

《柳叶刀》刊发张力团队研究

国际复发或转移性鼻咽癌一线化疗方案有了中国标准

▲本报记者 赵佩



张力 教授

近日，由张力教授牵头，全国22个临床研究中心共同参与的一项关于晚期鼻咽癌一线治疗的III期临床研究结果在《柳叶刀》发表。其结果表明，吉西他滨联合顺铂一线治疗复发或转移性鼻咽癌安全有效。这一改变临床实践的研究结果或将作为晚期鼻咽癌的标准一线化疗方案写入国际指南。该研究获中山大学临床医学研究5010计划项目、国家863计划鼻咽癌分子分型和个体化诊疗项目资助。（Lancet.8月23日在线版）

研究背景

新方案破解晚期鼻咽癌治疗局限

鼻咽癌高发于东南亚地区及中国南方，在西方国家比较罕见，至今在晚期鼻咽癌的治疗方面仍缺乏高质量的研究支持。复发或转移性鼻咽癌的化疗至今没有标准，最常用的是5-氟尿嘧啶（5-FU）联合顺铂（FP）方案。然而，这一方案并非最优选择：首先，从治疗方式上，5-FU治疗需要持续的静脉灌注，对患者而言十分不方便；其次，这一治疗容易导致静脉感染和血栓形成；再次，患者可能患口腔黏膜炎，严重影响生活质量。

该研究历时3年余，共纳入362例转移或复

发的鼻咽癌患者，主要入组标准为：RECIST 1.1评分0或1的复发/转移性鼻咽癌患者，1:1随机分为吉西他滨联合顺铂治疗组（GP组）和5-FU联合顺铂对照组（FP组）。接受GP治疗（第1d、第8d吉西他滨1g/m²，第1天顺铂80mg/m²，每3周给药1次）或FP治疗（5-FU4g/m²，持续静脉输注96h，第1天顺铂80mg/m²，每3周给药1次），共6个疗程。主要研究终点为无进展生存期（PFS），次要研究终点为总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、安全性和生活质量。

研究结果

结果获肯 《柳叶刀》通过“10+10”快速通道发表

研究达到主要终点：相比FP组，GP组中位PFS显著延长（7.0个月与5.6个月），疾病进展风险下降45%（图1）。GP组的客观有效率显著优于FP组（64.1%与42.0%）。相比FP组，GP组OS显著延长（29.1个月与20.1个月）。两组总的不良反应发生率相似的。GP组和FP组各有7例和10例患者发生治疗相关的严重不良事件；各有6例和14例患者因药物相关不良事件停止治疗。两组均无治疗相关死亡发生。GP组的不良反应主要表现为血液学毒性，而FP组主要表现为口腔黏膜炎。

今年6月召开的美国临床肿瘤学会年会上，张力教授以口头报告的形式公布

了这项研究结果，并入选“The best of ASCO”。之后，通过《柳叶刀》“10+10”的特别快速通道发表，即

“接受文章10个工作日，发表文章10个工作日”，7月15日接收文章，8月23日在线发表，非常迅速。

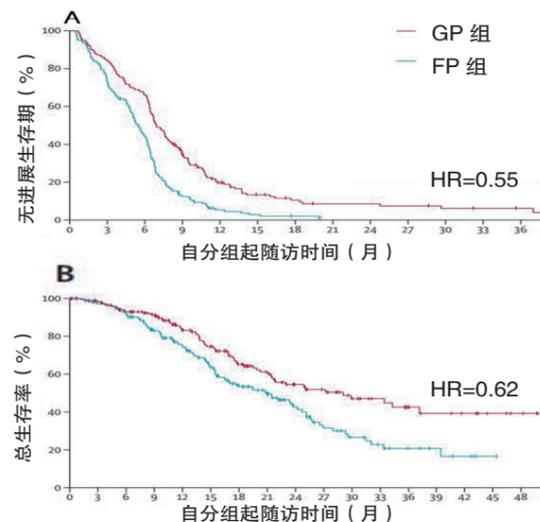


图1 意向治疗人群无进展生存期（A）和总生存率（B）

合理应用肿瘤标志物 实现临床获益最大化

日前，在上海举办的“2016罗氏肿瘤标志物专家论坛”上，复旦大学附属肿瘤医院郭林教授、浙江大学医学院附属邵逸夫医院谢鑫友教授、山东省肿瘤医院宋现让教授、江苏省临床检验中心许斌教授等检验领域的专家就如何合理应用肿瘤标志物，如何提升肿瘤标志物检测的质量控制进行了深入探讨，以期实现临床获益最大化。

谢鑫友教授表示：“临床对肿瘤标志物的认识和应用已日渐成熟，但有时仍存在使用不规范的情况。要实现检验与临床对于肿瘤标志物应用的完美结合，确保检测质量，帮助提高疾病的临床诊疗水平，肿瘤标志物检测结果的合理解读、实验室检测的规范化管理至关重要。”

合理应用肿瘤标志物 有效提升疾病管理

为早期诊断提供参考

宋现让教授指出：“对于<0.8cm的肿瘤，肿瘤标志物具有诊断潜力，但现有的肿瘤标志物尚无法达到理想状态，因此不推荐作为肿瘤筛查的工具。但在高危人群的筛查、患癌风险的评估、以及疾病早期的辅助诊断方面具有很好的参考价值。”

郭林教授介绍：“人附睾蛋白4（HE4）在卵巢癌患者的组织和血清中非常高。作为单一肿瘤标志物，HE4对卵巢癌检测的灵敏度最高，尤其在早期无症状阶段。当HE4与CA125联合应用时，对卵巢癌阴性预测值和诊断准确率分别增加至96.2%和90.7%。”罗氏诊断Elecsys® HE4检测联合Elecsys® CA125检测，仅需1管血，18min即可提供更准确的检测结果，帮助改善卵巢癌的早期诊断与临床管理。

肿瘤标志物水平的参考值受多重因素影响。9家医

院联合开展的HE4中国人参考值多中心研究发现，中国表现健康人群总体参考值与西方表现健康女性HE4水平略有差异。其中，年龄和绝经状态是影响HE4水平表达的重要因素。郭林教授指出：“实际操作中，需了解考虑患者年龄、绝经状态等因素，选择合适的参考值。该研究结果为卵巢癌的诊断提供了大样本中国健康人群的参考值，为临床如何使用HE4检测结果进行临床诊疗提供了指导。”

用于疗效监测与预后评估等

肿瘤标志物可用作器官定位、病理分型及分期的指标。此外，还可作为疗效评价的指标，以及在随访中用于判断肿瘤的进展程度、诊断复发或预后评估。宋现让教授强调：“升高最明显的肿瘤标志物用作疗效评价和随访指标更合适，但有时不能只看一种肿瘤标志物，应

该动态观察肿瘤标志物指标的变化，连续升高比一次高值具有更重要的意义，可提前1~6个月发现癌症转移和复发。另外，需考虑肾功能对肿瘤标志物水平的影响。”

《原发性肺癌诊疗规范（2015年版）》推荐胃泌素释放肽前体（ProGRP）作为小细胞肺癌（SCLC）疗效监测、预后评估、随访观察的重要标志物。ProGRP对SCLC患者复发有较好的预测作用，ProGRP升高平均较临床复发早35d。

罗氏诊断Elecsys® ProGRP检测是市场上首个可从血清或血浆中检测ProGRP的试剂盒，较以往只能通过血浆检测的方式进行了改进，抗体设计中避开了凝血酶裂解位点，得以在血清中能准确检测ProGRP浓度。血清样本比血浆样本更稳定，可进行更长时间的低温保存；也更方便实验室一个样本管进行操作以及对样本回溯。

缺乏统一标准 实验室质控不容忽视

美临床生物化学协会和欧洲肿瘤标志物组织临床指南均强调：作为肿瘤标志物的检测方法必须稳定、可靠，否则很难正确判断肿瘤标志物浓度的少量上升是否有临床意义。许斌教授指出：“监测肿瘤标志物的浓度变化必须在同一分析系统上进行才有价值。而肿瘤标志物无论在实验室仪器、检测标准、甚至同一产品的不同批号都存在不一致。对于肿瘤标志物检测，实验室应确保仪器校准、项目校准、试剂应用、室内质控、室间质评、室间比对标准化，控制批内误差<5%，批间误差<10%，才能使其结果的临床价值得到充分发挥。”

此外，不同肿瘤标志物检测在标本采集、保存时需要注意相应的影响因素。例如，前列腺按摩、穿刺、导尿、射精和直肠

镜检查后可使前列腺特异抗原（PSA）等升高；肾功能异常和胆道问题可使癌胚抗原（CEA）等升高；妇女月经和怀孕期CA125和CA199升高等。血液标本采集后，应及时离心，视情况4℃或-20℃冰箱保存；酶类和激素类肿瘤标志物易降解，应及时检测或低温保存。

“实验室质量控制旨在保证质量指标控制在质量要求的范围内。分析过程中，最重要的质量指标是测稳、测准和测对。测稳是指分析系统的室内变异系数（CV）、室间CV应满足临床、行业需要；测准指分析系统必须可溯源，没有国际标准的项目也该有厂商标准；测对指分析物定义一致，各分析系统应明确检测位点。”许斌教授强调，“提升实验室质量是优化肿瘤标志物的临床应用的关键。”