承 德 医 学 院 学 报
JOURNAL OF CHENGDE MEDICAL UNIVERSITY
Vol.41 No.1 2024

综 述

STAT1在乳腺癌中作用机制的研究进展

石媛媛，赵 杨，刘赛璇，申兴斌*
(承德医学院附属医院病理科，河北承德 067000)

关键词： STAT1；乳腺癌；转录激活因子；作用机制
中图分类号： R737.9 **文献标志码：** A **文章编号：** 1004-6879(2024)01-0057-05

乳腺癌是全球三大最常见癌症之一，也是女性有关癌症死亡的主要原因。由于公众的密切关注对乳腺癌的识别和筛查产生了积极影响，治疗上也取得了长足进展，避免过度治疗和治疗不足已成为一个焦点，治疗方法需要在多学科背景下确定，同时还要考虑分子亚型和局部肿瘤负荷。近年来，信号传导及转录激活蛋白（signal transduction and activator of transcription, STAT）在肿瘤中的应用受到了广泛关注，它们参与肿瘤的发生发展，包括细胞增殖和凋亡、细胞周期进展、血管生成、肿瘤细胞的转移以及免疫逃逸等过程。STAT1 可能与肿瘤的侵袭性生物学行为相关[1]，在不同肿瘤或者同种肿瘤的不同阶段具有差异性表达，推测肿瘤细胞会根据特定的遗传背景选择性激活或抑制STAT1 的表达[2]。本文对STAT1 在乳腺癌中主要的促癌和抑癌功能及其机制进行概述。

1 STAT1 结构及功能

1.1 STAT1 蛋白的结构

STAT 是一类参与细胞信号传导的转录因子家族，它的激活在细胞增殖和细胞免疫过程中发挥重要作用，而过度激活或缺失则会导致包括肿瘤在内的多种疾病的发生。STAT 家族现有7个成员，即STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6，其中STAT1 最早被发现。

STAT1 基因位于1号染色体上，分子量为91 kDa。它包括6个功能区，分别是：(1)氨基端区，作用于蛋白与蛋白之间，能够促使STAT 形成稳定的STAT-DNA 结合结构域；(2)卷曲螺旋区，在受体结合、酪氨酸磷酸化和核转运等方面发挥重要作用；(3)DNA结合结构域，决定了STAT的DNA 序列的特异性；(4)Linker 结构域，参与了STAT1在细胞核与细胞质的循环过程；(5)SH2 功能区，参与调节STAT 同源或异源二聚体的形成，并协助JAK发挥作用；(6)转录激活区，参与其他转录因子之间的相互作用[3]。

1.2 STAT1 蛋白的功能

大量证据表明，活化的STAT1可以抑制肿瘤细胞生长和血管生成，促进肿瘤细胞凋亡，并参与调节细胞周期和细胞分化、激活免疫反应等[4]，通过这些过程在一些肿瘤中发挥抑癌作用，如原发性肝癌[5]、非小细胞肺癌[6]、胰腺癌[7]及食管癌[8]等。STAT1 发挥抑癌作用的机制有以下几种：(1)抑制肿瘤细胞增殖和转移；(2)抑制血管生成；(3)STAT3 的组成型激活（可能存在相互交叉调节）。

同时，在人类恶性肿瘤中也检测到异常STAT1 激活，如乳腺癌、头颈癌和淋巴瘤等。与癌组织中STAT1低表达水平的患者相比，高表达的患者预后更差。STAT1 促进肿瘤发生的机制有以下几种：(1)赋予肿瘤细胞干细胞特性；(2)促进肿瘤细胞免疫逃避；(3)STAT1 β 表达的增加。

1.3 JAK-STAT 信号通路

STAT 是JAK-STAT 信号通路上的一个重要成员，此途径分为3个阶段，即受体激活、信号传导和靶基因表达。通常情况下，STAT 以非活性形式存在于胞质中，细胞可通过跨膜受体感知外界环境。细胞因子等配体与特定的细胞表面受体相结合，诱导受体发生二聚化，并激活受体相关性JAK。受体上的酪氨酸被活化的JAK 磷酸化后，为STAT 提供了停靠位点，在胞质中招募相应的STAT 成员与其结合，STAT 也被JAK磷酸化，进而通过SH2结构域的相互作用形成STAT 二聚体，活化的二聚体与受体解离

* 通讯作者

并迁移到细胞核中，识别并结合靶基因启动子的特异性DNA，进而调控特定基因的表达[9]。完成特异性信号传导后，STAT 成员将会被一种未知的酶去磷酸化，并返回胞质中。

2 乳腺癌

乳腺癌是一种异质性疾病，根据不同基因的表达特点可以分为4个亚型：Luminal A 型、Luminal B型、HER2过表达型和基底样型（BLBC）。其中，BLBC 的ER、PR、HER-2 均为阴性，因此也叫三阴性乳腺癌，它的增殖、侵袭和迁移能力很强，对化疗易耐药，预后最差[10]。传统手术已不再是所有乳腺癌患者的最佳选择，如在HER2 阳性早期乳腺癌中，新辅助治疗已成为第一选择。根据临床肿瘤亚型的不同，主要治疗包括内分泌治疗、抗HER2靶向治疗、化疗、放疗以及联合治疗，并已取得很好的成果。然而，对于侵袭性乳腺癌表型（如三阴性乳腺癌），治疗策略的改进和新疗法的开发对于更有效的治疗是必要的。

3 STAT1 在乳腺癌中的作用

越来越多研究提示，STAT1 在乳腺癌中通过不同途径发挥不同作用，既可以通过赋予肿瘤细胞干细胞特性、促进肿瘤细胞发生免疫逃逸等方式来促进乳腺癌的发生和发展，又可以通过抑制肿瘤细胞增殖、转移以及抑制血管生成等方式来抑制乳腺癌的进展。由此看来，STAT1 在乳腺癌中的具体功能及其作用机制存在一定的争议性，以下我们将讨论并总结STAT1 在乳腺癌中的主要作用及其机制，有望为进一步研究提供新思路。

3.1 STAT1 赋予乳腺癌细胞干细胞特性

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是具有自我更新、分化和肿瘤起始能力的罕见肿瘤细胞群体，对化疗和放疗具有高度耐受性。STAT1 作为肿瘤激活因子，可以赋予肿瘤细胞干细胞特性，为肿瘤细胞提供致瘤和转移的优势[11]。磷脂爬行酶1(phospholipid scramblase 1, PLSCR1)是一种Ca_2^+ 结合的棕榈酰化II型膜蛋白，可迁移至细胞核与基因组DNA 序列结合，调控基因表达。有研究表明，PLSCR1 与乳腺癌患者的分期、转移和预后有密切关系。PLSCR1 的磷酸化修饰可以促进其核移位，并与STAT3在细胞核内相互作用，进而结合到STAT1 的启动子区调控STAT1 的表达。PLSCR1 和STAT1 在基底样型乳腺癌细胞中的表达显著高于其他亚型，且STAT1 的表达随着PLSCR1 敲减而明显下降。这些数据提示，PLSCR1 可以通过激活STAT1 赋予乳腺癌细胞CSC 特性，来促进基底样型乳腺癌的发展[12]。

然而，酪氨酸69和74位的突变显著降低了PLSCR1 与STAT3 的结合，进而影响STAT3 在STAT1 启动子区的结合，表明了PLSCR1 的Tyr 69/74 磷酸化在STAT3 诱导的STAT1 激活中的关键作用。因此，在基底样型乳腺癌细胞中，以PLSCR1 作为靶点，抑制STAT1 介导的CSC 特性，从而抑制肿瘤细胞的生长和分化，为基底样型乳腺癌的治疗提供了一种参考依据[11]。

3.2 STAT1 促进乳腺癌细胞免疫逃逸

STAT1 作为机体免疫信号的重要调节因子，不仅可以激活免疫系统，在限制免疫方面也起重要作用。机体炎症具有自限性，STAT1 在炎症后期会抑制免疫反应，防止过度活跃的免疫对机体组织产生破坏。逃避抗肿瘤免疫被认为是癌症发生、发展的典型途径，肿瘤细胞经常表达多种分子，使其能够逃离宿主的免疫系统。Moore[13]和Tymoszuk[14]等采用同基因移植小鼠晚期乳腺癌模型进行研究，证明了STAT1 过表达可以促进肿瘤的侵袭性生长，而敲除STAT1 可明显地阻止肿瘤的进展。同样，在人类乳腺肿瘤组织中，STAT1 表达水平高的患者比STAT1 表达低的患者死于乳腺癌的风险更高[15]。

一方面，IFN-γ-STAT1 的炎症级联反应是调节免疫平衡的关键通路[15,16]。IFN-γ 可以通过JAK-STAT1-IRF-1 级联激活，诱导肿瘤表达免疫检查点配体[17]。细胞程序性死亡-配体1（programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1），是一个重要免疫检查点，是一种抑制T细胞效应子功能的蛋白，由CD274 基因编码，可以降低$CD8^+$ T 细胞的增生，传导免疫抑制的信号。既往研究表明，乳腺癌中pSTAT1 与PD-L1 表达位置相似，且表达具有相关性。IFNγ 刺激激活pSTAT1，pSTAT1 通过STAT1-IRF1-PDL1 通路级联上调PD-L1 的表达，从而抑制肿瘤微环境中T 细胞的抗肿瘤功能，以此来促进乳腺癌的进展[18]。此外，乳腺癌细胞中STAT1 和STAT3 的单独抑制会部分下调PD-L1，而联合抑制会完全下调PD-L1 表达。这是因为pSTAT1-pSTAT3 在胞质溶胶中形成二聚体，易位至细胞核，与PD-L1 启动子结合并诱导PD-L1 表达。所以，PD-L1 表达的上调取决于STAT1 和STAT3 联合激活。这些发现为STAT1 和STAT3

联合靶向开发下调PD-L1 表达的治疗方法提供了理论依据[19]。

另一方面，在人类乳腺肿瘤组织中，从导管原位癌进展到浸润性乳腺癌，这一过程与$CD33^+$ 的骨髓细胞增殖补充有关，而这种细胞是由其他髓源性抑制细胞(MDSCs)发展而来。更具体地说，MDSCs 可以抑制抗肿瘤T细胞反应，而STAT1 的表达直接补充了肿瘤微环境中的MDSCs，使其在癌症进展过程中聚积，导致肿瘤浸润的$CD4^+$ 和$CD8^+$ T 细胞数量显著减少，从而促进肿瘤的免疫逃逸[20,21]。综上所述，STAT1 可以通过抑制肿瘤微环境中T 细胞的募集和抗肿瘤功能来促进乳腺癌的演变，因此，特异性STAT1 抑制剂可能会阻断肿瘤细胞招募MDSCs的能力以及MDSCs 的免疫抑制活性。

3.3 STAT1 抑制肿瘤细胞增殖

正常状态下，STAT1 以非活性状态游离于胞质中，激活后形成磷酸化二聚体迅速入核，并结合在DNA序列上[15]。pSTAT1 仅在激活后的数小时内能被检测到。有研究表明，pSTAT1 高表达能够维持肿瘤细胞的休眠，即细胞周期停滞在G0/G1 期，既不凋亡也不衰老，能量消耗减少，对刺激物的反应减弱[22]。IDO-Kyn-AhR 通路已被证明可驱动肿瘤细胞的休眠[23]，而该途径可以直接受到pSTAT1 调节，pSTAT1 迅速上调IDO 表达，随后升高Kyn水平并激活AhR，通过p27 触发G0/G1 细胞周期停滞和肿瘤细胞休眠，以此来抑制乳腺癌细胞的增殖。此外，STAT1 的抗肿瘤作用与其在乳腺上皮内的细胞固有特性明确相关。有研究发现，STAT1 缺陷使乳腺上皮细胞增殖，某些情况下能够填充腺泡腔，导致乳腺上皮内瘤变，进而发展为癌前病变[24]。由此表明，STAT1 具有抑制乳腺上皮细胞增殖的能力。

3.4 STAT1 抑制血管生成和肿瘤细胞转移

近年来，国内外研究表明，STAT1 通过抑制血管生成和肿瘤细胞转移的方式来抑制乳腺癌的发生和发展。Klover[25] 和Raven[26] 等学者从不同角度出发，通过敲除和未敲除STAT1 的小鼠模型进行研究，发现STAT1 敲除组的小鼠形成肿瘤的时间显著短于STAT1 未敲除组的小鼠，提示STAT1 可以推迟乳腺肿瘤发生的时间，进而证明了STAT1 在乳腺癌的形成过程中通过调控血管生成和肿瘤转移起到了抑制作用。同样，刘雨欣等[27]利用免疫组化技术检测人的乳腺肿瘤中STAT1 的表达水平，发现其在乳腺癌组织中的强阳性率显著低于良性肿瘤组织，这一结果与Klover 和Raven 的实验结论相同。

一方面，STAT1 可以通过调控血管生成途径来抑制乳腺癌的发生和发展。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)是肿瘤内皮细胞增殖的主要生长因子，不仅能够诱导血管形成来促进肿瘤生长，还能增强血管通透性来促进肿瘤的转移[28]。Ma 等[29]在实验中证明了STAT1 通过下调VEGF 的表达来抑制血管内皮生成。同样，一项体外实验表明，STAT1 过表达后，促血管生成分子表达降低，如VEGF 和碱性FGF，从而抑制肿瘤的发生和发展[30]。

另一方面，STAT1 可以通过调控肿瘤细胞的转移能力来抑制乳腺癌的进展。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一种降解细胞外基质的酶，在细胞外基质的降解和基底膜糖蛋白的分解过程中发挥关键作用。在肿瘤转移过程中，肿瘤细胞与胞外基质表面受体相结合，直接产生MMPs 或者促进宿主细胞分泌MMPs，局部降解细胞外基质，诱导肿瘤细胞转移至机体周围组织中[31]。STAT1 过表达后，肿瘤细胞发生凋亡，MMP-2、MMP-9 的表达也显著降低[30]，进一步表明STAT1 可以抑制肿瘤细胞发生转移。

3.5 STAT1 与STAT3 在乳腺癌中的交叉调节作用

Gujam 等[32]发现，STAT1 和STAT3 与肿瘤细胞在肿瘤微环境中具有复杂的相互调节作用，调节不同的基因表达。STAT3 是STATs 家族中的另一个关键因子，其功能的丧失会导致早期胚胎致死和肿瘤细胞增殖的抑制，表明其作为肿瘤促进剂的重要作用，被认为是乳腺上皮细胞生长和增殖的关键因子[33,34]。Magkou 等[35]报道了原发性乳腺癌组织中STAT1 通过上调Caspase 3 的表达来诱导细胞凋亡，提示STAT1 在乳腺癌中发挥肿瘤抑制作用。在乳腺癌组织中，激活的STAT1 可以抑制STAT3 的DNA 结合能力和下游基因的表达，同时可以促进STAT1-STAT3异二聚体的形成，从而下调STAT3 的表达和活性。同时，STAT3 下调增加了STAT1 的磷酸化和转录激活。这就说明了STAT1 和STAT3 在乳腺癌中存在交叉调节的作用，下调STAT3 或上调STAT1 可能为治疗乳腺癌提供一种新思路[33]。

4 问题与展望

STAT1 在肿瘤形成中的作用是复杂的，它的功能不限于肿瘤细胞，而是扩展到肿瘤微环境的不同部分[36]。通过研究小鼠模型、人类乳腺癌组织标本及其相应的乳腺癌细胞系，探讨STAT1 在乳腺癌发生和进展中的作用，其中部分调控机制已被阐明。但不可忽视的是，STAT1 在乳腺癌中的作用取决于多种因素，如肿瘤类型、病理学类型以及致癌性突变等，国内外研究结果也存在一定的争议，仍有许多问题亟需解决。

STAT1 的作用机制多种多样，这表明还有其他信号传导途径参与乳腺癌的发生发展，可将此作为突破口进行更多的研究，来确定STAT1 在乳腺癌中的作用及其机制，进而寻找更有效的治疗方式，提高治愈率，减轻患者的痛苦。综上所述，STAT1 可以作为乳腺癌治疗的一个潜在作用靶点，有望成为一种有前途的提高治疗效果和减弱耐药性的新疗法。

参考文献

[1] Herrera SC, Bach EA. JAK/STAT signaling in stem cells and regeneration: from Drosophila to vertebrates[J]. Development, 2019, 146(2): dev167643.

[2] Tian X, Guan W, Zhang L, et al. Physical interaction of STAT1 isoforms with TGF-β receptors leads to functional crosstalk between two signaling pathways in epithelial ovarian cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 103.

[3] 黄平，窦长武，鞠海涛，等. STAT1与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 临床神经外科杂志，2015，12(4)：314-316.

[4] 吴春丽，张顺，蔡挺. PIAS1与肿瘤[J]. 中国生物化学与分子生物学报，2017，33(5)：423-428.

[5] Hin Tang JJ, Hao Thng DK, Lim JJ, et al. JAK/STAT signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Hepat Oncol, 2020, 7(1): HEP18.

[6] Chen J, Zhao J, Chen L, et al. STAT1 modification improves therapeutic effects of interferons on lung cancer cells[J]. J Transl Med, 2015, 13: 293.

[7] 孙宁，孙宇，张宝帅，等. 沉默/增强Stat1 对胰腺癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 基础医学与临床，2017，37(6)：845-848.

[8] Liu Z, Zhang Y, Chen Y, et al. STAT1 inhibits STAT3 activation in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 6517-6523.

[9] 陈鲤群，刘国娟. STAT1 与肿瘤关系的研究进展与展望[J]. 中国细胞生物学学报，2017，39(12)：1612-1618.

[10] 黄盼盼. PLSCR1 激活STAT1 信号通路促进基底样乳腺癌的发生发展[D]. 杭州：浙江大学，2020.

[11] Liu LC, Su CH, Wang HC, et al. Contribution of personalized Cyclin D1 genotype to triple negative breast cancer risk[J]. Biomedicine (Taipei), 2014, 4(1): 3.

[12] Gonzalez-perez RR, Lanier V, Newman G. Leptin's Pro-Angiogenic Signature in Breast Cancer[J]. Cancers (Basel), 2013, 5(3): 1140-1162.

[13] Moore N, Houghton J, Lyle S. Slow-cycling therapy-resistant cancer cells[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(10): 1822-1830.

[14] Tymoszuk P, Charoentong P, Hackl H, et al. High STAT1 mRNA levels but not its tyrosine phosphorylation are associated with macrophage infiltration and bad prognosis in breast cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 257.

[15] Schlee M, Hölzel M, Bernard S, et al. C-myc activation impairs the NF-kappaB and the interferon response: implications for the pathogenesis of Burkitt's lymphoma[J]. Int J Cancer, 2007, 120(7): 1387-1395.

[16] Nakayama Y, Mimura K, Tamaki T, et al. Phospho-STAT1 expression as a potential biomarker for anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy for breast cancer[J]. Int J Oncol, 2019, 54(6): 2030-2038.

[17] Kumar A, Commane M, Flickinger TW, et al. Defective TNF-alpha-induced apoptosis in STAT1-null cells due to low constitutive levels of caspases[J]. Science, 1997, 278(5343): 1630-1632.

[18] 杨宏坤. 乳腺癌中STAT1 的表达及其生物信息学分析和生物学功能的实验研究[D]. 包头：内蒙古医科大学, 2021.

[19] Nair VS, Toor SM, Ali BR, et al. Dual inhibition of STAT1 and STAT3 activation downregulates expression of PD-L1 in human breast cancer cells[J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(6): 547-557.

[20] Movahedi K, Guilliams M, Van Den Bossche J, et al. Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity[J]. Blood, 2008, 111(8): 4233-4244.

[21] Zhang M. Novel function of STAT1 in breast cancer[J]. Oncoimmunology, 2013, 2(8): e25125.

[22] Lesinski GB, Anghelina M, Zimmerer J, et al. The antitumor effects of IFN-alpha are abrogated in a STAT1-deficient mouse[J]. J Clin Invest, 2003, 112(2): 170-180.

[23] Timofeeva OA, Plisov S, Evseev AA, et al. Serine-phosphorylated STAT1 is a prosurvival factor in Wilms' tumor pathogenesis[J].

Oncogene, 2006, 25(58): 7555-7564.

[24] Koromilas AE, Sexl V. The tumor suppressor function of STAT1 in breast cancer[J]. Jakstat, 2013, 2(2): e23353.

[25] Klover PJ, Muller WJ, Robinson GW, et al. Loss of STAT1 from mouse mammary epithelium results in an increased Neu-induced tumor burden[J]. Neoplasia, 2010, 12(11): 899-905.

[26] Raven JF, Williams V, Wang S, et al. Stat1 is a suppressor of ErbB2/Neu-mediated cellular transformation and mouse mammary gland tumor formation[J]. Cell Cycle, 2011, 10(5): 794-804.

[27] 刘雨欣. 信号传导和转录激活因子1在乳腺癌组织的表达及与预后的关系[D]. 长春：吉林大学，2016.

[28] 梁晶，贾新凤，韩福才.肺癌患者外周血中MMP-7mRNA、sMICA、VEGF 的表达及其与侵袭转移的关系[J]. 肿瘤防治研究，2016，43(6)：508-512.

[29] Ma J, Chen J, Wang H, et al. AhR regulates VEGF expression by promoting STAT1 transcriptional activity, thereby affecting endothelial angiogenesis in acute limb ischemia[J]. Chem Biol Interact, 2023, 369: 110253.

[30] Suyun H, Bucana CD, Melissa VA, et al. Stat1 negatively regulates angiogenesis, tumorigenicity and metastasis of tumor cells[J]. Oncogene, 2002, 21(16)：2504-2512.

[31] Arseni L, Lanzafame M, Compe E, et al. TFIIH-dependent MMP-1 overexpression in trichothiodystrophy leads to extracellular matrix alterations in patient skin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015，112(5): 1499-1504.

[32] Gujam FJ, Mcmillan DC, Edwards J. The relationship between total and phosphorylated STAT1 and STAT3 tumour cell expression, components of tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 77607-77621.

[33] Avalle L, Pensa S, Regis G, et al. STAT1 and STAT3 in tumorigenesis: A matter of balance[J]. Jakstat, 2012, 1(2): 65-72.

[34] Turkson J, Jove R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery [J]. Oncogene, 2000, 19(56): 6613-6626.

[35] Magkou C, Giannopoulou I, Theohari I, et al. Prognostic significance of phosphorylated STAT-1 expression in premenopausal and postmenopausal patients with invasive breast cancer[J]. Histopathology, 2012, 60(7): 1125-1132.

[36] Meissl K, Macho-maschler S, Müller M, et al. The good and the bad faces of STAT1 in solid tumours[J]. Cytokine, 2017, 89: 12-20.

(收稿日期：2023-05-18)

非小细胞肺癌新辅助及辅助免疫治疗研究进展

张 慧，乌日嘎，吕喜英*

（承德医学院附属医院肿瘤内科，河北承德 067000）

关键词：非小细胞肺癌；围手术期治疗；免疫治疗；辅助治疗

中图分类号：R 734.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1004-6879(2021)01-0061-06

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）则是肺癌的主要病理类型，占85%左右。I-IIIA 期被认为是早期肺癌[1]，主要治疗手段是手术切除。可切除的NSCLC 患者通常采用手术和辅助化疗治疗，然而这些患者复发和死亡风险仍然很高[2]。NSCLC 的免疫治疗发展迅速，自2015年以来，免疫治疗一直在改变不同环境下NSCLC 的治疗模式。围手术期治疗（新辅助治疗和术后辅助治疗）为潜在可切除的NSCLC 患者提高可切除率、改善长期生存带来很大获益，免疫治疗的早期介入也是大家感兴趣的话题。本文就目前肺癌的围手术期免疫治疗研究进展进行综述，并对存在的问题和前景进行展望。

1 新辅助免疫治疗相关临床研究及疗效评估

新辅助免疫治疗是指在手术前对患者进行免疫抗肿

* 通讯作者