

# 我国学者发现乳腺癌化疗耐药“元凶”

**本报讯** (特约记者王懿辉 通讯员王广兆)复旦大学附属肿瘤医院内科主任王红霞教授率领的课题组,在肿瘤微环境中首次鉴定出一种名为“TSPAN8+myCAF”的成纤维细胞耐药新亚群,并基于这一重大发现,开发了靶向TSPAN8-SIRT6信号轴的综合治疗策略,有望破解三阴性乳腺癌患者化疗耐药难题。相关研究论文日前刊登在国际学术期刊《科学》子刊《科学转化医学》上。

化疗药物在三阴性乳腺癌治疗中广泛应用,耐药性问题日趋严重,特别是一部分患者化疗后肿瘤快速进展,这一现象背后的分子机制尚不清楚。为找到化疗耐药的机制,王红霞带领团队从剖析肿瘤微环境的异质性着手研究。

在肿瘤微环境中,成纤维细胞是数量最多的一种细胞,它已被证实调控肿瘤转移、血管生成和治疗方面起着关键作用。研究团队对新鲜切除的乳腺癌组织进行高维流式单细胞分析,同时定量了50种蛋白质,覆盖肿瘤微环境中的主要细胞亚群标记;通过无监督聚类分析,识别出一种独特的类衰老样成纤维细胞亚群,以4次跨膜蛋白TSPAN8高表达为特征。

课题组利用乳腺癌组织芯片和接受新辅助治疗患者的临床样本,发现TSPAN8+myCAF富集程度与乳腺癌患者耐药及复发进展显著相关。这一发现确认了SPAN8+myCAF在乳腺癌化疗耐药性和不良预后中的重要作用,意味着乳腺癌患者化疗的耐药“元凶”被找到。

为了解耐药“元凶”作用机制和相关性,以便为后续优化治疗策略找到方向,团队开展了相关试验。结果显示,当用相同剂量的多西他赛和阿霉素治疗时,与TSPAN8-CAF相比,TSPAN8+CAF存活率显著提高,并通过一系列实验技术,证实这一细胞新亚群具有衰老的特征。

以往,衰老细胞被认为是一群即将死亡的细胞,细胞衰老被认为是一种复杂的应激反应和阻碍肿瘤发生的屏障。然而,基质成纤维细胞衰老与许多癌症的发病率增加有关,并影响基质与肿瘤细胞的相互作用。癌症上皮附近的区域优先富集衰老基质细胞。尽管其机制尚不清楚,但CAF的激活伴随着非增殖性的“衰老”状态和生长因子、促炎因子、降解酶的分泌

增加,这些统称为衰老相关分泌表型(SASP)。SASP成纤维细胞可以促进癌症的生长和进展。肿瘤细胞衰老的特点是失去增殖和生长能力,阻碍了肿瘤的进展。相反,CAF的衰老更多地与它们的激活和功能转化有关,导致肿瘤微环境的变化和随后的影响,如调节因子的分泌。在这种情况下,细胞衰老是一种伪装,掩盖了高度静止的状态和增加的干性。

为进一步证实衰老特征与化疗耐药之间的关联性和作用机制,课题组采取衰老拮抗剂、衰老关键分子定向敲除等科学技术干扰后发现,这些“新亚群”细胞通过TSPAN8-SIRT6-MYC信号轴诱导衰老表型,采用衰老策略对抗化疗,并通过两方面策略协同肿瘤细胞对抗化疗:一是通过细胞因子IL-6和

IL-8促进癌细胞干性,并有利于乳腺癌细胞在化疗造成的恶劣环境中存活;二是通过代谢重编程为肿瘤细胞提供天冬氨酸和脯氨酸营养成分,促进了存活下来的乳腺癌细胞增殖和进展。

围绕TSPAN8-SIRT6信号轴在肿瘤干性壁垒及治疗抵抗调控中的关键作用,研究团队利用噬菌体展示技术,从合成的人源scFv(单链抗体)库中筛选出针对TSPAN8-LEL的人源单克隆抗体,结合之前工作中筛选出高选择性SIRT6激活剂MDL-800,在细胞水平、类器官模型和小鼠模型中,证实TSPAN8抗体和MDL-800具有协同效应,可以逆转细胞衰老和化疗抗性。这一发现为临床逆转乳腺癌,尤其是三阴性乳腺癌的化疗耐药性提供了新的治疗策略。

## 乳腺癌新辅助化疗效果可早期预测

**本报讯** (特约记者张蓝溪 通讯员郑俊秋 黄育鸿)广东省人民医院乳腺肿瘤科主任医师、广东省人民医院肿瘤医院副院长王坤牵头的研究成果——“早期预测乳腺癌新辅助化疗后残余肿瘤负荷的无创人工智能系统”,可以在乳腺癌患者开展新辅助化疗的早期准确预测疗效,帮助医生为患者选择合适的疗法,减少不必要的副作用。近日,相关研究论文被外科期刊《外科学年鉴》收录。

据介绍,新辅助治疗是指手术前的综合治疗,包括放疗、化疗等,目的是缩小肿瘤、降低手术难度、提高手术效果等,在乳腺癌治疗中被广泛应用。而残余肿瘤负荷(RCB)分级成为公认的乳腺癌新辅助治疗疗效评估标准之一。

RCB分级通过测量患者新辅助化疗后的原发灶范围、癌细胞密度、阳性淋巴结数量、淋巴结最大直径等参数,能综合评估患者的治疗反应。RCB分级越低表明治疗效果越好,如RCB-0级表示乳腺癌达到了病理完全缓解(可理解为治愈),RCB-III级则表明乳腺癌对治疗具有耐药性(可理解为新辅助化疗效果不好)。

目前,在患者接受新辅助化疗后仍需对切除组织进行病理分析才能确定RCB分级,也就是手术后才能明确。如果这些RCB-III级的患者能被早期识别出来,医生就可以及时调整化疗方案,使这部分患者获得更好的疗效及随访策略等。

王坤介绍,团队以磁共振成像为切入点,利用来自多中心的乳腺癌患者的磁共振数据,构建了国际上首个针对乳腺癌不同分子亚型的人工智能系统,能在新辅助化疗的早期阶段准确预测乳腺癌的RCB分级。该系统不仅能精准预测RCB-0与RCB-I级的疗效良好的患者,还能早期识别RCB-III级的化疗无效的患者。

“这一成果能帮助医生调整新辅助化疗方案,确定手术时机,推动乳腺癌治疗的精准化,更有望为患者提供更个性化的手术和护理分层管理,减少化疗的毒副作用,也减轻患者的经济负担。”王坤说。

该系统由王坤牵头,佛山市第一人民医院、中山大学附属第一医院、汕头市中心医院联合开发,是广东省人民医院乳腺肿瘤科继“利用影像组学智能量化乳腺癌病理完全缓解”“多因素智能模型精准预测乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结状态”后的又一重大研究成果。

## 天轨系统助力转运

日前,上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科在39张床位上安装了智能天轨系统。该技术可使重症患者得到更为安全的转运和有效的运动训练,促进患者恢复肌肉力量、提高生活质量。图为医护人员应用天轨系统转运重症患者。

特约记者孙国根摄



医学精彩时光

## 哈尔滨老年教育医疗服务联盟成立

**本报讯** (特约记者董宇翔)近日,以黑龙江省哈尔滨老年教育发展40周年暨哈尔滨老年大学建校40周年大会为契机,黑龙江省妇幼保健院、哈尔滨医科大学附属第一医院、黑龙江中医药大学附属第一医院等13家省内知名医疗机构联合成立哈尔滨老年教育医疗服务联盟。

据了解,该联盟由哈尔滨老年大学邀请13家省、市级知名公立医疗机构组成。当天,各方代表签署了合作协议书,明确了未来合作的方向和目标。该联盟成员单位需选派有资质的医生向哈尔滨老年大学学员提供综合健康评估、疾病预防、慢性病健康管理、健康指导、心理支持、营养与干预、合理用药指导及康复护理等服务,并做好健康管理和应急救援工作,为老年学员开辟绿色通道。同时,院校双方还将共同组织实施面向老年人的各类公益性健康知识讲座。

黑龙江省妇幼保健院院长王超表示,此次签约以医疗联盟为服务平台,进一步响应了国家关于积极应对人口老龄化的号召,推进了医疗与教育的深度融合。通过医校跨界联盟,双方将更好地为老年人提供精准健康服务,切实提高老年健康服务质量。

## 巧妙“染色”精准切除囊泡

**本报讯** (特约记者常宇 通讯员田娟)9岁男孩杭杭(化名)双肺5片肺叶布满了囊性腺瘤,华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿外科副主任医师朱天琦团队采用雾化吸入叫唤青绿方法,分两次为杭杭实施胸腔镜下左、右侧肺叶先天性囊性病

灶切除术,最大程度保留肺叶,保护肺功能。近日,杭杭来院复查,检查结果显示术后恢复良好。

杭杭从小体质差,经常生病。近期的检查结果显示,他双肺5片肺叶布满了大小不一的囊性腺瘤。朱天琦介绍,肺囊腺瘤畸形是一类气道、肺实

质发育异常的先天性良性疾病。该疾病的患儿在刚出生时,大多不会有任何不适,但是随着年龄的增长,可能会发生反复的肺部感染,甚至在成年后有癌变的可能。大多数儿童肺囊腺瘤是单一存在的,但是像杭杭这样双肺到处都是大大小小的水泡的情况,较为少见。

传统的肺叶或肺段手术切除方式是将包裹着囊泡的附近正常肺组织一并切除,采用肺楔形切除术则有可能导致病灶残留,都不利于患儿肺功能恢复。朱天琦团队反复讨论,创新性提出术前雾化吸入叫唤青绿,

## 连台手术救治膈肌“破洞”宝宝

**本报讯** (特约记者温红蕾 通讯员黄洁莹)胎宝宝膈肌“破洞”,出生后就要面临呼吸困难甚至窒息死亡的风险。日前,湖北省妇幼保健院多学科团队将剖宫产手术与新生儿外科手术无缝对接,在1小时内完成了一名膈肌胎宝宝的分娩和修补手术,让新生儿宝宝顺畅呼吸。

孟女士在中孕期的超声检查中被

查出胎儿患有先天性膈疝。在当地医院的建议下,孟女士和家人找到湖北省妇幼保健院外科首席顾问杨星海。杨星海为孟女士仔细复查后确诊为胎儿右侧先天性膈疝,但其他器官发育正常,膈肌可以在出生后进行手术修补。

近日,孟女士的预产期将近,来到湖北省妇幼保健院待产。常规膈疝手

术都是在胎儿娩出后,待其身体情况稳定且术前检查完善后再行手术治疗。但是手术进入了2.0时代,即以刀口大小、多少论英雄的“器官微创”:不仅要减少手术创伤,还要选择合适的亚肺叶切除和淋巴结清扫范围,尽可能保留正常肺组织。

“近年来,我们不断尝试新生儿膈

疝的产房手术,也就是在宝宝出生后立刻进行手术,这样能有效减少气体进入新生儿胃肠道量,从而减少肺受压迫的时间。”杨星海说。

但产后立即进行手术的难度和风险极大。新生儿生命体征不稳定,身体状况不明确,而且胸腔空间狭小,非常考验术者的手术经验和多学科保障能力。

## 肺癌阻击战:于精微处觅生机

(上接第1版)

“但肺癌纵隔淋巴结转移的隐匿性很强,术前胸部CT和PET/CT无法准确发现。”陈海泉团队开始寻找解决方案。项目组首先对243名肺癌患者的纵隔淋巴结转移规律进行研究,发现病理诊断为原位腺癌、微浸润腺癌、直径≤2厘米的贴壁型腺癌、黏液腺癌和外周型鳞癌均没有纵隔淋巴结转移。

进一步分析1430名接受手术并行系统性纵隔淋巴结清扫的肺癌患者数据后,项目组发现,术后病理诊断为原位腺癌、微浸润腺癌和直径≤2厘米的贴壁型腺癌均没有纵隔淋巴结转移。

对这部分患者行选择性或系统性纵隔淋巴结清扫,术后两者的生存期没有明显差异。项目组再次分析了432名未接受系统性淋巴结清扫,术中冰冻病理提示为原位腺癌和微浸润腺癌患者的生存数据,发现这些患者的5年无瘤生存率和总体生存率均为100%。

基于此,项目组首次提出,对于术中病理确定为原位腺癌、微浸润腺癌、直径≤2厘米贴壁型腺癌的患者不需要行纵隔淋巴结清扫;对于直径≤2厘米的鳞癌和黏液腺癌可以行选择性纵隔淋巴结清扫。随后,项目组陆续进行了系列研究,并据此制定选择性淋巴

结清扫策略,为肺癌患者接受选择性淋巴结清扫提供了重要证据支持。

“根据临床病理特征和患者的淋巴结转移规律,准确进行淋巴结清扫,才是真正实现外科领域的精准治疗。”陈海泉表示。目前,这个个体化的淋巴结清扫术已在全国多数三甲医院全面应用和开展。

### 告别一刀切:用扎实数据指导新策略

从切除更小的肺组织到清扫更少的淋巴结,陈海泉团队在一步步推进精准医疗的过程中,也对微创手术有了更深入的理解。

“最开始的微创手术其实是‘切口微创’,以肺癌手术为例,就是通过‘打

孔’的方式行胸腔镜手术,代替传统20厘米后外侧大切口打开胸腔切除肺癌病灶的方法。”陈海泉介绍,这种1.0级别的微创明显减少了患者的切口创伤,促进了患者快速康复。

“但手术的创伤,不仅是看得见的切口创伤,还包括表面看不见的、由于器官切除而造成的功能缺失。”陈海泉表示,基于多年来的研究成果,肺癌微创手术进入了2.0时代,即以刀口大小、多少论英雄的“器官微创”:不仅要减少手术创伤,还要选择合适的亚肺叶切除和淋巴结清扫范围,尽可能保留正常肺组织。

“现在,我们要向微创治疗的3.0时代‘系统微创’迈进,即对于不同的患者采取个体化的手术方式,缩短手术时间,降低出血风险,减轻机械通气和麻醉药物对患者造成的系统性损伤,使患者获得最佳疗效,活得长、活

得好。”陈海泉说,为了实现这个目标,项目组在持续攻关。

与此同时,针对肺癌筛查、诊疗现状,项目组践行、推进“没必要的手术不做、没必要的检查不查”的理念和模式。

“不要一看到像肺癌的磨玻璃样结节就急着开刀。”陈海泉说,随着胸部低剂量CT检查的普及应用,磨玻璃型肺癌逐渐成为我国早期肺癌的主流。但磨玻璃型肺癌和实性肺癌是否具有相同的临床病理特征,在诊治过程中是否需要采取相同的检查手段和手术方式,是需要研究的重要临床问题。

为此,项目组对上海市社区人群和我国不同地区6家医院的职工共2万余人,开展前瞻性低剂量CT筛查,发现年轻、女性、非吸烟人群是磨玻璃结节型肺癌新的高发人群。项目组还发现,磨玻璃型肺癌具有早期

术中利用荧光导航,实施胸腔镜下双侧肺先天性肺囊腺瘤灶精准切除手术。手术后,杭杭恢复顺利,生病次数明显减少。

朱天琦说,叫唤青绿是一种水溶性的化合物,非常安全。它进入人体后会与血浆中的大分子蛋白质迅速结合,能够较快地吸收近红外光并发出荧光。相较于传统方法的通过支气管段静脉注射叫唤青绿实现“染色”,通过雾化完成叫唤青绿的“染色”不仅没有任何痛苦,而且能够真正实现精准定位病灶的边界,减少病灶残留,同时保护正常的肺组织功能。

经过周密完善的准备,产科专家为孟女士实施剖宫产,顺利分娩一名女宝宝。宝宝断脐后,麻醉科医生和新生儿科医生立即就位,接力完成了气管插管、麻醉、脐静脉置管,等候在旁的外科医护人员迅速完成留置胃管、导尿、静脉穿刺。随后,杨星海在22分钟内完成了胸腔镜产时手术。与此同时,新生儿科医生一直在旁边密切观察新生儿的状况,保障其生命体征稳定,积极予以呼吸支持。

一个小时内,两台手术无缝衔接,一气呵成,为新生儿解除生命危险。术后,患儿各项生命体征平稳,喂养顺利,已于近日出院。

惰性生长、淋巴结转移率低、完整手术切除后预后良好等特点,为磨玻璃型肺癌的个体化诊治提供了重要理论和实践依据。

“我们据此提出,这类肺癌如果在缓慢进展期不进展,无需处理;确需处理时,在治愈窗口期选择不影响患者人生轨迹、不影响职业生涯的时机进行。”陈海泉介绍,项目组还通过对1026名肺癌手术患者的数据研究,证实磨玻璃型肺癌患者术前无需行纤维支气管镜和骨同位素扫描检查,进一步精简了磨玻璃型肺癌患者术前检查流程,减少了不必要的创伤和花费,节约了大量医疗资源。

“进行临床决策和科研创新,一定要问它的临床意义是什么,患者怎样从中受益。”陈海泉说,这是他和项目组同事们始终坚守的“临床问题驱动”原则,他们将一如既往地坚持下去。