

抗癌动态

[季刊]

Anticancer Developments (Quarterly)

主办：上海市抗癌协会 Shanghai Anticancer Association [www.shac.org.cn] 出版：复旦大学附属肿瘤医院 Fudan University Cancer Hospital [www.shca.org.cn]
复旦大学附属肿瘤医院 / 上海市肿瘤医院是国家卫健委所属的集医疗、教学、科研、预防为一体的三级甲等医院
地址：上海市徐汇区东安路 270 号 邮编：200032 电话：(021) 64175590

协会资讯

“疫”起行动，连线战癌 上海市抗癌协会“抗癌在线”肿瘤防治 科普在线公益项目启动

导

读

阿帕替尼治疗小细胞肺癌的临床疗效及安全性.....	5
淋巴瘤治疗相关的心血管并发症研究.....	7
2019 年胰腺癌研究及诊疗新进展	9
急性髓系白血病靶向治疗研究进展.....	12
甲状腺肿瘤代谢组学的研究进展.....	14

鉴于目前新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情发展的趋势，为防止疫情蔓延，尽可能减少人群聚集，我们暂时取消线下的患教、义诊、基层医生培训等科普及学术交流活

动。但新冠病毒的汹汹来袭，却改变不了广大肿瘤患者求诊

求治的迫切愿望，也浇灭不了基层医务人员希望获取更多肿瘤诊治知识的巨大热情……因此，疫情当下，我们转战线上，需要继续打好肿瘤攻坚战。

上海市抗癌协会携手良医汇，配合上海市科委“科技创新行动计划”科普项目，启动肿瘤防治科普在线公益项目，同时也为今年 4 月的肿瘤宣传周活动进行预热，将线下转化为线上，对肿瘤防治知识进行科学而全方位的社会普及。

项目启动通知下达以来，各专委会专家踊跃报名，至今已初步组成 32 个团队，覆盖乳腺癌、胃癌、肠癌、淋巴瘤、妇科肿瘤、甲状腺肿瘤、血液肿瘤、神经肿瘤、胸部肿瘤等多个领域，涵盖外科、内科、放疗、影像、检验和病理各大学科。

目前，已根据各个团队的具体情况和整体节奏的把握，安排活动开展时间和主题，2 月 24 日活动正式开启！今天我们推出了下一周全部的活动预告，之后每一周也会持续推出，无论您是肿瘤患者，还是同行战友，都可加入进来，将您的疑问或者需要探讨的问题发给我们。我们可以继续交流学术，畅谈科普。

2019 年第五届上海市抗癌科技奖终审会顺利召开

2019 年 12 月 5 日下午，第五届上海市抗癌科技奖终审会在复旦大学附属肿瘤医院召开。会议由上海市抗癌协会秘书长、复旦大学附属肿瘤医院抗癌协会与杂志社办公室倪明主任主持。

会上，上海市抗癌协会理事长、复旦大学附属肿瘤医院

副院长陈震教授简要介绍了莅临本次终审会的各位评委，感谢评委们对我们今年答辩奖项进行客观的评价，并给出指导性意见，为他们进一步冲击更高级别的奖项提供宝贵经验和意见。同时，他也表示上海市抗癌科技奖举办至今已经是第五届了，作为中国抗癌协会科技奖乃至更高奖项的蓄水池，

为促进上海市防癌抗癌事业的发展发挥了重要的作用。近两年,通过上海市抗癌科技奖渠道推荐的“中国抗癌协会科技奖”共19项中有11项获奖,包括一等奖2项、二等奖4项、三等奖5项,有1项最终获得了国家科技进步二等奖,取得了比较骄人的成绩。

会上,答辩者们精心准备,精彩汇报,相关研究成果也引起了评审专家的广泛关注和热烈讨论,一致表示今年的项目均有较高的质量。经过充分讨论、独立评分后,对本次入围的17个项目,最终评审出一等奖2项,二等奖3项,三等奖5项,优胜奖2项,现公示如下。也希望各位获奖者在上海市抗癌科技奖的基础上,能进一步开拓进取,勇于创新,



获得更高级别的奖项,为我国抗癌事业作出更大的贡献,造福更多肿瘤患者。

第五届上海市抗癌科技奖一等奖获奖项目介绍

项目名称: 中国三阴性乳腺癌分子分型和精准治疗的研究和成果推广

主要完成单位: 复旦大学附属肿瘤医院

完成团队: 邵志敏、江一舟、余科达、黄薇、王中华、吴昊、柳光宇、马丁、胡欣、肖毅

项目介绍: 项目组聚焦乳腺癌中恶性程度最高、预后最差的三阴性乳腺癌,完成了以下主要科技创新:

1. 绘制中国人群三阴性乳腺癌多组学图谱,总结三阴性乳腺癌“复旦分型”:揭示了三阴性乳腺癌的分子生物学本质和中国人群特有的分子生物学特征,提出三阴性乳腺癌的“复旦分型”和各亚型内部潜在的治疗靶点,并开展临床试验进行治疗,形成了三阴性乳腺癌“分子分型基础上的精准治疗”新模式。

2. 确立三阴性乳腺癌优选化疗方案,揭示逆转化疗耐药新策略,确立卡培他滨在三阴性乳腺癌辅助治疗阶段的价值,揭示 TEKT4 变异在紫杉醇耐药中的作用机制,为早期三阴性乳腺癌患者治疗提供可靠选择和重要参考。

3. 准确预测三阴性乳腺癌复发转移风险,揭示新的治疗靶点:成功构建并应用了联合 mRNA-lncRNA 的三阴性乳腺癌复发转移预测模型。同时开展转化研究,揭示了模型中的 lncRNA TROJAN 促进三阴性乳腺癌细胞生长的分子机制。项目组研究成果发表在《Cancer Cell》、《Science Advances》、《Nature Communications》等期刊,深入揭示了三阴性乳腺癌的分子生物学本质,切实改善了项目组所在单位三阴性乳腺癌患者的预后,并以中国抗癌协会乳腺癌专业委员会为平台,编撰乳腺癌诊疗指南和规范,推动了全国乳腺癌规范化诊治工作,惠及全国逾30万三阴性乳腺癌患者。

项目名称: 早期肺癌外科多节点精准诊疗策略的建立与推广应用

主要完成单位: 上海市肺科医院

完成团队: 陈昶、姜格宁、戴晨阳、任胜祥、苏春霞、谢冬、朱余明、史景云、杨洋、何雅懿、武春燕、谢惠康

项目介绍: 肺癌是发病率、致死率最高的癌症。早期肺癌的筛查、手术决策、复发高危人群识别及辅助治疗都是个体化诊治难点。上海市肺科医院陈昶教授团队基于以上临床问题持续科研攻关,从术前、术中、术后多节点开展系列研究:



一、革新肺癌筛查策略和术前影像诊断体系

1. 自主研发2项肺癌早筛液体活检产品:①循环肿瘤细胞 lncRNA 芯片;②基因甲基化标记肺癌早筛体系。

2. 建立早期肺癌人工智能影像诊断系统,使早期肺癌检出率提升15.8%。

二、完善早期肺癌微创手术规范

1. 发起全球最大宗队列研究,发现亚肺叶切除增加66%复发风险。

2. 首创并开发用于临床的精准定位导板,并藉由3D打印技术实现个性化定制,为早期肺癌的精准亚肺叶切除提供坚实保障。

三、创立单孔胸腔镜肺切除手术体系和规范化操作培训平台

1. 制定单孔胸腔镜手术规范。研发10余种单孔胸腔镜手术器械,已被推广应用于全球数百家医院。世界顶级手术器械制造商 Scanlan@ 主动寻求合作,以“SPH(上海肺科)”命名,并向国际推广。

2. 首创单孔胸腔镜国际培训班,为国内唯一获得多个发达国家官方学会推荐的胸外科培训基地。

四、建立肺癌术后复发预警体系及个体化辅助治疗策略

1. 建立基于中国人群数据的多模态术后复发预警体系。

2. 完善个体化辅助治疗策略:构建全球首个 HER2-VEGF 的双靶点抗体,并进一步开发双靶点抗体的纳米药物载体,实现肺癌的双靶向治疗和病灶精准给药。

上述成果发表了30篇代表性学术论文,IF>10 共发表11篇,单篇最高 IF=28.245。

第五届上海市抗癌科技奖二等奖获奖项目介绍

项目名称: 脑胶质瘤综合治疗新策略及相关分子机制研究

主要完成单位: 复旦大学附属华山医院

完成团队: 姚瑜、唐超、陈弟、丁晓杰、纪春霞、陈迪康、余双全、陆琦琪、陈灵朝、秦智勇、周良辅

项目介绍: 恶性脑胶质瘤是人类中枢神经系统最常见肿瘤,生存期极短、复发率及致死率高,是危害人类的重大脑疾病。其中最恶性的胶质母细胞瘤即使经过包括手术、放疗及电场治疗在内的标准治疗,5年生存率不到10%,因此亟待新的治疗方法和策略。本项目聚焦于治疗策略上综合治疗的创新,在此基础上,探索新的治疗方法以及新的联合策略,具体如下:(1)胶质瘤治疗的新策略:基于国内外上千例手术效果的创新手术策略理念的探索和建立,我们形成了精准化创新个性化综合治疗方案体系:胶质瘤的手术始终是胶质瘤综合治疗中最重要的组成部分,我们组织美国MD Anderson Cancer Center、美国麻省总院、天坛医院和浙大附属二院神经外科,基于上千例病人的国际多中心回顾性研究实践,发现对于生长惰性的少突胶质瘤,次全切和全切患者预后无显著差异,因此没有必要冒着功能损伤的风险去追求全切,而对于快速生长的胶质母细胞瘤,全切除肿瘤会有更大的生存受益;(2)胶质瘤的治疗新方法的探索:免疫治疗目前发展迅速,但在胶质瘤领域进展缓慢。本项目通过免疫靶向治疗的临床试验及其转化研究,我们发现了一些重要免疫相关分子:如B7-H4(B7x、B7S1)介导的免疫负性微环境是脑胶质瘤免疫逃逸的关键之一,并证实了以DC疫苗为核心的免疫细胞治疗胶质母细胞瘤安全有效。(3)胶质瘤治疗的新靶点及其联合策略:靶向血管治疗会导致缺氧诱导因子增加,本项目发现其缺氧下游信号蛋白碳酸酐酶9(carbonic anhydrase 9, CA IX)可以作为CAR-T免疫治疗的靶点,而联合以CA IX-CAR-T和传统的靶向血管生成药物贝伐单抗能够更有效地杀死肿瘤细胞;综合上述成果,我们在中国医师协会脑胶质瘤专业委员会和上海市抗癌协会神经肿瘤分会的指导下,结合相关研究成果及其国内外进展,组织国内外专家编写了首部“中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识”,反响巨大。推广到全国应用,这些成果已经过全国多个三甲医院神经外科的验证和临床使用,使全国年平均上千名胶质瘤患者受益。

项目名称: 肺癌综合诊治技术研究

主要完成单位: 上海市胸科医院

完成团队: 陆舜、陈智伟、虞永峰、李子明、牛晓敏、罗清泉、谭强、黄佳、简红、周箴

项目介绍: 肺癌在分子水平上高度的异质性、复杂性及多样性,导致了肺癌的预后和治疗反应存在差异。本项目基于肺癌诊治的关键靶点进行了多项研究,包括探索EGFR-TKI

治疗前后甲基化变化的位点和基因,明确与TKI疗效相关的目的基因,开发了一种高通量基于细胞代谢活性的方法;进行肺鳞癌FGFR通路转化研究,发现FGFR与不同信号通路间的关系影响癌细胞EMT的转化和侵袭转移;项目负责人还主持或负责了多项临床研究,包括吡咯替尼在晚期非鳞肺癌三线治疗的II期研究、多西他赛联合铂类在晚期肺鳞癌一线治疗的III期研究、S1与多西他赛在晚期肺癌患者二线治疗的III研究、LUX-lung8在中国的研究,改变了中国及全球相关的肺癌治疗指南;课题组成功研制了猪骨脱细胞基质产品,并通过NMPA临床前生物安全性检测,同时被上海市质监局认定为地方标准;课题组还建立了一项患者随访软件系统,获得国家专利,并建立了30多家中心。申报该奖的15篇SCI论文发表在JCO、Nature Communication、JTO等学术期刊上,累计IF达107分;本研究项目第一完成人陆舜教授,获得上海市领军人才、上海市优秀学科带头人,并培养多名优秀人才:该项目还孵育国家自然科学基金3项及上海市科委课题2项,且研究成果也分别在国内外5家专业医院进行成果推广。

项目名称: 胰腺癌立体定向放射治疗临床应用研究

主要完成单位: 上海长海医院

完成团队: 张火俊、朱晓斐、居小萍、曹洋森、清水汪、沈钰新、曹飞、江林官、王晓艳

项目介绍: 约有80%的胰腺癌患者在诊断初期就失去了手术的机会,只能采用放疗或化疗等手段进行治疗。与传统放疗相比,立体定向放疗具有“两高一小”的特点,也就是治疗剂量高、治疗精度高,因此治疗效果好、不良反应小。由于胰腺会因为呼吸和肠蠕动导致较大的位置变化,这种情况下采用精准立体定向放疗具有明显的优势。

体部立体定向放疗技术临床应用时间并不长,在胰腺癌立体定向放疗领域尚有很多的关键技术问题有待研究,比如靶区勾画、剂量分割模式、再次立体定向放疗的可行性以及它与化疗的合理联合方式等。

针对上述热点问题,本课题组进行了多年临床研究,在胰腺癌立体定向放疗领域取得了一些创新性的成果:1.在靶区勾画方面,研究表明在确保安全的情况下进行各向足够的非均匀外扩可以最大程度地降低局部复发率。2.在胰腺癌再次立体定向放疗方面,建立了临床可操作性强的SCAD模型来有效预测再程放疗的获益。3.在胰腺癌立体定向放疗与化疗的联合方面,通过对不同联合方式进行对比研究,发现立体定向放疗后进行辅助化疗效果最好。研究成果发表在放疗领域具有较高影响力的“红皮”、“绿皮”及相关杂志并取得多项知识产权。

国内多家医院把该项目研究成果进行了临床推广和应用。

第五届上海市抗癌科技奖三等奖获奖项目介绍

项目名称: 弥漫性大B细胞淋巴瘤的B细胞受体-MYC信号调节与个体化治疗策略

主要完成单位: 复旦大学附属肿瘤医院

完成团队: 李小秋、洪小南、郭晔、王维格、蒋翔男、孙慧

项目介绍: 系统性探讨了DLBCL,MYC⁺患者的病理学

特征、诊断标准、以及 MYC 异常的分子致病机制，并以较大的样本量观察 DA-EPOCH-R 方案对 DLBCL, MYC⁺ 患者的疗效。同时与既往接受 R-CHOP 方案治疗的病例作比较，提出了此类高危 DLBCL 患者的治疗新策略。体外实验证实 DLBCL 中存在的 BCR-MYC-BCR 信号环路及正反馈机制，进行了抑制 BCR 通路的新靶点或新策略的探索，由此拓展、深化对 AMPK 激动剂类药物抑制肿瘤药理机制的认识，为 DLBCL 患者的个体化治疗提供了理论依据和完整的临床病理血数据。

科技创新：

1. 创造性地从 B 细胞受体 (BCR) 信号途径视角探讨了 MYC 蛋白对于 DLBCL 发病机制的影响，发现 MYC 过表达有助于激活 BCR 信号途径。

2. 首次提出 BCR 信号促进 MYC 蛋白水平升高，后者进而正反馈促进 BCR 信号，即形成 BCR-MYC 正反馈信号环路。

3. 首次提出在 DLBCL 中，AMPK 的活化可以通过调控胆固醇代谢途径削弱 BCR 的细胞膜稳定性，从而在 BCR 通路的最上游环节就能阻断细胞信号的传导。

4. 创造性地提出在 DLBCL 中，AMPK 还可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶进入细胞核，进而抑制 MYC 基因的转录与表达，这可能是激活 AMPK 抑制 BCR 信号转导的另一途径。

推广应用及效益：本项目提示 DLBCL 患者中有 MYC 基因重排者约占 1%，照此比例，我院每年所接诊的 DLBCL 患者中约 200 例为 DLBCL, MYC⁺。本项目发现的 DLBCL, MYC⁺ 独特的相关生物标记物的表达模式可以准确地预测 DLBCL 病例有无 MYC 的重排，这使得广泛、快捷筛选 DLBCL, MYC 高危患者亚群的目标得以实现，并能大幅度降低相应卫生经济成本。项目成果主要应用于各级临床医疗机构和病理学实验室，此类高危 DLBCL 治疗策略主要以应用于核心肿瘤医疗机构的肿瘤科和血液科。

本目执行期间发表 SCI 收录的期刊论文 14 篇，国内核心期刊论文 3 篇，培养硕士研究生 6 名，参编、参译包括世界卫生组织头颈淋巴瘤和胃肠淋巴瘤在内的专著 10 余部。

项目名称：胸腺肿瘤微创外科技术的系统研究及推广应用

主要完成单位：上海市胸科医院

完成团队：方文涛、谷志涛、茅腾、吉春宇、罗清泉、黄佳、傅世杰

项目介绍：胸腺肿瘤是前纵隔最常见的恶性肿瘤，手术是最重要的治疗方式。此次，由上海市胸科医院方文涛教授课题组牵头完成的项目“胸腺肿瘤微创外科技术的系统研究及推广应用”荣获 2019 年度上海市抗癌科技奖三等奖。该团队历经近 10 年的深入研究，建立了从微创切口选择、手术安全性探讨、微创手术指征、微创手术胸腺切除范围到微创胸腺肿瘤手术的长期预后分析的全流程微创治疗体系，达到个体化因人施治、提高生存率和改善生活质量的目标。

方文涛教授课题组首先通过一系列微创手术对比开放手术的围术期结果分析，证实微创手术在早期胸腺肿瘤外科治疗中优势，同时证实微创手术的肿瘤学效果不亚于开放手术，从而为微创胸腺手术提供了目前为止最力度的循证医学证据，并被哈佛大学医学院评选为 2018 年度胸外科十佳文章。

另外，课题组在早期肿瘤研究基础上进一步探索提高微创手术技术，证实在保证外科学和肿瘤学原则的前提下，微创胸腺切除术还有可能使包括局部进展期、诱导治疗后以及

复发转移患者从中获益。

至今，这个获奖项目共发表论文 17 篇，其中 SCI 论文 9 篇；主编英文专著 1 部，创办国际期刊《Mediastinum》。通过参加及举办多次国内外高端学术会议，致力于将研究成果推广到全球胸外科医生中。

项目名称：局部复发鼻咽癌的碳离子放射治疗技术研发及临床应用

主要完成单位：上海质子重离子临床技术研发中心

完成团队：孔琳、陆嘉德、胡集伟、高晶、胡微煦、杨婧、邱献新、黄清廷、盛尹样子、包慈航、王蕾

项目介绍：局部复发鼻咽癌的主要治疗手段为基于光子射线的再程放射治疗，但严重毒性反应发生率高、疗效不理想。碳离子放射治疗作为一种新型的放射治疗手段，具备特有的物理学及生物学优势，在有效杀伤抵抗性肿瘤细胞的同时能更好地保护周围正常组织。课题组通过一系列的临床研究、物理技术研发以及转化型研究，在国际上率先建立了一套相对完善的局部复发鼻咽癌的碳离子放射治疗模式，并在临床实践中证实该治疗模式能明显提高局部复发鼻咽癌患者的 2 年生存率并降低严重、致死性毒性反应的发生率。目前，上海市质子重离子医院采用该模式治疗的局部复发鼻咽癌患者已超过 200 名，位居全世界质子治疗中心首位，该治疗模式的具体形式与内容已被收录于世界上第一部质子重离子放射治疗指南。

项目名称：非小细胞肺癌脑转移规范化诊治策略的建立和推广

主要完成单位：复旦大学附属华山医院

完成团队：梁晓华、周鑫莉、詹琼、黄若凡、葛蒙晰、关明、廖莉、季笑宇、陈锐

项目介绍：“非小细胞肺癌脑转移规范化诊治策略的建立和推广”项目的主要创新成果：(1) 回顾性病例分析发现，以脑转移为首发症状的肺癌病例，中位生存时间达 15 个月，1 年和 5 年生存率分别为 58.2% 和 6.5%。(2) 建立了预测脑转移灶手术切除后非小细胞肺癌生存时间的列线图模型。(3) 在国内较早运用脑脊液检测基因状态，优化了脑脊液 NGS 检测流程。(4) 发现具有 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者脑转移比例高于 EGFR 野生型患者，肺癌原发灶与脑转移灶突变基因存在显著异质性，而配对的原发灶和脑转移灶之间 EGFR 和 TP53 具有稳定的突变状态。(5) 总结了脑膜转移癌的脑脊液检查关键操作要点，大幅度提高了脑膜转移癌的细胞学诊断率。(6) 在国内最早提出无症状或症状轻微的驱动基因阳性肺癌脑转移应该优先考虑 TKI 药物治疗，对于单发或寡转移脑转移灶可以优先给予立体定向放疗或手术，尽可能推迟全脑放疗，以保护脑功能。

推广应用：牵头制订“驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移诊治上海专家共识”，每年举办“恶性肿瘤脑转移华山高峰论坛”，举办十多场学术巡讲活动，推广肺癌脑转移规范化治疗策略。

项目名称：抗肿瘤血管生成治疗联合免疫治疗在胃癌中的研究

主要完成单位：上海交通大学附属新华医院

完成团队：郑磊贞、朱美玲、顾建春、章莉、李小平、李夏伊、朱雪茹、卞京

项目介绍:

科技创新: 建立胃癌临床数据库用于学术和临床研究;参与多项胃癌靶向血管治疗、免疫治疗相关的国际多中心临床试验,其研究成果深刻影响肿瘤诊疗理念和标准的各种指南和规范,建立包含 VEGFR-2 基因变异位点、VEGFR-2 蛋白表达、TNM 分期和 Lauren 分型等指标的胃癌预后预测模型,为实施有效的胃癌个体化诊治提供指导;论证抗肿瘤血管生成治疗联合免疫治疗在胃癌中的价值,为胃癌治疗新策略提供理论依据和实验基础。

推广应用: 上述成果通过 MDT、学术会议(新华医院肿瘤科每年定期举办“长三角肿瘤个体化治疗高峰论坛暨肿瘤个体化治疗学习班”)等多种形式在我院其它科室及上海市多家医院进行推广应用,包括:资源共享肿瘤科研病例和样本

数据库用于学术及临床研究;将胃癌预后预测模型应用于临床,对患者的生存期进行预测;赫赛汀和甲磺酸阿帕替尼片已被国内外指南推荐用于胃癌的一线/三线治疗;将抗血管生成治疗联合免疫治疗的基础研究转化应用到临床。

效益情况: 将研究成果转化到临床,使患者尽早使用到安全有效的创新药,改善了胃癌患者的健康水平;通过国内外学术交流及发表高质量论文,提高我国胃癌诊治在世界医学领域的话语权。从肿瘤蛋白水平、基因水平寻找胃癌新的预后标志物,符合肿瘤诊治个体化和精准化的发展方向;通过探讨抗血管生成治疗联合免疫治疗对胃癌细胞的抗肿瘤作用及具体作用机制,可为胃癌治疗新策略提供理论依据和实验基础;通过本项目研究,将为社会培养一批青年教师和研究生,他们将成为承担社会长期持续发展的源泉。

愿世间再无方舱

2020年3月10日,晴。

我是复旦大学附属华山医院外科的陈进宏,今天是我在战“疫”一线工作的第35天。

今天的武汉春光明媚,我们武昌方舱医院也迎来了历史一刻,我们休舱啦!武昌方舱医院2月5日开始收治患者,是武汉第一家方舱医院,而随着今天最后一批49位患者康复出舱,武汉实际投用的16家方舱医院已全部休舱。

我们是2月4日来到武汉的,出发时武汉当地的情况并不很清楚。我们医疗队是带着帐篷,开着发电车,每个队员都发了睡袋,做好睡帐篷打硬战的准备。到了武汉后,当地政府在当时那种情况下,还是尽可能地给我们安排食宿,解除我们的后顾之忧,让我们全身心投入到抗疫战争中。

方舱医院启用之初,很多硬件还不是那么完善,很多流程有待优化。我们的队员们跟施工队一起,安装钢丝床、铺床褥,很多90后甚至95后在家可能都没做过家务,而在方舱,他们却都成了劳动能手。令人感动的是,许多轻症患者自发帮助工作人员清除垃圾,帮年迈患者领饭,互帮互助。他们和我们队员一样,都是最可爱的人。

中国人民是乐观的。记得开舱第二天,开始播放背景音乐。没想到的是,随着音乐响起,广场舞就来了,而后就有了太极拳,有了小品。这些活动的开展,大大地缓解了舱内的压抑情绪,患者也得以更快康复。

我在方舱医院做医院总值班医生的第一个夜班是2月15日,那夜的武汉大雪纷飞,方舱也开舱不久。我记得那夜是守着取暖器,待在一个体育馆大厅改造而成、四面漏风的小房间里,处理10多起事件;而第二个夜班时,天气转暖,医院也走上正

轨,我也能在钢丝床上连续睡上3、4个小时了。这些情况的好转其实也反映了整个方舱医院运行情况的好转。昨天是最后一个夜晚,我们医疗队全体队员来到方舱,值一个特殊的夜班,与舱内的病友道别,也留些影像以作纪念。拍照时,我们喊“向武汉人民学习,向武汉人民致敬”,没想到患友们自发喊出“向华山医院致敬”。这一刻,我们颇有不舍,为之感动。

昨晚进舱的时候,我跟队友说:“这一个多月,我跟爱人通过微信讲的话比在家时候还多”。的确是这样,平时工作忙,周末还有很多学术会议。家人一直是默默地支持着。没想到这句话,被跟在后面的《人民日报》记者录了下来,还分别发在他们的中英文网站上。今天读来,感慨万千。正如我的儿子在他的一篇公众文中写到:“每晚父亲会从住处打来微信视频电话。我们的对话模式很有意思——父亲总是在说武汉现在的情况如何、方舱医院的病人情况如何,但我和母亲更关心的是父亲所在的医疗队物资充不充足、防护工作做得到不到位。尽管父亲明确地表示他们医疗队物资充足,母亲还是坚持要他发照片回来。即使父亲发了两荤一素的盒饭回来,母亲仍然担心他会不会缺乏维生素。”谢谢你们,我的亲人们!虽然我们在武汉可能还有另外的任务安排,等我凯旋归来时,我们好好聊!

方舱医院是实现国家“应收尽收,应治尽治”宏观战略的重要组成部分,在此次疫情防控的特殊时期发挥了关键作用。今天,方舱医院的休舱也标志着我国抗击新冠病毒疫情取得阶段性胜利。我们见证了历史!

但,我愿世间再无方舱!

(复旦大学附属华山医院 陈进宏)

研究

阿帕替尼治疗小细胞肺癌的临床疗效及安全性

小细胞肺癌是肺癌的一种病理亚型,占肺癌的15%~20%。化疗联合放疗仍为小细胞肺癌的主要治疗手段。尽管

初始放疗效果明显,但多数患者短期内出现复发及转移,且复治后的治疗有效率大幅降低,使得局限期小细胞肺癌

的中位生存期不超过24个月,广泛期不超过12个月,5年生存率不足5%。近10年分子靶向药物明显改善了非小细胞

肺癌的预后,但针对小细胞肺癌的靶向治疗却未见突破,因此寻找一种不良反应轻、疗效好的新药尤为重要。血管生成在肿瘤生长和转移过程中发挥重要作用。在癌基因的激活诱导下,促使肿瘤内血管生成,使得内外部肿瘤细胞均可得到充足氧气和营养物质,肿瘤体积迅速增大。因此,阻断肿瘤血管生成过程中的任一环节均可使肿瘤生长受到限制。血管内皮生长因子是其中作用最强、最重要的血管生成因子。阿帕替尼作为中国自主研发的抗血管生成药物,通过与VEGFR-2结合,竞争性抑制VEGF与VEGFR-2结合及VEGFR-2自动磷酸化,从而发挥强有力的抗肿瘤作用,目前批准用于胃癌二线及以上治疗,但对于小细胞肺癌的研究仍在探索中。本研究收集2016年1月至2017年12月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院收治41例多线治疗失败后的小细胞肺癌患者临床资料,探讨使用阿帕替尼在晚期小细胞肺癌患者治疗中的应用,以延长晚期小细胞肺癌患者的生存期。

一、材料与方法

1. 病例资料

选取2016年1月至2017年12月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院收治并经病理学检查确诊的41例小细胞肺癌患者,其中男性24例,女性17例。所有患者均接受2线及以上化疗或放射治疗,其中脑转移10例,所有病例信息完整,诊疗过程详实。

2. 方法

(1) 治疗方法

对多线治疗失败的晚期小细胞肺癌患者给予阿帕替尼靶向治疗。患者口服阿帕替尼500 mg/d,直至病情进展或出现不可耐受的不良反应。若出现3~4级阿帕替尼相关不良事件,则减量至250 mg/d,每2个周期进行1次疗效评估。

(2) 疗效评定标准

按照RECIST 1.1版标准进行疗效评价,分为完全缓解(completely response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。CR+PR为客观缓解率(objective response rate, ORR)。CR+PR+SD为疾病控制率(disease control rate, DCR)。

(3) 不良反应

口服阿帕替尼可能出现的不良反应包括手足综合征、出血、高血压、蛋白尿、疲乏。观察不良反应与患者疗效之

间的关系,并对相关不良反应给予对症处理,不良反应严重时需要停药。采用NCICTCAE4.0版标准评价不良反应,分级1~4级。

(4) 随访

患者每周监测血压1次,每2周复查血常规、尿常规、肝肾功和心电图,每6周进行CT扫描。随访截至2018年5月。无进展生存时间(progression free survival, PFS)定义为首次服用阿帕替尼至肿瘤进展或死亡时间。

3. 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。频数资料用百分率(%)表示,频数资料组间比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,生存分析采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。生存期间比较采用Log-rank法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

1. 临床疗效分析

本研究共纳入41例小细胞肺癌患者口服阿帕替尼。至随访截止,ORR为12.19%(5/41),DCR为80.48%(33/41),中位PFS为4.1个月。其中10例脑转移患者中2例疗效达到PR。

2. 不良反应及安全性分析

不良反应中高血压21例(51.21%),其中I级10例(24.39%),II级5例(12.19%),III级6例(14.63%),无IV级。手足综合征13例(31.70%),其中I级7例(17.07%),II级5例(12.19%),III级1例(2.43%)。蛋白尿12例(29.26%),其中I级9例(21.95%),II级3例(7.31%),无II级以上蛋白尿。疲乏9例(21.95%),其中I级7例(17.07%),II级2例(4.87%)。转氨酶升高3例(7.31%),均为I级。其他少见不良反应有恶心、呕吐、头晕、血液学毒性等,其中头疼、恶心呕吐症状主要发生在脑转移患者,主要为I~II级,多无需特殊处理。

三、讨论

小细胞肺癌是恶性程度高、侵袭性强、易复发转移的难治性恶性肿瘤。虽经十余年,小细胞肺癌的发病机制、驱动基因、新药研发等领域研究有所进展,但治疗模式和疗效未见突破。近年抗血管生成治疗在各大肿瘤的治疗中取得一定的疗效,为探索抗血管生成治疗在小细胞肺癌中的疗效,基于ALTER 1202临床研究中安罗替尼的优异表现,安罗替尼治疗后患者总生存期(overall

survival, OS)显著延长2.4个月,死亡风险下降47%,已被批准作为小细胞肺癌三线及以上治疗的II级推荐。

对小细胞肺癌的研究显示,细胞在乏氧状态下,VEGFR表达显著增加,而阿帕替尼是一个强效VEGFR-2的抑制剂。因此,近年有研究探索阿帕替尼作为广泛期小细胞肺癌维持治疗的效果。一项关于阿帕替尼用于难治性广泛期小细胞肺癌的单臂多中心II期前瞻性研究,招募40例经过2次或3次化疗的广泛期小细胞肺癌患者,1次/d接受初始剂量为500 mg的阿帕替尼。中位PFS和OS分别为3.0个月和5.8个月。最常观察到的3级或以上与治疗相关的不良事件为高血压、手足综合征、L- γ -谷氨酰转氨酶升高。另一项关于难治性小细胞肺癌患者的回顾性研究,选取22例二线治疗失败的小细胞肺癌患者,口服阿帕替尼的初始剂量为500 mg/d,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。中位PFS为135 d,DCR为86.4%。主要的3级或4级不良反应是高血压(22.7%)、手足综合征(13.6%)和蛋白尿(9.1%)。另一项单中心回顾性研究广泛期小细胞肺癌的治疗,23例患者的PFS为4.1个月,OS为12.5个月,常见不良反应为手足综合征、高血压、疲乏等。有研究探索了阿帕替尼作为广泛期小细胞肺癌的维持治疗。对1例在4线化疗失败后接受了阿帕替尼的挽救治疗的小细胞肺癌患者进行评估,1个月后达到PR,最终获得了5个月的PFS,可见阿帕替尼作为多线治疗后的挽救方案有一定疗效。上述研究均表明,阿帕替尼有可能适用于小细胞肺癌三线治疗方案,甚至是标准二线治疗方案。

本研究通过对接受阿帕替尼治疗的41例晚期小细胞肺癌患者临床资料进行分析,ORR为12.19%(5/41),DCR为80.48%(33/41),中位PFS为4.1个月。研究结果显示在二线及以上治疗情况下,阿帕替尼治疗小细胞肺癌有一定有效率。最常见的不良事件为高血压(51.21%)、手足综合征(31.70%)、蛋白尿(29.26%)、疲乏(21.95%),其中3~4级不良反应为高血压(14.63%)、手足综合征(2.44%),上述不良反应均可通过减少药物剂量得到缓解。

有研究尝试探索阿帕替尼联合化疗治疗小细胞肺癌的临床有效性。一项关于阿帕替尼联合化疗用于治疗失败的广泛期小细胞肺癌的研究,使用阿帕替尼

联合多西他赛用于四线治疗后进展的小细胞肺癌患者,治疗3 d后患者气短症状及颜面浮肿好转,20 d复查胸部CT提示左肺不张明显减轻,疗效为PR。但在治疗35 d时,由于心包受侵诱发心律失常,患者死亡,考虑与阿帕替尼无关。晚期小细胞肺癌的治疗能达到PR,说明

该治疗有效,值得进一步扩大患者数量进行探索。此研究也为今后进一步探索化疗联合抗血管生成治疗晚期小细胞肺癌提供了理论依据。综上所述,对于多线以上治疗失败的晚期小细胞肺癌患者,服用阿帕替尼250~500 mg/d能够延长患者的生存时间,阿帕替尼的不良反应与

既往临床试验报道的类似,多数患者可耐受。但目前关于阿帕替尼治疗肺癌的研究较少,如何寻找获益人群以及如何联合其他治疗手段,尚需大样本及对照试验进一步探讨。

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 金钊 宋蕾 崔建琦 赵艳滨)

淋巴瘤治疗相关的心血管并发症研究

淋巴瘤为一种起源于淋巴结或淋巴组织的恶性肿瘤。随着治疗手段的进步,患者的预后明显改善,但是许多治疗相关的并发症,尤其是心血管并发症可能显现出来。既往研究药物的心血管并发症一般是按照不同的药物分类进行,如蒽环类药物的心脏毒性,可能导致心功能不全/心力衰竭,严重时危及生命,但是心血管并发症的研究很少按照疾病分类进行。淋巴瘤患者作为一组特殊人群,在抗肿瘤治疗过程中和随访期间会发生怎样的心血管并发症,以及这些心血管并发症对预后产生何种影响,目前鲜见大规模的临床研究报道。因此,本文对1 173例淋巴瘤患者的心血管并发症进行研究,旨在更好地认识和处处理淋巴瘤治疗相关的心血管并发症。

一、材料与方法

1. 病例资料

收集北京大学肿瘤医院1995年1月至2017年12月期间收治的淋巴瘤患者,筛选出其中病历资料完整、并有完整随访的患者作为研究对象。入选标准为:1)经过病理学检查证实的淋巴瘤患者;2)随访已经结束,即观察到患者的生存终点。

排除标准为:1)临床诊断疑似淋巴瘤,但尚无病理学确诊的患者;2)淋巴结转移性癌,即淋巴结只是其他原发恶性肿瘤的转移部位;3)临床病历资料严重缺失;4)失访和正在随访中的患者。

2. 研究方法

收集患者的临床病历资料,包括患者的基本信息、确诊淋巴瘤的时间、肿瘤病理学诊断及分期、抗肿瘤治疗情况、是否发生心血管并发症、是否因心血管并发症导致治疗方案改变、患者的生存期(overall survival time, OS)。淋巴瘤的病理学类型分为两大类,即霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)。心血管并发症包括下述9大类:1)心功能不全/心力衰竭;2)高血压;3)冠心病;4)心律失常;5)血栓栓塞性疾病;6)周围血管病和脑卒中;7)肺动脉高压;8)瓣膜病;9)心包疾病及其他。

本研究为回顾性研究,对患者无干预。研究流程符合北京大学肿瘤医院伦理学要求及赫尔辛基宣言。

3. 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较。分类变量用计数及百分数表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验进行比较。生存分析采用Kaplan-Meier法。采用Log-rank检验比较组间的生存差异。 $P < 0.05$ (双侧)为差异具有统计学意义。

二、结果

1. 基线资料

1173例患者中男性742例(63.3%),女性431例(36.7%),年龄8~92岁,中位年龄56岁。HL 77例(6.6%),NHL 1095例(93.4%),病理学分类不明确1例。肿瘤分期情况:I期60例(5.1%);II期196例(16.7%);III期225例(19.2%);IV期672例(57.3%);分期不详/无法分期20例(1.7%)。总体人群的OS为0~253个月,中位生存期为20个月。

2. 淋巴瘤患者的治疗情况

因为淋巴瘤患者的治疗情况复杂多样,难以进行统一分类和统计,因此本研究仅统计主要的药物治疗方案。HL的化疗方案包括ABVD方案(多柔比星、博来霉素、长春新碱和达卡巴嗪)和BEACOPP方案(博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼和泼尼松)。NHL的化疗方案包括CHOP方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、EPOCH方案(依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)、CHOP-EP方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、依托泊苷、顺铂)、CHOP-L方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、左旋门冬酰胺酶/培门冬酶)、R-CHOP方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)、R-COP方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)、RCHOPE方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、依托泊苷)、FCR方案(氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗)、R-TOPP方案(利妥昔单抗、替莫唑胺、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松)、BFM-90方案[VDP方案(长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶/培门冬酶、泼尼松)/CAT方案(环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤)/MTX(甲氨蝶呤)交替化疗]、hyper-CVAD±R方案[A方案(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、泼尼松)/B方案(甲氨蝶呤、阿糖胞苷)交替化疗]。

不同化疗方案存在较大差异,相同方案的具体剂量也不同。因为本研究重点关注心脏毒性,所以仅选取具有代表性的蒽环类药物进行统计。蒽环类药物有很多种,包括阿霉素(多柔比星)、表阿霉素(表柔比星)、吡柔比星和脂质体阿霉素等,为方便比较,本研究中不同蒽环类药物均换算成阿霉素剂量密度(mg/m^2)来表示。本研究结果显示蒽环类药物(阿霉素)的累积剂量为0~850 mg/m^2 ,中位数为200 mg/m^2 。

1173例患者中,8例(0.7%)接受过胸部/纵隔放疗;131例(11.2%)接受过大剂量化疗联合自体干细胞移植治疗。

一线治疗效果:完全缓解(complete response, CR)/不确定的完全缓解(complete remission unconfirmed, CRu)患者200例(17.1%),部分缓解(partial response, PR)患者

455 例 (38.8%), 疾病稳定 (stable disease, SD) 患者 137 例 (11.7%), 疾病进展 (progressivedisease, PD) 患者 130 例 (11.1%), 疗效未评价 / 评价不详者 251 例 (21.4%)。

3. 治疗相关的心血管并发症

1173 例患者中发生治疗相关的心血管并发症 137 例 (11.7%)。具体情况包括: 心功能不全 / 心力衰竭 15 例, 高血压 2 例, 冠心病 9 例, 心律失常 54 例, 血栓栓塞性疾病 44 例, 周围血管病和脑卒中 7 例, 肺动脉高压 1 例, 心包疾病及其他 5 例, 无 1 例瓣膜病。

按照淋巴瘤的病理学分类, HL 患者与 NHL 患者发生治疗相关心血管并发症的风险无显著性差异 (9.1% vs. 11.9%, $P>0.05$)。根据淋巴瘤的生物学行为将 NHL 进一步分为 3 类: 惰性淋巴瘤 (如滤泡淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤 / 慢性淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、蕈样霉菌病等)、侵袭性淋巴瘤 (如弥漫大 B 细胞淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤鼻型及其他多数外周 T/NK 细胞淋巴瘤类型)、高度侵袭性淋巴瘤 (如淋巴瘤细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤)。3 组患者发生心血管并发症的风险无显著性差异 (9.1% vs. 12.7% vs. 9.1%, $P>0.05$)。

4. 心血管并发症对原定抗肿瘤治疗方案的影响

104 例 (8.9%) 患者因为心血管并发症导致原定抗肿瘤治疗方案的调整, 包括终止治疗、暂停原治疗方案、化疗减量、更换原化疗方案中的药物等。另外, 患者均未使用针对蒽环类药物的心脏保护剂右丙亚胺。

5. 心血管并发症对预后的影响

发生心血管并发症患者的中位生存期为 25.0 个月, 未发生心血管并发症患者的中位生存期为 20.0 个月, 两组之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

三、讨论

心血管病是导致淋巴瘤患者死亡的一项重要原因。有研究显示, 与普通正常人群相比, 年龄 <21 岁的 HL 患者心血管病的相对死亡风险高达 13.6 倍。有研究发现弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者死于心血管病的概率是普通人群的 26.4 倍。一项针对老年初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床试验中, 399 例患者接受 CHOP 或 R-CHOP 方案化疗, 在随访 5 年时 11 例患者 (2.8%) 死于心血管病。因此, 淋巴瘤治疗相关的心血管并发症受到越来越多的关注。

本研究显示, 淋巴瘤患者中治疗相关的心血管并发症的发生率为 11.7%, 属于常见的不良反应。主要原因考虑为: 1) 淋巴瘤的治疗中常用的 CHOP 方案、CHOP-E 方案、CHOP-L 方案、ABVD 方案、BEACOPP 方案、EPOCH 方案等, 均含有潜在心脏毒性的蒽环类药物 (多柔比星、表柔比星、吡柔比星和脂质体阿霉素等); 2) 除蒽环类药物以外, 淋巴瘤化疗常用的烷化剂, 包括环磷酰胺 (CTX) 和异环磷酰胺, 另外还有顺铂、氟达拉滨、长春花碱类, 均有一定的心血管毒性; 3) 淋巴瘤患者的生存期较长, 接受的化疗周期数多, 蒽环类药物的累积剂量大, 随着时间的延长, 蒽环类药物的长期并发症可能显现出来。虽然本研究中患者的蒽环类药物累积剂量范围不大, 换算为阿霉素的剂量仅 200 mg/m^2 , 但不能仅根据蒽环类药物的剂量来判断是否容易产生心血管并发症。因为蒽环类药物导致心脏毒性的危险因素包括: 累积剂量、女性、年龄 (>65 岁或 <18 岁)、肾功能不全、纵膈放疗史、使用其他具有心脏毒性的伴随药物 (包括 CTX、曲妥

珠单抗和紫杉醇) 以及既往的心血管疾病等。本研究中淋巴瘤治疗相关的心血管并发症发生率可能低于国外的报道, 如国外一项研究显示老年进展期的 NHL 患者, 随访 5 年后心力衰竭的发生率达到 17%。原因可能为: 本研究收集的心血管并发症多来自门诊和住院治疗期间, 而抗肿瘤治疗结束后患者可能随访不充分, 因此统计得出的心血管并发症的比例低于实际发生率。

本研究中, 最常见的心血管并发症是心律失常和血栓栓塞性疾病。而国外研究显示, 心功能不全 / 心力衰竭可能是肿瘤患者最常见的心血管并发症。考虑原因可能为: 1) 部分心功能不全的患者无明显症状, 所以不易被临床发现, 而心律失常的症状相对比较明显, 并且心电图检查是常规而简便的检查, 容易发现心律失常这一心血管并发症; 2) 静脉血栓栓塞症是肿瘤患者常见的并发症。在活动性肿瘤, 尤其是肺癌、胰腺癌和血液系统恶性肿瘤中, 静脉血栓栓塞症的发生风险可能性更高。在接受系统性治疗尤其是化疗时, 静脉血栓栓塞症的发生风险显著增加。而且静脉血栓栓塞症容易出现下肢水肿或胸闷等症状, 容易引起临床医生的重视; 3) 心功能不全 / 心力衰竭有很多发生在淋巴瘤治疗结束的长期随访中, 而不是抗肿瘤治疗期间。按照心脏毒性出现的时间, 其可以分为急性、慢性和迟发性心脏毒性。其中, 急性多表现为心律失常, 其中以 QT 间期延长的发病率较高和危害性较大。慢性和迟发性心脏毒性主要为心功能不全和心力衰竭。

本研究中不同类型的淋巴瘤患者治疗相关的心血管并发症发生率并无明显差异。原因考虑为: 1) 虽然蒽环类药物的心脏毒性呈现剂量累积性, 但本研究中绝大部分患者的蒽环类剂量并不大, 所以总体心血管并发症的风险不高; 2) 本研究对于淋巴瘤类型的区分并不详细, 仅大致分为 HL 和 NHL, NHL 仅大致分为惰性、侵袭性和高度侵袭性淋巴瘤。而淋巴瘤的类型复杂多样, 若详细分析不同亚型, 其心血管并发症可能会有所差别。本研究还分析了心血管并发症对于患者预后的影响。结果显示虽然部分淋巴瘤患者出现治疗相关的心血管并发症, 但并未影响到患者的 OS。考虑原因为: 1) 虽然患者出现心血管并发症, 但是处理及时, 并且后续的治疗方案作出相应调整, 减少了有潜在心脏毒性药物的使用。例如, 本研究中 8.9% 患者因为心血管并发症调整了治疗方案; 2) 本研究中的心血管并发症大部分为急性, 经过治疗后很可能稳定或好转, 因此并不影响患者的长期预后。

本研究的局限性包括: 1) 虽然淋巴瘤患者病例数较多, 但均来自北京大学肿瘤医院单中心, 因此可能存在偏倚; 2) 本研究收集到的心血管并发症大多发生在抗肿瘤治疗期间门诊和住院的病历资料相对完整, 而长期随访中的患者情况不易准确获得, 因此低估了心血管并发症的发生率; 3) 随访时间较短, 许多治疗相关的心血管并发症的出现时间较晚, 因此无法了解此类心血管并发症的全貌; 4) 本研究未统计淋巴瘤患者既往的心血管病史及其高危因素, 因此淋巴瘤治疗相关的心血管并发症无法具体分析是新出现的疾病, 还是原有心血管病的复发和加重; 5) 严格意义上讲应该对所有治疗相关的心血管并发症按照常见不良事件评价标准 (CTCAE) 进行分级, 但本研究的数据收集不够精细, 未能对心血管并发症的严重程度进行分级, 故无法进行更深入的分层分析。

综上所述, 心血管并发症为淋巴瘤治疗相关的常见并发症, 其中以心律失常和血栓栓塞性疾病为主。不同类型的淋

淋巴瘤患者之间心血管并发症发生率无显著性差异。淋巴瘤治疗相关的心血管并发症对患者的预后无明显不良影响。深入了解淋巴瘤治疗相关的心血管并发症,有利于采取措施进行

相应的预防和治疗。

(北京大学肿瘤医院 韩森 安涛 刘卫平 米岚 季新强 方健 张宇辉 朱军)

进展

2019 年胰腺癌研究及诊疗新进展

胰腺癌是恶性程度极高的消化系统肿瘤之一,虽然近年来预后稍有改善,但5年生存率仍不足8%。在美国,根据美国癌症协会最新的数据,胰腺癌导致的死亡数排名第4位,预计在2019年将有约23800名男性和21950名女性死于胰腺癌。在英国,胰腺癌导致的死亡在男性和女性中分别占癌症相关死亡人数的5.6%和5.3%,均位于第5位。而在中国,虽然胰腺癌导致的相关死亡并没有排进前5位,但其导致的死亡在癌症相关死亡中占比在过去10年中增加了9%,并且随着中国居民生活方式和饮食习惯的改变以及人口老龄化的加速,这一比例急剧增长。因此,胰腺癌已成为威胁人类生命健康的重大公共卫生问题,受到越来越多的关注。本文就2019年胰腺癌在发病因素、基础及临床相关的研究进展进行综述。

一、胰腺癌发病因素的相关研究进展

胰腺癌的具体发病机制目前仍不是很清楚,但大量的临床及流行病学研究发现,吸烟、肥胖、慢性胰腺炎及糖尿病史是胰腺癌发病的重要的独立危险因素。其中糖尿病与胰腺癌的发病关系越来越受到研究者的关注。既往大量研究的主要对象为美国白人。近日,Huang等对2006~2016年来自美国南加州凯萨医疗机构的亚裔、非洲裔、西班牙裔和高加索人种患者共近150万人,开展了一项基于人群的队列研究,结果证实不同人种之间新发糖尿病的发生均会增加其胰腺癌的发病率;并且体质量减轻和快速进展的血糖升高是最重要的独立危险因素。随着人们生活方式和饮食习惯的改变,质子泵抑制剂在临床上的应用越来越广泛。近期来自瑞典的一项多达796492例的队列研究发现,长期使用质子泵抑制剂会增加胰腺癌的患病风险,其标化发病率比(standardized incidence ratio, SIR)和95%CI为2.22和2.12~2.32;其中亚组分析显示,小于40岁的长期质子泵抑制剂使用者,其SIR和95%CI高达8.90和4.26~16.37。此研究证实,长期服用质子泵抑制剂是

胰腺癌发病的独立危险因素,尤其是对于年轻患者。

二、胰腺癌的基础研究进展

1. 基因组学

胰腺癌通常被认为是一种老年病,其中位发病年龄在美国和中国分别为71和62岁,但是也有约10%的患者发病年龄小于50岁。既往有报道认为发病年龄不同的胰腺癌患者其临床病理学特征及预后也有明显差异。近期来自美国的一项研究对早发胰腺癌(年龄≤55岁)和平均发病年龄胰腺癌(年龄≥70岁)患者进行全外显子测序发现,在早发胰腺癌患者中其SMAD4突变率明显较高;而且进一步的转录组学分析发现,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号转导通路的活化和磷酸化糖原合酶激酶(phosphoglycogen synthase kinase-3, p-GSK-3)的表达在早发胰腺癌中也明显增加。而大量的研究表明,p-GSK-3在细胞衰老过程中扮演着重要角色,这也再次说明胰腺癌的发生与人体衰老密切相关,对衰老机制的研究将有助于我们进一步了解胰腺癌发生、发展的过程,从而为胰腺癌的防治提供新的思路。

胰腺癌高转移特征是导致其预后差的重要原因,其中约80%的胰腺癌患者伴有肝转移。来自美国的Law等对56例胰腺癌肝转移患者组织标本进行蛋白组学分析,最终鉴定出3960种差异表达蛋白,并根据其特点将之分为4种亚型:代谢型、祖细胞类似型、增殖型和炎症型。其中代谢型和祖细胞类似型患者使用FOLFIRINOX方案进行化疗的预后明显好于吉西他滨化疗组,而在增殖型和炎症型患者中并无显著差异。此外,丝氨酸羟甲基转移酶1 (serine hydroxymethyl transferase 1, SHMT1)被认为与吉西他滨耐药密切相关。此研究证明了蛋白质组学分类模型的临床意义,并为确立胰腺癌肝转移患者的精准治疗策略奠定了基础。

吉西他滨是胰腺癌化疗的基本药物之一,但总体有效率并不高。Zhou等通

过构建稳定的吉西他滨耐药胰腺癌细胞株,并与其亲本细胞进行转录组测序比较,发现在耐药胰腺癌细胞株中RRM1、STIM1和TRIM21基因的表达式明显上调,并证实这些基因的上调与胰腺癌细胞的耐药相关。这一研究为临床寻找吉西他滨耐药患者提供了潜在的生物学标志物,从而可为临床医师针对不同患者选择个体化化疗方案提供参考;同时也有助于探讨胰腺癌吉西他滨耐药的机制,进而改善吉西他滨在胰腺癌患者中的应用情况。

2. 代谢组学

低氧和乏血供是胰腺癌的重要特征之一,而这一特点又与糖酵解相互作用共同促进肿瘤细胞的生存和增殖。Jiang等研究发现,活化T细胞核因子5(nuclear factor of activated T cells 5, NFAT5)可以通过活化磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)促进胰腺癌细胞的糖酵解,从而进一步促进肿瘤细胞增殖、侵袭等一系列恶性生物学行为;而敲低这一基因在体内外实验中均被证实可明显改善这一现象。

随着胰腺癌基因组学的大量研究,Kras、TP53、SMAD4和CDKN2A的高频突变已在胰腺癌中被证实,并且与胰腺癌的发生、发展密切相关。然而如何将上述基因突变或基因分型用于临床实践仍没有取得突破。近期来自复旦大学的Liang等通过分子影像学技术与免疫组织化学分析发现SMAD4的表达式与胰腺癌组织的糖酵解水平密切相关,进一步研究发现,糖酵解酶PGK1可以被TGF- β /SMAD4抑制,胰腺癌中SMAD4的缺失会诱导PGK1上调,从而增强肿瘤细胞糖酵解和侵袭等恶性生物学行为。值得注意的是,在SMAD4突变的胰腺癌细胞中,细胞核PGK1通过线粒体氧化磷酸化主要诱导驱动细胞发生侵袭和转移,而细胞质PGK1则通过其糖酵解酶的作用来促进细胞增殖。上述研究表明,PGK1在SMAD4突变的胰腺癌进展中发挥着决定性作用,并且可能成为携带SMAD4突变的胰腺癌治疗的靶点。

3. 肿瘤微环境

胰腺星状细胞是一种高度异质性的间质细胞,在胰腺癌间质微环境中扮演着重要角色。Wen 等研究发现,成纤维细胞激活蛋白 α (fibroblast activation protein α , FAP α) 阳性胰腺星状细胞在癌组织中的数量明显增加,并且与淋巴结转移密切相关。胰腺癌细胞通过释放 TGF- β 1 诱导胰腺星状细胞分泌 FAP α 并进一步激活蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号转导通路来促进胰腺癌细胞的侵袭和转移。这一研究为通过干扰其肿瘤间质微环境治疗胰腺癌提供了新思路。此外,上皮-间质转化 (endothelial mesenchymal transition, EMT) 可作为癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 的重要来源,而成纤维细胞在胰腺癌间质增生过程中扮演着重要角色,大量的间质成分也成为胰腺癌不同于其他肿瘤的显著特征之一。Fan 等研究发现,高 EMT 指数与肿瘤 T4 分期与 M2 型肿瘤相关巨噬细胞活化相关;并通过体内外实验证实由 EMT 细胞分泌的热激蛋白 90 α (heatshock protein 90 α , HSP90 α) 可以诱导 M2 型肿瘤相关巨噬细胞分化,并且进一步诱导产生更多的 HSP90 α 促进胰腺癌的生长。而抗 HSP90 α 抗体能明显消除这一现象,表现出强大的抗肿瘤生长作用。CAF 在胰腺癌的发生、发展和耐药方面发挥着重要作用。近期,来自美国冷泉港实验室的 Elyada 等采用单细胞 RNA 测序技术对人和小鼠胰腺癌组织中肿瘤微环境成分进行分析,证实肌纤维母细胞 CAF 和炎性 CAF 的存在,并定义了其独特的基因特征。同时描述了一群表达 II 类主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子和 CD74 但不表达经典共刺激分子的 CAF 的新群体,它们能以抗原特异性方式激活 CD4 $^{+}$ T 细胞,从而发挥免疫调节能力。这一研究为认识胰腺导管腺癌中成纤维细胞的异质性,并开发专门针对肿瘤间质中 CAF 的靶向疗法提供了新的理论基础。

炎症和多种肿瘤的发生、发展密切相关,胰腺癌也不例外。Lanfranca 等对不同阶段的胰腺肿瘤进行分析,发现炎症因子白细胞介素 22 (interleukin 22, IL-22) 水平在胰腺炎和胰腺癌的发生、发展过程中显著升高,并且在小鼠胰腺癌的发生、发展过程中必不可少。进一步研究发现,IL-22 可以促进胰腺腺泡向导管上皮化生、干细胞特性的维持和 EMT 标

志物表达增加,而信号转导与转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 抑制剂可阻断这些作用。Rahn 等发现与正常对照组相比,慢性胰腺炎患者胰腺组织中琥珀酸脱氢酶亚基 B (succinate dehydrogenase subunit B, SDHB) 的表达量明显升高,并且与 M1 型肿瘤相关巨噬细胞的丰度密切相关。将胰腺正常导管上皮细胞及癌前病变导管上皮细胞与 M1 型肿瘤相关巨噬细胞共培养可以导致 SDHB 表达和琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 活性增加,并且虽然 SDHB 的敲低不影响细胞对葡萄糖和乳酸的摄取,但却能促进细胞的增殖和效应 caspase 活性的降低,这一点在胰腺癌前病变导管上皮细胞系中的表现尤为明显。此研究表明,当胰腺发生炎症时,SDHB 的表达和 SDH 的活性均增加,以对抗促炎巨噬细胞诱导的胰腺导管上皮细胞过度增殖,从而抑制其发生恶性转变。

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint blockade, ICB) 在一些类型的恶性肿瘤治疗方面取得了良好效果,然而在胰腺癌治疗方面却未见明显获益。大量的临床前研究表明,骨髓来源的抑制细胞相对于细胞毒性 T 淋巴细胞的丰度决定了包括 ICB 在内的联合免疫治疗的效果。近期来自美国宾夕法尼亚大学的研究者通过研究发现,泛素特异性蛋白酶 22 (ubiquitin-specific protease 22, USP22) 在胰腺导管腺癌肿瘤免疫微环境中发挥着重要的调节作用,胰腺癌细胞中 USP22 的敲除可明显减少骨髓来源的抑制细胞的浸润,并促进 T 淋巴细胞和 NK 细胞的浸润,从而提高联合免疫治疗的效果;同时肿瘤细胞固有 USP22 的消除可通过 T 细胞依赖的方式抑制胰腺癌细胞的转移,进一步研究发现,这一作用是通过其与 SAGA/STAGA 转录激活复合物的去泛素酶模块的相互作用使癌细胞转录组发生重组而实现的。这一结果将有助于我们进一步了解免疫治疗的机制,从而改善胰腺癌患者的预后。此外,在免疫检查点抑制剂的研究中,关于程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) / 程序性死亡 [蛋白] 配体 -1 (programmed deathligand-1, PD-L1) 的研究已经很多,而关于 PD-L2 的研究则较少。近期来自复旦大学的 Zhang 等通过对 PD-L2 在 305 例可切除胰腺癌患者组织标本中的表达情况及其与临床病理学及预后的关系进行研究,发现,高

达 71.5% 的胰腺导管腺癌患者表达 PD-L2, 并且和 CD3 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 及 FOXP3 $^{+}$ 调节性 T 细胞丰度密切相关,肿瘤内高表达 PD-L2 及 FOXP3 与预后较差相关,进一步的生存树分析发现,PD-L2 低表达且间质 FOXP3 低表达的患者其生存期最长;而 PD-L2 高表达且肿瘤内 CD3 低表达的患者预后最差 ($P < 0.001$),并且这一结果在包含 150 例胰腺癌患者的验证队列中得到了验证。上述结果表明,PD-L2 有望成为胰腺癌免疫治疗的新靶点。

4. CA19-9 相关研究

CA19-9 是胰腺癌中应用最广泛的一种血清学肿瘤标志物,常规用于协助诊断胰腺癌或评估其治疗效果。最近来自美国冷泉港实验室的 Engle 等研究发现,CA19-9 可在转基因小鼠模型中通过过度激活表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号转导通路诱发胰腺炎,并且这一过程可以被 CA19-9 抗体阻断;同时 CA19-9 可与 KrasG12D 基因突变共同作用,在小鼠模型中诱发胰腺导管腺癌的发生。这一研究首次深入阐述了 CA19-9 在胰腺炎和胰腺癌的发生过程中扮演的重要角色,并且有望通过这一机制使其成为胰腺癌治疗的新靶点。

5. 肠道菌群

菌群失调被证实多种肿瘤的发生、发展过程中扮演着重要角色,胰腺癌也不例外。近期来自美国 MD Anderson 癌症中心的 Riquelme 等通过 16S rRNA 技术对胰腺癌术后存活超过 5 年 (中位生存期 10.1 年) 的长生存期患者和术后存活少于 5 年 (中位生存期 1.6 年) 的短生存期患者的肿瘤组织进行分析,发现在长生存期胰腺癌患者的肿瘤组织中,其菌群的 α 多样性更高,并确定了肿瘤内微生物组特征 (假单胞菌-链真菌-糖多孢菌-克劳氏芽孢杆菌) 与研究组和验证组中的患者的长期存活高度相关。通过小鼠粪便微生物群移植实验,研究者能够差异化调节肿瘤微生物组并影响肿瘤生长以及肿瘤的免疫浸润,从而进一步证实胰腺癌组织中的菌群成分可以影响宿主的免疫应答和预后。上述研究为胰腺癌患者的预后提供了新的参考依据,同时小鼠粪便微生物群移植实验的结果还提示可以通过操纵微生物组来改善胰腺癌患者的预后。此外,来自美国纽约大学的研究人员发现胰腺导管腺癌的肿瘤组织中还存在大量源自肠道组织的真菌,该实验数据显示,与正常

的胰腺组织相比,小鼠胰腺癌模型的肿瘤组织中肠道真菌增加了约 3000 倍,而且在胰腺癌肿瘤组织中的真菌群落中明显富集了马拉色菌属。当用药物清除真菌后可抑制胰腺癌小鼠模型的肿瘤生长、提高化疗效果,而定植马拉色菌属可加速肿瘤形成与发展。进一步的研究发现,在肠道真菌加速胰腺癌进展的过程中,甘露糖结合凝集素 (mannose-binding lectin, MBL) 与真菌细胞壁多糖结合引起的补体级联反应发挥着关键作用,而敲除 MBL、补体 C3 或补体 C3 的受体均可减缓小鼠胰腺癌的进展。这项研究将肠道真菌与胰腺癌的发生、发展联系起来,使我们对肠道菌群在胰腺癌的发生、发展中的作用机制有了进一步的认识,同时也让抗真菌途径成为胰腺癌治疗新的研究方向之一。

三、胰腺癌的临床研究进展

1. 早期诊断

胰腺癌进展较快,早期发现和诊断对胰腺癌患者的预后至关重要。尽管 PET/CT 目前已被广泛用于肿瘤的诊断,其常规的示踪剂 ^{18}F -FDG 对于发现早期的胰腺导管腺癌却效果甚微。高级别上皮内瘤变 (PanIN-3) 被认为是胰腺导管腺癌的原位癌形式,在 PanIN-3 中 DNA 损伤反应高度激活。近期来自英国牛津大学的 Knight 等应用胰腺癌转基因小鼠模型通过 SPECT 显像剂 In-anti- γH2AX -TAT 与 PanIN-3 中 DNA 损伤修复标志物 γH2AX 结合,以协助早期发现胰腺癌。研究表明,转基因小鼠模型中 γH2AX 在 PanIN-3 部位的表达量明显高于正常组织,而胰腺导管腺癌组织中则不存在此现象;并且随着小鼠年龄的增长,其对 In-anti- γH2AX -TAT 的摄取也显著增加,这与其组织中 PanIN-3 的增多一致;而 In-IgGTAT 或 ^{18}F -FDG 的摄取则不变。此项研究表明,抗- γH2AX -TAT 成像技术可以无创地检测浸润前 PanIN 组织中 DNA 损伤修复信号,从而有助于胰腺癌的早期诊断和分期。

2. 手术治疗

外科切除依然是目前胰腺癌最重要的治疗方式,可手术切除胰腺癌患者的预后明显好于不可切除的患者。随着腹腔镜技术的发展和推广,目前腹腔镜下胰体尾切除术的安全性和可行性已被证实,因此对于可行胰体尾切除的良性或低度恶性肿瘤患者,腹腔镜下胰体尾切除术已成为首选术式。然而其对于肿瘤学预后的影响尚无明确证据,因此对于

胰腺癌是否可接受腹腔镜下胰体尾切除术目前仍有争议。2018 年末,来自美国 MD Anderson 癌症中心的两项研究结果表明,腹腔镜下根治性子宫切除术与开放手术相比降低了早期宫颈癌患者的无病生存率和总生存率,更为腹腔镜下恶性肿瘤的手术治疗蒙上了一层阴影。目前,复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科正在开展一项多中心随机对照临床试验 (CSPAC-2) 来研究两种术式对于胰腺癌患者预后的影响。对于需行胰十二指肠切除术的胰腺癌患者的手术方式目前争议仍较大。既往有多项研究表明,腹腔镜下胰十二指肠切除术是安全可行的,并在缩短住院时间和控制术中出血量方面存在优势。Wang 等通过对 2010 年 1 月~2016 年 8 月来自多中心的 1029 例接受胰十二指肠切除术的患者进行分析也进一步证实了上述结论,并表明学习曲线、胰腺中心体量和术者经验与其并发症和死亡率密切相关。然而 2019 年来自荷兰的一项临床研究结果显示,接受腹腔镜下胰十二指肠切除术的患者术后并发症及相关死亡事件明显多于开放胰十二指肠切除术的患者,导致试验被安全监督委员会叫停。尽管上述研究中多同时包含胰腺良、恶性肿瘤及壶腹部肿瘤,但仍表明,就目前而言,对胰腺癌患者施行腹腔镜下胰十二指肠切除术的安全性和肿瘤学预后仍不确定,还需要前瞻性临床试验进一步证实。

神经紧张素受体 1 (neurotensin receptor 1, NTSR1) 在大多数胰腺癌组织中高表达。Renard 等通过合成一种能与 NTSR1 结合的示踪剂,结合 PET/CT 及荧光技术对胰腺肿瘤组织进行显影,并在临床前模型中运用这一技术成功地施行了荧光引导下的肿瘤精准切除。这一新技术对于胰腺癌,尤其是位于胰腺内部病灶的精准切除具有重要意义。

3. 化疗

化疗一直是胰腺癌治疗的主要手段之一,然而耐药是限制胰腺癌化疗有效性的重要因素。最近的一项研究提示,2-羟基黄烷酮 (2'-hydroxyflavone, 2HF) 除了其本身具有通过抑制细胞周期抗肿瘤作用外,还可以通过抑制 STAT3 信号通路增加胰腺癌细胞对 EGFR 抑制剂的敏感性,这一发现可能为改善胰腺癌化疗耐药提供新思路。老药新用不仅可以极大地扩大抗肿瘤药物谱,减少研发成本,而且由于已在人体内长期使用,其引起的不良反应也往往是能够预期和承

受的。近期来自意大利的研究者就发现苯唑类驱虫药可以通过细胞微管的改变和不规则纺锤丝的形成而显著抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭和转移;并且干扰其细胞周期进展,促进 G2/M 期阻滞,提示苯唑类驱虫药主要是通过干扰细胞有丝分裂和 DNA 损伤来杀死胰腺癌细胞的;同时当与吉西他滨联用时,二者可以发挥协同作用,显著抑制胰腺癌细胞的生长。

术前新辅助化疗被证实在这类肿瘤中与更好的预后相关,然而在胰体尾癌中新辅助化疗的研究资料较少。近期的一项国际多中心回顾性临床研究通过对 1236 例患者进行分析发现,新辅助化疗可在一定程度上减少胰体尾癌术后并发症 (10.6% vs 23.4%, $P<0.05$) 和 B/C 级胰瘘 (9.6% vs 21.3%, $P<0.05$) 的发生率,但是对总生存期 (27 个月 vs 31 个月, $P>0.05$) 并没有显著影响。同时越来越多的研究表明,对于接受新辅助治疗后的临界可切除胰腺癌患者,只要影像学检查提示无进展,不管 CA19-9 是否下降,均应接受手术探查以评估其可切除性。而对于局部进展期的胰腺癌患者,当 CA19-9 水平下降超过 50%,并且表现出临床学改善 (如体力状态、疼痛、腹胀以及体质量和营养状态等方面的改善) 也均应考虑接受手术探查以评估其可切除性。由此可见随着对新辅助化疗价值认识的进一步加深,未来将有越来越多的胰腺癌患者接受新辅助治疗并获得手术 R0 切除的机会。

4. 放疗

与手术治疗和化疗相比,放疗在胰腺癌的治疗中显得无足轻重,主要是由于胰腺癌对放疗极不敏感,而其耐辐射的具体分子机制尚不清楚。Nguyen 等通过构建耐辐射的胰腺癌细胞系并对其进行系统的蛋白组学和生物信息组学分析,发现多条生长因子/细胞因子介导的信号转导通路发生上调,导致其抗凋亡和 EMT 可塑性的增强,同时也表现出较强的 DNA 修复功能和抗氧化防御能力。通过对其中上调最明显的 CD73 分子进行功能分析,发现敲低 CD73 可以使耐辐射细胞对放射及放射诱导的细胞凋亡更敏感。进一步研究发现,CD73 的上调促进了促凋亡蛋白 BAD 的 Ser-136 位点磷酸化,而这是放射抗性细胞维持在间充质状态所必需的。上述研究表明,在放疗抵抗的胰腺癌细胞中 CD73 的表达改变导致生长因子/细胞因子信号转导

的过度激活,从而促进 EMT 可塑性和 DNA 修复的增强。CD73 通过在 Ser-136 位点磷酸化促凋亡蛋白 BAD 而使其失活,并使放疗后的胰腺癌细胞保持间充质状态,从而赋予其放疗抵抗力。

5. 免疫治疗

近年来,免疫治疗在多种肿瘤的治疗中发展迅速,取得了良好的效果。然而在胰腺癌的治疗中却获益甚微,主要是由于免疫抑制的肿瘤微环境的存在。Wang 等在最近的一项研究中发现,p21 激活激酶 1 (p21-activated kinases 1, PAK1) 在抗肿瘤免疫过程中发挥着重要作用。抑制 PAK1 可以通过增加肿瘤内活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的数量增强机体抗肿瘤免疫,同时通过下调内源性和胰腺星状细胞刺激性 PD-L1 的表达,增加胰腺癌细胞对细胞毒性 T 淋巴细胞的敏感性。因此 PAK1 抑制剂,尤其是和免疫检查点抑制剂联合使用可能会显著提高胰腺癌免疫治疗的效果。

6. 分子靶向治疗

随着基因检测技术的快速发展及广泛应用,越来越多的分子靶向药物被开发和用于临床,然而分子靶向治疗在胰腺癌中的应用却一直举步维艰。在胰腺癌患者中,有 4%~7% 携带 BRCA 体细胞突变,在 2019 年的美国临床肿瘤学年会上阿斯利康与默沙东制药公司联合宣布了一项聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase, PARP] 抑制剂奥拉帕利 (olaparib) 用于携带 BRCA 基因突变的转移性胰腺癌患者维持治疗的 III 期临床试验结果。研究者选取了以铂类药物为基础进行一线化疗且肿瘤无进展的转移性胰腺癌患者进行研究,共纳入 154 例患者,其中 92 例接受 olaparib 治疗,62 例接受安慰剂治疗。结果显示,接受 olaparib 治疗组的中位无进展生存期明显优于安慰剂组 (7.4 个月 vs 3.8 个月, $P < 0.01$)。尽管在总生存期方面,二者差异并无统计学意义 (18.9 个月 vs 18.1 个月, $P > 0.05$),并且携带这一基因突变的群体相对有限,但这一结果还是给苦苦探索胰腺癌靶向治疗的人们带来了巨大的鼓舞。在最新公布的美国国立综合

癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 临床指南 (2020.V1) 中,olaparib 也被推荐用于携带 BRCA 基因突变转移性胰腺癌患者的维持治疗,并且建议对于所有确诊为胰腺癌的患者均应进行基因检测。在最近的一项研究中,来自美国 MD Anderson 癌症中心的 Goldstein 等设计了一个包含 263 个基因的队列对 133 例转移性胰腺癌患者进行测序,结果发现,携带 DNA 损伤修复基因 (*ATM*、*BRCA1/2*、*CDKN2A*、*CHEK2*、*ERCC4* 和 *PALB2*) 突变的患者,其总生存期明显优于不携带基因突变的患者 (16.8 个月 vs 9.1 个月, $P < 0.05$);而与之相反,携带有其他有害基因突变的患者其总生存期则更短。研究同时也证实乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌家族史与患者 DNA 损伤修复基因突变相关,并且往往提示更好的生存率。由此我们也可以预期随着 PARP 抑制剂 olaparib 在胰腺癌治疗中的应用,携带 DNA 损伤修复基因突变的胰腺癌患者的生存期将会进一步得到改善。

Kras 突变是胰腺癌中最常见的一种突变类型,丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) - 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) - AKT 是其主要的信号转导通路,然而却一直未有相应的靶向抑制剂可用于临床,其中一个重要原因是快速出现的耐药现象。Ponz-Sarvisse 等通过胰腺癌基因工程小鼠和胰腺类器官模型对抑制 MEK 和 AKT 信号通路后体内发生的变化进行研究,发现胰腺癌组织中 ERBB2 和 ERNBB3 的磷酸化明显增加,而在正常胰腺组织中则无明显变化;进一步研究发现,使用全 ERBB 抑制剂联合 MEK 抑制剂可使小鼠肿瘤组织快速消退。上述结果虽然还需要临床试验的进一步证实,但强烈地提示全 ERBB 抑制剂联合 MEK 拮抗剂改善胰腺癌患者预后的可能。*SMAD4* 也是胰腺癌中常见的突变类型之一,近期 Liang 等研究发现,胰腺癌中 *SMAD4* 的突变状态可以影响 TGF- β 1 诱导的细胞自噬从而影响胰腺癌细胞的生物学特性。在 *SMAD4* 阳性

的胰腺癌细胞中,TGF- β 1 诱导的自噬可以通过减少 *SMAD4* 的核异位来促进其增殖并抑制迁移;而相反,在 *SMAD4* 阴性的胰腺癌细胞中 TGF- β 1 诱导的自噬可通过调节 MAPK/ERK 通路来抑制其增殖和促进迁移。并且胰腺癌组织中 TGF- β 1 的表达与 LC3B 呈正相关,而 LC3B 高表达与 *SMAD4* 阴性胰腺癌患者预后较差相关。上述研究可以帮助我们更好地理解胰腺癌的分子分型,并为其精准靶向治疗提供理论依据,特别是对 *SMAD4* 阴性的胰腺癌患者。

7. 光疗

来自英国的 García-López 等先前报道了由紫外光激发的合成分子纳米机器通过单向旋转在活细胞上产生纳米机械作用,在细胞膜上钻孔来杀死细胞。近期通过技术改进,他们研发了新的用波长较长的可见光激发的合成分子纳米机器,并且在基因工程胰腺癌小鼠模型中取得了良好效果;同时消除了继发性的紫外线照射引起的损伤。这种通过机械作用杀死癌细胞的治疗方式不会引起细胞出现抗性,有望在将来应用于临床实际中,为胰腺癌的治疗提供一种新的手段。

8. 社会经济状况

既往有研究认为,胰腺癌患者较低的社会经济状况会导致较为消极的治疗,并进一步导致更差的预后。而在最新的一项研究中,Powers 等通过对 1 552 例胰腺癌患者进行回顾性分析发现,社会经济状况与患者所接受的治疗措施及其预后并无关系,这提示在施行标准化临床路径的大体量胰腺中心接受治疗可以在一定程度上抵消患者因社会经济水平造成的治疗和预后差异。

四、结语

胰腺癌恶性程度高,病情进展快,预后极差;并且发病率和致死率均呈逐年上升趋势。尽管进展缓慢,但随着对胰腺癌分子生物学和临床病理学特征研究的不断深入,相信胰腺癌精准化、个体化治疗的时代会早日到来。

(复旦大学附属肿瘤医院 刘梦奇 吉顺荣 徐晓武 虞先濤)

急性髓系白血病靶向治疗研究进展

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种克隆性造血干细胞疾病,具有较高的发病率,发病时骨髓中

的异常原始细胞增殖,不仅抑制正常的造血系统,而且还广泛浸润各种脏器,导致患者出现不同临床表现。目前,AML

的总体长期生存率仍然不高, 高危难治患者及老年患者的预后并不理想。因此, 临床迫切需要探寻一种新的 AML 治疗方法; 而针对某些突变基因的新型靶向药物的产生, 为复发难治或高危 AML 患者, 以及发生某种基因突变的 AML 患者带来了希望。本文针对 AML 的治疗靶点与药物的研究进展作一综述。

一、FLT3 抑制剂

FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS related receptor tyrosine kinase 3, FLT3) 是 AML 中最常见的一种突变基因。Ⅲ类受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) FLT3 在骨髓细胞生成中起着关键作用, FLT3 突变发生在超过 30% 的 AML 患者中, 通常作为继发性事件, 并且导致受体的配体非依赖性激活, 促进 (前) 白血病细胞的增殖和存活。多数 FLT3 突变是与不良预后相关的内部串联重复 (internal tandem duplication, ITD), 非 ITD 的 FLT3 突变主要是酪氨酸激酶结构域 (tyrosine kinase domain, TKD) 中的点突变。目前, 已有针对靶向突变体 FLT3 的研究, 多种 I 型或 II 型酪氨酸激酶抑制剂具有可变的药代动力学特征, 可以选择性地针对 FLT3 突变, 具有体外抑制 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD 的效力。

1. 索拉非尼

索拉非尼是一种多激酶抑制剂, 可以有效抑制 FLT3-ITD 突变 AML, 并产生明显的单药活性。高强度和低强度化疗的联合研究证实, FLT3-ITD 突变 AML 患者的预后有所改善; 其中在索拉非尼联合伊达比星和大剂量阿糖胞苷的 I / II 期临床研究中, AML 患者 (中位年龄 53 岁) 的总体完全缓解率达 75%; FLT3-ITD 突变 AML 患者的完全缓解率为 93%, 1 年总生存率为 74%。SORAML 试验纳入了 276 例 AML 患者 (年龄 18~60 岁), 并将患者随机分为柔红霉素和阿糖胞苷 (7+3) 联合或不联合索拉非尼组, 结果显示, 两组患者的完全缓解率相似, 但联合索拉非尼组患者的 1 年无事件生存率高于不联合索拉非尼组 (64% vs 50%, $P<0.05$); 该结果发生在所有患者中, 尤其在 FLT3-ITD 突变患者中更为明显。另一项随机研究采用了与 SORAML 试验相同的方法对 201 例年龄较大的 AML 患者 (61~80 岁) 进行评估, 结果显示, 索拉非尼组患者的完全缓解率较低 (48% vs 60%, $P>0.05$), 早期死亡率较高 (17% vs 7%, $P>0.05$), 且索拉非尼并未提高老年 AML 患者的无事件生存率或总生存率。上述研究结果证实了索拉非尼联合强化疗在 AML 患者中的重要性, 尤其是 FLT3-ITD 突变患者; 然而, 该种联合治疗方案对于老年 AML 患者可能具有较大的毒性。一项针对索拉非尼联合 5-AZA 低强度方案治疗 AML 的研究显示, 37 例接受索拉非尼 (400 mg bid) 与 5-AZA (75 mg/m² i.v. d1~5) 治疗的 R/R FLT3 突变 AML 患者 (中位年龄 64 岁) 的客观缓解率为 46%, 其中完全缓解率为 16%, 完全缓解伴血细胞不完全恢复率为 27%; 部分缓解率为 3%, 4~8 周死亡率为 3%。正在进行的联合应用索拉非尼的研究可望明确该 FLT3 抑制剂的效果和毒性, 并确定其在 AML 治疗中的地位。

2. 米哚妥林

米哚妥林是另一种针对 FLT3、KIT、血管内皮细胞生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体 (platelet derived growth factor receptor, PDGFR) 和蛋白激酶 C 的口服多激酶抑制剂。早期的单药研究显示, 米哚妥林的活性有限, 但却具有应用

前景; 因而, 其与标准强化疗相结合的治疗方案被进一步深入研究。一项针对初发的年轻 AML 患者 (年龄 ≤60 岁) 的 I b 期临床研究显示, 联合 “DA7+3” 及高剂量阿糖胞苷缓解后应用米哚妥林 50 mg, 每日 2 次, FLT3 突变 AML 患者的完全缓解率可达 92%, 而 FLT3 野生型 AML 患者的完全缓解率为 74%。该研究结果促进了米哚妥林 (50 mg, 每日两次) 与 “DA7+3” 方案联合治疗 FLT3 突变 (ITD 或 TKD) 的年轻且未接受过治疗的 AML 患者的国际、随机、安慰剂对照的 3 期 RAASY 试验的发展; RAASY 试验共纳入 717 例患者, 并以 1:1 的比例随机将患者分为米哚妥林组和安慰剂组, 结果显示, 米哚妥林组患者的中位总生存时间 (74.7 个月 vs 26 个月, $P<0.01$) 和无事件生存时间 (8 个月 vs 3 个月, $P<0.01$) 均长于安慰剂组; 而两组患者的完全缓解率和不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。另一项关于米哚妥林与阿扎胞苷联合治疗 R/R AML 和骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 的 I / II 期临床研究显示, 患者的客观缓解率为 26%, 而之前未接触过 FLT3 抑制剂的 FLT3-ITD AML 患者的客观缓解率为 33%。目前, 有 2 项 II 期临床试验正在研究米哚妥林联合阿扎胞苷及地西他滨治疗 FLT3-ITD AML 患者的疗效, 在 FLT3 突变的年轻 AML 患者的一线治疗中加入米哚妥林, 已经显示出较好的生存获益。

3. 奎扎替尼

奎扎替尼是一种更具选择性的、有效的 FLT3-wild type (WT) 和 FLT3-ITD 抑制剂, 对 FLT3-TKD 没有活性。在涉及 333 例 R/R AML 患者的大型 II 期临床试验中, 奎扎替尼被用作单一药剂。在 FLT3-ITD 阳性患者 ($n=248$) 中, 奎扎替尼治疗后患者的临床完全缓解率为 50%; 但完全缓解患者较少 (3%), 因为多数患者仍然显示血细胞减少, 其原因可能为奎扎替尼对 c-KIT 的抑制作用较为明显。虽然奎扎替尼的中位反应持续时间不到 3 个月, 但 3% 的年轻 AML 患者可以接受异基因造血干细胞移植。其中, 很大比例的 FLT3-WT 患者也有反应, 该人群的临床完全缓解率 >30%; 显著的非血液学 3 级及以上的治疗相关不良事件 (treatment-related adverse events, TRAE) 限于 QT 间期延长 (10%) 和可逆的胃肠道症状。随机 III 期量子 R 研究纳入了 367 例 R/R FLT3-ITD 阳性 AML 患者, 并将患者随机分配至奎扎替尼组和挽救性化疗组 (大多数, 但不仅仅是强化治疗方案), 初步研究结果显示, 奎扎替尼组患者的中位总生存期较挽救性化疗组有所改善 (中位总生存期: 6.3 个月 vs 4.8 个月), 但效果有限。AML 从奎扎替尼中的有限生存获益可能是由于细胞内源性和基质介导的对 FLT3 抑制的抵抗的选择或适应; 这在 FLT3-ITD 患者中得到了最好的研究, 在这些患者中, 显著的原因是激活了其他 RTK 如 AXL, 或者获得了 FLT3 的网守结构域 (F691) 或激活环 (D835) 的点突变, 后者在奎扎替尼暴露后特别常见。

二、IDH 抑制剂

异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 1 (细胞质) 和 IDH2 (线粒体) 催化异柠檬酸转化为 α -酮戊二酸。在成人 AML 患者中, IDH1 的突变率为 5%~10%, IDH2 的突变率为 10%~15%。突变的 IDH 蛋白可以催化 α -酮戊二酸还原成 2-羟基戊二酸 (2-hydroxyglutaric acid, 2-HG), 这导致 α -酮戊二酸依赖性酶的竞争性抑制, 包括 TET2, 靶基因的高甲基化和受损的造血分化。IDH 抑制剂主要有伊沃替尼和恩西地平等。

1. 伊沃替尼

伊沃替尼 (AG 120) 是一种针对 *IDH1* 突变的肿瘤患者的靶向口服药物。它是一种有效的抑制剂, 通过突变型 *IDH1* 酶产生 2-羟基戊二酸, 主要是通过恶性细胞分化和成熟而具有临床活性。在目前针对复发/难治的 AML 的研究中, 伊沃替尼展现了较好的完全缓解的发生率和持续时间、完全缓解伴部分血液学恢复、总体反应率和总体生存率。其他临床益处包括输血独立性的发展, 并且具有反应的患者有着更低的感染和发热性中性粒细胞减少的发生率, 这些指标反映了造血功能的恢复。每日连续口服伊沃替尼与剂量限制性毒性作用无关, 大多数观察到的不良事件发生在患有晚期疾病的免疫抑制的患者群体中。*IDH* 相关的分化综合征是伊沃替尼特异性的不良反应, 包括 QT 间期的延长和白细胞增多; 该分化综合征可以通过剂量阻断和糖皮质激素治疗, 口服羟羰或两者同时应用来控制 [15, 19]; 其中部分 *IDH* 相关的分化综合征患者具有临床反应。在高风险的分子学上定义的复发或难治性 AML 患者中, 伊沃替尼单药治疗与 3 级或更高级别的治疗相关不良事件的发生率有关, 可以诱导深入而持续的缓解, 并且与晚期复发或难治性 AML 患者既往的研究结果相比, 有着更好的效果。

2. 恩西地平

恩西地平是一种口服、选择性、有效的突变型 *IDH2* 酶抑制剂。一项关于恩西地平单药治疗 *IDH2* 基因突变和晚期骨髓恶性淋巴瘤患者的临床试验中, 共有 239 例患者参与, 主要是 R/R AML 患者, 结果表明患者对恩西地平的耐受性良好, 白细胞增多、高胆红素血症和分化综合征是最重要的治疗相关不良事件, 严重的血液学毒性较少见; R/R AML 患者的总反应率为 40%, 临床完全缓解率为 26%, 完全缓解率为 19%, 完全缓解的中位持续时间为 8.8 个月, 第一次反应的中位时间为 1.9 个月, 实现完全缓解需要超过 3 个月; 中位随访时间为 7.7 个月, 中位总生存时间为 9.3 个月; 尽管完全缓解患者的生存期更长 (中位 OS 为 19.7 个月), 但是低于完全缓解的反应实现率仍显示出明显的生存获益。恩西地平主要是一种分化疗法, 目前已经提出了多种抵抗机制, 包括 *IDH1* 突变亚克隆的选择和 *IDH2* 的点突变。

三、Bcl-2 抑制剂

B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 是一类线粒体凋亡途径依赖的抗凋亡蛋白, 其可以通过阻断促凋亡蛋白表达, 使 AML 细胞逃避细胞凋亡; 因此, Bcl-2 抑制剂可以抑制 AML 型细胞的增殖。

维特克拉是一种口服的小分子 Bcl-2 抑制剂。一项 I 期临床研究使用维特克拉联合小剂量阿糖胞苷对 71 例初发的老年 AML 患者进行治疗, 结果显示, 患者的临床完全缓解率为 62%, 临床完全缓解的中位持续时间为 14.9 个月; 整个队列的中位总生存时间为 11.4 个月。当维特克拉与去甲基化药物联合使用时, AML 患者的临床完全缓解率为 61%, 初发的老年 AML 患者对该方案具有良好的耐受性, 主要的治疗相关不良事件为中性粒细胞减少和恶心。上述研究结果表明, 联合维特克拉治疗初发的老年 AML 患者可以获得能耐受的不良反应和有希望的临床效果。目前, 评估维特克拉联合去甲基化药物 (hypomethylating agents, HMA)、低剂量阿糖胞苷 (low-dose cytarabine, LDAC)、高强度化疗的 II / III 期临床试验正在进行。

四、CD33 单抗

CD33 是 AML 治疗的重要靶点之一, 其在 90% 以上的骨髓原始细胞上均有表达。GO 将一种人源化的抗 CD33 抗体吉妥珠单抗与细胞毒药物卡奇霉素结合在一起, 2000 年获得美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗 AML, 但后来因其血液学和肝脏毒性在 2010 年退出市场。根据新的数据显示了 GO 的耐受性和有效性, FDA 于 2017 年 9 月 1 日重新批准其分次剂量治疗新诊断的 R/R CD33 阳性 AML。Alfa-0701 试验是一项针对 50~70 岁的初发 AML 患者的研究, 研究表明, GO 以 3 mg/m² 的剂量在第 1、4、7 天与柔红霉素 60 mg/m² 在第 1~3 天和阿糖胞苷 200 mg/m² 在第 1~7 天联合使用, 可以使患者的中位无事件生存时间由 12 个月延长至 20 个月, 总生存时间由 19 个月延长至 34 个月。有鉴于此, FDA 重新批准同意 GO 用于 CD33 阳性 AML。GO 的主要不良反应是静脉闭塞症, 在给药后 90 天内避免造血干细胞移植, 可以降低发生这一严重并发症的风险。一项对包括 3325 例 AML 患者在内的 5 个随机研究的 Meta 分析显示, GO 的益处仅限于具有良好和中等风险核型的患者。

五、小结与展望

AML 是一种复杂的异质性疾病, 具有多种突变的基因。随着对 AML 相关分子机制了解的深入, 推动开发出了多种新型靶向药物。其中一些具有显著的单药活性, 合理地应用靶向药物将极大地提高 AML 患者的生存率。未来 AML 领域将进入临床发展的黄金阶段, 给更多的患者带来益处。

(蚌埠医学院第一附属医院 程弘绩 杨艳丽)

甲状腺肿瘤代谢组学的研究进展

甲状腺结节术前诊断的金标准是超声引导下细针抽吸细胞学检查, 对于滤泡样病变 (甲状腺滤泡状腺瘤、甲状腺滤泡癌、滤泡型甲状腺乳头状癌), 细针抽吸细胞学检查难以鉴别其良恶性, 导致 10%~30% 的结果不明确, 在不确定的结节中仅 14%~20% 的结节为恶性。研究指出, Bethesda IV ~ VI 类甲状腺结节需要

手术治疗, V 类甲状腺结节的恶性率为 60%~75%, 而 IV 类甲状腺结节的恶性率仅为 15%~30%。因此, 大多数甲状腺结节患者可能接受了不必要的手术。为鉴别不确定的甲状腺细针抽吸细胞学检查结节的良恶性, 目前已有 B-Raf 原癌基因 (B-Raf proto-oncogene, BRAF)、RAS、RET/PTC、PAX8/PPAR γ 、半乳糖凝集

素-3 (galectin-3)、HBME-1、微小 RNA (microRNA, miRNA) 等标志物用于辅助诊断, 然而这些标志物的特异度和灵敏度仍有待提高。

甲状腺癌的组织病理学类型主要分为 4 类: 乳头状癌、滤泡癌、髓样癌、未分化癌。其中, 乳头状癌约占甲状腺癌的 80%。甲状腺癌在神经内分泌恶

性肿瘤中占 90%，在所有恶性肿瘤中占 1%。中国不同地区甲状腺癌的流行病学调查显示，甲状腺癌的发病率呈逐年上升趋势。2003~2007 年中国甲状腺癌的发病率和病死率每年分别以 14.51% 和 1.42% 的速度上升。2013 年中国甲状腺癌的发病率较 2010 年增长 137%，病死率增长 23%。中国沿海地区较内陆地区的甲状腺癌发病率高，城市甲状腺癌发病率高于农村，中年人群甲状腺癌发病率高于其他年龄段人群，女性发病率高于男性。

一、代谢组学研究

代谢组学最早于 1999 年由英国 Nicholson 研究组提出。代谢组学研究的是生理、病理或环境等因素对生物体内所有内源性小分子物质的影响，这些内源性小分子物质（代谢物）包括碳水化合物、脂肪酸、氨基酸、核苷酸、有机酸、色素、维生素等，处于基因表达、蛋白质活动的下游，反映了生物体对刺激的瞬时状态。代谢组学与基因组学、转录组学、蛋白质组学组成了完整的生物信息系统。近 20 年代谢组学技术不断发展，其应用领域也不断扩展，在肿瘤性疾病的发生发展机制探索、新诊断标志物发现、新治疗靶点提出、预后判断等方面发挥着重要作用，展现了巨大的应用前景。目前代谢组学在脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、消化道肿瘤、胰腺癌、神经内分泌肿瘤等研究中应用广泛。

二、代谢组学在甲状腺肿瘤中的研究

1. 甲状腺肿瘤组织的代谢组学

甲状腺肿瘤组织与正常甲状腺组织的代谢谱具有明显差异。Tian 等收集了甲状腺肿瘤组织及癌旁正常甲状腺组织，利用核磁共振氢谱技术分析甲状腺组织提取物的代谢谱，并应用高分辨率魔角旋转核磁共振分析了两种组织的代谢谱，发现甲状腺肿瘤组织中胆碱、磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱、磷酸乙醇胺、乳酸、谷胱甘肽、牛磺酸、肌醇、肌苷、延胡索酸和氨基酸的含量更高，而脂类含量更低。Lu 等利用高分辨率魔角旋转核磁共振分析组织的代谢谱，结果发现，与正常甲状腺组织相比，甲状腺微小乳头状癌患者的甲状腺组织中苯丙氨酸、酪氨酸、丝氨酸、胱氨酸、赖氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、牛磺酸、亮氨酸、丙氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和乳酸的含量升高，而饱和及不饱和脂肪酸的含量下降。Torregrossa 等利用高分辨率魔角

旋转核磁共振波谱技术分析了甲状腺滤泡性腺瘤、甲状腺肿、甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌、未分化甲状腺癌组织和癌旁组织的代谢谱，发现肿瘤组织中脂肪酸含量较癌旁组织更低，而酪氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、赖氨酸、牛磺酸、谷氨酰胺、谷氨酸、丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸和乳酸的含量则更高。Miccoli 等利用高分辨率魔角旋转核磁共振分析了正常甲状腺组织、结节性甲状腺肿、甲状腺乳头状癌、滤泡状腺瘤、甲状腺滤泡癌或滤泡型乳头状癌的组织代谢谱，结果发现，甲状腺肿瘤组织中苯丙氨酸、酪氨酸、丝氨酸、赖氨酸、牛磺酸、谷氨酰胺、谷氨酸、丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸的含量升高，脂类含量降低。Li 等利用核磁共振波谱技术分析了正常甲状腺组织和甲状腺乳头状癌组织的代谢谱，发现甲状腺乳头状癌的代谢改变主要涉及脂类代谢增强、糖酵解增强、支链氨基酸代谢增强、其他氨基酸代谢增强、胆碱代谢增强和三羧酸循环减弱。Chen 等利用气相色谱-质谱法分析了甲状腺乳头状癌组织和正常甲状腺组织的代谢谱，发现甲状腺乳头状癌组织较正常甲状腺组织的碳水化合物（葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、2-酮基-D-葡萄糖酸）下降，且核苷酸代谢显著改变。Shang 等先后利用气相色谱-飞行时间质谱、超高性能液相色谱-三级四级质谱分析及验证了甲状腺乳头状癌组织和正常甲状腺组织的代谢谱，发现半乳糖苷、蜜二糖和褪黑激素在甲状腺乳头状癌组织中显著改变，半乳糖代谢途径包含最多显著改变的代谢物。

甲状腺良恶性肿瘤组织的代谢谱差异明显。Torregrossa 等研究发现，恶性肿瘤（甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌、未分化甲状腺癌）较良性肿瘤（甲状腺滤泡性腺瘤、甲状腺肿）组织的乳酸和牛磺酸含量升高，胆碱、磷酸胆碱、肌肌醇和鲨肌醇含量降低。Miccoli 等研究发现，与甲状腺滤泡状腺瘤和结节性甲状腺肿相比，甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状癌中的乳酸和牛磺酸含量升高，脂类、胆碱、磷酸胆碱、肌肌醇和鲨肌醇含量降低。Tian 等研究发现，与良性甲状腺病变组织相比，恶性甲状腺病变组织中磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱、磷酸乙醇胺、乳酸和氨基酸的含量更高，而柠檬酸、鲨肌醇、肌肌醇、肌苷

和尿苷含量较低。Deja 等利用核磁共振波谱技术分析正常甲状腺组织、非瘤结节、滤泡性腺瘤、甲状腺恶性肿瘤组织的代谢谱，该研究认为，次黄嘌呤、琥珀酸和丙酮可作为甲状腺病变的分子标志物，鲨肌醇和肌肌醇可作为甲状腺癌的特异性分子标志物。甲状腺滤泡腺瘤的代谢谱同时表现出良性甲状腺病变和部分恶性甲状腺癌的代谢谱特征。

不同类型甲状腺肿瘤的代谢谱也具有差异。Wojakowska 等应用气相色谱-质谱分析不同类型甲状腺癌（甲状腺滤泡状癌、经典变异乳头状癌、滤泡型乳头状癌）、甲状腺滤泡状腺瘤和正常甲状腺组织的代谢谱，该研究中，甲状腺经典变异乳头状癌和滤泡型乳头状癌、甲状腺滤泡型乳头状癌和滤泡状癌、甲状腺滤泡型乳头状癌和滤泡状腺瘤可以被明显区分，而甲状腺滤泡状癌和滤泡状腺瘤的代谢谱差异不显著。

甲状腺肿瘤原发灶大小影响其代谢谱。郑雯洁等联合运用气相色谱-飞行时间质谱和超高效液相色谱-飞行时间质谱技术检测女性患者甲状腺乳头状癌组织和癌旁组织的代谢谱，并根据原发灶大小将样本分为 T₁ 组（原发灶最大径 ≤2.0 cm）和 T₂ 组（原发灶最大径 >2.0 cm），发现 T₂ 组肿瘤组织中氨基酸、嘌呤与嘧啶、色氨酸以及一碳单位代谢较 T₁ 组增强，亮氨酸、尿嘧啶、半胱氨酸和腐胺含量与原发灶大小密切相关。

2. 甲状腺肿瘤细针穿刺样本的代谢组学

细针穿刺样本的代谢组学可以用于区分甲状腺病变组织和正常甲状腺组织以及甲状腺良恶性病变。Jordan 等利用高分辨率魔角旋转核磁共振分析了甲状腺乳头状癌、滤泡腺瘤、正常甲状腺组织的细针穿刺样本和组织样本的代谢谱，结果显示细针穿刺样本能够区分甲状腺乳头状癌和甲状腺良性病变、甲状腺肿瘤性病变和正常甲状腺组织。Ryoo 等通过核磁共振波谱技术分析了甲状腺乳头状癌和良性甲状腺结节细针穿刺样本的代谢谱，发现柠檬酸最能区分甲状腺良恶性结节。

3. 甲状腺肿瘤患者的血清/血浆代谢组学

Lu 等利用核磁共振波谱技术分析甲状腺微小乳头状癌患者和健康人群的血清代谢谱，结果发现，甲状腺微小乳头状癌患者较健康人群的血清葡萄糖

糖、甘露糖、丙酮酸和 3- 羟基丁酸含量更高, 氨基酸如缬氨酸、酪氨酸、脯氨酸、赖氨酸和亮氨酸含量更低。Zhao 等利用核磁共振波谱技术分析了甲状腺乳头状癌、良性甲状腺肿瘤、正常甲状腺人群的血清代谢差异, 该研究发现甲状腺乳头状癌人群血清中乳酸含量较高, 而脂类含量较低。赵文新等利用核磁共振波谱技术分析了甲状腺乳头状癌患者和健康人群的血清代谢谱, 发现甲状腺乳头状癌患者血清中乳酸、亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸、谷氨酸、赖氨酸、甘氨酸含量较健康人群升高, 而脂类、胆碱、酪氨酸含量则较健康人群降低。阿布都沙拉木·阿布力等利用核磁共振波谱技术分析了甲状腺乳头状癌患者和健康人群的血清代谢谱, 发现甲状腺乳头状癌患者血浆中极低密度脂蛋白、异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、低密度脂蛋白、乳酸、丙氨酸、糖蛋白、谷氨酰胺、肉碱、 α - 酮戊二酸、肌酸、甘氨酸、不饱和脂肪酸、酪氨酸、甲基组氨酸、苯丙氨酸的含量较健康人群降低, 而丙酮酸、柠檬酸、肌酸酐、胆碱、鲨肌醇、 β - 葡萄糖、肌醇、 α - 葡萄糖和甲酸的含量则较健康人群升高。Yao 等应用液相色谱- 质谱分析了甲状腺乳头状癌、良性结节性甲状腺肿、健康人群的血清代谢谱, 发现甲状腺乳头状癌和良性甲状腺结节患者的血清 3- 羟基丁酸含量均较健康人群升高, 甲状腺良恶性病变中脂类代谢差异最大。Farrokhi 等应用核磁共振氢谱技术分析了甲状腺乳头状癌、良性结节性甲状腺肿和健康人群的血清代谢谱, 该研究发现甲状腺病变患者的血清代谢谱与健康人群的血清代谢谱具有差异, 甲状腺良

恶性病变患者的血清代谢谱也具有差异, 天冬氨酸代谢、尿素循环、蛋氨酸和甜菜碱代谢是乳头状甲状腺癌发病机制中最重要的途径。Huang 等应用液相色谱四极飞行时间质谱分析了多中心的健康人群、甲状腺良性结节患者、甲状腺乳头状癌患者的血浆及血清代谢谱, 发现健康人群的血浆和血清代谢谱与甲状腺良性结节患者和甲状腺乳头状癌患者的血浆和血清代谢谱均有差异, 而甲状腺良性结节患者和甲状腺乳头状癌患者的血清及血浆代谢谱无明显差异。

4. 甲状腺肿瘤患者的尿液代谢组学 Wojtowicz 等利用核磁共振氢谱技术分析了正常甲状腺、非瘤甲状腺结节、滤泡状腺瘤、甲状腺乳头状癌患者的血清和尿液代谢谱, 发现血清中的非瘤甲状腺结节样本与正常甲状腺组织样本分离最好, 尿液中的滤泡状腺瘤样本与正常甲状腺组织样本分离最好, 将血浆与尿液代谢组学结合具有更高的预测能力。

三、转移甲状腺肿瘤的代谢组学

1. 转移甲状腺肿瘤的组织代谢组学 Seo 等利用核磁共振波谱技术分析了有淋巴结转移和无淋巴结转移以及有周围淋巴结转移和无周围淋巴结转移的甲状腺肿瘤组织的代谢谱, 该研究未能利用核磁共振波谱技术区分甲状腺乳头状癌有无淋巴结转移或有无周围淋巴结转移。郑雯洁等联合运用气相色谱- 飞行时间质谱和超高效液相色谱- 飞行时间质谱技术检测女性甲状腺乳头状癌患者的癌组织代谢谱, 发现有淋巴结转移肿瘤组织中糖酵解、氨基酸代谢、嘌呤与嘧啶、色氨酸、一碳单位代谢较无淋巴结转移组增强, 说明可以通过代谢组学分析是否有淋巴结转移。

2. 转移甲状腺肿瘤的血清代谢组学

Shen 等运用气相色谱- 飞行时间质谱对比分析了甲状腺乳头状癌中有转移和无转移患者的血清代谢谱, 该研究发现天冬酰胺、 γ - 氨基丁酸、4- 脱氧吡哆醇、草酸在甲状腺乳头状癌有转移患者血清中的含量较无转移患者高, 而焦谷氨酸的含量较低, 通过血清代谢谱可以区分甲状腺癌转移与非转移患者。

四、小结与展望

代谢组学研究揭示了病变甲状腺组织和正常甲状腺组织、甲状腺良恶性肿瘤以及有转移和无转移甲状腺肿瘤代谢谱的改变。差异代谢物相关通路分析提供了探索甲状腺肿瘤发生发展机制的新思路, 差异代谢物也是辅助诊断甲状腺疾病的潜在分子标志物和新治疗靶点。目前甲状腺癌的代谢组学研究大多针对甲状腺乳头状癌, 对于甲状腺癌各类型之间的代谢组学研究尤显不足。利用血液、尿液、甲状腺细针穿刺样本等进行代谢组学研究, 寻找诊断肿瘤发生及鉴别肿瘤良恶性的无创分子标志物具有重要的临床意义。甲状腺肿瘤转移是患者预后的重要因素, 关于甲状腺肿瘤转移的代谢组学研究较少, 还需更多相关研究。目前多项研究利用差异代谢物建立的疾病诊断模型可以区分特定人群疾病的有无或疾病的良恶性, 也有研究提出甲状腺肿瘤的治疗新靶点, 而对此尚缺乏基础实验论证及活体实验支持。甲状腺肿瘤代谢组学研究结果受样本数量、检测技术等影响, 各研究结果之间常有矛盾之处, 仍需更大样本量、不同人群的研究。

(南京医科大学附属老年医院 高伟 唐伟)

高级编委

郭小毛	蒋国梁	沈镇宙	叶定伟	鲍康德	蔡三军	曹军宁	常才	常建华	陈静	陈震	陈芳源
陈海泉	陈佳艺	成文武	程玺	丁健	丁强	杜祥	樊嘉	樊旻	傅华	傅深	傅凤鸣
耿美玉	顾雅佳	桂永浩	郭晔	郭林	郭伟剑	韩宝惠	洪小南	胡超苏	胡伟国	胡夕春	华健
嵇庆海	金伟	孔宪明	李进	李端树	李文芳	李文涛	李子庭	刘炳亚	刘鲁明	柳光宇	龙江
卢伟	陆舜	陆冰	陆葳琦	吕力琅	毛颖	孟志强	糜坚青	缪长虹	倪洪珍	倪明	倪泉兴
欧周罗	虎连智	彭卫军	秦孟家	秦贤举	任正刚	邵志敏	沈坤炜	师英强	施榕	苏鹏	孙斌
孙孟红	谭鸣	王坚	王华英	王杰军	王理伟	王胜资	王维林	王雅杰	王亚农	王奕	王宇
王卓颖	吴昊	吴毅	吴孟超	吴小华	相加庆	徐丛剑	徐振晔	许玲	许青	杨甲梅	杨文涛
杨秀疆	杨业发	姚阳	叶胜龙	叶正宝	尹路	于尔辛	俞嘉麟	俞卓伟	虞先濬	虞喜豪	臧荣余
翟青	张杰	张俊	张陈平	张凤春	张亚伟	张志愿	章真	章英剑	赵广法	郑莹	郑磊贞
郑频频	周彩存	周文龙	周晓燕	周正荣	朱骥	朱雄增	朱正纲				

抗癌动态 (内部赠阅季刊) 出版: 复旦大学附属肿瘤医院 主办: 上海市抗癌协会

名誉主编: 蒋国梁 沈镇宙 主编: 郭小毛 叶定伟 执行主编: 龙江 倪明 校勘: 欧周罗 陆瑶 编务: 富良芳 汤佳贞
创刊: 1996 年 4 月 地址: 上海市东安路 270 号 电话/传真: 021-64042258 邮编: 200032 E-mail: anticancer@shac.org.cn