

# 肿瘤控制导报

ZHONGLIU KONGZHI DAobao

主办 浙江省癌症中心 浙江省肿瘤防治办公室 浙江省肿瘤医院

2017年 第3期  
(总第48期)

主管 浙江省卫生和计划生育委员会  
主办 浙江省癌症中心  
浙江省肿瘤防治办公室  
浙江省肿瘤医院  
主编 毛伟敏  
编辑 肿瘤控制研究室  
创刊日期 2011年8月5日  
出版日期 2017年6月22日  
电话 0571-88122546 88122219  
电子邮箱 zlyy\_2011@126.com  
报社地址 浙江省杭州市江干区机场路30号  
邮编 310004  
准印证号 浙企准字第S056号  
内部资料 免费交流



5月23日,美国FDA批准了默沙东公司的“明星”PD-1抗体Keytruda 用于治疗携带一种特定基因特征的任何一种实体瘤。这是美国FDA批准的首款不依据肿瘤来源,而是依据生物标志物进行区分的抗肿瘤疗法。

具体来说,Keytruda 被批准用于治疗携带微卫星不稳定性高 (microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR)的成人 and 儿童实体瘤患者,这些患者的肿瘤不可切除或出现转移。这一适应症覆盖了先前治疗后病情进展的、没有满意替代治疗方案的实体瘤患者,以及接受某些化疗药物治疗后病情进展的结直肠癌患者。

## 里程碑

# FDA批准首个不区分肿瘤来源的抗癌疗法



### 首款依据生物标志物批准的抗肿瘤疗法

这是抗癌史上一个重要的首次。到目前为止,FDA一直依据癌症的发病部位批准治疗方法,如肺癌、乳腺癌。现在,我们第一次基于肿瘤生物标志物而不是肿瘤原始位置批准了一个新药。

Keytruda是针对PD-1/PD-L1细胞通路发挥作用。通过阻断这一途径,Keytruda可以帮助人体免疫系统对抗癌细胞。FDA先前已批准Keytruda用于治疗转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌、复发或转移性头颈癌、经典霍奇金淋巴瘤以及尿路上皮癌。值得注意的是,Keytruda通过加速审批途径获批了上述新适应症,还需要进一步的研究来验证和描述其预期的临床益处。相关研究正在额外携带MSI-H或dMMR肿瘤的患者中进行。

### 乐翻天的默沙东!

在PD-1抗体领域,默沙东与“老对手”

BMS一直处在激烈竞争的状态。尽管目前在销售额上还没有赶超BMS公司的PD-1抗体Opdivo,但是在适应症的数量上已经追平。两家公司的PD-1抗体都已拿下6大适应症。

### 加速批准Keytruda一线治疗膀胱癌

值得注意的是,继被批准用于非小细胞肺癌的一线治疗后,Keytruda还在本月被批准用于尿路上皮癌一线治疗。

具体来说,5月18日,默沙东宣布FDA批准Keytruda用于治疗特定类型的膀胱癌患者,包括一线治疗不合适铂类药物化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌,以及二线治疗铂类药物化疗后疾病进展或术前/术后接受铂类药物化疗12个月内疾病恶化的局部晚期或转移性尿路上皮癌。

### 首个肺癌抗PD-1免疫联合疗法

同样在本月,默沙东宣布,FDA已批准PD-1单抗Keytruda联合化疗培美曲塞和卡铂(PEM/carbo)用于转移性非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)的一线治疗,且不受PD-L1表达量

的限制。FDA根据肿瘤反应率和无进展生存期(PFS)数据加速审批该适应症。这是FDA首次批准PD-1单抗作为转移性NSCLC组合疗法。

### 三线治疗胃癌获FDA优先审评

除了已获批的适应症,Keytruda在新适应症方面也有好消息。据悉,Keytruda用于三线治疗复发性或晚期胃癌、胃食管交界腺癌的补充申请(sBLA)已被FDA受理,并获得优先审评资格,预定审评时间(PDUFA)为2017年9月22日。

Keytruda单药用于胃癌的给药方案为每3周皮下注射200mg,此次申请是基于II期临床研究KEYNOTE-059的一项队列研究。该试验研究了KEYTRUDA用于经两次或两次以上化疗的复发或晚期胃癌/胃食管交界腺癌的安全有效性,研究结果将在今年6月份在芝加哥举行的美国临床肿瘤学会年会上公布。

### PD-1/PD-L1市场的“五大玩家”

PD-1/PD-L1抗体是最有“钱途”的抗癌免疫疗法之一。今年1月,Research and

Markets发布的一项报告显示,2016年PD-1和PD-L1抑制剂市场预计为49.26亿美元,2017-2025年这一市场预计将以23.4%的复合年增长率增长。目前,已有PD-1/PD-L1产品获批上市的公司包括默沙东、BMS、罗氏、辉瑞/默克以及阿斯利康。

最近,除了默沙东好消息不断外,辉瑞/默克的PD-L1单抗Bavencio也收获了第2个适应症。FDA已加速批准Bavencio注射液用于二线治疗铂类药物化疗后疾病进展或术前/术后接受铂类药物化疗12个月内疾病恶化的局部晚期或转移性尿路上皮癌。今年3月,Bavencio收获的首个适应症是转移性默克细胞癌。

此外,2017年5月,FDA批准了第5个PD-1/PD-L1抗体上市,即阿斯利康公司的PD-L1抗体药物Durvalumab。该药被批准用于治疗在完成或进行以铂为基础的的标准方案治疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。同时,近日,Durvalumab在肺癌治疗方面也取得了积极的结果。

(来源:生物探索 2017-05-26)

## 意外惊喜

# Science子刊: 神经学家“偶遇”新型癌症免疫疗法

科学研究有惊喜!近日,发表在《科学》子刊上的一项研究中,一个研究多发性硬化症的小组发现了一种非常有潜力的新型癌症免疫疗法。这种抗体在多种癌症模型中表现出了肿瘤抑制能力。

在研究多发性硬化症的基础时,来自哈佛医学院的科学家们“偶遇”了治疗癌症的重要线索,相关成果于5月19日以“Targeting latency-associated peptide promotes antitumor immunity”为题发表在Science Immunology 杂志上。

这项研究描述了一种能够精准靶向调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs),从而激活免疫系统杀死癌细胞的抗体。研究小组称,这一抗体在黑色素瘤、胶质母细胞瘤和结直肠癌模型中都抑制了肿瘤生长。这可能使该抗体成为癌症免疫疗法的有力候选者。

神经学家Howard Weiner教授是该研究的通讯作者。他说:“作为一名神经学家,我从未想过,我会发表一篇关于癌症免疫疗法的论文。但是,当我的团队研究T细胞亚群时(原本期望用于阻止自身免疫性疾病),我们有了一个想法:如果癌症是自身免疫疾病的‘对立面’,我们可以调整研究方向,思考如何修复免疫系统阻止



癌症生长的能力。

研究人员发现,他们能够利用一种抗体精准靶向Tregs。具体来说,这种抗体是靶向Tregs细胞表面表达的分子复合物(LAP/TGF-β complex)。

Weiner教授的实验室多年来一直致力于研究Tregs。这类细胞能够通过阻止机体免疫系统检测和攻击癌细胞,促进癌症发展。(注:latency-associated peptide, LAP)

研究小组开发抗LAP抗体(anti-LAP antibodies)最初是为了调查多发性硬化症的发展。先前的研究表明,LAP阳性(LAP+)细胞在人类癌症中会增加,同时预示着较差的预后。靶向这类细胞有望为治疗癌症提供一种新方法。

该研究中,科学家们利用临床前模型调查了抗LAP抗体“阻断Tregs及修复免疫系统”的能力。结果发现,抗LAP抗体能够作用于多种细胞群,提升免疫系统对抗癌症的能力,包括增加某些类型T细胞的活性,以及增强免疫记忆。

除了研究疗效,科学家们还希望弄清抗LAP抗体激活免疫系统背后的机制。结果发现,这类抗体能够影响免疫系统的多个分支。抗LAP抗体能够减少LAP阳性Tregs和致耐受性树突状细胞(tolerogenic dendritic cells)以及TGF-β的分泌,并且与CD8<sup>+</sup>T细胞激活有关。同时,抗LAP抗体通过细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞增加了肿瘤浸润,并减少了draining淋巴结和脾脏处的CD103<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞。

值得一提的是,目前这些研究都是在临床前癌症模型中进行的。为了将该研究成果向临床推进,Weiner教授的实验室已经开始与公司建立合作,希望能够改造出可用于人类疾病治疗的抗体。

(来源:生物探索 2017-05-26)

## 人民日报: 我国胃癌每年新发68万例

人民日报记者从4月20日在京召开的第十二届国际胃癌大会上获悉:我国胃癌每年新发病例约为68万例,占了全球胃癌发病的一半左右,且大部分患者诊断时已为进展期。

该大会主席,北京大学肿瘤医院院长季加孚教授介绍,大会全面关注胃癌的预防、筛查、发病登记、幽门螺旋杆菌感染、内镜早期诊断、手术、化疗及新兴的免疫靶向治疗,晚期心理支持及中医疗法等胃癌防治全过程的各个环节,将为与会者提供一幅胃癌防治的全景图。在预防方面,通过流行病学资料,倡导多种手段联合以实现关口前移。(来源:人民日报 2017-4-21)

## 导读

男性或许比女性更需要肺癌筛查

>>>详见2版

儿童癌症发病率上升 但生存率较高

>>>详见2版

中国发布: 全球首个脑干胶质瘤诊疗专家共识

>>>详见3版

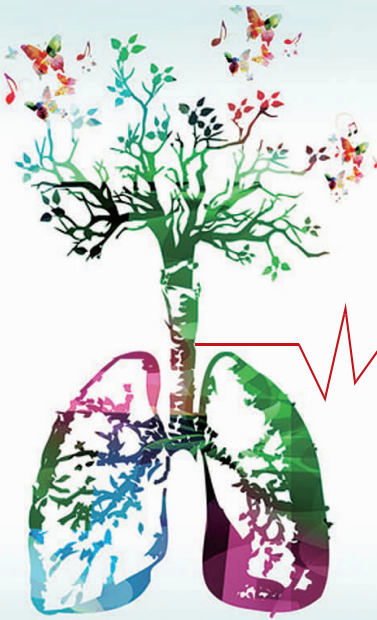
ASCO发布去势抵抗性前列腺癌指南

>>>详见3版

纠正过度诊断? 美国已正式将这种“甲状腺癌”更名!

>>>详见4版





韩国首尔峨山医学中心Mi-Young Kim等报告,在采用低剂量螺旋CT筛查肺癌时,男性的筛查频率可能要大于女性的。(2017年欧洲肺癌大会.摘要18PD)

美国预防服务工作组建议:55~80岁人群,若吸烟史达30包/年、目前仍在吸烟以及戒烟不足15年,则每年应该接受一次低剂量螺旋CT的肺癌筛查。

“筛查次数越少,则暴露于射线的机会及剂量也越少。然而,既往有关延长筛查间期的研究却得出了不一致的结论。”Kim表示,“这可能为男性和女性肺癌临床及影像学表现的不同所致。”

## 男性或许比女性更需要肺癌筛查

### ●研究详情

Kim等的研究探讨了新发肺癌的性别差异,并计算了男性与女性肺癌筛查的最佳间期。研究者回顾性分析了2000年1月至2016年2月间在峨山医学中心行胸部CT扫描的46766例患者。在研究期间,共有282例患者发生肺癌。其中,186例患者是由研究开始时第一次CT扫描时就被确诊,因此被出组;另外96例(男性85例,女性11例)则为后续CT扫描所确诊,因此被纳入该研究。

在这96例肺癌患者中,研究者分析了CT扫描间期以及诊断之时肺癌的分期和病理情况,以寻找其中的性别差异。

结果显示,女性患者诊断肺癌的CT检查与该患者上一次行CT扫描的平均间期显著长于男性的,分别为5.6年和3.6年。然而,男性诊断之时肺癌分期更晚的比例更高,82%的女性患者在肺癌确诊时为I期,而只有49%的男性肺癌初诊时为I期。

病理分析显示,实性结节在男性患者中最常见(72%),而磨玻璃结节则在女性患者中最常见(45%)。在男性患者中,各种类型肺癌的比例由高到低分别是:腺癌(42%)、鳞癌(35%)、小细胞癌(18%)以及其他类型(5%)。而所有的女性均为腺癌。

### 筛查策略或因性别而异

Kim表示,由于磨玻璃结节是女性肺癌中最常见的影像类型,且所有女性患者均为腺癌患者,因此其肺癌生长速度可能较慢。绝大多数女性患者均是非吸烟者(82%),而87%的男性都是吸烟者,因此,女性发生肺癌的风险更低。本研究对所有受试者进行了长达17年的筛查,但由于女性患者数量较少,因此未来还需要更多研究来证实本研究的发现。

她总结到,本研究表明每年进行一次CT随访对女性来说太频繁了,改为每2~3年进行一次可能更为妥当。通过减少不必要的CT扫描,可以降低相应人群暴露于射线的机会,且经济效益也会更高。

西班牙拉蒙-卡哈尔大学医院的Pilar Garrido表示,肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,但当前的筛查仅仅基于年龄

及吸烟数量这两个因素。究竟如何筛查才最理想目前尚在研究中。已有一些研究强调了男性与女性肺癌之间的差异,因此可能需要区别对待。

癌症的发生率预计会越来越高,这就使得有限的医疗资源将会更加紧张。个体化的筛查策略,如根据性别来制定不同的筛查办法,可能会优化结果并合理分配资源。但还是需要评估基于性别的肺癌筛查策略可能带来的益处、弊端以及可行性,并且比较新筛查方法与目前指南推荐之间的优劣。非吸烟人群的肺癌发生率在男性与女性之间有较大差异,在不同国家之间也有所不同。当制定基于性别的肺癌筛查策略时均应将这些因素考虑进去。

(来源:全球肿瘤快讯 2017-05-12)

## 瑞金内分泌团队发布重大成果:良性甲状腺结节不会变成甲状腺癌

近些年来,随着高分辨率B超的广泛应用,甲状腺结节的检出率日益增加。数据显示,2010年全国十城市甲状腺疾病流行病学调查发现直径超过5mm的甲状腺结节患病率已高达12.8%,这一数据在1999年仅为2.78%。由于担心良性结节会演变成甲状腺癌,甲状腺结节的手术量也在日益攀升,但真的有那么多人需要开刀吗?

今日,上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌科团队带来最新研究成果,其研究聚焦最常见的甲状腺良性结节与甲状腺癌(即腺瘤样结节与甲状腺乳头状癌)。“我们发现,两者在遗传进化上完全不相关,甲状腺癌更倾向于从正常甲状腺直接发展而来,而不是日常大家所认为的,先变成良性结节,再进一步演变成甲状腺癌。”团队成员、内分泌科主任王卫庆告诉解放日报·上观新闻记者,因此患者在确诊良性结节之后,不要过分担心其演变成甲状腺癌,只要适度随访观察即可。

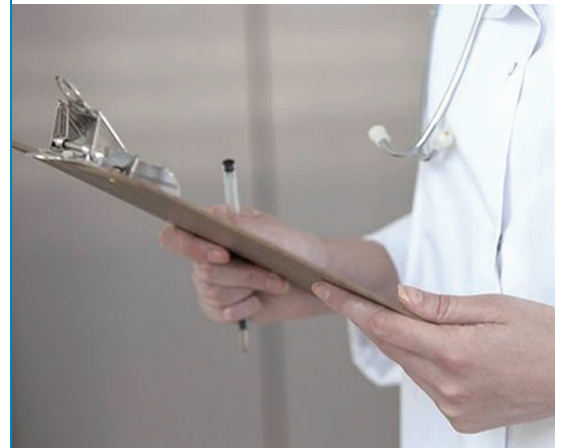
团队研究发现,甲状腺癌不是从良性结节演变而来,80%的甲状腺癌与24.3%的良性结节具有特殊的突变基因,同时与其他恶性肿瘤相比,绝大多数甲状腺乳头状癌突变基因数目较少,在遗传进化上讲恶性程度并不是很高。因此,甲状腺乳头状癌虽然名称中虽有一个“癌”字,但其在活性上并没有想象中的危险,即便患了甲状腺癌,也无需恐慌,只要遵循正规医院医生的建议适度治疗即可。

那么,怎样确诊是甲状腺良性结节还是甲状腺癌呢?王卫庆介绍,目前主要依赖甲状腺B超检查,必要时进行细针穿刺检查,但仍有相当数量的结节难以鉴别。“因此当良性甲状腺结节与甲状腺癌鉴别困难的时候,应该引入突变基因检测,以提高诊断的准确率,减少不必要的检查与治疗,尤其是手术。”她提出建议。

宁光院士表示,良性甲状腺结节与甲状腺癌的诊断应该从目前的形态学诊断进入分子诊断时代。“长期以来,甲状腺结节的切除依据为5大指征:结节直径大于5mm、患者年龄在30岁以下、单发、短期呈明显增长及压迫周围器官。但我们应该思考,未来是否能有更好的判断标准?这也是基因可以带给我们的进步。”

上海市疾病预防控制中心专家表示,这一研究对普通民众选择体检、复查时有重大帮助,同时彻底否定了“从多碘到结节到癌”的说法。临床医生表示,这一研究成果的最大作用是能指导患者规范化治疗,减少不必要的痛苦,原本建议的3个月一次的B超检查现在可1年1次。

(来源:解放日报 上观新闻 2017-06-12)



## 常吃奶酪竟能降低癌症风险

近日,美国德克萨斯科技大学发表在《癌症研究》上的最新研究表明,常吃奶酪可以帮助减少肝癌风险并延长寿命。

研究人员称,奶酪中含有大量亚精胺,他们发现,喂食亚精胺口服补充剂的小鼠与未补充亚精胺的小鼠相比,发生肝纤维化和肝癌的几率较低,还可使小鼠的寿命延长25%。研究人员认为,这意味着人类的平均寿命将突破81岁,甚至可以超过100岁。作者指出,寿命延长25%只出现在终生服用亚精胺补充剂的小鼠身上;在生命后期给予亚精胺补充剂的小鼠其寿命只延长了10%。

除了奶酪外,亚精胺也天然存在于很多食物当中,包括蘑菇、杂豆、大豆、全谷物和玉米等,大家可以常吃。

(来源:生命时报 2017-06-09)

## 儿童癌症发病率上升 但生存率较高

### 白血病的生存率高 但各国不同

另一项报告(Lancet Haematol. 2017年4月11日在线发表)展示了白血病儿童的生存率数据。

伦敦卫生和热带医学学院癌症生存研究小组的Audrey Bonaventure等报告了来源于CONCORD-II(一项基于人群的研究,纳入了53国家的198个癌症登记数据库中约90000例儿童)的数据。

结果显示,1995~2009年多数国家的儿童急性髓系白血病(AML)生存率大幅增加。儿童AML确诊后5年净生存率在德国、澳大利亚等国中高达90%,而儿童AML的生存率为80%。但其他国家中,两种白血病的生存率仍在60%以下,还有改善空间。

1995~1999年和2005~2009年,英国儿童ALL的5年净生存率从79%增至89%,美国的从83%增至88%。英国儿童AML的5年生存率从59%增至68%,美国的从52%增至63%。中国儿童的生存率增幅巨大,儿童ALL生存率从11%增至69%,儿童AML生存率从4%增至41%。

研究还显示,儿童ALL的5年净生存率均一致性地高于AML。但2000年后大部分国家中两者的差距缩小。1~9岁的儿童相比更低或更高年龄段,ALL或AML的5年净生存率更高。截至2009年,10~14岁儿童的生存率也有所改善,但不到1岁的婴儿ALL或AML的5年生存率仍然最低。

因此,需要从临床试验、国际协作、治疗指南等方面加大投入,改善贫困国家的治疗现状。

### ●研究者说

研究者表示,从20世纪80年代开始,癌症登记数据库中0~14岁儿童的全球年龄标化发病率(WSR)已从124.0/百万增至140.6/百万。最常见的类型为白血病(WSR=46.4),其次为CNS肿瘤(WSR=28.2)和淋巴瘤(WSR=15.2)。

15~19岁儿童中,年龄特异性发病率(ASR)为185.3/百万。淋巴瘤最为常见(ASR=41.8),其次为上皮癌和黑色素瘤(ASR=39.5)。

Autier指出,虽然高收入国家的癌症5年净生存率已经达到了80%,但现实是80%的儿童白血病病例发生在中低收入国家。因此从世界范围内的角度来看,只有中低收入国家采取了经济的、切合自身的多学科治疗方案,才能有效改善儿童血液系统癌症的生存情况。

另外,癌症登记数据库还应尽量纳入死亡原因,或死亡相关原因,这样有助于辨别儿童患者是因癌症、治疗或是其他原因引起死亡,继而能够揭示健康问题、治疗方法、社会经济状态以及其他因素之间的相关性。

(来源:全球肿瘤快讯 2017-05-05)

两项深度研究发现,近十几年来,儿童癌症的发病率上升,但儿童白血病的生存率极高,发达国家中尤甚。法国里昂国际预防研究所斯特拉斯克莱德大学全球公共卫生研究所的Philippe Autier表示,儿童癌症的总体发病率上升了13%。多种类型儿童癌症的发病率均在缓慢增高,绝大多数国家均有相同趋势。

### 发病率增高

其中一项研究(Lancet Oncol. 2017年4月11日在线发表)展示了世界范围内儿童癌症的发病率有增加的数据。

该研究对20年前发表的文献数据进行了更新,并增加了15~19岁年轻人群的癌症发病率,研究协调方为国际癌症研究机构(IARC)。

研究显示,2001~2010年,儿童癌症的发病率相比20世纪80年代增加了13%,在世界范围内0~14岁的儿童中年发病率达到14/10万。部分原因是早期检出率提高。

研究组从62个国家的153个基于人群的癌症登记数据库中采集了所有在20岁前确诊了中枢神经系统(CNS)恶性肿瘤和非恶性肿瘤的患者数据,约涵盖了10%的世界儿童。此外,还采集了2001~2010年大约300000例≤15岁的儿童癌症病例数据。

在≤15岁的儿童病例中,白血病最为常见,约占所有癌症的1/3。其次为CNS肿瘤(20%)和淋巴瘤(12%)。在≤5岁的儿童病例中,1/3为胚胎性肿瘤。

研究首次报告了青少年患者(15~19岁)的癌症发病率,对100 000例癌症病例进行分析显示,青少年中的年发病率为18.5/10万。最常见的癌症类型为淋巴瘤(23%),其次为上皮癌和黑色素瘤(21%)。



中国  
发布

# 全球首个脑干胶质瘤 诊疗专家共识



脑干胶质瘤综合诊疗中国专家共识日前发布。该共识由中华医学会神经外科学分会肿瘤学组、脑干胶质瘤综合诊疗中国专家共识编委会发起，首都医科大学附属北京天坛医院张力伟、张俊廷、吴震等共同执笔，全国21家医疗机构的36位神经外科、影像学、护理学、放射学、电生理学、神经病理学等多学科专家共同编著。这也是全球第一个关于脑干胶质瘤诊疗的多学科专家共识。

据北京天坛医院副院长张力伟教授介绍，脑干胶质瘤（BSG）是一组起源于中脑、脑桥和延髓的胶质瘤总称，病因尚不清楚，成人和儿童患者临床表现特点不尽相同。尽管医疗手段在逐年进步，BSG研究也获得了许多突破性进展，但整体治疗效果仍不理想。由于治疗难度大，我国又缺少BSG多学科研究与治疗团队，导致对BSG缺乏统一认识和规范管理。

该共识分为11章，从流行病学、病因学、临床表现、影像学、病理学、治疗学、活检、随访以及未来展望等方面对脑干胶

质瘤进行了详细介绍，并对手术、手术禁忌证、手术方案制订、术中电生理监测、术后并发症处理、术后护理和放疗适应证与禁忌证以及不良反应等提出诊治规范要求和推荐建议。

据悉，该共识在总结既往临床实践经验的基础上，提出了中国BSG影像学分型标准，根据磁共振成像（MRI）将BSG分为I型外生型、II型内生型、III型特殊类型。同时，根据弥散张量成像（DTI）中皮质脊髓束（CST）和肿瘤的位置关系将BSG又分为推挤型、推挤+破坏型、穿过型，分型对临床选择治疗方案具有指导作用。共识采用世界卫生组织（2007版）胶质瘤的分类标准，将BSG组织病理分为PAs、星形细胞瘤、少突星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤和胶质母细胞瘤，病理类型和病理级别对指导后续治疗具有重要参考价值。共识倡导多学科综合治疗，包括手术、放疗、化疗、基因靶向、免疫治疗等。

（来源：健康报 2017-5-10）

## 寨卡病毒可用于对付脑肿瘤

新华社电 寨卡病毒虽然恶名远扬，但它或许能帮助一种癌症患者。英国癌症研究会近日宣布，将测试用寨卡病毒来对付胶质母细胞瘤，以便开发治疗这种脑肿瘤的新方法。

胶质母细胞瘤是一种恶性脑瘤，现有治疗方法的效果有限。原因包括在脑部血管与脑组织之间有个“血—脑”屏障，一些药物无法穿过这个屏障；还因为药物剂量不能使用过多，否则容易损伤健康的组织。

剑桥大学学者哈里·布尔斯特罗德领衔的一个团队获得了英国癌症研究会的资助，将在实验室中测试用寨卡病毒攻击这种肿瘤的效果。

研究团队表示，对寨卡病毒引发脑部疾病的分析显示，这种病毒能够穿过“血—脑屏障”，并且寨卡病毒会攻击发育中大脑的干细胞，而胶质母细胞瘤的细胞正好

与这种干细胞相似，所以有望测试寨卡病毒对胶质母细胞瘤的效果。

寨卡病毒会通过蚊虫叮咬传播给人类及动物宿主。近两年来南美洲一些地区出现了大范围的寨卡疫情，有证据显示这种病毒在感染怀孕女性后，会破坏胎儿发育中的脑部，最终造成小头症及其他神经系统病变。

但据英国癌症研究会介绍，对于成年人来说，由于脑部已经充分发育，多数情况下寨卡病毒只会引起类似轻度感冒那样的症状。在南美的疫情中，确实有许多成人感染寨卡病毒后只表现出温和症状。

布尔斯特罗德说：“我们希望从一个不同角度来开展科研，基于对寨卡病毒的认识，探索利用它来对付难治的癌症。”

（来源：中国科学报 2017-5-22）

ASCO  
发布

近日，美国临床肿瘤学会（ASCO）发布了一份临时性意见，旨在指导肿瘤科医生对未曾接受过化疗的去势抵抗性前列腺癌（CRPC）患者理性应用二线激素治疗。低危无转移的CRPC患者不推荐二线激素治疗，只有经评价转移性进展高风险专题的患者才推荐二线激素治疗。二线激素治疗决定的得出务必要综合风险、获益、成本和患者意愿这些因素。

“最近几年中，新型系统治疗（药物）史无前例地激增，都显示出了改善CRPC患者生存期和生活质量的作用。”专家组主席、美国埃默里大学的Katherine S. Virgo表示，“但未经化疗者二线激素治疗的指南始终欠缺，导致医生们一直无法确定此类患者中的最佳治疗原则。”

## 去势抵抗性前列腺癌指南

### ●主要推荐

（1）针对CRPC患者，尽管其睾酮处于去势水平，但应持续维持睾酮水平的治疗。

（2）针对影像学提示有转移性进展疾病（M1a/M1s期）的患者，二线治疗方案推荐为阿比特龙联合泼尼松或恩杂鲁胺，有证据显示阿比特龙和恩杂鲁胺都能改善患者的无进展生存期和总生存期。替代药物包括Sipuleucel-T的免疫治疗、多西他赛联合泼尼松的化疗、或223镭放疗。

（3）二线激素治疗时，应该同时提供姑息治疗服务。

（4）低危非转移性CRPC患者，每4~6个月应接受一次PSA评估，而高危非转移性疾病患者或存在转移病灶的患者应将评估间隔缩短为每3个月一次。

（5）影像学监测包括骨扫描、盆腹部的CT或MRI检查，适宜的影像学监测随访频率主要依症状情况而定。

（6）CRPC患者和PSA水平持续升高的患者不推荐接受影像学监测，除非影像学结果能影响治疗决策，或有症状提示疾病正在恶化。

（7）不推荐常规采用影像学再分期，除非患者的PSA情况不适宜提示疾病状态。

### ●费用问题

专家组试图比较一种选定的治疗方案的费用是否优于其他方案，但相关研究有限。现有的证据提示，阿比特龙的费用低于恩杂鲁胺。但在无症状的未经化疗的人群中，阿比特龙和前列腺癌疫苗Sipuleucel-T的费效比均不优于泼尼松。一般情况下，每质量调整生命年的最低费用为15万美元。

治疗所需现金支付情况、财政负担及预期的生活质量均是在制订治疗决策时需要与患者讨论的问题。

“为了制订这些推荐，我们自临床试验中选择有证据支持的数据。当证据有限时，我们自临床经验、培训等途径获取正式发表的一致性推荐内容。”共同主席、Rutgers癌症研究所的Eric A. Singer表示：“我们希望该推荐将为临床医生和患者提供适时的直接指引，以帮助他们了解治疗计划并分享治疗决策。”

（来源：J Clin Oncol. 2017年4月25日在线版）

## Regorafenib成为近10年来 获FDA批准的首个肝癌新药

德国制药巨头拜耳（Bayer）靶向抗癌药Regorafenib（瑞戈非尼）近日获美国FDA批准用于既往接受拜耳已上市靶向抗癌药索拉非尼治疗期间病情进展的不可切除性肝细胞癌（HCC）患者的二线治疗。

Regorafenib成为美国FDA在近10年来批准的首个肝癌新药。

此前，FDA已授予Regorafenib二线治疗肝细胞癌（HCC）的孤儿药地位和优先审查资格。美国国立癌症研究所（NCI）数据显示，2017年，美国将确诊约40710例肝癌，死亡约28920例。

Regorafenib是一种口服多激酶抑制剂，目前已获全球90多个国家批准治疗转移性结肠癌（mCRC），并获全球80多个国家批准治疗转移性胃肠道间质瘤（mGIST）。

FDA批准Regorafenib二线治疗不可切除性肝细胞癌（HCC），是基于III期临床研究RESORCE研究数据。该研究在573例既往接受索拉非尼治疗期间病情进展的不可切除性肝细胞癌（HCC）患者中开展，探讨了Regorafenib联合最佳支持治疗（BSC）的疗效和安全性，以安慰剂+BSC为对照。研究中，患者以2:1的比例随机分配至Regorafenib+BSC组或安慰剂+BSC组。结果显示，与安慰剂+BSC治疗组相比，Regorafenib+BSC治疗组总生存期（OS）显著延长（10.6个月 vs 7.8个月，HR=0.62，95% CI 0.50~0.78，P<0.001），死亡风险显著降低38%，达到了研究的主要终点。

此外，该研究也达到了全部次要终点（采用改良的实体肿瘤反应评价标准和RECIST 1.1标准评估）。与安慰剂+BSC治疗组相比，Regorafenib+BSC治疗组无进展生存期显著延长（中位PFS: 3.1个月 vs 1.5个月，HR=0.46，95% CI 0.37~0.56，P<0.001），至疾病进展时间显著延长（中位TTP: 3.2个月 vs 1.5个月，HR=0.44，95% CI 0.36~0.55，P<0.001），疾病控制率显著提高（65.2% vs 36.1%，P<0.001），总缓解率显著提高（11% vs 4%，P=0.005）。

该研究中，Regorafenib的安全性和耐受性与该药已知的临床属性一致。Regorafenib治疗最常见的副作用包括：疼痛（包括胃肠道和腹部疼痛）、手足皮肤反应、疲劳、腹泻、食欲下降、血压高、感染、说话困难、血高水平胆红素、发热、黏膜炎、体重减轻、皮疹和恶心。Regorafenib治疗相关的严重风险包括：肝损伤、感染、大出血、胃或肠穿孔、皮肤毒性、高血压、心脏缺血和心梗、暂时性脑病（可逆性后部白质脑病综合征）和伤口愈合并发症。

需要注意的是，由于Regorafenib可能对发育中的胎儿或婴儿造成伤害，因此怀孕期或哺乳期女性禁用。服用Regorafenib的男性和女性，在服药期间以及最后一次给药后的2个月内应采取有效的避孕措施。

肝细胞癌（HCC）是最常见的肝脏癌症类型，约占全部肝癌病例的70%~85%。肝癌是全球第六大癌症，也是癌症相关死亡的第二大主要病因。据估计，在全球范围内，每年确诊肝癌病例超过78万例（中国超过39.5万例），发病率持续升高。

近年来，肝癌的发病率在全球范围内持续升高，在此至前，仅有一种获批治疗肝癌的系统疗法（即拜耳的多吉美），还没有被临床证明或获批治疗晚期肝细胞癌（HCC）的二线治疗方案。Regorafenib在III期临床研究RESORCE中治疗肝细胞癌所表现出的强大疗效，将为医生、医疗保健提供者及患者提供第二个被临床证明的治疗方案。

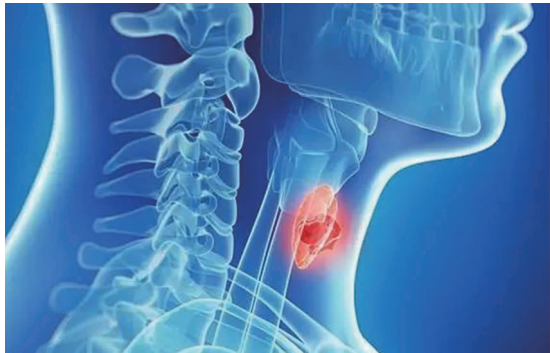
Regorafenib是一种口服多激酶抑制剂，可阻断数个促血管生成VEGF受体酪氨酸激酶，这些激酶在肿瘤的血管生成中发挥着重要作用。除了VEGFR 1~3之外，该药还可以抑制各种癌和肿瘤微环境中的多种激酶，包括TIE-2、RAF-1、BRAF V600、KIT、RET、PDGFR及FGFR，每种激酶单独和联合调控肿瘤的生长、基质微环境的形成及疾病的进展。

（来源：北京肿瘤医院官网 2017-5-18）





# 纠正过度诊断？ 美国已正式将这种“甲状腺癌”更名！



美国甲状腺学会对一种甲状腺癌更名，公布于今年第4期《Thyroid》（甲状腺）杂志上。《Thyroid》是美国甲状腺学会的官方期刊。

美国甲状腺学会委托“甲状腺结节与分化型甲状腺癌指南项目组”对一种甲状腺癌的资料进行了评估，确认更改“包裹型滤泡型甲状腺乳头状癌”（encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma, EFVPTC）命名，不再出现“癌”字，现在它的名字是“带乳头状细胞核特征的非侵袭性滤泡型甲状腺肿瘤”（noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP），为非恶性肿瘤。

这一甲状腺癌项目组汇集了哈佛医学院、梅奥医院、约翰霍普金斯医学院、MD安德森癌症中心等机构的18名甲状腺专家。项目组表示，此前医生会对患者实施手术以切除整个甲状腺，接下来对患者使用放射性碘进行治疗。目前看来，上述措施不仅不必要，而且对患者身体有害。这种肿瘤预后非常好，更改名称合理且必要，同时也有利于减少人们的恐惧感。

鉴于目前的研究样本有限（258例），甲状腺协会将推荐级别列为“弱”，证据级别列为“中等”。有待更多前瞻性研究来验证。

## NIFTP的定义

甲状腺癌有四种类型：乳头状癌（PTC）、滤泡状腺癌（FTC）、未分化癌（ATC）及髓样癌（MTC）。PTC和FTC属于分化的甲状腺癌（DTCs），占总甲状腺癌的90%。PTC具有经典甲状腺乳头状癌（classical PTC, CPTC）和滤泡型甲状腺乳头状癌（FVPTC）两种亚型。FVPTC因不同的临床病理特点又被分为包裹型（EFVPTC）和非包裹型（NFVPTC）两种。EFVPTC 肿瘤边界比较清楚，具有完整包膜，和滤泡状腺癌比较相似；NFVPTC 部分有包膜或完全没有包膜，常呈侵袭性生长。专家小组确定了NIFTP（原EFVPTC）诊断标准，包括细胞特征、肿瘤浸润及其他因素。

## 更名的影响

### Q1:为什么这种甲状腺癌会更名？

癌症是指细胞不受控制的进行性增长和扩散，浸润和破坏周围正常组织。侵袭性是癌症的必要条件。EFVPTC虽然具有乳头状癌的细胞核特点，但是具有包膜的它，不具有侵袭性，复发几率极低，所以从癌症中除名是合理的。

### Q2:我国临床实践会做出相应的改变吗？

我国最新版的《甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊疗指南》（中华医学会内分泌学分会等）公布于2012年，已经相对滞后。我国甲状腺指南的主要参考蓝本是美国甲状腺学会的指南，在之后的更新中有可能将更名考虑在内。

### Q3:这种肿瘤以后还需要做手术吗？

需要，至少要切除含肿瘤的部分甲状腺，以便病理医生检查组织以确定肿瘤是否完全被纤维组织包围，是否有包膜或血管侵犯。有专家建议可以不必手术，随访即可，但有待达成共识。

### Q4:更名的临床意义是什么？

据2016年美国数据估计，这部分占全部甲状腺癌的15%。而从目前中国医院的研究数据来看，我国这部分甲状腺癌占比相差较大（一些医院比例为10%，协和医院的研究占比高达40%）。

可想而知，鉴于国内临床实践差异较大，如果更名在我国推广，既会给保险行业带来正面影响，也会给核保和理赔操作提出挑战。

（来源：RGA美国再保险 2017-06-08）

# 一网打尽：7个癌肿28种靶向药物用法和不良反应

分子靶向药物，包括小分子激酶抑制剂、抗体药物等。临床医生需要了解这些靶向药物的适应证、毒副作用，来指导临床的工作，本文分病种对激酶抑制剂做了简单总结。

（来源：肿瘤时间 2017-06-04）

首先说下靶向药物的一般不良反应，普遍有3种：

- 1.全身反应：乏力虚弱、发热寒战、关节肌肉痛。
- 2.胃肠道反应：腹泻很常见，主要为轻中度，严重者可出现脱水恶心。呕吐常见，常为轻中度，患者常伴食欲不振、口腔溃疡。  
TIPS：服用华法林者检查凝血原时间或INR，防止发生出血、胃肠道出血。
- 3.皮肤反应：皮疹、皮肤瘙痒多见，还表现为红斑、干燥、瘙痒，中度可见脓疱性皮疹、多形性红斑，偶可发外周水肿、手足综合征、皮肤毛发脱色、荨麻疹。  
TIPS：靶向治疗患者用清水洗脸，不用碱性日用品和肥皂清洁皮肤，避免刺激和皮疹。除了这3种一般不良反应外，针对各种激酶抑制剂，医生们也需要关注下面的不良反应。

## 非小细胞肺癌

非小细胞肺癌（NSCLC）靶向治疗通常为局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

- 1.吉非替尼  
作用靶点：EGFR  
治疗：EGFR 突变阳性或既往接受过治疗的NSCLC  
不良反应：结膜炎、间质性肺炎
- 2.厄洛替尼  
作用靶点：EGFR、PDGFR、c-Kit  
治疗：既往化疗失败的NSCLC、晚期胰腺癌（中国未获批）  
不良反应：间质性肺炎、转氨酶升高、出血、睫毛生长异常
- 3.埃克替尼  
作用靶点：EGFR  
治疗：既往化疗失败的NSCLC  
不良反应：较轻
- 4.阿法替尼  
作用靶点：EGFR、HER2、HER4  
治疗：NSCLC，HER2 阳性晚期乳腺癌  
不良反应：肾损伤、QT间期延长
- 5.克唑替尼  
作用靶点：ALK、cMET、RON  
治疗：ALK阳性NSCLC  
不良反应：视觉异常、肝毒性、外周神经病变、肺炎、QT 间期延长
- 6.色瑞替尼  
作用靶点：ALK、IGF1R  
治疗：对克唑替尼耐药的NSCLC  
不良反应：疲劳、肝毒性

## 乳腺癌

- 1.拉帕替尼  
作用靶点：HER-1、HER-2

治疗：HER2阳性乳腺癌  
不良反应：肝毒性、LVEF下降

- 2.帕博西尼  
作用靶点：CDK-4、CDK-6  
治疗：HER2阴性 ER阳性的绝经后乳腺癌  
不良反应：骨髓抑制、血栓

## 胃肠肿瘤

- 1.瑞格非尼  
作用靶点：VEGFR2、TIE  
治疗：转移性结直肠癌，GIST  
不良反应：出血、高血压

- 2.阿帕替尼  
作用靶点：VEGFR2  
治疗：晚期胃癌  
不良反应：出血，血小板降低

## 肾癌

- 1.索拉非尼  
作用靶点：VEGFR、DGFR  
治疗：不能手术的肾癌、肝癌  
不良反应：手足综合征、低磷血症
- 2.舒尼替尼  
作用靶点：VEGFR、DGFR  
治疗：转移性肾癌、伊马替尼治疗失败的GIST  
不良反应：全身乏力发热
- 3.帕唑替尼  
作用靶点：VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR、c-KIT  
治疗：晚期肾癌、软组织肉瘤  
不良反应：肝毒性、头发脱色
- 4.阿西替尼  
作用靶点：VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、c-KIT  
治疗：晚期肾癌

不良反应：高血压、血液高凝、胃肠穿孔

## 黑色素瘤

- 1.威罗非尼  
作用靶点：RAF V600E  
治疗：恶性黑色素瘤  
不良反应：第二原发性皮肤鳞癌、光敏反应、QT延长
- 2.达拉非尼  
作用靶点：RAF V600E  
治疗：恶性黑色素瘤  
不良反应：第二原发性皮肤癌、出血栓塞、心肌病
- 3.曲美替尼  
作用靶点：MEK-1、MEK-2  
治疗：恶性黑色素瘤  
不良反应：心肌病、视网膜色素上皮脱落、肺病

## 甲状腺癌

- 1.凡德他尼  
作用靶点：EGFR、VEGFR  
治疗：甲状腺髓样癌  
不良反应：QT间期延长、缺血性脑血管事件
- 2.卡博替尼  
作用靶点：VEGFR-2、c-MET、C-KIT、FLT-3  
治疗：转移性甲状腺髓样癌  
不良反应：动脉血栓事件、伤口裂开、高血压
- 3.乐伐替尼  
作用靶点：VEGFR  
治疗：晚期、放射碘治疗抵抗、分化型甲状腺癌  
不良反应：高血压、脑病

## 血液肿瘤

- 1.伊马替尼  
作用靶点：Bcr-Abl  
治疗：Ph(+) CML, GIST  
不良反应：较轻
- 2.达沙替尼  
作用靶点：Bcr-Abl, scr  
治疗：Ph(+) CML, GIST  
不良反应：体液滞留（胸腔积液）
- 3.尼洛替尼  
作用靶点：Bcr-Abl、PDGFR、c-Kit  
治疗：Ph(+) CML  
不良反应：QT 间期延长，尖端扭转型室性心动过速，一过性血间接胆红素升高。
- 4.帕纳替尼  
作用靶点：Bcr-Abl  
治疗：CML, Ph(+) ALL  
不良反应：肝毒性，心肌梗死和中风、心衰，严重血管狭窄
- 5.博舒替尼  
作用靶点：Bcr-Abl  
治疗：CML  
不良反应：血小板减少，肾衰，心衰
- 6.拉铁尼伯  
作用靶点：TK  
治疗：套细胞淋巴瘤，17p缺失的CLL  
不良反应：出血感染，肾毒性
- 7.Idelalisib  
作用靶点：I3K delta  
治疗：复发性CLL，滤泡状B细胞淋巴瘤  
不良反应：肝毒性，肠炎胃肠穿孔、肺炎
- 8.鲁索利替尼  
作用靶点：JAK1、JAK2  
治疗：骨髓纤维化  
不良反应：血象降低