

医学参考报

肿瘤医学专刊

Oncology

第二期 NO.02

NOSES 的发展与应用：在实践与探索中前行

中国医学科学院肿瘤医院结直肠外科 胡茜玥 刘正

一、NOSES 的发展历程

自1987年第一例腹腔镜胆囊切除手术迄今已三十余年。随着微创技术的迅猛发展，如今微创外科已经毫无争议地成为当下外科舞台上的绝对主角，手术入路从“常规切口”逐渐向“最小切口”甚至“无切口”方向演进：腹腔镜技术已代替大部分开腹手术，成为外科治疗的常规手段；随着设备的普及，机器人手术技术也已被更多医生掌握；经自然腔道内镜手术（natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES）更让微创手术走向“无切口”的极致。

王锡山教授团队经过一段时间的探索、实践和积累，提出并开展了经自然腔道取标本手术（natural orifice specimen extraction surgery, NOSES）。NOSES作为NOTES和腹腔镜手术的“桥梁”，具有更优的普适性，自问世以来，逐渐被国内外学者广泛认可，并得到普遍推广。

NOSES的定义是使用腹腔镜器械、TEM或软质内镜等设备完成腹腔内手术操作（切除、重建），经自然腔道（直肠、阴道或口腔）取标本的腹壁无辅助切口手术。该手术与常规腔镜手术最大的区别就在于标本经自然腔道取出，避免了腹壁取标本的辅助切口，术后腹壁仅存留几处微小戳卡瘢痕。因此这一技术又

被称为“微创中的微创”。NOSES巧妙地结合了NOTES的“无切口”理念和腹腔镜技术的操作技巧，借助常规微创设备平台，采用经自然腔道（直肠、阴道或口腔）取标本的手术方式，在保证肿瘤根治效果的前提下，既表现出了完美的微创效果，又兼具良好的安全性和可操作性。

随着对NOSES认识的不加深，结直肠及其他器官的NOSES术式已逐渐规范定型，并形成理论体系。此外，借道NOSES、类-NOSES等概念也进一步拓展了NOSES的内涵，增加了NOSES的适用范围。机器人手术精确操作与NOSES的结合，更使得肿瘤功能外科原则得到贯彻。这无疑令越来越多的外科医生与患者都从这一创新技术中获益，也证明了NOSES理念强大的生命力和推广潜力。

二、NOSES 的优势与特点

NOSES在腹腔内的手术操作步骤与常规手术基本一致，最直观的优势体现在避免了腹壁取标本切口。避免这一切口不仅能够改善患者术后的腹壁

美容，更可避免与之相关的对患者身心的一系列负面影响，包括：有效减轻术后疼痛，降低切口感染、切口疝甚至切口种植等切口并发症风险，缓解手术切口及瘢痕长期牵拉刺激给患者带来的恐慌、焦虑、烦躁等不良情绪与负面的心理暗示等。

和常规微创手术相比，NOSES的特点主要包括以下几个方面。第一，NOSES的适应证更严格，适合人群相对局限；第二，NOSES对手术技术要求更高，无菌操作和无瘤操作要求也更为严格；第三，对于另辟蹊径的NOSES，如直肠标本经阴道取出、胃标本经直肠取出等，可能会增加其他自然腔道的创伤，增加相关并发症发生的可能。因此，恰当的适应证选择，充分的知情告知，精准的操作技术，无瘤无菌的把控，在NOSES的应用中都不或缺。

三、NOSES 在结直肠肿瘤中的应用

1. 适应证的优化选择

选择合理的适应证是决

定NOSES成败的关键。在临床实践中，要结合患者实际情况，根据不同手术操作特点，谨慎选择手术适应证。由于NOSES基于腹腔镜或机器人平台完成，因此NOSES适应证首先是要满足腹腔镜或机器人手术的基本要求。同时，NOSES的经自然腔道取标本这一环节也对其适应证提出了更严格的要求。《结直肠肿瘤NOSES专家共识》中已明确指出，结直肠肿瘤NOSES特有适应证主要包括：①肿瘤浸润深度以T2~T3为宜。此外，良性肿瘤、原位癌、T1期肿瘤伴病灶较大者，无法经肛或内镜下局部切除，或局部切除后肿瘤切缘阳性的病例，也是NOSES的适应证。②标本环周径。经直肠NOSES的标本环周直径 $<5\text{ cm}$ 为宜，经阴道NOSES的标本环周直径 $5\sim 7\text{ cm}$ 为宜。该周径主要是指手术标本的切缘周径，其与标本长度等因素无关。相对禁忌证包括肿瘤局部病期较晚、病灶较大、身体质量指数（body mass index, BMI） $>30\text{ kg/m}^2$ 。目前不建议对尚有生育计划的女性开展经阴道NOSES。

规范合理地选择术式，在NOSES的安全应用中尤为重要。在结直肠NOSES术式选择时，要遵循几个原则。第一，准确判断肿瘤位置，是选择最佳手术方式的前提和基础。术前进行详细检查，术中结合腹腔镜探查和肛诊，精准定位肿瘤。第二，标本大小的判定是决定手术成败的关键因素。在评估标本大小时，需结合术前影像学检查和术中详细探查，综合考虑肿瘤大小、肠壁厚度以及肠系膜的厚度这几方面因素。第三，标本既可经肛门也可经阴道取出时要选择经肛门取标本，以避免阴道不必要的损伤，也更符合肿瘤功能外科原则。（图1-3）

在临床工作中，我们还需结合患者和医生的实际情况，灵活选择合适病例，如果术者

执行主编简介



刘正 主任医师

主任医师，硕士研究生导师。现任国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院结直肠外科病区主任，从事结直肠肿瘤的基础研究及外科治疗，美国耶鲁大学访问学者（2017—2018），担任中国医师协会结直肠肿瘤专委会总干事兼常委，中国抗癌协会大肠癌专委会腹腔镜学组委员，美国结直肠外科协会（FASCRS）、美国内镜与微创外科协会会员（SAGES），欧洲内镜外科协会会员（EAES）。先后获评中华肿瘤“明日之星”、医院“希望之星”、医学家峰会（医师报）十大医学新锐、十大医学菁英专家等称号，兼任《中华结直肠疾病电子杂志》通讯编委、《世界华人医师杂志》青年编委、《中国综合临床》编委、《寒地医学杂志》（英文版）编委等。发表SCI论文80余篇，总被引次数1000余次，主编专著4部，参编规划教材及专著10余部，在ASCRS、SAGES、EAES等国际会议上多次获得口头报告。

经验丰富或是拟开展相关临床研究，可以酌情考虑放宽手术适应证，但必须要严格保证操作技术的规范。

2. 操作技术的规范

保证操作过程完美遵循无菌无瘤的原则是NOSES最主要的技术要求。首先，术前充分的肠道准备是NOSES术无菌操作的基础，包括口

下转第2版

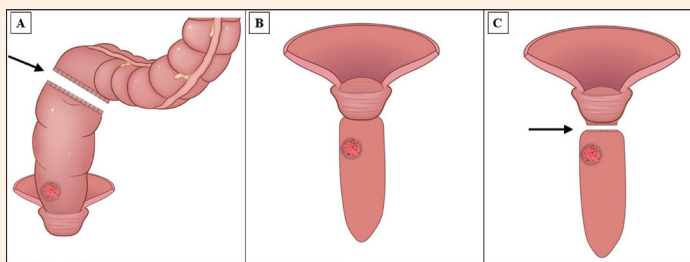


图1 外翻切除式主要用于低位直肠肿瘤

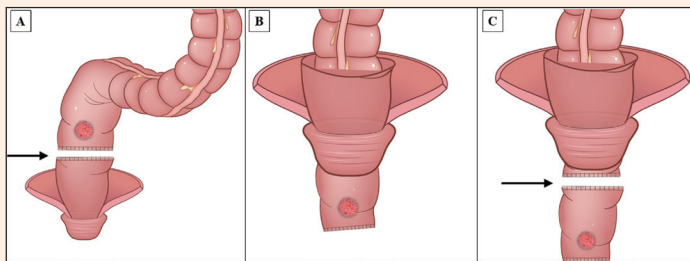


图2 拉出切除式主要应用于中位直肠肿瘤

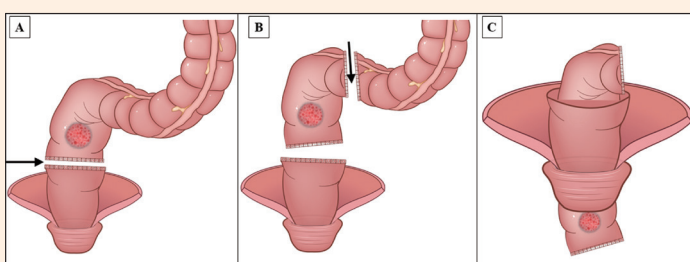


图3 切除拖出式可用于高位直肠或乙状结肠肿瘤手术

导读

- 胃癌外科治疗进展 2版
- DNA 甲基化与结直肠癌化疗耐药研究进展 3版
- 《中国肿瘤整合诊治指南》(CACA指南)——结直肠癌、肛管癌指南解读 4版
- 非小细胞肺癌 (NSCLC) 的免疫治疗进展 5版
- 乳腺癌外科及内科治疗进展盘点 6版
- 转移性结直肠癌内科治疗进展 7版
- 短程放疗后行经肛内镜显微手术或成为早期直肠癌治疗的新选择 8版

胃癌外科治疗进展

中山大学附属第六医院胃肠外科 练磊

专家简介



练磊 主任医师

主任医师，博士研究生、博士后导师，副教授，副研究员。现任中山大学附属第六医院胃肠外科一区（胃外科）行政主任。广东省自然科学基金杰出青年项目获得者、广东省杰出青年医学人才、广东省最具实力中青年专家、中山大学“百人计划”引进人才、广东省高等学校“百千万工程”校级培养对象、广州市“珠江科技新星”、岭南名医。历任中山大学附属第六医院党政办副主任、科研科科长、胃肠专科学科建设办公室主任、临床研究中心副主任、中山大学人才发展办公室主任等。共发表72篇SCI论文，中文文章25篇。主要学术任职有中国中西医结合学会普通外科青年委员会副主任委员、中国医师协会肛肠医师分会多学科诊疗专业委员会副主任委员、中国中西医结合学会炎症性肠病专家组成员、广东省抗癌协会遗传性大肠癌协作组副主任委员、广东省抗癌协会遗传性肿瘤专业委员会常务委员、广东省精准医学应用学会结直肠癌分会副主任委员、广东省医学会外科分会青年副主任委员、广东省抗癌协会大肠癌专委会青年副主委、国家卫生健康委《结直肠癌诊疗规范》专家组秘书成员。

全球胃癌发病率居所有恶性肿瘤的第5位，死亡率居第3位；在中国发病率居第3位，死亡率居第2位。随着精准外科理念的提出及推广，胃癌外科治疗已逐渐从单纯追求根治或扩大根治术，过渡到兼顾“最小创伤、最大脏器保护及快速

康复”的全新理念。本文拟浅谈胃癌的外科治疗进展，以供参考。

一、胃癌手术逐渐微创化、精细化

自1881年Billroth成功开展胃癌手术以来，胃癌的外科治疗已有百余年历史。最初，

胃癌的外科治疗仅切除病灶并进行消化道重建，随着对胃癌转移途径及胃周淋巴结分布的认识，逐渐形成了以D₂淋巴结清扫为基础的胃癌根治术，较单纯切除肿瘤大大提高了术后生存期。21世纪初，通过一系列临床研究，确立了胃癌D₂手术作为标准胃癌根治术，其中比较著名的是Dutch研究，证明D₂胃癌根治术较D₁手术，其局部复发率及胃癌相关死亡率均较低。

在当下精准医学时代，胃癌手术目前已由既往单纯追求肿瘤学疗效向“减少手术创伤、提高生活质量”的理念转变，集中体现在手术方式微创化、手术范围更加精细化。以腹腔镜技术为代表的胃癌微创手术正在逐渐替代传统开腹手术，手术切除范围亦越来越细化，在保证根治性的前提下，尽可能保留组织器官功能。对于早期胃癌往往使用微创手术，如内镜手术、腹腔镜手术等，手术目的更加注重保留胃的功能；进展期胃癌的治疗越来越趋向规范化、合理化，对于进展期胃癌较为统一的认识是将D₂根治术作为标准术式。

二、晚期胃癌的手术治疗进展

在既往的认识中，不可完整切除的胃癌或IV期胃癌不应

进行手术治疗。随着晚期胃癌治疗经验的积累，有学者提出了转化治疗的概念，即初期不可完整切除的胃癌经过化疗等辅助治疗后，进行以R0切除为目的的手术治疗。

腹膜转移是胃癌的常见转移方式。腹腔热灌注化疗利用热疗效应及局部高浓度化疗药物来杀灭腹膜转移癌。据报道，腹膜转移癌经过腹腔热灌注化疗/腹腔灌注化疗，联合系统化疗可达到转化治疗的目的进而可行R0切除。肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗是治疗腹膜转移胃癌的方法之一，但该术式存在手术并发症多、术后恢复困难等问题，尚需更大规模临床试验证实应用价值。

由于胃血液回流特点，肝脏亦是胃癌转移的常见部位。一项多中心回顾性研究(KSCC1302)结果发现，有限肝转移患者手术治疗预后优于其他IV期胃癌患者，其中位生存可达40.8个月，肝转移病灶数量及原发病灶淋巴结转移数目是预后关键。该研究提示对于可切除的胃癌肝转移患者，手术治疗是可以考虑的。

三、近端胃癌手术治疗进展

在过去的几十年里，虽然胃癌的总体发病率有所下降，但近端胃癌的发病率显著上升，这有赖于内镜技术的不断发展。

由于解剖及功能的特殊性，国际上至今没有对近端胃癌统一的定义及分类，从广义上来说，近端胃癌的解剖及组织学解释包括了胃的上1/3部癌及贲门处癌，在Siewert分类中一般指Siewert II、III型的胃食管交界处癌。

目前，近端胃癌根治术主要有近端胃切除术和全胃切除术。日本《胃癌治疗指南》第4版也提出，对于局部进展期或存在淋巴结转移的近端胃癌应行腹腔镜全胃切除；对于cT1N0期的近端胃癌，且能保留1/2的胃，可以考虑行腹腔镜近端胃切除术。近端切除后常见的重建方法包括食管胃吻合术、空肠间置术、空肠袋间置术和双通道重建术。此外，目前一系列关于腹腔镜全胃切除术的肿瘤安全性及技术性的研究也已经开展。日本相关研究显示早期胃癌行腹腔镜全胃切除是可行的。全胃切除术后对于食管下端和空肠上端进行吻合最常见的重建方法为Roux-en-Y法。

四、总结

综上所述，外科手术是胃癌治疗最主要的方式。但在具体的临床中，应根据患者的病情、病型并结合患者与医院情况等采取合理的手术方案，确保治疗的规范与可靠，从而提高患者的生存率与生存质量。

上接第1版

服泻剂、抗生素及术前清洁灌肠。其次，严格遵循指南共识与专著中规定的手术标准流程，是NOSES安全开展的关键。最后，熟练运用术中操作技巧，比如腹腔内碘伏纱条妙用、助手吸引器的密切配合、经肛碘伏水灌洗、碘伏蒸馏水冲洗术区、标本保护套的使用、充分扩肛、适量润滑、杜绝暴力拉拽等，均能有效避免腹腔污染和肿瘤种植的风险。

四、结语

短短几年里，NOSES已从单一的术式发展为一门外科理论体系，从一种单中心开展的冷门技术成为领域内备受关注的新秀，从仅适用于结直肠疾病的治疗发展为腹、盆腔多器官、多学科均可开展的一项技术，如胃肠、肝胆胰脾、泌尿及妇科等。随着技术与经验的积累，经自然腔道取标本的胰十二指肠切除术、直肠癌伴肝/肺转移的同期NOSES手术治疗、直肠癌伴侧方淋巴结清扫等疑难复杂NOSES也在一些手术量较大的中心逐步开展。这充分证明NOSES在外科领域中仍有巨大的潜力，值得进一步发掘。国内外有关NOSES的研究和报道越来越多，大量研究结果也表明NOSES不仅具有卓越的微创效果，更具有良好的安全性与可行性。

我们也欣喜地看到，NOSES手术学英文版（第二版）在Springer官网的下载量已达到2万次，这正说明了国外专家也对NOSES给予了高度关注，这是站上国际舞台的中国好声音。NOSES是医生的杰作，更是患者的福音，它是中国的，更是世界的！

医学参考报

肿瘤医学专刊

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞
社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055 总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

主编：张卫
名誉主编：李兆申 顾晋
副主编：潘志忠 许剑民 丁克峰 王振宁 李明
常务编委：（按姓氏笔画排序）
王自强 王贵英 邓艳红 邢宝才 刘 睿 孙跃明
杨 桦 杨春康 张 俊 陈 功 陈文斌 周伟平
赵 任 钟 鸣 姚宏伟 袁 瑛 徐 焯 章 真
湛先保 魏 东
编委：（按姓氏笔画排序）
丁建华 王 崑 王 梅 王 颢 王志刚 王贵玉
王海江 卢 云 冯 波 刘 静 许传亮 孙学军
李文亮 李会晨 杨继金 邱 健 邱 勇 何国栋
应杰儿 张 宏 张火俊 金 钢 郑建勇 郝立强
徐明娟 高 峰 郭 鹏 盛 溥 屠世良 程 勇
楼 征 潘贻飞
编辑部主任：楼 征
编辑：（按姓氏笔画排序）
于冠宇 刘志红 刘连杰 刘启志 江思源 邱 群
余 建 辛 诚 郁 越 金 路 周子荐 周乐其

郑楠薪 孟庆赢 郝立强 徐洪莲 曹付傲 龚海峰
温榕博 蔡 琰 潘安福
学术发展部主任：高显华
编 辑：（按姓氏笔画排序）
王 启 朱晓明 刘 鹏 孙 戈 张 杭 周茹珍
周继点 郑 阔 钟名龙 洪永刚 黄联盟 常文军
隋金珂 董金玲 颜宏利
第一届青年编辑委员会
主任委员：张 卫
副主任委员：
申占龙 刘 正 孙凌宇 徐 栋 李绍堂 高显华
青年编委：（按姓氏笔画排序）
王长明 王若谷 左志贵 朱恒梁 任莹坤
刘 飞 刘方奇 闫瑞承 池诏丞 汤庆超 孙 婧
孙 锋 李来元 何宋兵 宋章法 张剑威 陈 娜
陈致奋 陈鹏举 赵雪峰 俞旻皓 朱 珠 高兆亚
唐 彬 黄 河 黄 颖 黄胜辉 曹 俐
曹守根 常文举 董 超 董明明 窦若虚 鞠海星

DNA 甲基化与结直肠癌化疗耐药研究进展

中国科学院大学附属肿瘤医院中西医结合科 姚庆华

专家简介



姚庆华 主任医师

医学博士, 主任医师。现任浙江省中西医结合肿瘤重点实验室主任, 中国科学院大学附属肿瘤医院中西医结合科主任、临床营养科主任, 浙江省医药卫生高层次创新人才。吴阶平医学基金会营养学部中西医结合营养专业委员会主任委员, 中国抗癌协会第一届青年理事会常务理事, 中国抗癌协会第一届中西医结合肿瘤专业委员会常务委员, 中国抗癌协会第一届肿瘤

支持治疗专业委员会常务委员, CSCO 肿瘤营养治疗专家委员会委员, CSCO 中西医结合专家委员会委员, 浙江省中西医结合学会肿瘤专业委员会主任委员, 浙江省数理医学学会肿瘤支持治疗专业委员会主任委员。主持国家自然科学基金等 12 项科研工作。获浙江省科技进步奖等奖励 8 项, 编写学术专著 11 部, 新型专利 3 项, 培养研究生 20 余名。

化疗耐药是结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 临床治疗的主要障碍之一, 其机制复杂多样, 是多种因素共同参与的结果。DNA 甲基化作为 CRC 化疗耐药中广泛发生的表观遗传学修饰, 多发生在位于结构基因启动子的核心序列和转录起始点的胞嘧啶-鸟嘌呤处, 由 DNA 甲基转移酶催化, 基因启动子内的 CpG 岛高甲基化导致基因转录沉默, 而低甲基化则促进转录的发生。本文从分子机制层面阐述 DNA 甲基化异常与 CRC 化疗耐药的关系。

一、DNA 损伤修复相关基因

铂类、5-FU 等化疗药物多依赖 DNA 损伤达到治疗目的, 而部分 CRC 细胞能通过沉默 DNA 损伤修复相关基因诱导多种化疗药物的耐药。

hMLH1 是 DNA 错配修复系统的重要组成部分, hMLH1 启动子甲基化所致基因沉默常引起 MMR 系统缺陷, 这种基因沉默在 CRC 中与多种化疗药物的耐药性有关。研究表明, 去甲基化剂能在 CRC 实体瘤及细胞系中重新激活 hMLH1 基因, 逆转 CRC 的 5-FU 耐药。MGMT 编码的修复蛋白, 能通过将烷基化基团移动到自身的半胱氨酸残基上来保护细胞免受化疗引起的 DNA 损伤, 然而 60% 的转移性 CRC 呈现出 MGMT 甲基化异常, 致使烷化剂耐药。

氧化还原过程与 DNA 损伤修复紧密相关, 活性氧分子能激活多种氧化还原相关基因, 造成 DNA 链断裂、位点突变等, 终致氧化损伤。GPX3

具有重要抗氧化作用, 研究发现 GPX3 表观遗传改变与化疗疗效显著相关, 低甲基化介导的 GPX3 高表达是铂类化疗药物抗性的机制。GPX3 能显著增加肿瘤微环境中的活性氧分子, 维持 CRC 细胞生长所需, 产生铂类抗性, 且 GPX3 甲基化与 hMLH1 甲基化之间存在强烈的关联。此外, 氧化还原敏感的转录因子 Nrf2 启动子甲基化也被证实是导致 5-FU 抗性的机制之一。

二、细胞周期与凋亡相关基因

化疗药物对细胞的损伤能发生在细胞周期各个时相, 也能在细胞周期中某一时间点产生阻滞或延迟, 导致细胞增殖减慢或停滞, 化疗疗效的失败多和细胞凋亡诱导不足相关。

BNIP3 是 Bcl-2 家族的促凋亡成员之一, 能诱导线粒体功能障碍, 膜去极化致使线粒体通透性转换孔开放, 活性氧增加, 诱导细胞凋亡。目前已在多种癌细胞和原发性恶性肿瘤中鉴定出 BNIP3 低水平表达, 同时有临床证据提示 CRC 肿瘤组织中的 BNIP3 启动子甲基化水平与其 mRNA 水平呈负相关, DNA 甲基化使 BNIP3 沉默进而破坏 HIF-1-BNIP3 凋亡途径, 导致高恶性潜力的癌细胞得以存活, 终使患者产生 S-1/CPT-11 抗性。而 De Angelis 等在用去甲基化剂 5-氮胞苷恢复 BNIP3 表达时可逆转 CRC 细胞及异种移植瘤模型的化疗抗性, 同时发现 BNIP3 介导的 5-FU 抗性可能

与 KRas^{G13D} 突变相关。

Fas 作为坏死因子受体超家族的成员, 密切参与细胞凋亡过程, 也同样受表观遗传机制调节。多项证据表明 CRC 的 5-FU 抗性和 Fas 表达密切相关, 而 Paschall 团队发现 Fas 因启动子 H3K9me3 甲基化沉默是 CRC 细胞发生免疫逃逸的主要机制, 且 CRC 的 5-FU 耐药细胞株 H3K9me3 始终处于高甲基化水平, 提示 Fas 甲基化诱导化疗耐药的可能, 其中 SUV39H1, SUV39H2 和 G9a 三种甲基化转移酶能协同沉默 Fas 基因。

细胞周期调节因子 p16 主要参与 DNA 损伤引起的 G1-S 和 G2-M 细胞周期停滞, p16 启动子常在 CRC 组织中被甲基化沉默。Crea 团队发现 p16 启动子甲基化使 p53 突变的 CRC 细胞株对伊立替康诱导的细胞周期阻滞更具抗性, 这个过程可由拓扑异构酶 I 介导。另有研究发现 p16 的再激活能显著增强 SN38 对肿瘤细胞的毒性, 此过程同样依赖于 p53 突变。Hong 团队在 DLD-1 细胞中证实 p53 的靶基因 ASC 启动子甲基化后能诱导线粒体 ROS 产生, 激活 JNK 信号, 导致化疗耐药。

源于 Ras 结合结构域的 RASSF10 基因, 含有超过 2kb 的 CpG 岛, 已在多种癌症中被证实其启动子呈甲基化状态。RASSF10 沉默后下调 MDM2 激活 p53 通路, 继而诱导细胞周期停滞或抑制细胞生长并促进细胞凋亡, 促使 CRC 细胞对多西紫杉醇敏感。

三、药物代谢及转运相关基因

能量依赖性药物外排泵的表达也是各类肿瘤细胞的体外抗药性的主要机制之一, 也称 ATP-结合盒 (ABC) 超家族。ABCG2 是该家族中的一员, 文献报道 ABCG2 启动子受甲基化调控, 呈低甲基化状态。ABCG2 在伊立替康和奥沙利铂耐药细胞系中过表达, 且 ABCG2 转染后的 MDCKII 细胞 5-FU 抗性增加, 同样去甲基化剂 5-aza 能诱导 CRC 细胞对药物敏感性降低。ABCG2 表达的增加致使药物外排泵作用加强, 化疗抗性随之产生。

NME 基因家族在 1991 年由 Stahl 等发现, 其中 NME2 编码 NDP 激酶的 B 亚基。NME2 在 CRC 临床标本中高表

达, 且获得性耐药的 CRC 细胞 NME2 启动子甲基化水平明显低于亲本株细胞, NME2 启动子的低甲基化赋予了 CRC 的 5-FU 耐药。BOUVARD 团队发现这种耐药机制可能与其下游基因 myc 相关, 当 NME2 转录表达增加后会上调 myc 表达, 而后者负责原癌基因的转录激活。

除了增加药物外排外, 化疗药物在胞内激活减少失活增多同样会导致肠癌的化疗耐药。CPT-11 只有在肝脏中代谢为 SN-38 后才能发挥其作用, 而 CRC 中主要参与 SN-38 的失活的角色为 UGT1A1 代谢酶, 抑制 UGT1A1 的表达可显著提高 CPT-11 的化学敏感性。Xie 等在体外实验中证实 CRC 细胞中 UGT1A1 的表达水平和化疗耐药密切相关, 且 CPT-11 耐药是由 UGT1A1 启动子甲基化介导的。Gagnon 团队在 CRC 临床标本中发现超过 82% 的肠癌组织中 UGT1A1 mRNA 含量极低, 大多数癌组织中出现 UGT1A1 丢失, 但却在正常结肠组织中表达, 研究发现 DNA 甲基化控制着结肠癌中 UGT1A1 基因的表达, 是 CRC 出现化疗耐药的机制之一。

四、其他与 CRC 耐药相关基因

Moutinho 团队使用全基因组检测筛选出 LoVo 耐药细胞株及敏感株中有现实意义的差异性靶基因: SRBC, 通过短发夹实验证实了 SRBC 启动子甲基化和奥沙利铂获得性耐药密切相关。从其功能角度来看, SRBC 介导的奥沙利铂抗性可能建立在 BRCA1 相互作用的基础上。BRCA1 蛋白通过同源重组在 DNA 双链断裂修复中发挥重要作用, BRCA1 缺陷会削弱癌细胞受铂类衍生物引起 DNA 交联后的自我修复能力。然而在临床大肠癌资料中显示 BRCA1 启动子总是以低甲基化状态被发现, 所以大肠癌的铂类耐药有可能不是直接由 BRCA1 启动子直接沉默致使, 而是与 BRCA1 相互作用的基因 SRBC 启动子甲基化间接导致。此外, SRBC 还可能通过其他的表型改变促使化疗耐药, 例如与小窝蛋白 1 的相互作用, 影响药物的胞内囊泡通量。

Spinophilin 是多种信号通路的支架蛋白, Estevez-

Garcia 团队通过独立队列研究发现 Spinophilin 低表达与 CRC 患者的高复发和低生存率相关, 特别是接受 5-FU 治疗的患者, Spinophilin 沉默可能增加了肿瘤的耐药性。Ress 团队使用 5-aza 去甲基化验证了 Spinophilin 启动子甲基化能通过调节 p53 信号通路参与奥沙利铂及 5-FU 耐药。而 DACH1 沉默调节 TGF- β 、Wnt 通路产生大肠癌多西他赛耐药。

在大肠癌中 WNT5A 对 Wnt 信号通路呈现抑制作用, 而和肿瘤周围组织相比, 肠癌组织中的 WNT5A 启动子区域甲基化水平上调, 因此丧失对经典 WNT 信号传导的异常激活的拮抗作用。Jiang 团队发现通过对 WNT5A 表达的恢复可以逆转肿瘤细胞株的 5-FU 抗性。相反, WNT5A 表达的下调抑制 5-FU 细胞毒性。

五、全局甲基化

研究发现, 除了 DNA 启动子特异性甲基化外, 全局低甲基化也是 CRC 的特征之一, 促使 CRC 的发生发展。在整个基因组水平上, 肠癌肿瘤组织比正常肠道组织增加 10% ~ 40% 的绝对甲基化水平。LINE-1 和 ALU 等重复元件的甲基化沉默, 增强了全基因组不稳定性。基因组图谱多组学数据分析发现, DNA 甲基化引起的转录组改变是赋予 5-FU 抗性的主要机制, 其中 1 555 个差异基因的表达与甲基化呈负相关, 主要富集于 PI3K-Akt 通路、细胞黏附分子及 Rap1 信号通路, 而这些途径的激活都可以促进细胞存活或抑制细胞凋亡诱导化疗耐药。Shen 等通过 PPI 网络分析显示, 许多由甲基化沉默的基因与参与嘧啶代谢、药物代谢-细胞色素 P450、表皮生长因子受体信号通路和 p53 信号通路的基因有密切的直接交互作用, 进而影响化疗药物的体内代谢。

六、展望

DNA 甲基化异常与 CRC 化疗耐药密不可分, 但在考虑将甲基化作为靶标逆转肿瘤耐药时, 须与化疗药物的药理机制相结合, 这对临床规范甲基化用药显然是重大的挑战。当各基因甲基化水平在 CRC 化疗耐药中的贡献程度被较完整评估时, 才能更有效地结合化疗与遗传治疗, 这需要我们广大研究者与临床工作者携手努力。

《中国肿瘤整合诊治指南》(CACA 指南)——结直肠癌、肛管癌指南解读

哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤中心、结直肠肿瘤外科 哈尔滨医科大学大肠癌研究所 王贵玉

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一，是严重危害国人健康的疾病。2021年初，由中国抗癌协会理事长樊代明院士倡导，中国抗癌协会总会组织全国肿瘤医学领域权威专家，共同参与编写《中国肿瘤整合诊治指南》(CACA 指南)。大肠癌专业委员会承担结肠癌、直肠癌、肛管癌整合诊治指南(简称《指南》)的编写，主任委员王锡山教授对《指南》进行顶层设计，指导开展编写工作。近日，《指南》通过图书出版、期刊发表、精读巡讲等形式多渠道发布。本期，我们邀请《指南》执笔人组长、中国抗癌协会大肠癌专业委员会常委、哈尔滨医科大学附属第二医院结直肠肿瘤外科王贵玉教授就《指南》的主要内容进行介绍和解读。

《指南》服务对象广泛，兼顾基层和三甲医院等不同水平，兼顾科普性与专业性。三本指南独立成册，针对性更强，便捷性更强，可读性更强，权威性更强。该指南的最大特色是：“参考美国NCCN和欧洲ESMO等指南，更加注重中国特点、体现整合思维”。秉承“全人、全身、全程、全息”理念，关注“防-筛-诊-治-康”全程管理，体现观念观点汇合、学科融合、技术整合的观念，聚焦中国人群的流行病学特征、遗传背景、原创研究成果及诊疗防控特色，适合中国人群，纳入中国研究，兼顾医疗可及性，突出中医特色和我国癌症防控经验。

特色内容方面，《指南》首次系统阐述了手术治疗原则，手术技术平台的选择，术中用药，标本质量控制；介绍了一级、二级预防措施，自然人群、遗传性疾病的筛查建议及方法；内容涵盖了中医中药在肿瘤不同治疗阶段的辨证施治，以及营养治疗、迟发或长期后遗症的治疗、造口管理等全程康复管理；附带诊疗流程图。《指南》的编写和发布对我国结直肠癌诊疗意义重大，推动肿瘤诊疗新理念、新技术、新方法的普及，切实提高了我国肿瘤诊疗水平。

结直肠癌分册

筛查先行，早癌有约

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤，2020年全球新发190

万(中国55.5万)，死亡93.5万(中国28.6万)，其中结肠癌发病率最高。随着生活水平的提高以及生活方式的改变，中国结直肠癌发病率呈上升趋势，中国结直肠癌5年生存率低于欧美及日韩，早期诊断率低是制约生存的关键问题。癌症筛查，是癌症三级诊疗中的重要环节。《指南》强调筛查的重要性。考虑到结直肠癌的遗传特性，所有结直肠癌患者均应询问家族史等，区分普通人群、高危人群。对于怀疑Lynch综合征、家族性腺瘤性息肉病等遗传性结直肠癌的患者，应当启动规范的筛检流程。癌前病变或Tis以及T1(黏膜下浸润深度 $<1000\mu\text{m}$)的早期结肠癌，可通过内镜下切除治疗。

小结：重视筛查，提高筛查依从性；规范早期结肠癌及癌前病变的内镜治疗及随访。

根治手术，规范先行

强调外科原则、规范外科细节是本《指南》特色之一。根治手术遵循肿瘤功能外科原则和损伤效益比原则，手术应切除病灶部位及所属区域淋巴结，以兼顾肿瘤根治和器官功能保护。具体术式的选择应基于规范高质量的术前影像分期、多学科团队的前瞻性决策和实际情况。在术后，需要病理技术支撑，并规范病理质控。手术应保证安全的切缘和合理的区域淋巴结清扫，推荐实施完整结肠系膜切除(CME)。

应基于实施手术的医疗单位的实际情况选择手术技术平台，开腹手术是基本选择，腹腔镜手术对于大部分患者是安全且微创的选择。机器人手术平台是腹腔镜手术的进阶选择。具体术式应根据病灶位置和患者具体情况决定，微创中的微创“NOSES”手术需严格把握适应证。

小结：高质量根治手术是进展期结肠癌的核心治疗方式；外科更加微创，更强调功能的保护和保留。

整合战略，柳暗花明

《指南》秉持从MDT到HIM的原则，尤其晚期结肠癌更应选择整合治疗模式。即由结直肠外科、胃肠外科、肝脏外科、肿瘤内科、放疗科、放射科和超声影像科及其他相关专业有一定资质的医生组成团队，定时、定点对患者做出全

面评估，制订并实施最适合、最优的整合诊治方案。

转移性结肠癌整体治疗策略应根据患者状态，肿瘤特征及治疗目标等制定。

《指南》首次纳入了中医中药相关内容，中医学包含中华民族几千年的健康养生理念及其实践经验，是中华文明的一个瑰宝，凝聚着中国人民和中华民族的博大智慧。中医学的各种理念：扶正祛邪，标本缓急，因人因时因地制宜，参与全程管理，综合治疗。

小结：MDT-HIM是规范治疗方案是提高患者预后的根本保障；整合理念下中医中药参与全程管理。

直肠癌分册

防微杜渐，防字当先

对比其他国外指南，《指南》直肠癌部分展示了中国人群的流行病学数据，更贴近国人实际患病情况。直肠癌是一个多步骤、多阶段及多基因参与的恶性疾病，病因不明，可能与饮食、环境、遗传、精神等因素相关，《指南》对预防措施进行了分级推荐及生活方式指导。预防的核心在于早期发现直肠癌的癌前病变、早期诊断、早期治疗，减少直肠癌发病率、提高治愈率。

小结：仅依靠治疗无法有效遏制癌症危机的蔓延，预防才是控制癌症最具成本效益的长期战略。

功能保留，峰回路转

对于低位直肠癌，患者和医生一直都在“保肛”还是“保命”中艰难抉择，新辅助放化疗治疗策略的出现，让“保命”的前提下“保肛”多了希望。《指南》建议在对危险度分层MRI有很好质控的情况下，可考虑根据复发风险分层治疗，进行手术或新辅助放化疗，治疗后根据评估情况选择手术、巩固化疗、等待观察等。对保肛存在困难、但保肛意愿强烈者，可考虑增加间隔期联合化疗2~6周期，在具有成熟MDT to HIM综合治疗的中心谨慎实施等待观察。

小结：术前放疗/化放疗是局部晚期直肠癌当前的标准治疗；治疗方案需要综合治疗目标、患者的意愿来决策；生命的延长和生活质量改善并重，根治前提下的器官保留依然是探索热点。

专家简介

主任医师，肿瘤学博士，生物学博士后，博士研究生导师，现任哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤中心主任，结直肠肿瘤外科主任，中国科学院基础医学与肿瘤研究所特聘教授。在美国克利夫兰医院、美国米尼苏达大学、英国圣马可医院做访问学者。完成结直肠肿瘤手术超过万例。先后获中国抗癌协会科技三等奖等奖项，兼任中华医学会外科学



王贵玉 教授

分会实验外科学组委员、中华医学会肿瘤学分会结直肠肿瘤学组、中国医师协会结直肠肿瘤医师分会常委、中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会常委、中国抗癌协会大肠癌专业委员会常委、中国医师协会结直肠肿瘤微创外科委员会副主任委员、中国医师协会整合肿瘤专业委员会副主任委员、中国医师协会结直肠肿瘤医师分会亚微外科委员会副主任委员等。

全程管理，身心康复

CACA版《指南》不仅关注癌症患者的治疗，更加关注患者治疗后的随访，建议对确诊患者，立即进行营养风险筛查及营养状况评估，制定营养治疗计划进行营养治疗。迟发或长期后遗症的治疗，一直是容易被忽视的内容，《指南》对常见问题，例如慢性腹泻或失禁，疼痛，睡眠障碍化疗后骨髓抑制，以及肠造口等多项术后问题进行说明，并且整合中医学康复理念和治疗措施，在提升治疗效果的同时，CACA指南也提倡对患者的术后管理及心理疏导，体现了CACA指南的全面性与人文性。

小结：贯彻整合医学治疗理念，追求个体化治疗和心身全面康复。

肛管癌分册

手术治疗——“退居二线”

肛管癌(本部分内容指鳞状细胞癌)的发病率约占所有消化道肿瘤的3%，发病率较低，其治疗策略与结直肠癌大相径庭，亟待规范。HPV感染被认为是肛管鳞状细胞癌的首要病因，80%~85%患者伴HPV感染。腹会阴联合切除术(APR)，曾是肛管鳞状细胞癌的主要治疗模式，但自从多学科整合治疗模式(MDT to HIM)被认可后，APR手术逐步成为其他治疗手段都无效后的治疗方式。

小结：肛管癌中大的外科治疗主要作为挽救性手术。

5-FU+MMC同步放化疗——标准治疗

I期-III B期肛管鳞状细胞癌的标准治疗是同步放化疗，同时保留肛门功能，推荐调强放疗(IMRT)。靶区原则上应包括：原发肿瘤、肛管、盆腔及腹股沟淋巴结区。丝裂霉素C(MMC)联合5-FU是目前标准的同步化疗方案，该方案可以让80%~90%的患者出现原发肿瘤完全缓解，而局部复发率大约15%。其他治疗方案还包括5-FU联合顺铂。

小结：《指南》明确指出肛管癌的治疗原则：放化疗为主的整合治疗。

挽救性手术——被迫出手

局部复发及放化疗抵抗性肛管癌，对放化疗治疗缓解后出现局部复发的肛管鳞状细胞癌，或前期经过标准局部放疗后并观察6个月以上肿瘤无消退，选择挽救性手术治疗。APR作为放疗失败后的首选治疗措施；会阴部切除范围应 $>$ 标准的APR手术，以保证皮肤切缘阴性；会阴伤口感染风险高者，优先选择采取肌皮瓣或筋膜瓣修补。如果发现腹股沟区域淋巴结复发，对已接受放疗的患者，应选择腹股沟淋巴结清扫术；根据肛管病变是否复发，可联合或不联合APR手术。

小结：对局部复发及放化疗抵抗性肛管癌，可选择挽救性手术治疗。

非小细胞肺癌（NSCLC）的免疫治疗进展

中国医学科学院肿瘤医院内科 孙博洋 王志杰

肺癌是全世界癌症相关死亡的主要原因。近年来，免疫治疗在肿瘤领域迅速发展，已成为抗肿瘤治疗的重要手段，其相关研究进展推动了人类抗肿瘤的研究历程，让部分肺癌患者实现长期生存，带来“治愈”希望。以免疫检查点抑制剂PD-1/PD-L1为靶点的免疫治疗，革新了肺癌的治疗策略。本文旨在从新辅助、辅助及姑息治疗等方面回顾、总结近年来肺癌的免疫治疗进展，展望未来发展趋势。

一、NSCLC的围术期免疫治疗

手术切除是早期NSCLC的主要治疗手段，但临床上仍可观察到一定的复发率。随着进入免疫治疗时代，学者们免疫检查点抑制剂（ICI）在各期NSCLC中的应用都进行了探索，从晚期到局部晚期再逐步前移到早期，都取得了振奋人心的结果。近期，随着几项大型随机III期临床试验阳性数据的发表，免疫治疗在NSCLC患者围术期中的应用成为临床探讨的热点。

CheckMate-816研究结果显示，对比单纯化疗，新辅助治疗使用纳武利尤单抗联合化疗可显著延长患者的无事件生存（EFS）（31.6个月 vs 20.8个月），降低疾病进展、复发或死亡风险达37%（ $HR=0.63$ ， $P=0.0052$ ）。免疫新辅助组可显著提升病理完全缓解（pCR）率近11倍（24.0% vs 2.2%， $P<0.0001$ ）。随访2年时，接受免疫新辅助治疗的患者OS率为83%，单用化疗组为71%。该研究成果近期于《新英格兰医学杂志》发表，成为第一项在可切除NSCLC中证实免疫联合新辅助治疗显著改善EFS和pCR率，并得到OS获益趋势的III期研究。然而，CheckMate-816研究排除了携带驱动基因突变的患者，该类患者能否从免疫新辅助治疗中获益，仍值得我们探索。

在辅助免疫治疗方面，IMpower010研究首先获得阳性结果。阿替利珠单抗组对比最佳支持治疗组中位DFS分别为未达到和35.3个月。研究证实了在PD-L1 TC $\geq 1\%$ 的II期-III A期经手术及化疗的NSCLC患者，阿替利珠单抗辅助免疫治疗患者的DFS获益显著优于最佳支持治疗，可显著降低疾病复发或死亡风险达34%。基于此结果，FDA、EMA、NMPA批准了阿替利珠单抗用于PD-L1 $\geq 1\%$ 的II期-III A

期NSCLC患者接受手术和含铂化疗后的辅助治疗。

KEYNOTE-091是一项随机对照、三盲、III期临床试验，主要评估帕博利珠单抗对比安慰剂联合或不联合辅助化疗作为术后I B期-III A期NSCLC患者辅助治疗的疗效和安全性差异。在总体人群中，无论PD-L1表达水平，帕博利珠单抗与安慰剂比较显著改善了DFS（53.6个月 vs 42.0个月， $P=0.0014$ ）。研究设计方面，KEYNOTE-091研究中部分患者并未接受化疗，这与IMpower010研究不同。从人种来看，KEYNOTE-091研究并未纳入中国患者。

二、晚期NSCLC的免疫治疗

1. 免疫联合化疗

基于KEYNOTE-189等研究，免疫联合化疗已确定为驱动基因阴性晚期NSCLC患者的标准治疗。近期，KEYNOTE-407、GEMSTONE-302、CHOICE-01等多项免疫联合化疗的研究公布或更新数据。免疫联合化疗治疗肺鳞癌的KEYNOTE-407研究结果显示，与单纯化疗相比，帕博利珠单抗联合紫杉醇或白蛋白紫杉醇/卡铂方案显著改善了晚期肺鳞癌患者的PFS和OS，免疫联合化疗组和单纯化疗组的中位OS分别为17.2个月和11.6个月（ $HR=0.71$ ，95%CI 0.58~0.88），两组的PFS分别为8.0个月和5.1个月（ $HR=0.57$ ，95%CI 0.47~0.60），3年OS率分别为30%和18%，但是KEYNOTE-407研究纳入的中国患者数量少，中国的晚期肺鳞癌患者亟需中国研究探索免疫治疗的获益。之后，多个国内自主研发的PD-1抑制剂在肺鳞癌一线治疗中相继开展了类似的免疫联合的III期临床试验。RATIONALE 307是中国首个成功的肺鳞癌一线免疫治疗的III期临床研究，结果显示相较于单纯化疗组，替雷利珠单抗联合紫杉组与联合白紫组在主要终点PFS上均显著延长（7.6个月 vs 5.5个月， $HR=0.52$ ， $P<0.001$ ；7.6个月 vs 5.5个月， $HR=0.48$ ， $P<0.001$ ），且不需要考虑PD-L1表达水平。

ORIENT-12研究是全球首个证实PD-1抑制剂信迪利单抗联合吉西他滨和铂类能够显著改善一线鳞状NSCLC患者无进展生存期的随机双盲对照研究，结果显示联合组显著延长PFS（5.5个月 vs 4.9个月， $HR=0.536$ ， $P<0.00001$ ），并观察到OS改善的趋势（ $HR=0.567$ ， $P=0.01701$ ）。NMPA也依据该

研究结果，批准了信迪利单抗联合吉西他滨和铂类一线治疗不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状NSCLC的适应证。同期，国产免疫抑制剂卡瑞利珠单抗联合化疗治疗一线晚期鳞状非小细胞肺癌的III期临床研究（Camelsq研究）同样结果喜人。与单纯化疗组相比，卡瑞利珠单抗联合化疗组显著改善了患者的中位PFS（IRC评估，8.5个月 vs 4.9个月），疾病进展或死亡风险下降63%，且显著提高客观缓解率ORR（64.8% vs 36.7%）。该研究结果的公布，也为国产免疫药物联合化疗治疗晚期肺鳞癌患者的疗效再添光彩，满足了迫切的临床需求。

GEMSTONE-302是一项多中心、随机、双盲临床III期研究，评估舒格利单抗联合化疗（非鳞癌：卡铂+培美曲塞；鳞癌：卡铂+紫杉醇），对比安慰剂联合化疗，在未经一线治疗的IV期NSCLC患者中的有效性和安全性。研究结果显示在所有患者中，舒格利单抗联合化疗组经研究者评估的中位PFS为9.0个月，显著优于安慰剂联合化疗组的4.9个月（ $HRs=0.48$ ， $P<0.0001$ ），12个月PFS率为36.4% vs 14.8%；OS数据尚未成熟，但已显示出获益趋势。

上述研究均显示出持续的生存获益，进一步巩固了免疫联合化疗在晚期NSCLC中的标准治疗地位。

2. 双免疫治疗

NSCLC的双免疫治疗的研究结果也令人振奋，展示出了良好的一线应用前景。近期，CheckMate-227研究的4年随访数据更新，相较化疗，无论患者的PD-L1表达高低，纳武利尤单抗联合低剂量伊匹木单抗双免疫治疗均能带来持久的生存获益。其中在PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者中，双免疫对比化疗4年OS率为29%与18%， $HR=0.76$ ；而在PD-L1 $< 1\%$ 的患者中，双免疫疗效更显著，4年OS率为24%对比10%， $HR=0.64$ 。这一研究体现了双免疫治疗的优势，为去化疗的方案选择提供了新的可选项。CheckMate-9LA研究的试验组在双免疫基础上加入了2周期的化疗，以求得到更早的疾病控制。CheckMate-9LA研究证实纳武利尤单抗联合低剂量伊匹木单抗及两个周期化疗一线治疗晚期NSCLC患者能够带来显著和持续的生存获益。2021 WCLC会议上报道了CheckMate

专家介绍

中国医学科学院肿瘤医院内科主任医师。主要研究方向为肺癌精准诊疗及转化研究。以通讯或第一作者在*J Clin Oncol*、*JAMA Oncol*、*Lancet Respir Med*、*PNAS*、*J Thorac Oncol* 及 *Cancer Res* 等学术期刊发表SCI论文40篇，总影响因子490余分，他引1200余次，5篇论文获C100、F1000推荐及入选ESI高引论文。是国家“万人计划”青年拔尖人才，获国家科技进步奖二等奖（3/10），教育部“高等学校科技进步奖”一等奖（2/15），树兰医学青年奖等。兼任国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会委员、中国临床肿瘤学会（CSCO）理事、CSCO非小细胞肺癌专委会常委、CSCO青年专家委员会常委、中国抗癌协会肺癌专委会委员、中华医学会肿瘤分会青委委员等。



王志杰 主任医师

9LA研究中有/无基线脑转移患者的疗效和安全性的事后分析。结果显示，在基线脑转移患者中，三药联合组中位OS达19.3个月，而化疗组为6.8个月， $HR=0.43$ ；在基线无脑转移患者中，三药联合组中位OS达15.6个月，而化疗组为12.1个月， $HR=0.79$ 。另一个PD-L1单抗与CTLA-4单抗联合治疗的研究POSEIDON结果也公布了结果。POSEIDON研究评估了PD-L1单抗度伐利尤单抗±CTLA4抑制剂Tremelimumab+化疗在晚期NSCLC的一线治疗疗效。度伐利尤单抗与tremelimumab联合4周期化疗对比单纯化疗，一线治疗晚期NSCLC患者在PFS和OS都显示出了具有统计学和临床意义的改善，mPFS：6.2个月 vs 4.8个月， $HR=0.72$ ；mOS：14.0个月 vs 11.7个月， $HR=0.77$ 。2022年ELCC会议公布了POSEIDON的研究更新，表明度伐利尤单抗±替西木单抗+化疗一线治疗转移性NSCLC，在改善疗效的同时，延缓健康相关生活质量的恶化。以上3个研究都说明双免疫联合/不联合化疗有其独特的优势，为晚期NSCLC患者一线治疗带来更多选择。

3. 免疫联合抗血管治疗

对于驱动基因阳性突变的NSCLC，免疫治疗疗效欠佳。而我国NSCLC的驱动基因突变发生频率明显高于欧美人群，因此这一困境亟待解决。IMpower150研究是首个也是目前唯一一个证实免疫治疗联合抗血管生成治疗和化疗模式一线治疗转移性NSCLC，PFS及OS均得到显

著获益阳性结果的临床III期研究。IMpower150的亚组分析提示EGFR/ALK/KRAS阳性的患者可能从4药联合模式中获益。我国的ORIENT-31研究也在ESMO会议首次公布中期分析结果，ORIENT-31研究评估了针对TKI治疗失败的EGFR突变阳性非鳞NSCLC患者，信迪利单抗+贝伐珠单抗+化疗治疗EGFR-TKI耐药NSCLC的有效性和安全性，结果显示四药联合方案较标准化疗显著延长了患者中位PFS（6.9个月 vs 4.3个月），显著降低疾病进展风险达54%，这对于我国庞大的驱动基因阳性患者是一个喜讯。

4. 与其他新靶点和治疗方法的联合治疗

基于PACIFIC研究，同步放疗后免疫巩固知道依然是目前局部晚期NSCLC的标准治疗模式。近期，PACIFIC研究5年随访数据更新，度伐利尤单抗治疗组中近43%的患者OS超过5年，并且1/3的患者在5年时仍处于无进展生存状态。GEMSTONE-301研究不但纳入了同步放疗的患者，还纳入了序贯放疗的患者，也取得了阳性的结果。而KEYNOTE-799研究为免疫同步放疗的治疗模式，无论PD-L1表达如何，同步放疗联合帕博利珠单抗都有很好的安全性和有效性。免疫联合多靶点TKI在肺鳞癌中也崭露头角，探索了更多的联合可能。2020 ESMO大会上公布了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在一线治疗失败的非中央型晚期鳞癌队

下转第7版

乳腺癌外科及内科治疗进展盘点

中国医学科学院肿瘤医院乳腺外科 王昕，肿瘤内科 李俏

专家简介



王昕 主任医师

硕士研究生导师，现任国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院乳腺外科主任医师。北京市青联常委，北京乳腺癌防治学会青委会主任委员，北京围手术期医学研究会乳腺外科专委会主任委员，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员，中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌专业委员会委员，中国研究型医院学会乳腺疾病专业委员会常委，中国医药教育学会乳腺疾病专业委员会常委、青委会副主任，中国妇幼保健协会青年委员会常委、副秘书长，中国抗癌协会肿瘤微创治疗专委会乳腺学组副主任委员，北京肿瘤学会乳腺外科专委会常委、副秘书长，北京癌症防治学会乳腺青委会副主任委员，获北京青年科技奖、北京市科技进步奖、华夏医学奖等，主持国家自然科学基金、国家重点研发计划等课题10余项。

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，在2020年全球最新癌症负担数据报告显示，乳腺癌新发病例高达226万，正式取代肺癌成为全球第一大癌症。乳腺癌的诊疗水平逐年提高，5年生存率已高达90%，远超其他恶性肿瘤，本文将聚焦于乳腺癌局部手术治疗及全身治疗，对近年来相关领域研究的重大进展进行总结。

手术治疗作为乳腺癌局部治疗的重要手段，在乳腺癌全身综合治疗中起着不可或缺的重要作用。在保证肿瘤安全性的前提下，达到RO切除肿瘤并保持乳房的美容效果，提升患者手术满意度及生活质量是乳腺外科医生所追求的目标。

腋窝淋巴结的处理

传统观点认为，腋窝淋巴结清扫(ALND)是前哨淋巴结阳性(SLN)患者的标准手术方式，然而其引起的诸多并发症如上肢水肿、功能障碍等严重影响了患者的生活质量。近年来有研究表明，前哨淋巴结活检术(SLNB)可代替腋窝淋巴结清扫，成为部分SLN阳性患者的手术方式。美国外科肿瘤协会的Z0011实验表明临床腋窝淋巴结阴性、前哨淋巴结阳性(≤ 2)的患者仅实施SLNB而免除ALND，总生存率、无病生存率与局部复发率差异无统计学意义。此外，AMAROS试验表明，腋窝放疗(ART)也是一种有效的乳腺癌局部控制策略。该实验10年随访数据显示，SLNB阳性的早期乳腺癌患者进行腋窝放疗替代腋窝淋巴结清扫术，其无远处转移生存

率和总生存(OS)并未存在显著差异。NCCN指南推荐对于计划行全乳放疗、1~2枚SLN阳性、保乳术后且术前治疗的乳腺癌患者可免行ALND。随着腋窝淋巴结处理等级的不断普及，越来越多的患者可避免过度治疗及术后并发症，从而使生活质量大大提高。

目前国内大部分医院应用核素+蓝染料双示踪法的条件还不够完善，因此SLNB的新型示踪方法正在不断创新拓展中：吲哚菁绿和放射性同位素在SLN检测或敏感性方面无显著差异；盐酸米托蒽醌注射液进行示踪的SLN检出成功率也被证实非劣于标准方法 ^{99m}Tc -Sc。此外，尽管SLNB是一种创伤较小且更为安全的技术，其仍为一项有创性检查。能否使得早期乳腺癌患者避免其手术并发症也在积极探索当中。复旦大学一项前瞻性队列研究表明，腋窝淋巴结PET联合超声及体检的腋窝淋巴结阴性预测值可高达91%，对于该类患者豁免SLNB的安全性研究也正在进行中。

保乳手术

随着钼靶摄影的普及及人们防癌意识的提高，越来越多的乳腺癌患者在早期得以诊断，保乳手术及乳腺癌综合治疗已成为早期乳腺癌的主要治疗手段之一。对于这类患者来说，保乳手术联合术后放疗可使患者获得与根治性手术相同的生存率，且具有良好的美容效果，因而患者的生活质量得以提高。2021年瑞典一项研究共纳入48986例T1-2、N0-2期的乳腺癌患者，经6.28年随访得出结论，保乳手术后给予放疗在总生存

率与乳腺癌特异生存率方面要优于全乳切除。目前我国公认的保乳手术适应证为：肿瘤分期在T1-2期；乳房有适当体积，肿瘤与乳房体积比例适当；术后能保持良好乳房外形；多灶性乳腺癌(同一象限的多个病灶)；经过术前降期治疗后达到保乳标准的III期患者(炎性乳腺癌除外)。

自保乳手术开展至今，对于安全的阴性切缘的定义一直在不断完善和发展。对于I、II期浸润性癌保乳术后行全乳放疗的患者，美国肿瘤外科和放疗学会建议“墨染切缘处无肿瘤”(no ink on tumor)为阴性切缘，而对于接受全乳放疗的导管原位癌患者的安全切缘距离为2mm。在实际外科操作中，医师应在保证阴性切缘(即良好的疗效)的基础上，尽可能减少正常乳腺组织的切除，以获得外形美观。

保乳整形手术

随着整形外科的理念及技术不断应用于乳腺外科，在部分乳房切除和乳房全切术后即刻或延期进行修复或重建能够更大程度上提升乳房外观的美观度，并提高患者满意度，已成为乳腺外科未来研究的重要方向。保乳整形手术扩大了传统保乳手术的适应证，且在肿瘤安全性方面与传统保乳手术相当。2016年MD Anderson癌症中心的一项回顾性单中心研究证明了保乳整形手术的安全性，该研究表明，在2007—2014年间，保乳整形手术的比例提高了近4倍，经过中位3.4年的随访，保乳整形手术的总生存率与无复发生存率与传统保乳手术相比无显著差异。如何选择保乳整形手术方式受到多种因素的影响，如乳房大小、肿瘤位置与大小、患者意愿等。其中，Clough分级标准按照切除组织体积占正常乳房的比例来确定手术类型；Weber等通过计算乳房大小及下垂程度和肿瘤大小及位置划分不同手术的适应证，这些算法都有助于临床医师根据患者具体情况选择合适的手术方式。

乳房重建

对于缺乏保乳指征的患者，应合理地选择乳房重建的时机和方式。植入物乳房重建已成为全乳切除术后乳房重建的主要方式，其具有手术时间短，术后恢复快，没有供区瘢痕等优点，常用的补片有脱细胞异体真皮补片(ADM)、钛网补片(TiLOOP)等。自体组织皮瓣重建由于外形轮廓更为

自然，柔软，对放疗的耐受性优于假体，但会增加供区并发症，常用皮瓣有：带蒂组织皮瓣，以背阔肌肌皮瓣、单蒂或双蒂横型腹直肌肌皮瓣(TRAM)技术为主；游离组织皮瓣，包括游离腹壁下深动脉穿支皮瓣(DIEP)、腹壁浅动脉皮瓣(SIEA)等。远期随访表明，接受自体皮瓣重建的患者BREAST-Q评分要高于假体重建，但术后放疗对重建存在不利影响，如挛缩、纤维化、容量丢失等。英国PRADA研究证明，术前放疗随后行保留皮肤的乳房切除术(SSM)并进行腹部游离皮瓣即刻重建(DIEP)总体安全，无严重不良事件，术后12月的BREAST-Q评分高达77分。

腔镜

近年来，腔镜技术在乳腺外科的应用不断深入，由于其切口微小、瘢痕隐蔽等特点，可以达到更好的美容效果。在建腔方面，从传统的3孔充气法发展为腋窝单一切口，使得乳房正面无瘢痕，体现了“无痕化”的人文关怀。此外，腔镜保留乳头乳晕全乳房切除术(I期假体重建术、乳腺癌腔镜腋窝或内乳淋巴结清扫等手术方式也正在国内多家医院积极开展。中山大学宋尔卫院士团队完成全球首例腔镜下术中导航保乳手术，通过导航系统精准定位肿瘤位置，与传统超声定位相比，该方式更加精准

清晰，尽可能减少正常组织被切除的范围，既能发挥腔镜手术创伤小的优点，又能精准地切除病灶实现“保乳”，让患者获得最佳疗效。

乳腺癌的全身治疗已初步形成包括化疗、靶向治疗、内分泌治疗和免疫治疗在内的成熟体系。近年来“精准治疗”逐渐受到重视，个体化制定治疗策略，能进一步改善乳腺癌患者的预后，提高患者生活质量。

靶向治疗

随着对乳腺癌发病机制研究的深入和精准医学的不断发展，乳腺癌分子靶向治疗不断取得新的进展，靶向治疗能够高效、选择性地杀伤肿瘤细胞，且不良反应较化疗低。

靶向治疗贯穿了HER2阳性乳腺癌的治疗过程，包括新辅助治疗、术后辅助治疗和晚期解救治疗。目前应用于国内和国际临床的抗HER2药物主要包括：曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、马吉妥昔单抗、伊尼妥单抗等大分子单抗，吡咯替尼、拉帕替尼、图卡替尼等小分子药物，以及恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)、trastuzumab deruxtecan(T-DXd, DS-8201)、维迪西妥单抗等抗体偶联药物(Antibody-Drug Conjugate, ADC)。

吡咯替尼作为中国原研的小分子泛ErbB受体酪氨酸激酶

下转第8版

专家简介

现任硕士研究生导师，中国医学科学院肿瘤医院内科副主任医师。北京协和医学院临床医学八年制博士。曾入选北京市优秀人才青年骨干计划。擅长乳腺癌等实体肿瘤的内科治疗，针对难治性乳腺癌的耐药机制和生物标志物检测开展多项研究，主持及参与多项国家级、省部级科研项目，曾在*Journal of Clinical Oncology*、*Clinical Cancer Research*等杂志以

第一作者或共同第一作者发表多篇学术论文，并参与多部肿瘤内科专业和科普书籍的编写，同时负责和参与多项乳腺癌相关临床研究。曾由医院选派至MD Anderson癌症中心交流学习。中国研究型医院学会乳腺专业委员会青年委员会副主任委员，北京健康促进会乳腺癌防治专家委员会主任委员，北京乳腺癌防治学会青年学术专业委员会副主任委员，北京中西医结合慢病防治促进会乳腺癌整合防治专委会常委兼青委主委，中国医药教育协会肿瘤化疗专委会常务委员，北京乳腺癌防治学会内科专业委员会委员、免疫治疗专业委员会委员，全国卫生产业企业管理协会慢病防治分会理事。兼任JCO中文版《中国医学前沿杂志》《中华乳腺癌杂志(电子版)》《临床与病理杂志》编委、《肿瘤预防与治疗》审稿专家。



李俏 副主任医师

转移性结直肠癌内科治疗进展

南京大学医学院附属鼓楼医院 钱晓萍 章群

转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)预后较差,5年生存率低于20%。近年来,得益于分子生物学的发展及基因测序平台的建立,依据患者特定分子分型的个体化内科治疗模式成为提高mCRC预后的重要手段。而在传统的化疗、靶向治疗基础之上,抗肿瘤免疫治疗的突破性进展也给mCRC治疗的选择注入了“新鲜血液”。

一、一线治疗:化疗联合靶向是基石,免疫治疗为特定分子分型mCRC的第一选择

①化疗药物:化疗药物的组合以联合奥沙利铂的FOLFOX/CAPOX方案或联合伊立替康的FOLFIRI/CAPIRI方案为主。对于部分体力状况较好,以转化治疗为预期的mCRC患者,FOLFOXIRI三药化疗方案(奥沙利铂、伊立替康及氟尿嘧啶)则在提高转化率及手术切除率方面是最优选择。而对于年老体弱mCRC患者,2022ASCO-GI会议的RESPECT研究结果提示奥沙利铂在年龄>75岁的老年患者一线治疗中可以省略。②靶向药物:靶向药物的选择依赖于基因检测的结果:RAS及RAF均为野生型且位于左半结肠或直肠选用西妥昔单抗,否则选用贝伐珠单抗。③免疫治疗药物:推荐MSI-H/dMMR型mCRC姑息治疗组一线使用帕博利珠单抗,2022CSCO指南中帕博利珠单抗为1A级别专家推荐。(图1)

二、二线治疗:传统化疗药物为基础,新型靶向药物及免疫治疗药物成为“后起之秀”

①化疗药物:FOLFOX与FOLFIRI互为二线,一线未使用伊立替康或奥沙利铂,二线FOLFOX及FOLFIRI均可使用。②靶向药物:除既往未使用西

妥昔单抗的RAS/BRAF均为野生型的左半结肠癌可选用西妥昔单抗外,其余选择贝伐珠单抗。双靶(康奈非尼+西妥昔单抗)及三靶(康奈非尼+西妥昔单抗+比美替尼)治疗为BRAF V600E突变的mCRC的二线治疗。③免疫治疗药物:一线未使用免疫检查点抑制剂治疗的MSI-H/dMMR型mCRC患者,2022CSCO指南II级专家推荐姑息治疗组二线使用免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1抑制剂)。(图2)

三、三线治疗:靶向联合免疫“突出重围”,提高

mCRC后线治疗疗效

①化疗药物:CSCO指南I A级别推荐为伊立替康、TAS102。②靶向药物:CSCO指南I A级别推荐为瑞戈非尼、呋喹替尼。HER2扩增且RAS野生的mCRC,三线及三线治疗后可使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗或曲妥珠单抗联合拉帕替尼进行治疗。③免疫治疗药物:既往未使用免疫检查点抑制剂治疗的MSI-H/dMMR型mCRC患者,2022CSCO指南II级专家推荐姑息治疗组三线使用免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1抑制剂)。(图3)



图1 转移性结直肠癌的一线治疗



图2 转移性结直肠癌的二线治疗

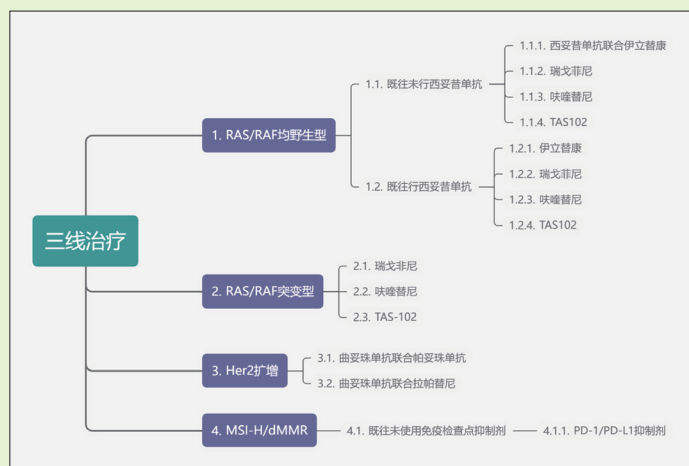


图3 转移性结直肠癌的三线治疗

专家介绍



钱晓萍 教授

主任医师,教授。现任南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤科行政副主任,南京大学/南京医科大学/南京中医药大学博士研究生导师。南京市中青年行业技术学科带头人,江苏省“六大人才高峰”人才,中国医师协会结直肠专委会并发症管理委员会副主任委员,中国生物医学工程学会肿瘤靶向技术分会副主任委员,中国医师协会中西医结合医师分会常委,中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会委员,中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会委员,江苏省医学会中西医结合学会肿瘤分会副主任委员,江苏省转化医学癌症联盟副主任委员,江苏省医院协会肿瘤医院分会常委,中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会MDT委员会委员。

四、未来与展望

笔者认为在一二线治疗中,未来化疗联合靶向的治疗模式仍是mCRC的治疗核心模式,而在三线或三线后,靶向联合免疫或双免疫治疗的去化疗模式可能成为主导。在2022年ASCO-GI会议中,双免和靶向联合免疫的治疗模式摸索仍处于临床试验研究中,结果值得我们期待。

(1)靶向治疗:DESTINY-CRC01研究显示DS-8201治疗HER2阳性mCRC有效率达45%,中位OS为15.5月,在既往适用过HER2药物的患者中依然有43.8%的有效率,为mCRC靶向治疗再添“利器”。

(2)双免组合:GERCOR NIPICOL II期临床试验结果表明抗PD-1及抗CTLA4双免治疗在MSI-H/dMMR型mCRC中实现了长期的抗肿瘤效应。RELATIVITY临床证实PD-1

单抗联合LAG3单抗双免方案治疗MSS肠癌相比单纯PD1, PFS分别为10.12个月 vs 4.63个月。

(3)靶免组合: BRAF抑制剂(康奈非尼)联合EGFR单抗(西妥昔单抗)及PD-1单抗(纳武单抗)大大提高难治性MSS型BRAF V600E突变的mCRC患者的疾病控制率。2022年ASCO-GI会议中,研究者公布的临床试验数据表明瑞戈非尼联合帕博利珠单抗使MSS型mCRC患者中位总生存期达10.9个月。

在mCRC后线的治疗方案选择上,笔者认为放疗增加局部控制同时促进抗原释放,抗血管生成靶向药物促进血管正常化,有利于T细胞的浸润,而免疫检查点抑制剂解除T细胞刹车,“放靶免”三管齐下更能发挥协同抗肿瘤作用。笔者所在团队近年来也致力于放疗联合靶向及免疫治疗模式的摸索,希望能为mCRC患者的后线治疗提供新的依据。

上接第5版

列中的数据,结果显示,中位PFS达到6.2个月,中位OS达到了13.3个月,ORR为36%,结果令人鼓舞。这种联合治疗模式相比于免疫单药治疗,提高了免疫治疗的有效率,同时也扩大了免疫治疗的人群。为进一步改善免疫治疗效果,免疫治疗和其他抗新靶点药物联合也是具有突破意义的治疗模式。例如PD-1抑制剂联合LAG-3抑制剂、PD-1抑制剂联合TROP-2抗体等,相关研究正在进行中。

三、广泛期 SCLC 的免疫治疗

CASPIAN研究奠定了免疫检查点抑制剂联合化疗在广泛期SCLC一线治疗中的标准治疗地位,结束了SCLC患者近30年治疗选择无突破的困境。近期,CASPIAN研究更新了其随访3年后的数据。这是一项开放标签、III期、多中心临床研究,纳入初治广泛期小细胞肺癌患者,患者按照1:1:1的比例,随机分为单免疫、双免疫

以及单纯化疗组。本研究的主要终点为单免疫和化疗的OS以及双免疫和化疗的OS。OS的中位随访时间为39.4个月,两组中位OS分别为12.9个月和10.5个月,36个月OS率分别为17.6%和5.8%,表明了durvalumab联合化疗相较于单纯化疗的获益仍然持续。在标准化疗基础上进一步联合durvalumab,可以将广泛期小细胞肺癌患者3年生存率提高3倍左右,进一步证实联合durvalumab可成为这部分患者的

标准治疗选择之一。

IMpower-133研究是个证实标准化疗的基础上联合针对PD-L1的免疫治疗可以改善患者预后的研究。首次数据分析时,全组中位随访时间13.9个月,免疫治疗组和单纯化疗组分别有51.7%和66.3%的患者出现死亡事件,两组中位OS分别为12.3个月和10.3个月,HR=0.70, P=0.007, 1年OS率分别为51.7%和38.2%,两组分别有85.1%和93.6%的患者出现进

展,中位PFS分别为5.2个月和4.3个月,HR=0.77, P=0.02。2020年11月,该研究于JCO杂志公布了其更新后的OS及基于标志物的分析结果。数据更新时,全组中位随访时间为22.9个月,共出现302例死亡事件,OS数据与首次报道相仿,两组中位OS分别为12.3个月和10.3个月,HR=0.76, P=0.015, 18个月OS率分别为34%和21.0%。

KEYNOTE-604研究纳入453

下转第8版

短程放疗后经肛内镜显微手术或成为早期直肠癌治疗的新选择

【据《The Lancet Gastroenterology & Hepatology》2021年2月报道】题：根治性手术与短期放疗后经肛内镜显微手术保留器官治疗早期直肠癌（TREC）：一项随机、开放标签的可行性研究（英国伯明翰大学 作者Simon P Bach等）

全直肠系膜切除（TME）是用于治疗局部直肠癌的标准治疗方法。但是TME术后会出现长时间的排便功能、排尿功能和性功能障碍，并且存在围术期死亡和短期复发的风险。对于早期直肠癌而言，经肛手术切除虽可以保留直肠功能，但部分患者仍存在较高的复发风险。而在经肛门局部切除前先行新辅助放、化疗可以达到与行TME手术相同的预后，但也存在副作用较多的问题。TREC是一项前瞻性的多中心

随机对照研究，通过与根治性手术相比，探讨短期放疗后经肛内镜显微手术保留器官治疗早期直肠癌的安全性和有效性。

TREC共有英国21家三级转诊中心参与研究，纳入了年龄 ≥ 18 岁、T2或更早分期、肿瘤最大径 < 30 mm、且没有淋巴结转移及远处转移的直肠癌患者。该研究共有55例患者被随机分到器官保留组（短期放疗后经肛内镜显微手术，27例）和根治性手术组（28例）。两组首次治疗后均无患者死亡，但1例被随机分配到器官保留组的患者在转行TME手术后出现吻合口漏，并在6个月内发生死亡。27例被随机分到器官保留组的患者中，有8例（30%）转行TME手术。结果显示，根治性手术组发生严重不良

事件的比例高于器官保留组（11/28 vs 4/27, $P=0.04$ ）。器官保留组中有8例（30%）对放疗达到了完全应答。在术后36个月随访结果显示，器官保留组中患者的肠道毒性反应、生活质量和功能评分较根治性手术组均有提高。除此之外，器官保留组和根治性手术组间的总生存率（ $HR=1.95$, 95%CI 0.47~8.16, $P=0.35$ ）和无病生存率（ $HR=2.32$, 95%CI 0.77~6.95, $P=0.12$ ）均差异无统计学意义。在非随机登记共纳入了68例患者（器官保留组61例、根治性手术组7例）。随机登记的器官保留组和根治性手术组中分别有10例（16%）和1例（14%）发生了严重不良事件。同时，两组间的总生存率（ $P=0.24$ ）和无病生存率（ $P=0.12$ ）之间差别均不具有显著

性。总体来说，随机分组患者中有70%（19/27）、非随机登记患者中有92%（56/61）实现了器官保留。

综合以上数据，短期放疗后经肛内镜显微手术可以最大程度地做到器官功能保留，并且术后并发症发生率较低，生活质量也可得到明显提高。该研究支持因近期风险不适合行TME手术的患者先行短期放疗后再行经肛显微切除，并支持适合TME手术的患者进一步评估短期放疗的疗效以实现器官保留。期待正在进行的更大规模的STAR-TREC随机对照研究会给我们提供更准确的不同器官保留治疗方案后的肿瘤学结局。

（中国医学科学院肿瘤医院结直肠外科 张筱倩 编译）

◀上接第6版

酶抑制剂，在2020年ASCO会议上公布的Ⅲ期PHOEBE研究数据表明，相较于拉帕替尼联合卡培他滨，吡咯替尼联合卡培他滨组可显著延长患者的生存期，临床获益趋势明显，其在中国被批准作为HER2阳性转移性乳腺癌患者二线治疗的可选方案。

作为全球首个在HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗中与T-DM1进行头对头比较并取得具有显著临床意义阳性结果的全局多中心Ⅲ期临床研究，DESTINY-Breast03中T-DXd组相较于T-DM1组的中位PFS具有显著临床意义的改善，降低疾病复发或死亡风险达72%；亚组分析方面T-DXd组均具有一致性的PFS显著获益。基于DESTINY-Breast03前所未有的疗效，T-DXd作为新一代ADC药物，大幅革新了HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗现状。T-DXd将成为新的二线标准治疗，使晚期HER2阳性乳腺癌患者取得更好的疾病控制和预后。

多腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP ribose polymerase, PARP）抑制剂的问世为BRCA突变的HER2阴性患者带来新的治疗选择。Olympia研究证实了口服PARP抑制剂奥拉帕利单药治疗胚系BRCA突变HER2阴性晚期乳腺癌患者的生存获益，表明了奥拉帕利是一种可选择的辅助治疗强化策略。2021年ASCO年会中公布了首个针对中国乳腺癌患者PARP抑制剂的临床研究，证实了帕米帕利在携有胚系BRCA基因突变的局部晚期或转移性HER2阴性乳腺癌中的治疗疗效和安全性。

近期，ASCENTⅢ期研究发现靶向Trop-2的第三代ADC药物sacituzumab govitecan（SG）相较于单独化疗可显著延长转移性TNBC患者的PFS、OS，还可维持或改善其生活质量。

内分泌治疗

乳腺癌患者中约80%为HR阳性，内分泌治疗已成为激素敏感性乳腺癌患者的主要且有效的治疗方式，在HR阳性、HER2阴性的早期乳腺癌患者中，接受新辅助化疗较难达到pCR，因此，越来越多

的临床研究开始探索新辅助内分泌治疗在此类患者中的疗效。giredestrant是新型口服选择性雌激素受体（estrogen receptor, ER）下调剂，研究证实giredestrant用于ER阳性/HER2阴性早期乳腺癌新辅助内分泌治疗的疗效，有关giredestrant在乳腺癌辅助内分泌治疗以及晚期乳腺癌治疗中的研究也正在进行中，为ER阳性乳腺癌患者带来了新的治疗选择。

在晚期乳腺癌患者中，内分泌治疗耐药依然是临床研究关注的焦点，其与细胞周期蛋白依赖性激酶4/6（cyclin-dependent kinase 4 and 6, CDK4/6）、磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B, Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路等多种作用机制相关，对于相关靶向药物的研究也取得了重大进展。CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗已经成为HR阳性、HER2阴性晚期乳腺癌的标准治疗策略。目前已经开展的PALOMA-2、MONALEESA-2、MONARCH-3和MONALEESA-7等研究均证实与单纯芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor, AI）治疗相比，CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗可显著降低疾病进展风险。多项研究也证实了mTOR抑制剂依维莫司联合内分泌治疗较单纯内分泌治疗能取得更多的PFS获益。

化学治疗

化疗目前是乳腺癌全身治疗的主要手段，但仍存在不良反应严重、容易发生耐药等亟待解决的问题，因此需要更加优效低毒的新药和更加优化的给药方案。艾立布林是一种新型的微管蛋白抑制剂，与卡培他滨、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等其他化疗及靶向药物联用能为晚期乳腺癌患者带来获益。同时，艾立布林也具有较好的安全性。

优替德隆（utidelone, UTD1）是一种基因工程埃博霉素类似物，是一类新型的非紫杉类抗微管蛋白聚合类抗肿瘤药物。在一项临床研究中，优替德隆+卡培他滨组患者疗效评估均优于卡培他滨单药治疗组，为晚期乳腺癌患者提供了更有效的治疗选择。

cabazitaxel也是一种新型抗微管类药物，在cabazitaxel 3周方案对比紫杉醇周疗治疗HER2阴性转移性乳腺癌的Ⅱ期研究中，cabazitaxel一线治疗虽未显著改善疗效，但是周围神经病变发生风险更低，耐受性较好。cabazitaxel能否替代紫杉醇成为HER2阴性转移性乳腺癌一线治疗选择仍需更多的临床数据来支持。

免疫治疗

乳腺癌属于“冷”免疫肿瘤，其免疫治疗的效果较淋巴瘤、肺癌、皮肤癌差，目前乳腺癌免疫治疗主要集中在三阴性乳腺癌。在早期三阴性乳腺癌中，化疗联合帕博利珠单抗新辅助方案可较单纯化疗提升临床获益，并且在之后的辅助治疗阶段继续使用帕博利珠单抗可提高无事件生存率，而TNBC患者在紫杉烷类药物序贯环类药物治疗新辅助化疗的方案基础上联用度伐利尤单抗也可以显著提升疗效。

在晚期三阴性乳腺癌中，一线化疗联合帕博利珠单抗也显著改善PD-L1 CPS ≥ 10 患者的无进展生存。阿替利珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇作为PD-L1阳性转移TNBC患者一线治疗的有效性得到证实，但在随后的实验中，阿替利珠单抗+紫杉醇却没有达到理想的效果，目前考虑原因可能与紫杉醇削弱核心抗肿瘤免疫细胞的机制有关。

不过，虽然目前免疫治疗为TNBC患者带来曙光，但关于新辅助化疗联合免疫治疗的获益人群、用药方案和顺序及是否需要辅助治疗中继续使用免疫治疗等问题仍需进一步探索。

在提倡精准医学的时代，乳腺癌的治疗正向着精准、美观、个性化的方向发展。乳腺外科医生的宗旨不仅仅是局部控制肿瘤，更重要的是使患者在达到治疗效果的同时进一步提升生活质量。同时，乳腺癌在临床研究和转化研究领域都取得了多项突破性进展，新型药物在不断开发，越来越多的临床试验在陆续开展，期待有更多的阳性结果为乳腺癌患者带来获益，以精准医学为基础，指导后续治疗，为乳腺癌患者带来疗效及生活质量的双重改善！

◀上接第7版

例患者，帕博利珠单抗联合化疗组和单纯化疗组分别入组228例和225例患者。最终分析时，两组分别有82.5%和92.4%的患者出现疾病进展，联合化疗组和单纯化疗组的PFS分别为4.5个月和4.3个月， $HR=0.75$ ，差异有统计学意义（ $P=0.002$ ），两组的OS分别为10.8个月和9.7个月，差异无统计学意义（ $P=0.016$ ）。因未能满足OS这一研究终点，帕博利珠单抗并未被批准应用于SCLC的一线治疗。

四、展望

在对预测PD-1/PD-L1抑制剂疗效的生物标志物的探索中，PD-L1是目前NCCN指南推荐等级最高的肺癌免疫治疗生物标志物。但不同检测PD-L1表达的抗体、不同的检测平台以及不同的阳性临界值，难以形成一个一致的标准衡量PD-L1的表达；PD-L1的表达存在个体异质性、瘤内异质性和时间异质性。因此单用PD-L1表达水平作为标志物可能不足以精确筛选免疫治疗的最佳获益人群。除PD-L1表达外，TMB逐步成为预测免疫检查点治疗疗效的潜在标志物。作为一种更广谱的免疫治疗，已从临床研究热点正走向临床应用。但同样由于肿瘤的异质性、检测平台、Cut-off值设定等一系列问题，使得TMB在NSCLC免疫治疗中的预测价值及临床应用需进一步优化。多数免疫治疗研究均排除了携带驱动基因突变的患者，但这一部分患者在我国并不罕见。对于基因阳性的患者，免疫治疗的疗效和治疗模式仍需探索。

免疫治疗可谓是改变了肺癌患者的治疗现状，随着免疫抑制剂在临床的广泛应用，极大地改善了患者的生存，让患者看到了长期生存的曙光。但还存在许多尚未解决的问题。目前仍需不断探索如何利用多种生物标志物精确筛选免疫获益人群、优化免疫治疗策略、应对免疫耐药，以普及更多的肺癌患者。