可切除或进展期胆道恶性肿瘤后线探索性治疗方案(1C类推荐)。由专科医师参考药物使用说明书制订用药方案,并在具有肿瘤专科治疗资质的医疗机构内执行。

4 其他已公开报道阶段性临床研究结果的治疗方案

在下列临床研究的阶段性报道中,以免疫检查点抑制剂为核心的治疗方案均对胆道肿瘤展现出潜在应用价值,本指南对其研究进展予以关注,目前尚未作出推荐意见。相关研究阶段性报道的详细信息可查询本指南专业版^[3]。

4.1 免疫检查点抑制剂联合化疗治疗方案 (1)ClinicalTrials注册研究NCT03311789:纳武利尤单抗,联合吉西他滨+顺铂(GC方案)化疗。(2)ClinicalTrials注册研究NCT03101566:纳武利尤单抗,联合吉西他滨+顺铂(GC方案)化疗或伊匹木单抗(ipilimumab)方案。(3)ClinicalTrials注册研究NCT04172402:纳武利尤单抗,联合吉西他滨+替吉奥(GS方案)化疗。(4)ClinicalTrials注册研究NCT03796429:特瑞普利单抗(toripalimab),联合吉西他滨+替吉奥(GS方案)化疗。(5)ClinicalTrials注册研究NCT03486678:卡瑞利珠单抗(camrelizumab),联合吉西他滨+奥沙利铂(GEMOX方案)化疗。(6)ClinicalTrials注册研究NCT03046862:度伐利尤单抗(durvalumab),联合吉西他滨+顺铂(GC方案)化疗,以及联合或不联合曲美木单抗(tremelimumab)。(7)ClinicalTrials注册研究NCT03473574:度伐利尤单抗和曲美木单抗,联合吉西他滨化疗或吉西他滨+顺铂(GC方案)化疗。

4.2 免疫检查点抑制剂联合泛靶点血管生成抑制剂治疗方案 (1)ClinicalTrials注册研究NCT04642664:卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(apatinib)。(2)ChiCTR注册研究ChiCTR2000037847:特瑞普利单抗联合安罗替尼(anlotinib)。(3)ChiCTR注册研究ChiCTR1900022003:信迪利单抗(sintilimab)联合安罗替尼。(4)ClinicalTrials注册研究NCT03475953:阿维鲁单抗(avelumab)联合瑞戈非尼(regorafenib)。

4.3 免疫检查点抑制剂联合单靶点抑制剂治疗方案 (1)ClinicalTrials注册研究NCT02443324:帕博利珠单抗联合雷莫西尤单抗(ramucirumab,血管内皮生长因子受体2靶向抑制剂)。(2)ClinicalTrials注册研究NCT03201458:阿替利珠单抗(atezolizumab)联合考比替尼(cobimetinib,MEK抑制剂)。

4.4 免疫检查点抑制剂联合靶向药物及化疗方案 (1)ClinicalTrials注册研究NCT03951597:特瑞普利单抗联合仑伐替尼,以及吉西他滨+奥沙利铂(GEMOX方案)化疗。(2)ClinicalTrials注册研究NCT04300959:信迪利单抗联合安罗替尼,以及吉西他滨+顺铂(GC方案)化疗。(3)ClinicalTrials注册研究NCT04217954:特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗(bevacizumab),以及奥沙利铂和氟尿嘧啶化疗。(4)ClinicalTrials注册研究NCT05036798:替雷利珠单抗(tislelizumab)联合仑伐替尼,以及吉西他滨+奥沙利铂(GEMOX方案)化疗。

4.5 双免疫检查点抑制剂联合方案 ClinicalTrials注册研

究NCT02923934:纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4抑制剂)方案。

推荐意见: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,但目前临床应用仍需关注以下关键问题。

基于相关临床研究进展,帕博利珠单抗单药治疗dMMR或MSI-H病人的方案,以及度伐利尤单抗联合吉西他滨+顺铂化疗(GC方案)的治疗方案,已成为胆道恶性肿瘤一线免疫核心治疗方案。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志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、双免疫检查点抑制剂治疗方案的安全性较高,但免疫检查点抑制剂相关不良事件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,因此更需密切关注免疫检查点抑制剂不良事件风险。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不良事件等重要信息。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》或中国临床肿瘤学会《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2021版)》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2022-12-01,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2022-12-01,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)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。

本指南受中国抗癌协会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。本指南所有推荐意见的形成均未受相关经费资助的影响。本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,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(2022)》编写成员名单

主编:姜小清,李强

副主编:李斌,纪元,袁振刚

编委(以姓氏汉语拼音为序):

曹宏,崔云甫,戴朝六,邓侠兴,董辉,高鹏,韩风,洪德飞,胡冰,胡智明,黄建钊,纪元,姜小清,李斌,李富宇,李强,李升平,刘超,刘厚宝,刘天舒,刘颖斌,罗祥基,仇毓东,唐峰,王剑明,王鲁,王小钦,易滨,殷晓煜,尹涛,袁振刚,曾勇,张佃,赵海涛,周家华

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,肖晟,丛文铭,陈骏

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] 中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2022)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Goepfert 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.
- [8] Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer[J]. Nat Genet, 2015, 47(9): 1003-1010.
- [9] Wang P, Dong Q, Zhang C, et al. Mutations in isocitrate dehydro-

- genase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas [J]. *Oncogene*, 2013, 32(25): 3091–3100.
- [10] Qiu ZQ, 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.
- [11] Li ML, Zhang Z, Li XG, 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.
- [12] 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.
- [13] Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(10): 1552–1558.
- [14] Lin JZ, Cao YH, Yang X, et al. Mutational spectrum and precision oncology for biliary tract carcinoma [J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4585–4598.
- [15] Kendall T, Verheij J, Gaudio E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma [J]. *Liver Int*, 2019, 39 (suppl 1): 7–18.
- [16] Liao JY, Tsai JH, Yuan RH, et al. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(8): 1163–1173.
- [17] Ma BQ, Meng HJ, 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.
- [18] Jain A, Kwong I N, Javle M. Genomic profiling of biliary tract cancers and implications for clinical practice [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(11): 58.
- [19] Chun YS, Javle M. Systemic and adjuvant therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3): 594–599.
- [20] Boerner T, Drill E, Pak L, et al. Genetic determinants of outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1429–1444.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Cleary JM, Raghavan S, Wu QB, 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.
- [24] Verdaguier H, Saur í 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Churi CR, Shroff R, Wang Y, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications [J]. *PloS One*, 2014, 9(12): e115383.
- [28] Zheng YW, Qin YJ, 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.
- [29] Pu XH, Zhu LY, Li F, et al. Target molecular treatment markers in intrahepatic cholangiocarcinoma based on Chinese population [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(9): 153116.
- [30] Zhu ZZ, Dong H, WU JG, 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.
- [31] Lin YP, Peng LH, Dong LQ, et al. Geospatial immune heterogeneity reflects the diverse tumor-immune interactions in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(10): 2350–2371.
- [32] Jiang GP, Zhang W, Wang T, et al. Characteristics of genomic alterations in Chinese cholangiocarcinoma patients [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(10): 1117–1125.
- [33] Dong LP, Lu DY, Chen R, et al. Proteogenomic characterization identifies clinically relevant subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(1): 70–87.
- [34] 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.
- [35] Wang LR, Zhu HX, Zhao YM, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma in the Chinese population and therapeutic experience [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 273.
- [36] Yu HP, 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.
- [37] Cao JY, Hu J, Liu SQ, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Genomic heterogeneity between eastern and western patients [J]. *JCO Precis Oncol*, 2020, 4: 557–569.
- [38] 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.
- [39] Zou SS, Li JR, Zhou HB, et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5696.
- [40] Chen XF, Wang DQ, Liu J, et al. Genomic alterations in biliary tract cancer predict prognosis and immunotherapy outcomes [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e003214.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Zhao DY, Lim KH. Current biologics for treatment of biliary tract cancers [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(3): 430–440.
- [44] Lin JZ, Dong K, Bai Y, et al. Precision oncology for gallbladder cancer: Insights from genetic alterations and clinical practice [J]. *Ann Trans Med*, 2019, 7(18): 467.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Holcombe RF, Xiu J, Pishvaian MJ, et al. Tumor profiling of biliary tract carcinomas to reveal distinct molecular alterations and potential therapeutic targets [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(suppl 3): 285.
- [48] Moeini A, Haber PK, Sia D. Cell of origin in biliary tract cancers and clinical implications [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3 (2): 100226.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Montal R, Sia D, Montironi C, et al. Molecular classification and therapeutic targets in extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2): 315–327.
- [52] 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.
- [53] Bateman AC. DNA mismatch repair protein immunohistochemistry – an illustrated guide [J]. *Histopathology*, 2021, 79(2): 128–138.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Li W, Wang YQ, Yu YY, et al. Toripalimab in advanced biliary tract cancer [J]. *Innovation (Camb)*, 2022, 3 (4): 100255.
- [59] 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.
- [60] Ye D, Guan KL, Xiong Y. Metabolism, activity, and targeting of D- and L-2-hydroxyglutarates [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(2): 151–165.
- [61] 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.
- [62] Zhang W, Zhou HY, Wang YY, et al. Systemic treatment of advanced or recurrent biliary tract cancer [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(5): 328–341.
- [63] Huang WC, Tsai CC, Chan CC. Mutation analysis and copy number changes of KRAS and BRAF genes in Taiwanese cases of biliary tract cholangiocarcinoma [J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(6): 464–468.
- [64] Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(3): 173–186.
- [65] Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(1): 25–34.
- [66] 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.
- [67] Kim h J, 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.
- [68] 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.
- [69] Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrange-

- ments: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6 (10): 803-815.
- [70] 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.
- [71] Cleary JM, Rouaisne L 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.
- [72] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1): 1-10.
- [73] 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): 888-894.
- [74] 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.
- [75] Villanueva L, Lwin Z, Chung HCC, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated biliary tract cancers in the multicohort phase 2 LEAP-005 study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (suppl 15):4080.
- [76] Lin JZ, Yang X, Long JY, 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.

(2023-04-05收稿)

《中国实用外科杂志》2023年第6期重点内容介绍

重点选题:腹股沟疝手术意外情况处理

腹腔镜腹股沟疝手术焦点问题专家共识(一)——术式选择(中华医学会外科学分会疝与腹壁外科学组,中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组)

特殊情况腹股沟疝外科治疗焦点与共识(唐健雄,李绍春)

腹股沟疝合并其他手术疾病治疗策略(李航宇,魏士博,李宪)

肥胖腹股沟疝病人临床特点与手术方式选择(石和凯,顾岩)

合并导致腹腔内压力增高疾病腹股沟疝病人围手术期管理注意事项(杨硕,彭鹏,陈杰)

腹股沟疝日间手术中合并并存病病人应注意问题(蒋风茹,刘雨辰,王明刚)

凝血功能异常腹股沟疝病人治疗策略(赵渝)

妊娠期腹股沟疝外科处理要点(杨福全)

腹股沟疝急诊手术原则(翁山耕,陈易平,刘国忠,等)

腹股沟疝手术中血管意外损伤处理(陈思梦,李原)

腹腔镜腹股沟疝修补术后早期肠梗阻处理(王平,黄永刚,金华)

人工智能在疝与腹壁外科中应用思考(陈双,黄恩民,周太成,等)

单孔完全腹膜外腹股沟疝修补术在前列腺癌根治术后腹股沟疝中应用研究(吴卫东,王廷峰,司仙科,等)

嵌顿性腹股沟疝急诊手术术式选择及疗效分析(附单中心10年497例报告)(李绍杰,李绍春,苏远涛,等)

(本刊编辑部)