

## · 综 述 ·

## 胆囊癌新辅助治疗研究进展\*

何 凯 综述, 环韵峰, 胡 晟, 陈 璐, 王关振, 邵 峰, 张小文<sup>△</sup> 校审  
(昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科, 云南 昆明 650101)

**[摘要]** 胆囊癌早期诊断率低, 且易复发及转移。近年来, 新辅助治疗因有望使局部进展期或不可切除胆囊癌患者获得手术机会, 从而改善预后。目前, 关于胆囊癌新辅助治疗的适应证及治疗方案尚未达成共识, 该文对胆囊癌新辅助治疗的现状及研究进展进行了综述, 以期为临床提供一些思路。

**[关键词]** 胆囊癌; 新辅助治疗; 预后; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.13.023 **中图分类号:** R735.8

**文章编号:** 1009-5519(2023)13-2278-06 **文献标识码:** A

## Research progress in neoadjuvant therapy for gallbladder cancer\*

HE Kai, HUAN Yunfeng, HU Sheng, CHEN Lu, WANG Guanzhen, SHAO Feng, ZHANG Xiaowen<sup>△</sup>  
(Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming  
Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** Early diagnosis rate of gallbladder cancer is low, and it is prone to recurrence and metastasis. In recent years, neoadjuvant therapy has the potential to provide surgical opportunities for patients with locally advanced or unresectable gallbladder cancer, thereby improving prognosis. At present, there is no consensus on the indications and treatment plans of neoadjuvant therapy for gallbladder cancer. The article reviews the current status and research progress of neoadjuvant therapy for gallbladder cancer, in order to provide some ideas for clinical practice.

**[Key words]** Gallbladder cancer; Neoadjuvant therapy; Prognosis; Review

胆囊癌是最常见的胆道恶性肿瘤(BTC)之一, 占消化系统恶性肿瘤第 6 位, 占 BTC 的 80% ~ 90%<sup>[1-2]</sup>。我国胆囊癌患者初诊一半以上为Ⅳ期, 其 5 年总体生存率仅为 23.0%。尽管提高可切除患者生存期的有效方式是根治性手术<sup>[3]</sup>, 但根据中国胆囊癌研究小组的报道, 胆囊癌患者根治性切除率仅为 68%<sup>[4]</sup>, 因此提高患者根治性切除率仍然是困扰外科医生的一大难题。新辅助治疗是指在对有意向手术的肿瘤患者于术前进行的初级治疗(包括系统性抗肿瘤治疗、局部治疗等), 其最大特点是可以使肿瘤体积缩小, 让手术切缘清晰, 从而提高根治性切除率<sup>[5-6]</sup>。本文对胆囊癌新辅助治疗的现状及研究进展进行了综述。

## 1 新辅助治疗的优势

《胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版)》<sup>[7]</sup>指出, 术前新辅助化疗目的在于化疗后降期, 提高根治性切除率, 同时筛选出肿瘤进展过快的患者。新辅助放疗也

可能使肿瘤降期, 获得手术机会, 理论上可改善预后<sup>[8]</sup>。胆囊癌新辅助治疗的预期优势包括: (1) 缩小瘤体体积, 提高根治性切除率; (2) 治疗微小远处转移灶; (3) 新辅助治疗不受术后并发症影响, 提高了治疗完成率; (4) 在新辅助治疗期间, 若患者病情进展过快或全身情况恶化, 手术治疗获益较低时, 可避免手术带来的负担<sup>[9]</sup>。

## 2 新辅助治疗的适应证及病例选择

对于胆囊癌新辅助治疗的人群选择目前尚无统一的标准。胆囊癌新辅助治疗研究的纳入人群一般为临界可切除胆囊癌(BRGBC)、局部进展期胆囊癌(LAGBC)和不可切除胆囊癌(URGBC)。CHAUDHARI 等<sup>[10]</sup>对 LAGBC/BRGBC 进行了阐述: (1) T3~T4 期胆囊癌, 侵犯肝脏大于 2 cm, 侵犯胆管致梗阻性黄疸, 侵犯临近胃窦、十二指肠、结肠肝曲或小肠; (2) 影像学检查怀疑存在 No. 8、No. 12 或 No. 13 淋巴结转移; (3) 肿瘤侵犯包绕肝固有动脉及

\* 基金项目: 云南省万人计划“名医”培养基金项目(云人社[2018]73 号)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhangxiaowenlu@hotmail.com。

肝左、右动脉或门静脉及其左右分支小于或等于 180°; (4) 术后诊断的意外胆囊癌, 且二次行根治手术时, 胆囊床有残余病灶或淋巴结转移或侵犯胆管。龚伟等<sup>[11]</sup>学者根据胰腺癌临界可切除和局部进展期的划分为基础, 同时结合胆囊癌局部浸润及淋巴结转移特点, 进一步定义了 BRGBC 和 LAGBC (表 1)。因此, 该团队认为划分 BRGBC 和 LAGBC 的关键之处在于评估肿瘤根治性切除的可能性, 而 LAGBC 的重要标准则是门静脉和肝动脉切除重建及大范围肝切除的可耐受性等方面。

SIROHI 等<sup>[12]</sup>认为, 胆囊癌侵犯肝实质大于 2 cm, 侵犯十二指肠、结肠肝曲, 有肝胃韧带旁、门静脉或胰周淋巴结肿大或 Trocar 孔转移, 但未侵犯肝门或血管, 则为 LAGBC, 但对于 BRGBC 目前没有公认的划分标准。SHUKLA 等<sup>[13]</sup>提出了一种以胆囊癌患者术前 CT 影像学表现、糖类抗原 19-9 水平、合并黄疸与否为基础的评分系统—塔塔纪念医院分期系统 (TMHSS)。TMHSS 总分为 10 分, 其中 4~6 分为“可能切除的胆囊癌”, 建议新辅助化疗治疗或通过腹腔镜探查分期; 7~10 分为“极有可能不可切除的胆

囊癌”, 建议姑息性治疗。若胆囊癌合并肝内转移、腹膜转移、非邻近器官转移、淋巴结转移超出 N1 站和 (或) 肝动脉及门静脉累及, 则被认为是 URGBC。《NCCN 肝胆肿瘤指南 (2022, v2)》推荐, 对于有淋巴结转移或其他高危因素者为 LAGBC, 应考虑新辅助化疗; 对于合并腹主动脉淋巴结或肝门部以外的淋巴结转移、远处转移、侵犯肝门致梗阻性黄疸和 (或) 包绕血管者为 URGBC, 建议术前评估并活检以明确诊断。《胆囊癌诊断和治疗指南 (2019 版)》<sup>[7]</sup>指出, 对于术后诊断的胆囊癌, 当胆囊管淋巴结转移时, 二次行根治性手术前可考虑行新辅助化疗。对于 LAGBC (肿瘤侵犯肝脏和 (或) 淋巴结转移) 同样可考虑行新辅助化疗。对于瘤体位置较深、体积大、行单纯手术难以切除者, 或虽瘤体较小但周围组织明显浸润、有局部淋巴结转移而单纯手术难达根治者, 可行术前放疗。同时, 《CSCO 胆道系统肿瘤诊断治疗专家共识 (2019 年版)》<sup>[14]</sup>也指出, 对 T3 期以上或有淋巴结转移的局部进展期 BTC, 可考虑行术前放化疗, 这样可能会降低分期, 提高手术切除率。

表 1 BRGBC 和 LAGBC 的判断标准

| BRGBC                                                                                     | LAGBC                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) 肝脏实质浸润深度大于 2 cm, 且无肝内转移灶                                                              | (1) 合并肝内转移, 但可手术切除                                                                                            |
| (2) 肿瘤侵犯以下血管之一<br>① 侵犯门静脉主干或右支, 且可耐受切除; ② 侵犯肝固有动脉或肝总动脉, 紧邻瘤体或受侵小于 180°; ③ 侵犯右肝动脉但可耐受右半肝切除 | (2) 肿瘤侵犯以下血管之一<br>① 侵犯门静脉主干或左支, 且无法重建; ② 侵犯肝固有动脉或肝总动脉大于 180°或虽小于 180°, 但需联合门静脉重建; ③ 侵犯门静脉右支或右肝动脉, 且无法耐受大范围肝切除 |
| (3) 胆总管或肝总管侵犯 (非胆囊颈管癌原发灶侵犯) 且离胆管分离极限点大于 1 cm, 即 U 点大于 1 cm                                | (3) 肿瘤侵犯以下胆管之一<br>① 侵犯右肝管, 但无法耐受大范围肝切除; ② 侵犯左肝管, 且离胆管分离极限点小于 1 cm, 即 U 点小于 1 cm;                              |
| (4) 肿瘤侵犯邻近器官, 包括胃、十二指肠、结肠肝区等                                                              | (4) 合并 No. 8 或 No. 13 淋巴结转移, 且侵犯门静脉或肝动脉, 无论受侵程度                                                               |
| (5) 合并 No. 8 或 No. 13 淋巴结转移但无血管侵犯                                                         |                                                                                                               |

### 3 新辅助化疗

目前, 胆囊癌新辅助化疗方案尚尚无统一标准, 主要是参考晚期 BTC 的化疗方案。在 ABC-02<sup>[15]</sup> 和 BT22<sup>[16]</sup> 等高质量研究证据支持下, 吉西他滨 + 顺铂方案 (GC 方案) 已成为晚期 BTC 标准的一线化疗方案, 同时成为新辅助化疗的借鉴方案。

在一项回顾性单中心研究中, KATO 等<sup>[17]</sup>采用 3 周的吉西他滨 (每组 1 000 mg/m<sup>2</sup>) 单药方案治疗 22 例晚期 BTC 患者, 其中 7 例为胆囊癌, 结果显示, 1 例患者新辅助化疗后达到部分缓解 (PR), 3 例患者病情稳定 (SD), 且 4 例患者全部获得手术机会 (根治性切除 1 例, R1 切除 3 例)。因此, 术前新辅助化疗使部分不可切除的晚期 BTC 获得根治性切除成为可能。

KATO 等<sup>[18]</sup>采用单疗程超过 3 周的吉西他滨 (1 000 mg/m<sup>2</sup>) + 顺铂 (25 mg/m<sup>2</sup>) 方案治疗 39 例晚期 BTC 患者, 其中 7 例为胆囊癌, 结果显示, 9 例患者 (包括 2 例胆囊癌) 达到 PR, 21 例患者达到 SD; 10 例患者 (包括 2 例胆囊癌) 肿瘤体积明显缩小, 血管侵犯消失, 其中 2 例胆囊癌患者均实现根治性切除。研究发现, 与单纯化疗患者相比, 新辅助治疗后手术患者中位总生存期 (OS) 更长 (17.9 个月 vs. 12.4 个月,  $P = 0.0378$ ), 术前 GC 方案与吉西他滨单药化疗对于手术切除患者 OS 无显著影响, 但联合组病理缓解率高于单药组<sup>[18]</sup>。SIROHI 等<sup>[12]</sup>报道了一项纳入了 37 例胆囊癌患者 (包括 34 例 LAGBC) 的回顾性研究, 患者均接受了 3 个周期的吉西他滨 (1 000 mg/m<sup>2</sup>) +

顺铂(25 mg/m<sup>2</sup>)或 4 个周期的吉西他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>) + 奥沙利铂(100 mg/m<sup>2</sup>)的方案,结果显示,患者临床获益率为 81%,客观缓解率(ORR)为 67.5%,5 例(13.5%)患者达到完全缓解(CR),20 例(54.1%)患者达到 PR,其中 17 例(45.9%)患者实现了根治性切除,且接受手术的患者有更好的 OS 和无进展生存期(PFS),提示新辅助化疗可提高晚期胆囊癌的手术切除率和生存率。GANGOPADHYAY 等<sup>[19]</sup>对纳入的 121 例 LAGBC 患者进行 6 个周期的吉西他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>) + 顺铂(70 mg/m<sup>2</sup>)联合化疗,结果显示,59 例(48.8%)疾病得到控制(CR + PR + SD),52 例(43.0%)实现根治性切除。SELVAKUMAR 等<sup>[20]</sup>采用 3 个周期或 6 个周期奥沙利铂(85 mg/m<sup>2</sup>) + 5-氟尿嘧啶(400 mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 + 600 mg/m<sup>2</sup> 持续输注) + 亚叶酸钙(200 mg/m<sup>2</sup>)、吉西他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>) + 顺铂(35 mg/m<sup>2</sup>)或吉西他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>) + 卡铂(药-时曲线下面积为 5)方案治疗 21 例胆囊癌患者,结果显示,新辅助化疗后患者均达到客观缓解,全部接受手术治疗,其中 14 例(66.67%)患者获得根治性切除,且新辅助化疗联合手术患者 OS 优于非手术组(42.8 个月 vs. 6.6 个月)。CREASY 等<sup>[21]</sup>对纳入的 74 例 LAGBC 或淋巴结转移的胆囊癌患者行 GC 方案为基础的化疗,结果显示,19 例(25.7%)患者达到 PR,38 例(51.4%)患者达到 SD,22 例(29.7%)患者尝试根治性手术,最终 10 例(13.5%)患者获得根治性切除,且根治性手术患者中位 OS 优于非根治组(51 个月 vs. 11 个月,  $P = 0.003$ )。CHAUDHARI 等<sup>[10]</sup>对纳入的 160 例 LAGBC/BRGBC 患者使用 3 或 4 个周期的吉西他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>) + 顺铂(25 mg/m<sup>2</sup>)或吉西他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>) + 奥沙利铂(100 mg/m<sup>2</sup>)新辅助化疗,结果显示,16 例(10.0%)患者达到 CR 或完全代谢缓解,68 例(42.5%)患者达到 PR,28 例(17.5%)患者达到 SD,66 例患者行手术治疗,其中 63 例患者实现了根治性切除,且手术组 OS 和无事件生存时间均优于未手术组。提示新辅助化疗对 LAGBC/BRGBC 显示出良好的 ORR。

#### 4 新辅助放疗

在目前的胆囊癌新辅助治疗中,新辅助放疗常与新辅助化疗相联合以增加疗效。二者联合应用的优势在于:(1)降低手术中肿瘤播散转移;(2)部分患者存在的微小转移灶可能在治疗中出现,从而避免不必要的手术;(3)手术可造成组织缺氧损伤,而放疗在术前进行,因此其不良反应较术后辅助放疗较少,而且由放疗所造成的组织损伤可在手术中被切除<sup>[22]</sup>。

在一项早期的胆囊癌新辅助放化疗研究中,DE

ARETXABALA<sup>[23]</sup>采用 5-氟尿嘧啶(500 mg/m<sup>2</sup> 或 350 mg/m<sup>2</sup>)对纳入的 23 例胆囊癌患者进行化疗,之后予以 25 个疗程的总剂量为 4 500 cGy 的放疗(每周期 180 cGy,5 周期/周),结果显示,20 例患者出现不耐受反应,且术前放化疗延误了 8 例患者的手术,14 例患者在联合放化疗结束后接受手术,接受手术患者随访 43.8 个月,有 5 例存活。该研究显示,与未接受放化疗患者相比,接受术前放化疗患者 OS 更短,提示术前放化疗对胆囊癌患者没有积极作用,甚至有潜在的不利影响。

近年来,得益于 GC 方案及新的放疗技术的应用,胆囊癌新辅助治疗迎来了新的春天。特别是随着三维适形放疗(3DCRT)、调强放疗和立体定向体部放疗等新型放疗技术的应用,可实现对瘤体目标靶区的大剂量精准照射,减少对周围正常组织的辐射损伤,从而降低不良反应发生率<sup>[24]</sup>。ENGINEER 等<sup>[25]</sup>在一项前瞻性研究中对纳入的 28 例 LAGBC(T3/T4 期胆囊癌合并肝门部淋巴结转移)患者给予为期 5 周的吉西他滨(每周 300 mg/m<sup>2</sup>)化疗,并同步给予肿瘤靶区(57 Gy/25 F)和区域淋巴结(45 Gy/25 F)的放疗。该研究结果显示,25 例(89%)患者成功按计划完成放化疗,其 ORR 为 71%;18 例患者(64%)接受手术治疗,14 例患者实现根治性切除;患者中位 OS 为 20 个月。提示新辅助放化疗可能使局部进展的、不可切除的胆囊癌获益,其可提高根治性切除率并改善预后。AGRAWAL 等<sup>[26]</sup>的一项前瞻性研究纳入了 40 例 URGBC 患者,其中 25 例患者接受 3DCRT 放疗(45 Gy/25 F)联合同步顺铂(35 mg/m<sup>2</sup>) + 5-氟尿嘧啶(325 mg/m<sup>2</sup>)新辅助放化疗,并且对于 N2 或以上淋巴结转移的 15 例患者行 3 个周期的顺铂(25 mg/m<sup>2</sup>) + 吉西他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>)新辅助化疗,结果显示,淋巴结转移患者 ORR 为 67.5%,最终 6 例患者成功降期后实现根治性切除。由此可见,新辅助放化疗在 URGBC 的降期、根治性切除和淋巴结转阴方面有较强的潜力。在一项回顾性研究中,FAREED 等<sup>[27]</sup>纳入了 90 例胆囊癌患者(包括 25 例 T3/T4 或淋巴结阳性胆囊癌患者),其中 52 例行新辅助治疗(新辅助化疗 40 例、新辅助放疗 4 例及新辅助放化疗 8 例),放疗方式采用 3DCRT,结果显示,直接手术组和新辅助治疗组中位 OS 分别为 2.6 年和 3.1 年,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

#### 5 免疫治疗和靶向治疗

《NCCN 肝胆肿瘤指南(2022, v2)》推荐对胆囊癌行免疫和靶向治疗,包括:(1)对高微卫星不稳定(MSI-H)/错配修补缺陷(dMMR)或家族史提示有 BRCA1/2 基因突变者行种系检测和(或)专业遗传咨

询;(2)肿瘤突变负荷检测;(3)其他的分子检测,包括 NTRK 融合基因检测。

目前,胆囊癌免疫检查点抑制剂发展最为迅猛,其以程序性死亡受体-1(PD-1)、细胞毒性 T 细胞相关抗原 4 等与其配体所介导的免疫抑制、肿瘤免疫逃逸机制为原理<sup>[28-29]</sup>。PD-1 抑制剂可能使 MSI-H/dMMR 和高肿瘤突变负荷的恶性肿瘤受益<sup>[30-31]</sup>。目前,PD-1 抑制剂纳武单抗和派姆单抗在多项研究中被证明对胆囊癌有效<sup>[32-33]</sup>。SUN 等<sup>[34]</sup>研究显示,PD-1 抑制剂联合化疗组在预后方面优于单用 PD-1 组或化疗组。PD-1 抑制剂联合其他化疗药物治疗胆囊癌的临床研究也在如火如荼地进行。

除了免疫治疗,针对胆囊癌的靶向治疗也是种类繁多。ErbB 信号通路是胆囊癌中广泛存在的通路,表皮生长因子受体(EGFR)和人表皮生长因子受体 2(Her2)是该通路的重要组成部分<sup>[35]</sup>。HEZEL 等<sup>[36]</sup>研究显示,EGFR 抑制剂帕尼单抗联合 GC 方案在 KRAS 野生型晚期胆囊癌患者中的疾病控制率为 90%,ORR 为 45%,中位 PFS 为 10.6 个月,OS 为 20.3 个月。NAM 等<sup>[37]</sup>采用 Her2 抑制剂曲妥珠单抗联合化疗治疗 3 例 Her2 过表达的晚期胆囊癌患者,结果显示,2 例患者达到 PR,1 例患者达到 SD。GRUENBERGER 等<sup>[38]</sup>采用 EGFR 抑制剂西妥昔单抗联合吉西他滨+奥沙利铂方案治疗 30 例晚期 BTC 患者,其中 3 例为胆囊癌,结果显示,患者对西妥昔单抗耐受良好,ORR 为 63%,其中 9 例接受了根治性切除,且手术组 PFS 优于非手术组(21.2 个月 vs. 6.8 个月, $P=0.0001$ ),手术组 OS 未达到,非手术组为 11.6 个月,患者预后改善。血管内皮生长因子(VEGF)可刺激血管内皮增生,促进新生血管和淋巴管形成,与胆囊癌增殖和淋巴结转移密切相关<sup>[39]</sup>。一项 II 期临床试验采用 VEGF 抑制剂仑伐替尼单药治疗晚期 BTC 患者,其中 38.9%为胆囊癌,结果显示,患者疾病控制率为 85%,ORR 为 12%,中位 OS 为 7.4 个月<sup>[40]</sup>。另一项研究采用 VEGF 抑制剂贝伐珠单抗联合吉西他滨+奥沙利铂治疗进展期 BTC 患者,其中 28.6%为胆囊癌,结果显示,患者 ORR 为 69%,中位 PFS 为 7.0 个月,OS 为 12.7 个月<sup>[41]</sup>。此外,贝伐珠单抗联合吉西他滨+奥沙利铂化疗组中位 PFS 优于单独化疗组<sup>[42]</sup>。磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白信号通路可参与细胞周期调控、增殖及血管生成等,从而促进胆囊癌发生、发展。有研究表明,雷帕霉素靶蛋白抑制剂依维莫司对 BTC 也显示出一定疗效<sup>[43]</sup>。丝裂原激活蛋白激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶信号通路可在胆囊癌中活化异常,参与细胞的增殖、周期调控和凋亡。有研

究采用 MEK 抑制剂曲美替尼靶向治疗 20 例晚期 BTC 患者,其中 8 例为胆囊癌,结果显示,5 例患者达到 SD<sup>[44]</sup>。另一项研究显示,MEK 抑制剂司美替尼在有远处转移的 BTC 患者中显示出一定疗效<sup>[45]</sup>。对于 NTRK 基因融合的胆囊癌,相关靶向药物酪氨酸激酶抑制剂在 BTC 中的应用尚在研究中。有研究显示,含 BRCA1 突变的胆囊癌患者可获益于 PARP 抑制剂奥拉帕尼<sup>[46]</sup>。

## 6 小结与展望

综上所述,胆囊癌预后差的最重要原因之一就是根治性切除率低,而新辅助治疗是有望解决这一难题的有效途径之一。随着胆囊癌各种辅助治疗手段的不断发展,新辅助治疗方兴未艾,其可使部分 LAGBC 或 URGBC 患者实现降期,获得了难得的根治性手术机会,从而改善预后。但是,目前胆囊癌新辅助治疗缺乏多中心、大样本的高质量研究以证明其有效性和安全性,期待后续有更多高质量的研究来填补这一空白。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] HUNDAL R, SHAFFER E A. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome [J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 99-109.
- [3] 任泰, 李永盛, 耿亚军, 等. 中国 2010—2017 年胆囊癌治疗模式及预后分析[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(9): E008.
- [4] 孙旭恒, 王一钧, 张薇, 等. 中国胆囊癌流行病学特征与诊治及预后分析(附 6 159 例报告)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(1): 114-128.
- [5] LORDICK F, GOCKEL I. Chances, risks and limitations of neoadjuvant therapy in surgical oncology[J]. Innov Surg Sci, 2016, 1(1): 3-11.
- [6] TANVETYANON T, CLARK J I, CAMPBELL S C, et al. Neoadjuvant therapy: An emerging concept in oncology[J]. South Med J, 2005, 98(3): 338-344.
- [7] 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.
- [8] 张亦弛, 王许安, 刘颖斌. 放射治疗在胆囊癌综合治疗中的应用进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2017,

- 29(5):430-432.
- [9] 李强,周洪渊,马隆平,等. 胆囊癌治疗的新进展[J]. 中华消化外科杂志,2022,21(7):858-865.
- [10] CHAUDHARI V A, OSTWAL V, PATKAR S, et al. Outcome of neoadjuvant chemotherapy in “locally advanced/borderline resectable” gallbladder cancer: The need to define indications[J]. HPB(Oxford), 2018, 20(9):841-847.
- [11] 龚伟,吴向嵩,杨自逸. 胆囊癌转化治疗模式探索与思考[J]. 中国实用外科杂志,2022,42(2):163-166.
- [12] SIROHI B, MITRA A, JAGANNATH P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gallbladder cancer [J]. Future Oncol, 2015, 11(10):1501-1509.
- [13] SHUKLA P J, NEVE R, BARRETO S G, et al. A new scoring system for gallbladder cancer (aiding treatment algorithm): An analysis of 335 patients[J]. Ann surg oncol, 2008, 15(11):3132-3137.
- [14] 梁后杰,秦叔逵,沈锋,等. 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.
- [15] VALLE J, WASAN H, PALMER D H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. New Engl J Med, 2010, 362(14):1273-1281.
- [16] OKUSAKA T, NAKACHI K, FUKUTOMI A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: A comparative multicentre study in Japan[J]. Br J Cancer, 2010, 103(4):469-474.
- [17] KATO A, SHIMIZU H, OHTSUKA M, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: A retrospective single-center study[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1):318-324.
- [18] KATO A, SHIMIZU H, OHTSUKA M, et al. Downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer patients treated with gemcitabine plus cisplatin combination therapy followed by radical surgery[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(Suppl 3):S1093-S1099.
- [19] GANGOPADHYAY A, NATH P, BISWAS J. Reduced Dose Intensity of chemotherapy may not lead to inferior palliation in locally advanced carcinoma of the gall bladder: An experience from a regional cancer centre in Eastern India[J]. J Gastrointest Cancer, 2015, 46(3):297-300.
- [20] SELVAKUMAR V P, ZAIDI S, PANDE P, et al. Resection after neoadjuvant chemotherapy in advanced carcinoma of the gallbladder: A retrospective study[J]. Indian J Surg Oncol, 2015, 6(1):16-19.
- [21] CREASY J M, GOLDMAN D A, DUDEJA V, et al. Systemic chemotherapy combined with resection for locally advanced gallbladder carcinoma: surgical and survival outcomes[J]. J Am Coll Surg, 2017, 224(5):906-916.
- [22] DE ARETXABALA X, ROA I, BERRIOS M, et al. Chemoradiotherapy in gallbladder cancer [J]. J Surg Oncol, 2006, 93(8):699-704.
- [23] DE ARETXABALA X, LOSADA H, MORA J, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy in gallbladder cancer[J]. Rev Med Chil, 2004, 132(1):51-57.
- [24] 付佳禄,雷建军,张东等. 胆囊癌新辅助治疗研究现状[J]. 岭南现代临床外科, 2021, 21(3):257-264.
- [25] ENGINEER R, GOEL M, CHOPRA S, et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery for locally advanced gallbladder cancers: A new paradigm [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(9):3009-3015.
- [26] AGRAWAL S, MOHAN L, MOURYA C, et al. Radiological downstaging with neoadjuvant therapy in unresectable gall bladder cancer cases[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(4):2137-2140.
- [27] FAREED M M, DEMORA L, ESNAOLA N F, et al. Concurrent chemoradiation for resected gall bladder cancers and cholangiocarcinomas [J]. J Gastrointest Oncol, 2018, 9(4):762-768.
- [28] FRANCISCO L M, SALINAS V H, BROWN K E, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. J Exp Med, 2009, 206(13):3015-3129.
- [29] JAKUBOWSKI C D, AZAD N S. Immune

- checkpoint inhibitor therapy in biliary tract cancer (cholangiocarcinoma) [J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9(1):2.
- [30] 李起, 陈晨, 张瑞, 等. 微卫星不稳定性与胆囊癌诊断和治疗研究进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, (11):1082-1086.
- [31] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509-2520.
- [32] PIHA-PAUL S A, OH D Y, UENO M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(8):2190-2198.
- [33] KIM R D, CHUNG V, ALESE O B, 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.
- [34] SUN D, MA J, WANG J, et al. Anti-PD-1 therapy combined with chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(9):1527-1535.
- [35] LI M, ZHANG Z, LI X, 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.
- [36] HEZEL A F, NOEL M S, ALLEN J N, et al. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with panitumumab in KRAS wild-type unresectable or metastatic biliary tract and gallbladder cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(3):430-436.
- [37] NAM A R, KIM J W, CHA Y, et al. Therapeutic implication of HER2 in advanced biliary tract cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36):58007-58021.
- [38] GRUENBERGER B, SCHUELLER J, HEUBR ANDTNER U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: A phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12):1142-1148.
- [39] GIATROMANOLAKI A, SIVRIDIS E, SIMOPOULOS C, et al. Hypoxia inducible factors 1alpha and 2alpha are associated with VEGF expression and angiogenesis in gallbladder carcinomas[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 94(3):242-247.
- [40] UENO M, IKEDA M, SASAKI T, et al. Phase 2 study of lenvatinib monotherapy as second-line treatment in unresectable biliary tract cancer: primary analysis results[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):1105.
- [41] ZHU A X, MEYERHARDT J A, BLASZKOWSKY L S, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1):48-54.
- [42] BRECHON M, DIOR M, DREANIC 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.
- [43] LAU D K, TAY R Y, YEUNG Y H, et al. Phase II study of everolimus (RAD001) monotherapy as first-line treatment in advanced biliary tract cancer with biomarker exploration: The RADiChol Study [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(7):966-971.
- [44] 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.
- [45] BEKAI-SAAB T, PHELPS M A, LI X, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17):2357-2363.
- [46] XIE Y, JIANG Y, YANG X-B, et al. Response of BRCA1-mutated gallbladder cancer to olaparib: A case report [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(46):10254-10259.