

晚期直肠癌的免疫治疗结合新辅助放化疗临床研究进展

李默涵 金顺花^(通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

【摘要】本文讲述了晚期直肠癌免疫治疗结合新辅助放化疗的临床研究进展。阐述了其理论基础,详细介绍了多项临床研究的方案、结果及安全性,探讨了相关生物标志物,分析了当前面临的挑战,并对未来发展方向进行了展望,旨在为该领域的进一步研究和临床应用提供参考。

Progress in immunotherapy combined with neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer

Li Mohan Jin Shunhua^(corresponding author)

(The Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin Yanbian 133000)

[Abstract] This paper describes the development of immunotherapy combined with neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. It expounds its theoretical basis, introduces the protocol, results and safety of many clinical studies, discusses the relevant biomarkers, analyzes the current challenges, and prospects the future development direction, aiming to provide reference for further research and clinical application in this field.

一、引言

直肠癌作为一种在消化系统中较为普遍的恶性肿瘤,尤其在晚期阶段,其预后情况往往不尽如人意。尽管传统的治疗方法,比如新辅助放化疗,已经显示出一定的治疗效果,但这些方法仍然存在一些限制和不足之处。在过去的几年中,随着免疫治疗领域的快速发展,它为晚期直肠癌的治疗带来了新的希望和可能性。目前,将免疫治疗与新辅助放化疗相结合的治疗策略已经成为了一个备受关注的研究领域。众多的临床研究正在积极进行中,旨在深入探讨这种联合治疗方案的疗效以及可能的副作用,目的是为了找到更有效的治疗手段,从而显著提高患者的生存质量和预后状况。

二、理论基础

(一) 放疗对肿瘤免疫微环境的影响

放射治疗(放疗)是一种有效的癌症治疗方法,它不仅能够直接杀伤肿瘤细胞,还能够通过诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡来发挥其作用。这种死亡方式使得肿瘤细胞释放出肿瘤相关抗原,这些抗原随后被树突状细胞等抗原呈递细胞捕获和处理。树突状细胞在激活后能够有效地呈递抗原给T细胞,从而促进T细胞的活化和肿瘤组织的浸润。此外,放疗还能够上调肿瘤细胞表面的PD-L1等免疫检查点分子的表达。PD-L1是一种免疫检查点蛋白,它能够与T细胞表面的PD-1受体结合,抑制T细胞的免疫反应。因此,放疗通过上调这些分子的表达,为免疫治疗与放疗的联合提供了坚实的理论基础。免疫治疗,特别是那些阻断免疫检查点的

疗法,如PD-1/PD-L1抑制剂,可以进一步增强放疗后的抗肿瘤免疫反应,从而提高治疗效果,为癌症患者带来更多的希望。

(二) 化疗药物的免疫调节作用

新辅助化疗药物不仅具备直接杀伤肿瘤细胞的能力,还展现出显著的免疫调节特性。在现代肿瘤治疗领域,这些药物扮演着至关重要的角色。它们中的一些能够改变肿瘤细胞的免疫原性,通过这种方式,肿瘤微环境中的免疫细胞浸润得以增加。这种改变使得化疗药物与免疫治疗之间能够产生协同作用,进而增强机体对肿瘤的免疫应答能力。这种联合治疗策略不仅提高了治疗效果,而且在某些情况下,还能够改善患者的预后和生活质量。此外,新辅助化疗药物在临床应用中也显示出能够降低肿瘤复发率的潜力,为患者带来更长期的生存益处。随着研究的深入,科学家们还在探索这些药物如何更精准地靶向肿瘤细胞,以及如何进一步优化治疗方案,以期达到更好的疗效和更少的副作用。

三、临床研究进展

(一) 国内研究

在北京友谊医院进行的一项多中心II期临床研究中,研究者们对中低位直肠癌患者实施了一种新的治疗方案,该方案包括长程放疗、卡培他滨化疗以及替雷利珠单抗免疫治疗的联合应用。研究的初步结果显示,这种综合治疗方式在提高病理完全缓解(pCR)率方面取得了显著成效,具体而言,有20例患者达到了病理完全缓解,这比传统治疗方法有了显著的提升。此外,肿瘤退缩分级也显示出明显的改善,

这表明肿瘤体积缩小,病情得到了有效控制。在治疗过程中,患者的整体耐受性良好,没有出现严重的不良反应。这项研究为局部进展期直肠癌患者提供了一种新的高效且低毒性的治疗选择,其有望成为未来标准治疗方案的一部分。

中山大学肿瘤防治中心的研究团队开展了一项研究,旨在对比新辅助放化疗联合 PD - 1 单抗与单纯新辅助放化疗的疗效差异。研究结果揭示,接受联合治疗的患者群体中,完全缓解率更高,这意味着更多的患者在治疗后没有检测到肿瘤残留。更值得注意的是,部分患者不仅达到了临床完全缓解,而且在医生的建议下选择了等待观察策略,而不是立即进行手术治疗。这表明联合治疗有可能为患者提供免除手术的机会,从而减少手术带来的风险和潜在并发症。同时,联合治疗的安全性得到了验证,显示出可接受的水平。这项研究为携带 MSI - H 和 MSS 型肿瘤的患者带来了潜在的治疗益处,为他们提供了更多治疗选择的可能性。

(二) 国外研究

在日本进行的一项名为 voltage - a 的研究中,研究人员采用了长程放疗与卡培他滨药物治疗相结合的方法,并在治疗后序贯使用纳武利尤单抗免疫治疗。研究结果表明,无论是微卫星稳定型(MSS)患者还是微卫星不稳定性高(MSI - H)患者,都有一部分人达到了完全病理缓解(pCR),这表明了放疗和化疗联合免疫治疗在治疗晚期直肠癌方面取得了令人鼓舞的近期疗效。这项研究为晚期直肠癌的治疗提供了新的证据支持,显示出这种综合治疗方法的潜在价值。

在意大利进行的 anava 研究中,研究人员对局部晚期直肠癌(LARC)患者进行了放疗和化疗的联合治疗,并在治疗结束后进行了 avelumab 免疫治疗的序贯治疗。研究结果显示,完全病理缓解(pCR)的比率以及病理缓解率都相对较高,同时,患者出现的不良反应发生率保持在了一个可接受的水平。这一发现进一步证实了免疫治疗与新辅助放化疗相结合在治疗晚期直肠癌中的可行性和有效性,为临床治疗提供了新的思路和方法。

四、生物标志物研究

(一) PD - L1 表达

在众多的科学研究和临床试验中,已经明确地揭示了一个重要的医学发现:在直肠肿瘤组织中,那些展现出高水平PD-L1表达的患者,他们通过接受免疫治疗与新辅助放化疗的联合治疗方案,可能会获得更为显著的治疗效果和益处。这一发现对于医学界来说具有重大的意义,因为它为治疗直肠肿瘤提供了一种新的可能性。通过进行细致入微的检测,以确定PD-L1的表达水平,我们有望能够有效地筛选出那些在免疫治疗中可能表现出更佳反应的特定人群,从而实现

更为精准和个性化的治疗策略。这种策略的实施不仅能够显著提高治疗的整体效果和成功率,还能优化资源的分配和利用效率,确保有限的医疗资源能够更加高效和合理地服务于那些最有可能从中受益的患者,进而提升整个医疗体系的效能和患者的生活质量。此外,这种精准医疗的方法还能够减少不必要的治疗,降低患者的经济负担和身体负担,提高患者的生活质量,使他们能够更好地回归社会和家庭生活。因此,这种基于PD-L1表达水平的治疗策略,不仅在医学上具有重要的意义,而且在社会和经济层面上也具有深远的影响。

(二) 肿瘤微环境特征

在肿瘤微环境中,淋巴细胞的浸润程度以及巨噬细胞的极化状态等特征,与免疫治疗联合放化疗的疗效有着密切的关联。研究显示,那些具有较高淋巴细胞浸润水平以及特定巨噬细胞表型的肿瘤微环境,往往预示着患者可能会有更好的治疗反应。因此,深入探讨和研究肿瘤微环境的这些特性,对于理解免疫治疗的作用机制以及预测治疗效果具有重要的意义。进一步地,了解这些免疫细胞如何在肿瘤微环境中相互作用,以及它们如何影响肿瘤细胞的生长和死亡,可以帮助我们设计出更有效的治疗策略。此外,通过分析肿瘤微环境中的免疫细胞分布和功能状态,可以为个体化治疗提供科学依据,从而提高治疗的精准度和成功率。研究者们正在努力揭示这些复杂的相互作用,以期发现新的生物标志物,这些标志物能够帮助医生更好地选择适合患者的治疗方案,同时减少不必要的副作用。随着对肿瘤微环境的深入研究,我们有望开发出新的治疗方法,这些方法将更加个性化,能够针对肿瘤的特定特征进行攻击,从而提高治疗的整体效果。

(三) 基因表达谱

在对肿瘤组织进行深入研究的过程中,科学家们发现了一系列令人瞩目的基因表达差异现象。特别是IL2RG和PDGFA等特定基因,在那些已经实现了完全缓解的肿瘤组织与那些尚未达到完全缓解的组织之间,展现出了截然不同的表达模式。这些基因表达上的显著差异可能与它们在调节肿瘤免疫微环境以及影响肿瘤细胞的生物学行为方面所扮演的关键角色紧密相关。鉴于这些基因的表达模式与肿瘤的治疗反应之间存在着密切的联系,它们被认为具有成为潜在生物标志物的巨大潜力。这样的生物标志物能够为临床治疗决策提供重要的指导,帮助医生为患者选择最合适的治疗方案,从而提高治疗效果和患者的生存质量。进一步的研究还可能揭示这些基因在肿瘤发生、发展过程中的具体作用机制,以及它们如何影响肿瘤细胞对不同治疗手段的敏感性。这将为开发新的治疗策略提供理论基础,并可能为肿瘤治疗带来新的突破。

五、安全性评估

在实施结合免疫治疗与新辅助放化疗的综合治疗方案时,患者可能会遭遇一系列的不良反应。这些不良反应不仅涵盖了放疗和化疗过程中通常会遇到的副作用,比如胃肠道的不适感、骨髓功能的抑制等,还包括了与免疫治疗直接相关的不良反应,例如免疫性肠炎、肝炎以及内分泌系统的疾病等。从整体上来看,这些不良反应大多数是轻度至中度的。幸运的是,通过采取恰当的对症支持治疗措施以及进行必要的免疫调节治疗,大多数患者都能够承受并坚持完成整个治疗计划。尽管如此,医生和医疗团队仍需对患者进行密切的监测,并且在出现任何严重不良反应时,必须迅速采取措施进行处理,以确保患者的安全和治疗的顺利进行。

六、挑战与展望

(一) 挑战

在患者选择方面,目前我们面临一个挑战,那就是缺乏可靠的生物标志物来精准筛选出那些对免疫治疗有反应的敏感人群。这导致了一个问题,即部分患者可能无法从联合治疗中获得预期的益处,同时这种不确定性还可能增加不必要的治疗风险和经济负担。在治疗方案和优化上,关于免疫治疗与放疗或化疗的联合方式、剂量、以及治疗的顺序等关键因素,目前还没有一个统一的标准。为了明确最佳的治疗组合,我们需要更多的高质量临床研究来提供科学依据。此外,关于联合治疗的长期疗效和患者生存质量的数据仍然不够充分,这使得我们难以全面评估联合治疗对患者长期影响的全面情况。

(二) 展望

参考文献:

- [1]陈晓春,文帅,朱海霞.贝伐珠单抗联合XELOX化疗方案治疗老年晚期结直肠癌患者的效果[J].中国药物滥用防治杂志,2024,30(11):2111-2113+2125.DOI:10.15900/j.cnki.zylf1995.2024.11.045.
 - [2]储亚娟,张蕾,李云海,等.探讨氨磷汀对局部晚期直肠癌新辅助放疗同期伊立替康化疗的减毒作用:对154例病例的回顾性队列研究[J].中国癌症杂志,2024,34(10):957-965.DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.10.005.
 - [3]宋学梅,管玲.晚期直肠癌的免疫治疗结合新辅助放化疗临床研究进展[J].生命科学仪器,2023,21(S2):104.
 - [4]吴昌顺,周凯,冯虹.抗PD-1联合抗血管生成药物治疗晚期直肠癌1例[J].癌症,2021,40(10):458-464.
 - [5]贺俊彦.放疗治疗对局部晚期直肠癌PD-L1表达的影响及相关预后分析[D].福建医科大学,2017.
- 通信作者简介:金顺花(1971-),女,吉林省延吉市人,博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事消化系统肿瘤研究,延边大学附属医院消化内科。

作者简介:李默涵(1998-),男,河南省淇县人,硕士,住院医师,主要从事消化系统肿瘤研究,延边大学附属医院消化内科。

在未来的医学研究中,我们有望借助先进的多组学技术,深入挖掘出更加精准的生物标志物,这将有助于实现对患者的个体化治疗。通过这些技术,研究人员和临床医生能够更细致地了解疾病的分子机制,从而进一步探索和开发不同免疫治疗药物、放疗和化疗方案以及联合治疗的新模式。这些新策略的优化将有助于提高治疗的总体疗效。此外,加强对患者进行长期随访,持续关注他们的生存质量和远期毒性反应,是至关重要的。通过这些综合性的努力,我们可以为晚期直肠癌患者提供更加有效、安全且个体化的综合治疗方案,从而显著改善他们的生存预后和生活质量。

七、结论

在晚期直肠癌的治疗领域,免疫治疗与新辅助放化疗的结合已经取得了一些显著的临床研究成果,这些成果表明了这种联合治疗方式具有相当的应用潜力和前景。尽管目前在实际应用中还存在许多挑战和难题,但是随着对肿瘤生物学特性的深入研究以及对免疫机制的进一步理解,加上临床试验和研究的持续进行,我们有理由相信这些障碍最终将被克服。这将使得免疫治疗与新辅助放化疗的联合应用成为晚期直肠癌治疗的主流选择,从而为患者带来更多的生存机会和更高的生活质量。

本综述文章通过深入探讨了晚期直肠癌免疫治疗结合新辅助放化疗的相关理论基础、临床研究进展、生物标志物的识别、治疗的安全性评估以及未来的发展方向等多个方面,全面而详尽地展示了这一治疗领域的最新研究现状和发展趋势。这些内容不仅为该领域的研究人员和临床医生提供了宝贵的参考信息,也为未来的研究方向和临床实践提供了清晰的思路和指导。