

# PD-1单抗联合仑伐替尼对IVb期胆囊癌转化治疗后行根治性切除手术：病例报告及文献复习

蒲昌盛, 王强, 张克明, 吴田田

北京大学国际医院肝胆外科, 北京市, 102206

**摘要:** 本研究报告了一例国内外罕见的临床病例。患者为IVb期胆囊癌伴肝转移及腹膜转移。我们通过免疫治疗和靶向治疗（卡瑞利珠单抗+仑伐替尼）进行转换治疗后进行根治性手术。术后患者继续接受免疫治疗和靶向治疗，后续检查均未发现复发。

**关键词:** PD-1, 仑伐替尼, 胆囊癌, 转化治疗, 根治性切除

## Radical resection for stage IVb gallbladder cancer after conversion therapy with anti-PD-1 antibodies and lenvatinib: A case report and literature review

Changsheng Pu, Qiang Wang, Keming Zhang, Tiantian Wu

Department of General Surgery, Peking University International Hospital, Beijing, 102206, China

**Abstract:** Reported here is a clinical case that has rarely been reported domestically or internationally. The patient had stage IVb gallbladder cancer with liver metastases and peritoneal metastases. Conversion therapy involving immunotherapy and targeted therapy (camrelizumab plus lenvatinib) was administered, and then radical surgery was performed. The patient continued to receive immunotherapy and targeted therapy after the surgery, and recurrence was not noted in subsequent examinations.

**Keywords:** PD-1, lenvatinib, camrelizumab, gallbladder cancer, conversion therapy, radical resection

### 1. 引言

胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC) 是胆道最常见的原发性恶性肿瘤之一，根治性手术切除是治疗胆囊癌的唯一方法，但在大多数GBC病例中，患者在诊断时已经局部进展或远处转移。在不能手术的情况下，患者只能依靠化疗和放疗，但由于肿瘤耐药或治疗副作用的不耐受，整体疗效较差。近年来，免疫治疗和靶向治疗在晚期肿瘤的治疗中取得了显著的效果，也为转换治疗提供了更多的选择，为本病例的晚期胆囊癌患者带来了希望。我们报告一例罕见的临床病例，患者被诊断为IVb期胆囊癌伴肝转移和腹膜转移，我们进行了包括免疫治疗和靶向治疗，通过转化治疗，患者最终进行了根治性手术。术后患者继续接受免疫治疗和靶向治疗。在随后的复查中未见复发。

### 2. 病例报告

收稿日期: 2024-5-10; 修回日期: 2024-8-8

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 吴田田/Tiantian Wu, E-mail: matthewwu1979@hotmail.com

67岁女性患者于2021年2月以右上腹不适主诉来到北京大学国际医院。临床病史为慢性胆囊炎伴胆结石30年。除了墨菲氏征呈阳性外，体格检查一切正常。实验室检查CA199 > 1000 U/ml，其余均正常。

上腹部增强磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 显示 (图1): 1. 胆结石合并胆囊炎; 2. 胆囊底壁不规则，胆囊床附近肝脏有异常信号，不排除恶性。正电子发射断层扫描/计算机断层扫描 (Positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) 进一步诊断显示 (图2): 1. 胆囊底部肿块糖代谢增高，应考虑胆囊癌; 2. 胆囊壁周围肝实质糖代谢增高，应考虑肝内转移; 3. 考虑肝包膜、脾包膜、肝门区、双侧肋膈角区、腹腔及盆腔周围多发腹部结节、腹膜及多发淋巴结转移的糖代谢增高。为进一步明确诊断，指导后续辅助治疗，对胆囊旁实性结节行超声引导下穿刺活检。活检病理结果显示肝组织可见低分化腺癌浸润，影像学及免疫组化分析结果支持胆囊癌肝转移的诊断。

结合患者的病史、临床表现、实验室检查及影像学检查结果，诊断为胆囊癌 (T3N1M1, IVb期)、肝脏继发恶性肿瘤、腹腔继发恶性肿瘤、胆结石合并胆囊炎。根据指南，患者不符合根治性手术的条件，应考虑姑息性放疗和全身治疗。在对患者病理标本进行基因检测的基础

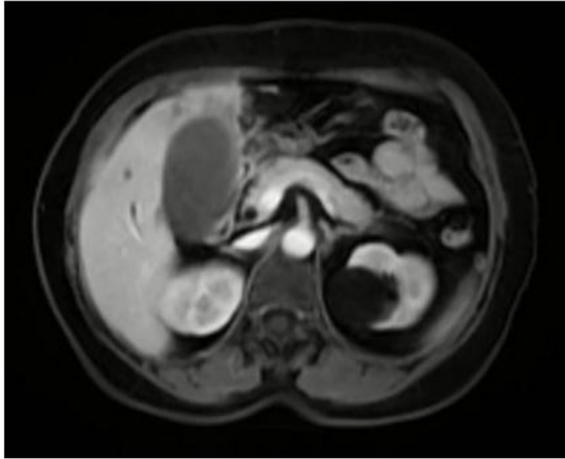


图1. 上腹部增强磁共振成像（转化治疗前）。

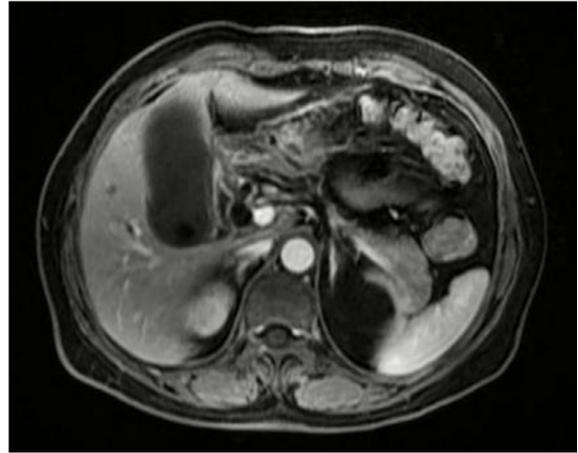


图3. 上腹部增强磁共振成像（转化治疗后）。

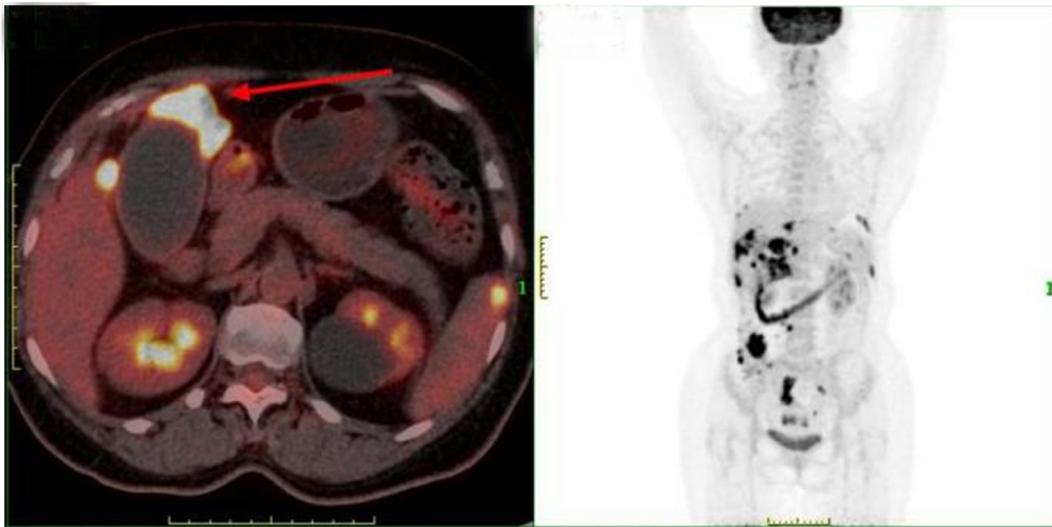


图2. 正电子发射断层扫描/计算机断层扫描（转化治疗前）。

上，免疫组化检测PD-L1的结果显示，肿瘤细胞阳性比例分数（TPS）为30%，表明PD-L1表达，患者可能受益于抗PD-1治疗。根据试验结果综合考虑后，采用轮伐替尼（8mg/天，po）+卡瑞利珠单抗（200mg/三周，iv）治疗方案，于2021年3月5日开始治疗。

后续第二次复查是在2021年10月。CA199值270 U/ml，上腹部MRI增强显示（图3）：1. 与既往MRI比较，胆囊底部病变略小；2. S4肝病变范围基本相同；3. 胆结石合并胆囊炎。PET/CT显示（图4）：1. 与既往PET/CT比较，胆囊底部肿块范围较既往略小，糖代谢降低；2. 肝包膜、脾包膜、肝门区、双侧肋膈角区、腹腔及盆腔周围结节及淋巴结较术前缩小，糖代谢降低，部分PET/CT未见肿物；3. 胆囊壁周围肝实质糖代谢范围缩小，糖代谢降低。

转化治疗8个月后，我们重新评估患者的情况：1. 患者一般情况评价，体能状态（performance Status, PS）ECOG评分标准0分，Child Pugh评分A5分，吲哚菁绿（ICG）15min滞留率6.5%；2. 检查结果显示远处转移灶消失，符合标准RECIST 1.1标准，达到部分缓解（partial response, PR），肿瘤分期为T3N1M0，IIIb期，考虑可切除，计划于2021年11月3日行胆囊癌根治性手术：胆囊+S5+S4b+淋

巴清扫（图5）。

术后病理分析显示：1. 胆囊壁广泛纤维化，未见覆盖上皮，间质有少量炎性细胞浸润，泡沫细胞聚集，未见明显残留癌细胞；2. 胆囊壁周围肝实质见纤维性坏死结节及坏死癌组织，未见明显残留癌细胞；3. 胆囊S5节段附近见坏死结节，残留癌组织图像；4. 囊管残端和肝残端未见癌组织；5. 送检的圆韧带结节、腹壁结节、大网膜结节均为癌组织坏死结节伴纤维化；6. 第8、9、12、16组淋巴结未见癌转移，免疫组化显示CK（+），提示癌组织坏死；7. 肿瘤消退分级（tumor regression grading, TRG）按照Ryan标准为0级（肿瘤完全消退）。

术后治疗：术后给予抗炎及保肝治疗，2周后顺利出院。术后第二周继续给予卡瑞利珠单抗和仑伐替尼治疗。术后第10天CA199为11.6 U/ml，术后1个月CA199为9.9 U/ml。门诊随访29个月，未见复发转移。

### 3. 讨论

胆道癌（biliary tract cancer, BTC）是肝胆系统第二常见的恶性肿瘤。其中GBC是胆道最常见的原发性恶性肿

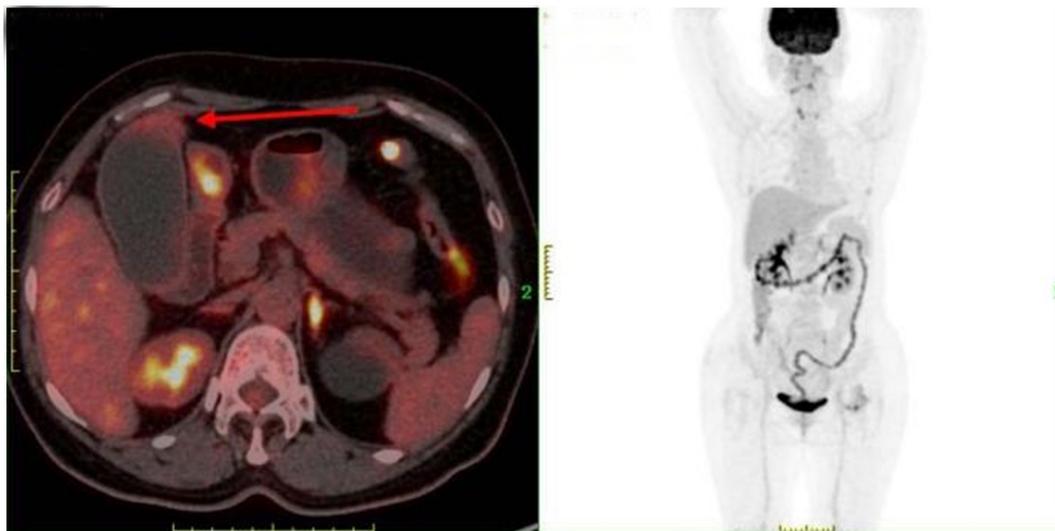


图4. 正电子发射断层扫描/计算机断层扫描（转化治疗后）。

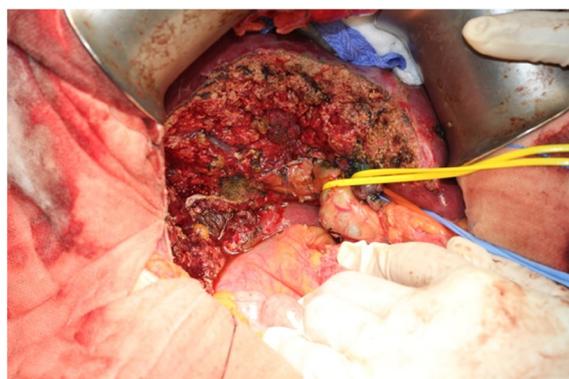


图5. 胆囊爱根治手术。

瘤之一，恶性程度高，预后极差，患者的中位总生存期（median overall survival, mOS）约为4-7个月<sup>(1)</sup>。根治性手术切除仍是GBC患者长期生存的主要治疗方法，但由于GBC早期诊断困难，根治性手术切除率较低。只有30%的患者有机会进行根治性手术切除，而大多数患者需要进行放疗、化疗等综合治疗<sup>(2,3)</sup>。晚期GBC的标准一线化疗方案为吉西他滨+顺铂（gemcitabine and cisplatin, GC），但GC的客观缓解率（objective response rate, ORR）仅为30%，mOS仅为11.7个月<sup>(4)</sup>，化疗后5年总生存率（overall survival, OS）不足5%。因此，探索新的治疗方案对提高患者生存率至关重要。

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）作为免疫治疗领域的重大突破，已成功应用于肺癌和黑色素瘤的治疗中<sup>(5)</sup>。这些药物通过阻断程序性细胞死亡蛋白-1（programmed cell death protein-1, PD-1）/程序性细胞死亡配体-1（programmed cell death ligand-1, PD-L1）信号通路，缓解免疫细胞的免疫抑制，使免疫细胞再次发挥抗肿瘤细胞免疫功能，杀伤肿瘤细胞<sup>(6)</sup>。一项对66例GBC患者的研究报告称，54%的患者免疫组化PD-L1表达阳性<sup>(7)</sup>。

此外，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）/血管内皮生长因子受体（vascular

endothelial growth factor receptor, VEGFR）轴引导新血管和新淋巴管的形成，被认为是BTC肿瘤发生的重要过程<sup>(8)</sup>。最近，Xu等发现GBC患者血清中VEGF明显升高，提示VEGF促进血管生成、细胞增殖和侵袭，但抑制GBC细胞凋亡<sup>(9)</sup>。

因此，探索联合VEGF/VEGFR的靶向药物也成为了治疗GBC的可能。仑伐替尼是一种新型抗癌药物，通过抑制VEGFR1-3等的表达起作用，在中国被广泛用于不可切除或转移性肝细胞癌（HCC）<sup>(10)</sup>。然而，仑伐替尼对GBC的影响尚不清楚。仑伐替尼作为单药治疗，用于不可切除BTC患者的二线治疗，疾病控制率（disease control rate, DCR）为88%，mOS为7.4个月<sup>(11)</sup>。

近年来的研究表明，PD-1单抗能够通过改变免疫系统来增强仑伐替尼的疗效<sup>(12)</sup>，而仑伐替尼则通过减少肿瘤相关巨噬细胞的数量来影响抗肿瘤免疫应答。仑伐替尼与PD-1单抗合用时，可增强干扰素信号通路的激活，从而提高抗肿瘤效果<sup>(13)</sup>。然而，PD-1或PD-L1免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期胆囊癌尚无系统的临床试验。

本病例采用PD-1单抗联合仑伐替尼治疗VIb期胆囊癌。患者血清学及影像学检查结果显示，治疗效果明显，患者达到PR，行根治性手术后腹部转移灶消失。IVb期胆囊癌转化治疗的类似成功案例在世界范围内尚未报道。PD-1单抗联合仑伐替尼可能是晚期胆囊癌患者转化治疗的新选择。此外，我们还需要进一步研究抗PD-1单抗联合酪氨酸激酶抑制剂的协同作用机制，需要更多的临床数据来支持这一假设。本例患者的治疗经验表明，转换治疗在局部晚期胆囊癌中是可行的，可以提高R0切除术的成功率。但本研究是基于个体临床实践的病例报告，尚需开展高质量、前瞻性的随机对照试验，进一步证实PD-1单抗联合仑伐替尼治疗晚期GBC的价值。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Palucka AK, Coussens LM. The basis of oncoimmunology. *Cell*. 2016;164:1233-1247.
2. Valle JW, Borbath I, Khan SA, *et al*. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27:v28-v37.
3. Høgdall D, O'Rourke CJ, Taranta A, *et al*. Molecular pathogenesis and current therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dig Dis*. 2016; 34:440-451.
4. Park K, Kim KP, Park S, *et al*. Comparison of gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13:13-20.
5. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, *et al*. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-2028.
6. Salmanejad A, Valilou SF, Shabgah AG, *et al*. PD-1/ PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *Cell Physiol*. 2019;234: 16824-16837.
7. Lin JZ, Long JY, Wan XS, *et al*. Classification of gallbladder cancer by assessment of CD8+ TIL and PD-L1 expression. *BMC Cancer*. 2018;18:766.
8. Simone V, Brunetti O, Lupo L, *et al*. Targeting angiogenesis in biliary tract cancers: An open option. *Int J Mol Sci*. 2017;18:418.
9. Xu DQ, Li JW, Jiang FF, *et al*. The effect and mechanism of vascular endothelial growth factor (VEGF) on tumor angiogenesis in gallbladder carcinoma. *Iran J Public Health*. 2019;48:713-721.
10. Kudo M, Finn RS, Qin S, *et al*. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1163-1173.
11. 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. *BMC Cancer*. 2020; 20:1105.
12. Gunda V, Gigliotti B, Ashry T, *et al*. Anti-PD-1/PD-L1 therapy augments lenvatinib's efficacy by favorably altering the immune microenvironment of murine anaplastic thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2019;144:2266-2278.
13. Kato Y, Tabata K, Kimura T, *et al*. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. *PLoS One*. 2019;14:e0212513.

----  
引用本文 / Article Citation:

蒲昌盛, 王强, 张克明, 吴田田. PD-1单抗联合仑伐替尼对IVb期胆囊癌转化治疗后行根治性切除手术: 病例报告及文献复习. *医学新视角*. 2024;1(4):208-211. doi:10.5582/npjm.2024.01016

Changsheng Pu, Qiang Wang, Keming Zhang, Tiantian Wu. Radical resection for stage IVb gallbladder cancer after conversion therapy with anti-PD-1 antibodies and lenvatinib: A case report and literature review. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(4):208-211. doi:10.5582/npjm.2024.01016