



孙燕,中国工程院院士。现任中国医学科学院北京协和医学院教授,国家新药(抗肿瘤药)临床研究中心主任,中国癌症研究基金会副主席,亚洲临床肿瘤学会(ACOS)和中国临床肿瘤学会(CSCO)名誉主席。

中国肿瘤防治工作进入新时期

孙燕

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021

摘要 肿瘤在历史长河中一直是比较罕见的疾病,但到20世纪30年代,首先在发达国家,随后在发展中国家,肿瘤开始步入常见病之列。近50多年来,中国肿瘤的发病率不断缓慢攀升,因癌症导致的死亡在所有居民死亡原因中已经占首位,而且已经超过全球平均水平,肿瘤防治成为中国面临的一项严峻任务。本文从中国肿瘤现状出发,综述肿瘤高发区研究、抗肿瘤新药研究、临床肿瘤学科发展、精准医学等方面的进展,并提出中国肿瘤防治工作的建议。

关键词 肿瘤发生和死亡趋势;肿瘤高发区研究;抗肿瘤新药;临床肿瘤学发展;精准医学

1 中国肿瘤发生、死亡的趋势和现状

根据WHO的报告,2000年全球癌症死亡已经突破700万,占全部死亡人数的12%,在发展中国家占9%,在发达国家占21%。2015年根据GLOBOCAN的统计,全球癌症发生数达到1410万,死亡820万。如果这一趋向得不到改善,预期到2020年每年新发生的病人将超过1500万,在发展中国家癌症总数将增加73%,发达国家为29%。所以,癌症在发展中国家同样重要。

中国是发展中国家,总体来说癌症占居民死亡原因的19%,而在北京和上海分别为24%和26%,已经超过全球平

均水平。根据陈万青等的最新报告:2015年中国恶性肿瘤发病人数为429.2万,死亡281.4万。其中城市整体发病率为191.5/10万,死亡率为109.5/10万;农村分别为213.6/10万和149.0/10万,显著高于城市。根据对2000—2011年中国癌症发展的趋向统计,男性人群恶性肿瘤的发病率较为稳定,每年提高约为0.2%;而女性人群的发病率则每年约提高2.2%,即在女性人群中仍然呈逐年上升趋势。相比而言,男性和女性人群癌症死亡率自2006年开始都有下降:男性死亡率逐年下降1.4%,女性逐年死亡率下降1.1%。说明中国癌症发病率男性已进入平稳阶

段,而女性则还在上升;死亡率无论男女都已经开始下降,这无疑说明中国近50年来肿瘤防治的努力已经开始见到成效。中国肿瘤发生和死亡率将很快进入平台期,以后应当是死亡率和发病率下降,将要进入发达国家的模式。

在发达国家,例如美国男性2001—2005年间癌症死亡率每年下降1.8%;而女性1998—2005年间每年下降0.6%。专家预测,只要中国积极治理环境污染和控烟,在2025年前癌症总的发病率有可能下降,但在一定时期将仍然是一个我们每个人必须面对的多发病、常见病。

近50年来,中国癌症的发生谱有

收稿日期:2016-10-14;修回日期:2016-10-18

作者简介:孙燕,中国工程院院士,研究方向为肿瘤内科治疗的临床及实验,电子信箱:suny@cae.cn

引用格式:孙燕. 中国肿瘤防治工作进入新时期[J]. 科技导报, 2016, 34(20): 14-17; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.20.002

一定变化。目前中国男性最常见的肿瘤是肺癌、胃癌、肝癌、食管癌、大肠癌、白血病、脑瘤、胰腺癌、膀胱癌、鼻咽癌；女性最常见的则是肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、大肠癌、乳腺癌、子宫癌、白血病、脑瘤、子宫颈癌。从中可以看出已经下降的是上消化道癌、女性子宫颈癌、男性阴茎癌；而明显升高的是肺癌、结肠癌、女性乳腺癌和男性前列腺癌。

值得注意和忧虑的是全球甲状腺癌和淋巴瘤在一定程度上增多,应当及早开始重视。

2 中国肿瘤高发区的研究

从20世纪50年代后期,周恩来总理就开始重视中国华北太行山区3省1市(河南、山西、河北和北京市)食管癌的发病问题。中国医学科学院肿瘤医院(当时称日坛医院)1958年成立后,首先在河南林县(今林州市)与河北磁县建立了防治研究点。以后,特别是1975年完成了全国癌症死亡回顾调查,绘制成《中华人民共和国癌症分布地图集》以后,相继在江苏启东、山西襄垣、云南个旧开展了肝癌、子宫颈癌和肺癌的防治研究工作。兄弟单位在广西扶绥开展了肝癌、广东和浙江开展了大肠癌、山东和甘肃开展了胃癌的现场研究。

通过林县食管癌的研究,明确了亚硝酸胺、霉菌感染和某些微量元素缺少和发病相关,并通过改水、改善饮食习惯以及与美国国立癌症研究所合作开展了高危人群的化学(β -胡萝卜素、维生素E+C、有机硒等)干预试验,使得食管癌、胃癌和白内障(因为这些药物具有抗氧化作用)发病率均有下降。在姚村卫生院开展手术治疗,特别是早期病人诊断和通过内镜黏膜切除治疗获得良好效果。林县食管癌研究工作获得很多成果,包括1978年科学大会奖、国家“七五”科技公关突出贡献奖、1991年国家科技成果奖、1995年十大科技成就奖和2015年国家科技进步奖一等奖。WHO将林县的食管癌防治工作作为“在基层开展肿瘤防治工作的典范”。

江苏启东市是南通市下属的一个

县级市。从20世纪70年代开始由于乙型肝炎流行导致肝癌发病率很高。通过一种比较简单的“放射火箭电泳法”检测血清中的甲胎蛋白(AFP)开展普查,检查出很多早期病人,通过手术治疗获得痊愈。这一工作获得1979年美国国家癌症研究所颁发的年度免疫奖金质奖;通过在饮食中补充微量元素硒预防肝癌的研究,获得1996年国际生物无机化学科学协会的Klaus Schwarz奖。由于在启东市的工作汤钊猷教授建立了“小肝癌”的概念,并担任两届世界肝癌学会主席,吴孟超教授获得国家科技进步奖最高奖,使中国在肝癌的防治研究中处于世界领先的地位。另一个肝癌高发区是广西的扶绥县,主要是由黄曲霉毒素引起,通过3代人的努力防霉、除霉,发病率已经开始下降,死亡率大幅度下降。

对云南个旧锡矿工人的肺癌开展调研和防治工作是周恩来总理1975年在病中指示的。1984年在昆明与个旧召开国际锡肺讨论会,中国专家和来自其他7国的权威学者参加现场工作和听取报告,确定主要致癌因素是砷、氡和吸烟。通过防治机构开展普查,发现很多早期癌,包括X线检查不能发现的“X线隐形癌”,经过纤支镜定位手术治愈率达到90%。在政府大力改善通风、禁止利用童工和控烟等措施下,到21世纪发病率和死亡率都明显下降。

晋东南的襄垣地处太行山区,虽然人口不多,但子宫颈癌高发。1987年中国医学科学院在当地卫生机构和妇女联合会的支持下,派遣多学科医疗队开展研究工作。最主要的是发现导致子宫颈癌的人乳头瘤病毒(HPV)的一个新基因组HPV58。这一发现经过Zur Hausen(因研究HPV获得2008年诺贝尔生理学或医学奖)确认,获得1995年卫生部科技进步奖一等奖。根据此项研究,中国研制成功适合中国妇女预防子宫颈癌的疫苗,目前正在开展临床试验。

肿瘤高发区的研究是中国在肿瘤防治工作的亮点之一。这些成绩对全

球都有参考意义。相信通过高发区的试点研究,全国肿瘤的发病率有可能在一定时间开始下降。

3 抗肿瘤新药研究

中国抗肿瘤新药的研究已经有60年的历史。但由于种种原因只有到近年来才开始有了快速的进展。2016年习近平总书记在科技创新和两院院士大会上,几次提到“十二五”期间在这一领域内取得的成果;国务院《“十三五”国家科技创新规划》共提及“医药”一词近20次,都说明党和国家对医药创新的重视。

在20世纪60年代初期,学术上最令我们鼓舞的是从1960年开始试用中国医学科学院药物研究所研制的N-乙酰溶肉瘤素,在睾丸经原细胞瘤取得成功。此项研究结果由吴桓兴在1962年莫斯科召开的第8届世界肿瘤大会上报告后得到国际赞誉,和宋鸿钊的高剂量化疗治疗绒毛膜上皮癌的结果被称为“药物治愈临床肿瘤的典范”。此后中国医学科学院继续收治晚期精原细胞瘤病人,在获得良好疗效后将残留的肿瘤进行手术切除。此项工作中共总结了118例远期结果,10年生存率达到55.6%,部分病人健康生存30多年。这项研究曾获得1978年全国科学大会奖,N-乙酰溶肉瘤素也被收入中国基本药品目录。

2009年为纪念建国60周年,曾总结临床肿瘤学的重要成果。虽然1966—1976年受到干扰,但还是取得一定成绩。其中肿瘤高发区的研究和抗肿瘤新药的开发和应用都受到国际同行的广泛认可。在1973—1975年组织了全国居民死亡回顾调查,并编写了著名的《中华人民共和国恶性肿瘤地图集》,受到全世界同行的重视。从20世纪80年代中期开始,经过多次论证后和美国国家癌症研究所(NCI)达成协议,在高发人群开展维生素加微量元素的双盲干预实验,研究结果1993年发表在《Journal of the National Cancer Institute》杂志;治疗组食管癌、胃癌和白内障发病率明显下降,成为全球第一

个类似研究的阳性试验。

近半个世纪以来,中国在相当长的年代主要是学习和引进国外抗肿瘤药物和方法,但在肿瘤内科治疗领域内,仍然有一定的开创性工作,改善了临床实践。例如,大剂量化疗治疗绒毛膜上皮癌,N-甲酰溶肉瘤素治疗睾丸精原细胞瘤,全反式维甲酸和砷剂在急性早幼粒白细胞治疗中的应用,榄香烯治疗癌性胸水,参一胶囊抑制肿瘤新生血管,重组人血管抑制素提高非小细胞肺癌化疗效果等。这些研究项目大多曾经获得国际上的大奖和国家奖,有半数已经进入诊疗规范。近年来,中国自主创新的药物日益增多,“十一五”期间中国自主研发的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗具有基因突变的非小细胞肺癌的埃克替尼上市,成为全球第3个同类药物,而且不良反应较低;“十二五”期间中国创新药物治疗胃癌的阿帕替尼和治疗T细胞淋巴瘤的西达本胺上市;“十三五”期间有望走出的创新药物还有恩罗替尼、阿可拉定、艾维替尼等。

近年来,中国临床肿瘤学家越来越多地参与了国际多中心临床研究,例如由中国学者发起组织的、在亚洲开展的多中心III期临床研究——IPASS研究,在2008年的欧洲肿瘤内科学会(ESMO)上公布了最终结果,论文发表在《The New England Journal of Medicine》杂志上。这项纳入来自87个临床中心的1217例初治晚期非小细胞肺癌患者的研究,比较了吉非替尼与标准化疗(卡铂+紫杉醇)的疗效。研究发现,在亚洲的非吸烟肺腺癌患者中,吉非替尼作为一线治疗优于传统化疗,这一优势尤其体现在存在表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的肺癌患者中。这项结果进一步促进了分子靶向治疗在常见肿瘤中的应用,更是中国临床肿瘤学者对世界医学作出的重要贡献。FOLFOX治疗肝癌(EACH)研究是另一项大型随机对照III期临床研究,有来自中国大陆、中国台湾和韩国等的多中心参与。研究比较了在晚期肝癌

患者中FOLFOX4与阿霉素的疗效,结果显示,FOLFOX4方案耐受性良好,而且显著延长患者的总生存和无进展生存。这是第一次证明系统化疗可以有效改善晚期肝癌患者预后。

另一个受到全球瞩目的是从中国传统医学发展的药物,这在2015年屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖后更加成为一个中华民族对世界医学做出贡献的途径。中医中药是一个伟大宝藏,经受过历史的洗礼,和西医相比,中医更重视整体,认识疾病发生的条件,强调防病、“治未病”。阴阳、正邪论是唯物辩证的;中医认识到正虚是很多疾病包括肿瘤的重要内因,“邪之所凑其气必虚”,比西医早千年;正虚学说业已被现代医学认识和承认。中医治病入手比较广泛,重视病理生理的调整,中医在相当年代里也是十分开放的,能够吸收其他民族的成就,不断丰富完善自己。越来越多的意向是认为中西医应当互相补充,从认识上和具体治疗原则上提高,从而给病人带来裨益。从20世纪70年代中期开始,中国医学科学院应用现代科学方法和指标研究扶正中药的作用,得到初步结果以后又组织几个中心协作研究。1980年以后笔者与美国MD Anderson肿瘤中心的同行进行了实验研究,证实了传统中药黄芪、女贞子、芦笋、仙灵脾等可促进病人免疫功能的恢复,祛除T抑制(Ts)细胞活性,得到1983年国际“中医中药与免疫学国际会议”和1985年国家免疫学大会的首肯。近期和法国居里研究所合作发现扶正中药还具有抑制PD-L1/PD-1的作用。此外,传统老药三氧化二砷治疗急性白血病的结果也得到美国国家的重视,纳入诊疗规范。

祖国医学在慢性病的调控上具有独特的作用,而调控是21世纪医学的重要组成部分。靶向治疗本身就是调控,中国学者应当更容易理解,不同于古代调控寒热、虚实和阴阳,我们目前调控的是基因、受体、免疫和激酶而已。祖国医学的辨证论治、同病异治和异病同治和目前的治疗个体化应当是

相通的,理应在这一领域做出我们民族的贡献。

4 临床肿瘤学科的发展

临床肿瘤诊疗机构在建国前只有上海中比镭锭医院和天津马大夫纪念医院瘤科。床位只有几十张,医生也只有几位。几位元老真正是“惨淡经营”。

建国10年左右,肿瘤发病率开始缓慢增长,政府意识到肿瘤在卫生工作中越来越重要,因此1958年卫生部建立了日坛医院,虽然规模较小,但是中国正式起步的里程碑。虽然1966—1976年间受到干扰,后期由于肿瘤已经上升为中国居民死亡原因的第4位,1969年卫生部成立了肿瘤防治办公室,推动各省建立防治机构,肿瘤工作得到一定发展。

改革开放以来,中国临床肿瘤学得到迅速发展。1983年先后成立了抗癌协会和癌症基金会。1997年成立了中国临床肿瘤学会(CSCO)。特别值得纪念的是得到前卫生部长钱信忠及很多老领导和专家的支持。CSCO的会训是“团结、务实、协作、创新”,这也是一个发展的目标。19年后,CSCO已经有个人会员13000多,团体会员100多,每年年会参会人员超过20000,成为仅次于美国临床肿瘤学会(ASCO),欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)的临床肿瘤学专科学会。2003年与ASCO,2004年与ESMO,2006年与亚洲临床肿瘤学会(ACOS),2008年与澳大利亚临床肿瘤学会(COSA)均签订了互相承认会员资格的兄弟学会关系。此外,CSCO还和WHO、国际抗癌联盟(UICC)、欧洲肿瘤研究协作组织(EORTC)、旅美华人血液和肿瘤医师协会(CAHON)、国际癌症治疗与研究网络(INCTR)、美国综合诊疗中心网络(NCCN)等建立了密切联系,成为引领中国专业学术团体走向世界的一面旗帜。2015年中国临床肿瘤学会正式被批准为一级学会。2016年参加年会的中国专家超过2万,外国专家200余位,正在成为全球国际化专业盛会之一。

5 精准医学

中国临床肿瘤学的最重要的传统就是几位前辈定下的多学科综合治疗。强调团队精神(team work)和个体化(个别对待)。精准医学自2015年提出以来,笔者认为这是临床医学的一个传承和发展的新阶段。

自古以来无论西方还是东方,对肿瘤的认识总是受时代的限制。在没有显微镜的时代都只能从宏观认识。古希腊的体液学说和中国传统医学的气血凝滞学说都说明一定问题,但从现代来看就有很多谬误和不足。自列文虎克(1632—1723)发明显微镜以来,细胞病理学发展使人们直接看到肉眼看不到的细胞和一些微生物。所以,魏尔啸(1821—1902)的《细胞病理学》是划时代的进步,使我们看到肿瘤细胞的分化、浸润和通过淋巴于血流转移,是肿瘤分期、分级的基础。但他忽视并反对近代病理学奠基人罗吉坦斯基的液体病理学说,忽视了神经和内分泌对疾病的影响。进入分子生物学的时代,就需要从基因表达和基因突变来认识和处理肿瘤,分子病理学就是精准医学的组成部分。

中国传统医学的辨证论治和正虚学说说是与精准医学和现代免疫学相通

的。不过,我们祖先辨的是寒热虚实,我们今天辨的是受体、基因表达和突变。靶向治疗最好地诠释了中国传统医学的“同病异治、异病同治”,充分说明了两者是不同时代相通的临床诊疗准则。

精准治疗的前提是精准的诊断,这在非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌及其他一些常见肿瘤中都已经进入临床实践。以前,病理报告只写是恶性或腺癌、鳞癌,再加上分化程度就够了;而今天,乳腺癌如果不报告ER/PR、Her-2和KI-67等结果就是不合格的,这些结果已经被认为是分类和制定治疗计划的不可或缺的依据。同样,NSCLC的基因突变,例如EGFR、K-ras、Alk-EML4融合基因等也都是决定治疗计划的重要依据。在亚洲NSCLC有50%以上的关键基因已经解开,使治疗效果有了一定程度的改善,其他还有几种常见肿瘤基因检测也对治疗的选择具有重要参考意义。

另一个重要发展是对肿瘤免疫的进一步了解,除了细胞免疫以外,PD-L/PD-1成为精准治疗的重要组成部分。美国卡特总统患黑色素瘤,而且有脑转移,经过PD-L1抑制剂Keytruda获得CR(肿瘤完全消失,持续4周以上),

让全球惊讶。中国医生应当更能理解祛邪扶正的重要,这是肿瘤患者能否稳定下来和长期生存的重要一环。

我们寄希望于全基因组测序,希望能解开很多重要癌症发生进展的分子生物学关键基因,但这对临床医生来说还任重道远。詹启敏院士在河南林州食管癌高发区做了有益的工作,但目前还有大部分基因未能解开,因此无法提供研究的靶点。也许这即世界多数国家倡导给肿瘤患者全基因组测序积累资料,但都反对给健康人查体测序的原因,因为解开这些基因仍然需要很多研究。

在笔者看来,精准诊疗仍然在很大程度上是需要努力的方向。向患者提供“最新最好的诊疗选择”仍然需要根据现有的规范加上已有的经验。虽然努力追求精准,但很难事事做到精准。

医生尊重患者分子生物学检查的结果,但不能做这些报告的尾巴,需要根据患者全部的细节做出决断,并在实践中不断矫正自己的判断,修订治疗计划。周恩来总理曾经说过:“做一个好医生要有个追求,不断提高学习一辈子,任劳任怨检讨一辈子。”

Progress of cancer prevention and control in China

SUN Yan

Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract The tumor was a relatively rare disease in the long history, before the 1930s. Then first in developed countries and followed in developing countries, the tumor incidence began to increase markedly and entered the list of common diseases. Over the past 50 years, the cancer incidence as well as the mortality rates in China increase markedly and the cancer becomes the first killer among all causes of death, and the proportion has exceeded the global average. Cancer prevention becomes a grim task facing China. The paper summarizes the trends of cancer incidence and mortality, and the researches in the high incidence areas of esophageal, liver, lung and cervix uterine cancers, the development of new anticancer drugs, the development of clinical oncology, precision medicine, and proposes some suggestions for the prevention and treatment of cancer in China.

Keywords trends of cancer incidence and mortality; research in high incidence area; anti tumor drugs; development of clinical oncology; precision medicine

(责任编辑 王媛媛)