

胆囊癌肿瘤微环境与系统治疗

陈博滔 胡宽 毛先海



作者简介:毛先海,湖南省人民医院肝胆医院副院长、肝胆外科主任。兼任中国医师协会外科医师分会胆道外科专家工作组副组长,中国研究型医院学会普通外科专业委员会委员,中国抗癌协会胰腺癌专业委员会委员,国家卫健委医学继续教育专业委员会胆道学组委员,湖南省医师协会肝胆外科医师分会会长,湖南省肝胆外科医疗质量控制中心主任,湖南省医学会肝胆外科专业委员会副主任委员,湖南省肝癌 MDT 多学科诊疗联盟执行主席,美国外科学院会士 (FACS)。

【摘要】 胆囊癌是消化系统最常见恶性肿瘤之一,具有临床症状隐匿、侵袭性强且易转移等特点,致死率高。近年来,许多临床研究从胆囊癌的新辅助治疗、辅助治疗、转化治疗等方面进行了探索,为改善胆囊癌患者的预后做出巨大努力。本文拟对胆囊癌的发病机制及肿瘤微环境进行概述,并对最近 5 年胆囊癌系统治疗的临床研究新进展进行分析和总结。

【关键词】 胆囊癌; 系统治疗; 肿瘤微环境; 化疗; 靶向治疗; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂 (ICIs)

Tumor microenvironment and systematic treatment of gallbladder cancer Chen Botao, Hu Kuan, Mao Xianhai.
Department of Hepatobiliary Surgery, Hunan Provincial People's Hospital (the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410005, China
Corresponding author: Mao Xianhai, Email:hnsrmyy_mhx@126.com

【Abstract】 Gallbladder cancer is one of the most common malignant tumors in digestive system, which is characterized with hidden clinical symptoms, high invasion and metastasis and high mortality. Recent clinical studies have explored the neoadjuvant therapy, adjuvant therapy and translational therapy of gallbladder cancer, making tremendous efforts to improve the clinical prognosis of patients with gallbladder cancer. In this article, the pathogenesis and tumor microenvironment of gallbladder cancer were reviewed, and novel progress in clinical research of systematic treatment for gallbladder cancer in recent 5 years was analyzed and summarized.

【Key words】 Gallbladder cancer; Systemic therapy; Tumor microenvironment; Chemotherapy; Targeted therapy; immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors (ICIs)

胆囊癌 (gallbladder carcinoma, GBC) 是消化系统最常见恶性肿瘤之一,具有临床症状隐匿、侵袭性

强且易转移等特点,其总平均生存期为 6 个月,5 年生存率仅 5%~20%。根治性手术切除是 GBC 治愈

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025028

基金项目:湖南省自然科学基金 (2023JJ40371)

作者单位:410005 长沙,湖南省人民医院 (湖南师范大学附属第一医院) 肝胆外科

通信作者:毛先海, Email:hnsrmyy_mhx@126.com

最有效的手段,但大部分 GBC 患者确诊时肿瘤分期已较晚,只能接受非手术治疗,而部分中晚期接受根治性手术的患者也将面临较高的肿瘤复发率(>70%),大量的临床实践早已证明 GBC 不仅仅是局部的疾病,更多是系统性甚至全身性的疾病,单纯依靠外科手术还远远不够,必须结合辅助治疗才能更好改善患者的预后^[1,2]。

当前 GBC 患者的辅助治疗以化疗为主,但现有 GBC 相关化疗药物半衰期短,靶向性低,需要反复给药,不仅会导致全身多器官毒性损伤,还会诱导肿瘤细胞产生耐药性,而化疗的疗效也远没达到让人满意的程度^[3]。因此,如何设计和开发更安全有效的 GBC 系统治疗方案仍是大量研究者不懈努力的方向。本文概括了 GBC 的发病机制及其独特的肿瘤微环境,并对最近 5 年 GBC 系统治疗相关的临床研究进行归纳总结,对未来 GBC 治疗的方向进行探讨,以期望不久的将来 GBC 治疗效果更上一层楼。

一、GBC 的发病机制

GBC 的发病机制目前尚未完全了解,其发病除了与性别、年龄、地域、遗传有一定关系外,胆囊的慢性炎症也在其中发挥了重要的作用^[4-6]。慢性炎症为胆囊恶性转化和肿瘤进展提供了有利环境,现有研究发现两条导致 GBC 的重要机制,都是由长期慢性炎症所致^[7]:(1)大部分 GBC 患者都伴有胆囊结石病史(70%~90%),且遵循组织化生——不典型增生——癌的发展顺序,以慢性炎症条件下胆囊黏膜进行性改变为特征,逐步发展为原位癌,最终发展为浸润性腺癌^[8,9];(2)有 5%~10% 的 GBC 患者是通过息肉——腺瘤——癌逐步发展的,并不一定伴有胆囊结石病史,在该过程中长期的慢性炎症促进了腺瘤的形成和分子改变的积累,从而导致 GBC 的发生和发展。形态学和分子学证据支持这两种 GBC 致癌模型,然而,对其潜在机制的理解仍然有限^[10]。此外,许多其他 GBC 的危险因素也与炎症有关,例如 GBC 与肥胖密切相关,而肥胖越来越被认为是一种炎症相关性疾病,伤寒沙门杆菌和黄曲霉毒素感染、胆胰管汇合异常、硬化性胆管炎等也可以通过炎症相关通路诱导 GBC 发生^[5,11-13]。

二、GBC 肿瘤微环境

过去的几年中,基于二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)和多组学方法的研究

为 GBC 发生的病理生理机制提供了新的见解,包括主要致癌突变位点的鉴定、不同亚型肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的特征和相关致癌途径^[14-17]。Nepal 等^[18]对 190 例接受手术切除的 GBC 患者基因转录谱进行全转录组生存关联分析,揭示了 95 个生存相关基因特征,并将 GBC 分为 3 种亚型,其中亚型 2 预后最好,而亚型 1 和 3 预后较差。除了患者生存率和基因表达外,3 种亚型在 TME 方面也存在多种差异,预后较好的亚型 2 表现出高水平的 T 细胞浸润、高肿瘤细胞含量和代谢增加,而预后较差的亚型 1 和 3 则表现出组织缺氧、高水平癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)浸润、高水平髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)浸润和 T 细胞排斥及功能障碍。此外,预后较差的亚型 1 和 3 还与较差的病理特征(pN1, pM1)相关。其研究提示免疫抑制和 TME 重塑可能是 GBC 患者生存率差和对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)反应差的原因,也为 GBC 患者预后评估及治疗提供了新的视角。

Zhang 等^[19]通过单细胞转录组学分析结果显示,Erbb 通路突变导致免疫抑制性巨噬细胞分化和调节性 T 细胞激活,是 GBC 发生发展的重要因素,携带 Erbb 通路突变的患者拥有更低的抗肿瘤免疫和总生存期。Chen 等^[20]通过单细胞转录组学分析结果显示,不同类型的 GBC 具有不同的上皮肿瘤亚群,腺癌和鳞状细胞癌中浸润的免疫细胞较多,而神经内分泌肿瘤中浸润的间质细胞较多;CD4⁺调节性 T 细胞(Treg 细胞)、CXCL13⁺辅助性 T 细胞(TH 细胞)、CCL20lo/CD163hi 巨噬细胞和 APOE⁺巨噬细胞在 GBC 组织中占主导地位,提示其在免疫治疗方面拥有较大的潜力。

Ebata 等^[15]对 36 例 GBC 患者肿瘤标本的编码和非编码 RNA 进行转录组分析,根据 TME 基因表达水平高低和患者预后将 GBC 分为两个亚型,其中 TME 基因过表达亚型主要包括上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、TGF- β 通路、炎症或免疫抑制相关的基因过表达,其肿瘤复发率明显高于 TME 基因低表达亚型,为 GBC 治疗提供了新的方向。总的来说,TME 在 GBC 的发生发展中发挥着重要的作用,是未来 GBC 治疗突破的重要方向。

三、GBC 系统治疗

近年来,许多临床研究对 GBC 的化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等方面进行了探索,取得了一定的成果,为 GBC 的治疗带来新的方向,未来多种治疗相结合的方式有望为 GBC 患者带来更大生存获益。

1. 化疗:GBC 目前常用化疗方案包括卡培他滨单药、替吉奥单药、吉西他滨+顺铂/卡培他滨、氟尿嘧啶/卡培他滨+奥沙利铂、氟尿嘧啶/卡培他滨+顺铂等,多用于新辅助治疗、手术切除后(T2 期以上、淋巴结阳性或 R1 切除)和不可切除的患者。

GBC 的新辅助治疗具有几个潜在优势,包括治疗微转移、缩小肿瘤和提高切缘阴性率等,此外在新辅助治疗期间还能对患者进行筛选,分期较晚或高复发风险的患者可能从新辅助治疗中获益,但目前用于确定标准方案或明确获益的临床数据有限,GBC 新辅助治疗的临床应用仍有较大争议。近 5 年来 GBC 化疗相关临床研究主要以手术切除后和不可切除 GBC 为主^[21]。

Saluja 等^[22]开展的一项单中心前瞻性 RCT 研究中,比较了吉西他滨+顺铂(Gem-Cis 方案)在根治性切除后 GBC 患者中的应用疗效,该研究总共纳入 100 例接受 R0 切除后的 GBC 患者,随机分配至试验组和观察组,试验组在术后尽早接受 6 个周期化疗(第 1 天:吉西他滨 1 g/m² 静脉注射,顺铂 70 mg/m² 静脉注射;第 8 天:吉西他滨 1 g/m² 静脉注射),研究结果显示在肿瘤复发率、无病生存期、总体生存期(OS)上试验组和观察组差异无统计学意义,分别为(56%比 44%, $P=0.23$)、(24 个月比“未达到”, $P=0.14$)和(24 个月比“未达到”, $P=0.14$),提示 6 个周期的辅助 Gem-Cis 治疗与单独 R0 手术相比,不能改善 GBC 患者的肿瘤复发率、无病生存期或 OS。

淋巴结转移是影响 GBC 预后的重要因素,Seita 等^[23]纳入 50 例接受手术切除后病理证实合并区域或远处淋巴结转移的胆管癌、GBC 患者(43 例、7 例),予以替吉奥单药治疗,80~120 mg/d,每 3 周给药 14 d 持续 6 个月,其结果显示 GBC 患者的 3 年生存率为 28.6%,中位生存时间为 2.4 年,明显低于胆管癌患者的 53.5% 和 3.7 年。

Nakachi 等^[24]开展的多中心随机对照试验评估了替吉奥对接受根治性手术后胆道系统恶性肿

瘤患者的疗效,该研究总共纳入 440 例患者,其中 GBC 患者 64 例,试验组予以替吉奥口服治疗,研究结果显示 GBC 患者与观察组的风险比($HR=0.64$, 95% $CI:0.30\sim1.35$),差异无统计学意义,提示替吉奥对 GBC 患者无明显生存获益。

针对不可切除 GBC 患者,Sharma 等^[25]开展的随机对照试验比较了改良吉西他滨+奥沙利铂(mGemOx)与吉西他滨+顺铂(CisGem)的疗效。mGemOx 组在第 1 天和第 8 天给予奥沙利铂 80 mg/m²+吉西他滨 900 mg/m² 静脉注射,每 3 周一个周期最大不超过 6 个周期,CisGem 组在第 1 天和第 8 天给予吉西他滨 1 000 mg/m²+顺铂 25 mg/m²,每 3 周一个周期最大不超过 8 个周期。其结果显示 119 例 mGemOx 组患者和 124 例 CisGem 组患者的中位生存时间(9 个月比 8.3 个月, $P=0.057$)和 risk 比($HR=0.78$, 95% $CI:0.60\sim1.02$) 差异无统计学意义,而药物毒性方面 mGemOx 组周围神经病变、血小板减少症发生率较高,CisGem 组的肾毒性发生率较高。

近 5 年关于 GBC 化疗的临床研究仍以对既往化疗方案疗效的探究和比较为主,且疗效仍不尽如人意,开发更有效的化疗药物或方案仍是目前亟待解决的难题。

2. 靶向治疗:靶向治疗是指在细胞分子水平上,针对肿瘤细胞特异性表达的靶点设计相应的药物,药物进入体内后会高选择性地与肿瘤靶点结合,从而诱导肿瘤细胞凋亡,在高效治疗肿瘤的同时可以减少对正常组织的损伤。

HER2 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,针对该靶点的曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、泽尼达妥单抗(zanidatamab)等抗 HER2 抗体已被广泛应用于 HER2 阳性的乳腺癌、胃癌等肿瘤的靶向治疗中。有研究发现 HER2 在大约 14.8%~24.0% 的 GBC 患者中过表达或扩增^[26]。在 Lee 等^[27]开展的一项多中心单臂 II 期临床试验中,纳入了 34 例一线或二线治疗失败的进展期胆管癌患者(含 18 例 GBC),探究了曲妥珠单抗联合叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂(FOLFOX)方案的疗效,其结果显示 GBC 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 38.9%(95% $CI:17.3\%\sim64.3\%$),提示曲妥珠单抗联合 FOLFOX 方案在晚期 GBC 患者中具有良好的应用前景。Javle

等^[28]开展的一项多中心临床试验纳入了 16 例 HER2 阳性的转移性 GBC 患者,予以曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合治疗,其结果显示 5 例(31%)部分缓解(partial response, PR),8 例疾病稳定(stable disease, SD),其余 3 例疾病进展(progressive disease, PD)。此外,在 Harding 等^[29]开展的一项国际多中心 II b 期临床研究中,纳入 41 例吉西他滨治疗失败且伴有 HER2 扩增的不可切除、局部进展或转移的 GBC 患者,予以泽尼达妥单抗单药治疗,其 ORR 为 46.3% (95%CI:30.7%~62.6%)。以上研究均提示针对 HER2 阳性的靶向药在 GBC 患者治疗具有较大的应用前景。

瑞戈非尼(regorafenib)是一种口服多激酶抑制剂,能通过阻断几种血管生成因子受体、酪氨酸蛋白激酶受体和基质因子(VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3、TIE2、PDGFR- β)等,在 TME 和转移发展中发挥重要作用,目前临床中已在多种胃肠道恶性肿瘤(如结直肠癌、胃肠道间质肿瘤和肝细胞癌等)中显示出显著的抗肿瘤效果。有部分临床研究评估了瑞戈非尼在晚期胆道系统肿瘤中的应用效果,显示出一定的疗效,但样本量均较小,且未对 GBC 患者进行分层分析,其临床应用价值还有待进一步研究^[30]。

此外还有研究评估了曲美替尼(trametinib,一种 MEK1/MEK2 抑制剂)、库潘尼西(copanlisib,一种 PI3K 抑制剂)、佩米替尼(pemigatinib,靶向 FGFR1-3 的抑制剂)等靶向药物在晚期胆道系统肿瘤患者中的治疗效果,均包含了 GBC 患者,但样本量偏小,且疗效有限^[31-33]。

3. 免疫治疗:肿瘤的免疫治疗旨在激活人体免疫系统,依靠自身免疫机能杀灭癌细胞和肿瘤组织。常用的免疫治疗包括免疫调节剂(ICIs、免疫刺激剂、细胞因子、相关佐剂等)、肿瘤疫苗、溶瘤病毒、过继细胞疗法等,每种制剂都有独特的作用机制。与手术、化疗、放疗和靶向治疗不同,免疫治疗针对的靶标不是肿瘤细胞和组织,而是人体免疫系统,目前已广泛应用于实体肿瘤的临床治疗中。

Klein 等^[34]开展的一项 II 期临床试验中纳入 39 例化疗失败的晚期胆道系统恶性肿瘤患者,予以 ICIs 纳武利尤单抗(nivolumab,抗 PD1 抗体)和易普利姆玛单抗(ipilimumab,抗 CTLA-4 抗体)免疫治疗,其中 13 例 GBC 患者的有 4 例 PR,5 例

SD,显示出较好的疗效。

Ueno 等^[35]开展的多中心临床试验队列研究中,共纳入 60 例不可切除或复发性胆道系统恶性肿瘤患者(包括 20 例 GBC),分别接受免疫治疗或免疫联合化疗,其中免疫治疗组予以纳武利尤单抗单药治疗,免疫联合化疗组予以纳武利尤单抗联合吉西他滨、顺铂治疗,其结果显示,免疫治疗组中位 OS 为 5.2 个月(90%CI:4.5~8.7),中位 PFS 为 1.4 个月(90%CI:1.4~1.4),ORR 3.3%;在免疫联合化疗组中,中位 OS 为 15.4 个月(90%CI:11.8~无法评估),中位 PFS 为 4.2 个月(90%CI:2.8~5.6),ORR 为 36.7%,优于免疫治疗组。

全球多中心 RCT 研究 TOPAZ-1 和 KEYNOTE-966 分别评估了 PD-L1/PD-1 抑制剂联合化疗(度伐利尤单抗+吉西他滨+顺铂对比安慰剂+吉西他滨+顺铂;帕博利珠单抗+吉西他滨+顺铂对比安慰剂+吉西他滨+顺铂)在胆道系统肿瘤中的疗效,均取得阳性结果,但胆囊癌亚组的 HR 无统计学意义^[36,37]。此外,PD-L1+CTLA-4 联合化疗(度伐利尤单抗+吉西他滨+顺铂对比度伐利尤单抗+曲美木单抗+吉西他滨+顺铂)以及嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)疗法等临床试验在胆道系统恶性肿瘤中也显示出一定疗效,但未对胆囊癌进行亚组分析^[38-40]。

由于 GBC 免疫抑制微环境的特点,单纯免疫治疗在 GBC 患者中的应用受到较大限制,最近 5 年来,新的免疫治疗方案、不同免疫机制药物的联合以及免疫治疗与化疗相联合的临床试验正不断开展,并取得了一定的疗效,但大部分研究对象为胆道系统恶性肿瘤,纳入 GBC 患者数量有限,目前仍缺乏大样本量、高质量 GBC 免疫治疗的临床研究。

四、小结

手术治疗是目前根治 GBC 的主要手段,但大量 GBC 患者确诊时已丧失手术机会,仅仅依靠传统的治疗策略,如化疗、支持治疗等,很多患者生存时间不到 1 年,而能进行手术的中晚期患者术后 5 年生存率也仅 5%~20%。因此,研发更安全有效的治疗方法对于 GBC 患者来说至关重要。受限于 GBC 发病率较低,近 5 年来相关临床试验研究对象仍以胆道系统恶性肿瘤为主,包含 GBC 病例数相对较少,这将对研究结果的准确性带来一定影响。随着对 GBC 基因转录谱及 TME 了解的加深,未来

GBC 系统治疗中通过合理联合化疗、靶向、免疫等治疗,最大限度发挥现有药物的疗效,将发挥主导治疗地位。新的化疗、靶向、免疫治疗药物也在持续探索中,其未来发展值得期待。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南: 胆囊癌[J]. 肿瘤, 2022, 42(3): 188-202. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2022.2112-0938.
- Association CA. Chinese guidelines for integrated diagnosis and treatment of malignant tumors: gallbladder cancer[J]. Tumor, 2022, 42(3): 188-202. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2022.2112-0938.
- [2] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专业委员会. 胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(4): 243-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200106-00014.
- Branch of Biliary Surgery of Chinese Surgery Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association in Chinese Committee of Biliary Surgeons. Guideline for the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma (2019 edition)[J]. Chin J Surg, 2020, 58(4): 243-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200106-00014.
- [3] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN guidelines® insights: biliary tract cancers, version 2.2023[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(7): 694-704. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0035.
- [4] Rebholz C, Krawczyk M, Lammert F. Genetics of gallstone disease[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(7): e12935. DOI: 10.1111/eci.12935.
- [5] Di Ciaula A, Garruti G, Frühbeck G, et al. The role of diet in the pathogenesis of cholesterol gallstones[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(19): 3620-3638. DOI: 10.2174/0929867324666170530080636.
- [6] 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. DOI: 10.21037/hbsn.2019.04.11.
- [7] Roa J, García P, Kapoor VK, et al. Gallbladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 69. DOI: 10.1038/s41572-022-00398-y.
- [8] Doherty G, Manktelow M, Skelly B, et al. The need for standardizing diagnosis, treatment and clinical care of cholecystitis and biliary colic in gallbladder disease[J]. Medicina, 2022, 58(3): 388. DOI: 10.3390/medicina58030388.
- [9] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16024. DOI: 10.1038/nrdp.2016.24.
- [10] Fukumura Y, Rong L, Maimaitiaili Y, et al. Precursor lesions of gallbladder carcinoma: disease concept, pathology, and genetics[J]. Diagnostics, 2022, 12(2): 341. DOI: 10.3390/diagnostics12020341.
- [11] Iyer P, Barreto SG, Sahoo B, et al. Non-typhoidal Salmonella DNA traces in gallbladder cancer[J]. Infect Agent Cancer, 2016, 11: 12. DOI: 10.1186/s13027-016-0057-x.
- [12] Hemminki K, Försti A, Hemminki O, et al. Long-term incidence and survival trends in cancer of the gallbladder and extrahepatic bile ducts in Denmark, Finland, Norway and Sweden with etiological implications related to Thorotrast[J]. Int J Cancer, 2022, 151(2): 200-208. DOI: 10.1002/ijc.33980.
- [13] Muraki T, Pehlivanoglu B, Memis B, et al. Pancreatobiliary maljunction-associated gallbladder cancer is as common in the west, shows distinct clinicopathologic characteristics and offers an invaluable model for anatomy-induced reflux-associated physiochemical carcinogenesis[J]. Ann Surg, 2022, 276(1): e32-e39. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004482.
- [14] Abdel-Wahab R, Yap TA, Madison R, et al. Genomic profiling reveals high frequency of DNA repair genetic aberrations in gallbladder cancer[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 22087. DOI: 10.1038/s41598-020-77939-6.
- [15] Ebata N, Fujita M, Sasagawa S, et al. Molecular classification and tumor microenvironment characterization of gallbladder cancer by comprehensive genomic and transcriptomic analysis[J]. Cancers, 2021, 13(4): 733. DOI: 10.3390/cancers13040733.
- [16] Javle M, Rashid A, Churi C, et al. Molecular characterization of gallbladder cancer using somatic mutation profiling[J]. Hum Pathol, 2014, 45(4): 701-708. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.11.001.
- [17] Roessler S, Edeline J, Schirmacher P, et al. Integrative genomics highlights opportunities for innovative therapies targeting the tumor microenvironment in gallbladder cancer[J]. J Hepatol, 2021, 74(5): 1018-1020. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.12.024.
- [18] Nepal C, Zhu B, O'Rourke CJ, et al. Integrative molecular characterisation of gallbladder cancer reveals micro-environment-associated subtypes[J]. J Hepatol, 2021, 74(5): 1132-1144. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.033.
- [19] Zhang Y, Zuo C, Liu L, et al. Single-cell RNA-sequencing atlas reveals an MDK-dependent immunosuppressive environment in ErbB pathway-mutated gallbladder cancer[J]. J Hepatol, 2021, 75(5): 1128-1141. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.06.023.
- [20] Chen P, Wang Y, Li J, et al. Diversity and intratumoral heterogeneity in human gallbladder cancer progression revealed by single-cell RNA sequencing[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(6): e462. DOI: 10.1002/ctm2.462.
- [21] CSCO 胆道肿瘤专家委员会. CSCO胆道系统肿瘤诊断治疗专家共识(2019年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(9): 828-838.
- CSCO Committee of Experts on Biliary Tumors. Expert consensus on diagnosis and treatment of CSCO biliary system tumors(2019 edition)[J]. Chin Clin Oncol, 2019, 24(9): 828-838.
- [22] Saluja SS, Nekarakanti PK, Mishra PK, et al. Prospective randomized controlled trial comparing adjuvant chemotherapy vs. No chemotherapy for patients with carcinoma of gallbladder undergoing curative resection[J]. J Gastrointest Surg, 2022, 26(2): 398-407. DOI: 10.1007/s11605-021-05143-6.
- [23] Seita K, Ebata T, Mizuno T, et al. Phase 2 trial of adjuvant chemotherapy with S-1 for node-positive biliary tract cancer (N-SOG 09)[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(7): 2348-2356. DOI: 10.1245/s10434-020-08355-3.
- [24] Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10372): 195-203. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)

- 02038-4.
- [25] Sharma A, Mohanti BK, Chaudhary SP, et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: results of a phase III randomised controlled trial[J]. Eur J Cancer, 2019, 123: 162-170. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.004.
- [26] Roa I, de Toro G, Schalper K, et al. Overexpression of the HER2/neu gene: a new therapeutic possibility for patients with advanced gallbladder cancer[J]. Gastrointest Cancer Res, 2014, 7(2): 42-48.
- [27] Lee CK, Chon HJ, Cheon J, et al. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19-14)[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(1): 56-65. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00335-1.
- [28] Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(9): 1290-1300. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3.
- [29] Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(7): 772-782. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00242-5.
- [30] Demols A, Borbath I, Van den Eynde M, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial[J]. Ann Oncol, 2020, 31(9): 1169-1177. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.018.
- [31] Ikeda M, Ioka T, Fukutomi A, et al. Efficacy and safety of trametinib in Japanese patients with advanced biliary tract cancers refractory to gemcitabine[J]. Cancer Sci, 2018, 109(1): 215-224. DOI: 10.1111/cas.13438.
- [32] Subbiah V, Iannotti NO, Gutierrez M, et al. FIGHT-101, a first-in-human study of potent and selective FGFR 1-3 inhibitor pemigatinib in pan-cancer patients with FGF/FGFR alterations and advanced malignancies[J]. Ann Oncol, 2022, 33(5): 522-533. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.02.001.
- [33] Tan ES, Cao B, Kim J, et al. Phase 2 study of copanlisib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancers[J]. Cancer, 2021, 127(8): 1293-1300. DOI: 10.1002/cncr.33364.
- [34] Klein O, Kee D, Nagrial A, et al. Evaluation of combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in patients with advanced biliary tract cancers: subgroup analysis of a phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(9): 1405-1409. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2814.
- [35] Ueno M, Ikeda M, Morizane C, et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(8): 611-621. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30086-X.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Guo Y, Feng K, Liu Y, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor-modified T cells in patients with EGFR-positive advanced biliary tract cancers[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(6): 1277-1286. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0432.
- [39] 闫甲, 刘双池, 王政宇. 胆囊癌肿瘤标志物的研究和应用进展[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2023, 17(5): 391-394. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2023.05.015.
- Yan J, Liu SC, Wang ZY. Progress in the reasearch and application of tumor markers for gallbladder cancer[J/OL]. Chin Arch Gen Surg (Electron Ed), 2023, 17(5): 391-394. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2023.05.015.
- [40] Rimini M, Fornaro L, Lonardi S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: an early exploratory analysis of real-world data[J]. Liver Int, 2023, 43(8): 1803-1812. DOI: 10.1111/liv.15641.

(收稿日期:2024-12-26)

(本文编辑:杨江瑜)

陈博滔, 胡宽, 毛先海. 胆囊癌肿瘤微环境与系统治疗 [J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2025, 14(2):203-208.