·专家笔谈·

晚期胆道恶性肿瘤三联疗法研究进展

冷开明，史光军
康复大学青岛医院，青岛市市立医院肝胆外科，山东 青岛 266071

［摘要］ 胆道恶性肿瘤（biliary tract cancer，BTC）包括肝内胆管癌、肝外胆管癌和胆囊癌。由于其起病隐匿，多数病人确诊时已处于晚期，失去了手术根治的机会。晚期BTC病人预后较差，传统的化疗方案疗效有限。近年来，随着对肿瘤生物学特性认识的不断深入以及临床研究的持续开展，多种新型治疗药物和联合治疗方案不断涌现，为晚期BTC的治疗带来了新的希望。此文旨在对晚期BTC化疗联合免疫/靶向治疗的研究进展进行综述，以期为临床治疗提供参考。

［关键词］ 胆道恶性肿瘤；化疗；免疫治疗；靶向治疗；三联疗法
［中图分类号］R730.4；R657.3　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.05.004

Research progress in triplet therapy for advanced biliary tract cancers

Leng Kaiming, *Shi Guangjun*
Department of Hepatobiliary Surgery, Qingdao Hospital of University of Health and Rehabilitation Sciences; Qingdao Municipal Hospital, Shandong Qingdao 266071, *China*
Corresponding author: Shi Guangjun, Email: sgjzp@hotmail.com

［**Abstract**］ Biliary tract cancers (BTC) are a group of malignancies originating from the biliary system, including intrahepatic cholangiocarcinomas (ICC), extrahepatic cholangiocarcinomas (ECC), and gallbladder carcinomas (GBC). Due to their insidious onset, most BTC patients are diagnosed at an advanced stage and have lost the opportunity for curative surgical resection. Patients with advanced BTC have a poor prognosis, and the efficacy of traditional chemotherapy regimens is limited. In recent years, with the deepening understanding of tumor biological characteristics and the continuous development of clinical research, a variety of new therapeutic drugs and combined treatment regimens have emerged, bringing new hope for the treatment of advanced BTC. This article aims to review the research progress of chemotherapy combined with immunotherapy/targeted therapy for advanced BTC, in order to provide references for clinical practice.

［**Key words**］ Biliary tract cancer; Chemotherapy; Immunotherapy; Targeted therapy; Triplet therapy

胆道恶性肿瘤（biliary tract cancers，BTC）是一组具有高度异质性的侵袭性恶性肿瘤，包括肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC）、肝外胆管癌和胆囊癌。由于其早期症状不明显，多数病人在确诊时已处于晚期，失去了手术根治的机会。晚期BTC病人预后较差，5年生存率较低。手术切除是BTC唯一可能治愈的方法，但只有不到一半的病人在初诊时具有可切除的机会[1]。卡培他滨辅助化疗可在一定程度上改善病人的生存情况，但中位生存期仍有待进一步提高。在晚期BTC的治疗中，化疗一直占据重要地位。吉西他滨联合顺铂（GC）方案在过去10多年中一直是一线治疗的标准方案，但病人的中位生存期仅为11～13个月，疗效有限[2]。尽管BILCAP试验为ICC的辅助治疗确立了重要的治疗标准，但1年复发率也达到25%～30%[3]。近年来，随着免疫治疗和靶向治疗等新兴治疗手段的出现，BTC的治疗格局发生了显著变化。免疫治疗与化疗的联合以及针对特定分子靶点的靶向治疗为病人带来了新的希望。同时，探索更加有效的

基金项目：山东省自然科学基金面上项目（ZR2025MS1363）；山东省博士后创新项目（SDCX-ZG-202203025）
作者简介：冷开明，副主任医师，主要从事肝胆胰肿瘤的基础与临床研究，Email：lengkaiming1128@163.com
通信作者：史光军，Email：sgjzp@hotmail.com

联合治疗方案，如三联疗法，成为当前研究的热点。本文对晚期BTC三联疗法的研究进展进行了综述。

一、化疗的强化

在传统GC方案基础上联用第三种细胞毒药物，是提高晚期BTC疗效的重要研究方向。然而，不同三联化疗方案的疗效和安全性存在显著差异。

1. 吉西他滨、顺铂和白蛋白结合型紫杉醇方案（GAP方案）　SWOG S1815研究对GAP方案与GC方案在晚期BTC中的疗效进行了比较[4]。该研究基于Ⅱ期试验数据显示GAP方案具有较高的缓解率和19个月的中位总生存期（median overall survival，mOS）。然而，Ⅲ期试验结果令人失望。具体来说，GAP组的mOS为14个月，而GC组为13.6个月，未能达到主要研究终点。尽管GAP组的客观缓解率（objective response rate，ORR）有所改善（31%比21%），但三联疗法与3～4级治疗相关不良事件的显著增加相关：GAP组发生率为71%，而GC组为60%。此外，GAP组有7例死亡归因于治疗，而GC组仅有1例，凸显了三联疗法相关毒性的增加。虽然这项试验未能改变目前的标准治疗，但在局部晚期疾病病人中观察到的ORR增加，提示该方案在新辅助治疗或对于可通过降期实现治愈性切除的病人亚组中可能仍有应用前景[3]。

2. GC加替吉奥（S-1）方案　日本的KHB1401-MITSUBA研究评估了GC加S-1的三联方案与单独使用GC方案的疗效[5]。结果显示，与单独使用GC方案相比，GC加S-1的三联方案显著改善了mOS（13.5个月比12.6个月）。此外，GC加S-1组的ORR为41.5%，而GC组为15.0%，且GC加S-1组有3例病人接受了转化手术。尽管两组间3～4级治疗相关不良事件发生率相似，但GC加S-1组的血液学毒性显著增加。该研究结果表明，在日本人群中，GC加S-1的三联方案在晚期BTC治疗中具有一定的优势[5]。

3. 改良的氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂（mFOLFIRINOX）方案　法国的PRODIGE38-AMEBICA研究将mFOLFIRINOX的三联方案与GC方案进行了比较[6]。在该试验的随机Ⅱ期部分，mFOLFIRINOX组未能达到改善6个月无进展生存期的主要终点，mFOLFIRINOX组无进展生存率为44.6%，GC组为47.3%，因此无法推进到Ⅲ期试验。mFOLFIRINOX组的ORR为25.0%，而GC组为19.4%。该研究中入组的参与者约有15%患有局部晚期疾病。基于这些数据，通常不建议对姑息治疗的非亚洲晚期BTC病人使用mFOLFIRINOX三联疗法[6]。

总体来看，现有关于三联疗法的研究结果呈现出不一致的疗效与安全性特征。部分研究表明，三联疗法在缓解率或生存期方面带来一定改善，但与此同时，也普遍伴随毒性增加的风险。因此，目前在为晚期BTC病人选择三联疗法时，必须全面考虑病人的个体情况、疾病特征以及治疗相关的风险与获益。未来研究应致力于优化三联疗法的组合方式，在提升疗效的同时尽可能降低毒性反应。此外，寻找能够预测三联疗法疗效的生物标志物，也是实现个体化精准治疗的重要方向。

二、化疗联合免疫治疗

随着免疫治疗在肿瘤领域的广泛应用，其在晚期BTC治疗中的价值也逐渐显现。免疫治疗与化疗的联合成为当前的研究热点。

1. TOPAZ-1试验　该试验是首个评估在GC化疗基础上添加免疫治疗的Ⅲ期研究。该研究结果显示，在GC方案中添加程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）抑制剂度伐利尤单抗显著改善了mOS［12.9个月比11.3个月（单独GC组）］，风险比（*HR*）为0.76[7]。度伐利尤单抗组的ORR为27%，而单独GC组为19%。长期生存的改善表明部分病人可能获得持久的益处，这也刺激了后续研究开展，以寻找能更好地识别这些获益病人的生物标志物。两组间的3～4级治疗相关不良事件相当，支持了联合治疗的安全性[6]。该试验结果改变了晚期BTC的治疗格局，确立了GC联合度伐利尤单抗作为晚期BTC一线治疗的新标准。

2. KEYNOTE-966试验　该试验评估了在GC化疗基础上添加程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）抑制剂帕博利珠单抗的疗效[8]。该试验采用了与TOPAZ-1相似的设计，但允许吉西他滨在6个月后继续使用，以反映常见的临床实践。在2024年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上公布的更新分析证实了生存期的改善，帕博利珠单抗组的mOS为12.7个月，而单独GC组为10.9个月。与TOPAZ-1相比，该试验中检查点抑制剂联合治疗并未导致ORR增加；3～4级治疗相关不良事件的发生率两组间差异无统计学意义[8]。KEYNOTE-966试验进一步强化了在晚期BTC中将免疫治疗与GC联合作为新的标准治疗的地位。

3. 免疫治疗在特定亚组中的应用　在实体瘤中，对于因错配修复功能缺陷（mismatch repair

functional defects, dMMR）导致微卫星不稳定性（microsatellite instability, MSI）的病人，免疫治疗已成为标准治疗。然而，在TOPAZ-1和KEYNOTE-966试验中，入组的大量病人无法获得MSI状态。在有记录的MSI状态的病人中，只有略高于1%的病人患有微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high, MSI-H）肿瘤。由于这一亚组较为罕见，这些试验中并未专门报告该队列的结果，但CheckMate 142 Ⅱ期研究发现纳武利尤单抗加低剂量伊匹木单抗对MSI-H/dMMR转移性结直肠癌病人显示出强大而持久的临床益处，并且作为一线治疗方案[9]。因此对于伴有dMMR的BTC病人，GC联合免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）可能会带来一定的获益。

联合化疗和免疫治疗在晚期BTC治疗中显示出了显著的疗效，为病人带来了生存获益。TOPAZ-1和KEYNOTE-966试验的结果确立了免疫治疗联合GC作为晚期BTC一线治疗的标准地位。然而，目前仍存在一些问题：如何更好地筛选出能够从免疫治疗中获益的病人，以及进一步探索免疫治疗在特定亚组中的应用等。未来的研究需要聚焦于开发有效的生物标志物，以实现精准免疫治疗，同时探索新的免疫治疗联合策略，进一步提高晚期BTC病人的疗效。

三、BTC近期Ⅲ期试验的系统评价和病人水平网络荟萃分析

随着BTC系统治疗方案的日益增多，对不同方案疗效的比较变得愈发重要。在缺乏直接头对头临床试验的情况下，一项荟萃分析评估了各种疗法相对于一线治疗GC方案的疗效和安全性，并进行相互比较。该分析筛选8 797项研究后，纳入了17项随机对照试验（RCT），共涵盖4 584例病人，其中2 140例（46.7%）病人接受了GC治疗[10]。大多数病人（68.9%）被诊断为ICC或肝外胆管癌，80%在治疗时患有转移性疾病。GC组的mOS为11.6个月（95%*CI*：11.3～12.2）。与单独使用GC相比，GC联合以下药物均显示出较好的效果：帕博利珠单抗（*HR*=0.99，95%*CI*：0.98～0.99，*P*<0.001），度伐利尤单抗（*HR*=0.98，95%*CI*：0.97～0.99，*P*=0.015），S-1（*HR*=0.97，95%*CI*：0.95～0.99，*P*<0.001），白蛋白结合型紫杉醇（*HR*=0.98，95%*CI*：0.98～0.99，*P*<0.001）。该荟萃分析为晚期BTC的治疗提供了有价值的信息，证实了在GC基础上联合其他药物能够带来一定的生存获益。然而，由于各试验之间存在差异，使得对这些结果的解读和应用需谨慎。未来需要更多高质量、设计严谨的临床试验来进一步验证和明确各种联合治疗方案的疗效和安全性，为临床决策提供更坚实的依据。同时，在进行临床实践时，应充分考虑病人的个体差异和具体病情，合理选择治疗方案。

四、非转移性局部晚期BTC的联合治疗模式

对于非转移性局部晚期BTC病人，治疗策略需要更加个体化和多学科化。

1. 局部晚期BTC的多学科管理　局部晚期BTC病人的管理较为复杂，需要多学科团队的协作。治疗方法因解剖亚型、肿瘤负荷和复发模式而异。对于部分特定的局部晚期、不可切除的ICC病人，新辅助治疗后进行肝移植可获得长期生存。近期的回顾性分析表明，部分通过化疗降期的病人可以获得与最初被认为可切除的病人相似的长期生存，尽管临床实践中降期治策略存在差异[11]。这提示对于局部晚期BTC病人，积极的降期治疗策略可能改善病人的预后。

2. 局部治疗联合化疗的探索　除了化疗，局部治疗也可用于将病人降期，使其能够接受潜在可治愈的治疗。在一项Ⅱ期试验中，选择性内照射治疗［即钇-90（^{90}Y）微球放射栓塞术］联合GC化疗，使得41例最初不可切除的病人中有9例（22%）降期至可手术[12]。类似的，一项涉及38例不可切除ICC病人的研究，采用肝动脉灌注氟尿苷联合GC，结果ORR为58%，mOS为25个月，并有4例病人实现了手术转化[13]。这些研究结果显示，局部治疗联合化疗在将不可切除的BTC病人转化为可手术切除方面具有一定的潜力。然而，在这些方法被广泛应用于临床之前，还需要RCT来验证其疗效和安全性。

非转移性局部晚期BTC病人的治疗需要综合考虑多种因素，采用多学科团队协作的联合治疗模式。化疗联合局部治疗在转化治疗方面显示出了一定的前景，但仍需要进一步的研究来确定最佳的治疗方案和病人选择标准。未来的研究应致力于优化联合治疗策略，提高局部晚期BTC病人的手术切除率和长期生存率，为病人带来更多的治愈机会。

五、BTC的靶向治疗

近年来，随着分子检测技术的进步，靶向治疗在BTC治疗中发挥着越来越重要的作用。

1. 分子谱分析与靶向治疗的潜力　基因检测发现，超过40%的BTC病人，尤其是ICC病人，携带适合靶向治疗的基因改变。在一些早期Ⅰ/Ⅱ期

研究中靶向治疗已显示出较好的疗效，强调了精准医学在BTC，尤其是在ICC中的潜力。生物标志物驱动的试验已促使成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）抑制剂培米替尼和福巴替尼分别用于FGFR2融合，以及异柠檬酸脱氢酶1（IDH1）抑制剂艾伏尼布获得批准，分别基于具有里程碑意义的FIGHT-202、FOENIX-CCA2和ClarIDHy试验[14-16]。这些靶向治疗药物的获批为特定基因改变的BTC病人提供了新的治疗选择。

2. 其他靶向治疗的研究进展　人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）靶向治疗，如基于曲妥珠单抗的方案，在HER2阳性的BTC中显示出良好的应用前景。*BRAF*突变虽然罕见，但可以根据ROAR篮子试验采用达拉非尼和曲美替尼的组合进行靶向治疗[17]。其他肿瘤不可知性生物标志物包括原肌球蛋白受体激酶（TRK）和转染重排基因（*RET*）融合，发生率均低于1%[18]。这些治疗在临床试验中表现出高缓解率和疾病控制率，表明它们在新辅助治疗和转化治疗中的潜在应用。目前，靶向治疗主要用于一线化疗失败后的二线治疗，多项评估其在一线治疗中疗效的Ⅲ期试验因入组不佳而提前终止。虽然这些研究主要集中于单药靶向治疗，但最近启动的试验正在探索它们与化疗和（或）免疫治疗联合使用的疗效。这种联合治疗方法可能会提高缓解率，类似于在胃癌中观察到的HER2靶向治疗与帕博利珠单抗和氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂联合使用的益处[19]。

靶向治疗为BTC病人带来了精准治疗的希望，尤其是对于具有特定基因改变的病人。尽管目前靶向治疗在BTC中的应用仍面临一些挑战，如单药治疗疗效有限、一线治疗研究入组困难等，但联合治疗的探索为提高靶向治疗的疗效提供了新的方向。未来需要进一步开展大规模、高质量的临床试验，明确靶向治疗联合其他治疗方法的最佳组合和应用时机，以改善BTC病人的预后。同时，继续深入研究BTC的分子生物学机制，发现更多有效的治疗靶点，也是推动BTC靶向治疗发展的关键。

六、三联疗法相关毒副反应

SWOG S1815和PRODIGE 38-AMEBICA研究中，mFOLFIRINOX方案相关毒副反应发生率较高。3～4级中性粒细胞减少发生率非常突出（S1815中达32.6%），其他常见的3～4级毒性包括腹泻（S1815中达13.2%）、疲劳（10%）和恶心/呕吐（7%～9%）。KHB1401-MITSUBA方案的主要毒性为血液学毒性。3～4级血小板减少发生率极高（MITSUBA研究达72.7%），中性粒细胞减少也很常见（68.2%）。非血液学毒性包括恶心（任何级别：76.5%）和贫血（任何级别：69.7%）。TOPAZ-1和KEYNOTE-966毒性谱以化疗为主，免疫治疗叠加的毒性可控。3～4级中性粒细胞减少（TOPAZ-1：25.3%）和血小板减少仍是最常见严重毒性。任何级别的免疫相关不良事件发生率为30%～40%，但3～4级免疫相关不良事件发生率相对较低（KEYNOTE-966为6.2%）。ROAR篮子试验（达拉非尼＋曲美替尼）毒性谱较为独特。发热是最常见毒性（任何级别约50%，3～4级约5%）。其他常见任何级别毒性包括皮疹（30%）、疲劳（30%）和恶心（30%）。严重肝酶升高发生率约10%。

七、三联疗法的管理考量

随着三联疗法研究的深入，其在临床实践中的应用策略也需要进一步明确。

1. 现有研究结果对三联疗法的影响　鉴于SWOG S1815的阴性结果，由于缺乏总生存期获益且毒性增加，在常规临床实践中，不建议在标准GC（加ICIs）方案之外强化化疗。这一结果与在亚洲以外进行的其他Ⅱ期试验（如AMEBICA试验）的结果一致，AMEBICA试验也未能证明mFOLFIRINOX相对于GC的生存优势。目前，唯一显示优于GC的三联方案是MITSUBA研究中的GC加S-1方案，但该研究在日本进行，其结果的广泛适用性受到限制。

2. 三联疗法的未来探索方向　尽管目前三联化疗在晚期BTC治疗中的地位存在争议，但在特定病人亚组，尤其是局部晚期肝局限性疾病病人中观察到较高的缓解率，提示其可能仍有进一步探索的价值。类似于FLOT（氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西他赛）方案在胃癌中的应用，主要用于围手术期治疗，三联化疗在BTC的围手术期治疗中或许能发挥作用。此外，最近在胃癌和结肠癌中的Ⅱ期研究表明，三联化疗的疗效可能通过添加ICIs（如ATEZO-TRIBE和MOONLIGHT研究）得到进一步增强[20]。受此启发，2024年启动了NEOLANGIO Ⅱ期试验，旨在评估靶向PD-1和TIGIT蛋白的双特异性抗体Rilyegostomig联合GAP方案在围手术期治疗可切除ICC的疗效。未来，需要更多的研究来寻找三联疗法中最有效的治疗组合方式，无论是

通过联合免疫治疗、靶向治疗还是其他方式，以确定三联疗法在BTC治疗中的合适定位。

八、结语

晚期BTC的治疗仍面临巨大挑战，近年来化疗、免疫及靶向治疗的进步为病人带来新希望。基于TOPAZ-1及KEYNOTE-966等关键研究结果，ASCO、欧洲肿瘤内科学会（ESMO）等国际指南均已推荐GC方案联合ICIs作为晚期BTC的一线标准治疗。三联疗法的探索显示其疗效与毒性并存，因此更应注重个体化策略，综合病人体能状态、肿瘤负荷及分子特征（如FGFR2、IDH1、HER2及MSI-H等）实施精准治疗。靶向药物为特定基因亚型病人带来突破性生存获益，而局部治疗联合系统治疗也在提高手术转化率方面展现出潜力。未来需依托生物标志物选择优势人群，优化整合免疫、靶向及局部治疗策略，从而改善病人预后。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(5): 261-280. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51.

[2] 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.

[3] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 663-673. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.

[4] Shroff RT, King G, Colby S, et al. SWOG S1815: a phase Ⅲ randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(5): 536-544. DOI: 10.1200/JCO-24-01383.

[5] Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase Ⅲ study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA) [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2023, 30(1): 102-110. DOI: 10.1002/jhbp.1219.

[6] Phelip JM, Desrame J, Edeline J, et al. Modified FOLFIRINOX versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): a randomized phase Ⅱ study [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(3): 262-271. DOI: 10.1200/JCO.21.00679.

[7] Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(8): 694-704. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00095-5.

[8] 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.

[9] Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase Ⅱ CheckMate 142 study [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2): 161-170. DOI: 10.1200/JCO.21.01015.

[10] Li ZH, Aliseda D, Jones O, et al. Recent advances in systemic therapy for advanced biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis using reconstructed RCT survival data [J]. JHEP Rep, 2025, 7(3): 101290. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101290.

[11] McMillan RR, Javle M, Kodali S, et al. Survival following liver transplantation for locally advanced, unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Am J Transplant, 2022, 22(3): 823-832. DOI: 10.1111/ajt.16906.

[12] Edeline J, Touchefeu Y, Guiu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(1): 51-59. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3702.

[13] Cercek A, Boerner T, Tan BR, et al. Assessment of hepatic arterial infusion of floxuridine in combination with systemic gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(1): 60-67. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3718.

[14] 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.

[15] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2023, 388(3): 228-239. DOI: 10.1056/NEJMoa2206834.

[16] Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 796-807. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.

[17] Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF (V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(9): 1234-1243. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30321-1.

[18] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children [J]. N Engl J Med, 2018, 378(8): 731-739. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.

（下转第365页）