



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.001
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.001
China Journal of General Surgery, 2023, 32(8):1129-1135.

· 述评 ·

浅谈胆道恶性肿瘤免疫治疗面临的挑战：治疗抵抗及超进展

于小鹏, 陈家璐, 唐玥, 覃德龙, 汤朝晖, 全志伟

(上海交通大学医学院附属新华医院 普通外科, 上海 200092)



汤朝晖

摘要

免疫治疗为胆道恶性肿瘤 (BTC), 特别是晚期患者提供了新的治疗方案, durvalumab 以其可接受的药物毒性及显著的预后改善作用成为晚期 BTC 的一线治疗方案。不可忽视的是, 免疫治疗为 BTC 患者带来获益的同时面临着两项挑战, 即治疗抵抗及超进展, 二者发生率较高, 影响免疫治疗疗效甚至加速肿瘤进展。笔者从二者发生机制入手, 梳理其中免疫相关生物学过程, 以此为依据制定方案应对免疫治疗抵抗及超进展, 以期帮助提升 BTC 免疫治疗疗效、完善胆道外科综合治疗策略。

关键词

胆道肿瘤; 免疫疗法; 免疫检查点抑制剂; 治疗抵抗; 超进展

中图分类号: R735.8

A brief discussion on the challenges of immunotherapy in biliary malignant tumors: treatment resistance and hyperprogression

YU Xiaopeng, CHEN Jialu, TANG Yue, QIN Delong, TANG Zhaohui, QUAN Zhiwei

(Department of General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract

Immunotherapy provides a new treatment option for biliary tract cancers (BTC), especially for patients with advanced stages. Durvalumab, with its acceptable drug toxicity and significant improvement in prognosis, has emerged as a first-line treatment for advanced BTC. However, it should not be overlooked that while immunotherapy benefits BTC patients, it also faces two challenges: treatment resistance and hyperprogression. Both of these challenges have a relatively high incidence, impacting the efficacy of immunotherapy and potentially accelerating tumor progression. Here, the authors outline the immune-related biological processes involved by delving into the mechanisms underlying these two challenges to lay a foundation for developing regimens to tackle immunotherapy resistance and hyperprogression, to enhance the efficacy of immune therapy for BTC and refine the comprehensive strategy for surgical treatment of biliary tract conditions.

Key words

Biliary Tract Neoplasms; Immunotherapy; Immune Checkpoint Inhibitors; Treatment Resistance; Hyperprogression

CLC number: R735.8

收稿日期: 2023-05-30; 修订日期: 2023-08-10。

作者简介: 汤朝晖, 上海交通大学医学院附属新华医院主任医师, 主要从事肝脏、胆囊良恶性疾病综合及微创治疗方面的研究。

通信作者: 汤朝晖, Email: tzh1236@163.com

肿瘤免疫治疗包括细胞因子治疗、针对免疫检查点的单克隆抗体治疗、肿瘤疫苗治疗及免疫细胞治疗。在胆道恶性肿瘤 (biliary tract cancers, BTC) 中, 目前广泛研究并初显成效的肿瘤免疫治疗主要为针对免疫检查点的单克隆抗体治疗, 因此, 本文所述免疫治疗抵抗及超进展均以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为主。ICIs 是一类免疫治疗药物, 在许多恶性肿瘤治疗中取得了显著突破。与其他方式 (如化疗和小分子药物) 不同的是, ICIs 试图重新招募效应细胞, 并利用免疫记忆反应产生持久的抗肿瘤效果。然而, 很大一部分患者对 ICIs 治疗没有反应, 或是在不同的受益期后出现恶性肿瘤进展, 这被称为免疫治疗抵抗; 另外一部分患者 ICIs 治疗后肿瘤生长速率 (tumor growth rate, TGR) 明显超出基线增长速率, 被称为免疫治疗超进展。二者很大程度上限制了免疫治疗疗效及临床应用推广, 准确识别并明确其产生机制将有助于临床医生正确制定及调整治疗方案, 提升胆道外科综合治疗效果。

1 免疫治疗抵抗的定义及分类

免疫治疗抵抗表现为大部分患者对 ICIs 治疗无反应, 少部分患者反应后不久发生耐药, 甚至是在一些初始反应良好的患者通过获得性耐药导致疾病复发, 这使得 ICIs 总体有效率偏低。2017年初, RECIST工作组^[1]提出了实体瘤免疫疗效评价标准 (immune response evaluation criteria in solid tumours, iRECIST), 旨在观察短期进展肿瘤可能的治疗效果。RECIST疗效判定分为四种, 完全缓解 (complete remission, CR), 部分缓解 (partial remission, PR), 稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progression disease, PD), iRECIST将PD分为待证实免疫进展 (immune unconfirmed progression disease, iUPD) 和已证实免疫进展 (immune confirmed progression disease, iCPD), iUPD被定义为患者经治疗后靶病灶最大长径之和增加 $>20\%$ 。该标准将RECIST 1.1版^[2]中的PD仅视为iUPD, 并建议此类患者继续进行ICIs治疗, 在4~8周后再次进行影像学评估。只有当患者的第二次影像结果满足以下3种情况之一, 才能被认定为iCPD: (1) 靶病灶和新靶病灶 (≤ 5 个可测量病灶且 ≤ 2 个靶器官) 的肿瘤总负荷增大, 即最大长径之和增加 >5 mm;

(2) 非靶病灶的体积进一步增大; (3) 新病灶的数目增加。

2020年癌症免疫治疗学会 (Society for Immunotherapy of Cancer, SITC) 基于临床角度定义了晚期肿瘤抗PD-1/PD-L1治疗抵抗, 将其分为原发性耐药、继发性耐药和治疗后PD^[3]。原发性耐药适用于初始PD或持续时间少于6个月的SD患者。为了对治疗效果进行合理准确的评估, 需要有至少6周的药物暴露。在没有肿瘤快速生长或临床恶化的情况下, 首次怀疑有PD后, 应间隔4~12周进行确认性影像学评估, 以确保PD-1/PD-L1治疗晚期反应者不会被不适当地从治疗中移除。在出现可归因于PD的临床恶化时, 这些患者继续进行抗PD-1/PD-L1治疗可能不安全, 因此需要进行临床判断。接受PD-1/PD-L1治疗的患者, 如果表现出最初的临床获益, 如CR、PR或至少6个月的SD, 但在治疗期间肿瘤出现PD, 则为继发性耐药。与原发性耐药一样, 建议在初始PD后4~12周进行确认性评估, 对于有多处转移的患者, 应证明 ≥ 2 个部位的PD。治疗后PD是由于患者需求、药物毒性或其他原因中止治疗后出现的PD。从最后1剂抗PD-1/PD-L1治疗起12周内出现PD的患者可认为是原发性耐药, ≥ 12 周的复发被认为是晚期复发。对于晚期复发的患者, 特别是发生在治疗6个月之后的患者, 建议进行再次治疗, 这两种情况都需要进行活检确认PD或复发。SITC对治疗耐药的定义和分类局限于抗PD-1/PD-L1, 但不限定瘤种。

2 BTC免疫治疗抵抗的机制

自2022年美国临床肿瘤学会消化道肿瘤研讨会报告了TOPAZ-1 III期临床试验^[4]的阳性结果, 基于durvalumab的免疫治疗成为了晚期BTC的一线治疗方案, 尽管如此, 在研究的341例患者中, 仍有233例患者因影像学证实的或主观判断的PD而中止治疗。导致肿瘤免疫治疗抵抗的因素包括患者自身因素 (如年龄、性别、HLA基因型和遗传多态性)、肿瘤基质因素 (如宿主免疫系统和肿瘤相关基质) 和环境因素 (如肠道微生物群) 等^[5-7]。其中最重要的是肿瘤细胞自身基因决定的免疫治疗抵抗^[8-9], 包括: (1) 肿瘤细胞的抗原性减弱: 抗原性差的肿瘤对ICIs敏感度较差, 基于新抗原的肿瘤疫苗可作为关键的肿瘤免疫原, 增强机体抗肿

瘤免疫应答^[10-11]; (2) 肿瘤细胞 IFN- γ 信号通路作用: IFN- γ 信号通路在调控 PD-L1 的表达、MHC 相关的抗原呈递等过程中发挥重要的功能, 在一项研究^[12]中, 小鼠黑色素瘤细胞在体外或体内长期暴露于 IFN- γ , 通过上调替代性 T 细胞抑制受体, 导致 PD-L1 不依赖于免疫检查点阻断的适应性抵抗, 这与 IFN- γ 信号通路, 特别是 STAT1 相关的表观遗传和转录组学变化有关; (3) 肿瘤细胞 MHC 蛋白表达下调: MHC 蛋白表达的下调将会导致肿瘤细胞抗原呈递能力的减弱, 由于肿瘤抗原呈递主要通过 MHC I 类途径发生, 因此该途径的缺陷比 MHC II 类抗原呈递的缺陷更常见; (4) 肿瘤相关的信号通路导致肿瘤免疫图谱改变^[13-14]: 如癌基因 MYC、Wnt/ β -catenin 信号通路抑制 T 细胞浸润及活性^[15-16], LKB1、p53 功能缺失, PTEN 蛋白丢失导致 T 细胞浸润减少^[17], 以及 JAK-STAT1 信号通路抑制^[18]、STAT3 信号通路激活诱导趋化因子和细胞因子表达和髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 募集^[19]。

BTC 发生免疫治疗抵抗的机制包括, BTC 细胞表达 PD-L1 比例低 (5%~9%), 相反, 该配体在肿瘤微环境的免疫细胞特别是肿瘤相关巨噬细胞中表达^[20-21], 且肿瘤中 PD-L1 水平降低与无进展生存时间降低相关^[22]。KEYNOTE-158 研究^[23]中, 低肿瘤突变负荷与派姆单抗单药治疗反应降低相关。胆管癌中常见的几种遗传改变与肿瘤微环境的变化有关, 从而损害抗肿瘤免疫反应。例如, Wnt/ β -catenin 信号的改变间接导致抗原提呈树突状细胞的浸润减少^[24]。一些免疫细胞群的变化 (如 CD3⁺ T 细胞比例较低) 和血清细胞因子 (如可溶性 FasL 和 IFN- γ 水平较高) 被认为是 BTC 患者免疫治疗后预后不理想的预测因素^[25]。此外 Keenan 等^[26]研究发现 BTC 抗 PD-1 治疗后产生的单核细胞可以诱导 T 细胞耗竭, 作为肿瘤介导的免疫抑制的一种独特模式, 导致免疫治疗抵抗。CTLA-4 阻断通过 IFN- γ 增强 T 细胞对肿瘤的应答, 因此, 缺乏 IFN- γ 基因表达完整性的肿瘤对 ipilimumab 的耐药性更强^[27]。BTC 免疫治疗抵抗的机制还包括 MHC 缺失及肿瘤微环境向免疫抑制环境改变等^[28]。

3 免疫治疗超进展的定义及判断标准

免疫治疗超进展是肿瘤患者在以 PD-1/PD-L1

抑制剂为代表的免疫治疗中出现的一种新的进展模式, 表现为在抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗后, 患者情况恶化, 肿瘤加快生长; 超进展在其他肿瘤治疗方式如化疗等中也时有发生, 但在免疫治疗中发生率更高^[29-30]。过去已有文章^[31-32]对超进展的评价标准进行详细阐述, 超进展的评估主要基于肿瘤体积每月增加的百分比, 即 TGR 和肿瘤最长径每月的变化, 即肿瘤生长动力学 (tumor growth kinetics, TGK)。在免疫治疗中, TGR 是通过将肿瘤病变的最大直径和检查间隔时间加在一起估算的, 可以对肿瘤进行动态、定量的评估。目前超进展的诊断标准包括治疗在 2 个月内失败, TGK>50%, TGR>2^[33]。

需要与超进展鉴别的是, 假性 PD 是另一种特殊免疫应答反应, 该现象在伊匹单抗治疗中首次被发现^[34]。假性 PD 是由于免疫系统对 ICI 治疗的炎症反应导致肿瘤负荷先减少后短暂增加, 从而导致肿瘤大小增加, 随后由于肿瘤坏死或炎症细胞浸润而使肿瘤负荷减轻。这种由炎症引起的肿瘤增大可能被误认为是 PD。假性 PD 发生率为 0.6%~29%^[35-36], 有效鉴别超进展和假性 PD 可避免在 ICI 治疗过程中过早中断治疗而影响疗效。

4 BTC 超进展的潜在机制

超进展发病机制尚不完全清楚, Zhao 等^[37]将其潜在机制分为内因和外因。内因是指肿瘤细胞内的变化, 外因是指肿瘤免疫微环境的变化。内因包括: (1) 异常抗原呈递, PD-1/PD-L1 抑制剂诱导的 MHC 分子功能障碍损害抗原呈递导致超进展; (2) 癌基因的改变, 在抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗后发生超进展的患者中, 发生体细胞突变的癌基因主要有 KRAS、F-box 和 WD40 结构域蛋白 7 以及丝氨酸/苏氨酸激酶 11, 其主要作用有减少免疫细胞浸润、导致 T 细胞耗竭、增加 PD-L1 表达和肿瘤细胞迁移和侵袭^[38-39]。外因主要包括 4 个方面: (1) 调节性 T 细胞功能激活: 调节性 T 细胞消耗 IL-2, 并分泌 IL-10 和 TGF- β 等抑制性细胞因子, 同时结合并降低抗原呈递细胞上的共刺激分子, 剥夺 T 细胞的刺激信号^[40]; (2) 炎症的过度激活: PD-1/PD-L1 抑制剂治疗可通过 Th1、Th17 细胞介导的炎症细胞因子 (如 IFN- γ 、IL-6 和 IL-17) 的分泌诱导异常炎症, 促进肿瘤超进展^[41-42]; (3) 免疫抑制细胞亚群

的调节：包括肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤浸润树突状细胞；(4) T细胞衰竭：PD-1/PD-L1抑制剂可引起代偿性免疫抑制检查点（如TIGIT、TIM3和LAG3）过表达，从而形成局部免疫抑制，最终导致超进展^[43-44]。

5 BTC免疫治疗抵抗与超进展的现状应对策略

目前BTC获得结果的ICIs临床研究药物包括pembrolizumab（KEYNOTE-028、KEYNOTE-158）、nivolumab（JapicCTI-153098、NCT03311789、NCT02829918）、camrelizumab（NCT03486678、NCT03092895）、durvalumab（NCT03046862、TOPAZ-1）、toripalimab（NCT03796429）、avelumab（NCT03475953），其中多数为阴性结果，PD患者比例较高，如NCT02829918免疫相关PD例数为18/46^[22]、NCT03475953 PD例数为23/34^[45]、KEYNOTE-028和KEYNOTE-158 PD例数分别为11/23和65/104^[46]。即便是推荐用于一线治疗的durvalumab，其III期临床PD患者数也高达233/341^[4]，因此如何减少BTC免疫治疗抵抗、提升免疫治疗疗效将成为未来一段时间BTC免疫治疗的研究方向。

上述免疫治疗临床试验结果显示出免疫治疗的安全性和有前景的疗效，然而，癌细胞的高频突变、高异质性和适应药理学的能力为它们提供了对免疫治疗产生抵抗的途径。为能有朝一日预测和预防患者的免疫治疗抵抗，了解每种疗法的抵抗机制显得尤为重要。Job等^[47]根据肝内胆管癌免疫微环境组分及功能定义了四种肿瘤免疫亚型，按照预后由好至差排序分别为：免疫原性亚型、免疫荒漠亚型、髓系亚型和间充质亚型，这些亚型与不同的免疫逃逸机制和患者结局相关。其中免疫原性亚型过度表达免疫检查点，用ICIs治疗可能获得更为理想的疗效；间充质亚型显示出高水平的血管因子、趋化因子和其他由活化的成纤维细胞产生的旁分泌因子，这些因子抑制了免疫细胞向肿瘤组织的募集，更大概率出现免疫治疗抵抗。对于初始治疗有反应但随后出现PD的患者，其肿瘤的生物特性可能与原发耐药的患者不同。因此，对这些患者的免疫治疗方法的后续试验应考虑到这一点。例如，如果患者最初对PD-1抑制有反应，那么很可能存在靶向肿瘤的T细胞，可以

通过有效解决肿瘤中的其他负性调节影响因素而进一步诱导抗肿瘤免疫反应。在考虑免疫治疗方案时，了解肿瘤的免疫相关生物学知识是很重要的，尤其是对一线单药免疫治疗抵抗的肿瘤。针对肿瘤免疫环境中存在潜在缺陷的患者应用联合免疫治疗方法是可考虑的方向之一，在肿瘤组织免疫低浸润患者中，没有原发性抗性的抗原，产生T细胞反应（如疫苗、溶瘤病毒或肿瘤靶向细胞因子）或传递T细胞反应（CAR-T、双抗体或T细胞受体工程细胞）的策略会起到一定的帮助作用。

除了探索更有效的BTC免疫治疗方案，准确预测患者免疫治疗反应也是有必要的。使用手术切除的BTC组织构建类器官或人源肿瘤异种移植模型方法，可以确定患者对免疫治疗的反应，并在初始治疗无效或复发时测试选择新药。这些模型可以帮助选择适合患者的个体化治疗方案，且可以帮助推动对不同治疗后产生的耐药性机制的理解，但活检采集有时收集的组织数量和质量不足以得出可靠的结果，且模型构建及药物筛选存在一定周期，因此该方法存在一定局限性。液体活检循环肿瘤细胞（circulating tumor cells, CTCs）、肿瘤胞外囊泡和循环肿瘤DNA可解决上述问题并可以观察治疗过程中病情的动态演变。这一方法也存在一定局限性，即无论如何创新改进CTCs检测方法^[48]，都难以避免检测细胞群的异质性。

目前BTC免疫治疗研究在治疗前没有TGR的基线数据，因此尚无法证实PD是肿瘤本身自然快速发展还是治疗后超进展。超进展患者病情快速恶化限制了其他治疗的机会，因此，预防超进展的发生是目前最有效的方法^[37]，包括：(1) 根据患者的危险因素选择超进展发生概率低的患者，例如一项关于肝细胞癌超进展研究^[49]发现，外周血中性粒细胞和淋巴细胞计数比值越高，超进展发生率越高；(2) 基于超进展发病机制，结合化疗、调节性T细胞耗竭、T细胞活化、减少抑制性细胞因子、VEGF抑制剂和溶瘤病毒等治疗^[50]，预防超进展发生；(3) 通过监测临床预测指标的变化，早期发现超进展。

总之，BTC存在的高异质性及高频基因突变，加之其复杂多样的肿瘤微环境是免疫治疗抵抗及超进展的主要内部与外部原因。明确肿瘤基因特征及免疫微环境亚型有助于判断免疫治疗疗效，联合免疫治疗是解决免疫治疗抵抗与超进展的可

行方法之一。此外,探索外周血标志物及体外模型可预测免疫治疗抵抗及超进展,并据此及时调整治疗方案。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:于小鹏参与文献选题,负责文献资料解读分析和文章初稿撰写;陈家璐、唐玥、覃德龙负责文献内容审阅和修改,把控文献中关键性理论要点;汤朝晖、全志伟负责文献总体选题和设计、文献稿件最终审阅定稿。

参考文献

- [1] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [3] Salkeni MA, Shin JY, Gulley JL. Resistance to immunotherapy: mechanisms and means for overcoming[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1342:45-80. doi: 10.1007/978-3-030-79308-1_2.
- [4] Oh DY, Lee KH, Lee DW, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(6): 522-532. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00043-7.
- [5] Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, et al. Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and extrinsic factors[J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1255-1269. doi: 10.1016/j.immuni.2016.06.001.
- [6] Wang QH, Wu X. Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 46: 210-219. doi: 10.1016/j.intimp.2017.03.015.
- [7] Bellone M, Elia AR. Constitutive and acquired mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade in human cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 36: 17-24. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.06.002.
- [8] Kalbasi A, Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1):25-39. doi: 10.1038/s41577-019-0218-4.
- [9] Barreto L, Caminero F, Cash L, et al. Resistance to checkpoint inhibition in cancer immunotherapy[J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(3): 100738. doi: 10.1016/j.tranon.2019.12.010.
- [10] Ott PA, Hu ZT, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662):217-221. doi: 10.1038/nature22991.
- [11] Crowley SJ, Bruck PT, Bhuiyan MA, et al. Neoleukin-2 enhances anti-tumour immunity downstream of peptide vaccination targeted by an anti-MHC class II VHH[J]. *Open Biol*, 2020, 10(2):190235. doi: 10.1098/rsob.190235.
- [12] Benci JL, Xu BH, Qiu Y, et al. Tumor interferon signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2016, 167(6):1540-1554. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.022.
- [13] Wellenstein MD, de Visser KE. Cancer-cell-intrinsic mechanisms shaping the tumor immune landscape[J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 399-416. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.004.
- [14] Misetic H, Keddar MR, Jeannon JP, et al. Mechanistic insights into the interactions between cancer drivers and the tumour immune microenvironment[J]. *Genome Med*, 2023, 15(1):40. doi: 10.1186/s13073-023-01197-0.
- [15] Jain M, Arvanitis C, Chu K, et al. Sustained loss of a neoplastic phenotype by brief inactivation of MYC[J]. *Science*, 2002, 297(5578):102-104. doi: 10.1126/science.1071489.
- [16] Donati G, Amati B. MYC and therapy resistance in cancer: risks and opportunities[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(21): 3828-3854. doi: 10.1002/1878-0261.13319.
- [17] Toso A, Revandkar A, Di Mitri D, et al. Enhancing chemotherapy efficacy in Pten-deficient prostate tumors by activating the senescence-associated antitumor immunity[J]. *Cell Rep*, 2014, 9(1): 75-89. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.044.
- [18] Roh W, Chen PL, Reuben A, et al. Integrated molecular analysis of tumor biopsies on sequential CTLA-4 and PD-1 blockade reveals markers of response and resistance[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(379):eaah3560. doi: 10.1126/scitranslmed.aah3560.
- [19] Rébéc C, Végran F, Berger H, et al. STAT3 activation: a key factor in tumor immunoescape[J]. *JAKSTAT*, 2013, 2(1): e23010. doi: 10.4161/jkst.23010.
- [20] Mody K, Starr J, Saul M, et al. Patterns and genomic correlates of PD-L1 expression in patients with biliary tract cancers[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(6): 1099-1109. doi: 10.21037/jgo.2019.08.08.
- [21] Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. PD-L1, TMB, MSI, and other predictors of response to immune checkpoint inhibitors in biliary tract cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 558. doi: 10.3390/cancers13030558.
- [22] Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 888-894. doi: 10.1001/

- [jamaoncol.2020.0930](https://doi.org/10.1016/j.jamaoncol.2020.0930).
- [23] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353–1365. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9).
- [24] Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(1):9–16. doi: [10.1038/bjc.2017.434](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.434).
- [25] Feng KC, Liu Y, Zhao YT, et al. Efficacy and biomarker analysis of nivolumab plus gemcitabine and cisplatin in patients with unresectable or metastatic biliary tract cancers: results from a phase II study[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000367. doi: [10.1136/jitc-2019-000367](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000367).
- [26] Keenan BP, McCarthy EE, Ilano A, et al. Circulating monocytes associated with anti-PD-1 resistance in human biliary cancer induce T cell paralysis[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(12): 111384. doi: [10.1016/j.celrep.2022.111384](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111384).
- [27] Gao JJ, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 397–404. doi: [10.1016/j.cell.2016.08.069](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.069).
- [28] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2):95–111. doi: [10.1038/nrclinonc.2017.157](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157).
- [29] Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11):1543–1552. doi: [10.1001/jamaoncol.2018.3676](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3676).
- [30] Park SE, Lee SH, Ahn JS, et al. Increased response rates to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1): 106–111. doi: [10.1016/j.jtho.2017.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.011).
- [31] 徐阳涛, 陈彪, 何晓琴, 等. 免疫治疗超进展的研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47(12):737–740. doi: [10.3760/cma.j.cn371439-20200118-00111](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn371439-20200118-00111).
- Xu YT, Chen B, He XQ, et al. Research progress of hyperprogressive disease after immunotherapy[J]. *Journal of International Oncology*, 2020, 47(12):737–740. doi: [10.3760/cma.j.cn371439-20200118-00111](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn371439-20200118-00111).
- [32] 杨宏, 李皓静, 罗丹阳, 等. 肿瘤免疫治疗超进展的研究和展望[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(2):297–301. doi: [10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.02.036](https://doi.org/10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.02.036).
- Yang H, Li HJ, Luo DY, et al. Research progress and prospect of tumor immunotherapy[J]. *Medical Science Journal of Central South China*, 2022, 50(2):297–301. doi: [10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.02.036](https://doi.org/10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.02.036).
- [33] Zheng JP, Zhou XY, Fu YJ, et al. Advances in the study of hyperprogression of different tumors treated with PD-1/PD-L1 antibody and the mechanisms of its occurrence[J]. *Cancers*, 2023, 15(4):1314. doi: [10.3390/cancers15041314](https://doi.org/10.3390/cancers15041314).
- [34] Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation[J]. *Oncol*, 2008, 13(S4):2–9. doi: [10.1634/theoncologist.13-s4-2](https://doi.org/10.1634/theoncologist.13-s4-2).
- [35] Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58:125–135. doi: [10.1016/j.intimp.2018.03.018](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.018).
- [36] Kim JY, Lee KH, Kang J, et al. Hyperprogressive disease during anti-PD-1 (PDCD1)/PD-L1 (CD274) therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1699. doi: [10.3390/cancers11111699](https://doi.org/10.3390/cancers11111699).
- [37] Zhao LP, Hu JH, Hu D, et al. Hyperprogression, a challenge of PD-1/PD-L1 inhibitors treatments: potential mechanisms and coping strategies[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 150: 112949. doi: [10.1016/j.biopha.2022.112949](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112949).
- [38] Lau SCM, Leighl NB. Hyperprogressive disease with immunotherapy: new directions[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(S15): S1877–1880. doi: [10.21037/jtd.2019.08.88](https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.88).
- [39] Brzozowa-Zasada M, Piecuch A, Michalski M, et al. Notch and its oncogenic activity in human malignancies[J]. *Eur Surg*, 2017, 49(5):199–209. doi: [10.1007/s10353-017-0491-z](https://doi.org/10.1007/s10353-017-0491-z).
- [40] Giancchetti E, Fierabracci A. Inhibitory receptors and pathways of lymphocytes: the role of PD-1 in treg development and their involvement in autoimmunity onset and cancer progression[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2374. doi: [10.3389/fimmu.2018.02374](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02374).
- [41] Angelicola S, Ruzzi F, Landuzzi L, et al. IFN- γ and CD38 in hyperprogressive cancer development[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2):309. doi: [10.3390/cancers13020309](https://doi.org/10.3390/cancers13020309).
- [42] Dulos J, Carven GJ, van Boxtel SJ, et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer[J]. *J Immunother*, 2012, 35(2):169–178. doi: [10.1097/CJI.0b013e318247a4e7](https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e318247a4e7).
- [43] Bai RL, Chen NF, Li LY, et al. Mechanisms of cancer resistance to immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1290. doi: [10.3389/fonc.2020.01290](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01290).
- [44] Su XY, Fu CC, Liu F, et al. T-cell exhaustion prediction algorithm in tumor microenvironment for evaluating prognostic stratification and immunotherapy effect of esophageal cancer[J]. *Environ Toxicol*, 2023. doi: [10.1002/tox.23887](https://doi.org/10.1002/tox.23887). [Online ahead of print]
- [45] Cousin S, Cantarel C, Guegan JP, et al. Regorafenib-avelumab

- combination in patients with biliary tract cancer (REGOMUNE): a single-arm, open-label, phase II trial[J]. Eur J Cancer, 2022, 162: 161–169. doi: 10.1016/j.ejca.2021.11.012.
- [46] Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies[J]. Int J Cancer, 2020, 147(8):2190–2198. doi: 10.1002/ijc.33013.
- [47] Job S, Rapoud D, dos Santos A, et al. Identification of four immune subtypes characterized by distinct composition and functions of tumor microenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2020, 72(3):965–981. doi: 10.1002/hep.31092.
- [48] Goldstein I, Alyas S, Asghar W, et al. Biosensors for the isolation and detection of circulating tumor cells (CTCs) in point-of-care settings[J]. Micromachines (Basel), 2023, 14(5):1035. doi: 10.3390/mi14051035.
- [49] Kim CG, Kim C, Yoon SE, et al. Hyperprogressive disease during PD-1 blockade in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2021, 74(2): 350–359. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.010.
- [50] Wang D, Yang XF, He JB, et al. Impact of regional nodal irradiation and hypofractionated whole-breast radiation on long-term breast retraction and poor cosmetic outcome in breast cancer survivors[J]. Clin Breast Cancer, 2020, 20(1): e75–81. doi: 10.1016/j.clbc.2019.08.006.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:于小鹏,陈家璐,唐玥,等.浅谈胆道恶性肿瘤免疫治疗面临的挑战:治疗抵抗及超进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(8):1129–1135. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.001

Cite this article as: Yu XP, Chen JL, Tang Y, et al. A brief discussion on the challenges of immunotherapy in biliary malignant tumors: treatment resistance and hyperprogression[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(8):1129–1135. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.001

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理地解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应对对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部