



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.013
China Journal of General Surgery, 2024, 33(2):265-272.

· 文献综述 ·

血管内皮生长因子及其受体靶向治疗在胆道恶性肿瘤中的研究进展

杨阳¹, 王万祥²

(1. 内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科, 内蒙古呼和浩特 010050)

摘要

胆道恶性肿瘤(BTC)根据解剖部位分为胆囊癌、肝内胆管癌、肝外胆管癌,其发病隐匿、早期诊断困难,患者预后差,手术治疗作为唯一可以根治的治疗方式效果却不理想,化疗对于此类患者效果较差且安全性难以保证。靶向治疗是近年来新兴的治疗手段,可以靶向针对患者肿瘤细胞中的特定位点,在疗效、安全性方面都比传统治疗手段有较大幅度的提升。血管内皮生长因子及其受体是多种实体肿瘤中表达的抗肿瘤靶点之一,在BTC中也有较高水平的表达。二者相互结合后,通过多条信号传导通路将生物学信号传入细胞内进而调控肿瘤的血管生成、血管转移。针对血管内皮生长因子及其受体的靶向治疗在BTC中已有一定成效。贝伐珠单抗是第一种应用于临床的血管内皮生长因子抑制剂,其联合以吉西他滨为基础的系统化疗方案、免疫检查点抑制剂(ICI)或酪氨酸激酶抑制剂(TKI)都在BTC中收获了较好的效果,但部分仍未达预期,需更多临床试验进一步探索。雷莫卢单抗是一种血管内皮生长因子受体抑制剂,在BTC中研究较少,目前只在联合系统化疗、ICI方面有一定应用。而针对血管内皮生长因子及其受体的TKI目前种类繁多,如仑伐替尼、索拉非尼、阿帕替尼、安罗替尼。仑伐替尼无疑是当前肝胆系统恶性肿瘤中研究的重点,作为一种多靶点TKI,仑伐替尼联合ICI和系统化疗在BTC患者中取得了令人鼓舞的疗效,在大幅度改善患者预后的同时安全性也得到了保障。这为未来的综合治疗手段指明了方向。其他TKI如安罗替尼、阿帕替尼在BTC中也有较为广泛的应用。多种靶向药物在BTC中已开展了广泛的临床研究,其中不乏某些药物为单一靶点抑制剂,这便提示临床工作者,在给予患者靶向药物前,应充分考虑到患者体内目标靶点的表达情况,这样才能做到精准治疗、精确治疗,最大程度提升治疗效果。未来的研究应以精准治疗和系统治疗并重,以改善患者生存、提高其生活质量为唯一目的。

关键词

胆道肿瘤; 分子靶向治疗; 血管内皮生长因子类; 受体, 血管内皮生长因子; 综述
中图分类号: R735.8

Progress in targeted therapy against vascular endothelial growth factors and their receptors for biliary tract cancers

YANG Yang¹, WANG Wanxiang²

(1. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 2. Department of Hepatobiliary Pancreatic and Splenic Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

收稿日期: 2023-11-08; 修订日期: 2024-01-18。

作者简介: 杨阳, 内蒙古医科大学研究生院硕士研究生, 主要从事肝胆胰外科疾病方面的研究。

通信作者: 王万祥, Email: wwx6188@163.com

Abstract

Biliary tract cancers (BTC) are classified according to anatomical sites into gallbladder cancer, intrahepatic bile duct cancer, and extrahepatic bile duct cancer. Their onset is insidious, early diagnosis is difficult, and the prognosis for patients is poor. Surgical treatment, as the only curative treatment method, is not ideal in its effectiveness. Chemotherapy is less effective and its safety is difficult to guarantee for such patients. Targeted therapy has emerged in recent years as a novel treatment modality, targeting specific sites in tumor cells of patients, with significant improvements in both efficacy and safety compared to traditional treatment methods. Vascular endothelial growth factors and their receptors are among the targeted anti-tumor sites expressed in various solid tumors, including BTC, at relatively high levels. When combined, they transmit biological signals into cells through multiple signaling pathways, thereby regulating tumor angiogenesis and hematogenous metastasis. Targeted therapy against vascular endothelial growth factors and their receptors has achieved certain success in BTC. Bevacizumab is the first vascular endothelial growth factor inhibitor used in clinical practice, and its combination with gemcitabine-based systemic chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, or tyrosine kinase inhibitors has shown promising results in BTC, although some outcomes have not met expectations, necessitating further clinical trials. Ramucirumab, a vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, has been less studied in BTC and is currently only applied in combination with systemic chemotherapy and immune checkpoint inhibitors. Currently, there are various types of tyrosine kinase inhibitors targeting vascular endothelial growth factor and its receptor, such as lenvatinib, sorafenib, apatinib, and anlotinib. Lenvatinib is undoubtedly a focus of research in malignant tumors of the hepatobiliary system. As a multi-target tyrosine kinase inhibitor, lenvatinib combined with immune checkpoint inhibitors and systemic chemotherapy has achieved encouraging efficacy in BTC patients, while ensuring safety to a significant extent. This indicates the direction for future comprehensive treatment methods. Other tyrosine kinase inhibitors such as anlotinib and apatinib also have widely used in BTC. Various targeted drugs have been extensively studied in BTC, and some of them are single-target inhibitors. This suggests to clinical practitioners the importance of fully considering the expression of target sites in patients before administering targeted drugs, in order to achieve precise and maximum therapeutic effects. Future research should focus on both precision treatment and systemic therapy, with the sole goal of improving patient survival and enhancing their quality of life.

Key words

Biliary Tract Neoplasms; Molecular Targeted Therapy; Vascular Endothelial Growth Factors; Receptors, Vascular Endothelial Growth Factor; Review

CLC number: R735.8

胆道恶性肿瘤 (biliary tract cancers, BTC) 是一种具有高度侵袭性的上皮细胞来源肿瘤, 其早期症状不明显, 不易引起足够重视, 大多数患者确诊时已是晚期, 预后较差, 5年生存率只有5%~15%^[1]。尽管BTC只占消化系统恶性肿瘤的3%, 但其发病率、病死率在我国却不断升高, 每10万人当中就有2例死于BTC, 已成为严重危害我国国民健康的危险因素^[2]。

按照病灶的解剖部位, BTC可分为胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC)、肝内胆管癌

(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC), 其中大部分为GBC, 其次是ECC和ICC^[3]。手术切除是唯一能根治BTC的方法, 但术后复发转移风险较大且多数患者确诊时已错失最佳手术时机, 只能接受药物治疗^[4]。然而化疗毒副作用大并且BTC对化疗反应不够敏感, 其临床应用难以进一步推广^[5]。随着高通量测序 (next generation sequencing, NGS) 技术的发展, 越来越多的治疗靶点得以发现, 包括细胞程序性死亡-配体1 (programmed cell death-ligand 1,

PD-L1)、人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor, VEGF/VEGFR), 这些靶点的靶向治疗研究在国内外已有大量开展, 一些已取得良好的成效^[6]。针对不同靶点的精准治疗将会是未来BTC治疗的发展方向, 关于VEGF/VEGFR在BTC中的靶向治疗已有一定探索, 本文将对近年来BTC中VEGF/VEGFR的靶向治疗研究进展做一综述, 以期为后续研究提供理论基础。

1 VEGF

VEGF 又被称为血管通透因子 (vascular permeability factor, VPF), 是一类具有高度生物学活性的信号分子, 与下游受体结合后可诱导组织新生血管的生长、增加血管通透性、促使内皮细胞增生。目前已发现六种VEGF家族成员分别为: VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E以及胎盘生长因子 (placental growth factor, PlGF), 它们空间结构类似, 但生物学功能各有差异。其中的VEGF-A是刺激血管生成的最主要细胞因子, 编码该因子的基因定位于6q21, 转录时其外显子按照不同的顺序拼接可以形成多种异构体, 其中以VEGF121和VEGF165含量最为丰富。在肿瘤组织中, 缺血缺氧的微环境通过缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 及其他因子共同刺激内皮细胞及肿瘤细胞产生VEGF-A, 从而加速肿瘤血管的生成^[7]。一项研究^[8]对84例GBC患者的肿瘤组织进行检测后发现, 53.6%的患者存在VEGF-A高表达, 其表达情况与组织分化程度明显相关 ($P<0.001$), 多因素分析显示VEGF-A表达情况是反映患者预后的独立危险因素 ($P=0.013$)。由此可见, VEGF作为一个治疗靶点, 对于改善BTC患者的生存情况具有重要意义。

2 VEGFR

VEGF的下游受体包括VEGFR、神经纤毛蛋白

(neuropilin, NRP)、硫酸肝素蛋白多糖 (heparan sulphate proteoglycan, HSPas) 三大类, VEGF主要与VEGFR结合, 也可与NRP或HSPas结合增强其生物学效应^[9]。VEGFR是一种以二聚体形式存在的具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白, 包括胞外域 (extracellular domain, ECD)、跨膜域 (transmembrane domain, TMD)、胞内域 (intracellular domain, ICD), 其中ECD区域包含有7个免疫球蛋白类似的结构, ICD区域包含有酪氨酸激酶序列, 这些结构成为靶向药物的特异作用位点。VEGFR又包含VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3三种亚型, VEGFR3主要与肿瘤的淋巴管生成相关, VEGFR1活性较VEGFR2弱, 因此VEGFR2是主要发挥功能的受体。当VEGF-A与VEGFR2结合时, ICD区域中的酪氨酸残基被磷酸化并通过Ras-Raf-MEK-ERK通路或PI3K-AKT通路将信号传入细胞核中, 进而促进新生肿瘤血管形成和肿瘤血管重塑^[10]。

3 VEGF抑制剂

VEGF抑制剂包括雷珠单抗和贝伐珠单抗, 前者用于治疗年龄相关黄斑变性 (age related macular degeneration, AMD) 和视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 等眼底疾病^[11]。而后者贝伐珠单抗是第一种用于治疗恶性肿瘤的抗血管生成靶向药物, 为一种人源化的单克隆VEGF-A抗体, 与VEGF-A特异性结合后, 能阻断VEGF-A与VEGFR2的相互作用, 进而抑制血管生长、诱导新生血管凋亡、促进化疗药物运输并直接杀伤肿瘤细胞^[12]。

3.1 贝伐珠单抗联合系统化疗

该类方案联合的系统化疗以吉西他滨为基础用药, 具体包括GEMCIS (吉西他滨+顺铂)、GEMOX (吉西他滨+奥沙利铂)、GC (吉西他滨+卡培他滨)。在一项对国人的回顾性研究^[13]中54例ICC患者接受贝伐珠单抗+吉西他滨+铂类或卡培他滨治疗后疾病控制率 (disease control rate, DCR) 达到了85%, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 也达到了60%。相比于其他接受单纯化疗的患者, 接受联合方案治疗的患者获得了更长的无病生存期 (progress free survival, PFS) (6.7个月 *vs.* 15.4个月, $P=0.04$) 和更好的治疗效果 ($P=0.001$)。研究结果表明, 在BTC的一线化疗方案基础之上

加用贝伐珠单抗对于患者的预后具有积极的改善作用，为进一步二线联合治疗方案的探索提供了重要启示。

已有研究对贝伐珠单抗联合 GEMCIS 方案的疗效与安全性进行了评估。在一项回顾性观察研究^[14]中，30 例晚期 BTC 患者接受该综合方案治疗后，中位无病生存期（median progress free survival, mPFS）为 8.4 个月，中位总体生存期（median overall survival, mOS）为 13.6 个月，ORR 为 50%，DCR 达到了 80%。其中最常见 3~4 级不良反应为中性粒细胞减少（23.3%）和血小板减少（26.7%），未出现严重的骨髓抑制。值得注意的是，由于该项试验中患者首次出现治疗反应的时间要显著短于既往研究^[15]，因而该联合方案更适合于肿瘤体积较大或迫切需要症状缓解的患者。

2021 年报道了 1 例多发性转移的 GBC 患者在 GEMCIS 方案化疗失败后接受贝伐珠单抗联合 GEMOX 方案治疗，最终该例患者出现了部分缓解（partial response, PR）并且 PFS 延长了 11 个月^[16]。近几年来，已有一些报道显示贝伐珠单抗联合 GEMOX 方案对于晚期 BTC 患者具有明显的生存获益，而该联合治疗方案对于患者预后的改善效果在另一项双臂研究中得到了答案。32 例晚期 BTC 患者接受 GEMOX+贝伐珠单抗联合治疗，另外 25 例患者接受了 GEMOX 单纯化疗，结果显示两组的 mPFS 分别为 6.48 个月和 3.72 个月（ $P=0.049$ ），mOS 分别为 11.31 个月和 10.34 个月（ $P=0.44$ ），两组的 3~4 级不良反应发生率分别为 34.4% 和 40%（ $P=0.78$ ）^[17]。该方案能明显控制疾病进展，但对总体生存情况的改善并不明显。未来更大样本量的研究可能会取得更为明显的成果。

贝伐珠单抗联合 GC 方案、CAPOX 方案（卡培他滨+奥沙利铂）或 FOLFIRI 方案（氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康）等其他治疗方案也有一定研究，但目前临床应用较少，未取得明显进展，其治疗效果需要持续关注。

3.2 贝伐珠单抗联合免疫检查点抑制剂 (immune checkpoints inhibitor, ICI) 和系统化疗

该类联合方案是近几年新出现的一种治疗策略，大量研究证实，该类联合治疗对 BTC 患者的生存情况有更为明显的改善。2022 年有文献^[18]报道，1 例诊断为 IV 期 GBC 的中年女性患者在接受贝伐珠单抗+特瑞普利单抗+吉西他滨联合治疗后，

CT 扫描发现原发病灶有明显的缩小，其 PFS 延长超过了 15 个月，且在治疗过程中未出现明显的不良反应，本案例中的患者截至目前仍然存活。贝伐珠单抗与 ICI 类药物联用起到了互相促进作用，更进一步凸显出此类联合方案对于 BTC 患者的治疗价值^[19]。

阿替利珠单抗是一种针对 PD-L1 的单克隆抗体，用于多种晚期实体肿瘤的治疗。在一项单臂研究^[20]中，30 例晚期 BTC 患者接受贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+GEMOX 方案联合治疗后，ORR 达 76.7%，DCR 达到了 90%，10% 的患者出现了 3~4 级不良反应。该研究中此联合治疗方案取得了振奋人心的结果，并且患者的耐受性较好。另一项 IMbrave151 研究^[21]同样取得了较为满意的结果。162 例晚期 BTC 患者按照 1:1 随机分别为两组，分别接受贝伐珠单抗+阿替利珠单抗+GEMCIS 方案和安慰剂+阿替利珠单抗+GEMCIS 方案治疗，通过随访观察两组的疗效。最新的数据显示，两组的 ORR 分别为 24.1% 和 25.3%，mPFS 分别为 8.4 个月和 7.9 个月（ $HR=0.76$, $95\% CI=0.51\sim 1.14$ ），6 个月的 PFS 率分别为 78.2% 和 63.1%，3~4 级不良反应的发生率分别为 73.1% 和 74.1%。现在看来，尽管该联合方案对于患者预后的改善尚不明显，但由于 6 个月时两组患者的持续缓解时间（duration of response, DOR）出现明显差异（88.5% 和 47.4%）并且该差异在不断增强，因此未来更长时间的随访可能观察到更明显的生存获益。

3.3 贝伐珠单抗联合酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)

该类联合方案的研究目前较少，主要为贝伐珠单抗联合 EGFR 抑制剂厄洛替尼。一项研究^[22]中 39 例晚期 BTC 患者在接受该联合方案治疗后，mPFS 和 mOS 分别只有 2.7 个月和 4.5 个月。其余既往研究也未取得令人满意的成效。该联合方案未取得预想结果，究其原因很大程度在于未对纳入的患者进行治疗靶点表达情况的筛选，使得纳入患者的异质性较高。因此针对多个靶点的治疗，应明确纳入患者靶位点的表达情况，根据患者自身情况进行精准治疗才能提高治疗效果^[23]。

3.4 贝伐珠单抗联合局部介入治疗

该类联合方案对于不可切除状态的 ICC 也具有 一定疗效，但大多都缺乏循证医学证据，其疗效值得进一步探索。

4 VEGFR抑制剂

雷莫卢单抗是一种单克隆的VEGFR2抗体,其结构为包含两条轻链和两条重链的IgG,可以特异性结合到VEGFR2的ECD区域诱导其构象改变,从而阻碍VEGFA与VEGFR2的结合^[24]。一项II期研究^[25]中评估了雷莫卢单抗单药治疗BTC的效果,61例晚期BTC患者在接受治疗后,mPFS和mOS分别为3.2个月和9.5个月,其中有45%的患者疾病进展得到了控制。与之前研究得到的结果类似,雷莫卢单抗联合系统化疗对于晚期BTC也有一定的效果。在一项大型安慰剂对照研究^[26]中分别探究了雷莫卢单抗、美沙替尼、安慰剂三种药物联合GEMCIS方案的疗效,最终雷莫卢单抗组的患者获得了6.5个月的mPFS,然而与安慰剂组相比,雷莫卢单抗联合GEMCIS方案未能明显延长患者的生存时间($P=0.48$)。因此有必要探索联合其他系统化疗方案。

雷莫卢单抗联合PD-L1抑制剂帕博利珠单抗,关于该联合治疗在晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的研究中已有大量实践^[27],但在BTC中还处于初步探索阶段。在一项Ib期临床研究^[28]中26例晚期患者接受该方案治疗后,mPFS为1.6个月,mOS为6.4个月,其中有1例患者出现了4级不良反应,为中性粒细胞减少。从结果来看,该研究未取得明显进展,需要扩大样本量开展更大型的RCT试验。

5 小分子TKI

在胞内信号转导通路中,酪氨酸激酶可催化三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的 γ 位磷酸基团转移到ICD区域酪氨酸残基上,从而完成信号的传导。TKI类药物既可竞争性抑制ATP与酪氨酸激酶的相互结合,又可作为酪氨酸类似物与酪氨酸激酶结合,阻碍相应残基磷酸化。VEGFR属于受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)家族成员,已有多种TKI类药物靶向针对VEGFR,包括有仑伐替尼、索拉非尼、阿帕替尼、安罗替尼、阿昔替尼、舒尼替尼、索凡替尼等,部分已应用于多种实体肿瘤的治疗当中^[29]。

仑伐替尼是一种口服的小分子多激酶抑制剂,对于VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PIGF、FGFR

均有很强的抑制作用,在多个国家被批准成为治疗晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的一线用药^[30]。在晚期BTC治疗领域中,仑伐替尼经常与系统化疗、PD-L1抑制剂等联合使用,尤其与GEMOX方案和特瑞普利单抗联用,已成为目前研究的热点话题。大量研究已经对这种三联治疗方案的疗效与安全性做出了评估。在最新的报告中,该联合方案对于III~IV期ICC患者的ORR已达到80%(95% CI=61.4~92.3),DCR达到了93.3%(95% CI=77.9~99.2),mPFS和mOS分别达到了10.2个月和22.5个月^[31]。与以往治疗方案相比,该联合方案能大幅度地改善患者的生存情况,延长生存时间。进一步的III期临床试验(NCT03951597)更深层次地验证了此种联合方案的治疗价值。同样,仑伐替尼联合帕博利珠单抗(LEP)对于晚期BTC患者也有较为明显的生存获益,32例晚期患者接受LEP治疗后,mPFS和mOS分别为4.9个月和11个月,ORR为25%,DCR为78.1%,该方案可作为晚期BTC的二线治疗选择,但未来还需进一步对照研究探讨其疗效与安全性^[32]。

局部治疗手段是针对晚期肿瘤患者的一类特殊疗法,通常包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、放射治疗(radiotherapy, RT)、肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)。仑伐替尼+PD-L1抑制剂联合这些局部治疗方法对于晚期BTC同样有明显的效果。25例接受了仑伐替尼+特瑞普利单抗+局部治疗的患者相比另外24例只接受仑伐替尼+特瑞普利单抗的患者,获得了更长的mPFS和mOS,并且接受三联治疗的患者中有3例在治疗结束后进行了手术切除^[33]。此外还有研究对这类三联疗法的效果做出了评价,也都取得了类似的效果^[34]。

索拉非尼是一种广谱性的TKI类药物,不仅可以通过阻断VEGFR2、VEGFR3、血小板衍生生长因子受体 β (platelet derived growth factor receptor β , PDGFR- β)抑制肿瘤血管生成,还可阻断Ras-Raf-MEK-ERK通路直接抑制肿瘤细胞的增殖。它在HCC的治疗中有着广泛的应用^[35],在BTC的治疗中效果却并不明显。既往的临床试验探究了其联合GEMCIS方案或厄洛替尼的疗效,但大多都未取得满意的结果。

阿帕替尼是一种用于治疗胃肠道恶性肿瘤的

TKI类药物,对于晚期BTC的治疗有一定辅助性作用^[36-37]。2018年,阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗的治疗研究^[38]在北京协和医院开展,本次研究共计纳入晚期BTC患者22例,治疗后整体mPFS和mOS分别为4.4个月和13.1个月,DCR为71.4%,ORR为19%。该研究为首个应用阿帕替尼联合PD-L1抑制剂治疗晚期BTC的试验,其疗效要明显优于阿帕替尼单药治疗,但还需进一步临床试验验证分析。

安罗替尼是一种新型的多激酶抑制剂,在BTC治疗中联合PD-L1抑制剂的研究已初显成效。安罗替尼联合信迪利单抗的mPFS为6.5个月,mOS为12.3个月^[39],而联合新型PD-L1抑制剂TQB2450,mPFS和mOS则分别为6.24个月和15.77个月^[40]。以上两项试验都取得了较为满意的结果,但其治疗相关不良反应(treatment related adverse events, TRAEs)同样不可忽视,尽管两项研究的TRAEs都在相对可控范围之内,未来研究在关注疗效的同时仍需重视安全性。

近期SAGC的研究成果已得到初步揭示,在安罗替尼+信迪利单抗+GEMCIS方案联合治疗组中,mPFS明显优于GEMCIS方案治疗组($HR=0.37$, $P<0.001$),但主要研究终点1年OS率却差异无统计学意义($P=0.437$)。亚组分析表明,高肿瘤突变负荷(high tumor mutation burden, TMB-H)的患者更能从联合治疗中获益。

其他TKI类药物,例如阿昔替尼^[41]、舒尼替尼^[42]、索凡替尼^[43]、西地尼布^[44]等大多都处于单药治疗阶段,未获得明显的治疗效果。目前来看,以仑伐替尼为核心,ICI类药物、系统化疗方案为辅助的综合治疗模式在BTC中凸显优势,不仅能改善药物抵抗,提高治疗效果,还能通过调整各种药物的剂量,减少不良反应的发生^[45]。

6 癌症疫苗

癌症疫苗是一种新兴的治疗技术,其原理为通过刺激机体针对肿瘤特异抗原的免疫系统,增强并维持T细胞免疫反应,从而控制肿瘤细胞的生长^[46]。多种癌症疫苗已成功进入临床试验阶段,但大部分都停留于I、II期,未获得大规模临床应用^[47]。OCV-C01是一种针对VEGFR2、VEGFR3、驱动蛋白家族成员20A(kinesin family member 20A, KIF20A)的混合多肽类制剂,已作为胰腺癌术后

的新辅助治疗手段率先开展应用研究^[48]。在晚期BTC患者的治疗中,对患者的生存情况也有一定程度的改善^[49]。

7 总结与展望

近年来,BTC治疗领域在快速发展,尤其针对特异靶点的精准治疗和联合多种方法的综合治疗已成为未来的主流趋势。大量的研究探索了不同种类组合治疗的方式,随着未来技术的发展,越来越多的靶向药物将得以开发^[50]。未来的治疗研究应该更侧重于患者治疗靶点的情况以及疗效的安全性,从而最大程度上提升治疗效果。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:杨阳参与文章选题,负责文献资料解读与文章撰写;王万祥负责文章总体设计、写作方向指导及文章最终审阅。

参考文献

- [1] Zeng W, Mao R, Zhang Z, et al. Combination therapies for advanced biliary tract cancer[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(2): 490-501. doi:10.14218/JCTH.2022.00277.
- [2] Chen S, Han K, Song Y, et al. Current status, trends, and predictions in the burden of gallbladder and biliary tract cancer in China from 1990 to 2019[J]. Chin Med J, 2022, 135(14): 1697-1706. doi:10.1097/CM9.0000000000002258.
- [3] Farha N, Dima, Ullah F, et al. Precision oncology targets in biliary tract cancer[J]. Cancers, 2023, 15(7): 2105. doi: 10.3390/cancers15072105.
- [4] 游俊琦,夏浩明,黄子越,等.胆管癌药物治疗的研究进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(2):287-295. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.015.
You JQ, Xia HM, Huang ZY, et al. Research advances in drug therapy of cholangiocarcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(2): 287-295. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.02.015.
- [5] Vogel A, Saborowski A. Current and future systemic therapies in biliary tract cancer[J]. Visc Med, 2021, 37(1):32-38. doi:10.1159/000513969.
- [6] Zhang Y, Esmail A, Mazzaferro V, et al. Newest therapies for cholangiocarcinoma: an updated overview of approved treatments with transplant oncology vision[J]. Cancers, 2022, 14(20): 5074. doi:10.3390/cancers14205074.
- [7] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease:

- beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248–1264. doi:10.1016/j.cell.2019.01.021.
- [8] Sun XN, Cao WG, Wang X, et al. Prognostic impact of vascular endothelial growth factor- α expression in resected gallbladder carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(6): 1183–1190. doi:10.1007/s13277-011-0221-2.
- [9] Melincovici C S, Boşca A B, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) -key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2):455–467.
- [10] Eguchi R, Kawabe JI, Wakabayashi I. VEGF-independent angiogenic factors: beyond VEGF/VEGFR2 signaling[J]. *J Vasc Res*, 2022, 59(2):78–89. doi:10.1159/000521584.
- [11] Eichenbaum DA, Ahmed A, Hiya F. Ranibizumab port delivery system: a clinical perspective[J]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2022, 7(1):e001104. doi:10.1136/bmjophth-2022-001104.
- [12] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15years of clinical experience and future outlook[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86:102017. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102017.
- [13] Wang L, Zhu H, Zhao Y, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma in the Chinese population and therapeutic experience[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 273. doi:10.1186/s12967-020-02437-2.
- [14] Pei SN, Liao CK, Chen YS, et al. A novel combination of bevacizumab with chemotherapy improves therapeutic effects for advanced biliary tract cancer: a retrospective, observational study[J]. *Cancers*, 2021, 13(15): 3831. doi:10.3390/cancers13153831.
- [15] 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.
- [16] Aagre SV, Tonse M, Talele A, et al. Bevacizumab based chemotherapy is a promising option in metastatic gallbladder adenocarcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*, 2021, 15(2): 153. doi:10.3892/mco.2021.2315.
- [17] Bréchon M, Dior M, Dréanic J, et al. Addition of an antiangiogenic therapy, bevacizumab, to gemcitabine plus oxaliplatin improves survival in advanced biliary tract cancers[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1):156–162. doi:10.1007/s10637-017-0492-6.
- [18] Guo L, Zhang J, Liu X, et al. Successful treatment of metastatic gallbladder carcinoma with PD-L1 expression by the combination of PD-1 inhibitor plus bevacizumab with chemotherapy: a case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2022, 15:629–636. doi:10.2147/OTT.S346635.
- [19] 齐瑞丽, 张勇丹, 王华庆, 等. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗恶性肿瘤的作用机制[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(7): 664–668.
- Qi RL, Zhang YD, Wang HQ, et al. Mechanism of immune checkpoint inhibitor combined with antiangiogenic therapy in the treatment of malignant tumors[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2020, 25(7):664–668.
- [20] Wang K, Liu ZH, Yu HM, et al. Efficacy and safety of a triple combination of atezolizumab, bevacizumab plus GEMOX for advanced biliary tract cancer: a multicenter, single-arm, retrospective study[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2023, 16: 17562848231160630. doi:10.1177/17562848231160630.
- [21] Hack SP, Verret W, Mulla S, et al. IMbrave 151: a randomized phase II trial of atezolizumab combined with bevacizumab and chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13:17588359211036544. doi:10.1177/17588359211036544.
- [22] Andersen LB, Mahler MSK, Andersen RF, et al. The clinical impact of methylated homeobox A9 ctDNA in patients with non-resectable biliary tract cancer treated with erlotinib and bevacizumab[J]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4598. doi:10.3390/cancers14194598.
- [23] Kannampuzha S, Murali R, Gopalakrishnan AV, et al. Novel biomolecules in targeted cancer therapy: a new approach towards precision medicine[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(11):323. doi:10.1007/s12032-023-02168-6.
- [24] Tiwari P. Ramucirumab: boon or bane[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2016, 28(3):133–140. doi:10.1016/j.jnci.2016.03.001.
- [25] Lee S, Shroff RT, Makawita S, et al. Phase II study of ramucirumab in advanced biliary tract cancer previously treated by gemcitabine-based chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(11):2229–2236. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3548.
- [26] Valle JW, Vogel A, Denlinger CS, et al. Addition of ramucirumab or merestinib to standard first-line chemotherapy for locally advanced or metastatic biliary tract cancer: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1468–1482. doi:10.1016/S1470-2045(21)00409-5.
- [27] Reckamp KL, Redman MW, Dragnev KH, et al. Phase II randomized study of ramucirumab and pembrolizumab versus standard of care in advanced non-small-cell lung cancer previously treated with immunotherapy-lung-MAP S1800A[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(21):2295–2306. doi:10.1200/JCO.22.00912.
- [28] 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(12):1407–e136. doi:10.1634/theoncologist.2018-0044.
- [29] 鲁丁瑜, 李娜, 李志平. 多靶点抗肿瘤新药阿帕替尼的研究进展[J]. *华西药学杂志*, 2017, 32(1):104–108. doi:10.13375/j.cnki.wcjs.2017.01.033.
- Lu DY, Li Na, Li ZP. Research progress of multi target anti-tumor drug apatinib [J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 32(1):104–108. doi:10.13375/j.cnki.wcjs.2017.01.033.
- [30] Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ. Lenvatinib: a review in hepatocellular carcinoma[J]. *Drugs*, 2019, 79(6): 665–674. doi:10.1007/s40265-019-01116-x.

- [31] 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]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):106. doi:10.1038/s41392-023-01317-7.
- [32] 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. doi:10.21037/hbsn-20-338.
- [33] Wang Y, Xun Z, Yang X, et al. Local-regional therapy combined with toripalimab and lenvatinib in patients with advanced biliary tract cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(3):1026-1037.
- [34] Wei Z, Wang Y, Wu B, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy plus lenvatinib with or without programmed cell death protein-1 inhibitors for advanced cholangiocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1235724. doi:10.3389/fimmu.2023.1235724.
- [35] 钟波, 朱巧珍, 刘小裕. 索拉菲尼联合肝癌介入手术治疗原发性肝癌的效果[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(6):183-185. doi:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.06.067.
- Zhong B, Zhu QZ, Liu XY. The effect of sorafenib combined with interventional surgery for primary liver cancer[J]. *China Practical Medicine*, 2022, 17(6):183-185. doi:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.06.067.
- [36] Nie C, Lv H, Xing Y, et al. The efficacy and safety of apatinib treatment for patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):189. doi:10.1186/s12885-021-07907-4.
- [37] Wang C, Huang M, Geng Q, et al. Apatinib for patients with metastatic biliary tract carcinoma refractory to standard chemotherapy: results from an investigator-initiated, open-label, single-arm, exploratory phase II study[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13:17588359211039047. doi:10.1177/17588359211039047.
- [38] Wang D, Yang X, Long J, et al. The efficacy and safety of apatinib plus camrelizumab in patients with previously treated advanced biliary tract cancer: a prospective clinical study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:646979. doi:10.3389/fonc.2021.646979.
- [39] Jin S, Zhao R, Zhou C, et al. Feasibility and tolerability of sintilimab plus anlotinib as the second-line therapy for patients with advanced biliary tract cancers: an open-label, single-arm, phase II clinical trial[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(8):1648-1658. doi:10.1002/ijc.34372.
- [40] Zhou J, Sun Y, Zhang W, et al. Phase Ib study of anlotinib combined with TQB2450 in pretreated advanced biliary tract cancer and biomarker analysis[J]. *Hepatology*, 2023, 77(1):65-76. doi:10.1002/hep.32548.
- [41] Okano N, Furuse J, Ueno M, et al. Multicenter phase II trial of axitinib monotherapy for gemcitabine-based chemotherapy refractory advanced biliary tract cancer (AX-BC study) [J]. *Oncologist*, 2021, 26(2):97-e201. doi:10.1002/onco.13547.
- [42] Li X, Gao L, Zhang L, et al. Third-line sunitinib treatment in a VHL-mutated metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report and literature review[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(9):785-789. doi:10.1080/15384047.2020.1769418.
- [43] Xu J, Bai YX, Sun HC, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 trial of surufatinib in patients with unresectable or metastatic biliary tract cancer[J]. *Cancer*, 2021, 127(21):3975-3984. doi:10.1002/ncr.33803.
- [44] 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(8):967-978. doi:10.1016/S1470-2045(15)00139-4.
- [45] Motzer RJ, Taylor MH, Evans TRJ, et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(4):383-400. doi:10.1080/14737140.2022.2039123.
- [46] 孟文君, 彭星辰. 癌症mRNA疫苗的研究现状、挑战及展望[J]. *实用肿瘤杂志*, 2023, 38(3):218-221. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.034.
- Meng WJ, Peng XC. Research status, challenges, and prospects of mRNA-based cancer vaccine[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2023, 38(3):218-221. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.034.
- [47] Kaczmarek M, Poznańska J, Fechner F, et al. Cancer vaccine therapeutics: limitations and effectiveness-a literature review[J]. *Cells*, 2023, 12(17):2159. doi:10.3390/cells12172159.
- [48] Miyazawa M, Katsuda M, Maguchi H, et al. Phase II clinical trial using novel peptide cocktail vaccine as a postoperative adjuvant treatment for surgically resected pancreatic cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(4):973-982. doi:10.1002/ijc.30510.
- [49] Murahashi M, Tsuruta T, Yamada K, et al. Clinical trial of a cancer vaccine targeting VEGF and KIF20A in advanced biliary tract cancer[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(3):1485-1496. doi:10.21873/anticancer.14907.
- [50] Gupta A, Kurzrock R, Adashek JJ. Evolution of the targeted therapy landscape for cholangiocarcinoma: is cholangiocarcinoma the 'NSCLC' of GI oncology?[J]. *Cancers*, 2023, 15(5):1578. doi:10.3390/cancers15051578.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 杨阳, 王万祥. 血管内皮生长因子及其受体靶向治疗在胆道恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(2):265-272. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.013

Cite this article as: Yang Y, Wang WX. Progress in targeted therapy against vascular endothelial growth factors and their receptors for biliary tract cancers[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(2):265-272. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.013