

胆囊癌靶向治疗的研究进展

熊世锋 邹浩

摘要 胆囊癌(GBC)临床治疗效果仍然不够乐观,根治性手术切除是胆囊癌患者的最佳治疗手段。但大部分患者发现时处于晚期阶段,仅有10%的患者能够进行根治性切除,这是导致胆囊癌总体预后较差的重要因素之一,文献报道胆囊癌患者5年总生存率仅为3%~13%,且目前缺乏有效规范的综合治疗方案,寻找有效的治疗手段是临床需要解决的问题之一。由于近年来基因测序技术的高速发展,已发现胆囊癌的相关致癌位点,且分子靶向治疗能够作用于这些致癌基因从而抑制肿瘤的发展,也许能够给胆囊癌患者带来临床获益。因此,靶向治疗可能是胆囊癌治疗新的方向和希望,本文就通过对胆囊癌的靶向治疗研究进展做一综述。

关键词 胆囊癌 分子靶点 靶向治疗

中图分类号 R735.8

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.005

胆囊癌是一种恶性程度极高的胆道系统肿瘤,早期没有特异性临床表现,大部分患者发现时都已合并其他脏器的转移,无法进行根治性手术切除,且传统放射治疗和化学治疗效果有限,总体预后不尽如人意。近年来随着对胆囊癌疾病发生分子机制的深入研究,已经探索出了相关癌基因及相关治疗靶点的药物,靶向治疗即作用于肿瘤发生的异常表达的基因,特异性杀伤肿瘤细胞,从而抑制肿瘤的发展,且胆囊癌靶向药物治疗具有耐药相对较少和毒性不良反应相对较低等优点,是目前胆囊癌治疗的研究热点之一,也许能够给胆囊癌患者带来新的希望。目前研究表明,表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子(IGFs)等多种基因在胆囊癌患者中异常表达^[1]。且针对胆囊癌EGFR和VEGF位点的靶向药物治疗进入临床研究,已经初步显示一定疗效。因此,胆囊癌的靶向治疗对于改善患者的预后具有重要意义。本文就通过对胆囊癌靶向治疗的研究进展做一综述。

一、胆囊癌相关癌基因及靶向药物

1. EGFR/Her-2:表皮生长因子受体(EGFR)又被称为Her-1或ErbB1,是ErbB家族的成员之一,该家族其他的成员还包括Her-2、Her-3及Her-4,同时也被称为ErbB2、ErbB3和ErbB4,都属于酪氨

酸激酶受体。目前研究表明,EGFR在癌症生物学中发挥着重要作用,能够促进肿瘤细胞增殖、浸润和远处转移,肝癌、肺癌等多种恶性肿瘤中都发现了EGFR表达量增加,并已经成为治疗干预的有效靶点。此外,多项研究证实,胆囊癌患者肿瘤细胞中存在EGFR过表达。Kaufman等^[2]将16例胆囊癌患者标本进行回顾性研究发现,有15例存在EGFR过表达,且EGFR表达强度越高,肿瘤分化越差,生存期越短。周彦明等^[3]通过免疫组化方式检测了胆囊癌与正常胆囊组织的EGFR的表达水平,其中70.7%的胆囊癌标本检测到EGFR阳性表达,然而正常胆囊标本未检测到EGFR表达,表明EGFR有可能参与了胆囊癌的发生。胆囊癌中Her-2的表达率约为10.0%~46.5%^[4]。Kiguchi等^[5]的一项动物实验研究表明,转染Her-2蛋白的小鼠中胆囊发生恶变的概率为100%,且EGFR和Her-2的表达水平在胆囊癌标本中均明显升高,导致肿瘤发生的主要机制与EGFR/Her-2异源二聚体形成增加,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)激活和环氧合酶-2水平上调有关。

降低EGFR以及Her-2基因的过表达能够抑制肿瘤细胞的生长,目前已知的能够抑制EGFR基因的靶向药有两类。其中一类药物为单克隆抗体,主要典型药物包括西妥昔单抗,它能够作用于EGFR的配体,导致EGFR不能与配体结合,从而阻断该信号通路的激活。另一类靶向药为酪氨酸激酶抑制剂,通过作用于EGFR胞内酪氨酸激酶功能域,导致EGFR失活,从而抑制信号通路转导,常见药物包括吉非替尼、埃罗替尼等。一项临床研究发现,针对EGFR或

基金项目:云南省卫生和计划生育委员会医学后备人才培养计划项目(H-201604);云南省科技厅科技计划项目[2018FE001-(232)]

作者单位:650021 昆明医科大学第二附属医院

通讯作者:邹浩,教授,硕士生导师,电子信箱:newzouhao@163.

com

Her-2 通路的靶向治疗在胆囊癌的治疗中显示出了较好的疗效,且联合吉西他滨治疗具有协同作用,能够进一步提高化疗药物的抗肿瘤活性^[6]。另一项研究显示,EGFR 突变的胆道恶性肿瘤患者,使用吉西他滨、奥沙利铂联合卡培他滨化疗后临床受益率为 35.0%,通过联合西妥昔单抗治疗后患者临床受益率提高至 66.7%,前者中位生存期为 14 个月,后者能够达到 21 个月,提示了西妥昔单抗能够明显改善患者的生存期^[7]。研究显示,埃罗替尼联合吉西他滨和奥沙利铂(GEMOX)方案治疗胆囊癌的反应率为 30%,单纯予 GEMOX 方案反应率为 16%,尽管两组的中位生存期(MST)都是 9.5 个月,但单纯化疗组的中位无进展生存期(PFS)为 4.2 个月,加用埃罗替尼后 PFS 延长至 5.8 个月,说明埃罗替尼对胆囊癌患者具有一定的获益^[8]。

对于 Her-2 基因过表达,且早期复发并伴有皮肤和腹膜转移的胆囊癌患者,在接受帕妥珠单抗和曲妥珠单抗双靶向 Her-2 抗体联合紫杉醇的治疗时,患者持续缓解时间超过 1 年^[9]。另一项研究中,纳入了 9 例晚期胆囊癌患者,其中有 8 例患者发现 Her-2 过表达,通过靶向 Her-2 治疗后,患者完全缓解、部分缓解以及出现疾病稳定的比例分别占 12.5%、50.0% 和 37.5%,提示靶向 Her-2 基因治疗晚期胆囊癌有一定疗效^[10]。

2. VEGF:肿瘤的增殖依赖新生血管的生成,目前研究发现血管内皮生长因子(VEGF)是促肿瘤血管生成最强的因子,它能够激活并促进血管内皮细胞增殖形成新生血管,同时还与淋巴管的形成有关,为肿瘤生长提供养料促进其增殖及转移,在多种恶性肿瘤中 VEGF 的表达水平与患者的预后存在明显的相关性。研究表明,胆囊癌患者的血清中能够检测到 VEGF 的表达量增加,它不仅能够促进胆囊癌细胞的血管生成、增殖和侵袭,而且能够抑制肿瘤细胞的凋亡^[11]。

贝伐单抗是一种抗肿瘤血管生成的靶向药物,通过竞争性结合 VEGF,抑制 VEGF 的生理功能,导致肿瘤血管生成受限,从而阻碍肿瘤增殖。此外,贝伐单抗联合化疗能够增强化疗疗效,在结直肠癌、乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤中取得了良好的治疗效果。但是在胆道恶性肿瘤中的治疗效果不尽如人意,一项单臂的 II 期临床试验研究提示,贝伐单抗联合化疗并未能明显改善晚期胆道恶性肿瘤预后^[12]。索拉菲尼和舒尼替尼属于多激酶抑制剂类靶向治疗药物,作用

于 VEGFR、PDGFR 和 KIT 等多个靶点,具有抑制肿瘤生长和抗血管生成作用,在肝细胞癌治疗中发挥了良好的治疗效果,但对于胆囊癌患者的生存获益有限,仍需进一步临床验证。

3. IGFs/IGF-IR:胰岛素样生长因子(IGFs)主要分布在肝脏、肾脏等多种器官中,其家族成员包含 IGF-I 和 IGF-II,与受体 IGF-IR 结合后发生生物学效应,对细胞的分化、增殖具有促进作用,大量研究表明,IGFs 的表达可能与多种恶性肿瘤的发生有明显的相关性。Kornprat 等^[13]采用组织芯片技术对胆囊癌及其转移灶的 IGFs、IGF-IR 的表达量进行分析发现,胆囊癌组织及其转移灶均存在过表达,其中在 55 例原发灶肿瘤组织中,IGF-I、IGF-II 阳性表达分别有 25 例和 14 例,IGF-IR 的阳性表达竟高达 52 例。在 17 例转移瘤组织中,IGF-I、IGF-II 阳性表达分别有 6 例和 3 例,并且在所有的转移瘤组织中都发现 IGF-IR 过表达,这表明在胆囊癌转移的过程中 IGF-IR 可能承担了重要作用,IGF-IR 可能成为胆囊癌患者预后的生物学标志物。

IGF-IR 的抑制剂显示了广泛的抗肿瘤作用,苦鬼白毒素(PPP、AXL1717)是 IGF-IR 的一种小分子抑制剂,能够以单一给药方式治疗晚期肿瘤,对多种晚期肿瘤具有广泛的治疗作用^[14]。NVP-AEW 541 也属于 IGF-IR 的小分子抑制剂,一项体外研究表明,NVP-AEW 541 可抑制胆囊癌细胞的生长,联合吉西他滨治疗胆囊癌时,具有协同效应,可提高吉西他滨抗癌活性^[15]。虽然针对胆囊癌 IGF-IR 的靶向治疗仍未进入 II 期临床试验研究,但通过现有对 IGFs 在肿瘤中的作用机制的研究以及 IGF-IR 的抑制剂在胆囊癌的体外试验表明,针对 IGFs/IGF-IR 的靶向治疗在胆囊癌患者中可能有一定的疗效。

4. 细胞周期调控蛋白:细胞周期运转需要多种因子和蛋白参与,主要调控因子包括细胞周期素(cyclin)、细胞周期素依赖蛋白激酶(CDK)和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制物(CDKI),这 3 种蛋白相互作用使细胞周期运转能够正常进行,确保细胞可以正常增殖、分化及凋亡。cyclin、CDK 蛋白过度表达,CDKI 缺失,都会引起细胞周期运转发生异常,导致细胞增殖不受控制,最终引起肿瘤的形成。目前已经有多篇文献报道胆囊癌组织细胞中存在 cyclin D1、cyclin E、P16、P21、P27 等多种细胞周期蛋白表达异常或突变,但是细胞周期调控因子在胆囊癌中的作用机制仍不

明确,需要进一步研究。一项研究通过免疫组化方式检测了正常胆囊组织、胆囊腺肌症、胆囊腺瘤以及胆囊癌 cyclin D1 的表达,其中 6 例胆囊腺瘤中有 4 例 (67%) cyclin D1 过表达,37 例胆囊腺癌有 15 例 (41%) cyclin D1 过表达,正常胆囊以及胆囊腺肌症组织都未检测到该蛋白的表达,认为 cyclin D1 过表达是胆囊癌发生的早期事件,可独立预测胆囊癌患者的生存率下降^[16]。

体外试验表明,较高浓度的生长抑素能通过上调 Rb、E2F1 和 ICBP 90 蛋白的表达,将胆囊癌细胞生长周期停滞于 S 期,此外,ICBP 90 诱导化疗药物靶酶 Topo II α 蛋白的表达增强,增强化疗药物对胆囊癌细胞的杀伤作用,从而抑制胆囊癌细胞的生长^[17]。这为胆囊癌的临床治疗提供了一个新的途径。生长抑素联合化疗治疗胆囊癌具有协同作用,可视为化疗药物的增敏剂加强化疗药在胆囊癌中抗癌活性^[18]。一项临床研究表明,生长抑素联合 FAM(阿霉素 + 氟尿嘧啶 + 丝裂霉素)化疗相比单纯给予 FAM 化疗方案治疗晚期胆囊癌时,患者中位进展时间和中位生存时间分别延长了 1.7 个月和 6.8 个月,说明生长抑素联合化疗能够改善胆囊癌患者的临床疗效,以生长抑素为主导的晚期胆囊癌化疗的临床研究亦可作为胆囊癌的靶向治疗^[19]。

二、胆囊癌发生的信号通路及治疗靶点

1. MEK/ERK 通路:MEK/ERK 信号通路参与调控细胞的增殖、分化,在多种恶性肿瘤中可发现该通路存在过度激活,且该通路的激活也与胆囊癌的发生有关。一项研究检测了胆囊癌和慢性胆囊炎 ERK 1/2 和 p-ERK1/2 表达水平,结果发现胆囊癌组织中 ERK1/2 和 p-ERK1/2 表达显著高于慢性胆囊炎组织^[20]。另一项研究通过免疫组织化学方法检测了 p-ERK1/2 在胆囊腺癌、癌周组织、腺瘤性息肉和慢性胆囊炎标本中的表达水平,胆囊腺癌 p-ERK1/2 表达率最高,占 58.3%,其余分别占 30.4%、20.0% 和 11.4%,多因素分析 p-ERK1/2 表达升高是胆囊癌的独立预后指标,p-ERK1/2 表达增加可能有助于胆囊癌的发生,p-ERK1/2 的过表达与存活率降低有关,可能作为胆囊腺癌发展的重要生物学标志物^[21]。

研究表明阻断该通路信号上的靶点能够抑制肿瘤的生长。蟾蜍灵能够通过抑制 pc-Met 的表达来抑制 MEK/ERK 和 PI₃K/AKT 信号通路,能够促进细胞凋亡,抑制胆囊癌细胞的增殖、迁移和侵袭,降低肿

瘤的生长和转移^[22]。因此,蟾蜍灵有望成为靶向 MEK/ERK 一种新的抗胆囊癌药物。

司美替尼属于小分子 MEK 抑制剂,一项 II 期临床试验评估了司美替尼在晚期胆道恶性肿瘤的疗效,该研究纳入了 28 例符合条件的患者经过司美替尼治疗后,3 例患者有明显的客观反应,另有 17 例患者病情维持稳定,研究组的中位无进展生存期 (PFS) 为 3.7 个月,中位总生存期 (OS) 为 9.8 个月^[23]。该研究肯定了 MEK 抑制剂在胆道恶性肿瘤中的作用。因此,未来可进一步通过临床试验评估司美替尼在胆囊癌患者治疗效果。

2. Hh 通路:Hedgehog (Hh) 信号通路主要由分泌型糖蛋白配体 Hedgehog、跨膜蛋白受体 (Ptch)、跨膜蛋白 (Smo)、核转录因子 Gli 蛋白及下游靶基因组成。一般情况下 Ptch 与 Smo 结合抑制 Smo 的活性,使该通路处于失活状态,当 Hedgehog 蛋白异常表达时,可与 Smo 竞争性结合 Ptch,因此 Smo 的抑制作用被解除,并进一步激活 Gli 蛋白,导致该通路激活,引起细胞过度增殖。近年来研究发现,胰腺癌、子宫颈癌等多种恶性肿瘤都存在 Hh 信号通路的激活。Li 等^[24]通过免疫组织化学方法检测了 93 例胆囊癌标本 Shh、Ptch 及其下游转录因子 Gli1 蛋白的水平,结果表明 Shh、Ptch 和 Gli1 阳性表达率分别为 81.7%、75.3% 和 70.0%,且表达与肿瘤分期、淋巴结转移、血管浸润、肝浸润和淋巴管浸润显著相关,阳性表达患者生存率明显降低。Xie 等^[25]研究发现,与正常胆囊黏膜比较,慢性胆囊炎和胆囊癌标本 Shh、Ptch、Gli1 表达增加,随着胆囊炎的炎症加重表达量也相应增加,但仍低于胆囊癌组织的表达量,提示 Hh 信号通路可能参与了从胆囊炎到胆囊癌变的发展过程。

由于 Hh 通路在多种恶性肿瘤的形成中发挥重要作用,且胆囊癌患者也存在该通路蛋白的异常表达。因此,针对 Hh 通路的胆囊癌靶向治疗也许能够给患者带来临床获益。Hh 信号通路的抑制剂主要包括 Smo、Gli1 和 Shh 抑制剂。Kiesslich 等^[26]研究发现,胆道恶性肿瘤 Hh 通路有明显的激活,且首次证实了 Hh 通路抑制剂 Gant-61 在胆道恶性肿瘤中的抗癌活性,与顺铂联合应用时具有协同作用。

3. PI₃K/AKT/mTOR 通路:研究表明 PI₃K/AKT/mTOR 通路的激活能启动并加快细胞周期、降解细胞外基质,调控血管生成,从而促进肿瘤的发生、侵袭和转移。磷酸酶 (PTEN) 作为一种独特的脂质磷酸酶,是 PI₃K 信号转导和 AKT 活化的主要细胞抑制因子,

PIK3CA 和 AKT1 基因的激活突变,以及 PTEN 的失活突变,可激活 $PI_3K/AKT/mTOR$ 信号通路转导。Lunardi 等^[27]一项动物实验研究表明,PTEN 突变失活的小鼠模型中,能够触发磷酸化 AKT 高表达,促进胆囊上皮转化为肿瘤,然而转染 PTEN 基因的小鼠胆囊上皮未发现肿瘤的形成,同时发现 AKT 表达下调,这意味着 PI_3K/AKT 通路的异常激活可能参与了胆囊癌的形成。p70S6K 为 mTOR 下游分子。Leal 等^[28]对 181 例胆囊癌标本进行了磷酸化 p70S6K 的免疫组织化学染色分析,其中早期胆囊癌 p70S6K 的表达率为 84.6%,晚期胆囊癌表达率为 88.3%,再一次验证了胆囊癌存在该通路的激活,该通路可能成为治疗胆囊癌的潜在靶点。

mTOR 抑制剂雷帕霉素、AZD8055 和 RAD001 在体外试验中可显著降低胆囊癌细胞的生长和细胞迁移能力^[28]。Zong 等^[29]研究发现,雷帕霉素在体内和体外均可降低胆囊癌侵袭性和转移能力。有研究报道,胆囊癌组织存在 1/3 的 MEK 和 mTOR 信号通路协同失调,MEK 抑制剂 CI-1040 和 mTOR 抑制剂 RAD001 联合靶向治疗对胆囊癌细胞的体外增殖和体内移植瘤的生长均有抑制作用,与单一疗法比较,联合治疗能够明显诱导细胞周期阻滞和凋亡,提示双靶向治疗可能是胆囊癌的有效疗法^[30]。

三、展 望

胆囊癌的发生往往是多基因通路共同作用的结果。因此,单一的靶点治疗可能不足以完全抑制胆囊癌的发生和发展,在单一靶点治疗效果甚微的情况下,分子靶向药物联合传统化疗以及多基因联合靶向治疗等治疗方式是笔者可以考虑的一个方向。未来研究可以进一步探索更多胆囊癌的靶点和各个基因之间的相互作用,寻找可以识别胆囊癌靶向治疗获益的生物学标志物,以对胆囊癌患者实施个体化和精准化的靶向治疗。

参考文献

- 徐晗,孙强,殷保兵. 胆囊癌的靶向治疗进展[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2018, 7(3): 244-247
- Kaufman M, Mehrotra B, Limaye S, *et al.* EGFR expression in gallbladder carcinoma in North America[J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(5): 285-291
- 周彦明,李玉民,曹农,等. 慢性胆囊炎和胆囊癌组织中 EGF、EGFR 的表达及其意义[J]. 癌症, 2003, 3: 262-265
- Miyahara N, Shoda J, Ishige K, *et al.* MUC4 interacts with ErbB2 in human gallbladder carcinoma: potential pathobiological implications[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(7): 1048-1056
- Kiguchi K, Carbajal S, Chan K, *et al.* Constitutive expression of ErbB-2 in gallbladder epithelium results in development of adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(19): 6971-6976
- Pignochino Y, Sarotto I, Peraldo-Neia C, *et al.* Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliary tract and gallbladder carcinomas[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 631
- 沈浩军. 西妥昔单抗在 EGFR 突变阳性胆道癌中的临床应用研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2016
- Lee J, Park SH, Chang HM, *et al.* Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 181-188
- Czink E, Heining C, Weber TF, *et al.* Durable remission under dual HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab in a patient with metastatic gallbladder cancer[J]. *Z Gastroenterol*, 2016, 54(5): 426-430
- Javle M, Churi C, Kang HC, *et al.* HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8(1): 58
- Xu D, Li J, Jiang F, *et al.* The effect and mechanism of vascular endothelial growth factor (VEGF) on tumor angiogenesis in gallbladder carcinoma[J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(4): 713-721
- Iyer RV, Pokuri VK, Groman A, *et al.* A multicenter phase II study of gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab for locally advanced or metastatic biliary tract cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(7): 649-655
- Kornprat P, Rehak P, Rüschhoff J, *et al.* Expression of IGF-I, IGF-II, and IGF-IR in gallbladder carcinoma: a systematic analysis including primary and corresponding metastatic tumours[J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59(2): 202-206
- Ekman S, Frödin JE, Harmenberg J, *et al.* Clinical phase I study with an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor: experiences in patients with squamous non-small cell lung carcinoma[J]. *Acta Oncol*, 2011, 50(3): 441-447
- Miyamoto S, Nakamura M, Shitara K, *et al.* Blockade of paracrine supply of insulin-like growth factors using neutralizing antibodies suppresses the liver metastasis of human colorectal cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(9): 3494-3502
- Hui AM, Li X, Shi YZ, *et al.* Cyclin D1 overexpression is a critical event in gallbladder carcinogenesis and independently predicts decreased survival for patients with gallbladder carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(11): 4272-4277
- Quan ZW, Yang Y, Li JY, *et al.* The mechanisms of somatostatin induced enhanced chemosensitivity of gallbladder cancer cell line to doxorubicin: cell cycle modulation plus target enzyme up-regulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2010, 64(7): 451-457
- 李济宇,全志伟,张强,等. 生长抑素增强胆囊癌细胞化疗敏感性的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 2: 171-173
- 晁延军. 生长抑素联合阿霉素、氟尿嘧啶治疗晚期胆囊癌患者无进展生存期的临床研究[D]. 泰安: 泰山医学院, 2014

(下转第 25 页)

- target in immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1): 58–67
- 12 Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, *et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD – 1 blockade in non – small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348 (6230): 124 – 128
 - 13 Carreno BM, Magrini V, Becker Hapak M, *et al.* Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen – specific T cells[J]. *Science*, 2015, 348 (6236): 803 – 808
 - 14 Ahn MJ, Sun JM, Lee SH, *et al.* EGFR TKI combination with immunotherapy in non – small cell lung cancer[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(4): 465 – 469
 - 15 Pujol JL, Vansteenkiste JF, De Pas TM, *et al.* Safety and immunogenicity of MAGE – A3 cancer immunotherapeutic with or without adjuvant chemotherapy in patients with resected stage I B to III MAGE – A3 – positive non – small – cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(10): 1458 – 1467
 - 16 Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, *et al.* Efficacy of the MAGE – A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE – A3 – positive non – small – cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double – blind, placebo – controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 822 – 835
 - 17 Saiag P, Gutzmer R, Ascierto PA, *et al.* Prospective assessment of a gene signature potentially predictive of clinical benefit in metastatic melanoma patients following MAGE – A3 immunotherapeutic (PRE-DICT)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(10): 1947 – 1953
 - 18 Akazawa Y, Saito Y, Yoshikawa T, *et al.* Efficacy of immunothera-

- py targeting the neoantigen derived from epidermal growth factor receptor T790M/C797S mutation in non – small cell lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(8): 2736 – 2746
- 19 郑雅文, 李润美, 魏枫, 等. 过继免疫治疗联合放疗治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(4): 461 – 467
 - 20 孙智沉, 陈仿军, 魏嘉, 等. MHC II 类分子限制性新抗原与肿瘤免疫治疗[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(2): 20 – 25
 - 21 Xia Y, Tian X, Wang J, *et al.* Treatment of metastatic non – small cell lung cancer with NY – ESO – 1 specific TCR engineered – T cells in a phase I clinical trial: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (6): 6998 – 7007
 - 22 McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, *et al.* Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade[J]. *Science*, 2016, 351(6280): 1463 – 1469
 - 23 Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, *et al.* Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non – small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(3): 264 – 276
 - 24 Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, *et al.* Neoantigen – directed immune escape in lung cancer evolution[J]. *Nature*, 2019, 567 (7749): 479 – 485
 - 25 Hu Z, Ott PA, Wu CJ. Towards personalized, tumour – specific, therapeutic vaccines for cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18 (3): 168 – 182

(收稿日期: 2021 – 01 – 08)

(修回日期: 2021 – 02 – 02)

(上接第 21 页)

- 20 Buchegger K, Silva R, López J, *et al.* The ERK/MAPK pathway is overexpressed and activated in gallbladder cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(5): 476 – 482
- 21 Li Q, Yang Z. Expression of phospho – ERK1/2 and PI₃ – K in benign and malignant gallbladder lesions and its clinical and pathological correlations[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28(1): 65
- 22 Qian L, Su H, Wang G, *et al.* Anti – tumor activity of bufalin by inhibiting c – MET mediated MEK/ERK and PI₃ K/AKT signaling pathways in gallbladder cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(11): 3114 – 3123
- 23 Bekaii – Saab T, Phelps MA, 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
- 24 Li J, Wu T, Lu J, *et al.* Immunohistochemical evidence of the prognostic value of hedgehog pathway components in primary gallbladder carcinoma[J]. *Surg Today*, 2012, 42(8): 770 – 775
- 25 Xie F, Xu X, Xu A, *et al.* Aberrant activation of sonic hedgehog signaling in chronic cholecystitis and gallbladder carcinoma[J]. *Hum*

Pathol, 2014, 45(3): 513 – 521

- 26 Kiesslich T, Mayr C, Wachter J, *et al.* Activated hedgehog pathway is a potential target for pharmacological intervention in biliary tract cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 396(1 – 2): 257 – 268
- 27 Lunardi A, Webster KA, Papa A, *et al.* Role of aberrant PI₃ K pathway activation in gallbladder tumorigenesis[J]. *Oncotarget*, 2014, 5 (4): 894 – 900
- 28 Leal P, Garcia P, Sandoval A, *et al.* AKT/mTOR substrate P70S6K is frequently phosphorylated in gallbladder cancer tissue and cell lines[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1373 – 1384
- 29 Zong H, Yin B, Zhou H, *et al.* Inhibition of mTOR pathway attenuates migration and invasion of gallbladder cancer via EMT inhibition[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(7): 4507 – 4512
- 30 Mohri D, Ijichi H, Miyabayashi K, *et al.* A potent therapeutics for gallbladder cancer by combinatorial inhibition of the MAPK and mTOR signaling networks[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(7): 711 – 721

(收稿日期: 2020 – 12 – 04)

(修回日期: 2021 – 01 – 10)