

在我国,每年约有10万名新发淋巴瘤患者,这意味着,大概每5分钟就有1人确诊为淋巴瘤,且发病率仍逐年提升,并且呈年轻化的趋势。

# 淋巴瘤虽凶险 非化疗手段或可突破医治瓶颈

陈曦

近日,国家卫生健康委办公厅发布《关于印发儿童血液病、恶性肿瘤相关10个病种诊疗规范(2019年版)的通知》(以下简称《通知》)。《通知》明确,按照发病率相对较高、诊疗效果明确、经济负担重等原则,将一批非肿瘤性儿童血液病,以及淋巴瘤、神经母细胞瘤等儿童实体肿瘤作为首批救治管理病种。

治管理病种。

在首批救治管理病种中,淋巴瘤赫然在列。南开大学人民医院肿瘤诊治中心主任王华庆教授表示,淋巴瘤是儿童常见的恶性肿瘤,其发病率已排在儿童恶性血液肿瘤的前三位。不过,恶性淋巴瘤也是目前众多癌症中控制率、治愈率较高的肿瘤之一,但是预后效果却泾渭分明,其“分水岭”就是科学规范的诊疗。

## 误诊率达六成,婴幼儿也会罹患

王华庆解释,医学上一般把起源于间叶组织,包括纤维结缔组织、脂肪、肌肉、骨、软骨等部位的恶性肿瘤称为“肉瘤”或“瘤”。因淋巴瘤起源于淋巴造血系统,因此称为“瘤”。儿童恶性肿瘤绝大多数来源于胚源性组织,因此儿童常见的肿瘤都是以“瘤”命名,如神经母细胞瘤、肝母细胞瘤、肾母细胞瘤等。

“在很多成人的疾病里,‘瘤’字多为良性。可是儿童得这些瘤,恶性程度并不低。”王华庆表示,此次《通知》里提到的这几种儿童肿瘤虽然都被称为“瘤”,但淋巴瘤分型里高度恶性的淋巴瘤母细胞淋巴瘤、勃基特淋巴瘤多发于儿童,如不能积极救治,都会夺去儿童生命。

“儿童淋巴瘤的发病率在3/10万左右,而且各年龄段儿童包括新生儿都有可能患淋巴瘤,

我接诊的最小的淋巴瘤患者只有三个月。”王华庆表示,不过家长们也不用谈淋巴瘤色变,因为儿童淋巴瘤对化疗、放疗等治疗的敏感性优于成人。因此放化疗结合分子靶向药物或CAR-T细胞治疗,疗效普遍很好。加上儿童患病心理负担小,又处于生长发育期,身体恢复会比成人更快。经过科学规范化的治疗,目前恶性程度相对较低的霍奇金淋巴瘤治愈率可达90%左右。统计显示,B细胞性非霍奇金淋巴瘤的治愈率已经超过50%,而T细胞性也达到40%左右。

不过,幼儿小童语言表达能力有限,目前的筛查手段也有限,儿童淋巴瘤误诊率在60%以上。而且儿童淋巴瘤发病急,如不能及时得到规范化诊疗,死亡率同样很高。

## 药物层出不穷,患者生命得延长

“不止是儿童淋巴瘤容易误诊,成人淋巴瘤的误诊率也非常高。”王华庆说。不久前第16个“世界淋巴瘤日”发布的《2019淋巴瘤患者生存状况白皮书》数据显示,参与调研患者中,约43%患者曾有误诊经历,51%患者辗转多家医院后方得以确诊。患者从初次诊断到最终确定所患亚型,平均耗时为2.5个月。

“淋巴瘤精准诊断难度大主要和其亚型众多有关。”王华庆介绍,根据世卫组织的分类,淋巴瘤实际上是70多种不同亚型“淋巴瘤家族”的统称,每种亚型的淋巴瘤都有各自的治疗方案,分型是否准确直接影响治疗方案的选择以及预后。

近些年随着分子分层研究取得巨大进展,新的靶向药物和免疫药物层出不穷,治疗手段也越

来越多。目前在常规免疫化疗标准治疗方案的基础上,根据淋巴瘤不同靶点阳性表达,增加分子靶向药物的使用,可明显延长患者生命。

“淋巴瘤治疗越来越精准,突破了原有淋巴瘤治疗的很多瓶颈。”王华庆说,比如,在“淋巴瘤家族”中,多个亚型的发病率较低,不足0.5/10万。而这些“少见淋巴瘤”由于病例少,治疗方案选择不多,患者面临疾病反复发作、耐药后无药可用的境地。在分子分型中,只要靶点一致,不同亚型的淋巴瘤可以使用同一种靶向药,这就是所谓的“异病同治”。比如布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂-伊布替尼,对于套淋和慢淋疗效明显;针对PI3K信号转导通路的靶向药物康泛立西(Companlisib),可提高惰性B细胞淋巴瘤治疗效果。此外,以往淋巴瘤复发后非常难治,除了化疗



外,几乎没有好的治疗手段。随着PD-1免疫检查点抑制剂和CAR-T细胞治疗的出现,对晚期复发难治的淋巴瘤有效率高达50%以上。

王华庆表示,淋巴瘤治疗已经进入了靶向药物和细胞治疗新时代,淋巴瘤非化疗时代前景可期。

## 科学规范诊疗,控制率治愈率高

王华庆表示:“总体来看,淋巴瘤是目前众多癌症中控制率、治愈率较高的肿瘤之一。近年来有了长足的进步和生存率的提升。”

不过《柳叶刀》2018年的调查数据显示,我国淋巴瘤患者的5年生存率约为38.3%,与发达国家相比仍有不小的差距。据分析,和其他肿瘤相比,欧美发达国家淋巴瘤5年生存率高,不是因为他们早期患者多,而是患者接受到科学规范的淋巴瘤诊疗。

首先淋巴瘤早期诊断需要规范。王华庆强调,淋巴瘤的诊断绝对不能只靠X光、CT、核磁等影像学检查,也不能单靠血液化验。淋巴瘤的确诊必须经过病理组织学的证实。淋巴瘤的病理诊断也就是组织学分型,是淋巴瘤诊疗中最关键

的一个环节。现在还可以加上分子检测,以确定靶点的阳性表达。

其次是规范化治疗。目前淋巴瘤的治疗手段主要包括化学治疗、放射治疗、免疫治疗、靶向治疗以及细胞治疗,多种治疗手段如何搭配组合,使用的剂量以及治疗时间都是有严格规范的方案。一旦治疗方案选择不当,淋巴瘤极易转变成复发难治淋巴瘤。

我国整体淋巴瘤5年生存率不如欧美国家的另一个原因,是我国中小城市和农村的淋巴瘤规范化诊疗普及程度低。从今年开始,中国抗癌协会淋巴瘤专委会将定期开展恶性淋巴瘤的规范化诊疗的巡讲活动,并把活动下沉到中小城市,以整体提高我国淋巴瘤规范化诊疗水平。

## 不必过分紧张,可进行自我检测

近年来一些名人罹患淋巴瘤,引起了部分人恐慌。“很多人一摸到脖子上有肿块就紧张得往医院跑,其实也不必过分紧张。”王华庆给大家介绍了一种自我检测方法。淋巴瘤的肿块没有红肿热痛的炎症表现;肿块摸上去像橡皮,质地比较硬、位置相对固定;淋巴瘤引起的发热表现是上午体温正常,午后体温逐渐增高,傍晚体温达到最高。以上三个症状,再伴随有不明原因的消瘦、盗汗等症状的时候,就应及时去医院进行活检。

王华庆特别指出,儿童中较多发现的非霍奇

金淋巴瘤,除了以上症状外,还易发生结外侵犯,常见的部位有胃肠道、骨髓及中枢神经系统,常有吞咽困难、鼻塞、鼻出血、腹痛、腹泻和腹部包块等症状,需引起家长的重视。

目前已知乙肝病毒、EB病毒、幽门螺旋杆菌这三种微生物的感染与淋巴瘤患病相关。此外,淋巴系统是人体很重要的免疫组织,因此,生活节奏快、心理压力过大以及过度疲劳等都是淋巴瘤的发病诱因之一。对于儿童来说,遗传、环境污染、放射线辐射、药物、病毒感染、二手烟也是儿童淋巴瘤的诱因。

# 新方法有望提前半年检出肝癌

## 患者5年生存率提高5倍以上

本报记者 操秀英

近日召开的2019年中国临床肿瘤学会传出好消息:全国多中心、前瞻性万人队列肝癌极早期预警标志物筛查项目PreCar获重要进展。该项目相较现有诊断金标准提前6—12个月就能筛查出极早期肝癌患者,转癌比率较完成随访患者的整体转癌率富集了13倍以上,显示出优异的预警筛查性能。

这意味着这些被筛查出的患者5年生存率有望提升5倍以上。

### 规模最大进展最快的肝癌早筛项目

恶性肿瘤(癌症)已成为严重威胁我国人群健康的主要公共卫生问题之一,每年恶性肿瘤所致的医疗花费超过2200亿元。“实施癌症防治行动,推进预防筛查、早诊早治和科研攻关”则被写进了《2019年政府工作报告》。

与此同时,从源头上防治肿瘤的肿瘤早筛早已成为业界热议和布局的重点,国家层面也对此给予了高度重视。《“健康中国2030”规划纲要》指出,要强化慢性病筛查和早期发现,针对高发地区重点癌症开展早诊早治工作,推动癌症、脑卒中、冠心病等慢性病的机会性筛查。并提出到2030年,要实现全人群、全生命周期的慢性病健康管理,总体癌症5年生存率提高15%。

目前我国肿瘤检测方法主要分为传统检测和

基因检测两种。PreCar正是基于基因检测的肝癌早筛前瞻性临床项目。该项目由中国工程院院士、国家肝癌科学中心、上海东方肝胆外科医院教授王红阳,广州南方医院教授侯金林与福建和瑞基因科技有限公司共同主导,国内近20家临床中心参与,于2018年4月正式启动。

该项目基于自主开发的肝癌患者分类模型,计划入组患者1—1.5万人。截至目前,项目组已完成前瞻队列(肝硬化患者)入组约4000例,部分早期入组的患者已经达到第3个访视点(期间每6个月一次随访)。

根据国内外公开信息,PreCar是全球同类研究中规模最大、进展最快的肝癌早筛临床研究项目,也是目前唯一公布前瞻性研究数据的同类项目,更是同类肿瘤早筛早诊研究中性能数据最为振奋人心的一个由中国牵头组织的项目。

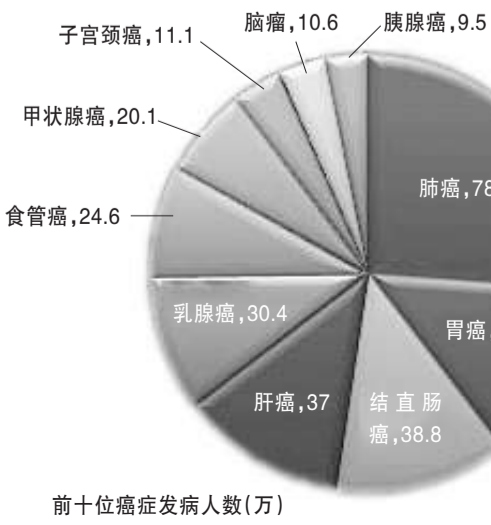
### 早筛查试剂盒计划2021年落地应用

此次前瞻性临床研究中,经过PreCar模型筛查出的第一批55例肝癌极高危人群,在随后6个月内的随访中,已有8例被确诊为新发早期肿瘤,较完成随访患者的转癌率富集了13倍以上。尤其值得注意的是,这部分患者的肿瘤大小都在0.8—2.5厘米之间,全部处于肝癌早期,其中约75%处于肝癌极早期。

常规临床诊断的早期肝癌患者通常不足20%,极早期的比率更是不足10%。根据相关文

献,在肝癌早期获得诊断的病人,其5年生存率为50%—70%,而晚期肝癌患者5年整体生存率只有10%—19%。这就意味着,同样确诊为肝癌,经PreCar所筛查出的人群5年生存率有5倍以上的提升。

“这是目前临床上现有检测技术做不到的。”王红阳院士表示。现阶段大部分机构披露的分子诊断“早筛”研究主要用于提高或增强现有诊断标准的性能,这些研究所对应的时间节点均与金标准确诊肿瘤的时间节点同步。此次前瞻性队列研究中,基于预测模型将肝癌检出的时间比金标准



确诊的时间提前了6—12个月,实现了真正意义上的前瞻性早筛,是全球同类项目中的首次突破。

王红阳说,这是第一次通过前瞻性数据表明,有可能通过基于外周血的简便检测进行肝癌的极早期预警,较现有常规诊断方法,提前6—12个月筛查出极高危人群和极早期肝癌患者。她认为,这无疑能极大提升我国乃至全球的肝癌防治水平。

据透露,项目组将在2019年底完成肝硬化人群的全部入组工作。在总的规划中,根据国家“十三五”重大专项的进度,项目组计划在2021年实现早筛试剂盒的产品落地。



## 让“肿瘤君”1秒现形

### 我国首台高端PET研制成功

正电子发射断层扫描仪(PET)是目前世界上最先进的核医学分子影像设备,在临床上与CT配合使用,有着“生命雷达”的美誉。传统的PET设备成像速度在1—10分钟,能够对药物的累积效果进行静态成像,无法捕捉动物的瞬态生化过程。

近日,记者从山东召开的“2019年超灵敏PET和神经影像国际论坛”上获悉,国内首个可让“肿瘤君”秒级现形的“超灵敏PET”研制成功。此技术可将PET的数据采集效率提升上百倍,从而使得成像时间从1—10分钟提升到1秒钟,并可得到秒级的四维PET成像。该技术有望打破跨国企业在同类技术上的垄断。

据了解,目前世界上同类技术的成像速度极限是10秒。在论坛上,来自世界最大PET中心——芬兰国家PET中心的韩春雷博士认为:“这个技术空间分辨率、时间分辨率都非常高,图像更清晰、成像速度更快,可以达到1秒/帧,敏感性也大大提高,减少了放射药物的用量。未来不仅会减少病人的经济支出,并且在用药安全性也会得到很大提升。”

北京大学医学部核医学系主任王荣福则表示:“这个超灵敏度PET设备,给新药研发提供了很好的技术,会大大缩短新药的研发时间,减少研发成本,从而让药物尽快用到临床,未来病人会受益非常大。”

据了解,技术研发者、中国科学技术大学近代物理系毕业的刘继国博士曾长期供职于美国休斯敦安德森癌症研究中心从事PET设备的研制,先后参与研制了世界上最高灵敏度的小动物PET和分辨率最高的人体PET研制工作。

(记者王延斌)

(本版图片除标注外来源于视觉中国)

图片来源于网络