

中国医学科学院 曹雪涛院士 肿瘤免疫“山多峰少”



曹雪涛院士在 CSCO 全体大会上报告时列举了近期在国外权威期刊上发表的研究，阐述了肿瘤免疫学的热点问题：（1）肿瘤微环境、慢性炎症与肿瘤免疫逃逸机制；（2）抑制性免疫微环境对于肿瘤治疗的影响；（3）新型免疫佐剂及其调动天然免疫应答与肿瘤免疫治疗；（4）逆转免疫抑制与阻断免疫逃避在肿瘤免疫治疗中的应用。

曹院士指出，目前我国肿瘤免疫学和免疫治疗领域面临许多不足，大多数只是在某些研究上有亮点，整体水平不高，“山多峰少”，体现在 4 个方面：（1）原创性的肿瘤免疫治疗研究技术体系太少；（2）肿瘤免疫治疗的临床应用不规范；（3）针对肿瘤免疫治疗开展的多中心、大规模临床研究太少，导致不能产生权威性的临床数据；（4）具备国际影响力度肿瘤免疫治疗研究项目与产品极少。

曹院士就精准医学应用于癌症等疾病防控与健康管理表示，我们应该用可靠的数据进行精准诊断，用循证医疗与循证防控实施精准防治，用最小的花费提高疾病防控的效率来实现精准管理。

曹院士就我国开展肿瘤免疫治疗相关研究和实践工作提出建议：

- 1 应以长远的眼光，加强肿瘤免疫治疗理论与技术体系的构建
- 2 以创新的思维，加强肿瘤免疫治疗新方法和新产品的研制
- 3 以实用的举措，加强肿瘤免疫治疗大规模、规范性、标准化的临床研究和时间的开展

北京大学肿瘤医院 郭军教授 免疫治疗成为“授人以渔”



黑色素瘤在我国是一种罕见的恶性肿瘤，是近年来发病率增长最快的恶性肿瘤之一。我国每年新发病例约 2 万例。伴随着诊断技术和方法的不断提高，我国黑色素瘤的发病也呈逐年升高的趋势。

CSCO 年会上，郭教授指出，近年来，免疫肿瘤已成为肿瘤治疗研究领域的大热点。何为免疫肿瘤治疗？即利用患者自身免疫系统杀伤或抑制肿瘤细胞。异物入侵机体时会形成抗原，激发机体的免疫系统，但肿瘤会释放一些信号分子来“刹住”机体免疫系统发挥作用，而肿瘤免疫治疗就

是对抗肿瘤这种“刹车”系统，从而让机体免疫系统重新正常工作，最终控制和杀伤肿瘤细胞。如将传统肿瘤治疗形容为“授人以鱼”，则免疫肿瘤治疗可称为“授人以渔”。此外，从理论上来说，它可作用于多种肿瘤治疗。

近几年来，免疫肿瘤治疗的热度不断攀升。“举个例子来说明免疫肿瘤在癌症治疗上的显著进步，那就非黑色素瘤莫属了。”郭教授表示，“特别是抗 PD-1 抗体在黑色素瘤治疗中获肯。”

郭教授介绍，Ipilimumab 是近 30 年来首个被证明能延长晚期黑色素瘤生存的药物，目前该药已获全球 40 多个国家批准。免疫肿瘤治疗另一类药物抗 PD-1 药物 Nivolumab 的 III 期临床研究显示，Nivolumab 组 1 年生存率高达 73%，显著改善晚期黑色素瘤的治疗疗效。另外，应用免疫组合疗法，即两种药物联用治疗黑色素瘤的一线治疗研究显示，患者客观缓解率达 61%，死亡风险降低 60%。该方案将为晚期黑色素瘤提供了极其重要的一线治疗选择。

规范肿瘤生物标志物应用 助推甲状腺癌个体化诊疗

日前，在厦门召开的肿瘤个体化诊治高峰论坛上，复旦大学附属肿瘤医院王卓颖教授、上海交通大学附属第六人民医院陆汉魁教授等国内肿瘤临床和检验领域专家，通过指南解读和实验室诊断案例分享，深入探讨以甲状腺球蛋白（Tg）和降钙素为主的生物标志物在甲状腺癌诊疗中的医学价值。

高灵敏度 Tg 检测改善分化型甲状腺癌患者管理

分化型甲状腺癌（DTC）占有甲状腺癌 90% 以上。美国甲状腺协会（ATA）《甲状腺结节和分化型甲状腺癌的诊疗指南》提出处理 DTC “三部曲”：外科手术 + 术后选择性 ¹³¹I 治疗 + 促甲状腺激素（TSH）抑制治疗，成为公认的 DTC 治疗方案。目前 DTC 患者治疗效果良好，平均生存期较长，但未接受过规范手术的患者 5~10 年内淋巴结转移复发概率很高，需密切随访。除影像学手段外，临床需依靠肿瘤标志物动态监测治疗过程，实现早期干预和治疗。

王卓颖教授指出：“血清 Tg 检测是分化型甲状腺癌关键的血清学指标。对接受

过全甲状腺切除及同位素治疗的患者，这时正常甲状腺组织已去除。患者血液中 Tg 的唯一来源是 DTC 癌细胞的增生释放。这时血清 Tg 检测是评价 DTC 复发和选择后续治疗的重要参考。”关于 DTC 患者随访，若患者全甲切除加 ¹³¹I 治疗后，基础 Tg 水平升高，还需进行超声和其他影像学等辅助检查。

随着早期发现患者越来越多，基于对整体效果和部分功能保留的考虑，保留部分甲状腺，实施患侧的腺叶（加峡部）切除的患者可能会逐渐增多。2015 年，ATA 指南指出，对未进行全甲切除和清甲治疗的患者，也需通过监测动态 Tg 水平评估

是否复发和转移。陆汉魁教授指出：“需特别注意，10%~25% 的人群血液内存在不同程度的抗甲状腺球蛋白抗体（TgAb），会对 Tg 检测准确性产生干扰，因此对患者检查血清 Tg 时应同时检测 TgAb。Tg 检测结果解读必须结合临床表现、动态变化、TgAb 变化等情况。”

为尽早发现 DTC 复发、精确判断病情及疗效，临床研究长期以来一直致力于提高 Tg 检测灵敏度。罗氏诊断新一代 Elecsys® Tg II 其灵敏度较 Elecsys® Tg 更进一步，提高到 0.04 ng/ml。Tg II 与 Tg 检测结果一致性高，可有效保证监测连续性，帮助改善 DTC 患者管理。

指南推荐降钙素检测 用于甲状腺髓样癌诊断与随访

甲状腺髓样癌（MTC）发病及进展与 RET 原癌基因突变密切相关。大部分 MTC 患者确诊时已为 III 期和 IV 期，国内医疗机构尚未普遍开展 MTC 降钙素检测，通过其他辅助检查很难区分 MTC 和其他甲状腺肿瘤，造成很多患者漏诊、误诊。

降钙素现在主要用于 MTC 诊断与随访。2015 年，ATA《修订版甲状腺髓样癌处理指南》将 MTC 患者重新分级为中危组、高危组和极高危组，建议门诊进行 RET 基因检测筛查甲状腺结节，从而对患者进行危险评估和选择治疗方法，如确诊为 MTC 则建议进行全甲切除，监测降钙素以使其保持在较低水平。对极高危型的家族性 MTC，除了 RET 基因检测，降钙素水平筛查尤为重要。欧洲甲状腺学会（ETA）发布的《滤泡上皮细胞分化型甲状腺癌患者管理欧洲共识》推荐使用降钙素进行甲状腺结节患者筛查，但中国指南尚未将降钙素作为恶性甲状腺结节的筛查指标。

降钙素检测值是决定术前临床分期的关键性因素，也是选择甲状腺手术方法的重要参考因素，术前降钙素评价可体现患者肿瘤负荷。临床上，对细胞学检查无法明确诊断的患者，用淋巴结穿刺洗脱液进行降钙素检测。2015 年 ATA 修订指南建议，MTC 患者同时检测血清降钙素及癌胚抗原。术后 MTC 患者，推荐降钙素检测周期为 6 个月 1 次，如 6 个月检测发现降钙素水平倍增，患者 5 年生存率或从 92% 降至 25%，复发转移危险因素非常高。

与会专家特别指出，降钙素检测时要注意从抽血到检测的间隔不能太长，对降钙素升高患者需加强相关检查，并进行动态和长期性监测。罗氏诊断 Elecsys® 降钙素检测已于 2014 年在中国上市，具有良好的灵敏性，可在体内低浓度降钙素时仍能提供检测结果，使患者检测和随访更加可靠，且检测试剂通用于所有 cobas 平台，具有优秀的批间稳定性，更有利于 MTC 患者长期监测。