

胆囊癌治疗研究进展

蔡俊杰¹ 汪占金¹ 李富源¹ 薛张佗¹ 周瀛^{2*}

1 青海大学医学院 2 青海大学附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10094

[摘要] 胆囊癌是一种罕见但预后不良的恶性肿瘤,主要影响女性。早期通常无症状,导致大多数患者在晚期被诊断。手术切除是早期治疗的主要手段,但晚期患者的手术效果有限。放疗在某些情况下可作为辅助治疗。化疗在晚期患者中的应用效果有限。靶向治疗的研究逐渐增多,针对 HER2/neu 等特定靶点的药物正在开发中,显示出潜在的治疗希望。综合多种治疗手段的个体化管理是未来的研究方向。

[关键词] 胆囊癌; 手术治疗; 辅助治疗

中图分类号: R575.6+1 **文献标识码:** A

Advances in the Treatment of Gallbladder Cancer

Junjie Cai¹ Zhanjin Wang¹ Fuyuan Li¹ Zhangtuo Xue¹ Ying Zhou^{2*}

1 Qinghai University Medical College 2 Qinghai University Affiliated Hospital

[Abstract] Gallbladder cancer is a rare but poorly prognostic malignant tumor that primarily affects women. Early-stage disease is often asymptomatic, leading to the diagnosis of most patients at an advanced stage. Surgical resection is the main treatment for early-stage disease, but the effectiveness of surgery is limited in advanced patients. Radiotherapy may serve as an adjuvant treatment in certain cases. The efficacy of chemotherapy in advanced patients is limited. Research on targeted therapies is increasing, with drugs targeting specific markers such as HER2/neu being developed, showing potential therapeutic promise. The individualized management integrating multiple treatment modalities is the future direction of research.

[Key words] Gallbladder cancer; Surgical treatment; Adjuvant therapy

引言

胆囊癌是一种罕见但侵袭性强的恶性肿瘤,预后极差,主要影响女性。由于早期通常无症状,大多数患者在晚期被诊断,这使得治疗选择复杂。胆囊癌的发病率逐渐上升,常与慢性炎症和胆结石相关,强调了对其病因及管理策略深入了解的必要性。本文旨在总结胆囊癌治疗的最新进展,包括手术、放疗、化疗和靶向治疗方法,并强调个体化治疗策略在改善患者预后中的重要性。

1 流行病学研究

在2020年,全球共报告了115,949例胆囊癌新病例,其中女性的发病率显著高于男性^[1]。同时不同地区之间的发病率差异也很明显,南美洲、南亚和东亚国家的发病率最高。具体来说,东亚地区的胆囊癌发病率为每10万人1.4例,远高于欧美发达国家(欧洲为每10万人0.66例,北美为每10万人0.67例)^[2],并且该病的发病年龄趋向年轻化^[3]。根据统计数据,2022年中国新诊断的胆囊癌病例为31,114例,死亡人数为25,143例;其中女性的发病率同样较高,男女比例约为1:2^[4]。在这些病例中,偶发性胆囊癌占据了大部分^[5]。

2 胆囊癌治疗

2.1 胆囊癌的手术治疗

手术目前是胆囊癌唯一可能治愈的治疗方法。然而,当肿瘤侵犯及腹腔干、肠系膜上动脉或主动脉旁淋巴结时,通常需要先进行新辅助化疗,然后再进行评估以确定是否适合手术切除。对于已经发生血管侵犯的T4期患者和发生远处转移的M1期患者,通常不建议进行手术治疗,仅可考虑进行姑息性手术以缓解症状^[6-7]。

目前,对于不同阶段胆囊癌的淋巴清扫范围尚无共识。对于伴有淋巴结转移的T2期患者,淋巴清扫至关重要;然而,大范围的肝脏切除并不会显著提高生存率。因此,对于这些患者,尽可能保留剩余肝脏被认为是合理的选择^[8]。

胆囊根治术是治疗胆囊癌的主要措施。术前通过超声、CT扫描和磁共振胰胆管造影(MRCP)检查可以帮助确定病灶的位置和范围,明确肿瘤的大小、形态以及周围组织和血管的分布,从而实现了对病灶的准确切除,彻底清除肿瘤组织,改善患者的生存质量^[9-10]。然而,常规胆囊根治术在胆道、肿瘤浸润范围以及肝脏解剖关系等方面缺乏精准的参数信息,容易导致术中周围

组织的损伤增加,加剧机体的应激反应,并影响术后恢复。因此,改善机体的应激反应已成为当前研究的重点。在精准胆道外科理论的指导下,手术能够在术前准确把握病灶情况,帮助主刀医生精准了解患者肿瘤的三维解剖结构及其与邻近组织的关系。此外,通过充分利用三维重建技术进行手术模拟,医生可以结合患者的TNM分期制定针对性的精准手术计划。这种方法不仅提高手术的精准性,改善手术效果,还能降低手术切除对肿瘤周围组织造成的损伤,从而改善机体的应激反应^[11-12]。

2. 胆囊癌的化疗

由于胆囊癌难以早期诊断且恶性程度高,疾病往往在发现时已处于晚期,失去了手术根治的机会。因此,化疗在胆囊癌的治疗中发挥着重要作用。化疗可分为全身化疗和局部介入化疗。与其他消化系统肿瘤相比,胆囊癌缺乏敏感且有效的化疗药物,同时相关的大型多中心临床研究也尚不充分^[13]。

目前关于胆囊癌介入化疗的临床研究较少,治疗方案尚未形成共识。常用的治疗方法是将吉西他滨和氟尿嘧啶(5-FU)与铂类药物联合使用,通过经肝动脉灌注化疗并进行栓塞,以实现局部化疗^[14]。介入化疗主要适用于无法手术的晚期胆囊癌患者。此外,晚期胆囊癌伴肝转移的患者,通过经肝动脉插管化疗栓塞术也能获得良好的效果。

胆囊癌的全身化疗方案多样,目前广泛认可的标准治疗是以吉西他滨为基础,联合铂类药物^[15-17]。Valle等人的三期临床研究显示,吉西他滨与顺铂联合使用的疗效优于单独使用吉西他滨,适合晚期或转移性胆道恶性肿瘤。此外,以5-FU为主的化疗方案也对胆囊癌有效,其中CEF方案(顺铂+表柔比星+5-FU)表现出较好的疗效,并且联合用药可以减少药物用量,从而降低不良反应。由于实体肿瘤中叶酸含量不足,在CEF方案中添加亚叶酸(leucovorin, LV)可以增强5-FU的效果^[17]。研究表明,生长抑素(somatostatin, SST)能够诱导细胞周期在S期停滞,并通过调节相关蛋白的表达,提高胆囊癌细胞对多柔比星的敏感性^[18]。

2. 3 胆囊癌的放射治疗

放射治疗在胆囊癌治疗中包括术中放疗、术后外部照射以及近距离腔内治疗等方法。研究指出,在处理进展期的胆囊癌时,与单纯化疗相比,结合化疗和放疗的治疗方案能更有效地改善患者的预后^[19]。对于早期胆囊癌患者,是否需要在手术后进行辅助放疗,目前尚无定论^[20]。一些专家提出,如果手术已经彻底,那么额外的辅助放疗可能不会增加生存优势。这种看法与那些仅经过初步胆囊切除的早期胆囊癌患者通常不需再次手术的情况相符。尽管存在报告称术后放疗能够提升患者生存期,这些研究大多是在单个中心进行,且涉及的病例数量较少^[20-21]。因此,缺乏大型样本的临床试验数据使得放疗的适用标准和治疗选择问题依旧悬而未决。

2. 4 胆囊癌的靶向治疗

随着对胆囊癌发病机制的深入研究,我们对其发生、发展、侵袭及转移的理解不断增加,这对于开发针对性的治疗药物极为有益。目前,胆囊癌的分子靶向治疗主要集中在表皮生长因子

受体(EGFR)的信号传导路径上。这类治疗分为两种主要策略:一种是使用单克隆抗体来阻止EGFR与其配体的结合,另一种是使用酪氨酸激酶抑制剂,如吉非替尼和埃罗替尼,这些药物通过与ATP竞争结合到酪氨酸激酶上,从而抑制其活性^[22]。有许多临床试验已证明这些靶向治疗药物在治疗胆囊癌方面的有效性。此外,Li等人^[23]对57例胆囊癌组织及其癌旁正常组织进行了全外显子测序研究,结果显示36.8%的样本中ErbB基因信号通路(包括EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4及其相关下游基因)存在突变。多因素分析显示,ErbB信号通路的突变与胆囊癌的不良预后显著关联,这表明这些通路及其基因的变异在胆囊癌发病过程中扮演关键角色,为胆囊癌的靶向治疗提供了重要的参考依据。

3 结语

在总结胆囊癌的治疗现状时,我们可以看到,尽管胆囊癌的预后通常较差,但随着对其分子机制的深入理解,治疗策略也在不断演进。传统的手术切除仍然是早期胆囊癌患者的主要治疗方法,而对于晚期或复发性病例,化疗和放疗等辅助治疗手段的应用则显得尤为重要。同时,分子靶向治疗的兴起为胆囊癌患者提供了新的希望,特别是在针对EGFR信号通路的研究中,相关靶向药物的临床试验显示出良好的治疗效果。

未来的研究应继续聚焦于胆囊癌的生物标志物和分子靶点,以便更好地个性化治疗方案,提升患者的生存率和生活质量。此外,结合免疫治疗等新兴疗法的研究也可能为胆囊癌的治疗带来新的突破。总之,尽管胆囊癌的治疗面临诸多挑战,但随着科学技术的进步和对疾病理解的加深,我们有理由相信,未来的治疗前景将更加光明。

[参考文献]

- [1]Sung H,Ferlay J,Siegel RL,etal.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]Huang J, Lucero-Prisno DE, Zhang L, et al. Updated epidemiology of gastrointestinal cancers in East Asia[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(5):271-287.
- [3]Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic current evidence and future implications[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(10):656-673.
- [4]Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J(Engl), 2022, 135(5):584-950.
- [5]Roa I, Ibacache G, Munoz S, et al. Gallbladder cancer in Chile: Pathologic characteristics of survival and prognostic factors: analysis of 1,366 cases[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 141(5):675-682.
- [6]Roa JC, Garcia P, Kapoor VK, et al. Gallbladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1):69.

- [7]Javle M, Zhao H, Abou-Alfa GK. Systemic therapy for gallbladder cancer[J]. *Chin Clin Oncol*,2019,8(4):44.
- [8]Lee SE, Kim KS, Kim WB, et al. Practical guidelines for the surgical treatment of gallbladder cancer[J]. *J Korean Med Sci*,2014,29(10):1333-1340.
- [9]刘奔,姚清扬,肖玉婷,等.基于倾向性评分匹配腹腔镜胆囊切除术治疗Tis~T2a期胆囊癌的安全性及疗效分析[J]. *中华肝胆外科杂志*,2022,28(7):520-524.
- [10]庞芳宁,白槿,杨鹏,等.肿瘤标志物CEA、CA199、CA125联合检测对胃癌筛查价值及与TNM分期的关系[J]. *陕西医学杂志*,2020,49(8):1040-1044.
- [11]吴飞飞.胆囊癌患者给予精准胆道外科技术与传统手术治疗的效果比较[J]. *按摩与康复医学*,2021,12(6):60-61.
- [12]温志坚,陈战,闫兴洲,等.三维可视化技术在Bismuth-Corlette III、IV型肝门部胆管癌计划性肝切除中的应用[J]. *武警医学*,2021,32(3):218-223.
- [13]Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(16):1934-1940.
- [14]Yashima Y, Sato S, Kawai T, et al. Intraarterial 5-fluorouracil and interferon therapy is safe and effective for nonresectable biliary tract adenocarcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2015,9(1):142-148.
- [15]Malka D, Cervera P, Foulon S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary tract cancer(BINGO):a randomised,open-label, non comparative phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(8):819-828.
- [16]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.
- [17]全志伟,汤朝晖,庄鹏远.晚期胆囊癌化疗新方案有效性、安全性的随机、对照、开放、多中心临床研究[J]. *中华肝胆外科杂志*,2010,16(11):809-811.
- [18]Quan ZW, Yang Y, Li JY, et al. The mechanisms of so matostatatin induced enhanced chemosensitivity of gall bladder cancer cell line to doxorubicin: cell cycle modulation plus target enzyme up-regulation[J]. *Biomed Pharmacother*,2010,64(7):451-457.
- [19]Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(35):4627-4632.
- [20]杨象,冯飞灵,周海华,等.胆囊癌术后辅助性放疗的疗效分析[J]. *中华肿瘤杂志*,2013,35(7):534-539.
- [21]Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35):4627-4632.
- [22]张红晨,张勇,刘颖斌,等. EGFR信号通路与胆囊癌靶向治疗[J]. *外科理论与实践*,2015,20(2):172-175.
- [23]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.

***通讯作者:**

周瀛(1972—),男,汉族,青海西宁人,本科,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:胆道镜,胆囊癌,复杂性胆道手术。