

• 临床研究 •

胆道恶性肿瘤合并高危复发因素患者术后辅助靶向联合免疫治疗的安全性及有效性分析

张寅祺, 兰 欣, 韩国勇, 孔连宝, 吴金道*

南京医科大学第一附属医院肝胆中心, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 探讨术后辅助靶向联合免疫治疗在合并高危复发因素的胆道恶性肿瘤患者中的安全性与有效性。方法: 回顾性分析 2023 年 1—12 月于南京医科大学第一附属医院接受手术切除后不愿接受辅助化疗、自愿选择靶向联合免疫治疗的 24 例胆道恶性肿瘤合并高危复发因素患者的临床资料。记录患者临床病理特征、无复发生存期(relapse-free survival, RFS)、总生存期(overall survival, OS)及不良反应(adverse event, AE)发生情况。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, Cox 比例风险回归分析影响 RFS 的因素。结果: 24 例患者随访期间, 12 例(50.00%)患者复发, 7 例(29.17%)患者死亡, 中位 RFS 为 12 个月, 中位 OS 未达到。其中, R0 切除合并高危复发因素患者的中位 RFS、中位 OS 均未达到, R1 切除患者的中位 RFS 为 8 个月, 中位 OS 未达到。R0 切除合并高危复发因素患者的 RFS 率、OS 率均显著高于 R1 切除患者。预后因素分析显示, 年龄<60 岁、肿瘤单发、R0 切除、无淋巴结转移、无血管侵犯、单一复发高危因素为影响患者 RFS 的因素(P 均< 0.05)。安全性方面, AE 发生率为 79.17%(19/24), 3 级 AE 发生率为 8.33%(2/24), 无治疗相关死亡事件发生。结论: 术后辅助靶向联合免疫治疗在合并高危复发因素的胆道恶性肿瘤患者中显示出一定的疗效, 且安全性可控。年龄<60 岁、肿瘤单发、R0 切除、无淋巴结转移、无血管侵犯、单一复发危险因素为本研究中影响患者 RFS 的因素。

[关键词] 胆道恶性肿瘤; 高危复发因素; 靶向治疗; 免疫治疗; 有效性; 安全性

[中图分类号] R735.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)07-1055-09

doi: 10.7655/NYDXBNSN260395

Safety and efficacy analysis of postoperative adjuvant targeted therapy combined with immunotherapy in patients of biliary tract carcinoma with high-risk factors for recurrence

ZHANG Yinqi, LAN Xin, HAN Guoyong, KONG Lianbao, WU Jindao*

Hepatobiliary Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To explore the safety and efficacy of postoperative adjuvant targeted therapy combined with immunotherapy in patients of biliary tract carcinoma with high-risk factors for recurrence. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 24 patients with biliary tract carcinoma complicated with high-risk factors for recurrence, who underwent surgical resection in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January to December 2023, declined adjuvant chemotherapy, and voluntarily opted for targeted therapy combined with immunotherapy. The clinicopathological characteristics, relapse-free survival (RFS), overall survival (OS), and incidence of adverse events (AE) of the enrolled patients were recorded. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, and the Cox proportional hazards regression model was used to analyze the factors affecting RFS. **Results:** During the follow-up of the 24 patients, 12 patients (50.00%) developed recurrence and 7 patients (29.17%) died. The median RFS was 12 months, and the median OS was not reached. Among them, the median RFS and median OS were not reached in patients with R0 resection and high-risk factors for recurrence, while the median RFS was 8 months and the median OS was not reached in patients with R1 resection. The RFS rate and OS rate of patients with R0 resection and high-risk factors for recurrence were significantly higher than those of patients with R1 resection. Prognostic factor analysis showed that age < 60 years, single tumor, R0 resection, no lymph node metastasis, no vascular invasion, and single high-risk recurrence factor were

[基金项目] 北京陈菊梅公益基金会(L2025070182)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wujindao@njmu.edu.cn(ORCID: 0000-0002-2317-6565)

prognostic factors affecting RFS(all $P < 0.05$). In terms of safety, the incidence of all-grade AE was 79.17%(19/24), and the incidence of grade 3 AE was 8.33%(2/24). No treatment-related death occurred. **Conclusion:** Postoperative adjuvant targeted therapy combined with immunotherapy shows certain efficacy and controllable safety in biliary tract carcinoma patients with high-risk factors for recurrence. Age < 60 years, single tumor, R0 resection, no lymph node metastasis, no vascular invasion, and single high-risk recurrence factor are prognostic factors affecting RFS in this research.

[Key words] biliary tract carcinoma; high-risk factors for recurrence; targeted therapy; immunotherapy; efficacy; safety

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(07): 1055-1063]

胆道恶性肿瘤包括胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC),是消化系统恶性程度较高的肿瘤之一^[1]。由于早期症状隐匿,多数患者确诊时已处于中晚期,失去根治性手术机会。即使接受根治性手术切除,术后复发率仍较高,达60%~70%,生存率较低^[2-5]。因此,如何降低术后复发风险、改善患者预后,成为胆道恶性肿瘤临床研究的重点和难点。术后辅助治疗是降低肿瘤复发风险、延长患者生存的重要手段。目前,基于BILCAP研究的阳性结果,卡培他滨辅助化疗被推荐为胆道恶性肿瘤术后辅助治疗的标准方案^[6]。然而,临床实践中,部分患者因对化疗的耐受性差、担忧不良反应(adverse event, AE)或个人意愿等原因,不愿接受或无法完成辅助化疗,亟需探索新的辅助治疗策略。近年来,分子靶向治疗和免疫治疗的快速发展为胆道恶性肿瘤提供了新的治疗选择。胆道恶性肿瘤中常见的可用于靶向治疗的分子,包括成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)融合/重排(发生于10%~15%的ICC)、异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)突变(发生于10%~20%的ICC)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)扩增(发生于5%~15%的GBC和ECC)等^[7-9]。针对这些靶点的靶向药物,如佩米替尼、艾伏尼布、曲妥珠单抗等,在晚期胆道恶性肿瘤中已显示出显著的抗肿瘤活性^[10]。安罗替尼是一种口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖发挥抗肿瘤效应,已在晚期胆道恶性肿瘤中显示出一定疗效^[11-12]。同时,以程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂为代表的免疫治疗在多种实体瘤中取得了突破性进展,胆道恶性肿瘤的肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)和PD-1表达水平较高,为免疫治疗的应用提供了基础^[13-14]。基

于上述背景,对于术后合并高危复发因素(如R1切除、淋巴结转移、血管侵犯、多发肿瘤等)且不愿接受辅助化疗的胆道恶性肿瘤患者,靶向联合免疫治疗可能成为潜在的辅助治疗选择。然而,目前相关研究尚少,其安全性和有效性数据有限。因此,本研究回顾性分析24例合并高危复发因素的胆道恶性肿瘤患者术后接受靶向联合免疫治疗的临床资料,评估该方案的安全性和有效性,并探索可能获益的优势人群,以期为临床治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2023年1—12月于南京医科大学第一附属医院接受手术治疗且术后行辅助靶向联合免疫治疗的胆道恶性肿瘤患者的临床资料,进行回顾性分析。纳入标准:①经病理学确诊为GBC、ICC或ECC;②接受手术切除(包括R0切除、R1切除);③术后病理学检查证实存在高危复发因素,参考《CSCO胆道恶性肿瘤诊疗指南(2025版)》,本研究中高危复发因素定义为:R1切除、淋巴结转移、血管侵犯、低分化癌、多发肿瘤;④术后因不愿接受辅助化疗而自愿选择靶向联合免疫治疗;⑤临床病理及随访资料完整。排除标准:①合并其他原发性恶性肿瘤;②术前接受过新辅助治疗;③术后接受辅助化疗或其他抗肿瘤治疗;④合并严重心、肝、肾功能不全或活动性自身免疫性疾病;⑤妊娠或哺乳期女性。根据上述标准,共纳入24例胆道恶性肿瘤术后合并高危复发因素患者,所有患者及家属均知情同意。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(批准号:2022-SRFA-221)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者均在手术切除后,因不愿接受辅助化疗而自愿选择靶向联合免疫治疗,治疗方案具体如下。靶向治疗:给予盐酸安罗替尼12 mg口服,每日

1次,连续服药2周,停药1周,3周为1个周期;免疫治疗:所有患者均联合使用PD-1抑制剂派安普利单抗200 mg静脉滴注,每3周1次。免疫治疗与靶向治疗同步进行,每3周为1个治疗周期。术后辅助治疗在患者体力状况恢复后(术后4~8周内)启动,持续治疗至疾病复发、出现不可耐受的AE、患者拒绝继续治疗或完成2年治疗。采用全剂量作为辅助治疗初始剂量,治疗期间出现1~2级AE时,进行对症处理,不调整靶向治疗或免疫治疗剂量;出现3级及以上AE时,根据AE类型及严重程度进行剂量调整或暂停治疗。靶向药物可减量至原剂量的75%或50%,免疫治疗可推迟或暂停,待AE恢复至≤1级后恢复治疗。出现严重或危及生命的AE时永久停药。

1.2.2 观察指标

临床特征:性别、年龄、肿瘤类型、肿瘤数量、切缘状态、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)表达、TMB、PD-1表达、淋巴结转移、血管侵犯、复发危险因素数量。参考《CSCO胆道恶性肿瘤诊疗指南(2025版)》及临床正常值参考范围设定连续变量的截断值。

生存指标:无复发生存期(relapse-free survival, RFS)定义为从术后辅助治疗开始至首次复发或任何原因死亡的时间;总生存期(overall survival, OS)定义为从术后辅助治疗开始至任何原因死亡的时间。

安全性指标:记录辅助治疗期间AE类型、分级及治疗调整(暂停/减量/停药)情况。其中AE分级标准参照美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)不良事件的常见术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)v6.0制定。

1.2.3 随访

采用门诊复查或电话方式进行随访,随访日期截至2025年12月31日。术后第1~2年每3个月随访1次。随访内容包括:体格检查、实验室检查(血常规、肝肾功能、肿瘤标志物)、影像学检查(腹部增强CT/MRI、胸部CT)等。记录患者RFS和OS。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0软件。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,计算中位RFS和中位OS;生存曲线比较采用Log-rank检验进行组间差异分析;采用Cox比例风险回归模型进行单因素分析,评估各临床病理因素对RFS的影响,计算风险比(hazard

ratio, HR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入24例胆道恶性肿瘤术后合并高危复发因素患者,均为不愿接受辅助化疗而选择靶向联合免疫治疗者。其中男12例(50.00%),女12例(50.00%);年龄52~75岁,中位年龄63岁,其中<60岁9例(37.50%),≥60岁15例(62.50%)。肿瘤类型:GBC 8例(33.33%),ICC 8例(33.33%),ECC 8例(33.33%)。CA19-9<37 U/mL 9例(37.50%),CA19-9≥37 U/mL 15例(62.50%)。CEA<5 ng/mL 11例(45.83%),CEA≥5 ng/mL 13例(54.17%)。HBsAg阳性13例(54.17%),阴性11例(45.83%)。肿瘤分子病理特征:TMB<10 mut/Mb者10例(41.67%),TMB≥10 mut/Mb者14例(58.33%);PD-1表达<1%者10例(41.67%),≥1%者14例(58.33%)。高危复发因素:肿瘤单发9例(37.50%),多发15例(62.50%);R0切除8例(33.33%),R1切除16例(66.67%);淋巴结转移阳性15例(62.50%),阴性9例(37.50%);血管侵犯阳性15例(62.50%),阴性9例(37.50%)。复发危险因素数量:单一危险因素9例(37.50%),多个危险因素(≥2个)15例(62.50%)。

R0切除合并高危复发因素患者共8例,其中男3例,女5例;年龄52~75岁,中位年龄57岁;肿瘤类型:GBC 3例,ICC 3例,ECC 2例;CA19-9≥37 U/mL者3例,CA19-9<37 U/mL者5例;CEA≥5 ng/mL者1例,CEA<5 ng/mL者7例;HBsAg阳性1例,阴性7例;TMB≥10 mut/Mb者2例,TMB<10 mut/Mb者6例;PD-1表达≥1%者2例,<1%者6例。高危因素分布:肿瘤单发5例,多发3例;淋巴结转移阳性4例,阴性4例;血管侵犯阳性4例,阴性4例;单一危险因素5例,多个危险因素3例。

R1切除患者共16例,其中男9例,女7例;年龄55~72岁,中位年龄65.5岁;肿瘤类型:GBC 5例,ICC 5例,ECC 6例;CA19-9≥37 U/mL者12例,CA19-9<37 U/mL者4例;CEA≥5 ng/mL者12例,CEA<5 ng/mL者4例;HBsAg阳性12例,阴性4例;TMB≥10 mut/Mb者12例,TMB<10 mut/Mb者4例;PD-1表达≥1%者12例,<1%者4例。高危因素:肿瘤单发4例,多发12例;淋巴结转移阳性11例,阴性5例;血管侵犯阳性11例,阴性5例;单一危险因素4例,多个危险因素12例。R1切除合并其他高危复发因素患

者共12例,其中R1切除合并多发肿瘤者12例,R1切除合并淋巴结转移者11例,R1切除合并血管侵犯者11例。

2.2 生存分析

所有患者均接受为期24个月的随访,随访期间,12例患者出现复发,复发率为50.00%;7例患者死亡,病死率为29.17%。24例患者中位RFS为12个

月,中位OS未达到(图1)。R0切除合并高危复发因素的8例患者中,复发3例,死亡2例,中位RFS、中位OS均未达到;16例R1切除患者中,复发9例,死亡5例,中位RFS为8个月,中位OS未达到;R0切除合并高危复发因素患者的RFS率显著高于R1切除患者($P=0.026$),OS率显著高于R1切除患者($P=0.047$,图2)。

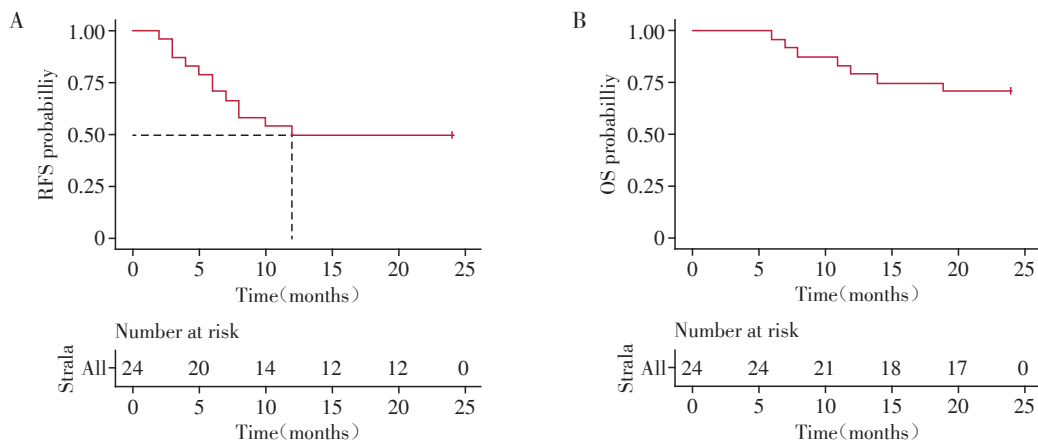


图1 术后辅助靶向联合免疫治疗胆道恶性肿瘤合并高危复发因素患者的RFS(A)及OS(B)曲线

Figure 1 RFS(A) and OS(B) curve of postoperative adjuvant targeted combined with immunotherapy for patients with biliary tract carcinoma and high-risk factors for recurrence

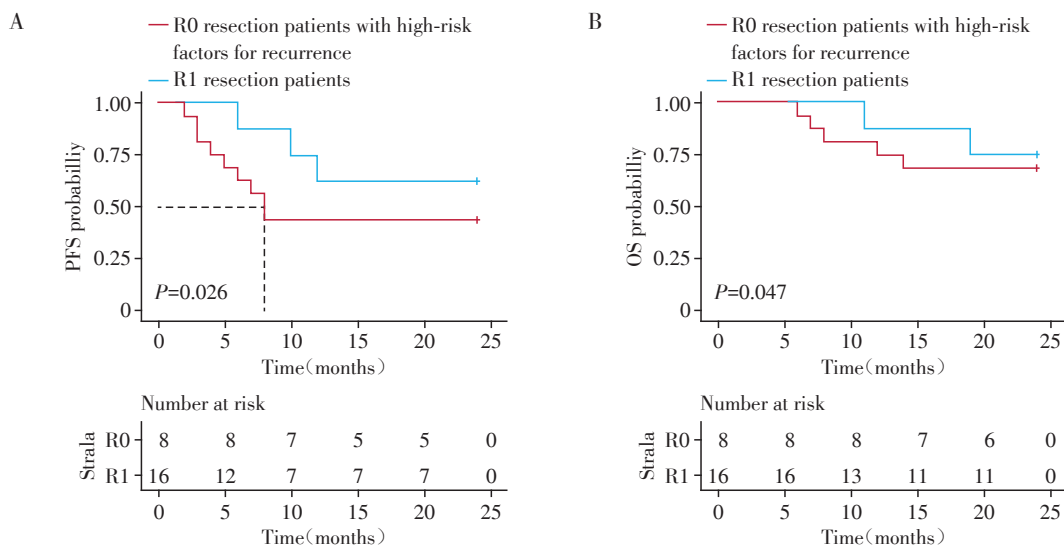


图2 R0切除合并高危复发因素患者与R1切除患者的RFS(A)与OS(B)比较

Figure 2 Comparison of RFS(A) and OS(B) between R0 resection patients with high-risk factors for recurrence and R1 resection patients

2.3 术后辅助靶向联合免疫治疗患者RFS的预后因素分析

进一步对术后辅助靶向联合免疫治疗患者RFS进行预后因素分析,结果显示,年龄<60岁、肿瘤单发、R0切除、无淋巴结转移、无血管侵犯、单一复发危险因素是影响术后辅助靶向联合免疫治疗患者

RFS的因素(图3)。

2.4 术后辅助靶向联合免疫治疗的相关AE

24例患者均接受靶向联合免疫治疗,治疗期间AE发生情况见表1。总体而言,AE多为1~2级,经对症处理后好转,无治疗相关死亡事件发生。AE发生率为79.17%(19/24),其中3级AE发生率为

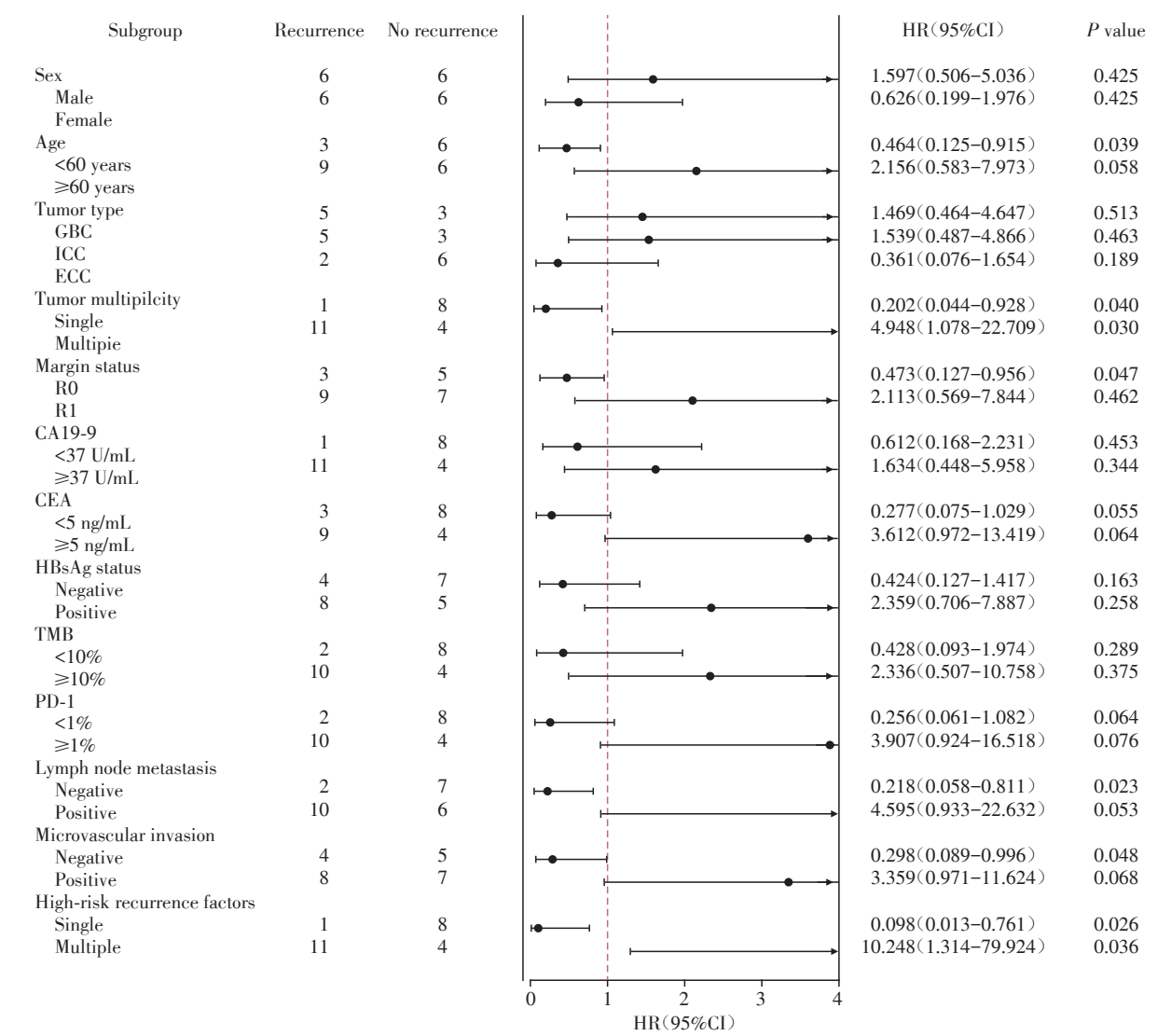


图3 术后辅助靶向联合免疫治疗胆道恶性肿瘤合并高危复发因素患者RFS影响因素的Cox分析森林图

Figure 3 Cox analysis forest plot of RFS prognosis factors in patients with biliary tract carcinoma and high-risk factors for recurrence undergoing postoperative adjuvant targeted combined with immunotherapy

8.33%(2/24)。靶向药物相关AE发生率为66.67%(16/24),最常见的为皮疹(37.50%, 9/24)、腹泻(29.17%, 7/24)和乏力(25.00%, 6/24),其中3级AE发生率为8.33%(2/24),表现为皮疹(4.17%, 1/24)和腹泻(4.17%, 1/24),经药物减量及对症处理后缓解。免疫治疗相关AE发生率为54.17%(13/24),最常见的为反应性皮肤毛细血管增生症(25.00%, 6/24)、甲状腺功能异常(20.83%, 5/24)和免疫性肺炎(8.33%, 2/24),其中3级AE发生率为4.17%(1/24),为免疫性肺炎1例,经激素冲击治疗后好转。实验室检查异常发生率为62.50%(15/24),主要包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高(33.33%, 8/24)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高(29.17%, 7/24)和血小板

减少(20.83%, 5/24);3级及以上异常发生率为8.33%(2/24),表现为ALT升高(4.17%, 1/24)和血小板减少(4.17%, 1/24),经保肝、升血小板等治疗后恢复。

因AE导致治疗暂停者3例(12.50%),靶向药物减量者2例(8.33%),永久停药者1例(4.17%),原因为3级免疫性肺炎。无治疗相关死亡事件发生。

3 讨论

近年来,胆道恶性肿瘤的发病率在全球范围内呈上升趋势,尤其在亚洲地区更为显著^[15-16]。胆道恶性肿瘤异质性强,传统化疗的疗效已达到平台期。安罗替尼这一多靶点酪氨酸激酶抑制剂为患者提供了新的治疗选择。多项研究表明,PD-1抑制剂单药或联合治疗在晚期胆道恶性肿瘤中显示出

表1 术后辅助靶向联合免疫治疗相关的不良反应

Adverse events	Grades 1 and 2	Grade 3	Total
Targeted therapy-related adverse events	14(58.33)	2(8.33)	16(66.67)
Rash	8(33.33)	1(4.17)	9(37.50)
Diarrhea	6(25.00)	1(4.17)	7(29.17)
Fatigue	6(25.00)	0(0)	6(25.00)
Hand-foot syndrome	4(16.67)	0(0)	4(16.67)
Nausea and vomiting	3(12.50)	0(0)	3(12.50)
Hypertension	2(8.33)	0(0)	2(8.33)
Immunotherapy-related adverse events	12(50.00)	1(4.17)	13(54.17)
Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation	6(25.00)	0(0)	6(25.00)
Thyroid dysfunction	5(20.83)	0(0)	5(20.83)
Immune pneumonitis	1(4.17)	1(4.17)	2(8.33)
Immune-mediated hepatitis	2(8.33)	0(0)	2(8.33)
Immune-mediated enterocolitis	1(4.17)	0(0)	1(4.17)
Immune-mediated myocarditis	1(4.17)	0(0)	1(4.17)
Laboratory abnormalities	13(54.17)	2(8.33)	15(62.50)
Increase of ALT	7(29.17)	1(4.17)	8(33.33)
Increase of AST	7(29.17)	0(0)	7(29.17)
Decrease of platelet count	4(16.67)	1(4.17)	5(20.83)
Decrease of WBC	3(12.50)	0(0)	3(12.50)
Increase of TBIL	2(8.33)	0(0)	2(8.33)

良好的抗肿瘤活性，客观缓解率达10%~30%^[17-18]。理论上，靶向治疗与免疫治疗具有协同作用：靶向药物可通过诱导肿瘤细胞凋亡、调节肿瘤微环境，增强免疫治疗的疗效；而免疫治疗则可激活机体抗肿瘤免疫应答，克服靶向治疗的耐药。基于上述背景，本研究对24例合并高危复发因素且不愿接受辅助化疗的胆道恶性肿瘤患者术后采用盐酸安罗替尼靶向联合PD-1免疫治疗的临床资料进行回顾性分析，评估该方案的安全性和有效性，并探索可能获益的优势人群。

本研究结果显示，24例接受手术切除肿瘤(R0或R1切除)患者中位RFS为12个月，中位OS未达到，两年复发率为50.00%，两年病死率为29.17%。其中R0切除合并高危复发因素患者中位RFS、中位OS均未达到，R1切除患者中位RFS为8个月，中位OS未达到。R0切除合并高危复发因素患者两年复发率37.50%，两年病死率25.00%，R1切除患者两年复发率56.25%，两年病死率31.25%，R0切除合并高危复发因素患者的RFS率、OS率均显著高于后者。与历史数据相比，胆道恶性肿瘤术后辅助化疗的RFS获益有限，BILCAP研究中卡培他滨辅助化疗组

的两年复发率为51.57%，两年病死率为30.49%^[6]，本研究复发率、病死率与其相当，提示胆道恶性肿瘤术后靶向联合免疫治疗可能提供与术后辅助化疗相当的疾病控制获益。需注意的是，本研究中患者构成、治疗背景及随访方式与BILCAP研究存在差异，该结论仍需谨慎解读。在晚期胆道恶性肿瘤中，靶向联合免疫治疗的研究显示出一定的前景。SAGC研究中，安罗替尼+信迪力单抗+吉西他滨/顺铂治疗晚期胆道恶性肿瘤患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为8.5个月，较吉西他滨/顺铂组(PFS为6.3个月)显著延长^[12]。Jin等^[19]的一项Ⅱ期单臂研究发现，安罗替尼联合信迪力单抗作为晚期胆道恶性肿瘤患者的二线治疗方案，中位OS为12.3个月，中位PFS为6.5个月，仅20%患者出现3级治疗相关AE，无4~5级事件。An等^[20]的一项回顾性研究发现，与以氟嘧啶为基础的化疗相比，安罗替尼联合PD-1抑制剂在二线治疗难治性晚期胆道恶性肿瘤中显示出良好的临床效果，中位OS为12.9个月，中位PFS为7.9个月。这些研究提示对于不愿接受化疗的患者，靶向联合免疫治疗作为辅助治疗方案具有一定的潜力，且降低了化

疗的AE, 安全性更优。针对不同切缘状态的患者, 靶向联合免疫治疗的获益机制有所不同。R0切除患者虽已实现局部病灶的完全清除, 但仍存在微卫星病灶或循环肿瘤细胞所致的远处转移风险, 靶向药物可通过抑制特定驱动基因信号通路直接清除微小残留病灶, 而免疫治疗可激活机体特异性抗肿瘤T细胞应答, 清除免疫原性较强的残留肿瘤细胞, 二者协同实现对微小残留病灶的“清零”效应, 从而降低复发风险。R1切除患者因存在肉眼或镜下残留病灶, 肿瘤负荷较高, 且残留病灶往往具有更强的侵袭性和异质性, 靶向治疗可通过快速诱导残留肿瘤细胞凋亡、降低肿瘤负荷, 同时调节肿瘤免疫微环境, 为免疫治疗创造有利条件; 免疫治疗则可激活广谱抗肿瘤免疫应答, 清除靶向治疗耐药的肿瘤细胞, 二者互补协同, 实现对残留病灶的有效控制。

预后分析显示, 年龄<60岁、肿瘤单发、R0切除、无淋巴结转移、无血管侵犯、单一复发危险因素为影响患者经术后辅助靶向联合免疫治疗后RFS的因素, 这与王敬晗等^[21]、马升明等^[22]的研究结论相近。值得注意的是, R0切除患者可能从术后辅助靶向联合免疫治疗中获益更多。尽管R0切除患者仍合并淋巴结转移、血管侵犯等高风险特征, 但其术后肿瘤负荷已降至最低水平, 靶向联合免疫治疗可更有效地清除微小残留病灶, 从而显著延长RFS。这一结果进一步印证了根治性切除在胆道恶性肿瘤综合治疗中的基石地位, 也提示对于实现R0切除的高危患者, 术后辅助靶向联合免疫治疗具有重要的临床价值。其余亚组分析结果符合临床预期: 年轻患者通常体能状况更好、免疫功能更完善, 对免疫治疗的反应可能更佳; 肿瘤单发、无淋巴结转移、无血管侵犯、单一危险因素者肿瘤负荷较低、复发风险相对较低, 辅助治疗可能更有效地清除微小残留病灶。此外, 本研究中淋巴结转移阳性、血管侵犯阳性、多发肿瘤、多个危险因素的患者复发风险显著升高, 提示这类患者需要更加强化的辅助治疗策略或联合其他治疗模式。目前, 针对高危复发风险的胆道恶性肿瘤患者, 尚无统一的辅助治疗标准。TOPAZ-1研究显示, 在晚期胆道恶性肿瘤中, 度伐利尤单抗联合化疗可显著改善OS, 为免疫治疗在胆道恶性肿瘤中的应用提供了高级别证据^[23]。但该方案在辅助治疗中的价值尚待验证。此外, 基于分子分型的个体化治疗策略正在兴起, KEYNOTE-966研究探索了帕博利珠单抗联合化疗在晚期胆道恶性肿瘤中的疗效^[24], 未来可能为辅助治疗提供更多

选择。

安全性方面, 本研究中AE发生率为79.17%, 3级AE发生率为8.33%, 无治疗相关死亡事件发生。靶向药物相关AE主要为皮疹(37.50%)、腹泻(29.17%)和乏力(25.00%), 与已知的靶向药物安全性特征一致^[25]。免疫治疗相关AE发生率为54.17%, 常见的为反应性皮肤毛细血管增生症(25.00%)、甲状腺功能异常(20.83%)和免疫性肺炎(8.33%), 与PD-1抑制剂的已知安全性特征相符^[26]。实验室检查异常发生率为62.50%, 主要表现为转氨酶升高和血小板减少, 多为1~2级, 经对症处理后恢复。因AE导致治疗暂停者3例(12.50%), 靶向药物减量者2例(8.33%), 永久停药者1例(4.17%), 原因为3级免疫性肺炎。总体而言, 靶向联合免疫治疗的安全性可控, AE以1~2级为主, 3级AE发生率较低, 无治疗相关死亡, 提示该方案作为术后辅助治疗具有较好的耐受性。与辅助化疗相比, 靶向联合免疫治疗的AE不同, 但严重AE发生率可能更低。BILCAP研究中卡培他滨辅助化疗组3级及以上AE发生率为44%^[5], 远高于本研究的8.33%。这可能使靶向联合免疫治疗成为不耐受化疗患者的优选方案。

本研究存在以下局限性: 第一, 样本量较小, 且为单中心回顾性研究, 仅纳入因个人意愿拒绝辅助化疗的患者, 存在选择偏倚; 第二, 无对照组, 仅与历史文献的术后辅助化疗生存获益数据进行间接比较, 难以直接比较靶向联合免疫治疗与标准辅助化疗或其他治疗方案的优劣; 第三, 随访时间较短, 长期生存获益有待进一步观察; 第四, 由于样本量和事件数限制, 未能验证TMB、PD-1作为分子标志物的预测价值, 未进行多因素Cox回归分析, 无法校正混杂因素, 未来需进一步探索年龄、R0切除、无淋巴结转移、无血管侵犯是否可作为术后辅助靶向联合免疫治疗的RFS获益的预测因素。因此, 本研究结论需谨慎解读, 未来需要开展大样本、多中心、前瞻性随机对照研究进一步验证术后辅助靶向联合免疫治疗对比术后辅助化疗在胆道恶性肿瘤术后辅助治疗中的疗效与安全性, 验证其非劣效性。

综上所述, 术后辅助盐酸安罗替尼靶向治疗联合派安普利单抗免疫治疗在合并高危复发因素的胆道恶性肿瘤患者中显示出一定的疗效。术后靶向联合免疫治疗安全性可控。年龄<60岁、肿瘤单发、R0切除、无淋巴结转移、无血管侵犯、单一复发危险因素为影响患者RFS的因素。对于不愿接受或无法耐受辅助化疗的高危复发风险胆道恶性肿

瘤患者,靶向联合免疫治疗可作为潜在的辅助治疗选择。未来需开展更大规模的前瞻性研究,优化治疗策略,更精准地筛选可能获益的人群。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

张寅祺负责数据分析和论文撰写,兰欣协助整合诊疗资料和论文修改,韩国勇、孔连宝和吴金道参与患者整个诊疗过程,吴金道负责论文选题,审核稿件,协调沟通及对外联络。

Author's Contributions:

ZHANG Yinqi was in charge of data analysis and manuscript writing. LAN Xin helped integrate diagnosis and treatment data, and manuscript revision. HAN Guoyong, KONG Lianbao, and WU Jindao participated in the patients' diagnosis and treatment. WU Jindao contributed to topic selection, reviewed the manuscript, handled coordination and liaison.

[参考文献]

- [1] RIMASSA L, KHAN S, GROOT K B, et al. Mapping the landscape of biliary tract cancer in Europe: challenges and controversies[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2025, 50: 101171
- [2] SHIBATA Y, JANSSON H, KOBAYASHI K, et al. Assessing surgical resection in recurrent biliary tract cancer: international two-centre experience[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2026, 52(1): 111159
- [3] PENG Y H, XIA G Y, LI Y F, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy and chemoimmunotherapy after radical resection for biliary tract cancer: a retrospective study[J]. *Oncologist*, 2025, 30(6): oyaf163
- [4] SAKAMOTO K, UCHIDA Y, KADONO K, et al. Prognostic impact of additional resection of bile duct margins in radical resection for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2025, 45(11): 5095–5107
- [5] RIZZO A, BRANDI G. BILCAP trial and adjuvant capecitabine in resectable biliary tract cancer: reflections on a standard of care[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(5): 483–485
- [6] PRIMROSE J N, FOX R P, PALMER D H, 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
- [7] GOETZE T O, RODERBURG C, FRIEDRICH F W, et al. New perspectives in biliary tract cancers[J]. *ESMO Gastrointest Oncol*, 2024, 5: 100092
- [8] XIN X, MIAO R Y. FGFR2-rearranged biliary tract cancer: biology, resistance mechanisms, and emerging therapeutic strategies[J]. *Cancers*, 2026, 18(3): 531
- [9] BARBE-RICHAUD J B, MOINARD-BUTOT F, COTTON M, et al. Outcome of metastatic biliary tract cancer harbouring IDH1 or FGFR2 alterations: a retrospective observational real-world study from a French cohort[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(19): 6759
- [10] MIE T, SASAKI T, OKAMOTO T, et al. Current status of targeted therapy for biliary tract cancer in the era of precision medicine[J]. *Cancers*, 2024, 16(5): 879
- [11] CHI Y, SHU Y Q, BA Y, et al. Anlotinib monotherapy for refractory metastatic colorectal cancer: a double-blinded, placebo - controlled, randomized phase III trial (ALTER0703) [J]. *Oncologist*, 2021, 26(10): e1693–e1703
- [12] LI J J, ZHOU S R, XU X Q, et al. Sintilimab and anlotinib with gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: SAGC a randomized phase 2 trial[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 5559
- [13] LOU Y D, CHEN Y J, GUO K B, et al. Emerging biomarkers for immunotherapy response in biliary tract cancers: a comprehensive review of immune checkpoint inhibitor strategies[J]. *Biomark Med*, 2024, 18(15/16): 703–715
- [14] YUE S W, ZHANG Y P, ZHANG W. Recent advances in immunotherapy for advanced biliary tract cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(8): 1089–1111
- [15] DANPANICHKUL P, NG C H, TAN D J H, et al. The global burden of early-onset biliary tract cancer: insight from the global burden of disease study 2019[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2024, 14(2): 101320
- [16] SU J, LIANG Y H, HE X F. Global, regional, and national burden and trends analysis of gallbladder and biliary tract cancer from 1990 to 2019 and predictions to 2030: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Front Med*, 2024, 11: 1384314
- [17] QUEIROZ M M, LIMA N F, BIACHI DE CASTRIA T. Immunotherapy and targeted therapy for advanced biliary tract cancer: adding new flavors to the pizza[J]. *Cancers*, 2023, 15(7): 1970
- [18] MAO T H, LI X, WANG L, et al. Efficacy and safety of targeted therapy and immune checkpoint inhibitors in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer: a meta-analysis of and sequential analysis of trials[J]. *Hepatol Int*, 2025, 19(6): 1412–1427
- [19] JIN S L, ZHAO R H, 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

[20] AN T Q, HUI Q, ZONG H, et al. Efficacy and safety of anlotinib plus anti-PD-1 agents in patients with refractory advanced biliary tract cancers [J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(8): 2006-2019

[21] 王敬晗, 李炜, 马文聪, 等. 程序性细胞死亡蛋白-1抑制剂治疗晚期胆道恶性肿瘤疗效和预后因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(5): 559-564
WANG J H, LI W, MA W C, et al. Efficacy and prognostic factors of programmed cell death protein-1 inhibitors in the treatment of advanced biliary tract cancer[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2021, 41(5): 559-564

[22] 马升明, 刘建文, 郭艳, 等. 肝门胆管癌不同手术方案治疗的临床效果及预后影响因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(7): 1194-1196
MA S M, LIU J W, GUO Y, et al. Clinical effect of different surgical methods for hepatic portal cholangiocarcinoma and prognostic factors [J]. The Practical Journal of Cancer, 2023, 38(7): 1194-1196

[23] BURRIS H A, OKUSAKA T, VOGEL A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(5): 626-635

[24] KELLEY R K, 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

[25] MATRANGA G, CAROLLO A, ALAIMO M, et al. Safety profiles of the new target therapies - pemigatinib, futibatinib, and ivosidenib - for the treatment of cholangiocarcinoma: a systematic review [J]. Ther Adv Drug Saf, 2025, 16: 20420986251347376

[26] JIANG Q, HUANG J S, ZHANG B, et al. Efficacy and safety of anti-PD1/PDL1 in advanced biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 801909

(收稿: 2026-03-31; 修回: 2026-05-27; 录用: 2026-05-30)

(本文编辑: 陈汐敏)

(上接第 1054 页)

[20] WANG J, ZHENG J, MA M, et al. MRI radiomics to predict early treatment response to TACE combined with lenvatinib plus a PD-1 inhibitor for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2025, 12: 631-644

[21] 包建英, 崔传芳, 林征, 等. 肝细胞肝癌患者首次经动脉化疗栓塞术后中重度腹痛预测模型的构建及验证[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(5): 655-660
BAO J Y, CUI C F, LIN Z, et al. Construction and validation of a prediction model for moderate-to-severe abdominal pain after first transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Journal Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2024, 44(5): 655-660

[22] 李树芸, 王宗盛, 徐春玲. 增强CT联合肿瘤标志物检测在肝癌诊断及预后中的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(11): 1628-1632
LI S Y, WANG Z S, XU C L. Application value of contrast-enhanced CT combined with tumor marker detection in the diagnosis and prognosis of liver cancer [J]. Journal Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2020, 40(11): 1628-1632

(收稿: 2026-04-20; 修回: 2026-05-19; 录用: 2026-05-21)

(本文编辑: 唐震)