

胆道癌围手术期化疗的研究进展

刘 斌¹ 王宏宾^{2*}

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院肝胆胰外科 青海西宁 810000

摘要:胆道癌(BTC)是一种异质性恶性肿瘤,分为胆管癌、胆囊癌和壶腹癌。由于很少或没有症状,大多数BTC患者被诊断为不可切除或转移性疾病。所有BTC中只有20%-30%适用于潜在的可切除的疾病。虽然手术切缘阴性的根治性切除是BTC唯一可能治愈的方法,但大多数患者术后复发,预后较差。因此,围手术期治疗是提高生存率的必要手段。由于BTC相对罕见,围手术期化疗的随机III期临床试验很少。在最近的一项ASCOT试验中,与前期手术相比,BTC切除患者使用S-1辅助化疗显著提高了总生存率。在东亚地区,S-1目前被认为是标准的辅助化疗方案,而卡培他滨仍可能在其他地区使用。在一项III期实验(KHBO1401)表明,吉西他滨和顺铂加S-1(GCS)已成为晚期BTC的标准化疗方案。GCS不仅提高了总生存率,而且显示出较高的有效率。在日本的一项随机III期试验(JCOG1920)中,研究了GCS作为可切除BTC术前新辅助化疗的疗效。在这篇综述中,我们总结了目前和正在进行的针对BTC的辅助和新辅助化疗的临床试验。

关键词:壶腹癌;胆道癌;胆管癌;胆囊癌;围手术期化疗

引言

胆道癌(BTC)是一种异质性恶性肿瘤,包括胆管癌、胆囊癌和壶腹癌^[1]。胆管癌按解剖部位分为肝内胆管癌、肝门周围胆管癌和远端胆管癌^[2]。BTC是相对罕见的肿瘤。在西方国家,BTC约占所有胃肠道肿瘤的3%。相比之下,BTC在日本、东南亚和印度很常见。只有20%-30%的BTC在诊断时可切除。大多数BTC患者被诊断为不可切除或转移性疾病^[3, 4]。在ABC-02试验中,将吉西他滨(GEM)联合顺铂治疗(GC)作为晚期BTC的一线标准治疗与GEM单药治疗进行比较^[5]。除GC外,GEM和口服氟嘧啶前药治疗(GS)、GC和S-1治疗(GCS)也被认为是一线标准化疗方案,在日本的III期研究中普遍使用,并且在日本的III期临床研究中普遍使用^[6, 7]。尽管化疗取得了进展,但BTC没有标准的二线治疗选择^[8, 9]。因此,中位总生存期(OS)仍然为1年^[5, 7]。

手术切除是BTC唯一有效的治疗方法。外科手术技术的最新进展,如伴随血管切除和围手术期管理,增加了可切除性并改善了患者的预后^[10]。手术切缘阳性、淋巴结转移和静脉浸润是预测OS和无病生存(DFS)的预后因素^[11]。尽管进行了根治性切除,但大多数患者术后复发,预后仍不理想,5年生存率<50%^[12]。虽然手术切除仍然是可切除BTC患者的一线治疗方法,但为了改善手术后的长期预后,围手术期化疗已被研究。在这篇综述中,我们总结了目前和正在进行的针对BTC围手术

期化疗的临床试验。使用PubMed数据库进行文献检索,收录已发表的英文原创文章,通过人工检索参考文献列表确定的相关文章或临床试验也被纳入。

一、辅助化疗

手术切除是BTC的唯一治疗选择,但复发率高。因此,需要开发有效的辅助治疗来改善不良预后。由于BTC相对罕见,辅助化疗的证据是基于一些II期临床试验和回顾性分析^[13, 14]。1986年至1992年间,首次进行了随机对照试验,以评估胰腺癌(n=158)、胆管癌(n=118)、胆囊癌(n=112)或壶腹癌(n=48)^[15]患者联合丝裂霉素C和氟尿嘧啶(MF组)与单纯手术(对照组)的辅助化疗效果。胰腺癌、胆管癌和壶腹癌患者的5年OS和5年DFS率无统计学差异。虽然MF组胆囊癌的5年OS率(26.0% vs 14.4%, P=0.0367)和5年DFS率(20.3% vs 11.6%, P=0.0210)有所改善,但在意向治疗分析中没有显示出显著改善。在过去十年中,在随机III期试验中研究了几种辅助化疗方案。

(一) ESPAC-3 试验

这项III期研究比较了428例壶腹周围区癌(主要是壶腹癌(n=297)和肝外胆管癌(n=96)^[16]患者单独手术与和5-氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸(FA)或吉西他滨(GEM)单药治疗。治疗组与单纯手术组比较,主要终点为OS。单纯手术组中位OS为35.2个月,化疗组中

位OS为43.1个月(风险比[HR]0.86, 95%可信区间[CI]; 0.66~1.11, $P=0.25$), 无化疗优势。然而, 调整了其他预后因素(如年龄、肿瘤分级和淋巴结状态)的敏感性分析显示, 化疗组有显著的预后益处(HR 0.75, 95% CI; 0.57~0.98, $P=0.03$), GEM组(HR 0.70, 95% CI; 0.51~0.97, $P=0.03$)。值得注意的是, 在意向治疗(ITT)分析中没有证明OS的益处, 数据也不足, 因此无法得出显著性结论。

(二) BCAT试验

这项在日本进行的III期临床试验比较了225例切除的肝门周围和远端胆管癌患者的单纯手术和GEM单药治疗^[17]。主要结局为OS。单纯手术组的中位OS为63.8个月, 而GEM组为62.3个月(HR 1.01, 95% CI; 0.70~1.45, $p=0.964$)。GEM组的中位无复发生存期(RFS)为36.0个月, 单纯手术组为39.9个月(HR 0.93, 95% CI; 0.66~3.32, $p=0.693$)。GEM组未观察到预后益处。

(三) PRODIGE 12/ACCORD-18 试验

这项在法国进行的III期临床试验比较了196例切除的BTC患者(壶腹癌除外)单独手术与GEM联合奥沙利铂(GEMOX)的疗效^[18]。这项研究纳入了约45%的肝内胆管癌。主要终点为RFS。GEMOX组的中位RFS为30.4个月, 而单纯手术组为30.4个月(HR 0.88, 95% CI; 0.62~1.25, $p=0.48$)。GEMOX组的中位OS为75.8个月, 而单纯手术组为50.8个月(HR 1.08, 95% CI; 0.70~1.66, $P=0.74$), 说明GEMOX没有优势。在亚组分析中, GEMOX显示出较短的RFS(HR 2.56, 95% CI; 1.04~6.32, $P=0.034$)和OS(HR 3.39, 95% CI; 1.17~9.83, $P=0.017$), 但这些亚组患者人数较少。化疗的效果可能受到生物学差异的影响, 这取决于原发部位^[19]。在多因素分析中, 手术切缘阳性(HR 1.99, 95% CI; 1.13~3.50, $P=0.017$), 淋巴结阳性(HR 2.31, 95% CI; 1.53~3.50, $P<0.001$), 微血管侵犯(HR 2.33, 95% CI; 1.55~3.51, $P<0.001$)与较差的RFS独立相关。

(四) BILCAP 试验

这项在英国进行的III期临床试验比较了手术治疗与卡培他滨在胆管癌和胆囊癌切除患者中的疗效^[20]。主要终点为OS。在447例患者的ITT分析中, 卡培他滨组的中位OS为51.1个月, 单独手术组的中位OS为36.4个月(HR 0.81, 95% CI; 0.63~1.04, $P=0.097$), 表明预后较长, 但并不优越。然而, 对430例患者的按方案分析(排除入组时不符合条件或未接受卡培他滨治疗的患者)显示, 与单独手术相比, 卡培他滨显著延长了预后(53个月 vs 36个月, HR 0.75, 95% CI; 0.58~0.97, $p=0.028$)。在ITT分析中, 卡培他滨组的中位RFS为24.4个月, 单

独手术组的中位RFS为17.5个月(HR 0.75, 95% CI; 0.58~0.98, $p=0.033$)。在每个方案分析中, 卡培他滨组的中位RFS为25.9个月, 单独手术组的中位RFS为17.4个月(HR 0.70, 95% CI; 0.54~0.92, $p=0.0093$)。虽然ITT分析中的OS未达到统计学意义, 但按方案分析中的OS显著提高。由于卡培他滨在改善预后方面的显著作用, 目前美国临床肿瘤学会指南推荐卡培他滨作为胆道癌切除患者术后6个月的辅助化疗。

(五) ASCOT 试验

最近, 一项S-1与根治性切除BTC患者的随机III期研究(JCOG1202: ASCOT)发表^[21]。在2013年9月至2018年6月期间, 440名患者被随机分配接受S-1辅助治疗($n=218$)或观察($n=222$)。主要终点是在切除的BTC患者中, S-1辅助化疗优于单纯手术。S-1组3年生存率为77.1%, 单纯手术组为67.6%。在ITT分析中, S-1的OS优于观察, HR为0.694(95% CI; 0.514~0.935; $P=0.008$)。S-1组3年RFS为62.4%, 单纯手术组为50.9%(HR 0.80, 95% CI; 0.61~1.04, $p=0.088$)。与辅助S-1组相关的3级或4级不良事件是胆道感染(7.2%)、腹泻(2.9%)、食欲下降(2.9%)和疲劳(2.9%)。这种治疗通常耐受性良好。因此, 辅助S-1治疗已成为日本和其他几个亚洲国家切除BTC的标准治疗方法。

根据肿瘤的位置, 多种有创性手术切除可用于BTC, 包括胰十二指肠切除术或扩大肝切除术。在给予辅助化疗时必须小心, 以确保药物耐受性良好且无不良反应^[22]。在ASCOT试验中, 在S-1辅助化疗组中, 42例患者接受了大部分肝切除术, 165例患者接受了非大部分肝切除术^[23]。肝大部分切除术组治疗完成率低于非肝大部分切除术组(59.5% vs 75.8%, $P=0.0733$), 肝大部分切除术组中位剂量强度低于非肝大部分切除术组(90% vs 100%, $P=0.0358$)。虽然胃癌、大肠癌、胰腺癌等其他癌症的手术方法几乎相同, 但BTC的手术方法不同, 因此BTC应根据所应用的手术技术进行管理。

二、正在进行的辅助化疗临床试验

一些正在进行的临床试验已经研究了BTC辅助化疗的使用。ACTICCA-1研究是一项欧洲III期临床试验, 旨在评估GC方案与辅助卡培他滨辅助化疗的疗效, 目前正在进行中。其他中国和韩国的比较GEM和卡培他滨与单独卡培他滨的III期试验也在进行中。联合化疗可能是一种有希望的辅助治疗标准方案。

在KHBO1202研究中, 报告了GC和GS辅助化疗在未进行肝大部分切除术的BTC患者中的可行性和安全性^[24, 25]。确定GC和GS辅助化疗的推荐剂量。目前正在进行一项随机II期临床试验(KHBO1901), 以评估GC辅助

化疗与GS辅助化疗在未行肝大部分切除术的BTC患者中的疗效和安全性。

三、新辅助化疗

辅助化疗曾被研究用于改善术后预后。但部分患者因术后并发症或耐受性差，无法完成手术切除后的辅助化疗。在BILCAP研究中，只有55%的患者完成了8个计划周期的辅助治疗^[20]。相比之下，新辅助化疗提供了一些优势，例如（a）降低原发肿瘤的分期并实现阴性切缘；（b）早期给予全身治疗；（c）对全身治疗的高耐受性；（d）治疗临床无法检测的显微转移性疾病；（e）避免对进展性疾病患者进行不必要的手术。新辅助化疗被认为是改善其他胃肠道肿瘤（如胰腺癌、食管癌和胃癌）R0切除和预后的有效策略^[26, 27]。如果肿瘤进展，可能会错过手术机会。因此，发展具有充分肿瘤控制的新辅助化疗是必要的。到目前为止，没有III期研究比较新辅助化疗与前期手术治疗潜在可切除的BTC。

最近，德国报道了首个随机III期临床试验^[28]，新辅助化疗吉西他滨+顺铂（GC）vs前期手术，该研究旨在招募333例单纯胆囊切除术和胆管癌后偶然发现的胆囊癌（GBC）患者。新辅助组在第1天和第8天输注GEM 1000 mg/m²和顺铂25 mg/m²，每3周重复一次。术前和术后分别用GC治疗3个周期。在前期手术组，由研究者进行辅助化疗。主要终点为OS，次要终点为生活质量、无进展生存期（PFS）、R0切除率、毒性、围手术期发病率和死亡率。

在一项III期临床试验（KHBO1401）研究^[9]中，以评估吉西他滨+顺铂+S-1（GCS）在晚期BTC患者的生存方面优于GC的优势。在OS方面，GCS表现出优于GC的疗效（中位OS：GCS为13.5个月，GC为12.6个月；HR 0.79；90% CI：0.628 - 0.996；P=0.046）。GCS组和GC组的客观有效率分别为41.5%和15.0%（P<0.001）。

因此，GCS已成为晚期BTC患者新的标准治疗方法。由于有效率高，GCS组有3例进行了转换手术，而GC组无患者进行转换手术。我们还在KHBO1401试验的亚分析中研究了肿瘤缩小模式和生存率^[29]。与GC相比，GCS的肿瘤缩小更快、更大，生存率更高。然而，20%的患者在6个周期后出现再生。因此，对于可切除的BTC患者，GCS在新辅助化疗中可获得较高的客观有效率和R0切除率。

四、讨论

迄今为止，没有实质性的证据支持辅助化疗对BTC的有效性。然而，在ASCOT试验成功后，S-1辅助化疗已成为目前的标准治疗方法。虽然新辅助化疗的疗效仍在研究中，但包括辅助化疗在内的正在进行的临床试验的结果仍在等待中。未来对多模式治疗的研究有望改善

BTC患者的预后。让进展期BTC患者的生存时间及生活质量得到进一步延长和改善。

参考文献

- [1]Valle J W, Kelley R K, Nervi B, et al. Biliary tract cancer[J]. *Lancet*, 2021,397(10272):428-444.
- [2]Krasinskas A M. Cholangiocarcinoma[J]. *Surg Pathol Clin*, 2018,11(2):403-429.
- [3]Rizzo A, Brandi G. Adjuvant systemic treatment in resected biliary tract cancer: State of the art, controversies, and future directions[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021,27:100334.
- [4]Rizzo A, Brandi G. Neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A comprehensive literature review[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021,27:100354.
- [5]Valle J, Wasan H, Palmer D H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010,362(14):1273-1281.
- [6]Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2019,30(12):1950-1958.
- [7]Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA)[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2023,30(1):102-110.
- [8]Bridgewater J, Palmer D, Cunningham D, et al. Outcome of second-line chemotherapy for biliary tract cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013,49(6):1511.
- [9]Shindo Y, Nagano H, Kanai M, et al. Clinical outcomes of secondline chemotherapy after gemcitabine and cisplatin plus S1 treatment for patients with advanced biliary tract cancer in the KHBO14013A study[J]. *Oncol Rep*, 2023,49(2).
- [10]Noji T, Hirano S, Tanaka K, et al. Concomitant Hepatic Artery Resection for Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma: A Narrative Review[J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(11).
- [11]Nakahashi K, Ebata T, Yokoyama Y, et al. How long should follow-up be continued after R0 resection of perihilar cholangiocarcinoma?[J]. *Surgery*, 2020,168(4):617-624.
- [12]Miyazaki M, Shimizu H, Yoshitomi H, et al.

Clinical implication of surgical resection for recurrent biliary tract cancer: Does it work or not?[]]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2017,1(3):164–170.

[13]Woo S M, Yoon K A, Hong E K, et al. DCK expression, a potential predictive biomarker in the adjuvant gemcitabine chemotherapy for biliary tract cancer after surgical resection: results from a phase II study[]]. *Oncotarget*, 2017,8(46):81394–81404.

[14]Siebenhüner A R, Seifert H, Bachmann H, et al. Adjuvant treatment of resectable biliary tract cancer with cisplatin plus gemcitabine: A prospective single center phase II study[]]. *BMC Cancer*, 2018,18(1):72.

[15]Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma[]]. *Cancer*, 2002,95(8):1685–1695.

[16]Neoptolemos J P, Moore M J, Cox T F, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial[]]. *JAMA*, 2012,308(2):147–156.

[17]Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer[]]. *Br J Surg*, 2018,105(3):192–202.

[18]Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12–ACCORD 18–UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study[]]. *J Clin Oncol*, 2019,37(8):658–667.

[19]Verlingue L, Hollebecque A, Boige V, et al. Matching genomic molecular aberrations with molecular targeted agents: Are biliary tract cancers an ideal playground?[]]. *Eur J Cancer*, 2017,81:161–173.

[20]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[]]. *Lancet Oncol*, 2019,20(5):663–673.

[21]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[]]. *Lancet*,

2023,401(10372):195–203.

[22]Fujiwara Y, Kobayashi S, Nagano H, et al. Pharmacokinetic Study of Adjuvant Gemcitabine Therapy for Biliary Tract Cancer following Major Hepatectomy (KHBO1101)[]]. *PLoS One*, 2015,10(12):e0143072.

[23]Kobayashi S, Nakachi K, Ikeda M, et al. Feasibility of S-1 adjuvant chemotherapy after major hepatectomy for biliary tract cancers: An exploratory subset analysis of JCOG1202[]]. *Eur J Surg Oncol*, 2024,50(2):107324.

[24]Yanagimoto H, Toyokawa H, Sakai D, et al. A phase I study for adjuvant chemotherapy of gemcitabine plus S-1 in patients with biliary tract cancer undergoing curative resection without major hepatectomy (KHBO1202)[]]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018,81(3):461–468.

[25]Toyoda M, Ajiki T, Fujiwara Y, et al. Phase I study of adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin in patients with biliary tract cancer undergoing curative resection without major hepatectomy (KHBO1004)[]]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014,73(6):1295–1301.

[26]Cunningham D, Allum W H, Stenning S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[]]. *N Engl J Med*, 2006,355(1):11–20.

[27]Al-Batran S E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial[]]. *Lancet*, 2019,393(10184):1948–1957.

[28]Goetze T O, Bechstein W O, Bankstahl U S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone with or without adjuvant chemotherapy in incidentally detected gallbladder carcinoma after simple cholecystectomy or in front of radical resection of BTC (ICC/ECC) – a phase III study of the German registry of incidental gallbladder carcinoma platform (GR)– the AIO/ CALGP/ ACO– GAIN–trial[]]. *BMC Cancer*, 2020,20(1):122.

[29]Kobayashi S, Wada H, Sakai D, et al. Impact of Tumor Shrinkage Pattern with Biweekly Triplet Gemcitabine+Cisplatin+S-1 Regimen for Biliary Tract Cancers: Implications for Neoadjuvant Therapy from the Data of KHBO1401 (KHBO1401–1A Study)[]]. *Oncology*, 2024,102(6):447–456.