

# 肿瘤“早诊”是提高生存期的关键

——专访山东大学第二医院院长王传新教授



据2015年国家癌症中心数据,我国每年新发恶性肿瘤病例429.2万例,死亡病例281.4万例,恶性肿瘤已成为前几位死亡原因。人类如何才能早期发现肿瘤,如何才能提高恶性肿瘤患者的生存期?本报记者专访了中华医学检验医学分会副主任委员、山东大学第二医院院长王传新教授。在王教授看来,合理应用肿瘤标志物,推动肿瘤早诊早治是战胜肿瘤的重要“法宝”。

本报记者 陈晓丽



王传新,中共党员,山东大学第二医院院长。医学博士,山东大学二级岗教授,博士研究生导师,泰山学者特聘专家,山东省卫生系统杰出学科带头人,卫生部有突出贡献中青年专家。中华医学检验医学分会副主任委员,山东省医学会检验医学分会主任委员等。

■教授的话

## 检验要成为临床的一双慧眼

王传新教授表示,要实现癌症早诊早治,需要检验与临床相互合作。检验领域要成为临床的一双慧眼,发挥科研团队集体智慧与力量,积极探索,要把早期发现肿瘤作为一生的使命。

像肿瘤标志物的研究是一项综合性研究工作,希望检验医学工作者和临床医师以及从事基础研究的科技人员共同参与,不断提高我国肿瘤标志物研究和临床推广应用水平。同时,在晚期恶性肿瘤治疗进展较为缓慢的情况下,可以将更多的医疗资源投入肿瘤的早期诊断中,希望在肿瘤进展到晚期之前给予患者更有效的治疗,从而使患者获得更长的生存期,提高肿瘤患者整体生存率。

## >>早期治疗,肺癌患者10年生存率可超九成

**记者:**相关统计显示,近十年来,我国癌症患病率逐年上升,并呈现年轻化趋势。恶性肿瘤已成为前几位的致死原因。这致使很多人“谈癌色变”。王教授,您认为人类战胜癌症的关键在哪里?

**王传新教授:**确实,目前我国恶性肿瘤发病形势比较严峻,发病率与死亡率呈持续上升趋势。据2015年国家癌症中心数据,全国每年新发恶性肿瘤病例约429.2万例,死亡病例281.4万例,其中肺癌的发病率和死亡率均居第一位。

尽管如此,但其实患癌并不

意味着死亡,如果是能早期诊断、早期治疗,癌症患者是可以长期生存的,只是目前早期诊断早期治疗率比较低。这是因为肿瘤早期多无特异性症状,很多患者只有到了有症状时才就诊,可这时大已经是中晚期。

就以肺癌为例,目前约75%的患者出现有症状并就诊时,已是中晚期,尽管近年在化疗、分子靶向及免疫治疗等方面取得了诸多进步,但晚期(IV期)患者的5年生存率仅4.2%。

研究表明,如果在肺癌的早期阶段(I期)进行手术切除,患者的10年生存率可达92%。国外

资料同样显示,美国过去30年间肿瘤5年生存率从50%提升到63%,提高的13%全是由早期发现诊断。

如何从100万个无症状人群中挑选出几十个早期肿瘤患者,这是全球医学界、全球科学界在过去30年一直努力的目标,在这个过程中有进展、有突破,也有挫折、有争议,但肿瘤早期发现、早期诊断的价值在于不仅能挽救一个患者的生命,挽救一个家庭,也能减轻目前国家在中晚期肿瘤领域的沉重的医疗负担,推动肿瘤的早期诊断是我们肿瘤检验领域的神圣使命!

## >>肿瘤标志物可以早发现异常,适合早期筛查

**记者:**正如您所说,癌症如果早期诊断、早期治疗,患者是可以长期生存的,那有什么方式可以做到早发现呢?

**王传新教授:**目前癌症早期筛查的方式还是有不少的,其中定期进行专业体检是不错的方式,尤其是对于高危人群,例如长期吸烟、酗酒的,有家族病史等人群,最好定期进行专业筛查。

在各种检查方式中,肿瘤标志物有一定的独特优势。所谓肿瘤标志物(tumor marker)是指在肿瘤发生和增殖过程中,由肿瘤细胞生物合成、释放或机体对肿瘤细胞反应而产生的一类物质。

肿瘤标志物水平的变化一般比临床症状或影像变化早,如AFP阳性可比影像学检测早

6~9个月发现异常,且肿瘤标志物检测方便、快捷,更适用于恶性肿瘤的早期筛查。

但由于肿瘤生物学特征的复杂性和异质性特点,现有的肿瘤标志物常缺乏器官特异性,不同脏器或者同一脏器不同大小、不同类型和不同预后的肿瘤,相应的肿瘤标志物可能不尽相同。

## >>肿瘤标志物也需合理选择和应用

**记者:**您能介绍一下,目前世界上研究肿瘤早期诊断的肿瘤标志物主要有哪些吗?

**王传新教授:**传统肿瘤标志物中前列腺特异性抗原(PSA)等少数标志物具有较为明确的器官特异性,被推荐用于高危人群筛查和肿瘤辅助诊断;其它标志物如血清癌胚抗原(CEA)筛查结直肠癌的阳性率较低,不适用于结直肠癌的普查。

近年来新发现的ProGRP被认为是小细胞肺癌的特异性诊断指标,而细胞角蛋白19的片段(CYFRA21-1)对非小细胞肺癌诊断的敏感性和特异性相对较高;相对于其他胃癌标志物,PGI/II在高

危人群中胃癌的筛查及早期诊断等方面更具有潜在的价值,国内一项研究表明其诊断敏感性为62.1%,特异性为94.2%。

此外,卵巢癌风险评估法则(ROMA)是由HE4与CA125采用特定公式计算的值,ROMA指数的应用可减少30%~50%生物标志物阴性卵巢癌的漏诊。目前,我们研究团队也参与到了“HE4在中国人群参考值的研究”多中心课题当中,以确定中国表现健康人群参考值,更好地指导临床。

2012年,英国在全球率先开展了肺癌自身抗体肿瘤标志物应用于肺癌筛查和早期诊断的研究,这是一项无症状人群大规

模筛查的临床研究,具有重要的临床意义。我国国家食品药品监督管理局也在2015年批准7种肺癌自身抗体的检测上市,为肺癌的早诊早治带来了希望。

尽管肿瘤标志物在肿瘤诊治中的应用越来越广泛,但合理选择和应用外周血检测肿瘤标志物,对其进行科学评价并指导临床仍然是目前面临的重点和难点。在由教育部、科技部、中国科学院和国家自然科学基金委联合发起征集的“一万个科学难题”中,我们提出的“肿瘤标志物与肿瘤早期诊断”是中标的84个临床医学难题之一,这也是我们一直努力的目标。

## >>二代测序技术将肿瘤防治带入“精准医学”时代

**记者:**听了您的介绍,我们对人类战胜肿瘤的信心更足了。我们知道您多年来一直从事肿瘤早期诊断方面的研究,您能给我们介绍一下您的团队目前在肿瘤早期诊断研究方面的进展,以及未来肿瘤早期诊断技术的发展前景吗?

**王传新教授:**对未来医学的发展,我们是充满了希望和信心的。尤其是近年来随着人类基因组计划完成及二代测序技术兴起,生物信息学数据量得到了急剧扩增,精准医学应运而生。2015年美国国情咨文中提出“精准医学计划”,希望精准医学可以引领一个医学新时代,从此精准医疗的序幕正式拉开。随着精准医学的发展,越来越多的分子标记物被证实有助于肿瘤的早期诊断。

正常细胞在向肿瘤细胞转

化过程中会有癌症驱动基因的参与,通过精准医疗的思维模式,找到癌症的靶向基因对肿瘤进行治疗,例如抗HER2治疗在乳腺癌的成功,EGFR酪氨酸酶抑制剂在治疗肺癌的应用,再如mTOR抑制剂、MEK抑制剂等均在癌症精准医疗中显现出巨大的优势和潜力。

我们研究团队利用二代测序技术对常见消化道肿瘤——结直肠癌患者血清microRNAs进行了深度测序分析,优化选择血清microRNAs检测内参,并建立了由四种差异表达的血清microRNAs组成的结直肠癌早期诊断模型,该项研究成果2014年在美国临床化学协会(AACC)大会上做了专题报告。

2016年我们研究团队又完成了对泌尿系统常见恶性肿

瘤——膀胱癌血清microRNAs的筛选,建立了膀胱癌诊断和预后判断相关的microRNAs差异表达谱,该项研究成果也在今年美国AACC大会上做了专题报告。

新肿瘤标志物的开发和应用研究不断加强,如何将这些新标志物与传统标志物进行有效组合,为现有肿瘤诊断策略提供必要的补充信息,并建立相应的标准化检测方法,把基础研究与解决患者实际问题结合起来,是我们未来研究的重要方向之一。

此外,测序技术特别是相关检测技术的发展,使得肿瘤易感基因或分子标志物如DNA突变、甲基化和miRNA、lncRNAs特异性表达谱等的发现成为可能,对此类新标志物进行大规模临床应用评估,将对肿瘤早期预警和诊断具有重要意义。