■技术·思维

骨与软组织肿瘤的治疗进展

□姚伟涛

作为一名长期致力于骨与软组织肿瘤诊治的医生，我经常在诊室里面对患者及其家属充满迷茫与焦虑的目光。“医生，为什么我的病这么罕见？”“这种肿瘤真的有药可治吗？”这些问题的背后，是他们对生命延续的渴望。

长期以来，骨与软组织肿瘤由于发病率低、亚型繁多且复杂，被称为肿瘤学界的“孤儿病”。在骨与软组织肿瘤中，肉瘤属于恶性肿瘤，约占所有恶性肿瘤的1%，却包含了超过100种组织学亚型。这种“少而杂”的特征，使肉瘤在肿瘤学体系里始终处于边缘地带。

今天，通过这篇文章，我介绍一下骨与软组织肿瘤治疗的最新进展、其背后的科学原理，以及治疗前景。

罕见肿瘤是什么

在医学定义上，罕见肿瘤通常是指年发病率低于每10万人中6例的恶性肿瘤。许多肉瘤亚型属于超罕见恶性肿瘤，年发病率低至每100万人中不足1例。

需要注意的是，单一罕见肿瘤的发病率虽然低，但是所有罕见肿瘤加在一起，占据了全球恶性肿瘤总负担的20%以上。这意味着，罕见肿瘤不应该被忽视。

过去，由于患者基数太小，针对单一罕见肉瘤亚型开展传统大规模临床试验几乎不可能，导致这些患者长期面临“无药可用”的困境。如今，分子生物学正从底层逻辑改写这一局面——当驱动事件取代组织学位置成为入组标准，罕见肿瘤便不再“散落各处”。

靶向治疗的原理与“不限癌种”疗法

传统的恶性肿瘤治疗核心逻辑多基于其发生的解剖部位或器官（如肺癌治肺、骨肉瘤治骨）。靶向治疗的原理则完全不同。

科学家发现，如果某种特定的罕见肿瘤完全是由单一的分子变异所驱动的，那么它虽然罕见，却非常容易成为分子靶向药物的理想靶点。靶向药物就像自带导航系统的“生物导弹”，它们不再无差别地攻击分裂细胞，而是专门识别并阻断那些导致肿瘤生长的特定变异基因或蛋白。这直接催生了当前肿瘤治疗界最具革命性的理念——“不限癌种”疗法。这种疗法打破了传统的器官中心论，转而根据肿瘤的分子特征来制定方案，不再受限于肿瘤长在身体的哪个部位。这是罕见肉瘤亚型患者实现生存破局的关键。这种转变的意义，怎么强调都不为过。

几种骨与软组织肿瘤的分子特征及其靶向治疗现状

在骨与软组织肿瘤领域，基于生物学驱动的靶向治疗已经取得了较大突破。以下是几种骨与软组织肿瘤的分子特征及其靶向治疗现状：

1.胃肠道间质瘤（GIST）：靶向治疗的成功典范

GIST是较早受益于靶向治疗的肉瘤之一。相关研究发现，绝大多数GIST是由KIT基因或PDGFRA基因（KIT基因和PDGFRA基因是一对同源Ⅲ型受体酪氨酸激酶基因）的致病性突变驱动的。而酪氨酸激酶抑制剂（如伊马替尼）的出现，将晚期GIST患者的生存期从几个月延长至数年甚至十几年。目前，针对不同耐药突变位点的二代、三代靶向药物（如阿伐替尼）已获批，可为患者提供更多治疗选择。

2.骨巨细胞瘤（GCTB）：从破坏骨骼到被精准阻断

GCTB虽然多为良性或交界性，但具有强烈的局部骨破坏性。其分子机制主要涉及RANKL（Ⅱ型跨膜蛋白）通路的异常激活，导致破骨细胞疯狂侵蚀骨骼。地舒单抗作为一种RANKL抑制剂，能够精准结合并中和RANKL，有效遏制肿瘤介导的溶骨破坏并促进病灶硬化，为无法手术或手术风险极高的患者提供重要的保肢机会。

3.腱鞘巨细胞瘤（TGCT）

这是一种发生于关节滑膜腔内的破坏性肿瘤，既往称色素沉着绒毛结节性滑膜炎（PVNS）。其致病分子特征是CSF1基因（一个给巨噬细胞发“存活+过来”信号的基因）的过度表达，吸引大量炎症细胞聚集形成肿瘤。如今，针对CSF1R（可理解为巨噬细胞的“接收器”）的靶向药物已获批，可用于治疗手术切除可能会导致功能受限或出现严重并发症的症状性TGCT成年患者，显著缩小肿瘤并改善关节功能。

4.隆突性皮肤纤维肉瘤（DFSP）

DFSP是一种具有极强局部复发倾向的皮肤肉瘤。分子检测发现，DFSP的核心驱动因素是COL1A1（结构蛋白）和PDGFB（分泌型信号因子）基因融合。这种单一的分子变异使其对靶向药物伊马替尼高度敏感。对于无法手术切除或发生转移的DFSP患者，靶向治疗已成为标准的一线治疗方案。

5.炎性肌成纤维细胞瘤（IMT）

IMT病例中，约50%存在ALK（间变性淋巴瘤激酶）基因重排或融合。这一发现使得原本用于治疗ALK基因突变非小细胞肺癌的靶向药物（如克唑替尼等ALK抑制剂）可以“跨界”用于治疗ALK阳性的IMT患者，并取得了较高的肿瘤缓解率，完美体现了“不限癌种”疗法的魅力。

6.其他骨与软组织肿瘤的分子靶向治疗

其他类型的骨与软组织肿瘤（如高分化软骨肉瘤）多存在IDH1（异柠檬酸脱氢酶1）基因突变，目前可用的靶向药物有艾伏尼布。

如何破局？篮子试验与N-of-1（单病例试验）

面对如此多亚型的肉瘤，如何加速新药的研发？精准肿瘤学时代迫使我们重新思考临床试验设计和治疗策略。

1.篮子试验

这是让罕见肿瘤临床试验走出困境的“利器”。篮子试验允许将携带“相同基因突变”但“肿瘤类型不同”的患者〔如带有NTRK（神经营养因子受体酪氨酸激酶）基因融合的骨肉瘤、肺癌、肠癌患者〕纳入同一个临床研究方案中。这种设计打破了癌种壁垒，能够高效地在发病率极低的肿瘤（如肉瘤）患者中生成强有力的临床证据。

2.分子肿瘤专家委员会与决策支持系统

随着基因检测报告越来越复杂，解读这些生命密码需要多学科专家的智慧。目前，由肿瘤科医生、病理学家、遗传学家等组成的分子肿瘤专家委员会，采用先进的决策支持算法，可为罕见肉瘤亚型患者提供精准用药指导。

3.从分子定义的亚群走向N-of-1

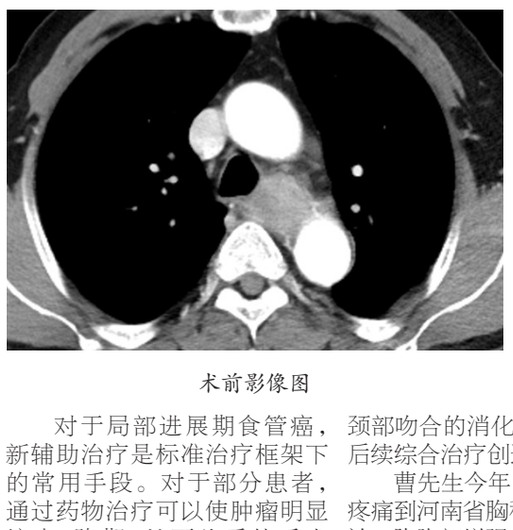
未来的终极目标，是从为一类突变人群寻找一种药物走向N-of-1的个体化治疗时代，即把每一位患者作为一个独立的单病例研究对象（N=1），基于其独一无二的全基因组信息、免疫微环境，为其量身定制靶向治疗及免疫治疗方案。

（作者供职于河南省肿瘤医院）

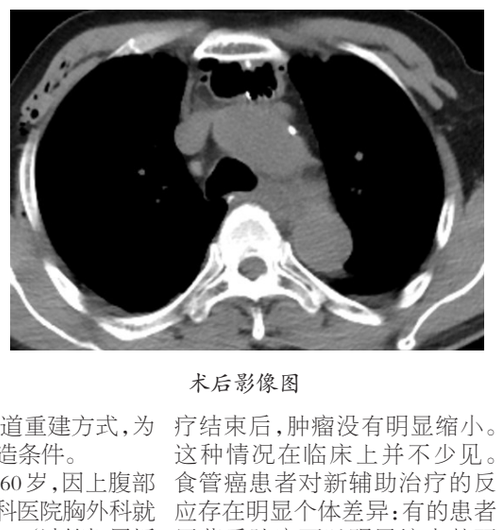
■临床病例

胸骨后颈部吻合为新辅助治疗后未降期食管癌患者提供一种安全的消化道重建路径

□宋静超 文/图



术前影像图



术后影像图

对于局部进展期食管癌，新辅助治疗是标准治疗框架下的常用手段。对于部分患者，通过药物治疗可以使肿瘤明显缩小、降期，从而为后续手术创造更好的条件。但也有部分患者，对药物治疗不敏感，肿瘤没有明显缩小。这时候，能否及时调整治疗策略、把握手术时机，就成为影响患者预后的关键。

前不久，河南省胸科医院胸外科团队为新辅助治疗后肿瘤没有明显缩小的食管癌患者曹先生，成功实施胸腹腔镜联合食管癌根治术。术中采用胸骨后颈部吻合的消化道重建方式，为后续综合治疗创造条件。

曹先生今年60岁，因上腹部疼痛到河南省胸科医院胸外科就诊。胸腹部增强CT（计算机层析成像）发现食管胸上中段有团块状病灶，周围多发肿大淋巴结。根据检查结果，我考虑为肿瘤性病变。胃镜病理检查提示鳞状细胞癌。

由于病灶体积较大、外侵明显，胸外科团队与曹先生的家人充分沟通后，制定了新辅助治疗方案，希望通过药物治疗缩小肿瘤，为后续手术打下基础。

然而，3个周期的新辅助治疗结束后，肿瘤没有明显缩小。这种情况在临床上并不少见。食管癌患者对新辅助治疗的反应存在明显个体差异：有的患者用药后肿瘤可以明显缩小甚至达到病理完全缓解；有的患者对药物治疗不敏感，肿瘤变化不大。对于新辅助治疗后肿瘤没有明显缩小的患者，需要及时评估手术可行性，避免延误治疗时机。

胸外科团队为曹先生完善术前检查后，组织多学科专家会诊。经过仔细评估，专家认为，虽然新辅助治疗效果不理想，但是肿瘤仍有根治性切除的机会，可实施外科手术。

在消化道重建方式的选择上，胸外科团队进行了充分讨论。考虑到肿瘤位置偏高，位于食管胸上中段，且新辅助治疗效果不理想，术后很有可能需要补充放疗，胸外科团队最终决定采用胸骨后颈部吻合的方式——将胃制作成管状胃，经胸骨后隧道上提至颈部，与食管残端进行吻合。

如果按传统方式把胃放在胸腔内吻合，后续放疗时胃会受到较大剂量的照射，容易出现放射性胃炎、出血甚至穿孔等并发症，处理起来非常棘手。而采用胸骨后路径，让胃经胸骨后隧道，就远离了放疗靶区，可以显著降低放疗对胃的损伤。同时，颈部吻合位置表浅，一旦出现吻合口瘘等问题，引流和处理起来也比较方便、安全。

手术在胸腹腔镜联合下进行。术中先在胸腔内游离食管、清扫区域淋巴结，再在腹腔内游离胃并制作成管状胃，最后经胸骨后隧道将管状胃上提至颈部完成吻合。手术历时约5小时，术中出血控制良好。

术后病理检查提示：中低分化鳞状细胞癌，侵及食管外膜，但血管及神经均未见侵犯；上切缘、下切缘均为阴性，11枚送检淋巴结全部无转移。尽管新辅助治疗没有使肿瘤明显缩小，但是外科手术仍达到了根治性切除效果——切缘干净、淋巴结无受累，为后续治疗打下了扎实基础。

术后，曹先生恢复顺利，现可经口进食。

临床上，新辅助治疗效果不理想的时候，患者及其家属往往会很焦虑，觉得是不是治疗失败了、没救了。但事实并非如此。

食管癌的治疗需要根据患者对前期治疗的反应动态调整方案，新辅助治疗后肿瘤没有明显缩小并不意味着失去手术机会，关键在于准确评估、及时把握手术时机。

手术方式的选择要着眼于患者的全程管理，而不是只盯着眼前这一台手术。做手术的时候，不仅要考虑怎么把肿瘤切干净，还要考虑患者术后能不能顺利接受放疗、化疗等后续治疗。

（作者供职于河南省胸科医院）

河南省远程医疗的发展研究

□赵 杰 孙五美

我国远程医疗起步于20世纪80年代末。1988年，解放军总医院通过卫星与德国一家医院开展神经外科远程病例讨论，这是我国现代意义上第一次远程医疗活动。

2009年~2019年，区域化、平台化远程医疗系统正式投入使用，多家医疗机构建成不同规模的远程医疗平台，国内远程医疗进入快速发展阶段。

相关数据显示，截至2018年，全国22个省份建成省级远程医疗平台，覆盖约1.3万家医疗机构和1800多个县。

2020年，随着移动互联网、物联网、5G（第五代移动通信技术）等技术在医疗领域的广泛应用，中国远程医疗进入加速落地阶段。国家层面高度重视，先后印发《国务院办公厅关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》《远程医疗服务管理规范（试行）》等文件，明确要求规范发展远程医疗、创新医疗服务模式。《中国医院远程医疗发展报告（2020年）》指出，远程会诊、远程专科诊断、远程教育、远程手术示教与培训等已成为典型应用场景。四川、湖北、河南等地相继出台远程医疗收费政策，将符合条件的远程医疗服务纳入医保支付范围，进一步支撑远程医疗可持续发展。

河南省高度重视远程医疗领域科研创新平台建设，获批建设互联网医疗系统与应用国家工程实验室、国家远程医疗中心等国家级平台，以及移动医疗技术与服务国家地方联合工程实验室等国家地方联合共建平台；同时，布局河南省远程医学中心、互联网医药电子商务与主动健康服务河南省工程实验室等省部级业务及科研创新平台，形成“国家级—国家地方联合—省部级”梯次平台体系。

移动医疗技术与服务国家地方联合工程实验室于2015年依托郑州大学第一附属医院设立。实验室紧密围绕医疗信息化特别是移动医疗发展的核心技术瓶颈和服务需求，聚焦移动医疗系统构建、信息采集、数据分析等关键技术，建设覆盖移动医疗科技及转化全链条的能力体系，包括医疗物联网与芯片技术测试、移动医疗设备测试、移动医疗软件系统开发等平台，提升移动医疗产业创新能力，促进区域经济发展。

互联网医疗系统与应用国家工程实验室于2017年依托郑州大学第一附属医院设立，是“十三五”期间国家规划建设的8家“互联网+”领域国家工程实验室之一，是河南省医疗领域第一个国家级科技平台。实验室围绕落实“互联网+”行动，以推动经济结构转型升级为着力点，建立和完善“互联网+”领域技术创新平台，加快“互联网+”融合技术在医疗领域的深度应用，支撑互联网医疗技术从研发到临床转化的全流程。

国家远程医疗中心于2018年依托郑州大学第一附属医院设立，是我国首个国家级远程医疗中心，承担着全国远程医疗发展规划、技术研究、质量监控、行业交流等职能，在国内外具有重要影响。该中心占地面积约3400平方米，设有远程应急指挥大厅、多学科综合会诊室、远程门诊室、专科诊断中心、数字化录播中心等功能区域。

河南省致力于长期追踪我国远程医疗行业发展状况，深入推进远程医疗相关研究。自2018年起，国家远程医疗中心联合中国卫生信息与健康医疗大数据学会远程医疗信息化专业委员会（该委员会于2024年更名为远程与智能医学及数据运营分会），在全国范围内开展远程医疗年度调查。调查结果以《中国医院远程医疗发展报告》形式出版。在此基础上，河南省组织专家编写出版《基于远程医疗平台的突发公共卫生事件急救一体化系统构建与应用》《“互联网+”时代的远程医疗服务运营关键问题研究》《基于平台化技术的远程医疗服务系统研究》等行业著作22部，为远程医疗前沿理论研究提供支撑。

关注 河南医学学科发展

征 稿

科室开展的新技术，在临床工作中积累的心得体会，对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学影像》等，请您关注，并期待您提供稿件。

稿件要求：言之有物，可以为同行提供借鉴，或有助于业界交流学习。文章可搭配1张~3张医学影像图片，以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

电话：16799911313

投稿邮箱：337852179@qq.com

邮编：450046

地址：郑州市金水东路河南省卫生健康委8楼医药卫生报社总编室