



## 黄陈

2001年7月毕业于蚌埠医学院。上海市第一人民医院医务处副处长、副主任医师、副教授、硕士生导师，上海交通大学医学院外科学博士，美国MD安德森癌症中心肿瘤学博士后。

从事普外科临床工作十余年，擅长胃癌、结直肠癌等消化道肿瘤的诊治与微创外科治疗，熟练开展本专业所有三、四级手术，先后入选胡润平安中国好医生榜上海十佳胃肠外科医师、上海市启明星计划、上海市浦江人才计划、上海市卫生系统新优青人才计划、上海市人才发展资金计划等。

主要从事消化道肿瘤分子机制及转化研究，近年来主持、参与18项国家级、省部级课题研究（第一负责人主持国家自然科学基金3项，上海市科委、卫计委课题5项）；在Cancer Research、Clinical Cancer Research、Biochim Biophys Acta等国际知名SCI期刊发表第一作者和通信作者论文30余篇，累计影响因子100余分，累积他引次数超过500次。

[文章编号] 1000-2200(2018)10-1293-06

· 述 评 ·

# 结直肠癌诊治新进展

黄 陈,戎泽印

[关键词] 结直肠肿瘤;诊断;治疗

[中图分类号] R 735.35

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.10.007

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)又称为大肠癌,是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一。近年来,随着工业化进程的加快、生活环境的改变、膳食结构的变化、人口老龄化加剧,我国CRC的发病率和死亡率逐年增高,并且大部分病人发现时已属于中晚期,因此现阶段CRC已经成为影响国民健康的主要恶性肿瘤之一。随着基础研究的深入探讨、临床科研的广泛开展、诊断技术的不断突破、手术技术的不断提高,以及化疗、靶向、免疫治疗的日益进步,CRC的诊治逐渐开始向规范化、个体化和精准化发展。

## 1 CRC 概述

CRC指发生于结肠及直肠的恶性肿瘤,CRC的发病率逐年增高,严重威胁着人类健康。2018年全美最新癌症统计数据<sup>[1]</sup>显示:男性和女性的CRC发病数分别占男、女各类癌症发病总数的9%和7%,在男、女各类肿瘤发病率中均居于第3位。2015中

国癌症统计数据<sup>[2]</sup>显示:我国结直肠癌发病率、病死率在全部恶性肿瘤中均位居第5位,其中新发病例37.6万,死亡病例19.1万,其中,城市地区远高于农村,且结肠癌的发病率上升显著,多数病人发现时已属于中晚期。目前,CRC的治疗仍以外科手术治疗为主<sup>[3]</sup>,辅以化学药物治疗、放射治疗、靶向药物治疗等,术后总的5年生存率在50%左右<sup>[4]</sup>。

## 2 CRC 的病因

目前CRC的真正病因尚未明确,但是对其发病的危险因素已有较深入的研究,认为CRC是由环境、饮食以及生活方式与遗传因素协同作用的结果<sup>[5]</sup>。认识CRC发病的危险因素有利于指导人群采取措施,从而更有效地预防CRC。首先,CRC发病可能与溃疡性结肠炎、结直肠息肉、克罗恩病、血吸虫肠病等疾病相关;其次,家族性息肉病和遗传性非息肉性CRC,作为CRC已知的遗传方式,极大增加了CRC风险,有此遗传背景的CRC病例累计占6%<sup>[6]</sup>。此外,欧洲学者发现胆囊切除术后CRC发生的危险性较未切除者明显升高<sup>[7]</sup>;同时也有研究发现胆囊切除10年以上病人比未切除胆囊病人的大肠腺瘤及其癌变的比例明显增加<sup>[8-9]</sup>。

[收稿日期] 2018-06-11

[作者单位] 上海交通大学附属第一人民医院 胃肠外科,上海 201620

[作者简介] 黄 陈(1978-),男,博士,硕士研究生导师,副主任医师,副教授。

烟草中释放的环芳烃、杂环胺、芳香胺和亚硝胺等一系列对人体有致癌作用的化学成分,这可增加罹患 CRC 的风险<sup>[7]</sup>。吸烟所起的作用还与每日吸烟的量及起始吸烟的年龄有关,每日吸烟越多、吸烟年龄越早,罹患 CRC 可能性越大<sup>[10]</sup>。饮酒是否会增加 CRC 发生的风险,目前还存在争议,但是有流行病学研究支持酒精摄入增加 CRC 风险<sup>[11]</sup>。伴随生活方式的改变、肥胖人群的增多,代谢综合征变得越来越普遍,糖尿病、冠心病等慢性病发病率逐年升高,而 CRC 同以上疾病有很多共同的危险因素<sup>[12]</sup>。有假说认为肥胖、糖尿病通过炎症、氧化应激及胰岛素抵抗等途径发挥其致癌作用<sup>[13]</sup>。

表 1 左、右半结肠癌差异对比

|           | 左半结肠癌                                 | 右半结肠癌  |
|-----------|---------------------------------------|--|
| 起源        | 起源于胚胎后原肠,接受肠系膜下动脉血供                   | 起源于胚胎中原肠,接受肠系膜上动脉血供                          |
| 肿瘤大小      | 相对较小                                  | 相对较大   |
| 生长方式      | 浸润性环周生长                               | 外生性隆起生长                                      |
| 腹部包块的有无   | 易触及腹部包块                               | 不易触及腹部包块                                     |
| 病理类型      | 印戒细胞癌、黏液腺癌、未分化癌低、腺癌低                  | 印戒细胞癌、黏液腺癌、未分化癌高 腺癌高                         |
| 分期        | 分期较早                                  | 分期较晚   |
| 转移能力      | 仅肝或肺转移更多见,转移能力弱                       | 转移至其他部位更多见,转移能力更强                            |
| 发病机制      | 抑癌基因的失活(TP53)、KRAS 基因突变<br>信号传导通路突变率低 | 癌基因的激活、CpG 岛甲基化、BRAF 突变<br>MSI 阳性、信号传导通路突变率高 |
| 靶向治疗及其敏感性 | 对 EGFR 单抗(西妥昔单抗)敏感                    | 对 VEGF 单抗(贝伐珠单抗)敏感                           |
| 预后        | 预后相对较好                                | 预后相对较差                                       |

## 4 CRC 诊治进展

4.1 CRC 诊断进展 2017 年中国临床肿瘤协会(CSCO)对 CRC 的诊断和治疗进行了更新,首先对无症状人群的 CRC 筛查,一般人群出现粪便隐血检查(fecal occult blood test, FOBT)阳性者应进行肠镜检查,后续应每年至少一次的肠镜复查。对于高危人群有 CRC 家族史、结直肠腺瘤病史以及炎症性肠病的高危人群应每年参加筛查,定期肠镜检查,间隔不应大于 5 年。目前美国 FDA 批准的 CRC 筛查方法有肠镜、粪便 DNA 检测、FOBT、血液 Septing9 甲基化检测和血液癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)指标<sup>[17]</sup>。FOBT 对癌前病变的特异性和敏感性很低;血液 Septing9 甲基化检测在国内的研究数据不足;CEA 特异性强,但假阴性率较高,容易漏诊;粪便 DNA 检测可以有效的检测出腺瘤和早期肠癌,因而无创无痛,简便快捷,但在国内仍需扩大样本进行临床验证。肠镜毫无疑问是诊断 CRC 最

## 3 CRC 之左、右半结肠癌的差异

1990 年 BUFILL 等<sup>[14]</sup>基于结肠的胚胎起源不同就提出左、右半结肠癌差异,根据左、右半结肠癌的流行病学、病理学、细胞遗传学及分子特征差异,提出左、右半结肠癌可能通过不同的发病机制产生,而不同的发病机制可能是导致左、右半结肠癌病理学特点、生物学特征和临床预后差异的基础。随着精准治疗时代的到来,目前大量研究将左、右半结肠癌视为两种不同的疾病<sup>[15-16]</sup>(见表 1)。

为直观的方式,可是其侵入性强,操作繁琐,病人依从性差。2018 年美国临床肿瘤学会-胃肠道肿瘤研讨会上提出了外周血循环肿瘤细胞有助于筛查早期结肠癌,此项检查方法方便简易,大众接受度高,有很大的前景成为未来的检测手段<sup>[18]</sup>。

CRC 的定性诊断,常规的采用全结肠镜检查加活组织检查,对于直肠癌一定要进行肛门指诊。对于肠镜确诊的结肠癌的分期诊断常规采用胸腹部以及盆腔增强 CT 检查同时结合 CEA 以及 CA199 生化指标检查;对于肠镜确诊的直肠癌的分期诊断采用盆腔高分辨率 MRI 以及经直肠的超声检查;结肠癌或者直肠癌超声或者 CT 提示有肝转移时,应常规进行肝脏平扫及增强 MRI 检查。一般不推荐 PET/CT 作为 CRC 诊断的常规检查手段,只有在拟进行转移瘤切除以及治疗决策重大改变时, PET/CT 可以用于发现可能存在的更多转移灶,从而避免了过度手术<sup>[19]</sup>。

4.2 CRC 手术治疗进展 关于 CRC 的手术治疗,

随着手术设备和操作技术的发展, CRC 外科治疗较以前有了巨大改变。腹腔镜技术已经代替了大部分开腹手术, 并成为 CRC 外科治疗的常规和标准手段。最近 CRC 微创手术技术不断推陈出新, 具体如下:

4.2.1 经自然腔道取标本手术(natural orifice specimen extraction surgery, NOSES) 经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES) 是指不经体表切口, 利用内镜通过人体自然孔道, 如胃、阴道、膀胱、等进入体腔进行手术。NOTES 是一门跨学科的新兴微创外科技术, 颠覆了人们的传统观念, 让微创手术走向“无切口”的时代。NOSES 手术是指使用腹腔镜器械或软质内镜等设备完成腹腔内手术操作, 经自然腔道(直肠或阴道)取出标本的腹壁无辅助切口手术。该技术通过使用常规微创手术器械, 结合独特的标本取出途径, 既保证了病灶的根治性切除, 同时也达到了最佳的微创效果。NOSES 手术巧妙地结合了 NOTES 手术的“无疤”理念和腹腔镜手术良好的操作优势; 且 NOSES 不依赖于昂贵的内镜器械, 外科医生能充分利用已有的腹腔镜器械及成熟的技术将标本经自然腔道取出。因此, NOSES 手术, 在众多的微创外科中异军突起, 逐渐引起国内外学者的广泛关注和热议<sup>[20]</sup>。为了规范化地开展国内结直肠癌 NOSES 手术的多中心临床研究, 中国 NOSES 联盟于 2017 年 6 月在北京正式成立。这些组织的成立对中国 NOTES 技术的提高和发展具有重大意义, 也为中国 NOSES 技术占领世界微创高地打下坚实基础。

4.2.2 经肛门全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, TaTME) 直肠癌作为 CRC 中发病率较高的病种, 其手术在功能保护和根治性切除两者之间存在相互矛盾和制约的问题, 长期以来低位直肠癌手术始终是结直肠外科手术治疗的难点。近年来, 随着微创技术的革新和腹腔镜设备的发展, 腹腔镜全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME) 及经肛内镜显微外科手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)、经肛微创外科手术(transanal minimally invasive surgery, TAMIS) 等精细化手术技术的发展, 在保证肿瘤根治性切除基础上, 又最大限度保护神经功能和保留器官, 改善了病人术后的生活质量。

TaTME 是利用 TEM 或 TAMIS 平台, 采用由下而上逆行操作, 并遵循 TME 原则而实施的经肛腹腔镜直肠切除手术。根据是否有腹腔镜的辅助, TaTME

可分为完全 TaTME (pure-NOTES TaTME) 和腹腔镜辅助 TaTME (laparoscopic-assisted TaTME)。完全 TaTME 手术可行, 但是技术难度相对较大, 学习曲线较长; 腹腔镜辅助 TaTME 手术可发挥经腹和经肛各自优势, 学习曲线相对短, 更易推广。TaTME 不仅能获得满意的操作角度, 能清晰显露终末神经丛, 减少对盆腔神经的损伤, 降低了游离远端直肠的难度, 同时保证了肿瘤充足的远端切缘, 此外该术式无需腹部切口, 符合 NOTES 外科手术理念<sup>[21-22]</sup>。

尽管国际上已有学者开始了针对 TaTME 手术的多中心病例研究, 但国内由于开展的中心较少, TaTME 手术的开展仍然面临着诸多问题, 如 TaTME 手术适应证的选择、TaTME 手术初学者的培训、不同中心的 TaTME 手术技术和标本质量参差不齐等。为了使 TaTME 这种术式更好地应用于临床实践并发展, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组及腹腔镜与内镜外科学组制定了《直肠癌经肛全直肠系膜切除专家共识及手术操作指南(2017 版)》<sup>[23]</sup>。

4.2.3 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)/内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD) EMR 是指是对扁平隆起性病变(早期胃肠癌、扁平腺瘤)和广基无蒂息肉经内镜下措施(注射和吸引)使病变与其固有层分离, 成为假蒂息肉, 然后圈套或电切的技术。利用高频电切技术, 将病变所在黏膜剥离而达到治疗目的或作大块组织活检而协助诊断目的的内镜下操作技术。EMR 术缺点在于受内镜下可切除组织大小的限制(<2 cm), 如 >2 cm, 需选择分块切除, 切除组织边缘处理不完整, 术后病理不准确。

ESD 是指是在 EMR 基础上发展而来, 主要针对早期消化道癌和癌前病变, 切除深度可包含黏膜全层, 黏膜肌层及大部分黏膜下层。方法是在内镜黏膜下注射基础上再利用几种特殊高频电刀将病变所在黏膜剥离而达到治疗目的的内镜下操作技术。内镜下微创手术因其对病人造成的创伤小、疗效佳、安全性高和费用低等特点而成为治疗早期结直肠癌、结直肠腺瘤以及部分 T1 期非转移性的结直肠腺瘤的常用手术方案。ESD 相比于 EMR, 扩大了内镜下切除的适应证, 不仅创伤小, 还可以一次多部位, 或多次治疗, 达到根治消化道肿瘤的效果, 成为治疗肠道早期癌及癌前期病变的有效手段, 但 ESD 也有可能切除组织边缘处理不完整, 需要追加外科手术。尽管 EMR/ESD 在结直肠癌前病变与早期癌病人中得到广泛应用<sup>[24]</sup>, 但是对于复杂或者风险较大的

ESD 手术,可以联合腹腔镜从结直肠的浆膜面进行手术,内镜下定位与腹腔镜治疗二者相互补结合,这也是黏膜外科与浆膜外科手术的一次融合与碰撞。

4.2.4 达芬奇机器人手术 2000 年达芬奇手术机器人问世,为微创外科的发展增添了新的活力<sup>[25]</sup>,从此机器人手术技术慢慢揭开了神秘面纱。达芬奇机器人是医疗辅助机器人,主要由医师部分(操作台)、病人部分(机械臂)和影像部分这三部分组成,通过光缆将三者链接起来形成一个整体。达芬奇机器人手术应用于结直肠癌的治疗中,并非完全依靠机器完成,而是通过高度精密的人机配合,准确、高效地完成手术操作,医生的技术水平决定了达芬奇机器人手术效果。

4.3 CRC 化学治疗进展 结直肠癌的新辅助放化疗在于提高手术的切除率。直肠癌的新辅助放化疗仅适用于距肛门 < 12 cm 的直肠癌,直肠癌术前治疗推荐以氟尿嘧啶类药物为基础的新辅助放化疗, T4 或局部晚期不可切除的直肠癌病人,必须行新辅助放化疗。治疗后必须重新评价,多学科讨论是否可行手术,新辅助放化疗中,化疗方案推荐首选卡培他滨单药或持续灌注 5-Fu 或者 5-Fu/LV,在长程放疗期间同步进行化疗。

结直肠癌辅助化疗应根据病人肿瘤的原发部位、病理分期、分子指标及术后恢复状况来决定,推荐术后 4 周左右开始辅助化疗(体质差者适当延长),化疗时限 3~6 个月。在治疗期间应该根据病人体力情况、药物毒性、TNM 分期和病人意愿,酌情调整药物剂量和(或)化疗周期。对于 I 期(T1-2N0M0)病人,不推荐辅助治疗。II 期结肠癌病人,应当确认有无以下高危因素:组织学分化差(III 或 IV 级)、T4、血管淋巴管浸润、术前肠梗阻/肠穿孔、标本检出淋巴结不足(少于 12 枚)、神经侵犯、切缘阳性或无法判定。II 期结肠癌,无高危因素者,建议随访观察,或者单药氟尿嘧啶类药物化疗;有高危因素者,建议辅助化疗,化疗方案推荐选用 5-Fu/LV、卡培他滨、CapeOx 或 5-Fu/LV/奥沙利铂方案。如肿瘤组织检查为错配修复缺陷(mismatch repair defect, dMMR)或微卫星不稳定(MSI-H),不推荐氟尿嘧啶类药物的单药辅助化疗。III 期结直肠癌的辅助化疗方案推荐选用 CapeOx, FOLFOX 方案或单药卡培他滨, 5-Fu/LV 方案。目前,治疗晚期或转移性结直肠癌使用的化疗药物:5-Fu/LV、伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨。

4.4 CRC 靶向药物治疗进展 CRC 靶向药物包括

西妥昔单抗(推荐用于 K-ras、N-ras、BRAF 基因野生型病人)、贝伐珠单抗和瑞格非尼,在治疗前推荐检测肿瘤 K-ras、N-ras、BRAF 基因状态。对于能耐化疗的转移性结直肠癌病人的一、二线治疗,推荐以下化疗+靶向方案:FOLFOX/FOLFIRI ± 西妥昔单抗(推荐用于 K-ras、N-ras、BRAF 基因野生型病人), CapeOx/FOLFOX/FOLFIRI ± 贝伐珠单抗。对于 K-ras、N-ras、BRAF 基因野生型病人,一线治疗中右半结肠癌 VEGF 单抗(贝伐珠单抗)的疗效优于 EGFR 单抗(西妥昔单抗),而在左半结肠癌中 EGFR 单抗疗效优于 VEGF 单抗。对于不能耐受联合化疗的病人,推荐方案 5-Fu/LV 或卡培他滨单药联合靶向药物,不适合 5-Fu/LV 的晚期结直肠癌病人可考虑雷替曲塞治疗。对于 BRAF V600E 突变病人,如果一般状况较好,可考虑 FOLFOXIRI + 贝伐珠单抗的一线治疗。结直肠癌局部复发者,推荐进行多学科评估,判定能否有机会再次切除或者放化疗。如仅适于化疗,则采用上述晚期病人药物治疗原则。

4.5 CRC 免疫治疗进展 近年来,免疫治疗是继放化疗及靶向治疗之后,结直肠癌治疗领域的新方向,免疫治疗主要包括单克隆抗体、免疫检查点抑制剂、细胞因子、疫苗等,程序性细胞死亡蛋白 1(programmed death-1, PD-1)以及程序性细胞死亡蛋白配体 1(PD-1 ligand, PD-L1)免疫检查点抑制剂是目前临床研究的热点。PD-1/PD-L1 信号通路作为 T 细胞免疫反应的协同刺激信号通路在肿瘤的免疫治疗中起着至关重要的作用。PD-1/PD-L1 信号通路被激活后,可参与肿瘤的免疫逃逸,与肿瘤的发生、发展密切相关。体内外实验<sup>[26]</sup>证实,阻断该通路可增强机体内源性抗肿瘤免疫效应。

PD-1 以及 PD-L1 免疫检查点抑制剂对晚期结直肠癌的治疗效果不断得到各项临床实验的证实,其中抗 PD-1 全人源化单抗 Pembrolizumab(派姆单抗) Nivolumab(纳武单抗)已成为 NCCN 指南推荐对于错配修复基因缺失/高频微卫星不稳定的晚期结直肠癌病人标准治疗失败后的二线或者三线治疗。最近,PD-L1 单抗 Tecentriq(阿特殊单抗)在 CRC 的治疗中也有得到应用<sup>[27]</sup>。但是 PD-1 抗体对大部分晚期肿瘤的有效率只有 20%,部分病人单药治疗效果并不理想,因此,如何通过有效地检测生物标记物,筛选出最合适的人群,是近来免疫治疗研究的重要任务。从目前的临床试验结果来看,PD-1/PD-L1 抑制剂还有很大的发展空间,免疫治疗方兴未艾,如

何最大化利用 PD-1/PD-L1 抑制剂抑制 PD-1 /PD-L1 信号通路将成为未来结直肠癌免疫治疗的研究热点。

#### 4.6 MDT 模式和人工智能在 CRC 诊治中应用

我国的 CRC 治疗尤其是中晚期 CRC 治疗中存在着不规范性,病人需要多次就诊于不同科室,而不同专科治疗意见也常常存在不一致的情况,导致病人无从选择,不但加重病人经济精神负担,还可能延误最佳治疗时机,影响病人预后。随着结直肠癌个体化诊治研究的不断深入,多学科专家组(multidisciplinary team,MDT)治疗模式应运而生,英国卫生部将 MDT 定义为:能够独立为某一特定病人提供诊治意见的不同专业专家在特定时间(可在同一地点、或通过电视或电话会议形式)共同讨论制定该病人治疗方案<sup>[28]</sup>。

现阶段人工智能也逐渐应用于 CRC 的治疗方案的决策中,沃森医生(Watson for Oncology)<sup>[29]</sup>是一款 IBM 公司打造的医疗认知计算系统,目前已用于结直肠癌、乳腺癌、胃癌等 8 种肿瘤的治疗决策中。医生只需输入病人的一般情况、基础疾病、手术、病理学、治疗过程、复发转移等信息,沃森医生就能通过一些列数据库的的筛选,列出最符合当前条件的数个治疗方案,并按照优先级别推荐给临床医生,同时注明各方案的循证支持和指南来源。目前上海多家三甲医院已将沃森医生应用于结直肠癌和乳腺癌的 MDT 的多学科讨论,数据显示沃森医生和人类专家方案的一致率高达 85% 以上<sup>[30]</sup>。通过沃森医生这种高端的人工智能科技和 MDT 模式的相结合,可以为病人制定详尽的个体化诊疗方案。由于我国大部分医院缺乏广泛性的人工智能和 MDT 实践经验,我国的 CRC 的 MDT 模式尚存一些需要解决的问题,但是 MDT 模式对于复杂病例的治疗具有明显优势,一定是未来疾病诊治发展的必然趋势。

## 5 小结

目前,我国 CRC 的发病率逐渐增高,虽然现阶段对于 CRC 的治疗已经取得明显进步,CRC 病人的预后较以往也取得明显的改善,但是 CRC 的形成是慢性迁延发展的过程,更需要普及 CRC 的危险因素以及常规的 CRC 筛查,从源头上预防 CRC 的发生。于此同时,应该继续探索 CRC 发生发展的分子机制,规范 CRC 手术、化疗、靶向、免疫治疗方案,推进 CRC 的 MDT 诊治模式,努力改善我国 CRC 的诊治现状,继续朝着个体化、精准化方向努力发展。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1):7.
- [2] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版) [J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2018, 12(3):145.
- [3] YI Z, HONG-GANG J, ZHI-HENG C, *et al.* Short-term efficacy of laparoscopic treatment for colorectal cancer in patients with schistosomiasis japonica [J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 8357025.
- [4] ZHANG L, ZHAO Y, DAI Y, *et al.* Immune Landscape of Colorectal Cancer Tumor Microenvironment from Different Primary Tumor Location [J]. Front Immunol, 2018, 9:1578.
- [5] CARJA O, MACISAAC JL, MAH SM, *et al.* Worldwide patterns of human epigenetic variation [J]. Nat Ecol Evol, 2017, 1(10): 1577.
- [6] JETER JM, KOHLMANN W, GRUBER SB. Genetics of colorectal cancer [J]. Oncology (Williston Park), 2006, 20(3):269.
- [7] PISCHON T, NIMPTSCH K. Obesity and Risk of Cancer: An Introductory Overview [J]. Recent Results Cancer Res, 2016, 208:1.
- [8] HALLDORSSON MO, HAUPTMANN M, SNAEBJORNSSON P, *et al.* The risk of developing a mismatch repair deficient colorectal cancer after undergoing cholecystectomy [J]. Scand J Gastroenterol, 2018:1.
- [9] PENG YC, LIN CL, SUNG FC. The association between cholecystectomy and colorectal neoplasm in inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study [J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177745.
- [10] PEPPONE LJ, REID ME, MOYSICH KB, *et al.* The effect of secondhand smoke exposure on the association between active cigarette smoking and colorectal cancer [J]. Cancer Causes Control, 2010, 21(8):1247.
- [11] FEDIRKO V, TRAMACERE I, BAGNARDI V, *et al.* Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies [J]. Ann Oncol, 2011, 22(9): 1958.
- [12] FIORI E, LAMAZZA A, DE MASI E, *et al.* Association of liver steatosis with colorectal cancer and adenoma in patients with metabolic syndrome [J]. Anticancer Res, 2015, 35(4):2211.
- [13] MA W, SONG M, KVAERNER AS, *et al.* Sex-specific association between family history of diabetes and risk of colorectal cancer: two prospective cohort studies [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2018. pii: canprevres. 0159. 2018.
- [14] BUFILL JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location [J]. Ann Intern Med, 1990, 113(10):779.
- [15] LEE GH, MALIETZIS G, ASKARI A, *et al.* Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review [J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(3):300.
- [16] HAGAR YC, HARVEY DJ, BECKETT LA. A multivariate cure model for left-censored and right-censored data with application to colorectal cancer screening patterns [J]. Stat Med, 2016, 35(19):3347.

# 基因测序在肿瘤精准治疗中应用研究进展

钱 军

[关键词] 基因测序;肿瘤;精准治疗;综述

[中图分类号] R 730.5

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.10.008

近年来,基因测序技术越来越多地应用在肿瘤的伴随诊断中,通过检测并分析肿瘤标本中特定的基因的点突变、插入、缺失、融合、拷贝数变异等情况,可帮助病人选择获益最佳的治疗方案,实现个体化医疗。肿瘤的个性化治疗是精准医疗的重要内容,基因测序则是精准医疗的基础手段。本文对目前基因测序在非小细胞肺癌、消化系统肿瘤、泌尿系统肿瘤,以及泛实体瘤中的治疗指导作用作一综述。

## 1 非小细胞肺癌

非小细胞肺癌的精准治疗发展最为成熟,有5种基因标志物都具有高级别证据支持,携带这类标

志物的病人接受针对性治疗的效果好于铂类化疗。EGFR基因突变率30%~50%,敏感突变(19DEL、L858R、T790M等)病人接受EGFR-TKI治疗后客观缓解率为50%~80%,无进展生存期为9~13个月<sup>[1-2]</sup>。ALK基因突变率为3%~7%,融合病人接受克唑替尼治疗后,客观缓解率达到74%,无进展生存期11.3个月<sup>[3]</sup>。ROS1基因突变率1%~2%,融合病人接受克唑替尼治疗后,客观缓解率72%,无进展生存期19.2个月<sup>[4]</sup>。BRAF(V600E)基因突变率1%~3%,突变病人接受达拉非尼联合曲美替尼治疗后,客观缓解率达到63%,无进展生存期9.7个月<sup>[5]</sup>。TMB-H发生率25%,TMB-H病人接受纳武单抗治疗后,中位无进展生存期为9.7个月<sup>[6]</sup>。

在后线治疗的选择中,也有许多基因标志物具

[收稿日期] 2018-09-20

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤外科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 钱 军(1963-),男,硕士研究生导师,主任医师,教授。

[17] DICKINSON BT, KISIEL J, AHLQUIST DA, *et al.* Molecular markers for colorectal cancer screening[J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1485.

[18] TAN K, LEONG SM, KEE Z, *et al.* Longitudinal monitoring reveals dynamic changes in circulating tumor cells (CTCs) and CTC-associated miRNAs in response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients[J]. *Cancer Lett*, 2018, 423:1.

[19] GARRIDO DURAN C, PAYERAS CAPO MA, GARCIA CAPARROS C, *et al.* Clinical-endoscopic relevance of incidental colorectal lesions detected by PET-CT[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2018, 110(7):434.

[20] 王锡山. 中国 NOSES 面临的挑战与展望[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2018, 7(1):2.

[21] 陈进, 彭方兴, 周航宇, *et al.* 经肛全直肠系膜切除术与腹腔镜 TME 治疗直肠癌的临床疗效比较[J]. *结直肠肛门外科*, 2018, 24(1):18.

[22] MEGE D, HAIN E, LAKKIS Z, *et al.* Is trans-anal total mesorectal excision really safe and better than laparoscopic total mesorectal excision with a perineal approach first in patients with low rectal cancer? A learning curve with case-matched study in 68 patients[J]. *Colorectal Dis*, 2018, 20(6):143.

[23] 张忠涛, 郑民华, 姚宏伟, 等. 直肠癌经肛全直肠系膜切除专家共识及手术操作指南(2017版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(9):978.

[24] HEO J, JEON SW, JUNG MK, *et al.* Endoscopic resection as the first-line treatment for early colorectal cancer: comparison with surgery[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(12):3435.

[25] LEAL GHEZZI T, CAMPOS CORLETA O. 30 years of robotic surgery[J]. *World J Surg*, 2016, 40(10):2550.

[26] XIAO Y, FREEMAN GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(1):16.

[27] DOSSET M, VARGAS TR, LAGRANGE A, *et al.* PD-1/PD-L1 pathway: an adaptive immune resistance mechanism to immunogenic chemotherapy in colorectal cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(6):e1433981.

[28] MUNRO A, BROWN M, NIBLOCK P, *et al.* Do Multidisciplinary Team (MDT) processes influence survival in patients with colorectal cancer? A population-based experience[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:686.

[29] KIM YY, OH SJ, CHUN YS, *et al.* Gene expression assay and Watson for Oncology for optimization of treatment in ER-positive, HER2-negative breast cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0200100.

[30] 曹晖, 顾佳毅. 人工智能医疗给外科医生带来的挑战、机遇与思考[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(1):28.

(本文编辑 刘畅)