

## 重视胆囊癌的临床和基础研究

刘颖斌 陈炜

上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科,上海 200127

通信作者:刘颖斌,Email:laoniulyb@163.com

**【摘要】** 胆囊癌是我国胆道系统最常见的恶性肿瘤,具有恶性程度高、手术切除率低、术后复发率高和放化疗不敏感等特点。改善胆囊癌预后,有赖于早期诊断、规范化的外科治疗和有效的综合治疗措施。这离不开深入开展胆囊癌的流行病学调查,以及探索肿瘤系统调控因素和微环境在胆囊癌发生、发展中的新机制。完善各期胆囊癌外科根治性切除范围和诊治流程,加强胆囊癌相关基础与临床转化研究,探索其生物学规律,有助于解决临床难题。

**【关键词】** 胆囊肿瘤; 外科手术; 诊断; 新辅助; 基础研究

**基金项目:**国家自然科学基金(3213000192);上海市科委项目(23DZ2202800)

### Attach importance to the clinical and basic research on gallbladder carcinoma

Liu Yingbin, Chen Wei

Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Liu Yingbin, Email: laoniulyb@163.com

**【Abstract】** Gallbladder cancer (GBC) is the most common malignancy of the biliary system in China, characterized by high malignancy, low surgical resection rate, high postoperative recurrence, and poor responsiveness to chemotherapy and radiotherapy. Improving the prognosis of GBC relies on early diagnosis, standardized surgical treatment, and effective comprehensive therapeutic strategies. Achieving these goals necessitates in-depth epidemiological studies of GBC, as well as the exploration of new mechanisms involving systemic regulatory factors and the tumor microenvironment in the initiation and progression of GBC. It will help address the clinical challenges associated with this malignancy that improving the scope of surgical radical resection and diagnosis and treatment process for GBC in each stage and strengthening basic and translational research related to GBC to uncover its underlying biological principles.

**【Key words】** Gallbladder neoplasms; Surgical procedures, operative; Diagnosis; Neoadjuvant; Basic research

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (3213000192); Project of Shanghai Science and Technology Commission (23DZ2202800)

胆囊癌是我国胆道系统最常见的恶性肿瘤,然而因其早期诊断困难,研究者对肿瘤发生、发展机制的认识不够深入和全面,且其易转移和复发,故预后差。笔者认为:预防发生、早期发现、规范治疗和筛选有效药物,对改善胆囊癌预后和提高5年生存率,具有重要意义。

### 一、胆囊癌早期诊断的研究进展

胆囊癌起病时无明显症状,导致早期诊断困难。B超、增强CT和MRI等影像学检查是胆囊癌的主要诊断方法,但当影像学上呈现典型的胆囊癌表现时,已多为中晚期。CEA、CA19-9和CA125是目前在胆囊癌诊断中广泛应用的血液标志物<sup>[1]</sup>。

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241227-00588

收稿日期 2024-12-27

引用本文:刘颖斌,陈炜.重视胆囊癌的临床和基础研究[J].中华消化外科杂志,2025,24(1):64-71. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241227-00588.



上述指标结合影像学检查,在胆囊癌早期诊断中具有一定作用,但灵敏度和特异度都较差,限制了其诊断价值,仅在术后随访中有指导作用。近年来,胆囊癌患者常发现 3-OST-2、APC、CDH1、CDH13、SHP1 和 PTEN 等甲基化的基因,以及 HER-2、p53、p16、survivin、COX-2、ezh-2 等分子标志物的表达,对其深入研究,可能有助于早期诊断胆囊癌。

笔者团队前期通过 AI 技术,实现胆囊癌影像的自动识别,通过学习胆囊癌的影像学特征,再用于新发病例的诊断,展示出 AI 技术在胆囊癌早期诊断中具有提高诊断准确性和医疗效率等优点<sup>[2-3]</sup>。但 AI 技术诊断胆囊癌,也存在数据隐私和安全问题,以及缺乏人类判断力、技术发展不成熟和费用问题等缺点,需要权衡利弊,谨慎应用。

血液的液态活检技术是胆囊癌早期微创、无创诊断的又一研究热点,分析液态活检与影像学检查结果,可提高胆囊癌的早期诊断率和诊断准确性。笔者团队对来自全国多中心 306 例胆囊占位性病变更患者进行血浆游离 DNA 靶向外显子测序,在游离 DNA 突变数据的基础上联合影像组学和临床信息,构建 AI 集成模型。其研究结果显示:该模型的特异度为 77.78%,灵敏度为 93.55%,并将胆囊占位性病变的误诊率由 22% 降至 9%,显示了良好的应用前景,相关数据正在分析整理中,尚未公开发表。

通过基因、AI 和液态活检技术实现早期胆囊癌诊断,目前还处于实验室或临床研究阶段。临床时常发生因良性疾病施行胆囊切除术,术中或术后病理学检查诊断为胆囊癌的案例。日间手术的开展,术前检查时间有限,客观上也增加了漏诊可能。大部分漏诊的胆囊癌处于早期阶段,但由于术前未考虑恶性疾病可能,手术操作也未遵循“无瘤”原则,故术中肿瘤播散的风险明显上升,患者还需承受二次手术痛苦。胆囊切除后均送冷冻切片病理学检查,虽可避免漏诊,但现实基本没有可操作性。对于存在胆囊癌高危因素的患者,如胆囊萎缩、囊壁不规则增厚、瓷化胆囊、长径>1 cm 的胆囊息肉等,术前应高度重视,完善血液和影像学检查,术中常规送冷冻切片病理学检查,以降低早期胆囊癌漏诊率。

## 二、胆囊癌临床治疗的研究进展

### (一) 术前精准可切除性评估

通过准确决策和精确干预,可以实现患者最大化的健康获益和最佳临床实践<sup>[4]</sup>。术前精准可切除评估,可降低不必要的手术探查和并发症发生

率,有助于尽早实施综合治疗。术前评估主要依靠影像学检查,增强 CT 与 MRI 检查评估胆囊肿块性质、周围脏器、脉管侵袭、肝浸润和淋巴结转移等各有特点,联合检查具有协同作用。因此,推荐胆囊癌患者均行薄层增强 CT 与 MRI 检查,若侵犯胆管,可联合 MRCP 检查。利用薄层 CT 或 MRI 检查的原始图像进行三维重建,能多角度、全方位、立体直观显示肿瘤累及的范围及其与周围血管的关系,测量并计算各段肝脏体积,还可进行模拟手术,对术前精准制订手术规划与路径有更重要作用。

笔者曾总结 227 例胆囊癌患者的临床资料,其研究结果显示:行三维重建技术的精准手术组 R<sub>0</sub> 切除率明显高于仅行增强 CT 和(或)MRI 检查的传统手术组,且不增加围手术期并发症发生率;清扫的淋巴结总数目和阳性淋巴结数目,中位生存时间和 1、3 年总生存率都明显优于传统手术组<sup>[5]</sup>。因此,笔者认为:充分应用增强 CT、MRI(MRCP)检查联合三维重建等影像学技术,可为术前精准评估提供更便利的条件,还能制订更为适合患者的手术方案,提高胆囊癌的 R<sub>0</sub> 切除率。

### (二) 肝切除范围

除极早期胆囊癌不需联合肝切除术外,>T1a 期的胆囊癌需联合肝切除术才能改善患者预后。临床上根据 T 分期决定肝切除范围,具体操作可以参照《胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版)》(以下简称新指南)<sup>[6]</sup>。见表 1。

表 1 胆囊癌不同肿瘤 T 分期肝切除范围

Table 1 Range of liver resection for gallbladder cancer with different tumor T staging

肿瘤 T 分期	肝切除范围
Tis 期、T1a 期	不需联合肝切除
T1b 期、T2a 期	距胆囊床>2 cm 的肝楔形切除术
T2b 期	距胆囊床>2 cm 的肝楔形切除术或行肝 IVb+V 段切除术
T3 期肝床受累<2 cm	行肝 IVb+V 段切除术
肝床受累≥2 cm	行右半肝或扩大右半肝切除术
T3 期	肿瘤局限右半肝,且转移灶数目为 2 个 肿瘤侵犯右肝动脉 侵犯胆囊三角,或合并 No.12 淋巴结转移
T4 期且无远处转移	

胆囊静脉途径在胆囊癌肝转移中占主导地位。T2 期胆囊癌细胞经胆囊静脉回流入肝范围距胆囊床 2~5 cm,且≥1 个回流入肝方向范围距胆囊床>4 cm<sup>[7]</sup>。

同时, T2 期胆囊癌存在肝脏微转移现象<sup>[8]</sup>。与胆囊癌直接浸润肝组织比较, 胆囊癌肝内微转移肿瘤分布更加不规则, 距离胆囊床 2 cm 的肝楔形切除术, 理论上可能无法保证足够的阴性切缘。在经验丰富的医疗中心, 肝 IVb+V 段切除术并发症并不高于肝楔形切除术, 且前者比肝楔形切除术有更好的预后。因此, 笔者推荐 T2 期胆囊癌行 IVb 联合 V 段规则性肝切除术, 更符合肿瘤根治性切除原则。

### (三) 区域淋巴清扫的范围

新指南推荐 ≥T1b 期胆囊癌的根治性手术仅需行 No.8、No.12 和 No.13a 区域淋巴结清扫并获得 ≥6 枚淋巴结, 扩大淋巴结清扫不能改善患者预后<sup>[6]</sup>。笔者团队的研究结果显示: 扩大淋巴结清扫不能延长 T2b 期胆囊癌患者术后的生存时间<sup>[9]</sup>。但已有的临床证据表明: 对于 T3 期和 T4 期胆囊癌, 行 No.8、No.9、No.12、No.13、No.14、No.16 的扩大淋巴结清扫能在不增加并发症的情况下, 改善患者预后<sup>[10]</sup>。随着 T 分期的提升, 淋巴结转移范围和数目进一步增加, 且胆囊癌存在跳跃式淋巴结转移现象, 清扫范围不足可能会遗漏阳性淋巴结<sup>[11-15]</sup>。对于经验丰富的胆道专科医师而言, 选择性扩大淋巴结清扫范围并不增加手术并发症发生率, 还能够更准确地指导肿瘤分期。因此, 笔者建议: 年龄 <75 岁、一般状况良好的进展期胆囊癌患者, 尤其 T3 期和 T4 期胆囊癌, 除清扫 No.8、No.12 和 No.13a 淋巴结外, 还应同时清扫 No.9、No.14、No.16a2 和 No.16b1 淋巴结。

新指南将 No.16 淋巴结阳性划归为 M1 期, 若 No.16 淋巴结的冷冻切片活组织病理学检查阳性提示有远处转移, 应放弃根治性手术<sup>[6]</sup>。但也有研究者提出异议<sup>[16-19]</sup>。关于 No.16 淋巴结阳性的胆囊癌是否可行根治性手术的相关文献较少。鉴于部分符合条件的胰腺癌合并 No.16 淋巴结阳性患者, 行胰十二指肠根治性切除术能够获益<sup>[20-21]</sup>。笔者认为: No.16 淋巴结阳性的胆囊癌患者, 可以审慎开展多中心临床研究, 对于淋巴结孤立、包膜完整、没有血管受累、能够清扫完整的胆囊癌患者, 可施行扩大淋巴结清扫术。

### (四) 联合脏器切除

胆囊癌可以通过直接蔓延或淋巴结转移侵犯邻近脏器, 如胃窦、十二指肠、结肠肝曲等。既往认为施行扩大根治性切除术不能改善患者预后, 虽然从外科学角度可以最大程度实现 R<sub>0</sub> 切除; 但从肿瘤学角度考量, 似乎不能为胆囊癌患者带来更好的生存获益, 而且扩大根治术手术范围大, 手术风险

更高, 术后并发症发生率及病死率均较高, 对患者生命质量影响较大。但随着医疗综合水平的提高, 越来越多的研究结果显示: 行扩大根治性切除术可延长部分进展期胆囊癌患者的生存时间<sup>[22-23]</sup>。

肝胰十二指肠切除术 (hepatopancreatoduodenectomy, HPD) 是胆囊癌联合脏器切除术中最具挑战性的手术方式。自 1976 年首次报道胆囊癌行 HPD 以来, 近 50 年间一直因安全性和应用价值备受争议, 未获得广泛应用。近 10 年来, 随着术前影像学评估、外科手术技术和围手术期管理的进展, 对于部分晚期胆囊癌患者, 行 HPD 可获得较好疗效。D'Souza 等<sup>[24]</sup>报道 19 家欧洲肝胆胰医学中心 31 例胆囊癌行 HPD 患者, 90 d 病死率为 13%, 3 年生存率达 30.0%。Yamamoto 等<sup>[25]</sup>的研究结果显示: 96 例行 HPD 胆囊癌患者的 5 年生存率为 34.6%, 而仅行姑息性治疗患者的 5 年生存率为 0。笔者团队的研究结果显示: 虽然 HPD 围手术期并发症发生率高达 42.1%, 但经过严密的围手术期管理, 病死率仅 1.8%; 对于 ≤T3 期及 <4 枚淋巴结转移的胆囊癌患者, HPD 能有效改善患者预后<sup>[26]</sup>。

但是, HPD 毕竟是多脏器切除的扩大手术, 术后有较高的并发症发生率和病死率。笔者认为: 应谨慎对待 HPD, 该手术方式仅适用于年轻、能达到 R<sub>0</sub> 根治性切除且一般状况良好能耐受手术的中晚期胆囊癌患者, 且需肝胆胰外科、麻醉、重症监护、营养、感染等多学科配合, 才能安全实施。HPD 手术适应证包括胆囊肿瘤已经属于晚期, 但位置局限, 能与周围组织分离; 肿瘤侵犯肝脏、胆总管下段、胰腺、十二指肠; 胰头后淋巴结转移等。

### (五) 血管切除重建

位于胆囊颈管部肿瘤或肿瘤蔓延至颈管部时, 易侵犯肝动脉和(或)门静脉。当门静脉或肝动脉侵犯是 R<sub>0</sub> 切除的唯一障碍, 为了达到 R<sub>0</sub> 切除手术可考虑联合切除重建, 术后 5 年生存率明显优于非手术或姑息性切除患者<sup>[27]</sup>。笔者认为: 当肝动脉和门静脉的左右分支都被肿瘤侵犯, 则被定义为无法根治性切除, 建议转化治疗; 若右肝动脉和(或)门静脉右支被肿瘤侵犯, 可行右半肝+IVb 段肝切除术; 肿瘤若侵犯门静脉主干, 可行侵犯血管的侧壁切除修补或在患者可耐受的情况下行门静脉切除重建。当肝固有动脉被肿瘤侵犯, 需行肝动脉切除重建, 若不重建, 术后剩余肝功能不全甚至衰竭、肝脓肿和迟发性胆道缺血等严重并发症的发生率明显升高。联合血管切除重建的胆囊癌患者整体预后

差,并发症发生率(22%~88%)和病死率(2%~19%)均较高,需慎重选择<sup>[28]</sup>。

胆囊癌侵犯肝动脉和(或)门静脉,除增加手术难度外,最大难点在于术前准确评估肿瘤的侵犯范围。由于不需要人工勾画血管边界,三维可视化技术重建血管可避免二次处理的误差,且能发现少见的血管解剖变异,对于评估血管的走行和是否受肿瘤侵犯及程度有独特的优势,准确度>85%,值得推荐。

#### (六)新辅助治疗及转化治疗研究进展

通过新辅助及转化治疗,能使部分晚期不可切除胆囊癌转化为可切除,改善患者预后<sup>[29-30]</sup>。2023年NCCN认为晚期胆囊癌新辅助化疗方案主要是以吉西他滨为基础的联合化疗方案,对最佳化疗方案及周期并未做明确规定。国内常用吉西他滨联合顺铂方案(GC方案)和吉西他滨联合奥沙利铂方案(Gemox方案),具有良好的客观缓解率。笔者团队总结44例晚期胆囊癌临床治疗的研究结果显示:改良FOLFIRINOX方案(5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康+奥沙利铂)可使患者获得更长的中位疾病无进展生存时间和中位总生存时间,不良反应主要为中性粒细胞减少症和腹泻,但可控<sup>[31]</sup>。这提示改良FOLFIRINOX方案对晚期胆囊癌可能有更好的治疗效果。

然而,上述新辅助化疗的疗效有限,尤其对无法手术的晚期胆囊癌,转化成功率低。近年关于胆囊癌的分子发病机制研究取得进展,针对HER-2、EGFR、VEGFR、mTOR、MEK、FGFR、IDH1等突变靶点的治疗策略也进入临床试验阶段。泛靶点的酪氨酸激酶抑制剂,如仑伐替尼、瑞戈非尼、阿帕替尼等,在胆囊癌的综合治疗中,显示出良好的耐受性和治疗潜力。但是由于存在基因突变的胆囊癌患者在全部患者群体中所占比例较小,受益人群有限,且缺乏大规模可靠的临床研究数据证实靶向药物在胆囊癌新辅助及转化治疗中的作用。此外,胆囊癌发病的分子机制尚未阐明,其发生、发展过程中存在多种癌基因或抑癌基因的表达异常,涉及的信号通路之间相互联系,单靶点治疗效果常较差且相对容易耐药,期待后续寻找特异性治疗靶点及联合多种靶向药物以提高疗效。

胆囊癌免疫治疗I期和II期研究已证明治疗效果可靠,免疫治疗已经成为一种具有潜力的胆囊癌治疗策略<sup>[32]</sup>。但尚待III期大规模RCT进一步验证。在已经结束的2项全世界多中心、III期、RCT即

TOPAZ-1研究和KEYNOTE-966研究共同验证PD-L1或PD-1免疫检查点抑制剂(度伐利尤单抗克隆抗体和帕博利珠单抗克隆抗体)联合GC的标准化疗方案可以作为不可切除的局部晚期或转移性胆道恶性肿瘤的一线治疗方案。然而KEYNOTE-966试验结果显示:与胆囊癌比较,肝内胆管癌的临床获益更明显,这与TOPAZ-1研究在2022年公布的亚组数据相似,且2项研究中胆囊癌患者的疗效都较差<sup>[33-34]</sup>。笔者期待后续以胆囊癌作为独立样本的III期免疫治疗研究。

笔者认为:目前开展的胆囊癌新辅助及转化治疗研究中多以回顾性研究为主,缺乏高质量证据支持。虽然新辅助及转化治疗模式可为部分胆囊癌患者带来获益,但没有权威预测模型能够准确预测该模式治疗的成功率。目前研究者将胆囊癌、肝内胆管癌和肝外胆管癌合并为胆道恶性肿瘤一起研究,但是这3类肿瘤具有不同解剖部位的异质性和不同肿瘤的生物特性,在临床上表现为对同一治疗暴露出应答不一致的现状。期待后续研究可运用新技术分析上述3类肿瘤的异质性,探寻其生物标志物和潜在治疗靶点,综合分析肿瘤解剖部位、多组学、免疫微环境等信息后,进行更精准的疾病分型和治疗。

#### 三、胆囊癌基础和转化研究进展

胆囊癌恶性程度高,术后复发率高,对放化疗不敏感。因此,研究者希望通过整合基础医学、流行病学与统计学知识,探索胆囊癌的生物规律,最终解决临床难题。

##### (一)建设胆囊癌临床专病数据库

胆囊癌的流行病学研究离不开数据库的建立,目前世界公开的肿瘤数据库有The Cancer Genome Atlas(TCGA)、International Cancer Genome Consortium(ICGC)、cBioPortal、Genomic Data Commons(GDC)、Surveillance Epidemiology End Results(SEER)等。每个数据库都有其独特的优势和应用场景,但均属于多种恶性肿瘤综合数据库。中国胆囊癌研究小组(Chinese Research Group of Gallbladder Cancer, CRGGC)临床专病数据库是1项由上海交通大学医学院附属仁济医院牵头,联合全国31个省、市、自治区内的90余家医疗机构,建立的标准化中国胆囊癌数据库,为胆囊癌精准诊治及预防模式的改进提供了坚实可靠的数据平台<sup>[35]</sup>。目前该数据库已回顾性采集并整理1万余例胆囊癌登记病例,发布了4篇专题报告,涉及胆囊癌全国流行病学调查、

诊断、治疗方式、预后和影响因素等<sup>[1]</sup>。笔者团队通过该平台,开展首个中国饮食相关因素与胆囊癌发病关系的注册临床研究(NCT03546296),发现豆制品摄入是胆囊癌发病的保护因素,为中国人群胆囊癌发病的饮食预防建议提供理论依据<sup>[36]</sup>。

笔者认为:建立和完善涵盖病因、诊断、治疗等诊治全流程数据结构的胆囊癌临床专病数据库,分析我国胆囊癌的人口学和时空差异。通过真实世界研究验证目前诊治手段和临床研究结果。关注临床关键问题和潜在统计学关系,为制订诊疗规范、设计临床试验提供证据,为进一步的基础医学和转化研究提供支持,意义深远。

## (二)探索胆囊癌发生发展机制

胆囊癌的发生、发展和多种基因突变与环境因素作用有关,发病机制的研究集中在癌细胞基因与通路突变方面。已有的研究结果显示:P53 基因、VEGF 通路、MET 通路、PI3K/AKT/mTOR 通路、MEK/ERK 通路、Hedgehog(Hh)通路、Notch 通路、WNT 通路等突变在胆囊癌的发生、发展中发挥重要作用,也为胆囊癌靶向治疗的靶点选择提供理论基础<sup>[37-41]</sup>。

ErbB 通路是胆囊癌标本中基因突变最广泛的通路。笔者团队通过全外显子测序技术,在 36.8% 的胆囊癌样本中检测出 ErbB 信号通路及其下游基因发生突变<sup>[42]</sup>。44%~77% 胆囊癌患者存在 EGFR 的过表达,且与患者的不良预后呈显著正相关,明确了 ErbB 信号通路在胆囊癌发生、发展中的重要作用<sup>[43]</sup>。活化的 ErbB 家族会激活下游 RAS-MAPK、PI3K-AKT 等通路,促进肿瘤进展。深入研究发现 ErbB 信号通路基因高频突变可以通过上调 PD-L1 表达,活化 PI3K/Akt 通路抑制 T 细胞活性,促进胆囊癌免疫逃逸<sup>[44]</sup>。上述研究成果,为胆囊癌的靶向和(或)免疫治疗提供了理论依据,相关药物研发和临床研究也获得初步进展,值得期待<sup>[45-47]</sup>。

胆囊癌预后较差,与其较强的免疫抑制性微环境有关<sup>[48]</sup>。为此笔者团队开展系列研究:ErbB 通路突变型胆囊癌通过高表达分泌中期因子(MDK),诱导巨噬细胞定向分化成免疫抑制型巨噬细胞(M2),进而招募调节性 T 细胞(Treg),释放抑制性炎症因子,诱导免疫耐受,从而使肿瘤逃脱免疫监测<sup>[49]</sup>。烟酰胺 N-甲基转移酶作为一种重要的甲基化催化酶,也具有类似作用<sup>[50]</sup>。胆囊癌中分泌型糖蛋白 YKL-40 表达升高,诱导分泌生长分化因子 15,促进 PD-L1 表达和抑制肿瘤微环境中 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的细胞

毒作用,促进巨噬细胞向 M2 型分化和肿瘤免疫逃逸<sup>[51]</sup>。

胆囊癌的发生、发展过程极其复杂,不仅涉及多个相互交叉融合的基因和信号通路突变,还有免疫抑制性微环境的参与。笔者认为:目前胆囊癌的基础研究需采用基因组学、转录组学、空间组学和三代测序等多组学研究方法,才能深入探索胆囊癌组织中细胞类群、细胞与细胞之间的关系,以及染色质相关的三维空间结构。将空间信息与形态学结果结合绘制基因表达发生的位置,以期解决胆囊癌的空间与时间异质性。以此为胆囊癌的发生、发展研究提供新思路和方向,也为后续药物研发和临床研究方案的实施提供理论支持。

## (三)建立临床前研究模型

胆囊癌的高度异质性,导致临床疗效较差,迫切需要深入推进基础研究,促进胆囊癌的基础-临床研究转化。但缺乏与人类胆囊癌特征一致的模型阻碍了致病机制和治疗的研究进展。

目前使用的临床前研究模型有原位动物模型、人源性肿瘤异种移植(patient-derived xenograft, PDX)模型和类器官模型 3 类。裸鼠皮下移植瘤模型是目前广泛使用的胆囊癌原位动物模型,虽然建立的方法经济简单,但是该模型脱离了原发组织的微环境,不能准确模拟胆囊癌细胞在体内生长模式。改进的原位移植模型虽然能更好模拟癌细胞在机体内生长的微环境,但是操作复杂,技术要求高,成瘤率低,还需特殊成像技术监测体内肿瘤生长,应用受到限制。

PDX 模型是将来源于患者的肿瘤组织、原代细胞植入免疫缺陷鼠体内形成的移植瘤模型。该模型虽存在肿瘤异质性无法长期保持、肿瘤组织缺乏人类来源间质成分等局限性,但因其具有保留肿瘤的原始特征、保留肿瘤微环境和肿瘤异质性以及与患者的临床反应高度相关等优势,故对个体化治疗和研究特定肿瘤类型的药物响应非常有价值。PDX 模型在胆囊癌中还未得到充分利用和推广,大规模和高通量的 PDX 模型平台的建立值得期待。未来,联合用药表型和 PDX 模型特征预测胆囊癌患者的治疗敏感性,或成为胆囊癌动物模型的重要发展方向之一<sup>[52]</sup>。

类器官指利用成体干细胞或多能干细胞进行体外三维培养而形成的具有一定空间结构的组织类似物。肿瘤类器官在高度保持源肿瘤异质性和

患者之间异质性的同时,类器官个体间形态、尺度还可保持基本均一。与 PDX 模型比较,类器官可以快速扩增、冷冻保存并可以进行高通量分析,为肿瘤发病机制研究、药物筛选、个性化精准医疗、再生医学等领域提供了快速、优良的技术平台。目前已建立了鼠源性和人源性胆囊癌类器官。笔者团队也已开展人胆囊癌类器官的建立工作,为胆囊癌的组织空间结构研究,以及药物筛选等提供新手段。笔者团队联合海内外 60 余位专家推出《基于类器官药敏检测在精准治疗和药物研发中的应用》专家共识,从 9 个层面详细解析人源性类器官在临床转化和药物研发中的应用和注意事项,提出 8 条专家共识意见,推动人源性类器官在临床转化和药物研发中的应用<sup>[53]</sup>。

虽然目前胆囊癌类器官建立的技术瓶颈已经突破,但研究仍局限在高通量药物筛选方面<sup>[54]</sup>。运用胆囊癌类器官模型结合基因编辑技术、组学测序技术揭示胆囊癌发生阶段的时空调控改变、胆囊癌耐药的分子生物学机制及胆囊癌上皮异质性群体的分子特征,仍是目前胆囊癌类器官研究领域的热点和难点问题<sup>[52]</sup>。

#### 四、结语

总之,胆囊癌是高度异质性和侵袭性的恶性肿瘤,临床治疗仍存在诸多热点和难点。未来仍需开展高质量的临床研究,为临床决策提供有利的循证医学证据;还应深入开展胆囊癌的流行病学调查,以及探索肿瘤系统调控因素和微环境在胆囊癌发生发展中的新机制。因此,笔者认为未来胆囊癌的临床和基础研究的主要方向包括:(1)在全国开展以人群为基础的病因流行病学研究,为胆囊癌高危人群的筛检和预防控制提供科学根据。(2)开展胆囊癌生物学起源、演进、调控机制的系统性研究,通过基因组学测序以及生物信息学全景遗传学分析,更早地发现、预测胆囊癌行为,为患者提供精准诊断与治疗。(3)利用人工智能搭建基础研究和先进制造业的桥梁,加速集成创新转化应用,探索胆囊癌诊疗新策略。加强多中心多学科的合作,从而完善从临床到基础的相互结合,建立一个从临床发现问题到基础研究,再到临床转化的医院依托性研究平台,以期实现胆囊癌的早期诊断和个体化精准治疗,提升胆囊癌患者的治疗效果和预后。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 王一钧,孙旭恒,冯佳毅,等.2010—2017年中国胆囊癌诊疗流程与预后分析(附7874例报告)[J].中国实用外科杂志,2024,44(9):1038-1054,1061. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.09.14.
- [2] 尹梓名,孙大运,翁昊,等.基于深度神经网络Mask R-CNN胆囊癌辅助识别系统临床应用价值研究[J].中国实用外科杂志,2021,41(3):310-314. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.15.
- [3] Yin Y, Yakar D, Slangen J, et al. The value of deep learning in gallbladder lesion characterization[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023,13(4):704. DOI:10.3390/diagnostics13040704.
- [4] 刘颖斌,陈炜.胆囊癌临床治疗的现状与展望[J].中华消化外科杂志,2023,22(1):81-88. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20230109-00013.
- [5] Jia ZY, Zhu YD, Wu XS, et al. Improved long-term outcomes after innovative preoperative evaluation and conception of precise surgery for gallbladder cancer[J]. *Cancer Med*, 2023,12(18):18861-18871. DOI:10.1002/cam4.6513.
- [6] 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.
- [7] Goetze TO, Paolucci V. Incidental T1b-T3 gallbladder carcinoma. Extended cholecystectomy as an underestimated prognostic factor—results of the German registry[J]. *Chirurg*, 2014,85(2):131-138. DOI:10.1007/s00104-013-2587-8.
- [8] Endo I, Shimada H, Takimoto A, et al. Microscopic liver metastasis: prognostic factor for patients with pT2 gallbladder carcinoma[J]. *World J Surg*, 2004,28(7):692-696. DOI:10.1007/s00268-004-7289-4.
- [9] 李霖,李雪川,刘珂,等.胆囊癌根治术中淋巴结清扫范围对T2b期胆囊癌患者预后的影响[J].中华肝胆外科杂志,2024,30(6):407-411. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20240415-00107.
- [10] Hwang KY, Yoon YI, Hwang S, et al. Survival analysis following resection of AJCC stage III gallbladder carcinoma based on different combinations of T and N stages[J]. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2015,19(1):11-16. DOI:10.14701/kjhbps.2015.19.1.11.
- [11] Shimada H, Endo I, Togo S, et al. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma[J]. *Cancer*, 1997,79(5):892-899. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19970301)79:5<892::aid-cnrc4>3.0.co;2-e.
- [12] Tjan-Heijnen V, Viale G. The lymph node and the metastasis[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(21):2045-2046. DOI:10.1056/NEJMcibr1803854.
- [13] Pilgrim CH, Usatoff V, Evans P. Consideration of anatomical structures relevant to the surgical strategy for managing gallbladder carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009,35(11):1131-1136. DOI:10.1016/j.ejso.2009.02.006.
- [14] Shirai Y, Wakai T, Sakata J, et al. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extent, technical details, and patient outcomes[J]. *World J Gastroenterol*, 2012,18(22):2775-2783. DOI:10.3748/wjg.v18.i22.2775.
- [15] Nozaki Y, Yamamoto M, Ikai I, et al. Reconsideration of the lymph node metastasis pattern (N factor) from intrahepatic cholangiocarcinoma using the International Union Against

- Cancer TNM staging system for primary liver carcinoma [J]. *Cancer*,1998,83(9):1923-1929.
- [16] Shinkai H, Kimura W, Sata N, et al. A case of gallbladder cancer with para-aortic lymph node metastasis who has survived more than seven years after the primary extended radical operation[J]. *Hepatogastroenterology*,1996,43(11):1370-1376.
- [17] Nishio H, Nagino M, Ebata T, et al. Aggressive surgery for stage IV gallbladder carcinoma; what are the contraindications? [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*,2007,14(4):351-357. DOI:10.1007/s00534-006-1187-0.
- [18] Yonemori A, Kondo S, Matsuno Y, et al. Para-aortic lymph node micrometastasis in patients with node-negative biliary cancer[J]. *Dig Surg*,2011,28(4):315-321. DOI:10.1159/000330784.
- [19] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Is para-aortic lymph node metastasis a contraindication for radical resection in biliary carcinoma? [J]. *World J Surg*,2011,35(5):1085-1093. DOI:10.1007/s00268-011-1036-4.
- [20] Liu C, Lu Y, Luo G, et al. Which patients with para-aortic lymph node (LN16) metastasis will truly benefit from curative pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer? [J]. *Oncotarget*,2016,7(20):29177-29186. DOI:10.18632/oncotarget.8690.
- [21] Liu C, Chen R, Chen Y, et al. Should a standard lymphadenectomy during pancreatoduodenectomy exclude para-aortic lymph nodes for all cases of resectable pancreatic head cancer? A consensus statement by the Chinese Study Group for Pancreatic Cancer (CSPAC)[J]. *Int J Oncol*,2015,7(4):1512-1516. DOI:10.3892/ijo.2015.3128.
- [22] 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.
- [23] 殷晓煜,许琼聪.胆囊癌手术治疗的现状与进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2024,40(12):2366-2370. DOI:10.12449/JCH241205.
- [24] D'Souza MA, Valdimarsson VT, Campagnaro T, et al. Hepatopancreatoduodenectomy -a controversial treatment for bile duct and gallbladder cancer from a European perspective [J]. *HPB (Oxford)*,2020,22(9):1339-1348. DOI:10.1016/j.hpb.2019.12.008.
- [25] Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, et al. Is combined pancreatoduodenectomy for advanced gallbladder cancer justified? [J]. *Surgery*,2016,159(3):810-820. DOI:10.1016/j.surg.2015.09.009.
- [26] Wu X, Li M, Wu W, et al. Hepatopancreatoduodenectomy for advanced biliary malignancies[J]. *Chin Med J (Engl)*,2022,135(23):2851-2858. DOI:10.1097/CM9.0000000000002067.
- [27] Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, et al. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*,2007,14(4):358-365. DOI:10.1007/s00534-006-1188-z.
- [28] Shen P, Fino N, Levine EA, et al. Bile duct surgery in the treatment of hepatobiliary and gallbladder malignancies: effects of hepatic and vascular resection on outcomes[J]. *HPB (Oxford)*,2015,17(12):1066-1073. DOI:10.1111/hpb.12484.
- [29] Creasy JM, Goldman DA, 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. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.058.
- [30] Chaudhari VA, 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. DOI:10.1016/j.hpb.2018.03.008.
- [31] Cui XY, Li XC, Cui JJ, et al. Modified FOLFIRINOX for unresectable locally advanced or metastatic gallbladder cancer, a comparison with GEMOX regimen[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*,2021,10(4):498-506. DOI:10.21037/hbsn-20-846.
- [32] Song X, Hu Y, Li Y, et al. Overview of current targeted therapy in gallbladder cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2020,5(1):230. DOI:10.1038/s41392-020-00324-2.
- [33] Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer[J]. *NEJM Evid*,2022,1(8):EVID0a2200015. DOI:10.1056/EVID0a2200015.
- [34] 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.
- [35] Ren T, Li Y, Zhang X, et al. Protocol for a gallbladder cancer registry study in China: the Chinese Research Group of Gallbladder Cancer (CRGGC) study[J]. *BMJ Open*,2021,11(2):e038634. DOI:10.1136/bmjopen-2020-038634.
- [36] Geng Y, Chen S, Yang Y, et al. Long-term exposure to genistein inhibits the proliferation of gallbladder cancer by downregulating the MCM complex[J]. *Sci Bull (Beijing)*,2022,67(8):813-824. DOI:10.1016/j.scib.2022.01.011.
- [37] Wang D, Kon N, Lasso G, et al. Acetylation-regulated interaction between p53 and SET reveals a widespread regulatory mode[J]. *Nature*,2016,538(7623):118-122. DOI:10.1038/nature19759.
- [38] Mishra SK, Kumari N, Krishnani N. Molecular pathogenesis of gallbladder cancer: an update[J]. *Mutat Res*,2019,816-818:111674. DOI:10.1016/j.mrfmmm.2019.111674.
- [39] Na L, Onishi H, Morisaki S, et al. MAML3 contributes to induction of malignant phenotype of gallbladder cancer through morphogenesis signalling under hypoxia[J]. *Anticancer Res*,2023,43(7):2909-2922. DOI:10.21873/anticancer.16462.
- [40] Liu L, Yang ZL, Wang C, et al. The expression of notch 1 and notch 3 in gallbladder cancer and their clinicopathological significance[J]. *Pathol Oncol Res*,2016,22(3):483-492. DOI:10.1007/s12253-015-0019-4.
- [41] Yan S, Liu Z, Wang T, et al. Super-enhancer reprogramming driven by SOX9 and TCF7L2 represents transcription-targeted therapeutic vulnerability for treating gallbladder cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*,2024,11(47):e2406448. DOI:10.1002/advs.202406448.
- [42] 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. DOI:10.1038/ng.3030.

- [43] Kim Y, Jee S, Kim H, et al. EGFR, HER2, and MET gene amplification and protein expression profiles in biliary tract cancer and their prognostic significance[J]. *Oncologist*, 2024,29(8):e1051-e1060. DOI:10.1093/oncolo/oyae076.
- [44] Li M, Liu F, Zhang F, et al. Genomic ERBB2/ERBB3 mutations promote PD-L1-mediated immune escape in gallbladder cancer: a whole-exome sequencing analysis[J]. *Gut*, 2019,68(6):1024-1033. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316039.
- [45] Miao H, Geng Y, Li Y, et al. Novel protein kinase inhibitor TT-00420 inhibits gallbladder cancer by inhibiting JNK/JUN-mediated signaling pathway[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022,45(4):689-708. DOI:10.1007/s13402-022-00692-7.
- [46] Ohba A, Morizane C, Ueno M, et al. Multicenter phase II trial of trastuzumab deruxtecan for HER2-positive unresectable or recurrent biliary tract cancer: HERB trial[J]. *Future Oncol*, 2022,18(19):2351-2360. DOI:10.2217/fon-2022-0214.
- [47] De Lorenzo S, Garajova I, Stefanini B, et al. Targeted therapies for gallbladder cancer: an overview of agents in pre-clinical and clinical development[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021,30(7):759-772. DOI:10.1080/13543784.2021.1928636.
- [48] He H, Chen S, Yu Y, et al. Comprehensive single-cell analysis deciphered microenvironmental dynamics and immune regulator olfactomedin 4 in pathogenesis of gallbladder cancer[J]. *Gut*, 2024,73(9):1529-1542. DOI:10.1136/gutjnl-2023-331773.
- [49] 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.
- [50] Li Y, Yang B, Miao H, et al. Nicotinamide N-methyltransferase promotes M2 macrophage polarization by IL6 and MDSC conversion by GM-CSF in gallbladder carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023,78(5):1352-1367. DOI:10.1097/HEP.00000000000028.
- [51] Wang Z, Wang S, Jia Z, et al. YKL-40 derived from infiltrating macrophages cooperates with GDF15 to establish an immune suppressive microenvironment in gallbladder cancer[J]. *Cancer Lett*, 2023, 563: 216184. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216184.
- [52] 杨明杰,吴滢,向冬喜,等.胆囊癌组学研究及临床前模型研究进展[J]. *中华外科杂志*, 2023,61(3):260-264. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20220430-00193.
- [53] Xiang D, He A, Zhou R, et al. Building consensus on the application of organoid-based drug sensitivity testing in cancer precision medicine and drug development[J]. *Theranostics*, 2024,14(8):3300-3316. DOI:10.7150/thno.96027.
- [54] Yuan B, Zhao X, Wang X, et al. Patient-derived organoids for personalized gallbladder cancer modelling and drug screening[J]. *Clin Transl Med*, 2022,12(1):e678. DOI:10.1002/ctm.2.678.

## 2025年《肠外与肠内营养》征订征稿启事

《肠外与肠内营养》杂志由中国人民解放军东部战区总医院普通外科研究所主办,东部战区总医院副院长、普通外科主任、全军普通外科研究所所长任建安教授为主编,普通外科副主任王新颖教授为副主编,唐星明教授为编辑部主任。其宗旨为反映国内外肠外与肠内营养领域最新科研成果,交流探讨肠外与肠内营养领域的临床研究和实践工作经验,开展军事医学专题专栏,积极助力我国临床营养事业发展和部队医学学术建设。设有院士论坛、专家论坛、青年论坛、论著、综述、病例报告、营养支持技术、国际外科动态等栏目。

本刊入选了最新版中国科学引文数据库来源期刊(CSCD核心版)、《中文核心期刊要目总览》收录期刊(北大核心)、中文科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),并被多种国内外知名文献数据库收录。本刊为双月刊,大16开、64页。每期定价人民币12元,全年72元。

欢迎订阅、投稿!

订阅方法:通过各地邮局订购(邮发代号:28-247)

E-mail:cwcnbjb@yeah.net

投稿网址:http://cwcn.paperonce.com/

电话:(025)80860942