

第24届全国肿瘤防治宣传周启动

“科学抗癌 关爱生命 抗癌路上 你我同行”

医师报讯（记者 秦苗）

4月15日，“2018全国肿瘤防治宣传周”活动在中国医学科学院肿瘤医院启动。本次活动的主题为：“科学抗癌 关爱生命——抗癌路上 你我同行”。

现场举办了全国肿瘤防治宣传周启动仪式、肿瘤防控院士高峰论坛、百名专家现场义诊、健康大讲堂、防癌健康查体、专业咨询、心灵音乐会等丰富多彩的活动，有5000余人到场参与了活动。

中国抗癌协会理事长



樊代明院士，国家癌症中心主任、中国抗癌协会副理事长、中国医学科学院肿瘤医院院长兼党委书记赫捷院士，中国癌症基金会理事长赵平，中国科学技术协会科普部部长白希，国家卫生健康委员会疾病

预防控制局监察专员常继乐等领导共同出席了活动并致辞。

樊代明院士表示：“癌症是严重危害人类健康的一类重大疾病，它有‘3个5’特征，即世界上每5个肿瘤患者，就有1个



是中国人；在目前的所有疾病死亡的患者中，每5个人就有1个人是癌症患者；癌症患者的花费是常病花费的5倍。但好在还有‘3个3’对策，即约1/3的肿瘤患者是可以预防的；得了

癌症的患者有1/3可以通过早诊早治攻克癌症；还有1/3通过积极治疗可以延长5年生存率。”

赫捷院士表示：“今年正值中国医学科学院肿瘤医院建院60周年。60载风雨兼程，我院多年来

致力于提倡癌症早发现、早诊断、早治疗，并与社会各界一同努力共筑我国抗癌事业的发展。24年来肿瘤医院坚持举办全国肿瘤防治宣传周活动。该活动对于普及抗癌知识、坚定抗癌信念起到了积极的作用。”

中国医学科学院肿瘤医院患者服务中心分别接受了国家癌症中心主编的《癌症漫画系列科普丛书》以及中国抗癌协会主编的《癌症知多少》科普读物的捐赠。

由瑞典卡罗林斯卡医学院潘楠教授、天津医科大学附属肿瘤医院淋巴瘤科等多家国内外研究机构组成的研究团队历时3年的合作，日前在Blood上共同发表相关文章。作为研究者之一的张会来教授介绍，该文章诠释了合并乙型肝炎病毒（HBV）感染的弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）这一特殊亚组患者特有的分子学特征，并证明了HBV感染与恶性B细胞淋巴瘤发生有着直接的联系。（Blood. 3月15日在线版）

Blood 刊发中国学者研究

HBV 感染的 DLBCL 具独特基因突变靶点

▲天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科 张会来

目前全球约有
2.57 亿人感染 HBV

HBV 是一种 DNA 病毒，属于嗜肝 DNA 病毒科，基因组长约 3.2 kb，为部分双链环状 DNA。HBV 感染主要在亚洲、非洲和南美洲的一些地区流行。2017 年 WHO “病毒性肝炎报告”指出，目前全球约有 2.57 亿人感染 HBV。

2016 年发表在《Sci Rep》的文章指出中国是 HBV 感染的高发区。根据流行病学调查，1992 年中国人口乙肝表面抗原

（HBsAg）阳性率为 9.8%；推行儿童接种乙肝疫苗后，2006 年 HBsAg 阳性率降至 7.2%。

HBV 的致病机理尚未完全明确很可能是通过机体对病毒的免疫反应而引起病变和症状，如特异性抗体、免疫复合物的损伤作用、细胞介导的免疫反应和自身免疫反应等。而其他病毒则主要通过病毒在靶细胞内增殖而直接损害靶细胞。

DLBCL 与特定的病毒有关

DLBCL 是最常见的 B 细胞淋巴瘤亚型，占非霍奇金淋巴瘤（NHL）的 30%~40%。其标准的一线治疗方案应当是利妥昔单抗（Rituximab, R）+CHOP 方案，并且可通过增加方案的剂量密度，缩短疗程，获得更好的疗效。

最新的 2016 版 WHO

分类新增伴 IRF4 异常的大 B 细胞淋巴瘤、伴或不伴 MYC 和 BCL2 或 BCL6 重排的高侵袭性 B 细胞淋巴瘤（HGBL）和 Epstein-Barr 病毒（EBV）阳性 DLBCL。这些新的修订突出显示了特定的染色体改变或病毒感染与不同的病理类型和临床特征密切相关。

亟待基因组学研究提供新治疗策略

DLBCL 是我国最常见的 NHL 亚型，化疗疗效差。目前已经应用二代测序技术对 DLBCL 进行基因组学研究，其中包括最近发表在《Cell》杂志上的含有 1001 例患者的文章。

这些研究揭示了反复发生的体细胞突变或结构变异，可以影响肿瘤细胞多个信号通路，包括细胞凋亡、B 细胞受体（BCR）和核转录因子 κ B（NF- κ B）信号、表观遗传修饰、免疫逃逸和细胞迁移等。然而这些研究报道的突变谱均有所不同，突变基因重叠仍然有限。这可能与 DLBCL 的高遗传异质性相关。值得注意的是，基因突变谱与种族有一定的相关性，某些肿瘤驱动基因突变（如 CD70，CXCR4，DTX1，LYN 和 TMSB4X）在中国 DLBCL 患者中多常见，而 GNA13 和 EZH2 突变似乎更常发生在西方患者中。

既往研究发现合并 HBV 感染的 DLBCL 患者具有临床分期较晚、预后差等特点，但是并未进

行基因组学方面的深入研究。

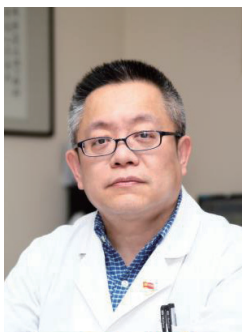
应用全外显子测序和全基因组测序的二代测序方法以对 96 例肿瘤和外周血标本配对的患者组织进行分析，并进一步对 179 例患者进行靶向测序。结果表明，HBsAg⁺ DLBCL 患者基因突变率明显增高，并且具有独特的基因突变图谱及表达图谱。同时发现了 KLF2、ZFP36L1、OSBPL10、VMP1、TP73、MSL2 以及 MEIOX2 等 7 个新的潜在的驱动基因。为此类患者的精准治疗提供了新的治疗策略。

在 DLBCL 患者中 HBV 相关的基因变化主要影响以下几种通路，包括：p53 信号通路，FOXO 信号通路和免疫逃避等。值得注意的是，这是第一个报告抑癌基因 TP63 和 TP73 在淋巴瘤患者的高突变频率，尤其是感染了 HBV 患者，强烈提示这两种抑癌基因在淋巴瘤中的独特作用。在 HBsAg⁺ DLBCL 患者

中，FOXO 信号通路（BCL6、CXCR4、KLF2 和 SGK1）的基因突变可能促进肿瘤细胞的生长和存活。HBsAg⁺ DLBCL 患者的 BCL6 基因突变具有异常高频率，因此针对 BCL6 的靶向治疗可能有助于抑制肿瘤的生长。

结合流行病学和临床证据，基因组数据提示 HBV 感染与 DLBCL 有相关性。此前的一项研究表明，慢性抗原刺激是 HBV 致癌作用的可能机制。在我们的研究中，HBsAg⁺ 患者的临床特征与前面描述的非常相似，此类患者易发生脾累及。

然而，HBsAg⁺ DLBCL 患者的 CDR3 区域与应用 HBsAg 抗体人群的 CDR3 区域无同源性。临床观察进一步证实，HBsAg⁺ DLBCL 患者对单纯抗病毒治疗没有疗效。这表明，与传统的抗原驱动型 HCV 相关的淋巴瘤的发病模式不同，慢性抗原刺激模型并不是 HBsAg⁺ DLBCL 患者的主要发病机制。



张会来 教授

另一种机制可能是，像 EBV 驱动的淋巴瘤那样，HBV 直接感染 B 细胞导致致癌基因突变，发生肿瘤。HBV 是一种嗜肝病毒，但也能感染淋巴细胞。淋巴系统已经被证明是 HBV 的重要蓄水池。已经发现 HBV DNA 整合到淋巴细胞的染色体 DNA 中。机制可能是 HBV DNA 可与 B 细胞基因组整合，直接激活致癌基因或抑制抑癌基因。我们发现 HBsAg⁺ DLBCL 患者表达 HBV 病毒蛋白，特别是 HBx，可以直接参与 p53 和 NF- κ B 信号的调节。这可能是 HBV 在淋巴瘤中的致癌作用的潜在机制。