

医学参考报

泌尿外科学专刊

Urology

第四期 NO.04

泌尿外科学专刊第一届编委会编委简介

(按姓氏笔画排序)

副主任医师、副教授。现任四川大学华西医院肾上腺疾病多学科临床研究中心主任、中国医师协会泌尿外科医师分会肾上腺性高血压外科协作组副组长兼秘书长、中华医学会泌尿外科分会泌尿男科工程学组委员、四川省医疗卫生与健康促进会泌尿外科专委会主任委员、四川省医疗卫生与健康促进会常务理事、西南微创技术培训中心主任。发表论文30余篇，申请并开展科研课题多项。



朱育春

主任医师、副教授、博士研究生导师。现任中山大学附属第三医院泌尿外科副主任、广东省医学会泌尿外科学分会秘书兼激光学组副组长、中华医学会泌尿外科学分会男科学组委员、中华医学会男科学分会手术学组委员、中国医师协会男科与性医学医师分会委员等。发表学术论文40余篇，主编、副编学术专著各1部、参编18部，主持国家自然科学基金3项等。获第二届中华医学会泌尿外科学分会“郭应禄泌尿外科青年医师奖”，入选第一批广东省杰出青年医学人才。



肖恒军

主任医师、教授、博士研究生导师。现任广州医科大学附属第二医院泌尿外科及广州市重点学科肾脏病学学科带头人、广东省泌尿外科重点实验室副主任、广东省医学会细菌感染与耐药防治分会副主任委员、中华医学会泌尿外科学分会感染与炎症学组委员、九三学社广州医科大学委员会副主委。以第二完成人获得2020年广东省科技进步一等奖1项，以第一作者或通讯作者发表SCI及中文核心论文70余篇，主编《泌尿系统疾病100问》并参与《吴阶平泌尿外科学》等论著的编写。



吴文起

主任医师、教授、博士研究生导师、博士后合作导师。现任南方医院泌尿外科副主任、南方医科大学OSBC泌尿系统课程负责人、广东省质量工程项目教学团队负责人、中华医学会泌尿外科分会青年学组委员、中华医学会泌尿外科分会女性泌尿学组副组长、中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会委员、广东省医学会泌尿外科学分会常务委员。获首届全国高校青年教师教学竞赛一等奖、广东省杰出青年医学人才、广东省五一劳动奖章。主持国家自然科学基金项目3项，发表SCI论文30余篇。



吴芑

主任医师、副教授、博士研究生导师。现任华中科技大学附属同济医院泌尿外科副主任、华中科技大学侨联副主席、国际尿石联盟青年委员、中国自动化学会医学机器人专业委员会委员、中国医师协会泌尿外科医师分会结石学组秘书长、中华医学会泌尿外科学分会尿路结石指南编委兼秘书。获湖北省医学会泌尿外科分会杰出青年医师“金锤奖”、中华医学会泌尿外科学分会“郭应禄青年泌尿外科医师奖”、国际尿石联盟（IAU）杰出青年医师。



余斌

医学博士、武汉大学中南医院泌尿外科副主任医师。入选武汉大学中南医院“优秀中青年人才”培养计划，获得武汉大学中南医院“优秀共产党员”称号。兼任3本SCI期刊及2本中文核心期刊编委会成员和（或）特邀审稿专家。主持国家自然科学基金、中央高校自主科研项目等4项课题。发表论文10余篇，副主编英文著作1部。



张鹏

医学博士、主任医师、硕士研究生导师。现任福建医科大学附属协和医院泌尿外科主任、中国医师协会男科与性医学医师分会委员、CUA男科学组委员、中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专委会膀胱癌学组委员、福建省医师协会泌尿外科分会副会长、美国圣路易斯华盛顿大学访问学者。



郑松

北京清华长庚医院副主任医师、副教授、博士研究生导师。担任中国人体健康科技促进会泌尿结石防治专业委员会常务委员、中国医师学会泌尿外科分会结石学组委员兼秘书长、中国医师学会泌尿外科分会感染协作组委员兼秘书长、中华医学会泌尿外科分会激光学组委员等，主持负责省部级以上课题2项。获中华医学科技奖三等奖、华夏医学科技奖一等奖、北京医学科技奖二等奖、山东省科技进步三等奖。参编、编译专著和教材3部。



胡卫国

医学博士、贵州省人民医院副主任医师。担任贵州省医学会泌尿外科分会委员。擅长泌尿系肿瘤特别是膀胱肿瘤的综合治疗，根据患者的不同病情，采取规范化的个体化治疗，因人施治。主持省级课题1项、参与国家自然科学基金面上项目1项，发表SCI论文2篇、中文核心期刊多篇。



徐彬

医学博士、武汉大学中南医院副主任医师。博士期间获得国家留学基金委公派留学项目资助前往美国进行联合培养，现从事前列腺疾病的临床诊治和转化研究工作，作为主要参与者参加国家自然科学基金面上项目2项，发表SCI论文5篇。



曾光

副主任医师、硕士研究生导师。现任广东省人民医院泌尿外科副主任。曾在德国、美国医疗中心访学。主持国家自然科学基金面上项目、青年基金、中国博士后科研项目、国家卫生健康委员会男性生殖与遗传重点实验室开放课题资助项目等多项国家级项目，主持广州市科技计划项目、广东省医学科研基金、广东省中医药局科研项目、中山大学教师培育项目等多项课题。在国内外期刊发表论文60余篇，其中SCI论文20篇。主、参编专著教材5部；参译专著2部。



蒲小勇

执行主编简介



刘同族 教授

主任医师、教授、博士研究生导师，现任武汉大学中南医院泌尿外科副主任。中国医疗保健国际交流促进会泌尿外科学分会副主任委员，中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会委员兼秘书长、青年委员会主任委员，中国医师协会泌尿外科分会副总干事，中华医学会泌尿外科学分会感染学组委员，国际尿石联盟委员，湖北省医师协会泌尿外科学会副主任委员，湖北省抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会委员。承担国家重点研发计划课题、国家自然科学基金课题、教育部留学回国人员课题等多项。主要从事泌尿系梗阻、肿瘤和前列腺疾病的临床诊治与研究，尤其擅长泌尿系结石与梗阻狭窄的个性化微创诊治工作。

导 读

- 针灸治疗成人膀胱过度活动症安全有效吗？2版
- 糖类营养素D-甘露糖也能预防和治疗尿路感染？3版
- 机器人辅助根治性膀胱切除术联合体内尿流改道对患者术后短期生存状态的影响？4版
- 头孢吡肟/恩美拉唑巴坦治疗复杂性尿路感染或急性肾盂肾炎非劣效于哌拉西林/他唑巴坦5版
- 前列腺癌谱系可塑性依赖于JAK/STAT炎症信号通路6版
- 去势抵抗型前列腺癌中循环肿瘤DNA深度全基因组测序图谱7版
- 局限性肾癌的多学科管理8版

针灸治疗成人膀胱过度活动症安全有效吗？

【据《Cochrane Library》2022年9月报道】题：针灸治疗成人膀胱过度活动症（英国纽卡斯尔泰恩河畔医院NHS基金会信托 作者Emma Hargreaves等）

膀胱过度活动症（overactive bladder, OAB）是一种常见的、长期泌尿系统症状的症候群，包括尿频、尿急、伴或不伴尿失禁和夜尿症。患者可能有一种或多种症状。据报告，成年OAB的患病率为11.8%，且患病率会随着年龄的增长而增加。OAB患病率和治疗费用高，并且在人口老龄化的趋势下，OAB治疗费用将会进一步上升。

OAB的初始治疗包括生活方式改变、行为干预及物理治疗（如盆底肌训练）。初始治疗失败的患者，则需要行药物治疗。如果药物不能控制症状，可能需要手术干预。但这些治疗方式均存在不良反应或禁忌证等问题。鉴于此，研究治疗OAB的替代策略很重要。虽然针灸目前尚未普遍用作OAB的治疗方法，但越来越多的文献报告了针灸治疗OAB患者的积极结果。已发表的关于OAB治疗的Cochrane系统评价包括：抗胆碱药、植入骶骨神经调节、肉毒素A和膀胱功能训练。目前，Cochrane系统评价尚未评估针灸在治疗OAB中的作用。因此，该综述旨在确定现有OAB针灸研究的偏倚风险、报告质量和临床结果，并总结相关经济评估的主要结果。

针对临床有效性研究，研究者检索了Cochrane尿失禁专业注册库，其中包含从Cochrane对照试验中央注册库（CENTRAL）、MEDLINE、ClinicalTrials.gov和WHO国际临床试验注册平台ICTRP中确定的试验。研究者还检索了联合与补充医学数据库（AMED）、中国知网（CNKI）、维普（VIP）、

万方数据库，以及相关文章、纳入研究的参考文献列表。针对经济评估研究，研究者检索了Cochrane尿失禁专业经济评估注册库、MEDLINE及Embase数据库。

该系统评价纳入的研究类型包括随机对照试验（RCT）、准随机对照试验和交叉随机对照试验。

纳入符合OAB诊断的成



年患者，排除了表现为神经系统疾病（如多发性硬化、帕金森病、脑卒中）的OAB患者。主要结局指标为OAB症状得到治愈或改善的人数、重大不良事件数量（包括死亡、针刺引起的严重感染、针刺引起的气胸、导致住院或门诊住院的任何并发症）、轻微不良事件数量（包括昏厥、呕吐、插入针头疼痛、拔针时出血、瘀伤和疲劳）。次要结局指标为尿急、日间尿频、24小时内尿失禁发作、夜尿症发作、尿失禁改善的客观测量指标、总体生活质量改善。

4位评价者使用Covidence软件筛选文献并提取数据。使用Cochrane偏倚风险工具

评估偏倚风险，使用卡方检验和 I^2 统计量评估异质性。若无异质性，则使用固定效应模型，若存在中度或高度异质性，则使用随机效应模型。使用GRADE方法评估证据质量。

本次共纳入了15项研究（14项RCT和1项准随机对照试验），含1 395名受试者。未发现针灸治疗OAB的经济

评估研究。偏倚风险评价结果显示：只有20%的研究实现了受试者对分组的盲法；25%的研究在结局评价者的盲法和分配隐匿方面是低风险的；超过50%的研究中，随机序列生成是不明确或高风险的。

一项研究比较了针灸与未治疗的效果。与未治疗相比，针灸在治愈或改善OAB症状方面的作用以及轻微不良事件的数量的证据非常不确定（极低质量证据）。纳入的这篇研究指出未发生重大不良事件，但未报告是否存在尿频、尿急、尿失禁及夜尿症发作。

5项研究比较了针灸与假针灸的效果。其中，3项研究

（含151名受试者）结果显示，与假针灸相比，针灸对治疗或改善OAB症状的影响非常不确定[标准化均数差（SMD）：-0.36，95%CI -1.03~0.31， $I^2=65%$]（极低质量证据）。5项研究均明确指出，在研究期间未观察到重大不良事件。4项研究（含222名受试者）结果显示，与假针灸相比，

相比，针灸可能会略微增加治愈或改善患者OAB症状的人数（ $RR=1.25$ ，95%CI 1.10~1.43， $I^2=19%$ ），降低轻微不良事件的发生率（ $RR=0.34$ ，95%CI 0.26~0.45， $I^2=51%$ ）。与药物治疗相比，针灸对尿急（MD=-0.40，95%CI -0.56~-0.24， $I^2=0%$ ；2项研究，80名受试者；极低质量证据）和尿失禁发作（MD=-0.33，95%CI -2.75~2.09；1项研究，20名受试者；极低质量证据）的影响证据尚不确定。低质量证据表明，与药物治疗相比，针灸治疗白天尿频方面几乎没有效果（MD=0.73，95%CI -0.39~1.85， $I^2=28%$ ；4项研究，360名受试者），但针灸可以略微减少夜尿症发作的次数（MD=-0.50，95%CI -0.65~-0.36， $I^2=0%$ ；2项研究，80名受试者）。

在纳入的所有研究中没有发生重大不良事件。然而，重大不良事件在针灸试验中很少见，该评价纳入的患者数量可能不足以发现这些事件。

该研究发现，与未治疗和假针灸相比，针灸对治疗或改善OAB症状方面的效果尚不确定。与药物治疗相比，低质量的证据表明针灸可能导致OAB症状的治愈或略有改善，并可能降低轻微不良事件的发生率。

研究者同时指出，因为纳入的研究在设计上和（或）执行方面存在缺陷，该综述中的大多数证据质量低或极低，纳入的研究样本量较少，并且是在短时间内进行的。鉴于这些问题，很难得出关于针灸治疗OAB的有效性结论。未来需要精心设计的大规模、高质量研究来回答这个问题。

（武汉大学中南医院
阎思宇 编译
武汉大学中南医院
靳英辉 审校）

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周 赞 副社长：周 赞

社 址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮 编：100055 总 机：010-63265066
网 址：www.yxckb.com

泌 尿 外 科 学 专 刊

主 编：王行环
副主 编：（按姓氏笔画排序）
马 鑫 王志平 王坤杰 牛远杰 刘志宇 贺大林
徐 华 徐万海
常务编委：（按姓氏笔画排序）
王少刚 刘 明 刘同族 李 磊 李恭会 肖民辉
吴 松 张 勇 张 骞 苟 欣 罗俊航 祖雄兵
郭剑明 曹晓明 龚 侃 章小平 程 帆 傅 斌
曾宪涛 薛 蔚

编 委：（按姓氏笔画排序）
王 东 王 伟 王 科 王 婷 尹志康 艾 星
卢冠军 史振峰 毕良宽 吕 蔡 朱育春 肖恒军
吴 芃 吴文起 余 斌 张 鹏 郑 松 胡卫国
徐 彬 曾 光 蒲小勇
编辑部主任：曾宪涛
本期执行主编：刘同族
主编助理：曹 越 黄 笛
投 稿 邮 箱：urology@jnewmed.com

糖类营养素 D-甘露糖也能预防和治疗尿路感染？

【据《Cochrane Library》2022年8月报道】题：D-甘露糖用于预防和治疗尿路感染（澳大利亚韦斯特米德儿童医院肾脏研究中心 作者Tess E Cooper等）

尿路感染（urinary tract infections, UTIs）十分普遍，影响全球超过700万人。有15%~25%的成年人（主要是女性）和儿童是慢性UTIs患者。在临床中，许多患者对标准的抗生素治疗无反应，目前可供选择的其他预防和治疗的方式包括马尿酸乌洛托品、外用雌激素、碱化尿液、膳食补充剂，以及生活方式和行为的改变。D-甘露糖是一种单糖，广泛存在于各种动物、植物和微生物中。据报道，D-甘露糖可以阻断致病性大肠杆菌对尿路上皮细胞的黏附和侵袭。但目前仅有少量初步研究，其对UTIs预防和治疗的作用仍未明确。

研究者检索了Cochrane肾脏和移植研究注册库，其中包含了从CENTRAL、

全缓解；②生活质量；③生活方式变化；④治疗满意度；⑤治疗依从性；⑥肾功能降低；⑦不良事件（菌血症、死亡等）。研究使用二分类数据的风险比（risk ratios, RR）和连续性数据的均数差（mean differences, MD）来表示结果，计算95%置信区间（95%CI）。使用GRADE方法评估证据质量。

研究共检索到24条记录，对其中的20条记录进行全文审查后，最终纳入了7项RCT研究（8条记录，719名受试者）。其中2项研究纳入了女性和男性，其余4项研究仅纳入了女性。所有7项研究均使用不同的分析单位、不同的测量量表及UTIs的预防或治疗组合，报告了三个主要结果（有症状的细菌尿、有症状而尿培养阴性的UTIs、疼痛）的数据。由于缺乏关于分配隐匿、盲法、数据完整性、选择性报告和利益冲突的详细信息，大多数研究存在不确定或高

15~50天）（1项研究，205名受试者；极低质量证据）；③不良事件：D-甘露糖组报告了8起不良事件（腹泻），呋喃妥因组报告了29起不良事件（包括腹泻、恶心、头痛、皮疹、阴道灼痛）（RR=0.28, 95%CI 0.13~0.57；1项研究，206名受试者；极低质量证据）；④其他结果：未报告该研究关注的其他结果。

相较于安慰剂组或未治疗组，口服D-甘露糖加膳食补充剂效果总结如下：①有症状的细菌尿：D-甘露糖加蔓越莓和维生素C显著减少了尿路感染的数量（1项研究，21名受试者；极低质量证据）。不确定口服D-甘露糖加蔓越莓、乳香、姜黄素和Kistinox Act®VR相比未治疗组能减少UTIs（1项研究，40名受试者；极低质量证据）；②有症状而尿培养阴性的UTIs：与未治疗组相比，D-甘露糖加蔓越莓和诺沙霉素（蜂胶提取物）在3个月时症状性膀胱炎略有减少（1项研究，150名受试者；极低质量证据）；③疼痛：不能明确口服D-甘露糖（1.2±1.1）较未治疗组（1.3±0.9）能减轻疼痛（1项研究，40名受试者；极低质量证据）；④有症状或无症状的UTIs的治愈或者完全缓解：92名女性的症状完全缓解（未报告何种干预，1项研究，150名受试者，极低质量证据）；⑤不良事件：均未记录任何不良

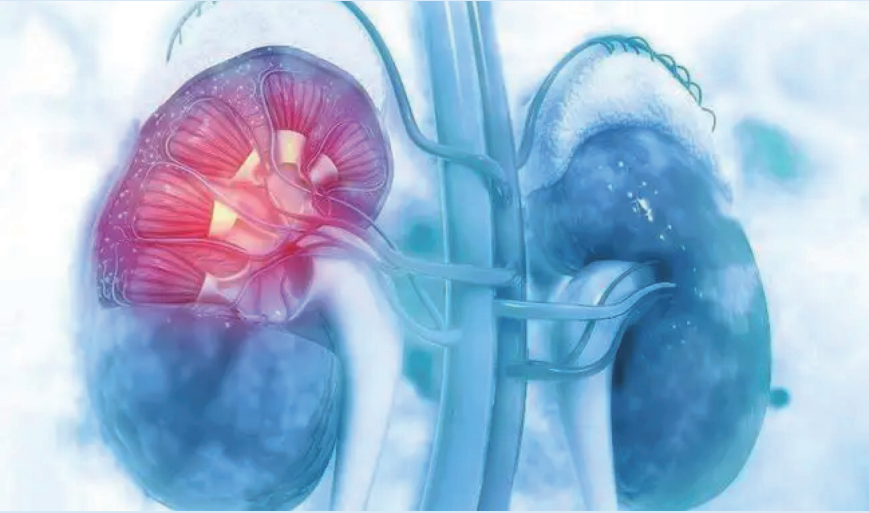
事件（3项研究，211名受试者；极低质量证据）。

对比抗生素，D-甘露糖加膳食补充剂效果总结如下：①有症状的细菌尿：不能确定D-甘露糖制剂相较普卢利沙星对有症状的细菌尿的效果（38名受试者，1项研究，75名受试者；极低质量证据）。②不良事件：均未报告不良事件。

对比抗生素加膳食补充剂，D-甘露糖加膳食补充剂和抗生素的效果总结如下：①有症状的细菌尿：不能确定两者在减轻排尿困难症状方面的差异（1项研究，60名受试者；极低质量证据）。②疼痛：不能确定两者在减轻排疼痛方面的差异。

综上所述，与未治疗组或者使用抗生素（呋喃妥因50 mg或普卢利沙星400 mg）相比，尚不能确定单用D-甘露糖（2 g）或联用膳食补充剂是否对有症状的细菌尿有效。纳入的研究无论在受试者纳入标准、测量的结果还是UTIs的定义方面均存在很大差异，该研究指出目前严重缺乏探究在任何人群中D-甘露糖对UTIs疗效影响的高质量 RCT，尚无足够的证据支持使用D-甘露糖能预防或治疗尿路感染，应谨慎看待这些发现。

（武汉大学中南医院 朱聪 编译
武汉大学中南医院
曾宪涛 审校）



MEDLINE、EMBASE、相关会议记录、ClinicalTrials.gov和国际临床试验注册平台（the International Clinical Trials Register, ICTRP）中确定的研究。此外，还检索收集了截至2022年2月22日相关的综述、研究和临床实践指南的参考文献、未发表的研究信息等。纳入接受D-甘露糖治疗用于预防或治疗UTIs的所有随机对照试验、准随机对照试验（指分配非随机的研究）、交叉试验、摘要和未发表的临床试验的在线结果等。纳入的研究中，包含了所有年龄和性别的人群，但不包括同时服用治疗合并症药物、非标准的UTIs用药或者患有全身疾病的人群。

研究关注的主要结果包括：①对于有症状的细菌尿：各组在治疗（任何时间点）后出现有症状的细菌尿的例数、是否复发、持续存在、再感染或者短期（至少2周）和长期（至少8周）的症状减少发作；②对于有症状而尿培养阴性的UTIs：各组在治疗（任何时间点）后出现临床症状的例数、是否复发、持续存在、再发作或者短期（至少2周）和长期（至少8周）的症状治愈；③无症状菌尿；④研究前治疗方案的改变（抗生素疗法、减少使用止痛药、替代疗法等）；⑤疼痛（神经性疼痛、腹盆腔疼痛等）。关注的次要结果包括：①有症状或无症状的UTIs的治愈或者完

风险的偏倚。

相较于未治疗组，口服D-甘露糖治疗UTIs效果总结如下：①有症状的细菌尿：不确定口服D-甘露糖能否减少有症状的细菌尿（RR=0.24, 95%CI 0.15~0.39；1项研究，205名受试者；极低质量证据）；②有症状而尿培养阴性的UTIs：从预防性治疗到症状发作的中位天数和四分位间距（interquartile range, IQR）在D-甘露糖治疗组（103名受试者）和未治疗组（102名受试者）分别是43天（IQR：15~50天）和28天（IQR：20~42天）（1项研究，205名受试者；极低质量证据）；③不良事件：D-甘露糖治疗组有8起不良事件，而未治疗组中没有（RR=16.84, 95%CI 0.98~287.92；1项研究，205名受试者；极低质量证据）；④其他结果：未报告该研究关注的其他结果。

相较于抗生素，口服D-甘露糖治疗UTIs效果总结如下：①有症状的细菌尿：不确定口服D-甘露糖与呋喃妥因对有症状的细菌尿是否有差异（RR=0.71, 95%CI 0.39~1.31；1项研究，206名受试者；极低质量证据）；②有症状而尿培养阴性的UTIs：从预防性治疗到症状发作的中位天数和IQR在D-甘露糖治疗组（103名受试者）和呋喃妥因治疗组（103名受试者）分别是43天（IQR：15~50天）和24天（IQR：

公益广告

新冠病毒疫苗

疫苗接种你我他
守护家园靠大家

中宣部宣教局 国家卫生健康委员会宣传司 中国疾病预防控制中心 中国健康教育中心

机器人辅助根治性膀胱切除术联合体内尿流改道对患者术后短期生存状态的影响

【据《JAMA》2022年5月报道】题：机器人辅助根治性膀胱切除术体内尿流改道与开放根治性膀胱切除术对膀胱癌患者90天并发症发生率和死亡率的影响：一项随机临床试验（英国谢菲尔德大学 作者James W. F. Catto等）

越来越多的膀胱癌患者接受机器人辅助根治性膀胱切除术，但尚不清楚与开放性手术患者相比，完全体腔内手术是否更有利于患者恢复。2022年5月，《JAMA》发表了来自英国谢菲尔德大学研究团队的一项随机对照研究成果（ClinicalTrials平台注册号：NCT03049410），该研究比较了机器人辅助根治性膀胱切除术联合体内尿路重建与开放根治性膀胱切除术的患者术后恢复情况。研究纳入了从2017年3月至2020年3月就诊于英国9个医疗机构的非转移性膀胱癌患者。患者被随机分配为机器人辅助根治性膀胱切除伴体内尿路重建手术组（机器人手术组）和开放根治性膀胱切除手术组（开放手术组），各组样本量均为169例。分别于术后90天、6个月和12个月对患者进行随访，并于2021年9月23日完成随访。主要结

局是术后90天内出院患者的生存天数，次要结局包括并发症、生活质量、残疾、耐力、活动水平和生存率等20个指标。根据不同尿流改道方式和研究中心进行校正分析。

在338名随机化受试者中，317名受试者接受了根治性膀胱切除术，平均年龄69岁；女性67例（21%）；107例（34%）接受了新辅助化疗；282例（89%）接受了回肠膀胱尿流改道术；共分析了305例（96%）受试者的主要结局。结果显示，接受机器人手术组患者在出院后90天内的中位

生存期为82天（IQR：76~84）；而开放手术组为80天（IQR：76~84）（校正后组间差异：2.2天，95%CI 0.50~3.85；P=0.01）。机器人手术组血栓栓塞（1.9% vs 8.3%；组间差异：-6.5%，95%CI -11.4%~-1.4%）和伤口并发症（5.6% vs 16.0%，组间差：-11.7%，95%CI -18.6%~-4.6%），机器人手术组上述并发症比开放手术组少见。

在随访第5周时，开放手术组患者生活质量较机器人手术组更差。欧洲五维度五水平健康量表评分均值组间

差异：-0.07，95%CI -0.11~-0.03；P=0.03。在随访第5周，世界卫生组织残疾评估表2.0评分（WHO-DAS II量表）得分（均值组间差异：0.48，95%CI 0.15~0.73；P=0.003）和第12周（WHO-DAS II量表得分均值组间差异：0.38，95%CI 0.09~0.68；P=0.01）时，开放手术组患者较机器人手术组出现更显著的活动障碍。两组患者的生活质量和活动障碍情况在第12周后无显著差异。两组中位随访时间为18.4个月（四分位间距：12.8~21.1），机器人手术组与开放手术组的肿瘤复发率[18%（29/161）vs 16%（25/156）]和总体死亡率[14.3%（23/161）vs 14.7%（23/156）]无显著差异。研究者认为，在接受根治性膀胱切除术的非转移性膀胱癌患者中，接受机器人辅助根治性膀胱切除术联合体内尿流改道与开放根治性膀胱切除手术相比，患者出院后90天内存活天数显著增加（图1）。然而，该发现的临床意义仍待进一步明确。

（武汉大学中南医院 张鹏 编译
武汉大学中南医院 刘同族 审校）

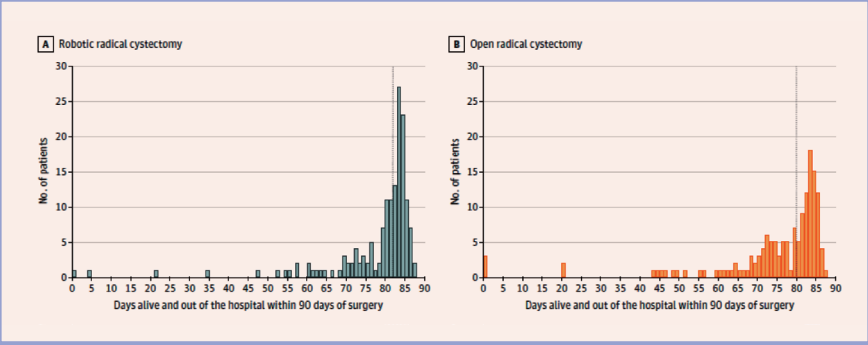


图1 两组患者出院后90天内存活天数分布情况。机器人手术组患者（A）平均存活天数为82（IQR：76~84）天，开放手术组患者为80（IQR：72~83）天

阿替利珠单抗辅助治疗用于肾细胞癌术后高复发风险患者辅助治疗的疗效和安全性研究

【据《Lancet》2022年10月报道】题：阿替利珠单抗与安慰剂辅助治疗肾细胞癌术后高复发风险患者对比研究（IMmotion010）：一项多中心、随机、双盲、Ⅲ期试验（美国杜阿尔特市希望之城综合癌症中心 作者Sumanta Kumar Pal等）

在全球范围内，肾细胞癌是排名第12位的常见癌症，80%的肾细胞癌患者病变局限于肾内，根治性手术或肾部分切除术效果极好，但仍有不少患者术后肿瘤复发。低危患者5年复发率约为10%，高危患者5年复发率高达68%。中高危肾细胞癌患者术后辅助治疗疗效仍不明确，因此，在临床中急需寻找有效的药物治疗方案作为手术后辅助治疗，降低疾病复发风险，延长生存期。

在临床研究S-TRAC中，舒尼替尼用于高危肾细胞癌术后辅助治疗，延长了无复发生存时间，但由于患者生活质量以及总体生存率没有获益，并未获得国内外专家的广泛认可。近年来免疫治疗在肾细胞癌领域有数项Ⅲ期研究正在开展，2021年KEYNOTE-564研究显示肾细胞癌术后帕博利珠单抗（PD-1单抗）辅助治疗组较对照组无病生存期显著获益，首次将免疫治疗用于肾细胞癌辅助治疗阶段，帕博利珠单抗也被FDA批准用于中高危复发风险肾细胞癌患者术后的辅助治疗。

IMmotion010是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期试验，旨在评估阿替利珠单抗（PD-L1单抗）对比安慰剂在中高危肾细胞癌切除后辅助治疗中的有效性和安全性。该研究纳入

的患者：为18岁以上中高危肾细胞癌根治术患者，评估为中高复发风险（定义为T2 G4、T3a G3-4、T3b-c任意级别、T4任意级别或任意级别的TxN+）、M1肾癌患者，病理类型为透明细胞癌或伴肉瘤样肾癌。患者1:1随机分组，分别接受阿替利珠单抗（1200 mg）或安慰剂每3周一次静脉注射，共计16个周期或1年。采用增强CT或MRI评估肿瘤复发情况，前3年每3个月复查1次，之后每6个月复查1次。分层影响因素有疾病分期（T2或T3a vs T3b-c或T4或N+ vs M1无疾病证据）、地理区域（北美洲地区 vs 世界其他地区）、肿瘤浸润免疫细胞的PD-L1状态（<1% vs ≥1%阳性表达率）。主要研究终点是研究者评估的无病生存期（INV-DFS），

次要研究终点包括ITT人群的总生存期（OS）、独立审查机构（IRF）评估的DFS，以及PD-L1免疫细胞表达≥1%的患者的INV-DFS和IRF-DFS。

该研究在2017年1月3日至2019年2月15日期间共入组778例患者，来自28个国家的215个研究中心。阿替利珠单抗组390例，安慰剂组388例。两组患者基线特征相似，平均年龄分别为60.5岁和60.0岁；大于65岁患者分别有142例和140例；男性患者分别有287例和278例，女性患者分别有103例和110例；白色人种分别有324例和304例；透明细胞癌患者分别有364例和356例；T2及T3a患者分别有252例和248例，T3b-c及T4及N+患者分别有82例和88例；PD-L1表达≥1%患者分别有232例和235例；<1%患者分别

有158例和153例。

截至2022年5月3日，中位随访时间为44.7个月。阿替利珠单抗组和安慰剂组的中位INV-DFS分别为57.2个月（95%CI 47.4~NE）和49.5个月（95%CI 47.4~NE）（HR=0.93，95%CI 0.75~1.15；P=0.495）（图1）。阿替利珠单抗组和安慰剂组的3年无病生存率分别为59.4%（95%CI 54.4~64.5）和59%（95%CI 54.0~64.0）。DFS亚组分析（包括年龄、性别、地区、肿瘤分期、PD-L1表达水平等）结果在两组间未见显著差异。在PD-L1表达≥5%的患者中，DFS在阿替利珠单抗组见获益趋势，但未达到统计学意义，仍需进一步探索分析。在次要终点方面，生存数据仍不成熟，中位总生存期（OS）在两组间均未达到统计学意义。

安全性分析显示，Ⅲ/Ⅳ级不良事件发生率在阿替利珠单抗和安慰剂组分别为27.2%和21.1%，因不良事件导致治疗中断在两组间发生率分别为11.5%和2.6%。阿替利珠单抗组和安慰剂组最常见的Ⅲ/Ⅳ级不良事件是高血压（7例 vs 15例）、高血糖（10例 vs 6例）、腹泻（2例 vs 7例）。69例（18%）接受阿替利珠单抗的患者和46例（12%）接受安慰剂的患者发生严重不良事件，无治疗相关死亡病例。

研究结果提示，与安慰剂相比，无证据显示中高危肾癌根治术后患者采用阿替利珠单抗辅助治疗可降低无复发生存率。

（武汉大学中南医院 彭建平 编译
武汉大学中南医院 王行环 审校）

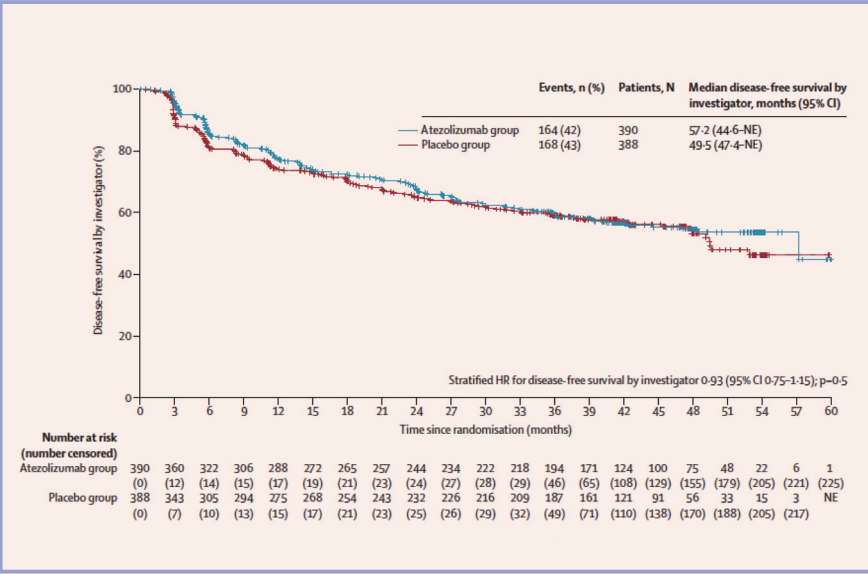


图1 阿替利珠单抗组和安慰剂组的研究者评估的无病生存期（INV-DFS）

头孢吡肟 / 恩美拉唑巴坦 治疗复杂性尿路感染或急性肾盂肾炎非劣效于哌拉西林 / 他唑巴坦

【据《JAMA》2022年10月报道】题：头孢吡肟/恩美拉唑巴坦与哌拉西林/他唑巴坦对复杂性尿路感染或急性肾盂肾炎患者的临床治愈和微生物根除的疗效比较：一项随机临床试验（美国罗格斯大学罗伯特·伍德·约翰逊医学院 作者Keith S. Kaye等）

β-内酰胺类药物哌拉西林与β-内酰胺酶抑制剂他唑巴坦的联合使用通常用于治疗复杂性尿路感染（urinary tract infections, UTIs）和其他严重感染。然而，超广谱系β-内酰胺酶的大量使用，它对除碳青霉烯类药物外的大多数β-内酰胺类药物产生耐药性，限制了β-内酰胺类药物的治疗效果。将β-内酰胺类药物与新型β-内酰胺酶抑制剂相结合，可以恢复对β-内酰胺类药物耐药病原体的抗菌活性。第四代头孢菌素头孢吡肟对革兰阴性菌具有广谱活性，可用于治疗复杂性UTI、腹腔内感染和肺炎。在体外，新型β-内酰胺酶抑制剂恩美拉唑巴坦（原AAI101）恢复了头孢吡肟对产β-内酰胺酶的革兰阴性菌的活性，对产广谱β-内酰胺酶的病原体的作用比哌拉西林/他唑巴坦更强。在之前的研究中，头孢吡肟和恩美拉唑巴坦的药代动力学特征相似，尿液排泄率和半衰期相似。因此，研究人员开展这项Ⅲ期随机临床试验，以确定头孢吡肟/恩美拉唑巴坦治疗复杂

性UTI或急性肾盂肾炎的成年患者的疗效是否非劣效于哌拉西林/他唑巴坦，并对不良事件进行评估。

该研究是一项在欧洲、中北美洲、南美洲、南亚的90个地点进行的Ⅲ期、随机、双盲、主动对照、多中心、非劣效性的临床试验。参与者为18岁及以上、临床诊断为革兰阴性菌引起的复杂性UTI或急性肾盂肾炎的患者。该研究共纳入1 041例患者，平均年龄54.7岁，995例（95.6%）完成试验。符合条件的患者以1：1的比例随机接受头孢吡肟（2 g）/恩美拉唑巴坦（0.5 g）（*n*=520）或哌拉西林（4 g）/他唑巴坦（0.5 g）（*n*=521）治疗，每8小时1次，持续7天（基线血培养阳性的患者最长14天）。研究使用每日症状评估问卷监测体征和症状。在治疗的第3天、治疗结束、第14天、第21天以及早期终止时评估临床结果。尿液样本于筛选时、研究用药前（基线）和所有其他评估进行时收集。血液样本于筛选时、研究用药前，以及在随后的随访中出现临床指征或阳性结果时收集。研究的主要结果为总体治疗成功率，即筛查时存在的基线症状和体征完全消失（临床治愈），并且在第14天时，将基线病原体减少到尿液中的10³ CFU/ml以下（微生物学根除）。针对两组之间总

体治疗成功率的差异，使用了分层Newcombe方法计算双侧的95%*CI*。预先指定的非劣效性界值为10%。如果非劣效性成立，则进行优效性比较。该试验已在Clinical Trials平台注册（NCT03687255）。

结果表明，接受头孢吡肟/恩美拉唑巴坦和哌拉西林/他唑巴坦治疗的患者分别有79.1%（273/345）和58.9%（196/333）达到了临床治愈和微生物根除，组间差异为21.2%（95%*CI* 14.3%~27.9%）。接受头孢吡肟/恩美拉唑巴坦治疗的患者中有50.0%（258/516）出现了不良事件，多数为轻中度（89.9%）；哌拉西林/他唑巴坦组中44.0%（228/518）出现不良事件，大多数为轻中度（88.6%）。最常见的治疗突发不良事件是肝功能指标升高。头孢吡肟/恩美拉唑巴坦组1.7%的患者由于不良事件终止治疗，哌拉西林/他唑巴坦组为0.8%。

该研究采用非劣效性设计，非劣效界值为10%。美国食品和药物管理局和欧洲医疗机构均要求在注册用于复杂性UTI治疗的新抗生素时，需与另一种有效和可靠的药物进行非劣效性比较。自2014年以来，有6种抗生素通过非劣效性设计被批准用于复杂性UTI的治疗，其中2项研究使用了10%的非劣效界值，4项研究使用了15%的界值。日益增长的耐药率降低

了治疗UTI的常用药物（如氨基糖苷类、氟喹诺酮类、β-内酰胺类）的临床利用率。产超广谱β-内酰胺酶的肠杆菌属通常对β-内酰胺类以外的抗生素产生耐药性。在该试验中，超广谱β-内酰胺酶基因型的流行率在主要分析数据集中为20.9%，在未根据药敏排除的患者中为24.6%。相较于哌拉西林/他唑巴坦，头孢吡肟/恩美拉唑巴坦对具有超广谱系β-内酰胺酶基因型的病原体的疗效与对超广谱系β-内酰胺酶的效力提高相一致。这些发现为未来的临床研究奠定了基础，可用于比较头孢吡肟/恩美拉唑巴坦与碳青霉烯类药物在超广谱系β-内酰胺酶引起的感染患者中的疗效。

复杂性UTI和其他感染的经验性治疗是根据当地抗生素耐药性的流行病学，结合各个医院的抗菌药物管理计划来选择的。在该研究中，接受至少一剂哌拉西林/他唑巴坦的患者第14天的临床治愈率为87.8%（455/518），在主要分析数据集中，第14天的治愈率为88.9%（296/333）。在针对复杂性UTI的TANGO I试验中，哌拉西林/他唑巴坦在第14天的临床治愈率为86.3%（157/182）。在针对复杂性UTI的ZEUS试验中，在治疗结束后5天或更长时间，临床治愈率为91.6%（163/178）。然而，对于复杂性UTI或其他疑

似产广谱β-内酰胺酶的肠杆菌属引起的严重感染，它不是首选治疗方法。相比之下，其他获批的β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂组合适用于治疗复杂性UTI（如头孢他啶/阿维巴坦、美罗培南/瓦博巴坦和亚胺培南/西司他丁/雷巴坦）。这些药物对耐碳青霉烯的病原体有活性，应保留用于治疗碳青霉烯耐药的感染。

在该研究中，对于接受至少1剂研究药物的患者，第14天的临床治愈率在2个治疗组之间没有显著差异。对于药物注册，为了支持治疗有利的结论，监管机构要求除了需要分析临床反应情况外，还需要分析微生物学根除（即尿液中<10³ CFU/ml）情况，部分原因是持续的细菌尿（>10⁴ CFU/ml）代表了复发的风险。将微生物根除纳入评估的主要结果有助于探索性地评估两种药物治疗后的复发情况。与哌拉西林/他唑巴坦组（29.4%，98/333）相比，头孢吡肟/恩美拉唑巴坦组的复发率更低（11.3%，39/345）。

综上所述，该研究认为，在革兰阴性菌造成的复杂UTI或急性肾盂肾炎患者中，与哌拉西林/他唑巴坦相比，头孢吡肟/恩美拉唑巴坦在临床治愈和微生物学根除的主要结局上更具优势，满足非劣效性和优效性标准。

（武汉大学中南医院 刘欢 编译
武汉大学中南医院 陈平 审校）

肾脏无症状小结石取石术有助于减少结石复发率

【据《the New England Journal of Medicine》2022年8月报道】题：肾脏无症状小结石取石术与复发率的关系（美国华盛顿大学医学院泌尿外科 作者Mathew D Sorensen等）

在有症状的肾脏或输尿管结石病例接受取石手术治疗时，影像学检查经常发现其他小的无症状肾结石。现行的美国和欧洲泌尿外科指南对此并没有明确界定，美国指南建议对无症状肾结石进行积极监测，但对于术后残留微小肾结石碎片的患者，应行内镜手术取除。在美国和欧洲指南引用的研究中，一项采用陈旧的非内镜技术的前瞻性研究和数项回顾性研究支持采取积极监测。然而，已发表的数据表明，无症状肾结石和肾结石碎

片患者术后5年内复发的概率约为50%，关于在有症状的肾脏或输尿管结石接受取石手术治疗时是否去除无症状结石仍无定论。

基于此，该研究开展了一项多中心、随机、对照试验，于2015年5月至2021年9月进行，最后1例患者于2020年5月纳入。患者被随机分为两组，38例患者（治疗组）在接受内镜下输尿管或双侧肾结石取石术时，取除了残留的小的无症状结石（输尿管镜取石术）；35例患者（对照组）未取除小的无症状结石。原发性结石定义为位于输尿管或肾脏内、产生症状或被认为是引起临床不良事件的高风险结石。继发性结石定义为小的（≤6 mm）、无症状的、位于对侧或同侧肾

脏（对于原发性结石而言）的肾结石。主要结局是结石复发，复发根据以下三项指标中的任意一项来确定：在随访期间（术后2周至5年），因初始无症状结石的同侧（试验侧）结石而到急诊就诊；在随访期间进行后续手术以取除试验侧结石；或初始继发性结石增大（结石增大的定义是根据后续的CT扫描结果，结石一个维度的尺寸增长>1 mm，二个维度的尺寸增长≥1 mm）。每例患者虽然可能有多起复发事件，但只能算作一次复发。次要结局包括治疗组治疗继发性结石所需的手术时间；术后2周内与手术、支架或结石相关的急诊就诊；以及患者报告的结石排出和新的结石生长情况。

平均随访4.2年后，治疗组（1 631.6±72.8天）平均复发时间较对照组（934.2±121.8天）显著延长（*P*<0.001）。在排除结石在不同组中生长速度差异对复发率带来的影响后，治疗组和对照组的平均复发时间分别为（1 717.1±51.7）天和（1 262.8±117.7）天，治疗组的复发时间仍较对照组长36%（*P*=0.002）。治疗组复发风险较对照组显著降低（*HR*=0.18，95%*CI* 0.07~0.44），治疗组有16%的患者复发，而对照组有63%的患者复发。治疗组4例（11%）患者和对照组15例（43%）患者到急诊科就诊或者接受了手术。

与对照组相比，为了治疗继发性结石，治疗组所需的手术持续时间较长。治疗组患

者所需手术时间增加的中位值为25.6分钟（*IQR*：18.5~35.2分钟），占全部手术时间的27%。治疗组和对照组的中位总手术时间分别为93.6分钟（*IQR*：79.5~107.5分钟）和59.8分钟（*IQR*：46.2~78.5分钟）。对于同侧输尿管镜和对侧输尿管镜手术，增加的中位时间分别为25.0分钟（*IQR*：20.8~29.2分钟）和25.1分钟（*IQR*：17.5~36.1分钟）。5例经皮肾结石取除术增加的中位时间为30.0分钟（*IQR*：26.0~38.5分钟）。治疗组5例（13%）患者和对照组4例（11%）患者发生术后2周内急诊科就诊（*OR*=1.17，95%*CI* 0.29~4.78），所有就诊的原因均为支架疼痛。对于患者报告

下转第6版 >>>

前列腺癌谱系可塑性依赖于 JAK/STAT 炎症信号通路

【据《Science》2022年8月报道】题：前列腺癌谱系可塑性依赖于JAK/STAT炎症信号通路（美国纪念斯隆·凯特琳癌症中心作者Joseph M. Chan等）

肿瘤分子靶向治疗的耐药性通常与药物靶点的突变密切相关，然而其他模式的肿瘤耐药机制也越来越受到重视，其中一个主要的耐药机制就是肿瘤的谱系可塑性。例如，在EGFR和KRAS突变的肺癌和转移性前列腺癌中，肿瘤细胞在相应的分子抑制剂治疗后，会经历由“腺癌”细胞转变为“鳞癌”或“神经内分泌癌”细胞的谱系转化过程。与之类似，黑色素瘤在BRAF-突变抑制剂的的作用下，也可谱系转化为间充质样或神经脊干细胞样细胞。

肿瘤细胞谱系可塑性引起的肿瘤治疗抵抗日益受到关注，尤其前列腺癌是研究肿瘤细胞谱系转化的极佳模型。前列腺癌在早期表现为雄激素受体（AR）阳性的浸润性腺癌，并表达管腔型谱系标志物，包括CK8、CK18和KLK3（前列腺特异性抗原或PSA）等分子。经过一线抗雄治疗后，前列腺癌可对抗雄治疗产生抵抗进展为去势抵抗型前列腺癌（CRPC）。CRPC具有多种亚型：腺癌型（CRPC-Adeno）、神经内分泌型（NEPC）、混合型、双阴性（管腔型和神经内分泌型分子标志物的双重缺失）等。目前仍不清楚前列腺癌谱系转变为多种CRPC亚型的

深层次原因以及这些亚型的具体特征。

为了研究上述问题，该研究首先构建了PTEN、RB1和TP53同时条件敲除的前列腺癌小鼠模型，并在小鼠体内模拟“腺癌—NCPC”谱系转化的过程。研究人员对该转基因小鼠进行单细胞测序后发现，在腺癌细胞谱系转化过程中，炎症响应相关的转录因子（Stat1、Stat2、Irf7和Irf1）和JAK/STAT信号通路高度富集。

研究人员进一步确定前列腺癌谱系可塑性是否具有细胞自发性，以及是否依赖于肿瘤微环境，并在体外构建了前列腺癌类器官模型。

该研究在类器官中同时敲除RB1和TP53基因，在体外模拟“腺癌—NCPC”的谱系转化。在RB1和TP53基因同时敲除的数周内，在转基因小鼠模型中观察到的谱系转化以及炎症反应途径激活的变化在类器官中得到重现。此外，抗雄处理可以加速前列腺癌类器官谱系转化的进展速度。有趣的是，研究人员还发现，约80%的基底型细胞和管腔型细胞均发生增生性变化，提示两种细胞类型在类器官培养中都具有谱系可塑性的潜力。

研究人员为进一步寻找上述谱系转化的关键驱动因素。他们细化了采集标本时

间，分别在第0周、2周、4周、8周进行类器官取样，并且进行单细胞测序。研究发现，在前列腺癌谱系转化的起始时期具有基底细胞—管腔型细胞混合特征。随着时间的推移，部分突变的基底型细胞可获得管腔型细胞表型（如KRT8、KRT18标志物的表达），而部分突变的管腔型细胞也会获得基底型细胞的表型（如KRT17的表达）。同时，基底型细胞和管腔型细胞均能够发生上皮细胞间质转化（EMT）。研究人员发现，在基底型细胞、管腔型细胞相互转化及EMT过程中，伴随着JAK/STAT信号通路和FGFR活性的

显著上调，提示JAK/STAT信号通路和FGFR很可能是导致前列腺癌谱系可塑性的内在因素。

为了验证JAK/STAT信号通路和FGFR在前列腺癌谱系转化中的驱动作用，研究人员进行了功能实验，发现利用药物抑制JAK/STAT信号和FGFR，可以使去势抵抗性前列腺癌类器官对雄激素治疗再次敏感。此外，在CRPC患者来源的组织样本以及前列腺癌类器官中，研究人员也观察到JAK/STAT信号和FGFR的高度活化。

综上所述，研究人员利用单细胞测序等技术，在转基因小鼠、类器官培养以及前列腺癌患者组织样本等多个层面，证实JAK/STAT信号通路和FGFR是前列腺癌谱系转化为CRPC的重要驱动因素。研究人员最终针对前列腺癌谱系转化提出如下模型（图1）：JAK/STAT和FGFR信号通路的激活可导致前列腺癌细胞谱系转化为AR低表达的混合谱系细胞状态。该混合谱系细胞状态对雄激素治疗不敏感，利用JAK/STAT和FGFR信号通路抑制剂可恢复该状态对雄激素治疗的敏感性。另一方面，该混合谱系细胞状态也可进展为AR阴性的（NEPC或AR、NE双阴性）CRPC肿瘤，且具体驱动机制目前仍不明确。

（武汉大学中南医院 袁帅 编译
武汉大学中南医院 郑航 审校）

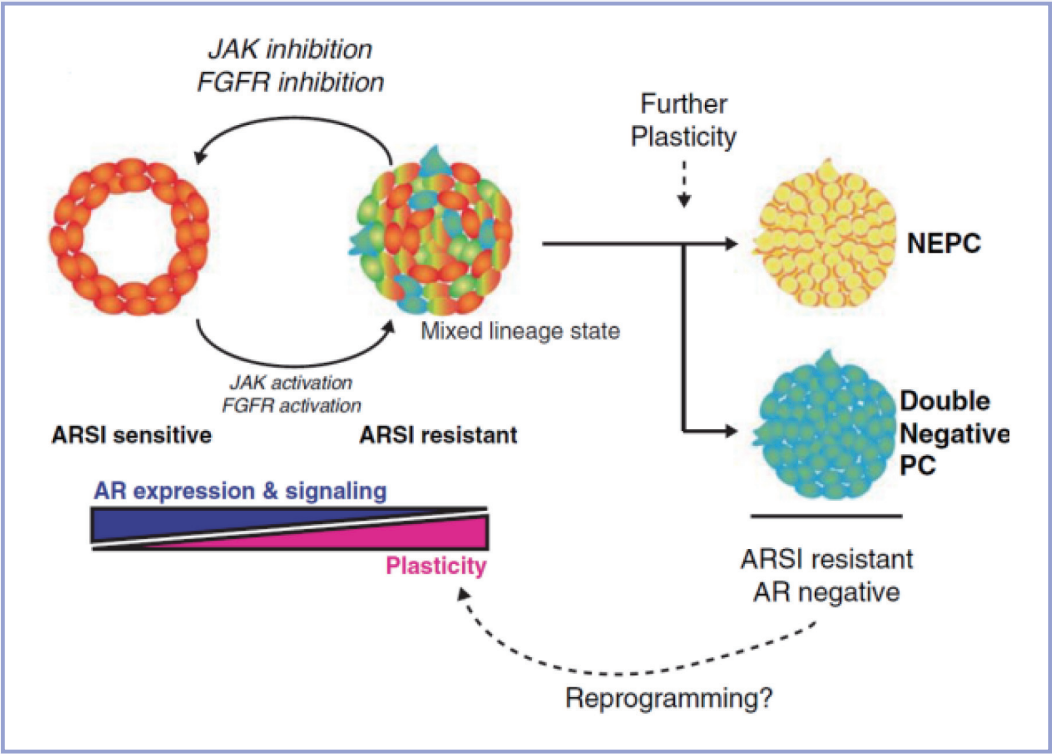


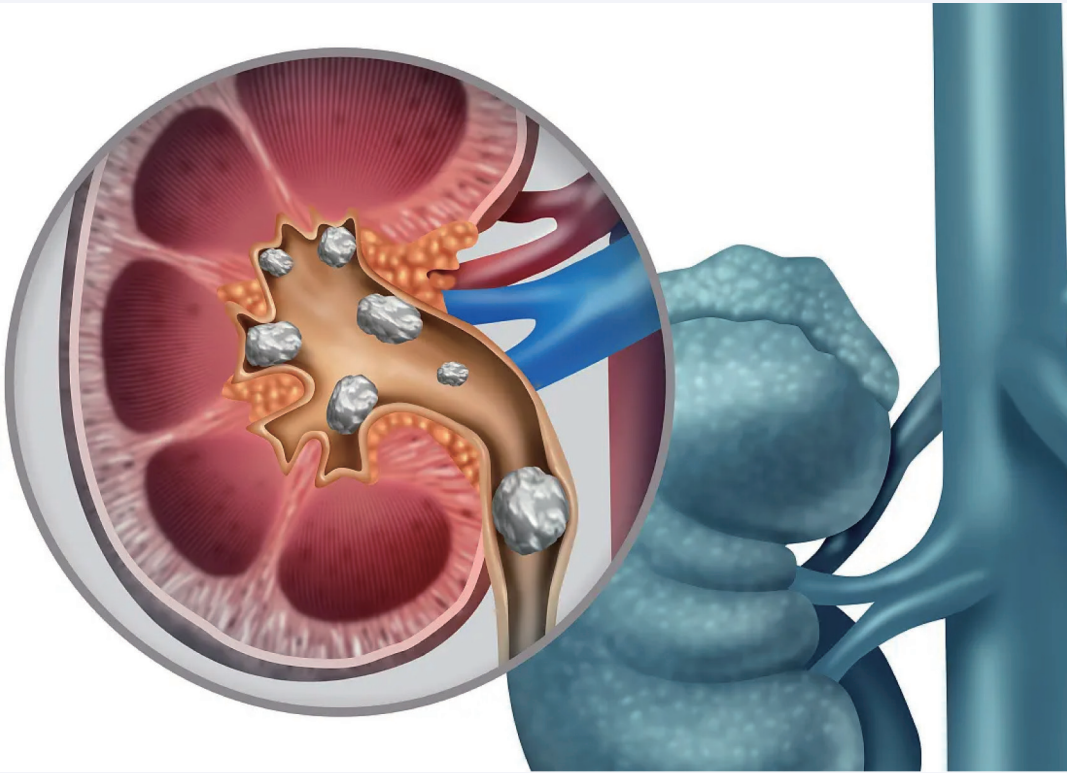
图 1 JAK/STAT 信号通路和 FGFR 在前列腺癌谱系转化过程中的作用模型图

<<< 上接第 5 版

的结石排出，治疗组8例（21%）患者和对照组10例（29%）患者观察到了结石排出（OR=0.67，95%CI 0.23~1.94）。此外，对于通过影像学检查到的新结石形成，治疗组14例（37%）患者和对照组13例（37%）患者形成了新结石（OR=0.99，95%CI 0.38~2.56），两组新结石形成时间相似，治疗组（1338.8±104.0）天，对照组（1381.1±100.5）天。

该研究结果显示，治疗组在输尿管或对侧肾结石的手术取石术中取除小的无症状肾结石使复发率降低75%，治疗组38例患者中的6例（16%）复发，对照组35例患者中的22例（63%）复发。治疗组较对照组复发时间长697天（75%），但治疗使得手术时间增加了25.6分钟（中位数）。同时，继发性结石的治疗并未增加术后2周内的急诊就诊率（治疗组13% vs 对照组11%），也未影响新结石形成（两组发生率均为37%）或结石自行排出比率（治疗组21% vs 对照组29%）。依此得出结论：与保留继发性结石相比，在输尿管或对侧结石的手术中取除小的无症状肾结石可以减少后续急诊就诊和手术次数，也可以减少结石生长，且两组的手术相关急诊就诊次数相似，该研究证明了在一次手术中采用输尿管镜联合经皮肾镜取石术以及双侧内镜手术治疗输尿管和肾结石的有效性和安全性。

（武汉大学中南医院 路孟鑫 编译
武汉大学中南医院 徐华 审校）



去势抵抗型前列腺癌中循环肿瘤 DNA 深度全基因组测序图谱

【据《Nature》2022年8月报道】题：去势抵抗型前列腺癌中循环肿瘤DNA深度全基因组测序图谱（加拿大不列颠哥伦比亚大学泌尿外科 作者Cameron Herberts等）

血浆中的循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）在临床中是癌症基因分型和疾病纵向监测的新兴检测指标。血液中ctDNA的量化和表征可以为癌症的早期诊断、治疗方案的选择和复发的监测提供支持。然而，ctDNA是否能够揭示肿瘤进展和获得性耐药机制仍不清楚。该研究通过对转移性前列腺癌患者的ctDNA和转移性活检组织样本进行深度全基因组测序，对所有基因组改变情况进行全面评估。

该研究通过对33例转移性去势抵抗型前列腺癌（mCRPC）患者、15例转移性前列腺癌患者的转移灶样本、2例转移性神经内分泌前列腺癌患者、2例转移性膀胱癌患者的ctDNA和5例未检测到ctDNA的对照样本进行了深度全基因组测序和分析比对（图1）。其中有21例患者提供了多个细胞游离DNA（cell-free DNA，cfDNA）样本，这些样本是在应用不同的治疗方案过程中连续随访收集的。另外对于13个转移组织活检样本的收集是与患者cfDNA的收集在同一天进行的。在61个cfDNA和15个组织样本中，共鉴定出687 293个体细胞突变和16 200个结构重排。基因突变常见于肿瘤抑制因子TP53（73%）、PTEN（48%）和RB1（18%）（图1）。49%的患者中发现了ETS基因融合，在9例患者中发现了有害且与特征表型相关的DNA修复缺陷，BRCA2缺陷（4例患者）与染色体高度不稳定和同源重组修复缺陷的特征有关。ctDNA混合了具有不同基因组拷贝数状态的多个群体，相比之下转移组织表现出较少的亚克隆拷贝数多样性，表明其具有更大的群体同质性（图1）。

肿瘤内部的异质性可导致治疗失败。解决亚克隆异质性和癌细胞演化模式有助于提高对疾病和获得性耐药机制的认识。鉴于样本内发

现的异质性证据，该研究通过对突变癌细胞的组分分析在时间或空间上的多维聚类分析揭示克隆组成和演化过程，开发了与之相匹配的亚克隆重建程序并将其应用于患者队列。结果显示平均每个患者检测到2.9个亚克隆群体；发育树拓扑结构和分子时间的多样性表示mCRPC进展具有不同的模式；全基因组倍增（whole-genome duplication，WGD）存在一致性，且ctDNA的亚克隆异质性增加；染色体不稳定性随着全基因组倍增的增加而增加[基因组改变的中位数比例：二倍体（37%）、四倍体（78%）、六倍体或八倍体（94%）]。WGD主要是体细胞突变，在72%已确认癌细胞群的WGD中，体细胞

突变是最主要的。通过使用WGD突变前后不同的突变等位基因拷贝数，发现平均66%的体细胞突变发生在WGD之前。另外有3例患者的数据表明WGD在两个不同的亚克隆谱系中独立发生。

雄激素受体（AR）改变驱动去势抵抗并导致疾病恶性进展。在该研究队列中，几乎所有cfDNA样本（95%）都有不同程度的AR改变，包括假定的耐药机制，如配体结合域（LBD）错义突变（18%）、AR基因和（或）上游增强子扩增（48%）和LBD截断结构变异（7%）。单个样品的AR变异多样性表明存在多个具有不同AR基因型的亚克隆。

研究结果支持了ctDNA来

源于多个转移瘤的假设，每个转移瘤通常只占总ctDNA的一小部分。通过比较13对匹配样本的突变和拷贝数情况，在转移灶中检测到的突变（ $n=89\ 554$ ）中，96.9%也在cfDNA中检测到。cfDNA和组织之间的mCRPC驱动基因拷贝状态高度一致。匹配的cfDNA和组织之间的AR基因型通常是一致的，但偶尔显示出不同的扩增子结构，这意味着不同肿瘤群体间存在具有独立进化的AR扩增。X染色体的cfDNA与组织拷贝数的差异最大且集中在AR基因和增强子上。这些数据表明，AR位点的改变是AR靶向治疗中驱动克隆扩增的关键因素。

通过分析21例接受AR信号抑制剂治疗的mCRPC患者临床进展过程中收集的49

个cfDNA样本（图1），检测结果发现高频率的拷贝数变化、突变或结构重排发生在AR位点。AR增强子的扩增主要是由串联重复引起，而AR基因体的扩增则是通过嵌套串联重复、倒置重复或两者的组合发生的。综上所述，不同类型的AR基因型克隆在药物治疗下驱动其差异适应性并促进转移。

核小体在细胞凋亡过程中保护DNA，这导致了不同的cfDNA片段模式。将61个cfDNA样本片段与101个mCRPC转移性组织样本的中位RNA表达进行对比发现两者具有高度相关性。转录起始位点核小体缺失的程度与匹配组织mRNA表达密切相关，ctDNA分数高的样本中的cfDNA核小体谱反映了转移病灶的整体转录组模式。另外转移组织mRNA的表达与cfDNA核小体在第一个外显子-内含子连接处的缺失密切相关。

mCRPC可以通过减少AR信号依赖性和获得小细胞神经内分泌表型来获得对AR抑制剂的耐药性。作者检测了3 224个前列腺癌AR结合位点（AR-binding sites，ARBSs）的cfDNA核小体占用率，以测试使用cfDNA推断单个患者的AR信号活性，大多数样本表现为ARBS核小体缺失，ARBS核小体缺失与AR基因的平均拷贝数和增强子显著相关。

该研究通过连续ctDNA和匹配的转移组织深度全基因组测序，展示了ctDNA高分值的样本可以剖析转移性癌症的进化演变、亚克隆动态形成、发现疾病发生耐药的基因组和转录组机制，而以往这些只能通过侵入性和新鲜组织活检来实现。因此，该研究工作推动了将ctDNA分析作为一种检测工具，用于检测选定的可针对性处理的基因突变，并对转移性癌症研究提供了新见解。同时，该研究者构建了一个大型深层ctDNA全基因组测序数据库供研究人员使用，这为使用ctDNA进行肿瘤的研究探索工作提供了资源。

（武汉大学中南医院 李路遥 编译

武汉大学中南医院

曾宪涛 审校）

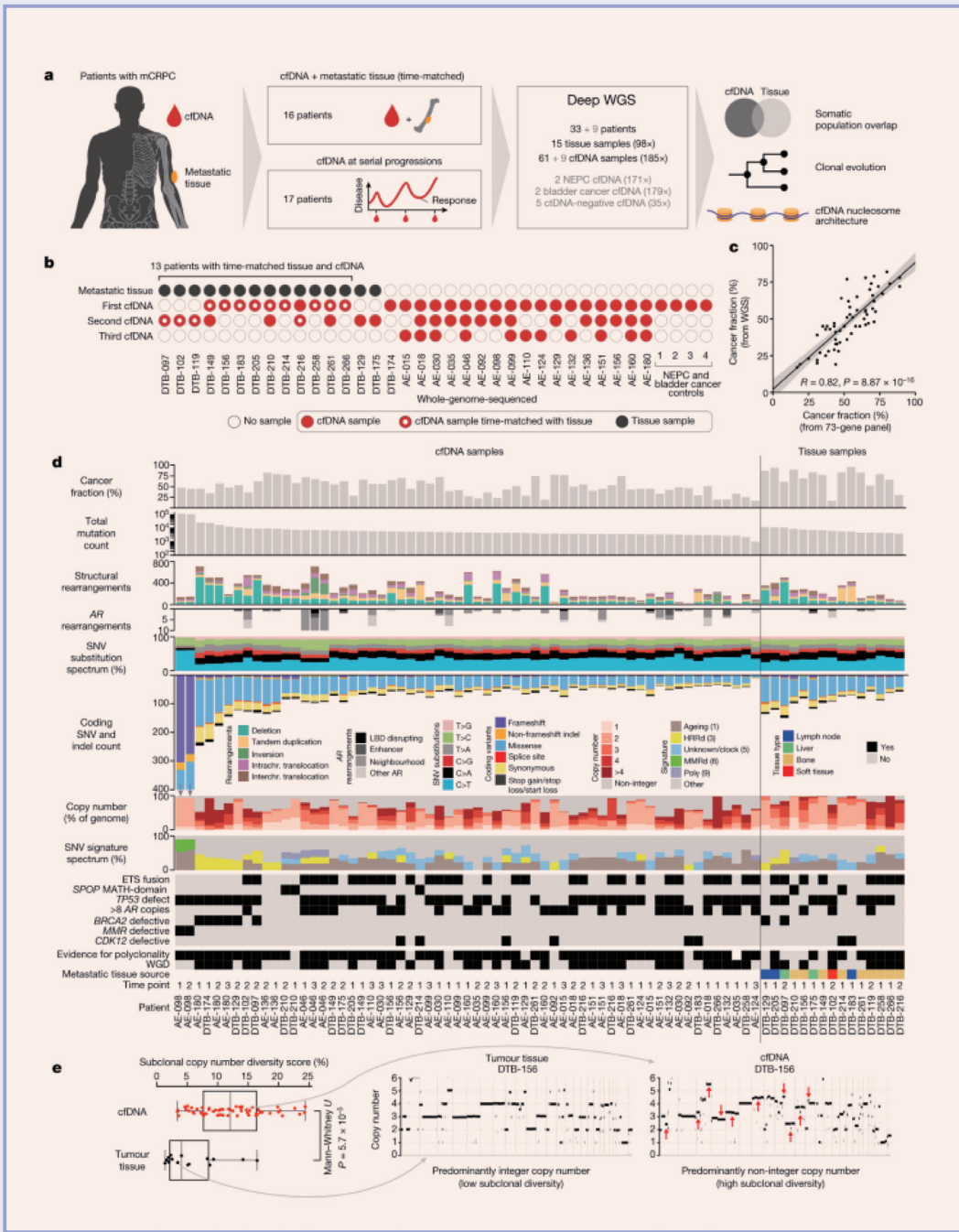


图1 高分辨率 ctDNA 和转移组织样本全基因组测序

a. 研究设计；b. 患者 cfDNA 和转移组织样本；c. WGS 推断的血浆癌症分数与深度靶向测序估计结果相关性分析；d. 基因组信息的单样本概述；e. 比较 cfDNA（ $n=58$ ）与肿瘤组织（ $n=15$ ）中检测到的亚克隆拷贝数改变的数据

局限性肾癌的多学科管理

【据《Lancet》2022年8月报道】题：局限性肾癌的多学科管理（英国剑桥大学外科学系 作者Grant D Stewart等）

在过去的20年中，影像学、介入放射学、病理学、放疗和围术期全方位诊疗在局限性肾癌诊疗过程中有了实质性的改进，但来自美国的数据表明，在过去的50年中，肾细胞癌的年龄标准化死亡率几乎未变（死亡率降低了4%）。相比之下，自1971年以来所有癌症的死亡率下降了27%。因此，需要大量的工作来改善肾细胞癌患者的预后。在该文章中，研究者采用案例分析方法（图1）阐明了当前局限性肾癌的现代化、多专业化管理的关键要素。

临床表现

在临床Ⅰ至Ⅳ期的所有肾细胞癌患者中，约有60%无症状或出现与肾细胞癌无关的症状。血尿、腹痛或腹部肿块是最常见的症状。直径<4 cm（T1a期）的小肾细胞癌患者，87%无任何症状。然而，25%~40%肾细胞癌患者诊断前6~8个月开始出现血液检测异常（如炎症标志物、血红蛋白、肾功能和肝功能），这表明了早期诊断的可能性。晚期肾细胞癌患者，尤其是临床Ⅲ期（局部进展）或Ⅳ期（转移性）的患者，可能出现一系列全身症状如盗汗和高血压。

影像学检查

超声检查主要用于高龄人群的筛查，其主要优点是广泛的可用性和无放射性。胸部、腹部、盆腔增强CT是肾实质性肿块和肾细胞癌分期的标准检查，准确性为91%。肿瘤病理活检是区分肾肿块病因和肾细胞癌亚型的最准确方法。

多学科小组会议

影像学检查后，应将每个患者的病例提交给多学科小组讨论，以便提出诊疗方案建议。肾细胞癌多学科小组包括病理科、放射科、泌尿科医生、肿瘤专科护士、放射肿瘤学专家和医学肿瘤学专家。

肾肿瘤活检

典型的4 cm对比增强的肾肿块只有86%的可能性是肾细胞癌，且只有23%的肿块是侵袭性病变，需要进一步有创检查。对于小于4 cm的肿瘤，这些比例甚至更低。反对肾肿瘤活检的学者认为，由于穿刺可能因非诊断性活检或错误采样，导致穿刺诊断准确率降低，不应常规进行肾肿瘤活检。事实上，肾肿瘤活检的准确性和安全性优于其他肿瘤的活检。如果患者希望进行手术而不管肿瘤病变的性质，则无须行活检。但如果诊断可以改变治疗方法，则建议进行肾肿块穿刺活检。

治疗

1. 局限性肾细胞癌的治疗（≤7 cm）

对于≤4 cm的小实性肾肿块或复杂肾囊肿的患者可进行保留肾单位手术、热消融、立体定向消融放射疗法（stereotactic body radiationtherapy, SABR）、定期监测随访等。尽管保留肾单位的肾部分切除术已发展成为标准方案，但热消融和定期监测随访是其替代方法，适用于体弱或有合并症的患者。

（1）外科手术

保留肾单位手术是cT1期病变（肿瘤≤7 cm）的推荐方法。欧洲癌症研究和治疗组织（EORTC）进行了一项前瞻性随机对照试验，包括直径达5 cm的非转移性肾细胞癌患者。其研究表明，部分肾切除与根治性肾切除相比，两者肿瘤特异性生存率相当，但肾功能保留优于根治性切除术。这一证据促

使指南推荐部分肾切除术作为cT1期肾细胞癌的首选治疗方法。

关于手术入路的选择，目前争论的主要问题是机器人辅助腹腔镜肾部分切除术（RAPN）与开放肾部分切除术（OPN）。在条件允许情况下，RAPN正成为大多数部分肾切除术的首选方法，而OPN现在用于切除最复杂的肿瘤。

（2）热消融与立体定向消融放射治疗

目前研究证据表明，热消融术的全因死亡率[危险比（HR）：2.11]和癌症特异性死亡率（HR=3.84）高于肾部分切除术，但在局部复发率或转移风险方面没有统计学差异。SABR是一种完全无创的治疗方式，最近已应用于局限性肾细胞癌。

2. 局限性肾细胞癌的治疗（>7 cm）

对于cT2期（>7 cm）肾细胞癌患者通常直接进行手术治疗，很少进行活检，通常在可能的情况下尝试微创手术。非试验数据表明，腹腔镜和开放性肾癌根治术的结果相当。当前CT显示淋巴结正常

评估肾功能状态和监测肿瘤的控制情况。临床评估包括对复发病状（如腹痛、咳嗽、骨痛、体重减轻、食欲不振和疲劳）的评估。欧洲泌尿外科协会（EAU）指南建议中危肾细胞癌患者第1年每6个月进行一次CT扫描，第2~5年每年进行一次CT扫描，第6~10年的随访中每两年进行一次扫描。

2. 辅助治疗

舒尼替尼（酪氨酸激酶抑制剂）是唯一被美国食品和药物管理局（FDA）批准用于辅助治疗的药物。

遗传性肾细胞癌的原则和治疗

遗传性肾细胞癌占有病例的5%。最常见的遗传病是希佩尔·林道综合征（Von Hippel-Lindau disease, VHL综合征）。然而，由于现代测序方法的进步，在过去的三十年中已经发现了几种新的综合征，这些综合征包括SDHB缺陷型肾细胞癌、遗传性平滑肌瘤病和与肾细胞

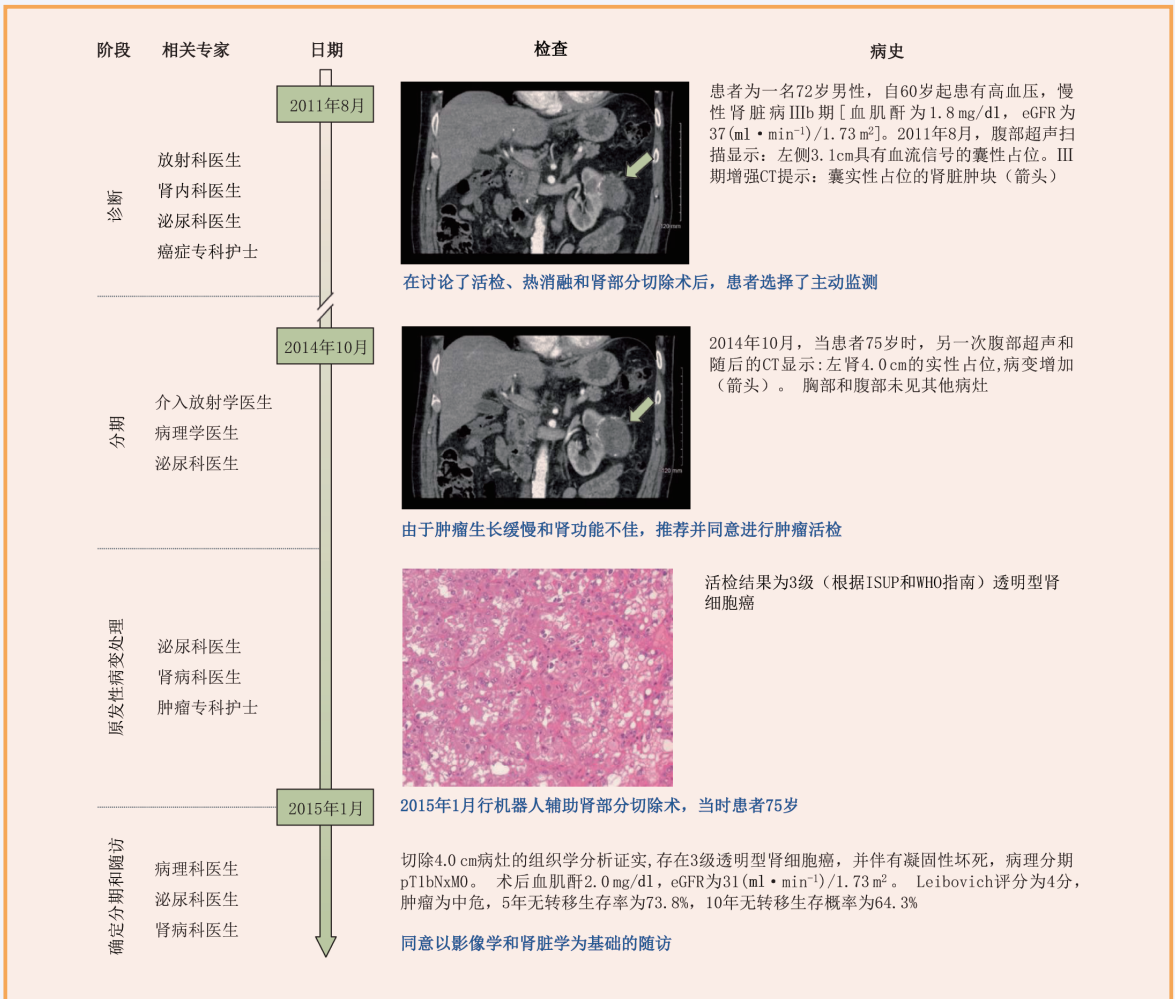


图1 1 例肾细胞癌患者从诊断到分期的病史

ISUP：国际泌尿外科病理学会

（<1 cm）时，不需要行预防性肾上腺切除术或淋巴结清扫。

3. 局部晚期疾病

肾细胞癌的一种独特的侵袭现象是肿瘤沿肾静脉延伸到主肾静脉、下腔静脉，在极端情况下，延伸到心脏的右心房。虽然广泛侵袭被认为是无法治愈的，但高达65%的伴静脉瘤血栓的肾细胞癌患者在手术后5年内仍存活。

4. 新辅助治疗

目前还没有成熟的新辅助治疗肾细胞癌的方法。然而，包括评估短期新型联合疗法疗效的临床试验正在进行中，如新辅助剂酪氨酸酶抑制剂阿希替尼降低下腔静脉癌栓的NAXIVA试验。

随访和辅助全身治疗

1. 随访

手术或消融后的随访目前是通过影像学检查来

癌综合征相关的肾细胞癌，以及乳头状肾细胞癌综合征。当46岁以上的患者被诊断出患有新的肾细胞癌时，应考虑医学遗传学转诊的可能性，因为70%遗传性肾细胞癌发生在46岁之前。在VHL综合征中，肾细胞癌的多发灶可以终生出现，通常不需要活检。当最大病灶达到3 cm时则可进行手术切除。

该文章着重介绍了近20年来肾细胞癌多学科管理的快速发展，以及该领域需要进一步研究的关键领域。维持肾功能和选择最佳的肿瘤治疗方法（如手术、消融、SABR、观察或全身治疗）需要各个医学领域专家的意见。新的下一代分子技术和风险分层决策工具将有助于个性化治疗，这种综合方法仍需要在临床实践中进行实践应用，确保有这种复杂疾病的患者获得最佳收益。

（武汉大学中南医院 郭中强 编译

武汉大学中南医院 王行环 审校）