

《新英格兰医学杂志》发表 KEYNOTE-177 结果,我国学者同期述评 免疫检查点抑制剂或改写结直肠癌治疗指南

结直肠癌具有遗传异质性,其中微卫星不稳定型(MSI-H)是一种较为特殊的表型,其不仅是结直肠癌发病的重要机制之一,还会导致独特的临床病理特征,如低分化、淋巴细胞浸润明显等。目前,这类结直肠癌患者的重要治疗手段仍为化疗。近年来,PD-1/PD-L1 相关研究如火如荼,且取得了巨大成就。PD-1 抑制剂对既往接受过治疗的 MSI-H 或错配修复缺陷型(dMMR)肿瘤有临床获益。而在 MSI-H-dMMR 晚期或转移性结直肠癌一线治疗中,PD-1 抑制剂疗效尚未明确。

近日,法国学者发表 KEYNOTE-177 研究结果,对比了 PD-1 抑制剂和化疗在 MSI-H-dMMR 晚期或转移性结直肠癌一线治疗中的临床疗效。值得关注的是,我国学者对该研究做了同期述评。(N Engl J Med. 12月3日在线版)

结果显示,中位随访 32.4 个月,PD-1 组(帕博利珠单抗)无进展生存期(PFS)较化疗组显著延长(16.5 个月与 8.2 个月,HR=0.60, P=0.0002)。12 个月 PFS 率在两组中分别为 55.3% 和 37.3%,24 个月的 PFS

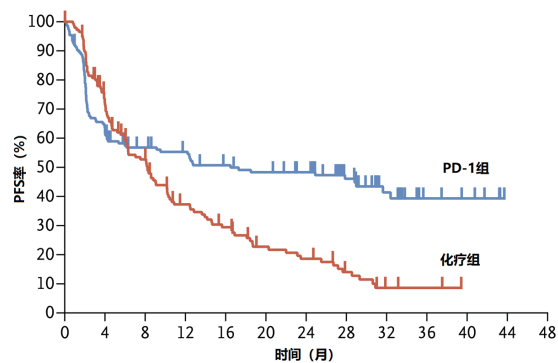


图 1 KEYNOTE-177 研究显示 PD-1 组和化疗组患者 12 个月 PFS 率分别为 55.3% 和 37.3%

率分别为 48.3% 和 18.6% (图 1)。基于 RECIST 1.1 标准评估的客观有效率 (ORR) 在 PD-1 组和化疗组分别为 43.8% 和 33.1%。PD-1 组和化疗组 3 级及以上不良事件发生

率分别为 22% 和 66%。研究者表示,与化疗相比,PD-1 抑制剂用于 MSI-H-dMMR 转移性结直肠癌的一线治疗可显著延长患者 PFS,且治疗相关不良事件较少。

同期述评

浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科主任袁瑛教授表示,KEYNOTE-177 研究是本年度结直肠癌领域最受关注的临床研究成果,但仍有一些细节需要注意。

PFS 亚组分析可见,虽然所有患者都有免疫治疗优势分子标志——MSI-H/dMMR,但并非所有患者都显著受益于 PD-1 抑制剂治疗。在年龄 > 70 岁、ECOG 评分 1 分、亚洲人、左半结肠原发和合并 KRAS/NRAS 突变的亚组中,PD-1 抑制剂的优势并不明显,尤其是合并 KRAS/NRAS 突变的患者,需要特别关注。

另外需要注意的是,该研究显示 PD-1 组中有近 30% 患者发生疾病进展,PFS 期绝对差异很大(最短 5.4 个月,而最长 32.4 个月),提示即使拥有同样的 MSI-H/dMMR 分子表型,患者之间治疗结局的差异还是很大,需要进一步细分患者群体。

该研究还显示,约 30% 患者原发灶位于左半结肠或直肠,提示临床医生不要忽视左半结肠原发患者的 MSI 检测。

结合另一项免疫联合治疗研究 CheckMate 142 的结果,可以得到如下临床启示:

第一,在 MSI-H/dMMR 结直肠癌患者中,晚期一线的化疗 ± 靶向治疗将被免疫检查点抑



袁瑛 教授

制剂取代,国内外指南都将被改写。

第二,研究提示 MSI-H/dMMR 患者是一群特殊的患者,他们的晚期姑息治疗将与其他患者完全不同,免疫检查点抑制剂的疗效对这些患者开启了一条崭新的治疗之路,“chemo-free”也许会成为现实。

第三,MSI 的检测应更加得到重视,初诊即应该进行检测。明确患者的分子变异,从而为患者选择量体裁衣的个体化治疗方案。

乙状结肠膀胱重建或为膀胱癌根治术后患者新曙光

近日,南方医科大学珠江医院刘春晓教授团队发表研究,介绍了完全腹腔镜下根治性膀胱切除乙状结肠膀胱重建术及其临床效果。(Eur Urol. 11月14日在线版)

乙状结肠膀胱重建效果令人鼓舞

结果显示,患者术后均未出现严重并发症。平均手术时间 414.6 min,其中膀胱重建时间 33.8 min。术中出血 217.5 ml。所有患者术后肾功能均正常,膀胱造影显示无明显外漏和输尿管返流。平均住院时间 11.8 d。术后平均随访时间 19.5 个月,无复发生存率 100%。

研究者指出,乙状结肠膀胱重建术技术可行。短期随访观察到令人鼓舞的结果。该方法为腹腔镜根治性膀胱切除术患者提供了另一种选择,但仍需

膀胱癌是全球十大常见肿瘤之一。2018 年,全球膀胱癌新发病例 54.9 万,死亡病例 20 万。根治性膀胱切除及尿流改道术是可手术的非转移性肌层浸润性膀胱癌的治疗金标准。有数据表明,与体外尿流改道术相比,体内尿流改道术并发症风险低,术后肠道功能恢复快。然而,膀胱重建组织的选择却存在一定争议。

要更长期的随访数据来评估其效果。

回肠 or 乙状结肠哪个是最佳选择?

随着微创外科理念的发展,腹腔镜手术凭借其不亚于开放手术的临床疗效和创伤小、恢复快的优势成为医患双方的“宠儿”。2000 年, Gill 等报道了 2 例完全腹腔镜下膀胱切除尿流改道手术,开创了完全腹腔镜下尿流改道的先河。随后,类似术式迅速发展、创新,尿流改道方式的选择越来越受到大家的关注。理想的尿流改道术是尽可能使患者

接近正常生理状态,即要求膀胱重建选择顺应性高、无返流、无吸收,且可以保护上尿路,对肾功能和内环境影响较轻的组织。因此,众学者在选择膀胱重建组织时产生了不同意见。

纵观国内外相关研究,争议主要在于选择回肠还是乙状结肠组织进行膀胱重建。国外学者似乎更倾向于选择回肠。国外学者认为,回肠末端是膀胱重建最理想的肠段,因其易膨胀,容量大,有利于在较低压力下储存尿液,以免较高的压力损害肾脏,导致失禁。末端回肠还可

减少因长期黏膜萎缩引起的代谢相关并发症风险。

而我国学者开展尿流改道术对回肠和乙状结肠膀胱重建均有一定的尝试。我国学者认为,选择回肠进行膀胱重建固然具有贮尿排尿功能良好,贮尿囊压力低等特点,但是与之相比,选择乙状结肠膀胱重建的操作更为简单,适应证也更广泛,在术中出血、术后并发症发生风险和住院时间等方面均显示出优势。

目前,乙状结肠尚不是临床进行膀胱重建术的首选肠段,但其手术简单、适用范围广、并发症风险低,易于术后管理等优点仍使其占据不可或缺的地位。尿流改道方式多种多样,对各种方式进行综合比较,合理选择非常必要。相信我国学者对乙状结肠膀胱重建术的探索一定会为更多接受膀胱癌根治术的患者带来曙光。

国人三阴性乳腺癌种系变异分子特征和功能含义显著

上海复旦大学附属肿瘤医院邵志敏教授等报告,分析了中国三阴性乳腺癌(TNBC)种系变异份子特征和功能含义。(J Natl Cancer Inst. 11月5日在线版)

报告显示,中国 TNBC 患者具有不同的种系变异谱,对肿瘤的临床特征和分子特征有显著影响。综合种系体细胞分析可以帮助鉴定出最有可能受其种系变异影响的 TNBC 患者,并有助于更精确地进行临床干预。该研究队列中的患者富含的

TNBC 的种系变异谱与其他亚型癌症不同,并显示出种族差异。但是,目前尚不清楚中国患者中 TNBC 的种系变异及其临床意义。使用多组学 TNBC 队列(325 例),研究者确定了 TNBC 中的种系变异谱,旨在说明其

生物学意义和临床意义。

总体而言, TNBC 患者中有 16.0% (52/325 例)携带至少一种致病性的或可能致病性的种系变异。这些种系变异与 TNBC 的早期发作、对侧乳腺癌的发生、基底样免疫抑制的 mRNA 亚型,以及同源重组缺陷(HRD)突变亚型均有关。这些种系变异中观察到 54.1% 的体细胞等位基因特异性失衡,这与乳腺癌的早期发作和 HRD 升高有关。

BRCA1 (7.4%)、RAD51D (2.8%) 和 BRCA2 (2.2%) 是突变频率最高的基因。与白种人和非洲裔美国患者相比,中国 TNBC 患者富含 RAD51D 种系变异,尤其是 K91fs。中国患者特有的 RAD51D 种系变异在功能上与 RAD51D 蛋白和 HRD 的不稳定性,以及对 PARP 抑制剂的敏感性均有关。