

放射肿瘤学专题

· 专家述评 ·



[专家简介] 郎锦义,一级主任医师、教授、博士生导师。现任四川省肿瘤医院(电子科技大学医学院附属肿瘤医院)党委书记,四川省癌症防治中心主任,四川省肿瘤医院研究所所长。享受国务院特殊津贴专家,国家卫计委有突出贡献中青年专家,省医学甲级重点学科带头人/国家重点肿瘤专科学科带头人,四川省“天府万人计划”天府名医项目入选者,四川省政府学术技术带头人(首批),四川省卫生计生首席专家,四川省卫计委学术技术带头人(首批),中央/四川省千保专家组成员、全国卫生计生系统先进工作者、全国优秀科技工作者,首届国之名医获得者,四川省五一劳动奖章获得者、首届“健康四川-大美医者”获得者,“新时代健康卫士”。担任中华医学会放射肿瘤治疗学分会第八届主任委员;中华医学会肿瘤学分会常务委员;中国抗癌协会鼻咽癌专委会主任委员;中国抗癌协会肿瘤放射治疗专委会副主任委员;国家肿瘤质控中心放射治疗质控委员会副主任委员;中国医院协会肿瘤医院管理分会常委;中国医师协会住院医师规范化培训放射肿瘤科专业委员会副主任委员;四川省西部放射治疗协会名誉会长;四川省医学会肿瘤医学专委会主任委员;四川省医学会放射肿瘤专委会主任委员;四川省抗癌协会理事长;四川省药品安全专家委员会风险评估与控制分委员会主任委员;四川省人工智能联盟副主席;《中华放射肿瘤学》杂志副总编;《肿瘤预防与治疗》杂志主编;《肿瘤放射治疗学》副主编;《Reports of Practical Oncology and Radiotherapy》杂志编委。从事放射治疗 30 余年,是全国著名的中青年放射肿瘤学家。共发表论文 200 余篇,SCI 收录论文 20 余篇。承担国家课题 10 余项,其中国家自然科学基金 3 项。曾获四川省科技进步二等奖 2 项,三等奖 3 项;四川省医学科技一等奖 2 项。



[专家简介] 王卫东,教授、主任医师、博士生导师,四川省政府学术技术带头人,现任四川省肿瘤医院(电子科技大学医学院附属肿瘤医院)放疗中心副主任,四川省肿瘤医院研究所副所长;担任中华医学会放射肿瘤治疗学分会放射生物学组副组长,中国抗癌协会鼻咽癌专委会常委,中国抗癌协会肿瘤防治科普专委会委员,中国医药生物技术协会基因检测技术分会委员,中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会放射免疫专委会委员,中华医学会放射肿瘤治疗学分会放射免疫及鼻咽癌学组委员,中国生物物理学会辐射与环境专委会委员,四川省抗癌协会鼻咽癌专委会主任委员,四川省抗癌协会肿瘤标志物专委会副主任委员,四川省医学会肿瘤学专委会常委,四川省医学会放射肿瘤专委会委员,四川省医学会转化医学专委会委员。多家 SCI 专业期刊的编委和审稿人。负责国家科技部重点研发课题 1 项、四川省精准医学重大专项 1 项,以及多项国家自然科学基金和省部级课题,以第一作者或通讯作者发表学术论文 60 余篇,SCI 论著 40 篇;培养博士、硕士研究生 20 余名,获四川省科技进步二等奖 1 项、四川省医学科技一等奖 1 项。

免疫治疗时代肿瘤区域淋巴结处理的再思考——免疫功能精准防护迫在眉睫*

王卫东,郎锦义[△]

610041 成都,四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院;610041 成都,放射肿瘤学四川省重点实验室

[摘要] 传统上对肿瘤区域淋巴结进行清扫或照射,以期阻断转移;然而,肿瘤转移机理和免疫治疗的深入研究正在颠覆上述理念。区域淋巴结在肿瘤免疫循环中有不可或缺的作用,必须得到保护。初步的研究表明,保护区域淋巴结不降低疗效且会减轻损伤。如何科学处理非转移区域淋巴结,在精准打击肿瘤的同时又能保护免疫功能是值得思考的问题。

[关键词] 区域淋巴结;免疫循环;肿瘤;免疫治疗;精准防护

[中图分类号] R730.4;R730.51 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.001

[收稿日期] 2019-12-13

[基金项目] *国家自然科学基金(编号:11375124);国家科技部重点研发专项(编号:2017YFC0113904)

[通讯作者] [△]郎锦义,E-mail: langjy610@126.com

引文格式: Wang WD, Lang JY. Novel strategy for the management of tumor-draining lymph nodes in the era of immunotherapy: precise protection of immune function [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 1-4. [王卫东, 郎锦义. 免疫治疗时代肿瘤区域淋巴结处理的再思考—免疫功能精准防护迫在眉睫[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 1-4.]

Novel Strategy for the Management of Tumor-Draining Lymph Nodes in the Era of Immunotherapy: Precise Protection of Immune Function

Wang Weidong, Lang Jinyi

Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China; Radiation Oncology Key Lab of Sichuan Province, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Lang Jinyi, E-mail: langjy610@126.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 11375124) and by grants from Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (NO. 2017YFC0113904).

[Abstract] Traditionally, tumor-draining lymph nodes (TDLN) are dissected or irradiated in order to block metastasis; However, progress in study of tumor metastasis mechanisms and immunotherapy is overturning above concepts. Regional lymph nodes play a non-substitutable role in tumor immune cycle and must be protected. Preliminary studies have shown that protecting regional lymph nodes does not decrease treatment efficacy and reduces injuries. How to deal with regional non-metastatic lymph nodes in a rational and proper way and protect the immune function while treating the tumor accurately is a question worth thinking deeply.

[Key words] Regional lymph node; Immune cycle; Neoplasm; Immunotherapy; Precise protection

肿瘤区域淋巴结真的必须清扫和照射吗? 这些淋巴结到底该不该保护? 一直以来, 临床上对肿瘤区域淋巴结常常进行清扫或预防性照射; 然而, 越来越多的证据表明, 肿瘤区域淋巴结承担重要的免疫功能, 应慎重对待。免疫治疗的进步不仅为人类征服癌症提供了新技术, 也正在颠覆传统治疗手段(手术/放疗)的某些固有理念和认知。本文讨论一下为何不能轻易清扫或照射肿瘤区域淋巴结, 以及如何在精准打击肿瘤的同时设法保护淋巴结免疫功能, 并展望未来研究方向。

1 问题的由来

对于恶性肿瘤区域淋巴结的处理, 人们一直都很关注, 最早于 16 世纪末 Hilden 就首次提出乳腺癌患者要切除腋窝淋巴结, 1891 年 Halsted 又提出了“区域淋巴优势”理论, 认为肿瘤细胞主要通过淋巴结转移扩散, 区域淋巴结的清扫可阻断乳腺癌远处转移。1908 年 Moynihan 提出“恶性肿瘤的外科手术不仅要切除病变器官, 更要系统解剖区域淋巴结”^[1]。目前, 区域淋巴结切除逐渐成为实体瘤手术必不可少的组成部分。近 100 年来, 放射治疗对肿瘤区域淋巴结的处理, 也深受肿瘤外科理念的影响, 对几乎所有肿瘤患者均进行淋巴引流区域的预

防性照射, 也是多年来肿瘤放疗靶区设计的基本原则, 以期阻断转移, 减少复发。然而, 随着对肿瘤转移机理和免疫治疗研究的深入, 真相逐步显现, 不加选择地清扫或照射区域淋巴结未必有利于肿瘤治疗, 先前的“区域淋巴优势”理论面临巨大挑战。那么, 在当今免疫治疗时代, 肿瘤区域淋巴结应该如何科学处理?

2 为什么必须保护区域淋巴结?

人体的免疫系统包含 3 道防线, 第一道是皮肤和粘膜, 第二道是吞噬细胞、自然杀伤细胞等固有免疫细胞, 这两者称之为固有免疫, 是与生俱来的免疫机制。第三道防线为特异性免疫, 可以分为由 B 细胞介导的体液免疫和由 T 细胞介导的细胞免疫。之所以要慎重对待肿瘤区域淋巴结, 确保其结构和功能的完整, 要从肿瘤免疫循环说起, 2013 年, Chen 和 Mellman 提出了肿瘤免疫循环的概念^[2], 包括七个环节: ①肿瘤细胞释放抗原; ②肿瘤抗原呈递; ③T 细胞激活; ④T 细胞向肿瘤组织迁移; ⑤肿瘤组织 T 细胞浸润; ⑥T 细胞识别肿瘤细胞; ⑦清除肿瘤细胞。

在肿瘤免疫循环的七个步骤中, 区域淋巴结的作用至关重要, 首先它是肿瘤免疫发生的起始部位,

在肿瘤抗原诱导下,抗原提呈细胞(树突状细胞)迁移到区域淋巴结,并进一步激活免疫细胞,产生肿瘤特异的 CD4 + T 细胞和 CD8 + T 细胞,最终进入肿瘤病灶清除癌细胞。因此,区域淋巴结是机体抗肿瘤免疫反应的开始和维持部位;其功能缺失将引起肿瘤免疫循环的脱节,带来免疫监督失效。因此,无论手术清扫淋巴结,还是放疗预防性照射淋巴引流区,都将人为地破坏肿瘤免疫循环的关键环节,导致肿瘤免疫逃逸或免疫治疗失败。

3 非转移区域淋巴结真的需要切除或照射吗?

保留非转移区域淋巴结会影响肿瘤疗效吗?对于这个疑问,近年来已有不少外科和放疗专家进行了初步的探索,事实上,不清扫阴性淋巴结或缩小淋巴结预防照射野,不仅没有影响肿瘤疗效,而且减轻了损伤。动物实验表明,区域淋巴结照射可降低肿瘤局控率,不利于免疫检查点抑制剂发挥疗效。

3.1 外科研究

3.1.1 乳腺癌 Barrio 等^[3]关于乳腺癌淋巴结清扫的研究发现,临床阴性淋巴结清扫与不清扫比较,生存率无差异。Veronesi 等^[4]也证明内乳淋巴结的切除并未提高生存率。目前尚未见到不切除未转移淋巴结而导致生存率降低的报道。所以,阴性淋巴结清扫与否不会影响总体生存率。

3.1.2 妇科恶性肿瘤 对于妇科恶性肿瘤的淋巴结处理,谢幸教授等^[5]近期撰文指出,淋巴结切除应慎重对待,对于淋巴结阴性的患者不要轻易进行淋巴结清扫,要综合考虑肿瘤转移的方式、淋巴结转移的概率及其对预后的影响等,并结合肿瘤生物学特性、免疫功能的影响,根据利益最大化和损伤最小化的原则,保护免疫系统结构完整和功能正常势在必行。在早期肿瘤患者,如果手术改变了淋巴结的结构和功能将促进肿瘤的生长。肿瘤引流淋巴结的作用是免疫作用,而不是对肿瘤栓子的屏障作用。

3.2 放疗研究

放疗临床研究提示:缩小淋巴结引流区照射范围不影响肿瘤局控率和生存率,并可减轻不良反应。曾雷等^[6]回顾分析 2003 ~ 2008 年 270 例 N0 期初治鼻咽癌患者的临床资料,提示淋巴结阴性鼻咽癌患者行上半颈预防照射是可行的,缩小照射范围没有影响疗效。谢方云等^[7]和 Gao 等^[8]的研究也证明,淋巴结阴性的鼻咽癌双上颈预防照射与全颈预防照射患者的总生存率及颈部复发率无明显差异。景绍武等^[9]关于食管鳞癌患者行根治性放疗 Meta 分析

结果认为,累及野照射局控率、生存率与选择性淋巴引流区照射无统计学差异,而 VI 度放射性不良反应的发生率明显降低,且缩小淋巴引流区照射野并不增加野外复发/转移概率。姚钧等^[10]的研究也得到了类似结果。

随着乳腺外科理念的演进,乳腺癌术后淋巴结照射野也逐渐更新,无论是欧美等国的美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南,还是国内的中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南,对于阴性淋巴结均不照射,且对于 4 个以上的腋窝淋巴结转移也缩小了照射范围,除了减轻损伤外,也保护了肿瘤免疫循环的结构和功能完整。

3.3 基础研究

动物实验发现,区域淋巴结照射不仅降低了肿瘤局控率,也不利于免疫检查点抑制剂发挥疗效。淋巴引流区受到 20Gy 照射的裸鼠移植瘤消退率显著低于未照射动物。在进一步的研究中,免疫检查点 CTLA-4 单抗联合放疗,淋巴引流区照射组的局控率仅是对照组的 50%,其机制在于淋巴引流区的照射破坏了肿瘤免疫循环机制,减弱了 CTLA-4 单抗的免疫调控作用^[11]。

近来研究发现,淋巴结出现转移是淋巴结中具有可使肿瘤黏附的细胞因子,从而可以解释肉瘤为什么易于出现肺转移,而不易于出现淋巴结转移;结肠癌出现肝转移而不出现局部淋巴结转移;有些乳腺癌出现远处转移,而无局部淋巴结转移。淋巴结也和身体的其他组织和器官一样,转移与否决定于转移相关的分子机制。

因此,当前的临床和基础研究结果已经对传统的“淋巴优势理论”构成了挑战,提出在阴性淋巴结情况下,可以不进行区域淋巴结的预防性照射或切除,不仅不降低局控率和长期生存率,而且减轻了治疗相关的损伤,在免疫精准防护上迈出了第一步。

4 思考与对策

肿瘤区域淋巴结的切除或照射应慎重对待,原因在于:(1)淋巴结并非是所有肿瘤的主要转移路径。(2)原发肿瘤的生物学特性决定了患者预后,区域淋巴结清扫并不一定提高肿瘤疗效。(3)区域淋巴结的清扫将破坏机体的肿瘤免疫循环。(4)肿瘤的淋巴转移存在“跳跃式”转移,并不一定通过区

域淋巴结。事实上,并非所有实体瘤均需切除或放疗区域淋巴结^[5,12-13]。

其实,当前对于区域淋巴结的切除或照射可能带来三种结局:一是对肿瘤控制有利但也加重了损伤;二是对肿瘤控制无影响,却加重了损伤;三是不利于肿瘤控制也加重了正常组织损伤。这三种情况,只有第一种可以接受;但在临床实践中,如果做不到精准施治,后两种情况会经常发生,导致弊大于利。那么,如何才能避免第二、三种结局?

目前临床上多数情况下依旧遵循传统,固守“区域淋巴优势”理论,而不是科学的证据;应该更新观念,进行科学研究,寻找证据。①继续深入研究淋巴结的肿瘤免疫作用,阐明淋巴结对肿瘤区域免疫的作用和机制^[14]。②建立可靠的鉴别淋巴结有无转移的方法,尤其是新的影像技术^[15],比如 PET-CT、功能核磁、分子成像等等,做到有的放矢。③对有转移的淋巴结可切除或放疗,而无转移的淋巴结一定要保留其完整的功能。④联合利用各种免疫治疗手段,包括免疫检查点抑制剂、免疫调控因子及免疫活性细胞等^[16-17],保护或增强免疫循环;这方面虽有一定的进展,尚有大量工作要做。⑤通过多中心临床研究和真实世界研究,建立大数据平台,挖掘更多新的证据,建立指南和路径,指导临床实践。对于区域淋巴结,应打破手术清扫和放疗预防照射的传统观念,建立精准定点打击、保护肿瘤免疫循环的新模式。

总之,对阴性淋巴结的切除或放疗无任何治疗作用;对转移淋巴结的切除或放疗也应和对其他部位的转移灶的处理一样,仅仅是对转移灶的切除或照射,而任何的扩大切除或放疗是不必要的,反而对正常淋巴结的切除或照射可能会破坏其对肿瘤的免疫作用。我们应该清醒认识到淋巴结的抗肿瘤免疫作用,并提高我们对无转移淋巴结功能的保护意识。我们认为:精准施治、区别对待,保护区域淋巴结免疫功能迫在眉睫!

[参考文献]

[1] Eklind S, Lindfors A, Sjöli P, et al. A Prospective, comparative study on robotic versus open-surgery hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for endometrial carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(2): 250-256.

[2] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013;39(1): 1-10.

[3] Barrio AV, Mamtani A, Eaton A, et al. Is routine axillary imaging necessary in clinically node-negative patients undergoing neoadjuvant chemotherapy? [J]. *Ann Surg Onco*, 2017, 24(3): 645-651.

[4] Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(9): 1320-1325.

[5] 谢幸,沈源明. 再议妇科恶性肿瘤淋巴结切除适应证与争议 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*. 2017, 33(12): 1217-1219.

[6] 曾雷,陈春燕,孙学明,等. 基于调强放疗 N0 期鼻咽癌颈部预防照射的选择 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(2): 133-137.

[7] 谢方云,彭苗,胡伟汉,等. N0 期鼻咽癌颈淋巴结区域预防照射方式的探讨 [J]. *癌症*, 2010, 29(1): 106-110.

[8] Gao Y, Zhu G, Lu J, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(5): 1397-1402.

[9] 景绍武,王军,刘青,等. 食管鳞癌精准放疗技术下累及野照射与选择性淋巴引流区照射 Meta 分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(2): 136-142.

[10] 姚钧,孙小兵. 食管癌三维适形放疗淋巴引流区预防照射与累及野照射疗效比较 [J]. *山东医药*, 2015; (14): 94-95.

[11] Marciscano AE, Ghasenzadeh A, Nirschl TR, et al. Elective nodal irradiation attenuates the combinatorial efficacy of stereotactic radiation therapy and immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*. 2018, 24(20): 5058-5071.

[12] van den Bulk J, Verdegaal EM, de Miranda NF. Cancer immunotherapy: Broadening the scope of targetable tumours [J]. *Open Biol*, 2018, 8(6): 180037.

[13] Gasteiger G, Ataide M, Kastenmüller W. Lymph node-an organ for T-cell activation and pathogen defense [J]. *Immunol Rev*, 2016, 271(1): 200-220.

[14] Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(19-20): 1267-1284.

[15] Stein JV, F Gonzalez S. Dynamic intravital imaging of cell-cell interactions in the lymph node [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 12-20.

[16] Sevenich L. Turning "Cold" Into "Hot" tumors-opportunities and challenges for radio-immunotherapy against primary and metastatic brain cancers [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 163.

[17] Trommer M, Yeo SY, Persigehl T, et al. Abscopal effects in radio-immunotherapy-response analysis of metastatic cancer patients with progressive disease under Anti-PD-1 immune checkpoint inhibition [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 511.