

“同质化才是解决患者疑虑的最重要途径，如果一个患者拿着片子走10家医院，10家医院给出的诊断结果大体一致，就不会出现当下每走一家医院结果相差甚远的现状。”在6月3日，结直肠癌规范化精准化防治中国行走进湖南启动仪式上，国家癌症中心、中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会主任委员王锡山教授指出，结直肠癌防、诊、治精准医学模式，治疗规范化是关键。项目从获批至今已历时近1年，项目组将再接再厉，为中国的结直肠癌规范化精准化添砖加瓦。



王锡山 教授



来茂德 教授



曹广文 教授



夏建川 教授



# 结直肠癌防诊治精准医学进行ING

## 结直肠癌规范化精准化路在脚下

▲ 中国医学科学院肿瘤医院结直肠外科 王锡山

2016年我国精准医疗重大专项科研行动拉开序幕。由笔者主持申报的结直肠癌诊疗规范及应用方案的精准化研究经历获批，并筹备启动。“结直肠癌防、诊、治精准医学模式”全面进发征程，业已历时近1年。

整合基于中国医学科学院肿瘤医院前期积淀的研究成果，协同北京、上海5家医疗中心，研究团队立足于前期构建的符合国人特征的结直肠癌生物标志物特征图谱，开展了大量的研究工作。团队通过开展多中心临床试验优化，研制结直肠癌预防、诊断、治疗标准和精准方案。

课题研究涉及结直肠癌精准化防治模式的探索和优化，通过筛选可靠的结直肠癌高危发病风险的生物标志物，一方面评估个体发病风险，对高危人群进行早期干预，以控制结直肠癌的总体发病率，降低人群疾病诊断和

治疗的总体投入成本，使肿瘤防治战略关口前移；另一方面优化个体治疗方案，避免过度治疗或者治疗不足、治疗无效等情况，整体上提高医疗资源的利用率。

精准医学对疾病分类学提出新思路，除传统的症状和体征分类法外，还可据疾病的分子基础进行分类，并在分子层面，找到最适合的药物或治疗手段。分子分类法可带来3方面的获益：提高治疗有效性；降低药物不良反应；节约医疗费用。

尽管在项目攻关过程中存在大量困难，但研究取得的任何点滴成果，将会被记录下来，对于当前基于形态病理学的医学模式都会起到有益的补充；更可全面获取患者个体化信息，作为结直肠癌诊疗决策的依据，将能够在恰当的时机给适宜患者以精准治疗，从而最终向攻克肠癌目标迈进！

## 结直肠癌致病因素可防可控

▲ 上海第二军医大学流行病学教研室 曹广文

2012年，全球有136万例结直肠癌新发病例，占恶性肿瘤总发病人数的9.8%；死亡病例69.4万例，占恶性肿瘤总死亡人数的8.1%。男性发病率略高于女性（主要体现在直肠癌）。在发展中国家，结直肠癌的发病率居男性恶性肿瘤第四位，女性恶性肿瘤第五位。我国结直肠癌发病率居男性恶性肿瘤第五位，女性恶性肿瘤第四位；结直肠癌死亡率在男性和女性均处于第五位。

我国结直肠癌发病率和死亡率逐年上升。2010年，我国男、女性结直肠癌标化发病率分别为18.75/10万和13.63/10万例。2000-2006年，我国结直肠癌发病人数男性和女性分别逐年递增3.2%和4.2%。2000-2011年，死亡人数逐年递增1.6%。

在我国经济发达地区，结直肠癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中排名靠前。以上海为例，上海过去10年结直肠癌发病位居恶性肿瘤发病的第二位，在男性仅次于肺癌，女性仅次于乳腺癌；结直肠癌死亡率在男性位居第四位，女性第二位。

结直肠癌可防可控，通过调整生活方式、药物预防及早期发现治疗癌前病变，达到减少大肠癌的致病因素，抑制正常细胞的癌变过程的目的。

此外，早期发现结直肠癌，并接受手术治疗能够分别使结肠癌和直肠癌患者的5年生存率提高20.8%和26.8%。人群中开展健康教育，开展病因预防；推进结肠镜检查的普及，促进早诊早治，是有效预防、早期发现结直肠癌的有效手段。



项目启动会现场

## 一场体内的“侵略与反侵略”之战

▲ 中山大学附属肿瘤医院生物治疗中心 夏建川

在肿瘤免疫领域，科学家们在对肿瘤患者自身免疫系统抗肿瘤机理所做的长期探索终于有了“回报”。近年来，肿瘤免疫疗法的临床试验出现了令人鼓舞的结果。免疫系统是人体的护卫军，当外敌入侵，免疫系统调兵遣将，抵御外敌。

免疫疗法作用于免疫系统的机理有二：激活身体自然免疫反应来对抗癌症和帮助免疫系统发现并摧毁癌细胞。

免疫检查点抑制剂可激活T细胞抗肿瘤的活性，增强机体抗肿瘤的免疫应答，抗CTLA-4分子抗体、抗PD-1

分子抗体和抗PD-L1分子抗体在恶性肿瘤治疗中显示出的良好效果，以及CAR-T细胞和TCR-T细胞应用于肿瘤治疗，显示良好的疗效和广阔的应用前景。

以上免疫治疗方法给临床肿瘤治疗带来新突破，将肿瘤免疫疗法中治疗靶靶由直接针对肿瘤转向身体免疫系统，这种创新治疗理念促使机体免疫细胞对抗肿瘤。《科学》杂志认为，这些研究成果足够让其能登上“2013年度最重要的科学突破”的榜首。相信这些新的免疫治疗方法将会在肠癌的

临床治疗中发挥重要作用。

研究发现，错配修复缺陷型(MSI)生物标记物可以用来预测免疫疗法对哪些结直肠癌患者有效。单一使用PD-L1抑制剂对高MSI的结直肠癌患者有效；而对错配修复无缺陷型(MSS)的结直肠癌患者则无效。

因此，肠癌患者应该测试MSI水平！在常规治疗(手术、化疗)后有进展的中晚期患者，可根据测试MSI水平，选择免疫结合点抑制剂PD-(L)1抗体治疗，这可能为中晚期肠癌患者提供了一种新的有效治疗途径。

## 精准诊断是精准治疗的根基

▲ 中国药科大学/浙江大学 来茂德

以黏膜肌层为界区分善恶

具有恶性细胞学和(或)组织结构特征的病变穿透黏膜肌层，浸润黏膜下层或以上，形成结直肠癌。而这种病变局限于黏膜内，没有超过黏膜肌层的，称谓高级别上皮内瘤变，相当于以前所称的重度异型增生和原位癌。假如已突破基底膜，累及固有膜者称谓黏膜内瘤变，原来称为黏膜内癌。这种名称改变的依据是，黏膜肌层以内的病变不会转移，临床上只要局部切除就可以。定义的确立防止临床上过度治疗。

精准诊断是精准治疗的基础

目前对临床制订治疗方案有价值的分子诊断主要是微卫星不稳定性(MSI)、ras和Braf突变的检测。高频微卫星不稳定性(MSI-H)患者预后好，单用5-Fu化疗不能获益。MSI-H组的患者对抗PD1治疗有效。大多数学者同意，MSI-H患者不能单用5-Fu化疗，但可以在联合化疗中应用5-Fu。对接受抗EGFR抗体治疗的患者(西妥昔单抗，帕尼单抗)，要检测Kras和Braf的突变情况。野

生型的患者可能有效，突变的患者不能用药。

另外，依据MSI的状态和Braf突变与否，可以将结直肠癌分为四类，微卫星稳定伴Braf突变者预后最差，MSI-H，Braf野生型者预后最好。同样，Braf突变也可以帮助确定MSI-H的患者是遗传性结直肠癌还是散发性。MSI-H患者如有Braf突变应为散发性，而野生型者应为遗传性。因此条件允许时，进展期结直肠癌患者都应检测MSI状态和ras、Braf的突变。



会上，《中华结直肠疾病电子杂志》编辑部启动万名医生赠阅—《中华结直肠疾病电子杂志》—公益活动，杂志将每期发行10000册，由正大天晴药业集团免费赠阅给全国结直肠领域的医生。

文/图 杨明