

不再“一刀切”,鼻咽癌治疗要“动态适应”

●本报记者 朱汉斌

如何根据患者治疗过程中的实时变化灵活调整治疗方案?最近一项研究以鼻咽癌为模型,成功解答了这个困扰临床医生已久的难题。

中山大学肿瘤防治中心教授孙颖、副主任医师吕佳蔚团队与合作者首次提出并验证了一种名为“基于动态循环肿瘤DNA(ctDNA)监测的鼻咽癌风险适应性治疗”的全新策略。该策略将传统“一刀切”治疗升级为精准个体化诊疗,从而延长患者生存时间。相关成果近日在线发表于《自然》。

团队在治疗过程中通过液体活检动态、无创地监测患者ctDNA,实时评估患者的预后风险;同时结合患者肿瘤微环境的重塑特征,“随机应变、因地制宜”地调整后续治疗方案,为鼻咽癌患者带来了显著的生存获益。

《自然》副主编 Victoria Aranda 在述评中指出,该研究为 ctDNA 及个体化治疗领域提供了极具价值的全新见解,不仅限于 EB 病毒相关的鼻咽癌,对后续临床试验设计及临床实践转化均具有里程碑式的指导意义与深远影响。

破解传统治疗“一刀切”困局

长期以来,肿瘤治疗面临着一个根本性的矛盾。传统抗肿瘤治疗,如放疗、化疗、靶向治疗等,会在缩小肿瘤的同时触发肿瘤细胞及其微环境的持续演进,导致患者复发和转移风险随治疗进程而动态变化。

然而,现有临床实践仍主要采用“固定方案”治疗模式——所有患者依

据指南接受相对统一的治疗。这可能导致低风险患者承受过度治疗的毒副作用,而高风险患者则因治疗强度不足错失最佳干预时机。

论文共同通讯作者、中山大学肿瘤防治中心主任医师周冠群表示,这一矛盾长期困扰临床,根源在于四大未知难题:缺乏动态预后分子指标、无创监测技术路径、精准治疗策略方案及临床价值验证。为突破这一瓶颈,团队以鼻咽癌为模型展开深入研究。

2024年,孙颖、吕佳蔚团队在《癌细胞》发表研究成果,揭示了血浆游离 EB 病毒 DNA(cEBV DNA)可以作为反映鼻咽癌患者治疗响应性和复发转移风险的可靠、实时、无创的生物学标记。进行抽血检验,即可显示患者动态预后风险。

如何将动态液体活检信息转化为指导临床决策的行动指南,仍是亟待解决的问题。

“双轨制”策略实现精准治疗

在此基础上,团队设计并开展了一项名为“EP-STAR”的多中心、II期适应性临床试验。此次研究不再对所有患者“一视同仁”,而是巧妙利用诱导化疗阶段作为观察患者治疗反应的“机会窗”,根据 cEBV DNA 的动态清除情况,对患者进行实时“考核”与风险分级,并据此“随机应变”“因地制宜”部署后续治疗方案。

如何“随机应变”?首先,所有人组的局部晚期鼻咽癌患者均先统一接受3个疗程的标准 GP(吉西他滨+顺铂)

方案诱导化疗。在这一“机会窗”中,团队根据 cEBV DNA 的动态清除规律将患者精准划分为3个风险等级。

低风险组:1个疗程化疗后患者的 cEBV DNA 即迅速清零,预后极佳,因此继续接受标准治疗,不再进行风险适应性治疗调整及增加治疗强度。中风险组:2~3个疗程化疗后患者的 cEBV DNA 才清零,肿瘤负荷较大、预后相对较差,因此后续进行风险适应性治疗调整。高风险组:3个疗程化疗后患者的 cEBV DNA 仍未清零,复发转移风险极高,因此后续进行风险适应性治疗调整。

如何“因地制宜”?接下来,团队发现各 ctDNA 风险亚组在 GP 化疗后呈现出截然不同的肿瘤微环境重塑特征。

低风险组在 GP 化疗后表现为抗肿瘤免疫持续激活,支持了其预后极佳的临床结局。中风险组在 GP 化疗后微环境中富集了大量干性肿瘤细胞,因此调整治疗方案为在标准放化疗后加用能够有效杀伤干细胞的节拍卡培他滨进行强化治疗。高风险组在 GP 化疗后微环境中的 T 细胞呈现大量耗竭状态,因此调整治疗方案为在放疗伊始即联合信迪利单抗(抗 PD-1 免疫治疗)并持续至辅助治疗阶段,共维持12个周期。

“我们将鼻咽癌治疗由过去‘一成不变’的静态策略转变为‘随机应变’的动态、个体化治疗决策。”吕佳蔚表示,动态监测+个体化调整的“双轨制”策略实现了从分子层面到临床实践的闭环管理,标志着鼻咽癌治疗进

入更精准的个体化时代。

临床疗效与成本效益双突破

记者了解到,经过中位47.3个月的随访,接受“随机应变、因地制宜”治疗策略的中高危患者,3年无疾病生存率达89.1%。其中,中风险组的3年无疾病生存率为91.4%,而传统上认为预后最差的高风险组的3年无疾病生存率也达到了86.5%。与之对应,低风险组接受标准治疗的患者3年无疾病生存率为90.6%。

值得注意的是,与来自前瞻性 EP-SEASON 队列、同样中高风险但未接受适应性治疗的患者相比,这一策略将患者的疾病进展或死亡风险显著降低了59%。

安全性数据方面,该策略展现出良好的临床安全性,且不牺牲患者的生活质量。更重要的是,马尔可夫模型显示,该策略虽然在总成本上增加了2404.1美元,但提升了1.9个质量调整生命年,增量成本-效果比为每质量调整生命年1225.2美元,远低于公认的37672美元的支付意愿阈值,兼具卫生经济学效益。

“该研究已入选美国临床肿瘤学会年会口头报告,是国际上首个发表的基于动态 ctDNA 指导的适应性临床试验。”孙颖表示,未来团队将进一步优化动态监测技术,探索多组学联合分析,并推动该策略向其他癌种拓展,最终实现“让每一位患者都能获得最适合自己的治疗”的愿景。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10244-w>

2025年,男性生殖领域迎来原创性研究的集中爆发

(上接第6版)

指南更新与前沿展望

指南更新:2025年欧洲泌尿外科学会(EAU)关于男性性与生殖健康的最新指南,重点涵盖了迟发性性腺功能减退症(LOH)、勃起功能障碍(ED)、早泄(PE)及阴茎硬结症(PD)。指南强调了对 LOH 患者进行睾酮治疗的严格适应证筛选及后续随访,确立了以12 nmol/L

为阈值的诊断标准,并指出治疗需结合患者症状与生化证据。

针对 ED,指南提出了个性化的治疗决策算法,推荐根据侵入性、耐受性及患者期望选择从 PDE5 抑制剂到阴茎假体植入等不同方案,并特别关注 ED 作为心血管疾病早期预警指标的风险评估。

在 PE 管理方面,指南采纳了国际性医学学会的定义,区分终身性与获得

性早泄的治疗策略,前者首选药物治疗,后者侧重病因治疗。对于 PD,指南要求准确区分急性期与稳定期,建议对影响性功能且伴有 ED 的患者实施阴茎假体植入手术。整体而言,该指南为临床医生提供了基于最新证据的诊断、治疗及随访实践建议。

前沿展望:2025年进展令人振奋,但挑战依然存在,诸如 LNP-mRNA 基因治疗、AI 精子检测等新兴技术需大规

模临床试验验证,新型疗法长期安全性数据仍需积累,高昂成本限制临床可及性,基因治疗等新技术需要完善的伦理框架和监管政策等。随着科技进步,我们有理由相信男性健康事业将迎来更辉煌的明天。在“健康中国”战略指引下,未来生育治疗将更加安全、有效、便捷,为每个家庭注入温暖与希望。

(作者单位:上海交通大学医学院附属第一人民医院)