# 选择最合理的治疗方案

作者：暂无

来源：《家庭医学（上）》 2020年第8期

副教授 章必成（武汉大学人民医院 湖北武汉 430200）

肿瘤异质性决定了治疗多样性

　　恶性肿瘤最大的特征莫过于异质性。所谓异质性，是指肿瘤在生长过程中，经过多次分裂增殖，其子细胞呈现出分子生物学或基因方面的改变，从而使肿瘤的生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性和预后等各方面产生差异。

肿瘤异质性首先指肿瘤内既有致瘤细胞亚群，也有非致瘤细胞亚群；同时，既指肿瘤起因于遗传不稳定性，也起因于表观遗传不稳定性。肿瘤异质性可分为瘤间异质性和瘤内异质性两类，其中前者指不同肿瘤的细胞之间的基因与表型不同，后者指的是相同肿瘤的不同细胞之间的基因与表型也不同。其中，瘤内异质性又有空间异质性（相同肿瘤的不同区域不同）与时间异质性（原发性肿瘤与继发性肿瘤不同）之分，还包括细胞异质性、基因异质性和对临床治疗的反应异质性等。

肿瘤异质性来自环境因素分布及作用的不均一性与基因突变的随机性。正是因为有环境因素不均一性的存在，所以才会有肿瘤“微环境”的说法。基因突变的随机性一方面体现在突变位点的多样性上，另一方面也体现在突变后是否致瘤上。比如，一个细胞的基因突变可致癌，而另一个细胞的基因突变后却不致癌。

肿瘤的异质性提示准确诊断的重要性。首先，依据单一肿瘤标本活检是不全面的，因其代表不了整块肿瘤，所以更提倡多点穿刺活检。第二，以往病理医师对肿瘤样品取材时，常关注晚期及最坏的瘤组织，而对其他区域则可能漏检，因此，建议全部取材。第三，由于基因表达等生物标志物在肿瘤中存在着差异性表达，所以推荐多种手段（如免疫组化、原位杂交或二代基因测序等）进行联合检测。

肿瘤的异质性决定了肿瘤治疗手段的多样性。除了放疗、手术等局部治疗外，目前还有化疗、免疫治疗和靶向治疗等全身治疗手段。由于肿瘤异质性的存在，任何一种方法，尤其是全身治疗手段的有效率都不是100%；其次，在部分患者身上，某种治疗可能导致部分肿瘤细胞消退，而另外部分的肿瘤可能反而得以生长；第三，部分治疗有效的患者仅在某一段时间内有疗效，然后不久就会出现耐药和复发。

肿瘤异质性的广泛存在已被证实，但瘤内不同克隆亚群间和克隆与微环境间的生物学关系仍不清楚。但可以肯定的是肿瘤是一个非常复杂的整体，目前的诊断及治疗都是不全面的。部分学者已开始从肿瘤异质性方面探索肿瘤的诊治，争取实现精确诊断和精准治疗。

如何实现精准治疗

　　第一步，需要明确恶性肿瘤的病理。当肿瘤患者来到医院，我们需要首先明确患者的病变性质，即良恶性问题；如果是恶性，还要进一步明确具体的病理类型。以肺癌为例，它通常分为小细胞肺癌（SCLC）和非小细胞肺癌（NSCLC）；其中NSCLC又包括鳞癌、腺癌和大细胞癌等类型。SCLC和NSCLC的生物学行为和预后完全不同，治疗原则和对治疗的敏感性也大有差别。在NSCLC中，鳞癌和腺癌在基因突变、肿瘤突变负荷等方面也有很大的差别，因此治疗方案往往有很大的不同。

第二步，需要明确恶性肿瘤的分期。恶性肿瘤通常分为I-IV期，其中I、II-III和IV期基本上对应老百姓所说的早、中和晚期。多部位CT、脑磁共振、全身骨扫描和B超通常可用于分期，但我们更推荐的是全身PET-CT+磁共振组合。不同部位、不同分期的肿瘤的治疗原则有明显不同。以NSCLC为例，I期可以选择直接手术，其中Ia期患者在术后无需接受辅助放化疗，Ib期患者在术后根据有无高危因素决定是否需要接受辅助化疗；II期患者一般首选手术，术后接受化疗；III期患者比较复杂，需要根据具体情况具体分析；IV期患者一般没有手术机会，多选择以化疗、靶向治疗或免疫治疗为基础的综合治疗。

第三步，需要明确恶性肿瘤的生物标志物。通过寻找生物标志物以判断肿瘤的生物学行为，选择合适的治疗手段，是精准医学的一个重要特点。近年来，各种生物标志物（包括预测标志物和预后标志物等）已经开始用于肿瘤免疫治疗的预后判断和疗效预测，并收到良好效果。其中预测标志物通常用于预测特定人群对某种特定手段的疗效，可以成为治疗的靶点。迄今为止，临床常用的肿瘤预测生物标志物包括：乳腺癌（HER-2、ER/PR）、结直肠癌（K-ras）、胃肠道间质瘤（c-Kit）、胃癌（HER-2）、NSCLC（EGFR、ALK和Braf等），以及黑色素瘤（Braf）等。

什么样的钥匙配什么样的锁。在明确了上述三个问题之后，临床医生就可以给每位肿瘤患者制定最合适的个体化治疗方案，从而实现精确治疗。

部分恶性肿瘤的分型和治疗

乳腺癌 除了要关注乳腺癌的分期和具体病理类型之外，根据ER、PR、Her-2和Ki67等指标的表达差异，乳腺癌又被分为以下4种分子分型。第一种类型叫Luminal A 型。这是乳腺癌最常见的分子亚型，主要分子特征是ER和/或PR（+）、Her-2（-）和Ki67＜14%。第二种类型叫Luminal B型。此型包括两个部分，一部分的特征是ER和/或PR（+）、Her-2（-）和Ki67≥14%，另一部分的特征是ER和/或PR（+）、Her-2（+）。第三种类型叫Her-2过表达型。主要分子特征是ER（-）、PR（-）和Her-2（+）。第四种类型叫基底细胞样型。其分子特征是ER（-）、PR（-）和Her-2（-）。

在治疗方案方面，Luminal A型乳腺癌对内分泌治疗的反应最佳，所以通常只需采用内分泌治疗即可。Luminal B型对内分泌治疗仍有效，但是通常必须加用化疗；其中针对Her-2表达阳性的Luminal B型乳腺癌, 在化疗和内分泌治疗的基础上可以加上靶向治疗。Her-2过表达型对内分泌治疗无效，所以只能选择化疗，并且都是靶向治疗的适应病例。基底细胞样型既不适合内分泌，也不适合靶向治疗，所以只能选择化疗。

大肠癌 除了要关注大肠癌的分期、具体病理类型和具体部位（如左半结肠、右半结肠和直肠等）之外，根据Ras基因突变情况，大肠癌通常分为Ras野生型和突变型。Ras野生型晚期大肠癌患者，在化疗的基础上，既可以联合使用西妥昔单抗，也可以联合贝伐珠单抗。而Ras突变型晚期大肠癌患者只能选择化疗联合贝伐珠单抗治疗。此外，根据是否存在MMR缺失（微卫星稳定性），大肠癌又可分为MMR缺失型（微卫星高度不稳定型）和MMR完整型（微卫星稳定型）。晚期MMR缺失型大肠癌患者，可以单独使用免疫治疗，或者免疫联合化疗；而MMR稳定型大肠癌患者，在一线治疗时并不推荐免疫治疗，只能选择化疗。

肝癌 肝癌目前没有分子分型，但根据病理学可分为肝细胞癌、胆管细胞癌和混合型肝癌等。早期肝癌，无论哪种病理类型，都应该选择手术，术后根据准确分期和病理情况选择是否需要进行辅助治疗。对进展期或晚期肝细胞癌患者，可以首选免疫治疗联合靶向治疗，并辅以合适的局部治疗（如肝动脉栓塞治疗、消融治疗或放疗等）；但晚期胆管细胞癌患者通常只能选择化疗联合免疫治疗。