

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.081

· 指南解读 ·

2023 年 CSCO 指南更新解读：放疗相关心脏毒性

梅婷^{1,2}, 范丽¹, 叶挺¹, 曹如波¹, 陈静^{1,3}

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430022; 2. 肿瘤精准放射治疗湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430022; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤放射治疗研究所, 湖北 武汉 430022

通信作者: 陈静, E-mail: chenjingunion@163.com

摘要: 放疗的发展使肿瘤患者的生存率显著提高, 但放疗带来的并发症也无法避免。其中心脏毒性是接受胸部放疗患者最严重的并发症之一, 且多为远期并发症。存在心脏基础疾病的患者放疗后心脏事件的发生率和死亡率明显增加。放疗相关心脏毒性因此受到越来越多的关注。中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 肿瘤心脏病学专家委员会每年根据最新进展更新《CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南》, 系统介绍包括放疗在内的各种抗肿瘤治疗措施相关心脏毒性的诊断和防治。本文就 2023 年该指南中关于放疗相关心脏毒性的更新要点及防治措施作简要综述, 以期更好实现对放疗相关心脏事件的管理。

关键词: 放疗; 心脏毒性; 防治; 中国临床肿瘤学会; 指南解读

Update and interpretation of 2023 CSCO guidelines for radiation-related cardiotoxicity

Mei Ting^{1,2}, Fan Li¹, Ye Ting¹, Cao Rubo¹, Chen Jing^{1,3}

1. Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. Hubei Key Laboratory of Precision Radiation Oncology, Wuhan 430022, China; 3. Institute of Radiation Oncology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding to: Chen Jing, E-mail: chenjingunion@163.com

Abstract: The development of radiotherapy has significantly improved the survival of tumor patients. However, radiotherapy-related complications are inevitable. Cardiotoxicity is one of the most severe and largely long-term complications. Additionally, among patients with underlying cardiac conditions, the incidence and mortality of cardiac events after radiotherapy increased considerably. Radiotherapy-related cardiotoxicity has received increasing attention. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Expert Committee on Cardio-Oncology annually updates the CSCO guidelines for cardiovascular toxicity associated with cancer treatment according to the latest progress. The guidelines systematically introduce the recommended measures to diagnose, prevent and treat cardiotoxicity caused by various antineoplastic treatments including radiotherapy. This review focuses on the key updated points and measures for the prevention and treatment of radiation-related cardiotoxicity in the 2023 guidelines, to improve the management of post-radiation cardiac events.

Key words: radiation; cardiotoxicity; prevention and treatment; Chinese Society of Clinical Oncology; guideline interpretation

随着肿瘤发病率的增加, 抗肿瘤的各种治疗方法也在不断发展。其中放疗作为肿瘤局部治疗的有效手段已得到广泛应用, 可以显著提高患者的生存率, 改善患者的生活质量^[1-2]。但是放疗在给患者带来生存获益的同时也面临不可忽视的不良反应的问题。临床研究已证实, 胸部肿瘤放疗会导致心脏损伤, 甚至增加心脏病相关死亡的风险^[3-7]。

基于此, 中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 肿瘤心脏病学专家委员会每年更新发布《CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南》, 以期对临床医务工作者诊断、治疗及预防肿瘤治疗相关心血管不良事件提供指导。本文仅就 2023 年 CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南的放疗部分内容及其更新内容解读如下^[8-9]。

1 放疗相关心脏毒性的定义

由于胸部放疗引起的心脏损害即为放疗相关心脏毒性。胸部放疗主要应用于乳腺癌、肺癌、食管癌和淋巴瘤等疾病,在放射线作用于肿瘤组织的同时,不可避免地会损伤周围正常组织。其中对心脏引起的损伤包括心肌、心包、心脏瓣膜、心内膜、心外膜和心脏传导系统等部位的损害,可出现心肌病、心包炎、瓣膜病、冠心病和心力衰竭等疾病,统称为放射性心脏病(radiation-induced heart disease, RIHD)^[10]。

2 放疗相关心脏毒性的特点

胸部放疗会增加急性心血管事件的发生率,并在一定程度上与放疗剂量正相关。以乳腺癌为例,研究者纳入瑞典和丹麦的2 168例接受保乳术后放疗的乳腺癌患者,评估1 Gy辐射剂量增加主要冠状动脉事件的发生率^[11]。结果显示,乳腺癌患者接受胸部放疗时心脏平均剂量每增加1 Gy,主要冠状动脉事件发病率增加7.4%(95% CI: 2.9%~14.5%, $P<0.001$),并且在既往合并有心血管疾病的患者中风险更高,该现象可开始于放疗后几年,并持续 ≥ 20 年。另外一项在荷兰开展的队列研究也验证了乳腺癌患者的平均心脏剂量与急性心血管事件发生率存在剂量效应关系^[12]。该研究纳入910例接受术后放疗的乳腺癌患者,并随访9年内急性心血管事件的累积发生率,发现每1 Gy平均心脏剂量增加急性心血管事件累计发病率为16.5%(95% CI: 0.6%~35.0%, $P=0.042$)。

放射性心脏病往往潜伏期较长,多为远期并发症。一项meta分析结果显示,左侧乳腺癌患者在接受胸部放疗后,冠心病风险的增加始于放疗后第1个10年,心脏死亡率的增加始于第2个10年,并可以持续至放疗后的第3个10年^[13]。

3 放疗相关心脏毒性一级预防推荐措施

虽然癌症患者接受胸部放疗后病灶可得到有效控制,但随着治疗时间和生存期的延长,幸存者面临心脏并发症的风险,生活质量受到影响,因此在目前肿瘤治疗疗效日益提升的情况下,如何防治放疗相关心脏毒性成为焦点问题。由于目前临床上并无有效预防或干预RIHD发展的药物,也缺乏敏感和特异的生物学指标及亚临床损伤检测手段,并且接受胸部放疗本身就是高危因素,因此2023

年指南建议对拟接受胸部放疗的患者进行一级预防,以降低发生RIHD的风险。

一级预防亦称为病因预防,是在心脏毒性尚未发生时针对致病因素或高危因素采取预防措施,降低有害因素暴露的水平,预防或推迟心脏毒性的发生。由于放疗主要包括模拟定位、勾画靶区、制定放疗计划和实施放疗4个主要步骤,2023年指南推荐RIHD的一级预防措施主要针对以上4个步骤进行优化。

3.1 优化模拟定位

采用深吸气屏气或呼吸门控技术有助于减少胸部放疗患者的心脏辐射剂量。一项评估深吸气屏气能否减低左侧乳腺癌患者心脏辐射剂量的研究表明,深吸气屏气与自由呼吸的平均心脏剂量分别为2.52 Gy和4.53 Gy($P<0.001$),使用深吸气屏气可降低平均心脏剂量^[14]。此外,使用全乳腺呼吸门控放疗技术可通过肺充气稀释辐射场中的肺组织量,并在空间上将心脏与病灶分隔开,减少心脏和左前降支(left anterior descending artery, LAD)的照射剂量,使用呼吸门控技术和自由呼吸的平均心脏剂量分别为1.6 Gy和3.5 Gy($P<0.001$),平均LAD剂量分别为22.4 Gy和30.9 Gy($P<0.001$)^[15]。

深吸气屏气及呼吸门控技术不仅可以减少心脏照射剂量,而且可以降低心肺并发症发生率。有研究比较左侧乳腺癌患者在深吸气屏气、呼吸门控技术及自由呼吸状态下的中位心脏死亡率显示,深吸气屏气(0.1% vs 4.8%)及呼吸门控(0.5% vs 4.8%)均较自由呼吸中位心脏死亡率降低(均 $P<0.005$)^[16]。

体位的选择也是优化模拟定位的关键环节。以乳腺癌为例,患者选择俯卧位可使乳腺组织向前移位,远离胸壁、心脏和肺部,从而降低心脏辐射剂量,同时俯卧位时呼吸度比仰卧位小,也有利于减少心脏受照体积^[17-18]。2012年一项研究纳入400例0~IIA期乳腺癌患者,评估采用不同定位方式(仰卧位或俯卧位)下的心脏和肺部受照体积^[19]。结果表明,采用俯卧时,心脏和肺部的辐射暴露明显减少,85.7%的左侧乳腺癌患者的心脏受照体积均有不同程度的降低。

3.2 优化心脏勾画

由于胸部放疗时可能损伤心血管和肺部等重要器官,所以尤其需要注意这些危及器官的勾画。美国肿瘤放射治疗协作组织(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)建议心脏的勾画范围如下:心脏的轮廓与心包一致,上界从肺动脉穿过中线的

下界水平层面开始, 向下延伸至心尖。但是对于勾画危及器官心脏时是勾画全心还是部分心脏结构目前尚无定论, 临床工作中多为全心勾画。近年来研究显示, 受胸部放疗影响最大的动脉是 LAD 和右冠状动脉 (right coronary artery, RCA) [20-21]。印度学者提供了一种简单且经济有效的勾画冠状动脉的方法, 并建议将“冠状动脉带”(LAD 及 RCA 轴向切片中连接径向扩张处起始角和终止角的区域) 作为一个新的危及器官, 以降低胸部放疗导致的心脏损害 [22]。

除此之外, 影像学技术的发展也为优化心脏靶区勾画提供助力。研究者比较基于 MRI 或 CT 图像这两种不同方式下的心脏受照体积, 发现基于 MRI 融合影像的心脏靶区勾画可以降低心脏受照体积, 平均减少量为 (0.7 ± 0.6) Gy ($P < 0.05$) [23]。

3.3 优化放疗计划

心脏是重要的危及器官, 在制定胸部放疗计划时需要慎重评估心脏限量, 以降低心脏毒性。2023 年指南在参照中国医师协会乳腺癌放疗指南、2023 年美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 非小细胞肺癌临床实践指南以及 2023 年 NCCN 食管癌和食管胃结合部癌临床实践指南的基础上 [24-26] 推荐以下心脏限量: 除乳腺癌外, 胸部肿瘤放疗 V30 (接受 ≥ 30 Gy 的辐射剂量的体积百分比) $< 40\%$, V40 $< 30\%$ 。左侧乳腺癌放疗心脏限量: 平均剂量 (mean dose, D_{mean}) < 8 Gy, V5 $< 40\%$ 。右侧乳腺癌放疗心脏限量: $D_{\text{mean}} < 5$ Gy, V5 $< 30\%$; LAD $D_{\text{mean}} < 25$ Gy; RCA $D_{\text{mean}} < 25$ Gy。但是以上心脏限量标准只是作为参照, 在临床实践中应尽可能降低危及器官受照射剂量, 从而减少心血管事件的发生。

3.4 优化放疗技术

放疗技术的发展也有利于降低放疗相关心脏毒性的风险。近年来三维适形外照射放疗 (three-dimensional conformal external beam radiation therapy, 3D-CRT)、调强放疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT)、调强质子治疗 (intensity modulated proton therapy, IMPT) 和被动散射质子治疗 (passive scattering proton therapy, PSPT) 等技术蓬勃发展, 在提高肿瘤局部控制率的同时降低周围正常组织的剂量, 减少放疗后不良反应。

美国开展的一项大型前瞻性临床试验比较 IMRT 与 3D-CRT 对局部晚期非小细胞肺癌的疗效及不良反应显示, 3D-CRT 和 IMRT 的 2 年总

生存率 (49.4% vs 53.2%, $P=0.597$)、无进展生存率 (27.0% vs 25.2%, $P=0.595$)、局部失败发生率 (37.1% vs 30.8%, $P=0.498$) 和远处转移发生率 (49.6% vs 45.9%, $P=0.661$) 比较, 差异均无统计学意义。但是 IMRT 比 3D-CRT 的心脏受照剂量更低 (V20: 19.3% vs 23.5%, $P=0.049$; V40: 6.8% vs 11.4%, $P=0.003$; V60: 1.4% vs 2.4%, $P=0.045$) [27]。

除此之外, 质子射线可以将能量集中于肿瘤组织, 降低对周围正常组织的损伤, 因此质子治疗在减少并发症方面具有显著优势。有研究纳入 20 例接受保乳手术的左侧乳腺癌女性患者, 所有患者进行 2 种呼吸定位方式 (屏气或自由呼吸), 并制定处方剂量均为 42.56 Gy/16 F 的 IMPT 或 IMRT 放疗计划, 评估不同放疗技术下的心脏及 LAD 的平均剂量 [28]。该研究发现, 屏气时, IMPT 与 IMRT 的平均心脏剂量为 0.1 Gy 和 1.5 Gy ($P < 0.01$), LAD 的平均剂量为 0.3 Gy 和 6.7 Gy ($P < 0.01$); 自由呼吸时, IMPT 与 IMRT 的平均心脏剂量为 0.2 Gy 和 2.7 Gy ($P < 0.01$), LAD 的平均剂量为 0.7 Gy 和 14.9 Gy ($P < 0.01$)。无论屏气或自由呼吸, 全乳腺质子治疗都可明显降低乳腺癌患者的心脏剂量。

4 2023 年指南主要更新要点及解读

与上一版指南比较, 2023 年 CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南放疗部分的更新主要集中在放疗一级预防的以下 3 个方面。

4.1 推荐勾画冠状动脉并补充相关证据

近年来研究者日益发现, 与全心比较, 冠状动脉的受照体积和剂量对放疗相关心脏毒性的影响更大 [20]。2023 年指南在推荐危及器官勾画冠状动脉的同时, 还更新补充相关证据。对 2003 年至 2014 年在哈佛大学附属医院接受胸部放疗的 701 例局部晚期非小细胞肺癌患者进行回顾性研究, 分析非小细胞肺癌患者接受胸部放疗后放疗相关的主要心血管事件 (major adverse cardiac event, MACE) 和全因死亡 (all-cause mortality, ACM) 的发生率与 LAD 放射剂量的关系发现, 调整基线冠心病状态和其他预后因素后, LAD 剂量 V15 $\geq 10\%$ 与 MACE 和 ACM 增加相关, MACE 调整后的风险比为 13.90 (95% CI: 1.23~157.21, $P=0.03$), ACM 调整后的风险比为 1.58 (95% CI: 1.09~2.29, $P=0.02$), LAD 剂量 V15 $\geq 10\%$ 是胸部放疗后 MACE 和 ACM 的独立因素 [29]。

4.2 补充质子治疗降低心脏毒性的证据

由于放疗技术的发展,越来越多的中心具备开展质子治疗的条件,出现了新的支持质子治疗降低心脏毒性的证据。美国德克萨斯大学安德森癌症中心纳入479例接受质子治疗或IMRT的I~III期食管癌患者,二者的平均心脏剂量为(12.50±4.97) Gy和(21.55±7.01) Gy ($P<0.01$);质子治疗与IMRT的V5分别为(87.09±20.16)%和(41.65±18.67)%,V30分别为(27.46±16.69)%和(19.33±8.67)% (均 $P<0.01$),提示质子治疗较IMRT可降低心脏辐射剂量,并且在降低低剂量照射体积方面的优势更为明显^[30]。除此之外,质子治疗和IMRT的三级以上心脏不良事件的2年发生率分别为11%和18%,5年发生率分别为13%和21%,差异无统计学意义($P=0.053$)。虽然只有降低心脏不良事件发生率的趋势,但进一步的亚组分析中发现,在既往存在心脏疾病的患者中,质子治疗较IMRT在减少心脏不良事件发生率方面显示出优势,二者的三级以上心脏不良事件的2年发生率为11%和30%,5年发生率为14%和32% ($P=0.0018$)。

4.3 心脏限量参考国际指南的标准更新

虽然2023年指南关于心脏限量的内容与2022年相同,但是在注释中更新了国内外指南的参照标准^[25-26,31]。

对于不同病种,指南推荐的肝脏限量不完全相同。2023年NCCN指南中对于肺癌及食管癌的肝脏限量不同:常规分割时肺癌肝脏限量 $V50\leq 25\%$, $D_{\text{mean}}\leq 20$ Gy;食管癌肝脏限量 $V30\leq 20\%\sim 30\%$, $D_{\text{mean}}< 30$ Gy^[25-26]。与其他胸部肿瘤比较,乳腺癌患者预后好,生存期长,所以对于心脏组织的限量更为严格^[31]。以全乳放疗为例,参照RTOG1005临床试验:推荐左侧乳腺癌的心脏限量为 $V20\leq 5\%$, $V8\leq 35\%$;右侧乳腺癌的心脏限量为最大剂量(maximum dose, D_{max}) < 20 Gy, $V8\leq 15\%$, $D_{\text{mean}}\leq 4$ Gy。

对于不同放疗技术,推荐的肝脏限量不完全相同。2023年指南推荐肺癌立体定向放疗参照立体定向体部消融放疗(stereotactic ablation body radiotherapy, SABR)的标准执行:分割次数为1时,照射区域 0.1 cm^3 接受的最大剂量(dose to the most exposed 0.1 cm^3 , $D_{0.1\text{cc}}$)最低要求 < 22 Gy;分割次数为3时,理想为 $D_{0.1\text{cc}}< 26$ Gy,最低要求为 $D_{0.1\text{cc}}< 30$ Gy;分割次数为5时,理想为 $D_{0.1\text{cc}}< 29$ Gy,

最低要求为 $D_{0.1\text{cc}}< 38$ Gy;分割次数为8时,理想为 $D_{0.1\text{cc}}< 40$ Gy,最低要求为 $D_{0.1\text{cc}}< 46$ Gy^[32]。三维适形常规放疗应参照临床正常组织效应定量分析(Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, QUANTEC),推荐心脏限量: $D_{\text{mean}}< 26$ Gy, $V30< 46\%$, $V25< 10\%$ ^[33]。

2023年指南还补充了在临床实践中应尽可能降低危及器官受照射剂量的相关证据:上述关于食管癌放疗后心脏不良事件发生率的研究还发现,当心脏 $D_{\text{mean}}> 15$ Gy时,三级以上心脏不良事件的发生率升高^[30]。所以在临床实践中除了需要参照指南中推荐的肝脏限量标准以外,仍应根据患者实际病情进行适当调整。

5 结 语

针对放疗全程各个环节的高危因素进行一级预防,已经显著降低了接受胸部放疗的患者发生放疗相关心脏毒性的风险,极大改善了患者的长期预后。随着循证医学的不断发展,放疗理念、放疗技术和放疗设备的不断更新,放疗相关心脏毒性的防治措施也在不断进步。CSCO肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南也会持续补充国内外临床研究的证据,为临床医师预防放疗相关毒性提供更加先进和精准的指导。

参考文献:

- [1] Westerveld H, Nesvacil N, Fokdal L, et al. Definitive radiotherapy with image-guided adaptive brachytherapy for primary vaginal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): e157-167.
- [2] Petit C, Lacas B, Pignon JP, et al. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 727-736.
- [3] Banfill K, Giuliani M, Aznar M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 216-227.
- [4] Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, et al. Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(6): 924-932.
- [5] Bergom C, Bradley JA, Ng AK, et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk stratification[J]. *JACC CardioOncol*, 2021, 3(3): 343-359.
- [6] Mrotzek SM, Rassaf T, Totzeck M. Cardiovascular damage

- associated with chest irradiation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 41.
- [7] 吕丹, 王延凤, 马飞. 乳腺癌相关心脏毒性研究现状的回顾与评述[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(3): 232–236.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 恶性血液病诊疗指南–2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南–2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [10] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 309–325.
- [11] Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(11): 987–998.
- [12] van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(11): 1171–1178.
- [13] Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005633.
- [14] Lee HY, Chang JS, Lee IJ, et al. The deep inspiration breath hold technique using Abches reduces cardiac dose in patients undergoing left-sided breast irradiation[J]. *Radiat Oncol J*, 2013, 31(4): 239–246.
- [15] Verhoeven K, Sweldens C, Petillion S, et al. Breathing adapted radiation therapy in comparison with prone position to reduce the doses to the heart, left anterior descending coronary artery, and contralateral breast in whole breast radiation therapy[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2014, 4(2): 123–129.
- [16] Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR, et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(5): 1375–1380.
- [17] Chino JP, Marks LB. Prone positioning causes the heart to be displaced anteriorly within the thorax: implications for breast cancer treatment[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(3): 916–920.
- [18] Kurtman C, Nalça Andrieu M, Hiçsönmez A, et al. Three-dimensional conformal breast irradiation in the prone position[J]. *Revista Brasileira De Pesquisas Med E Biol*, 2003, 36(10): 1441–1446.
- [19] Formenti SC, DeWyngaert JK, Jozsef G, et al. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy[J]. *JAMA*, 2012, 308(9): 861–863.
- [20] Nilsson G, Witt Nyström P, Isacson U, et al. Radiation dose distribution in coronary arteries in breast cancer radiotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(8): 959–963.
- [21] di Franco R, Ravo V, Nieddu V, et al. Detection of a numeric value predictive of increased dose to left anterior descending coronary artery (LAD) in radiotherapy of breast cancer[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 841.
- [22] Munshi A, Khataniar N, Sarkar B, et al. Spatial orientation of coronary arteries and its implication for breast and thoracic radiotherapy—proposing "coronary strip" as a new organ at risk[J]. *Strahlenther Onkol*, 2018, 194(8): 711–718.
- [23] Morris ED, Aldridge K, Ghanem AI, et al. Incorporating sensitive cardiac substructure sparing into radiation therapy planning[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2020, 21(11): 195–204.
- [24] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会. 乳腺癌放射治疗指南 (中国医师协会 2020 版)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2021, 30 (4): 321–342.
- [25] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]) for small cell lung cancer (Version 1. 2023)[EB/OL]. (2022–08–25)[2023–8–25]. <https://www.nccn.org/guidelines>.
- [26] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]) for esophageal and esophagogastric junction cancers (version 1.2023)[EB/OL]. (2023–02–28)[2023–8–25]. <https://www.nccn.org/guidelines>.
- [27] Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG oncology RTOG 0617 randomized clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 56–62.
- [28] Mast ME, Vredevelde EJ, Credoe HM, et al. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 148(1): 33–39.
- [29] Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, et al. Association of left anterior descending coronary artery radiation dose with major adverse cardiac events and mortality in patients with non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(2): 206–219.
- [30] Wang X, Palaskas NL, Yusuf SW, et al. Incidence and onset of severe cardiac events after radiotherapy for esophageal cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1682–1690.

单细胞测序在胃肠道肿瘤中的应用

熊斌, 许文悦, 麦麦提吐孙·玉苏普

武汉大学中南医院胃肠外科, 湖北 武汉 430071

摘要: 胃肠道肿瘤是最常见的消化系统恶性肿瘤, 主要包括胃癌和结直肠癌。单细胞测序技术在胃肠道肿瘤中运用广泛, 主要集中在应用于癌前病变、肿瘤来源、肿瘤细胞异质性、免疫治疗、肿瘤微环境和肿瘤转移等, 是胃肠道肿瘤研究的有力工具。本文就单细胞测序在胃肠道肿瘤中的应用进展、局限性和未来探索方向进行述评, 期望为胃肠道肿瘤的研究、诊断与治疗提供新思路。

关键词: 胃肠道肿瘤; 单细胞测序; 肿瘤微环境; 肿瘤转移; 免疫治疗

Application of single cell sequencing in gastrointestinal tumors

Xiong Bin, Xu Wenyue, Maimaititusun Yusupu

Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071 China

Abstract: Gastrointestinal tumors are the most common malignant tumors of the digestive system, mainly including gastric cancer and colorectal cancer. Single-cell sequencing technology has been widely used in gastrointestinal tumors, mainly focusing on precancerous lesions, tumor origin, tumor cell heterogeneity, immunotherapy, tumor microenvironment and tumor metastasis. It has been a powerful tool for the research on gastrointestinal neoplasms. This article reviews the progress, limitations and future exploration directions of the application of single cell sequencing in gastrointestinal neoplasms, hoping to provide new ideas for the research, diagnosis and treatment of gastrointestinal neoplasms.

Key words: gastrointestinal neoplasms; single-cell sequencing; tumor microenvironment; tumor metastasis; immunotherapy

最新的全球癌症统计数据显示, 胃癌和结直肠癌为主的胃肠道肿瘤占全球癌症新发病例的 15.3% 和癌症死亡病例的 17.1%^[1]。胃肠道肿瘤的发生和发展是包括癌前病变演变到癌症及转移的极其复杂的过程。环境因素、饮食习惯、肠道病毒 (enterovirus, EV) 和幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染及自身遗传因素等多种因素参与

其中^[2]。随着高通量测序技术在胃肠道肿瘤研究中的应用, 对肿瘤病因和恶性进展的研究在组织和整体细胞水平上取得一些进展, 但由于肿瘤本身的异质性和周围微环境中细胞种类的多样性, 整体水平上测序结果并不能精确反映不同类型细胞的状态和细胞间差异^[3]。识别肿瘤微环境中细胞间的差异有助于认识不同状态下的细胞变化, 揭

[31] Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, et al. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review[J]. *Cancers*, 2021, 13(17): 4287.

[32] Diez P, Hanna GG, Aitken KL, et al. UK 2022 consensus on normal tissue dose–volume constraints for oligometastatic, primary lung and hepatocellular carcinoma stereo-

tactic ablative radiotherapy[J]. *Clin Oncol*, 2022, 34(5): 288–300.

[33] Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3_suppl): S3–9.

(收稿日期: 2023-08-25)