

# 2020 年美国抗癌药研发报告摘要

中国医药创新促进会国际部译

## 内容摘要

该报告通过收集和分析治疗恶性黑色素瘤、脑癌、急性髓细胞性白血病（AML），肾癌，肝癌，肺癌，胰腺癌，卵巢癌和前列腺癌这 9 种不同癌症新药 1998 年至 2019 年获批与失败情况，可以看出癌症药物的研究过程极具挑战性，但也认识到失败可以转化为经验和知识，并不断推动未来的研究。

恶性黑色素瘤：158 种药物失败，12 种获批；

脑癌：122 种药物失败，3 种获批；

急性髓细胞性白血病（AML）：91 种药物失败，7 种获批；

肾癌：96 种药物失败，11 种获批；

肝癌：73 种药物失败，5 种获批；

肺癌：268 种药物失败，32 种获批；

胰腺癌：131 种药物失败，7 种获批；

卵巢癌：139 种药物失败，13 种获批；

前列腺癌：237 种药物失败，21 种获批。



美国癌症协会《2020年度癌症数据统计》中指出：

- 40%美国男性将在一生中被诊断出患有癌症
- 39%美国女性将在一生中被诊断出患有癌症
- 20%全美死亡病例中是由癌症导致

癌症已成为美国第二大死亡原因，随着人口的不断老龄化，每年癌症确诊和死亡人数将持续上升。由于早期诊断和新疗法，以及减少吸烟的措施，美国在抗癌方面取得了巨大进展。美国的癌症死亡率自1991年达到顶峰以来，至今已下降了29%，这意味着避免了至少290万人因癌症而死亡。根据最新数据，仅2016年至2017年间，死亡率下降了2.2%，是有记录以来的最大单年降幅。值得注意的是，近年来癌症死亡人数的急剧下降发生在医疗取得显著进展的领域，包括黑色素瘤和肺癌。

据估计，在过去三年中，癌症幸存者的人数增加了140万，目前

仍有 1690 万美国成人和儿童患有癌症。但是，治疗手段因癌症类型的不同而有很大差异，并且仍然存在大量未满足的医疗需求。预计到 2040 年，新癌症病例将增加 45%，预计对癌症预防，筛查和治疗服务的需求以及用于护理不断增长的患者总体费用将大大增加。

如今，在美国，据估计，每年癌症护理的直接医疗费用为 802 亿美元。癌症相关死亡导致每年生产力丧失的间接成本为 944 亿美元。随着癌症发病率的上升，对新疗法以及早期诊断和治疗的需求显得尤为迫切。

### 抗癌药研发过程中面临的挑战

即使已经获得了 FDA 的批准，针对药物作用的研究仍会在其整个生命周期中继续进行。肿瘤学临床研究会随着实践的深入逐渐累积新的内容，FDA 批准的每一种新疗法对于患者的治疗而言都是一个重要的里程碑，但是对于肿瘤药的临床研究而言，FDA 的批准只标志着更深层次研究的开始，只有通过不断深入的研究和临床实践，我们对于新疗法才会有新的认识。美国癌症协会在研究中指出，尽管 FDA 在 2018 年 8 月 1 日至 2019 年 7 月 31 日共批准了 17 种癌症新疗法，同时还批准了已经获批的 10 种癌症治疗运用到其他癌症。这些扩大适应症的疗法往往是许多癌症患者的首次治疗或者突破性治疗方案，这一结果突出了新疗法在获得 FDA 批准后进行的深入研究所产生的巨大价值。

### 个性化医疗

个性化医疗的作用正在凸显，根据个性化医疗联盟统计，在过去

六年中，有四分之一以上被 FDA 批准的药物为个性化药物。与 2005 年相比，这是一个显著的增长，当时只有 5% 获批的新药是个性化药物。塔夫茨大学药物研发中心的一项调查发现，药物研发管线中 73% 的抗癌药可能成为个性化药物，研究人员预测，未来五年个性化药物的比例将增加 69%。

个性化医疗已逐渐成为癌症治疗中许多最新进展的共同思路，包括血管生成抑制剂，免疫疗法和靶向疗法，所有这些方法均利用癌症的分子特征来指导治疗。个性化医疗试图通过减少对健康细胞的影响和副作用来降低癌症的潜在致病因素。

由于个性化医疗在治疗癌症和许多其他疾病方面具有广阔的前景，因此，美国医疗保健系统的利益相关者（临床医生，提供者，保险公司，行业，患者权益团体和学术界）必须继续合作，以确保支持这一不断发展领域所需的基础设施和政策到位。

### 一、 恶性黑色素瘤——药物研发的进步是癌症治疗的亮点

皮肤癌患者中有 1% 为恶性黑色素瘤。据美国癌症协会估计，到 2020 年，将有 6850 人死于该病种，并且将产生约 100350 例新确诊病例。恶性黑色素瘤患者的 5 年总生存率为 92%，对于 IV 期恶性黑色素瘤，其 5 年生存率为 15-20%。

#### 进展

近年来，恶性黑色素瘤的治疗已通过引入一系列免疫疗法和靶向疗法而发生了转变。一项最新研究发现，美国白人（占绝大多数病例）

的恶性黑色素瘤年度死亡人数在 1986 年至 2013 年期间增加了 7.5%，在 2013 年至 2016 年之间下降了 17.9%，这主要得益于新药的成功研发。

新疗法最终改变了恶性黑色素瘤患者的生存格局，这一浪潮始于 2011 年首个免疫检查点抑制剂 ipilimumab 的批准。这种免疫疗法被批准用于治疗恶性黑色素瘤，通过抑制免疫检查点蛋白 CTLA4 发挥作用。ipilimumab 是第一种明显改善恶性黑色素瘤患者生存期的药物，具有突破性进展，并强调了这类免疫疗法的潜在前景。随后另外两种检查点抑制剂：纳武利尤单抗（nivolumab）和帕博利珠单抗（pembrolizumab）获批，这两种药物都以 PD-1 蛋白为靶点，通常是恶性黑色素瘤患者进行首次治疗尝试的药物。虽然检查点抑制剂并不适用于所有患者，但对于有反应的患者来说，可能会产生长期或永久的效果。

另一种创新免疫疗法是基因修饰溶瘤病毒疗法，它被归类为基因治疗的一种类型。Talimogene laherparepvec 是第一种此类疗法，于 2015 年被批准用于治疗无法通过手术完全切除的恶性黑色素瘤。这种药物有助于患者自身在细胞和基因水平上对抗恶性黑色素瘤。这种疗法使用了一种基因改造的疱疹病毒，该病毒通过在癌细胞内繁殖来发挥作用，它既可以杀死一些癌细胞，也可以帮助免疫系统标记需要攻击的癌细胞。

大约一半的恶性黑色素瘤都是由参与细胞生长的 BRAF 基因的变化导致，因此有两类个性化药物已经获批以帮助由此类突变引起的

恶性黑色素瘤患者：BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂。FDA 已经批准了三种直接攻击 BRAF 蛋白的抑制剂：维莫非尼（vemurafenib）、达拉菲尼（dabrafenib）和 encorafenib。FDA 批准的 MEK 抑制剂能够间接影响 BRAF 基因，包括 trametinib、cobimetinib 和 binimetinib。每一种药物都被批准用于已经扩散或无法通过手术完全切除的恶性黑色素瘤。

临床试验表明，BRAF 抑制剂可以迅速缩小 BRAF 基因突变患者的恶性黑色素瘤，但是这种反应缺乏持久性，患者将在约 9 个月内复发。联合应用 BRAF 和 MEK 抑制剂可以使起效时间延长一倍。

### 挫折

自 1999 年以来，只有 12 种恶性黑色素瘤新药成功获批，而另外 158 种药物在研发过程中因暂停、停止或没有进展而失败。研发失败与 FDA 批准的黑色素瘤药物比例为 13:1。



## 展望

研究表明，BRAF 和 MEK 抑制剂对于黑色素瘤有减缓或抑制生长的作用，但在杀死黑色素瘤细胞方面效果较差。因此，研究人员正致力于识别恶性黑色素瘤新的潜在生物标志物。例如，他们正在开发能够作用于新靶点的药物，如试剂盒中的突变和导致某些黑色素瘤的 NRAS 基因。此外，已经鉴定出一种 MCL-1 的蛋白质与防止黑色素瘤细胞死亡有关，阻断 MCL-1 的药物正在研发中，首先将用于治疗血液癌症，很快就会被用于治疗恶性黑色素瘤。

## 二、 脑癌——研发管线为这种难以治愈的疾病带来了希望

美国癌症协会估计，今年美国约有 17760 名成人和儿童死于脑癌和脊髓肿瘤，约 23820 名新病例将被诊断。脑癌包括原发性脑癌（起源于脑组织）或有身体其他部位的癌细胞扩散（转移）到中枢神经系统时在大脑中产生的肿瘤。原发性肿瘤可以是良性（非癌变）或恶性（癌变），这两种形式都可能严重危及生命。

## 进展

研究表明现有 130 多种不同类型的脑癌。良性脑癌通常不具侵略性，一般不会侵犯周围组织，但它们会生长并损害正常的脑组织。恶性原发性脑癌是本报告的重点，与良性肿瘤相比，恶性原发性脑癌生长速度更快，侵袭性更强。在多种恶性原发性脑癌中，多形性胶质母细胞瘤（GBM）最常见和具有侵袭性。GBM 患者诊断后平均寿命取决于年龄，为 11-15 个月，5 年生存率为 5-19%。

## 挫折

自 1998 年以来，只有 3 种脑癌新药成功获批，而另外 122 种药物在开发过程中因暂停、停止或没有进展而失败。研发失败与 FDA 批准的脑癌药物比例为 41:1。



## 展望

与大多数癌症一样，研究人员正致力于从分子水平更好地了解脑癌以及导致突变、反映其状态的生物标记物，了解这些生物标记物如何与免疫系统相互作用以及如何给予每个患者最佳的治疗方案。免疫疗法能够很好地利用人体自身系统杀伤癌细胞的能力，是公认的最有发展前景的疗法。一项针对 GBM 患者的试验测试了免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗 (pembrolizumab)，发现当 GBM 患者术前使用帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 时，中位生存时间几乎增加了一倍 (417 天/228 天)。



研究人员也在探索 GBM 疫苗的研发。2019 年，有一项研究发布了喜人的结果，是一种由患者自身肿瘤细胞制成的治疗性疫苗，可以帮助免疫系统识别和攻击肿瘤。研究表明，该疫苗可以延缓肿瘤的生长、减缓复发、延长生存期。此外，临床前研究表明，结合三种不同机制的免疫疗法可能有助于长期缓解 GBM。

### 三、 急性髓系白血病（AML）——坚持不懈的研究为治疗带来希望

AML 患者人数约占全世界成人白血病的 25%。虽然这种疾病的患者主要为老年人（平均诊断年龄为 68 岁），但美国每年约有 500 名儿童被确诊为 AML，使其成为第二常见的儿童白血病。如果不治疗，AML 将迅速恶化，几个月后就会死亡。它是所有成人白血病中存活率最低的病种，5 年生存率为成人（20 岁及以上）24%和儿童（0-19 岁）67%。

#### 进展

为了开发新疗法，科学家们努力探索这种毁灭性疾病的潜在致病因素。虽然直到现在，患者只能接受传统的化疗方法，但 FDA 已经批准了一套新的个性化靶向药物疗法用于治疗 AML。

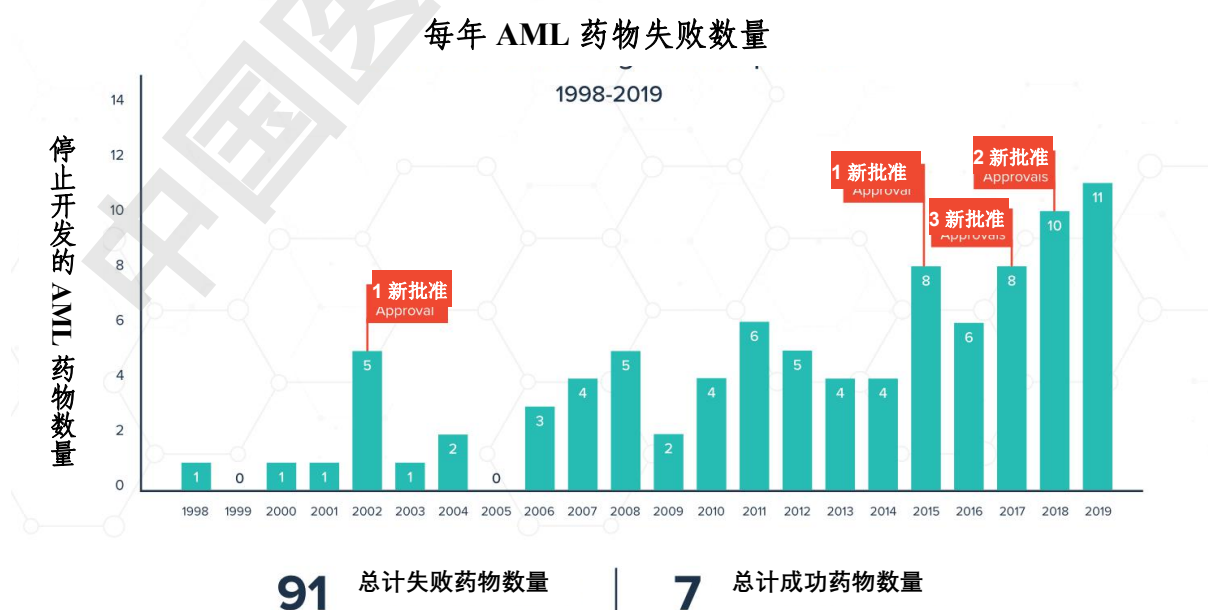
2017 年，美国有 3 个治疗 AML 的个性化药物获批，这是近 20 年来在该疾病领域迈出的第一步。这些个性化疗法中的第一种是 midostaurin，FDA 批准该药与化疗联合使用，用于治疗具有 FLT3 突变的 AML 患者。这种突变发生在大约三分之一的 AML 患者中，导

致 FLT3 蛋白过度活跃，从而导致白血病细胞的增殖和存活。FDA 还利用其快速审批程序批准了针对复发或治疗无效且具有 IDH2 突变的 AML 患者的个性化治疗药物 enasidenib。在 20% 的 AML 患者中，这种酶是 AML 治疗途径中关键的一部分。

此外，gemtuzumab ozogamicin 于 2017 年获批上市，用于成人新诊断的 CD33 阳性急性髓细胞性白血病（AML），并用于治疗复发性或难治性 CD33 阳性成人和 2 岁以上儿科患者的 AML。gemtuzumab ozogamicin 是一种抗体药物偶联物（ADC），意味着它将治疗性分子与单克隆抗体结合起来，特异性地将 CD33 抗原作为目标，并将毒性物质直接传递给癌细胞。

### 挫折

自 1998 年以来，只有 7 种 AML 新药成功获批，而另外 91 种药物在开发过程中因暂停、停止或没有进展而失败。研发失败与 FDA 批准的 AML 药物比例为 13:1。



## 展望

在过去的几年里，治疗 AML 的药物研究非常活跃，但仍有许多工作要做。与其他许多癌症领域一样，研究人员正在努力地理解如何最好地结合使用或者以特定的顺序使用这些新疗法。

了解哪些患者将从哪种治疗方法中获益最多，也是扩展知识的一个重要途径。2018 年，一个名为 Beat AML 的组织发布了一个涵盖基因组、临床和药物数据的 AML 数据集。汇集了 11 家制药和生物技术公司以及 11 家学术医疗中心。收集了超过 30000 个数据点，涵盖治疗、结果、病理学、基因报告和患者的人口统计数据以及诊断信息。这个数据集有助于预测药物敏感性和耐药性的指标，从而支持开发更有效的药物。

免疫治疗已经用于治疗 AML 很多年，有着广阔的发展前景。干细胞移植是免疫治疗的一种形式，近四十年来一直用于治疗 AML。目前，研究人员正致力于更好地了解 AML 与免疫系统的相互作用，并确定了包括 PD-1 和 OX40 在内的多个免疫检查点。目前正在进行针对这些通路的检查点抑制剂临床试验。虽然 PD-1 抑制剂已经成功地用于其他几种癌症，但 OX40 抑制剂代表了一种新的尝试。

## 四、 肾癌——更多的治疗选项带来新希望

据美国癌症协会调查，预计今年在美国将确诊约 73750 例肾癌患者，约有 14830 人将死于肾癌。肾癌是男性和女性最常患的十种癌症之一。确诊的平均年龄为 64 岁，5 年生存率为 75%。肾细胞癌 (RCC)

是肾癌的最常见形式，约占 85%。

## 进展

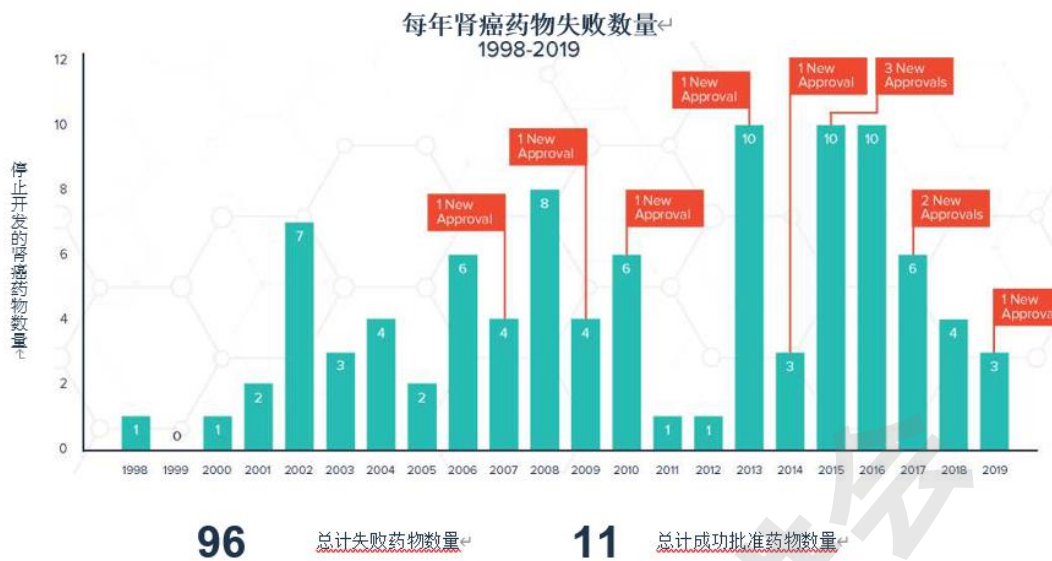
过去几年里，联合免疫疗法已成为许多肾细胞癌（RCC）患者的首选治疗方法。针对 RCC 的联合免疫疗法跟其他癌症疗法相类似，都能更好地阻止耐药癌细胞的生长。

2018 年 FDA 批准了首个针对晚期 RCC 患者的联合免疫疗法。这种联合疗法对 50% 以上的转移性 RCC 患者有效，相对于单一免疫疗法，27% 的患者有明显改善。

2019 年，两种可与血管生成抑制剂阿昔替尼（axitinib）联合使用的免疫检查点抑制剂获批上市，用于治疗晚期 RCC。阿昔替尼（axitinib）通过抑制酪氨酸蛋白激酶受体，干预肿瘤血管的生长发育。PD-1 检查点抑制剂帕博利珠单抗（pembrolizumab）在 2019 年获批与阿昔替尼（axitinib）联合使用，在一年后的临床试验中，患者总生存率达到惊人的 90%。第二个获批的是 PD-1 检查点抑制剂是 avelumab，可与阿昔替尼（axitinib）联合使用，临床试验表明，联合免疫疗法能够显著提高晚期 RCC 患者的无进展生存期。

## 挫折

自 1998 年以来，只有 11 种肾癌新药成功获批，而另外 96 种药物在开发过程中因暂停、停止或没有进展而失败。研发失败与 FDA 批准的肾癌药物比例为 9:1。



## 展望

目前市场上已陆续出现了各类安全、有效治疗肾癌的药物和辅助疗法。然而，仍有很多肾细胞癌及其他类型肾癌患者无法对现有药物产生反应。目前科研人员正在研究这些患者的分子和基因组水平，通过设计新的癌症疫苗、或刺激人体免疫系统来治疗癌症。

## 五、 肝癌——多年的曲折为未来奠定基础

据美国癌症协会统计，今年美国将有 30160 人死于肝癌，约 42810 个新确诊病例。自 1980 年以来，肝癌的发病率翻了三倍，是全美增长最快的癌症致死病种。肝癌的 5 年生存率是 19%，最主要原因是仅有 30-40% 的肝癌患者在癌症扩散前确诊。

## 进展

对于肝癌的治疗，近年来进展甚微，尽管肝癌患者在近几年有了更多新治疗选择，但该领域仍留有大量问题需要研究。由于标准化疗通常对肝癌无效，因此研究人员将更多的经历放在了靶向治疗和免疫

治疗上。近年上述治疗方法已经陆续面世，为无法手术的晚期肝癌患者提供了全新的生命延续疗法。

目前主流的晚期肝癌靶向治疗药物是血管生成抑制剂。血管生成抑制剂索拉非尼（sorafenib）自 2007 年以来一直是晚期肝癌患者一线治疗的主要药物。2017 年，FDA 批准了近十年来首个肝癌治疗药物瑞戈非尼（regorafenib）。两种药物作用机制类似，但后者耐受性更高、有效性更强。瑞戈非尼（regorafenib）已获得扩大批准以用于治疗不再对索拉非尼（sorafenib）产生反应的肝癌患者。

2018 年，乐伐替尼（lenvatinib）获批成为晚期肝癌患者的新一线治疗方案。次年，新药 cabozantinib 和 ramucirumab 面世，造福了众多对索拉非尼耐药的患者。

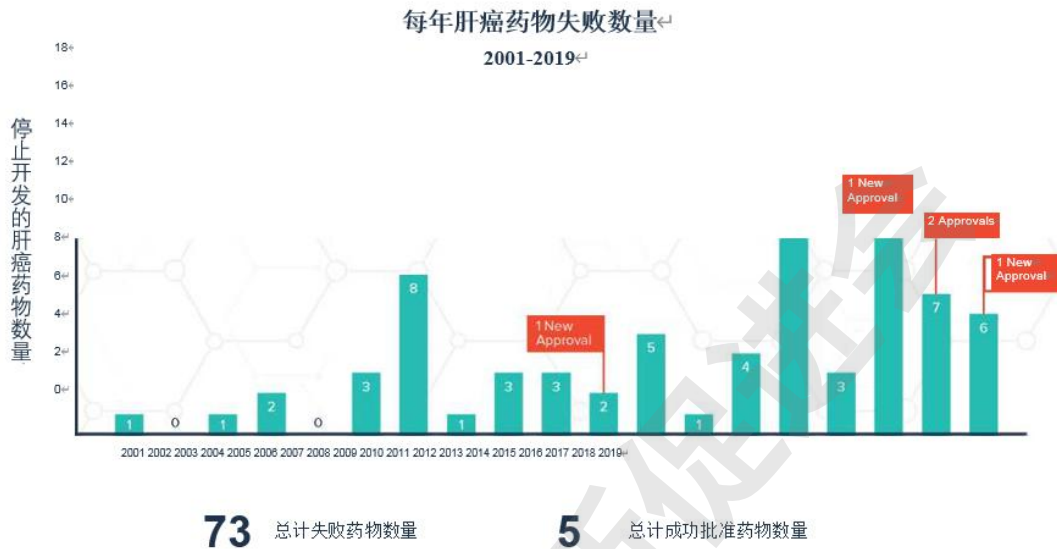
ramucirumab 获批用于治疗检测出高甲胎蛋白（AFP）的患者。该药是首个治疗此类肝癌的特效药，由于该药会增加血管生成导致肿瘤生长，其预后往往较差。

此外，最近有三种新免疫检查点抑制剂获批用于治疗晚期肝癌患者，这些患者在使用索拉非尼（sorafenib）治疗后癌症进一步恶化。2017 年和 2018 年，FDA 加速批准了 PD-1 检查点抑制剂纳武利尤单抗（nivolumab）和帕博利珠单抗（pembrolizumab）。2020 年，纳武利尤单抗（nivolumab）也被批准与另一种 CTL-4 检查点抑制剂 ipilimumab 一起使用。

## 挫折

自 1998 年以来，只有 5 种肝癌新药成功获批，而另外 73 种药物

在研发过程中因暂停、停止或没有进展而失败。研发失败与 FDA 批准的肝癌药物比例为 15:1。



## 展望

肝癌的治疗，尤其是肝癌晚期患者的治疗在未来发展道路中仍颇具挑战。未来肝癌治疗的发展重点可能会放在免疫疗法应用的扩大化上。由于 30-40% 的肝癌患者对单一免疫疗法会产生抗药性，现在的主要难题是如何使用联合免疫疗法降低肝癌患者抗药性的风险。

其他潜在新型疗法也即将面世，其中包括了 2019 年对外公布的肝癌 CAR-T 细胞疗法研究等。

## 六、 肺癌——极具挑战的癌症病种的治疗迎来曙光

肺癌是全美致死人数最多的癌症病种，死亡人数超过每年结肠癌、乳腺癌和前列腺癌患者的总和。据美国癌症协会统计，到 2020 年，美国将有 136000 人死于肺癌，并产生约 229000 个新确诊病例。截至

目前，肺癌的主要诱因是吸烟，80%的病例与之相关。20世纪90年代后，肺癌的发病率下降近半，主要原因是吸烟人数的下降。

肺癌主要分为两种类型，都具有独特特征：

非小细胞肺癌（NSCLC）占肺癌发病率的84%，包括鳞状细胞癌，腺癌和大细胞癌。非小细胞肺癌可能缓慢也有可能迅速扩散，五年生存率为24%。

小细胞肺癌（SCLC）占肺癌发病率的10-15%，是一种侵袭性癌症，会在肺组织内和人体中迅速扩散。五年生存率为6%。大约70%的小细胞肺癌患者被确诊时，癌细胞就已经扩散到身体的其他部位，这也被称为小细胞肺癌的蔓延期。

## 进展

多年来，有关非小细胞肺癌的治疗方法所取得的进展已超过小细胞肺癌。尽管两种类型的肺癌都出现了新疗法，但是作为侵袭性的癌症，小细胞肺癌亟需新的治疗方法，其治疗标准在30多年间没有再更新过。

## 非小细胞肺癌（NSCLC）

据估计，如今高达69%的非小细胞肺癌，遗传致病因子具有可操作性。非小细胞肺癌的首个免疫疗法纳武利尤单抗（nivolumab）于2015年获批，最新的长期临床试验结果表明，先前接受过纳武利尤单抗（nivolumab）治疗的晚期非小细胞肺癌患者的五年生存率比只接受化疗患者的生存率高出五倍（分别是13.4%和2.6%）。



## 小细胞肺癌（SCLC）

平均而言，处在小细胞肺癌广泛期的患者，确诊后平均寿命不超过 10 个月。

2018 年 8 月，纳武利尤单抗（nivolumab）获得了 FDA 关于治疗小细胞肺癌（SCLC）适应症的加速审评，特别针对癌细胞已经扩散至全身，一线（免疫疗法）、二线（化疗、放射疗法）疗法均无效的患者。

2019 年 3 月，FDA 批准了与化疗治疗相结合的阿替利珠单抗（atezolizumab），用于广泛期的小细胞癌患者的一线治疗。这也是近三十年来首个提升小细胞癌患者总生存率的联合疗法。

2019 年帕博利珠单抗（pembrolizumab）获加速批准，2020 年度伐利尤单抗（durvalumab）获批可与化疗联合使用。这两种药物都适用于治疗处于广泛期的小细胞肺癌患者。

### 挫折

自 1998 年以来，已有 32 个肺癌新药成功获批，而另外 268 种药物在研发过程中因暂停、停止或没有进展而失败。同时，只有 4 种新药被批准用于治疗小细胞肺癌，而 51 种药物在开发过程中失败。研发失败与 FDA 批准的肺癌药物比例为 8:1，治疗小细胞肺癌的药物比例为 13:1。



## 展望

尽管与小细胞肺癌的斗争一直没有取得实质进展，目前只是在不断为患者提供更多的治疗选择。但目前美国正在进行的肺癌相关临床试验有 79 项，未来应会有显著进展。

免疫疗法是近年来治疗小细胞肺癌的新希望。尽管目前仍面临很多挑战，且免疫疗法仅对 20% 的小细胞肺癌患者起效。现在科研人员正在进行多项试验评估免疫疗法的安全性和有效性，通过一线与二线结合等方式组合进行探索。

## 七、胰腺癌——挫折之后需要更多研究

美国癌症协会估计，到 2020 年，将有 57600 例胰腺癌患者确诊，约 47050 人死于该病。胰腺癌约占美国癌症病例的 3%，由胰腺癌导致死亡的人数占癌症死亡总数的 7%，5 年生存率仅为 9%。这种疾病通常在晚期确诊（53%），但即使早期诊断的患者 5 年生存率也只有 37%，晚期患者仅为 3%。预计在 2030 年胰腺癌将是导致癌症死亡的

第二大诱因。

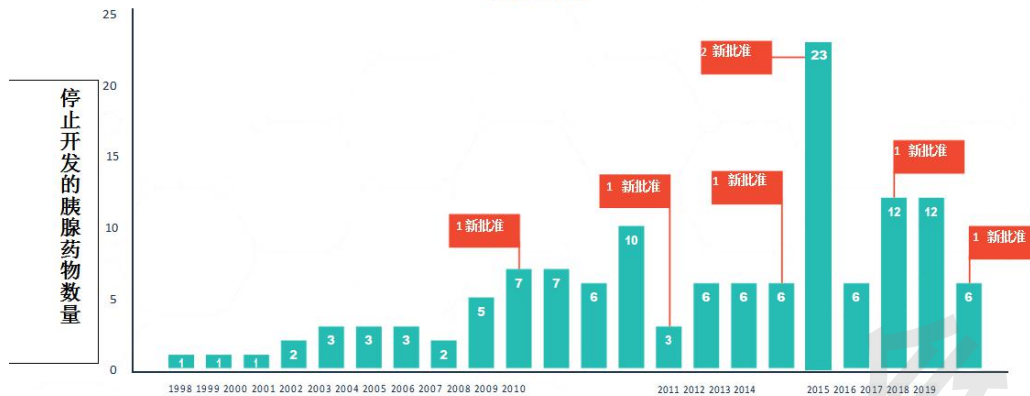
## 进展

胰腺癌的 5 年生存率虽然仅为 9%，但 2010 年这一数字是 6%，十年间，其 5 年生存率提高了 50%，主要得益于治疗方法的改善和早期诊断。与许多癌症一样，手术、放疗和化疗仍然是治疗胰腺癌的主要治疗手段，未来将主要集中在靶向治疗和免疫治疗。2019 年，FDA 批准了靶向治疗药物奥拉帕利（olaparib），标志着个性化药物可以预防癌症的恶化。

## 挫折

自 1998 年以来，只有 7 种胰腺癌新药成功获批，而另外 131 种药物在研发过程中因暂停、停止或没有进展而失败。研发失败与 FDA 批准的胰腺癌药物比例为 19:1。它对免疫疗法的反应不如其他类型的癌症，再考虑到疾病恶化迅速，确诊较晚，其进展已经落后于大多数其他癌症领域。免疫治疗、联合靶向治疗、联合化疗被认为是未来治疗该疾病的主要候选方案。

每年胰腺癌药物失败数量  
1998-2019



131 总计失败药物数量

7 总计成功批准药物数量

## 展望

目前有 700 多个针对胰腺癌药物的临床试验。其他癌症的靶向治疗，如血管生成抑制剂，正专门对胰腺癌进行临床试验研究。此外，研究人员正在研究新疗法，以改变胰腺癌细胞对免疫系统的表达方式。

## 八、 卵巢癌——致力于将致命疾病转变为慢性疾病

据美国癌症协会统计，预计今年将有 21750 名妇女被确诊卵巢癌，约 13940 名妇女将死于该病。卵巢癌的筛查无法广泛使用，因此，诊断出的卵巢癌患者中有很高比例（59%）为远期性癌症。5 年生存率为 48%。对于那些有远端卵巢癌的患者，生存率下降到 29%，而局部卵巢癌的生存率为 92%。

卵巢癌的治疗包括手术、化疗和靶向治疗。手术仍然是卵巢癌治疗的核心，对确定疾病的严重程度也很重要。化疗与手术结合使用，可以在手术前缩小肿瘤，也可以在手术后使用。

## 进展

手术和化疗的进展增加了卵巢癌的缓解率，然而复发率也很高。对于被诊断为 III 期或 IV 期的患者，复发率在 70-95% 之间。患者寿命也得到了了延长，2007 年至 2016 年间，卵巢癌死亡率每年下降 1.6%。

手术和化疗仍然是典型的一线治疗方法。近年来新出现的治疗手段包括靶向治疗，多基于基因检测。目前对于治疗卵巢癌的新目标是继续延缓复发时间，并对该病进行长期治疗，将复发性卵巢癌转变为一种慢性和更易控制的疾病。

近期，PARP 抑制剂也被用于治疗卵巢癌，其与 BRCA 基因（BRCA1 和 BRCA2）的突变一起作用，阻止 DNA 修复，导致癌细胞死亡。在过去的几年中，三种 PARP 抑制剂被批准作为复发性卵巢癌患者的治疗用药：奥拉帕利（olaparib），rucaparib 和尼拉帕利（niraparib）。

血管生成抑制剂可增加治疗反应和延长复发时间。贝伐珠单抗（bevacizumab）于 2018 年被批准用于 III 期或 IV 期卵巢癌联合化疗，以及单独使用防止癌症复发。在最近获得批准的药物中，贝伐珠单抗（bevacizumab）联合化疗显示无进展生存率为 18.2 个月，而接受化疗未接受贝伐珠单抗（bevacizumab）的患者仅为 12.8 个月。

## 挫折

自 1998 年以来，已有 13 种卵巢癌新药成功获批，而另外 139 种药物在研发过程中因暂停、停止或没有进展而失败。研发失败与 FDA 批准的卵巢癌药物比例为 11:1。卵巢癌给研究人员带来了一系列挑战，

由于缺乏早期诊断该疾病的工具，患者大多在晚期才确诊，此时治疗更为困难。在新的化疗药物中，靶向治疗和其他方法正在帮助这种癌症转变为慢性病。



## 展望

在临床试验中发现，PARP 抑制剂可能对新发卵巢癌患者有益。另一种靶向治疗药物：血管生成抑制剂尼达尼布（nintedanib）在临床试验中显示出对于卵巢癌在内的多种肿瘤的抑制作用，并提高患者生存率。免疫疗法研究者也正在积极探索卵巢癌的治疗方法，目前正在进行 220 多项临床试验。基因修饰溶瘤病毒疗法也正在研究中，其可以利用病毒感染并杀死癌细胞，同时也促进类似疫苗的免疫反应。

## 九、 前列腺癌——新疗法解决老问题

美国癌症协会预计，截止到 2020 年，将有 191930 例新发前列腺

癌病例确诊，预计约 33330 人将死于前列腺癌。多数前列腺癌病例（90%）为早期发现，5 年生存率接近 100%。晚期诊断出的患者存活率下降到 31%。总 5 年生存率为 99%。

前列腺癌的治疗选择相对广泛，取决于诊断阶段和患者的特点。在早期诊断出的患者，最合适的治疗方法是积极监测，而非治疗，因为前列腺癌的进展缓慢。早期的治疗选择包括手术或放疗；晚期前列腺癌患者主要的治疗方案包括激素治疗、化疗和放疗，目前靶向治疗和免疫治疗也开始使用。

## 进展

由于早期诊断和新疗法的出现，自 1993 年达到峰值以来，前列腺癌的死亡率下降了 50% 以上。但晚期和复发性癌症需要新的治疗方法，尽管化疗和激素疗法有效，但容易产生耐药性。

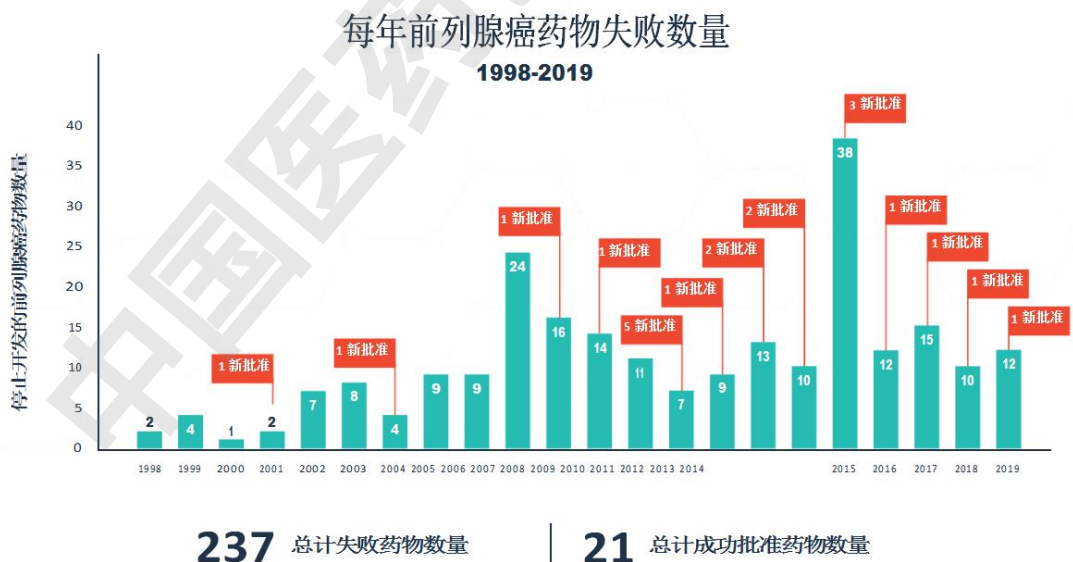
雄激素剥夺疗法（ADT）可以应用于这类患者，该疗法可降低体内雄激素水平，减缓前列腺癌的生长，可以长期控制部分晚期前列腺癌；但几乎所有的患者最终都会发展为去势抵抗性前列腺癌（CRPC），在这些病例中，化疗是一种选择，但研究人员近年来开发了新的研究，以解决 CRPC 这一尚未满足的临床需求。FDA 最近首次批准了两个 PARP 抑制剂，用于治疗转移性 CRPC 和 DNA 修复相关的基因突变患者，其中一种新批准的药物奥拉帕利（olaparib）用于 20-30% 发生同源重组基因突变的转移性 CRPC 患者，其无进展生存期是现有治疗方案的两倍以上。在过去几年中批准了 3 个 AR 抑制剂，用于治疗晚期前列腺癌，如 darolutamide 于 2019 年获得非转移性 CRPC 的加速审

评。

关于前列腺癌免疫治疗的早期进展：2010年FDA批准了第一种针对所有癌症的治疗性疫苗 sipuleucel-T 和可用于前列腺癌患者以及任何具有特定突变的癌症患者的免疫疗法检查点抑制剂帕博利珠单抗（pembrolizumab）。

### 挫折

虽然前列腺癌的治疗方法较多，生存率较高，但仍然需要有效药物，尤其是对于晚期、耐药或复发性患者。自1998年以来，有21种前列腺癌新药成功获批，而另外237种药物在研发过程中因暂停、停止或没有进展而失败。研发失败与FDA批准的前列腺癌药物比例为11:1。研究人员面临着许多挑战，在免疫治疗领域，免疫检查点抑制剂通常不能有效地治疗前列腺癌。



### 展望

前列腺癌的新疗法前景广阔，基因治疗也在进行中，但由于缺乏



能够将药物传递到癌细胞的传递机制，其应用受到限制。目前，临床试验正在评估免疫检查点抑制剂和 T 细胞刺激免疫疗法。目标是将免疫疗法作为一种组合策略，最终将晚期前列腺癌转变为一种慢性和可控制的疾病。

## 十、 将挫折转化为希望

近年来，生物医药企业在开发创新疗法方面取得长足进展，从研究中获得的信息越多，就越有机会将许多癌症转化为可控制的疾病，防止其发生或复发，甚至治愈它。我们在治疗一些癌症方面取得了巨大进展，如恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌，在另外一些领域，如胰腺癌、脑癌和小细胞肺癌，我们还需进行更多研究来攻克它。

随着研究人员的探索，抗癌药研发过程中也出现了许多挫折。人们更多的关注那些成功的案例，对失败案例的关注较少。然而，从每一次挫折中吸取的教训都会被应用于其他研究领域。今天，有 1100 种新的抗癌药正在进行临床研发，其中的 74%有可能成为一类新药。

本报告的研究结果强调了一个健全的研发生态系统的价值和重要性，通过不断地探索和科学创新，寻找新的方法，将研究成果转化为明天新的治疗方法。公共政策应当支持癌症研究方面的持续创新。加快漫长而耗资巨大的研发，提供新的药物和潜在的治疗方法，应该是国家医药卫生部门亟需考虑的问题！