

# 2016年中国肿瘤防治热点回眸

石远凯, 杨晟, 孙燕

国家癌症中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021

**摘要** 2016年是中国肿瘤防治重要的一年。回顾了中国2016年在肿瘤预防领域采取的环境治理、防治肥胖、大病医保及健康体检等措施, 简述了在治疗肺癌、白血病、乳腺癌、消化道癌和鼻咽癌等方面取得的重要进展, 盘点了新药研发、免疫治疗和转化医学研究平台建设等方面取得的成绩, 分析了中国肿瘤防治的发展前景。

**关键词** 肿瘤防治; 健康检查; 抗肿瘤新药; 免疫治疗

2016年是中国“十三五”规划的开局之年, 也是让人欣喜的一年。党和政府历来高度重视人民健康, 把维护全体人民健康作为始终如一的奋斗目标。中共中央总书记、国家主席、中央军委主席习近平在2016年8月19日召开的全国卫生与健康大会上发表重要讲话, 更是强调了“没有全民健康, 就没有全面小康”, 将发展健康卫生事业、促进人民福祉提升到了国家发展的战略新高度。在国际发展竞争日趋激烈和中国发展动力转换的形势下, 中国卫生医疗工作者依照“十三五”规划精神, 把发展基点放在创新上, 形成促进创新的体制架构, 塑造更多依靠创新驱动、更多发挥先发优势的引领型发展, 深入实施创新推动发展战略, 实施并完成了一批国家重大科技项目, 在重大创新领域组建一批国家实验室, 积极提出并牵头组织国际大科学计划和大科学工程。

恶性肿瘤是严重威胁中国人民健康的重大疾病。作为捍卫人民健康的主战场, 中国肿瘤防治领域在2016年也取得了一些阶段性成果, 具有显著的科学意义和社会效益。但肿瘤防治形势依然十分严峻, 许多重大问题仍待解决。本文盘点2016年中国肿瘤防治领域取得的进展, 并展望肿瘤防治的发展

方向。

## 1 肿瘤预防的进展

### 1.1 环境保护

环境中的一些有害物质会增加癌症发病率, 例如世界卫生组织于2013年将室外空气污染列为一级致癌物。随着工业化、城镇化和生态环境变化, 肿瘤风险日益升高。在2016年, 中国继续在改善环境、治理大气污染等方面做出巨大的努力, 包括面对目前民生热门议题“雾霾”等现状, 以环境质量为核心, 对环境进行综合治理, 协同推进, 以全面达标排放计划为抓手, 大幅度削减污染物存量; 以推进骨干性工程为抓手, 实施污染减排, 以排污许可落实治污减排责任, 并构建相应的风险防控系统, 系统构建事前预防、事中严管、事后处置的全过程、多层次风险防范体系。而细化到个人及团体, 中国全面推行公共场所禁烟相关条例, 北京最新的禁烟条例被称为“史上最严禁烟条例”, 并且在2016年, 禁烟推行范围由小到大, 从过渡期逐渐全面化。以上针对环境的各项措施, 均是为了能减少公共生存环境中可能引起居民健康损害的因素, 对预防肿瘤(尤其是肺癌)的发生具有重要意义。

### 1.2 肥胖预防

肥胖目前是一个全球性的健康问题, 会增加冠心病、高血压和糖尿病等很多慢性病的发病率。不仅如此, 其对癌症发病的影响近年来也得到重视。身体质量指数(body mass index, BMI)是衡量肥胖的指标, 美国一项纳入超过1920万人的队列研究发现: BMI和肿瘤风险相关, 体重指数大于40者, 各项肿瘤风险均增加, 尤其是男性更易患肝癌、胃癌, 女性更易患妇科肿瘤、肾癌、胰腺癌<sup>[1]</sup>。中国男性肥胖人数已从1975年的70万人(占全球2.1%)上升至4320万人(占全球16.3%), 女性肥胖人数从1975年的170万(占全球2.5%)上升至4640万人(占全球12.4%)。总体来说, 与其他国家相比, 中国的肥胖人群数量呈快速增长状态, 其增长速度为全球第一。据估计中国城市小学生肥胖已经达到10%。中国已经开始重视中小学生体质的提高, 应当及早开始采取有效措施, 进行预防与控制, 例如宣传正确的饮食观念、推广全民健身等。

### 1.3 大病医保

恶性肿瘤给患者及其家庭带来沉重的经济负担。如果缺乏有力的保障机制, 很容易使患者家庭因病致贫、因

收稿日期: 2016-12-25; 修回日期: 2017-01-03

作者简介: 石远凯, 教授, 研究方向肿瘤内科治疗, 电子信箱: syuankai@cicams.ac.cn; 孙燕(通信作者), 教授, 中国工程院院士, 研究方向为临床肿瘤学,

电子信箱: suny@csco.org.cn

引用格式: 石远凯, 杨晟, 孙燕. 2016年中国肿瘤防治热点回眸[J]. 科技导报, 2017, 35(1): 96-99; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.01.011

病返贫。协调医疗、医保、医药联动改革,逐步实现大病医保全覆盖,促进基本医疗保险基础上大病医保体系的不断完善,进一步减轻患者诊疗的经济压力,是一项对于人民利好的政策,也是一项重要的政策创新,2016年见证了大病医保平稳发展,并正在不断取得新的效果。

#### 1.4 健康体检

随着中国医疗水平的不断提高及人民对健康的重视不断增加,健康体检已经成为如同汽车年检一样重要的事情。人民对于健康管理的意识不断提高,有助于发现疾病早期状态,符合肿瘤预防的“三早”原则,也有利于降低医疗费用,减轻个人和社会的经济负担。因此,中国大部分省市已经将每年的健康检查纳入医保。从长远来看,健康体检是一件利大于弊的事,值得不断推进与宣传。而在未来,需要更加重视利用社区医疗服务资源,对于人群整体进行健康管理,从而有助于实现预防卫生事业的战略前移。

## 2 肿瘤治疗的进展

### 2.1 主要恶性肿瘤均有重要研究突破

#### 2.1.1 肺癌

中国的肺癌发病率和死亡率为所有恶性肿瘤的第1位<sup>[1]</sup>。80%以上的肺癌为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),表皮生长因子受体酪氨酸抑制剂(EGFR-TKI)目前作为NSCLC治疗的重要手段之一,用于晚期患者能显示出显著生存获益,并且不良反应明显轻于化疗。中国自主研发的EGFR-TKI埃克替尼于2011年8月12日上市。作为中国第一个有自主知识产权的小分子靶向抗肿瘤药,埃克替尼是中国药物创新发展的重要转折点,结束了进口药品在中国同类药物市场上的垄断,以较低的价格减轻了中国广大肺癌患者的经济负担。在上市5年后,埃克替尼以其良好的临床获益和对创新药物研发的重要意义,荣获“2015年国家科学技术进步奖一等奖”。CONVINCE研究<sup>[2]</sup>是一项在EGFR基因敏感突变阳性NSCLC患者中

进行的埃克替尼作为一线治疗与化疗随机对照的Ⅲ期研究,其研究成果在2016年6月美国临床肿瘤学会(ASCO)上公布,提示其疗效明显优于化疗,奠定了其在晚期肺癌一线治疗中的地位。另一项研究提示,对于初治EGFR敏感突变的NSCLC,在吉非替尼基础上联合使用培美曲塞可提高疗效<sup>[3]</sup>。2016年,另外一项评价埃克替尼疗效的Ⅲ期临床试验也发表了结果,BRAIN试验(CTONG 1201)<sup>[4]</sup>是评价埃克替尼与全脑放疗+标准化疗在EGFR突变型晚期NSCLC脑转移患者中疗效的Ⅲ期临床研究。结果显示,对比全脑放疗+化疗,埃克替尼可显著提高无进展生存期,并获得更佳的客观缓解率及疾病控制率,确立了埃克替尼在EGFR突变的NSCLC多发脑转移患者治疗中的一线治疗地位。在手术治疗方面,中国研究人员通过对比研究显示早期肺癌肺叶切除远期结果优于亚肺叶切除<sup>[5]</sup>。

#### 2.1.2 白血病

白血病是恶性血液系统肿瘤,主要治疗方法为化疗,近年来在白血病化疗方面取得了相当的进展。尤其是在急性早幼粒细胞白血病(M3型白血病)的治疗方面,中国科学家取得了令人欣喜的成果,研究发现三氧化二砷可用于治疗M3型白血病,疗效显著,白血病自此从一个难治性疾病成为可治愈的疾病,三氧化二砷治疗M3型白血病已经是全球白血病治疗的一个金标准。此药是中国自主研发,成为了中国新药研发的一个里程碑,作为中国创新的成果,惠及全球肿瘤患者。2016年,三氧化二砷用于急性早幼粒细胞白血病治疗项目,荣获“2016年度国家科学技术奖”技术发明一等奖。

#### 2.1.3 乳腺癌

在转移性乳腺癌治疗方面,曲妥珠单抗耐药是目前所面临的一个关键问题,而阿法替尼作为针对HER靶点的一类靶向治疗药物,可能会改善此类患者的转归与预后。相关Ⅱ期临床试验显示了阿法替尼的疗效。然而,Ⅲ期临床研究LUX-BREAST 1研究<sup>[7]</sup>发现,对

比阿法替尼联合长春瑞滨以及曲妥珠单抗联合长春瑞滨,阿法替尼未能显示出对经治HER2阳性晚期乳腺癌的疗效改善。阿法替尼联合长春瑞滨组患者无进展生存期为5.6个月,对比曲妥珠单抗联合长春瑞滨组5.5个月的无进展生存期,阿法替尼改善患者无进展生存期的优势并不明显,由中国研究人员领衔完成的这项临床试验结果2016年发表在《The Lancet》(《柳叶刀》)杂志上。此试验尽管最后得到的是“阴性”结果,但对乳腺癌的治疗也有着重要启示,未来在阿法替尼等靶向药物治疗乳腺癌领域仍然有着可以继续探讨和研究的空间。由中国自主研发的埃博霉素类似物 utidelone (UTD1)在Ⅲ期研究中表现出了良好疗效,研究结果在2016年6月美国临床肿瘤学会(ASCO)上作口头报告。这也是中国乳腺癌领域学者首次在ASCO大会上做口头报告<sup>[8]</sup>。

#### 2.1.4 消化道肿瘤

在胃癌治疗方面,一项Ⅲ期临床研究<sup>[9]</sup>结果显示,阿帕替尼可显著延长晚期胃癌患者生存期。阿帕替尼组的疗效明显优于安慰剂对照组,平均总体生存期可达6.5个月,较对照组4.7个月的平均总体生存期明显延长;同时平均无进展生存期也可见到显著延长(2.6个月对1.8个月),并且阿帕替尼治疗组患者的耐受性良好,不良反应较轻微。在结直肠癌治疗方面,有一项Ⅲ期临床研究<sup>[10]</sup>显示:西妥昔单抗联合FOLFOX作为一线治疗在RAS野生型转移性结直肠癌中能显著延长患者的无进展生存期。

#### 2.1.5 鼻咽癌

中国鼻咽癌的临床研究受到全球同行的关注。2016年发表在《The Lancet》的一篇多中心前瞻性研究<sup>[11]</sup>说明,TPF诱导化疗可显著提高局部区域晚期鼻咽癌患者无瘤生存率,GP方案通过对比研究,结果优于顺铂+氟尿嘧啶组,PFS分别为7.0月和5.6月,成为晚期鼻咽癌一线化疗标准方案。

### 2.2 新药研发:走向精准

中国目前针对精准医学提出了重

点研发计划,精准医疗概念的不断推广,基于肿瘤基因表达为基础的靶向治疗也广泛应用于临床,随着越来越多的靶向药物的研发和临床试验的推进,肿瘤治疗日趋个体化。中国自主研发的第一个治疗肺癌的小分子靶向抗癌药盐酸埃克替尼(凯美纳),亦是全球第3个上市的EGFR-TKI,结束了中国小分子靶向抗癌药依赖进口的历史。阿帕替尼在2014年被CFDA批准用于治疗二线化疗失败的晚期不可切除胃癌患者,是“十二五”重大科技进展之一,在“十三五”期间,也是中国大力支持的研究项目。针对外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PCTL)的组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂西达本胺(Chidamide, 爱谱沙)是全球首个获批的口服HDAC抑制剂,此药2014年12月正式由CFDA批准上市,与国际上其他治疗PTCL新药相比,具有明显的亚型治疗优势以及生存获益,正广泛用于临床治疗。2016年6月西达本胺正式纳入深圳市地方补充医疗保险药品目录,适应症为复发及难治性PTCL,极大减轻了患者的经济负担。2016年中国临床试验和新药研发产业链也逐渐成型,更多具有自主知识产权的新药、仿制药上市,为肿瘤新药发展提供了榜样。又一批中国自主研发的创新抗肿瘤药物得到国家批准,已经或正在开展临床研究。多靶点TKI安罗替尼治疗软组织肉瘤<sup>[12]</sup>、EGFR-TKI耐药病人应用艾维替尼和奥希替尼治疗晚期EGFR T790阳性非小细胞肺癌的结果<sup>[13]</sup>均在国际会议报道,获得好评。可以期待未来会有越来越多更

加有效的靶向药物应用于临床。对于已经上市的药物,治疗的规范化也提上日程。例如,2016年制定了《中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识(2016年版)》《西达本胺治疗PTCL的中国专家共识(2016版)》,用于指导临床应用埃克替尼和西达本胺。

### 2.3 免疫治疗:高歌猛进

免疫治疗是肿瘤学领域继分子靶向治疗的下一研究热点。在2016年6月美国临床肿瘤学年会(ASCO)上发布的临床肿瘤进展报告中,将肿瘤免疫治疗评为2015年肿瘤研究首要进展,足以体现免疫治疗“前途无量”。现今主流免疫治疗主要通过两大特异性途径:一个为针对免疫检查点的免疫检查点抑制剂,另一个为表达嵌合抗原受体的自体T细胞疗法。而两者中,免疫检查点抑制剂是更为成熟的免疫疗法,在黑色素瘤、肾癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞癌、霍奇金淋巴瘤等领域都取得了突破,在国外已经取得了多个适应证。在2016年,中国已批准多个免疫检查点抑制剂进入临床研究,相信在不远的将来,这类药物将造福于中国肿瘤患者。另一方面,2010年4月美国FDA批准肿瘤疫苗 Sipuleucel-T 治疗去势抵抗的转移性前列腺癌,之后治疗性疫苗的发展逐渐受到重视,尽管目前肿瘤疫苗的研发成本较高,且伴随着一定的失败率,但可以说,作为免疫治疗的一个方向,肿瘤疫苗目前有着极大的研发空间。

### 2.4 平台建设:前路广阔

大数据时代的浪潮席卷全球,医疗事业领域当然也不可避免。在精准医

疗的背景下,建设医院数据集成平台,构建以患者为中心的临床数据储存库,并将临床工作流程系统化、高效化,为诊疗工作以及科研工作提供支持。《2015年中国癌症统计数据》发表于2016年美国《临床医师癌症杂志》(CA: A Cancer Journal For Clinicians),影响因子高达137分,对于中国肿瘤防治政策制定、肿瘤规范治疗及精准医学发展都有着指导的价值<sup>[4]</sup>。该文的数据是由国家癌症中心汇总全国各地登记点的数据,这提示,实现全国多中心的数据共享及信息集成,是大数据时代对临床医疗以及科研工作的要求。利用好“大数据”,才能为医疗行业实现“大价值”。因此,未来实现大数据时代的广覆盖是进一步努力的方向。

## 3 结论

回顾2016年,在临床肿瘤学领域中国取得了令人鼓舞的成绩,对于肿瘤防治和医药产业的进一步发展,深化医药、医学事业的改革起到了重要的作用。当然,也可以看到许多工作仍然是起到了承上启下的作用,需要在未来继续努力,不断以发展的眼光、求实的精神,对待肿瘤防治工作。转化医学要求,打破基础与临床、新药研发与公共卫生之间的鸿沟,将基础研究和临床研究结合起来,将实验室成果真正应用到临床工作,优化产业体系,真正惠及肿瘤患者。相信在2017年,依靠着科技进步,强化医疗领域的重点学科建设,中国临床肿瘤学事业将会取得更多新成果。

## 参考文献(References)

- [1] (NCD-RisC) NRFC. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants[J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1377-1396.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Shi Y, Wang L, Han B, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy in lung adenocarcinoma patients with sensitizing EGFR mutation (CONVINCE)[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(Suppl): Abstr 9041.
- [4] Cheng Y. Randomized phase ii trial of gfitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth receptor mutations[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3258-3266.
- [5] Wu Y. BRAIN: A phase-trial comparing wbi and chemotherapy with icotinib in NSCLC with Brain metastases harboring EGFR mutations[C]//17th World Conference on Lung Cancer (WCLC). 2016: Abstract PL03.05.
- [6] Dai C. Choice of surgical procedure for patients with non-small-cell lung cancer  $\leq 1$  cm or  $>1$  to 2 cm among lobectomy, segmentectomy, and wedge re-

- section: A population-based study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(26): 3175-82.
- [7] Harbeck N, Huang C S, Hurvitz S, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): An open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 357-366.
- [8] Xu B, Sun T, Zhang Q, et al. Randomized phase III trial of utidelone, a genetically engineered epothilone analog, in combination with capecitabine versus capecitabine alone for metastatic breast cancer patients with previous taxane and anthracycline treatment[C]//2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2016: Abstract 1004.
- [9] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1450.
- [10] Qin S, Xu J, Wang L, et al. LBA-05: First-line FOLFOX-4± cetuximab in patients with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): The open-label, randomized phase 3 TAILOR trial[J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27(Suppl 2): ii141.
- [11] Zhang L. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10054): 1883-1892.
- [12] Yihebal C, Sun Y, J, Cai J, et al. Phase II study of anlotinib for treatment of advanced softtissues sarcomas[C]//2016 American Society of Clinical Oncology(ASCO). 2016: Abstract 11005.
- [13] Mok T S. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-Positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016-12-06[Epub ahead of print].

## Glance back of China's cancer control and treatment in 2016

SHI Yuankai, YANG Sheng, SUN Yan

National Cancer Center; Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

**Abstract** 2016 was an important year for cancer control in China. This report presents the progress and achievements in cancer prevention including environment management, smoking control, obesity prevention, health insurance of serious illness, annual check-up; the major achievements in the treatment of lung cancer, leukemia, breast cancer, gastrointestinal cancer and nasopharyngeal cancer; as well as developments of new anticancer agents, immune treatment and construction of translational research platforms. The perspective of cancer prevention and treatment in the near future is also briefly discussed.

**Keywords** cancer control; annual check-up; new anticancer agents; immune treatment

(责任编辑 陈广仁)