

凝聚梦想 共享佳绩

## 2013中国临床肿瘤学年度进展评选揭晓

《中国医学论坛报》(CMT)和中国临床肿瘤学会(CSCO)联合举办的“2013中国临床肿瘤学年度进展评选”活动,经过汇总、推荐、公布候选研究、投票等步骤,最终确定了得票数位列前10的研究(多项研究得票数并列),本期B1~B4版,将详细介绍各项入选研究,并辅以评审组专家点评。

回顾2013,中国肿瘤学研究者们在临床实践与科学研究工作中所取得的成绩让国际肿瘤学界瞩目。此次参与评选的专家组中,既有中国肿瘤学领域的学者作为核心评审成员,也有我们特别邀请的、来自美国临床肿瘤学会(ASCO)、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)、日本临床肿瘤学会(JSCO)等国际肿瘤学组织、大学和研究中心的国外学者以及来自美中抗癌协会(USCACA)的海外华人学者积极参与(详见B4版)。评审专家们在客观审慎地投票同时,也就每项研究的临床意义,分享了自己的见解。

在此,我们为入选研究的参与者喝彩,同时也向所有辛勤耕耘在中国肿瘤学研究领域的临床医生和基础研究工作者,致以最真诚的敬意!

2014年,“中国临床肿瘤学年度进展评选”将继续举行,期待与您在下一个年度回顾、分享学术硕果的季节,再一次相聚、共勉!



秦叔逵教授

又到年终岁尾盘点时,为使肿瘤研究进展能更快地运用于临床实践,使广大医师能够分享最新信息和肿瘤学热点工作,《中国医学论坛报》和中国临床肿瘤学会(CSCO)继续联合举办“中国临床肿瘤学年度进展评选”。从今年56项候选项目和最终入选的研究来看,在过去一年中,我国学者耕耘不辍,完成了一系列对临床实践具有深远影响力的研究,取得丰硕成果。

通过专家推荐、媒体公布、征集意见等步骤,评选出的重大研究进展中,令人瞩目的依然是分子靶向治疗和个体化治疗的研究,对于改善临床治疗决策具有重要指导意义。

在入选的研究中,发表在《柳叶刀·肿瘤》(Lancet Oncol)杂志的FASTACT-2研究结果,进一步奠定了小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)厄洛替尼,在表皮生长因子受体(EGFR)突变的非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的治疗地位;而ICOGEN研究结果,不但为晚期NSCLC患者提供了埃克替尼这一新的治疗选择,也说明我国学者自主研发靶向治疗药物进程的加快;针对结肠癌所进行的microRNA对患者预后预测价值的II期研究,彰显了我国肿瘤转化医学研究的快速发展。(下转B4版)

——解放军南京八一医院 秦叔逵 教授



吴一龙教授

中国肿瘤学家对临床肿瘤学发展做出了巨大贡献,中国学者开展了大量大规模、多癌种的临床研究,并取得了卓越的研究成果,这其中也包括了大规模国际合作研究,例如有关吉非替尼的IPASS研究等。

以今天入选的ICOGEN研究为例,这是头对头对比埃克替尼(icotinib)与吉非替尼在晚期NSCLC中疗效的研究。这项随机、双盲、III期非劣效临床研究结果表明,icotinib是治疗晚期NSCLC的又一有效治疗新选择。正如美国科罗拉多大学的卡米迪斯(Camidge)教授所说,icotinib因其价格经济适中,可能会在中国掀起抗癌药物的新浪潮。

国际大型生物制药公司长期以来被认为是新药研发的专业机构,在亚洲,大部分新药在日本制药企业得以研发和生产。但日本的新药研发是长期且耗费资金的过程,这在日本临床肿瘤学发展中也是较为突出的问题,icotinib从研发到投入市场,仅用了8年的时间,这比世界任何其他经济发达地区的标准研发过程都缩短了2年。

大量临床研究已清楚地表明药物反应和毒性的种族多样性;药物基因组学研究证据也逐渐阐明种族多样性的遗传信息。临床试验也可能促进找到预示药物反应种族差异性的新治疗靶点,从而加速具有中国特色的药物研发过程。究竟哪种治疗方案或是药物对患者真正有效?在亚洲确立治疗的“金标准”,离不开大型临床试验;发展并实现个体化治疗,也需要进行大规模的药物基因组学试验。可以说,在中国进行的新药研发临床研究,为未来临床肿瘤学发展及进一步提高患者治愈率,带来了希望。

——JSCO主席 西山正彦 教授



西山正彦教授(嘉宾评委)

本次参加‘2013年中国临床肿瘤学年度进展评选’的56篇文章,可以用‘高质量’来形容。发表期刊的影响因子在10分以上的文章达24篇,几乎占了候选研究的半数以上,其中发表在《临床肿瘤学杂志》(J Clin Oncol)和《柳叶刀·肿瘤》(Lancet Oncol)这两大重磅级杂志的文章有19篇,可见,2013年的中国临床肿瘤学研究,是以大丰收来收官的。

要从这么多的好文章中选出10篇,并非易事,只有以是否改变临床实践这一标准进行衡量。我们可以看到,肺癌、乳腺癌和白血病这样的世界常见肿瘤,我国学者的研究是占有一席之地的;而中国多发肿瘤,例如肝癌、胃癌,我国学者也有不俗的研究成绩;一些少见肿瘤,例如口腔癌,我国学者也确定了新的治疗模式。

从这些研究来看,多中心临床研究扮演着极为重要的作用。毫无疑问,在讲究证据的循证医学时代,足以改变临床实践的,也只有多中心III期临床研究成果才能做到。

今天的临床肿瘤学,无论是外科、放射治疗科还是肿瘤内科,可以说,如果没有临床试验,就没有临床肿瘤学的发展,而我们热衷的转化医学,如果没有临床试验,也就没有了转化之根。

——广东省医学科学院 广东省肺癌研究所

广东省人民医院 吴一龙 教授

[8620101]

# 厚积薄发 蓄势飞跃

## 2013中国临床肿瘤学年度进展入选研究简介

### RFA联合TACE改善肝癌患者预后

通讯作者:中山大学肿瘤防治中心 陈敬山  
研究出处:《临床肿瘤学杂志》(J Clin Oncol 2013;31:426)

在这项比较单纯射频消融(RFA)与RFA联合经导管动脉化疗栓塞(TACE)治疗肝细胞癌的前瞻随机试验中,研究者发现,对于直径<7 cm的肝细胞癌,在改善患者生存方面,TACE+RFA优于单纯RFA。

### TPF 诱导化疗或不能改善 OSCC 患者生存获益

通讯作者:上海交通大学医学院附属第九人民医院  
口腔医学院 张志愿  
研究出处: J Clin Oncol. 2013;31:744

一项随机III期临床研究显示,在可切除的III期或IV<sub>a</sub>期口腔鳞状细胞癌(OSCC)中,与直接手术相比,多西他赛、顺铂、氟尿嘧啶(TPF)诱导化疗后手术方案未能改善患者生存。

### 靶向药物提高CLM患者转化切除率

通讯作者:复旦大学附属中山医院 许剑民  
研究出处: J Clin Oncol 2013;31:1931

这项随机对照结果显示,对于无法切除的结肠癌肝转移(CL<sub>M</sub>)患者(KRAS野生型),西妥昔单抗可提高CL<sub>M</sub>患者肝转移灶的转化切除率。

### 拉帕替尼联合紫杉醇治疗 HER2阳性MBC疗效更优

通讯作者:中山大学肿瘤防治中心 管忠霖  
研究出处: J Clin Oncol 2013;31:1947

这项拉帕替尼或安慰剂联合紫杉醇治疗人表皮生长因子受体2(HER2)过表达的转移性乳腺癌(MBC)的随机对照研究显示,在HER2阳性的MBC患者中,与单用紫杉醇相比,拉帕替尼联合紫杉醇显示出显著的生存优势,具有临床意义。

### HAA方案治疗初发AML的循证医学证据

通讯作者:浙江大学医学院附属第一医院 金洁  
研究出处:《柳叶刀·肿瘤》(Lancet Oncol 2013;14:599)

我国11个研究中心联合进行的一项非盲、随机对照、III期临床研究,比较了高三尖杉酯碱(H)+阿糖胞苷(A)+阿柔比星(A)(HAA)、H+A+柔红霉素(D)(HAD)及D+A(DA)3种方案对初诊的急性髓细胞白血病(AML)的疗效,结果显示,对初诊AML的年轻患者,HAA方案是最佳的治疗选择。

2012年  
12月

### RET融合基因或能指导NSCLC分子病理学分型

通讯作者:复旦大学附属肿瘤医院  
复旦大学上海医学院 陈海泉  
研究出处: J Clin Oncol 2012;30:4352

该研究以RET融合基因确立了一种独特的非小细胞肺癌(NSCLC)分子及临床病理学亚型,研究者最终发现,RET融合基因在NSCLC中占1.4%,在肺腺癌中占1.7%,具有可识别性的临床病理学特点,值得进一步临床关注和靶向药物研究。

“这项研究评估了RET融合基因事件与NSCLC患者特定临床病理学特征间相关性的发生频率。

研究应用了大规模的患者样本,其中RET融合基因在13例肺腺癌和24例腺鳞癌患者中被检出,在13例患者中,存在不同的RET融合基因位点。虽然,研究结果显示在1.4%的NSCLC患者和1.7%的肺腺癌患者中存在RET融合基因,概率较低,但检测RET融合基因事件,在临床治疗上的意义是显著的。

与吉非替尼和厄洛替尼治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变NSCLC、克唑替尼治疗ALK融合基因NSCLC的敏感性相似,具有RET融合基因的NSCLC患者,可以应用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)针对RET融合基因进行治疗。

这项临床研究会针对RET融合基因的分子靶向治疗药物的研究方面,起到积极的作用。”

2013年  
2月

2013年  
3月

### 肝内胆管癌部分肝切除术后预测性列线图

通讯作者:东方肝胆外科医院 沈锋  
研究出处: J Clin Oncol 2013;31:1188

研究者利用肝内胆管癌(ICC)患者的血浆癌胚抗原(CEA)、癌抗原(CA)19-9、瘤体直径及数目、血管侵犯、淋巴结转移、直接侵犯以及局部肝外转移等生存独立相关因素,建立一种预后列线图并证明了该列线图的判别能力。

“肝内胆管型肝癌是一种较为罕见的疾病,这项研究可被认为是建立国际学界可接受的预后列线图的前驱性研究。对于接受肝切除术的肝内胆管癌患者,良好的治疗方案设计和分析方法以及平衡患者各项临床指标,是预后的重要因素。这项研究将在风险因素评估,评估辅助治疗(化疗和放疗)潜在价值以及未来临床研究中,起到重要作用。”

(下转B3版)

(上接B2版)

## FASTACT-2研究的最新结果

通讯作者:广东省人民医院 吴一龙

中国香港中文大学 莫树锦

研究出处:《柳叶刀·肿瘤》(Lancet Oncol 2013,14:777)

研究者比较了晚期非小细胞肺癌(NSCLC)一线应用吉西他滨及铂制剂间插厄洛替尼或安慰剂的疗效。结果提示,化疗间插厄洛替尼方案使患者无进展生存(PFS)期获益更多。这对表皮生长因子受体(EGFR)突变或部分EGFR状态不明NSCLC患者,也是较好的一线治疗方案。

“该研究明确了厄洛替尼联合化疗在晚期NSCLC治疗中的患者获益。在晚期NSCLC治疗中,TKI不仅可以作为单药进行治疗,还可以增加化疗的临床获益。该随机对照研究或能改变临床治疗实践。”

“肺癌是亚洲及中国发病率最高的肿瘤,FASTACT-2研究回答了肺癌诊治中的重要问题。该研究严谨地考证了化疗联合厄洛替尼(酪氨酸激酶抑制剂,TKI)作为一线治疗方案对晚期NSCLC的疗效。这项研究在前期临床II期研究基础上合理设计,结果也清晰表明,该方案对患者PFS及总生存(OS)获益显著,且治疗获益在EGFR突变患者中更为突出。在中国,50%的NSCLC患者具有EGFR突变,该研究对这类患者临床治疗的重要问题进行了阐述。”

FASTACT-2研究也成为继IPASS研究之后,一系列由中国学者设计、发起并投入实施的临床研究的代表,这些研究在过去10年中,逐步、系统地证实了在EGFR突变NSCLC患者中,EGFR-TKI的治疗价值(患者OS从12个月延长至30个月以上)。这些研究,同样使以吴一龙教授和莫树锦教授为代表的中国学者,在国际肺癌研究领域树立了领先地位,并使中国胸部肿瘤研究协作组(CTONG),成为令国际肺癌研究领域瞩目的研究组织。”

## 淋巴瘤患者预防性抗HBV治疗

通讯作者:中国台北荣民总医院 黄怡翔

研究出处:《临床肿瘤学杂志》(J Clin Oncol 2013,31:2765)

研究者对乙肝病情得到控制的淋巴瘤患者,应用恩替卡韦预防利妥昔单抗相关的乙型肝炎病毒(HBV)再激活,并证实了预防性抗病毒治疗的价值。

“该研究回答了在接受含利妥昔单抗化疗的淋巴瘤患者中,HBV再激活的重要临床问题。研究结果表明,预防性抗病毒治疗可避免利妥昔单抗治疗相关的HBV再激活,并可治疗乙型肝炎。研究的重要意义也在于发现即使化疗前未检测到HBV病毒载量也不意味治疗后无病毒再激活可能,这对HBV携带者及乙型肝炎患者来说,也具有重要意义。”

因免疫抑制或细胞毒药物化疗引起的HBV再激活较为常见,并对HBV携带者具有潜在生命威胁,化疗前预防性的抗HBV治疗,不但能为淋巴瘤患者治疗带来获益,还可节省治疗肝炎复发的医疗费用。”

2013年  
7月

2013年  
8月

2013年  
9月

## NSCLC患者治疗新选择

通讯作者:中国医学科学院肿瘤医院 孙燕

研究出处:Lancet Oncol 2013,14:953

ICOGEN研究头对头对比了埃克替尼与吉非替尼在晚期NSCLC患者中的疗效。埃克替尼在疗效不劣于吉非替尼的同时,更具安全性,可作为患者的治疗新选择。”

“这项随机III期临床研究检验了中国自主研发的EGFR-TKI制剂,埃克替尼,在NSCLC中的疗效,其研究结果对中国新药研发及临床实践具有深远的影响。同时,埃克替尼更加经济实惠。如果该研究以‘优效性’设计进行实施,则将较‘非劣效性’设计更具影响力。”

“尽管ICOGEN研究为‘非劣效性’研究,但研究结果对中国抗肿瘤药物的生产历程意义重大,这是中国首个自主研发的靶向治疗药物。但是,埃克替尼的半衰期相对较短,需要每天服药3次,这使得埃克替尼剂量还未具备理想口服制剂标准的药理特性。”

尽管如此,埃克替尼是中国抗癌药物发展的里程碑;更重要的是,对于中国超过NSCLC总数50%的、存在EGFR突变的患者人群,埃克替尼是较吉非替尼和厄洛替尼更经济的治疗选择。”

## 阿帕替尼改善晚期胃癌患者预后

通讯作者:复旦大学附属肿瘤医院 李进

研究出处:J Clin Oncol 2013,31:3219

该项国内多中心随机、安慰剂对照、临床II期研究结果显示,对于前期接受超过2种化疗方案治疗,但最终失败的转移性胃癌患者,阿帕替尼可改善患者PFS及OS。”

“这项随机对照II期临床研究结果,显示了抗血管内皮生长因子受体(VEGFR)制剂阿帕替尼在治疗晚期转移性胃癌中的潜在疗效。到目前为止,除证实曲妥珠单抗在HER2过表达胃癌患者中的疗效外,针对胃癌的靶向治疗药物的研究还十分有限,而该研究的重要意义则在于增加了该方面的临床研究证据。”

“胃癌与肺癌及肝癌,同为我国高死亡率肿瘤,临床治疗远未达到患者需求。这项研究探讨了阿帕替尼作为二线化疗失败患者治疗选择的疗效,并显示阿帕替尼可为无其他治疗选择的晚期胃癌患者带来近2倍的中位PFS和OS获益。”

基于该项临床II期研究,一项针对阿帕替尼在胃癌患者中的临床III期研究已实施,其研究报告同样提示显著的临床获益。这项研究也可以说是抗癌药物创新研究的里程碑,值得进一步关注。”

(下转B4版)

(上接B3版)

### FOLFOX4方案 治疗亚洲晚期HCC有效

通讯作者:解放军南京八一医院全军肿瘤中心 秦叔逵  
研究出处:《临床肿瘤学杂志》(J Clin Oncol 2013,31:3501)

该项亚洲多中心随机、非盲研究(EACH研究)提示,对晚期肝细胞癌(HCC)患者,奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙(FOLFOX4)方案较柔比星有总生存(OS)的改善趋势,且无进展生存(PFS)和缓解率(RR)均有提高。该方案或可为亚洲患者带来临床获益。

“这项针对亚洲晚期HCC的随机、Ⅲ期临床研究结果显示,FOLFOX4化疗方案较柔比星的安全性和患者耐受性更好。首先,该治疗方案更加适用于中国(或亚洲)HCC患者;其次,该研究首次证明了毒性反应较轻的系统化疗方案的有效性,是HCC系统治疗的又一有效选择。”

“EACH研究是针对容易实施且患者负担得起的治疗方案的一次大胆尝试。HCC的死亡率较高,其治疗在索拉非尼应用之前的几十年内进展相对较慢。EACH研究的发起在索拉非尼应用之前,因此将多柔比星作为对照组药物;与多柔比星相比,FOLFOX4方案在患者RR、中位PFS方面获益显著提高。

虽然EACH研究结果未达到主要研究终点,但其研究意义不可用观察值简单进行判断。在ORIENTAL研究中,接受索拉非尼治疗的患者OS为6.5个月,而EACH研究中,接受FOLFOX4治疗的患者OS为6.4个月。尽管这种交叉比较的方法并不被推荐,但也可显示FOLFOX4方案在HCC治疗选择上的可行性;更重要的是,FOLFOX4方案较索拉非尼更加经济实惠,因此也更加适合临床症状较轻、经济条件不太好的患者。

基于这些考虑,中国食品药品监督管理局(CFDA)批准FOLFOX4方案对HCC的治疗,这可能预示该方案在中国及部分亚洲国家会被广泛应用于HCC的治疗。”

### 口服砷剂提高APL患者生活质量

通讯作者:北京大学人民医院 黄晓军  
研究出处:J Clin Oncol 2013,31:4215

该项国内多中心研究显示,口服复方黄黛片联合全反式维甲酸(ATRA)治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)不劣于静脉注射三氧化二砷(ATO)联合ATRA方案,并可提高患者生活质量。

### miRNA用于Ⅱ期结肠癌的预后预测

通讯作者:中山大学附属第一医院 罗俊航  
研究出处:《柳叶刀·肿瘤》(Lancet Oncol 2013,14:1295)

该研究显示,基于6个microRNA(miRNA)的分类法在Ⅱ期结肠癌患者中是一个疾病复发可靠的预后和预测工具,并可预测患者是否能从辅助化疗中获益,可便于患者咨询及个体化管理。 [8620401]

(上接B1版)

“

发表于J Clin Oncol的EACH研究,证实了含奥沙利铂的FOLFOX4方案对于我国高发的肝细胞癌治疗的可行性、有效性和安全性,为患者提供了经济实惠的治疗新选择,因此也已获我国CFDA的批准用于肝细胞癌治疗。

对于急性白血病的治疗,我国学者仍然保持着领先于世界的步伐:①对初诊急性髓细胞白血病(AML)的年轻患者,高三尖杉酯碱(H) + 阿糖胞苷(A) + 阿柔比星(A)(HAA)是最佳的治疗选择;②口服砷剂有望替代静脉注射砷剂,在提高APL患者生活质量方面具有优势。

一项双盲、随机对照的Ⅲ期研究显示对于人表皮生长因子受体2(HER2)过表达的转移性乳腺癌(MBC)患者,拉帕替尼联合紫杉醇较单纯紫杉醇治疗更具生存优势。一项前瞻性、非盲的临床Ⅲ期试验表明,在可切除的Ⅲ期或Ⅳ期口腔鳞癌中,与预先手术相比,多西他赛、顺铂与氟尿嘧啶(TPF方案)诱导化疗并未能改善患者生存。

RET融合基因在非小细胞肺癌(NSCLC)中占1.4%,在肺腺癌中占1.7%,具有可识别的临床病理学特点,值得进一步临床关注和靶向研究。射频消融(RFA)联合经导管动脉化疗栓塞(TACE)治疗肝细胞癌的研究表明,对于<7 cm的肝细胞癌,TACE-RFA联合治疗在改善患者生存率方面优于单纯RFA。对于接受部分肝切除治疗后的肝内胆管癌患者的预后情况,一种有效的预后列线图可以得到更为准确的预测结果。

进行临床研究是推动诊疗进步的必由之路。上述评选,集中反映了过去一年中我国学者在临床肿瘤学领域的成就,已引起国际学术界的高度关注。呼吁大家认真学习和领会这些重要研究及其成果,改善临床实践,使广大肿瘤患者早日获益。

希望未来的评选活动中,更加广泛地征求意见,积极纳入我国学者在国际、国内著名会议上报告的和刊登于国内中文杂志的重要研究作为候选项目,有效地搭建共享研究进展的平台或桥梁,进一步推动我国的临床肿瘤学研究进步、扩大学术影响。”

——解放军南京八一医院 秦叔逵 教授 [8620402]

### 感谢评审专家组的宝贵意见

国内专家(按姓氏拼音为序):

陈功、程颖、范云、傅剑华、傅小龙、顾晋、郭军、郭晔、韩宝惠、郝纯毅、华海清、黄镜、季加孚、江泽飞、李进、梁军、梁小波、林桐榆、林岩松、陆劲松、陆舜、马建辉、马军、牛晓辉、秦叔逵、邵志敏、沈琳、宋鑫、王杰军、王洁、王理伟、王绿化、吴穷、吴小华、吴一龙、夏廷毅、徐兵河、徐建明、徐瑞华、叶定伟、叶颖江、殷咏梅、于世英、曾昭冲、张力、朱军

国外专家(按姓氏拼音为序):

戴维·克尔(David J. Kerr,英国牛津大学拉德克利夫医院、ESMO前任主席)、西山正彦(Masahiko Nishiyama, JSCO主席)、孙伟劲(美国匹兹堡大学医学中心、USCACA)、严立(USCACA执行总监)、彼得·于(Peter Paul Yu, ASCO候任主席)

2013年 10月

2013年 11月

2013年 12月