

DOI: 10.13376/j.cbls/2024009

文章编号: 1004-0374(2024)01-0063-09



李伟, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心馆员, 主要从事生命科学与生物技术领域情报服务与研究。参与上海市科委软课题、中国科学院相关项目多项, 发表文章1篇, 参编专著5部。



许丽, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心副研究馆员, 主要从事生命与健康领域战略情报研究。主持省部级项目3项、中国科学院项目2项, 以第一作者或通讯作者在核心期刊上发表文章10余篇, 参编专著多部, 多项研究成果获得华东及上海科技情报成果奖(第1完成人), 并获得上海地区优秀科技情报工作者称号。

2023年肿瘤精准医学发展态势

李伟¹, 杨若南¹, 徐萍^{1,2}, 靳晨琦¹, 许丽^{1*}

(1 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031; 2 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 肿瘤的高度复杂性和异质性使其治疗面临巨大挑战, 而精准医学的发展为其带来新机遇, 成为肿瘤医学的重要发展模式。经过几年的发展, 肿瘤精准医学不断推进, 相关成果持续涌现。该文在系统梳理2023年全球肿瘤精准医学的发展布局与举措, 总结领域发展现状与发展趋势的基础上, 展望了肿瘤精准医学领域的未来发展方向。当前, 全球已建设多个肿瘤相关的大型人群队列, 为肿瘤精准医学的实现提供了重要资源基础。随着精准医学理念的深入和生命组学技术的革新, 基因检测、液体活检、伴随诊断等精准诊断技术以及靶向药物、免疫治疗、RNA疗法等先进治疗手段逐渐成熟, 不仅推动了对肿瘤发生发展机制的深入解析, 使得肿瘤精准分型取得快速突破, 并逐渐用于指导临床实践; 而且推动了新技术、新应用、新产品的快速突破, 从而助推肿瘤精准医学的实现。

关键词: 肿瘤精准医学; 人群队列; 生命组学; 分子分型; 精准防治

中图分类号: R730.5 **文献标志码:** A

收稿日期: 2024-01-09; **修回日期:** 2024-01-15

基金项目: 中国科学院文献情报能力建设专项(E3290422)子课题“生命科学与健康领域科技态势分析与服务”; 中国科学院科技智库研究员项目(2023-ZY01-B-032)

***通信作者:** E-mail: xuli@sinh.ac.cn

Development trend of precision oncology in 2023

LI Wei¹, YANG Ruo-Nan¹, XU Ping^{1,2}, JIN Chen-Qi¹, XU Li^{1*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Tumor heterogeneity greatly hinders effective and individualized tumor treatment. However, precision medicine creates new avenues for tumor treatment, and becomes a significant development model in medical oncology. Here we systematically analyze the current developments of precision oncology in 2023 and anticipate the future directions. Currently, numerous large-scale population cohorts focused on tumor-related research have been established worldwide and provide a crucial resource foundation for the implementation of precision oncology. The development of precision medicine and life omics technologies accelerates the rapid development of tumor molecular classification, precise diagnostic technologies such as genetic test, liquid biopsy, and companion diagnostic, along with advanced therapeutic approaches such as targeted drugs, immunotherapy, and RNA therapy. Furthermore, novel technologies, applications, and products are achieving breakthroughs, thereby facilitating the implementation of precision oncology.

Key words: precision oncology; population cohort; life omics; molecular classification; precision prevention, diagnostic and treatment

恶性肿瘤是威胁人类健康、导致人类死亡的重大疾病之一，占有疾病死因的 1/4。随着现代科学与医学技术的快速发展，肿瘤治疗已经取得巨大进步，但肿瘤的高度复杂性和异质性使其治疗仍面临巨大挑战。近年来，分子生物学和信息科学的进步催生了精准医学 (Precision Medicine) 理念和研究范式的出现，其在肿瘤中的应用成为最受关注的发展方向。肿瘤精准医学整合个体的分子特征、遗传变异以及免疫状况，并在此基础上将人群进行精准划分，指导肿瘤的预防、诊断、治疗和预后，使肿瘤干预更具有针对性，从而实现效果的最大化，已成为当前肿瘤研究的重要模式。

近年来，各国持续在国家各项发展规划中对肿瘤精准医学进行重点布局，并通过搭建相关大型人群队列为肿瘤精准医学研究奠定资源基础。经过几年的发展，基于组学的肿瘤精准医学研究与分子分型不断推进并开始用于指导临床诊疗，肿瘤精准预防、诊断和治疗手段逐步成熟应用，推动肿瘤“早发现 + 早诊断 + 早治疗”目标的实现。

1 国际主要战略布局与举措

肿瘤精准医学可大幅提高肿瘤患者的生存率和生活质量，成为全球科技竞争焦点之一。欧美等国家和地区在重大战略规划中长期部署肿瘤精准医学，并通过资助肿瘤相关组学研究、肿瘤相关数据库建设、肿瘤个体化药物创新等举措推动肿瘤精准

医学的发展。

美国于 2015 年率先启动“精准医学计划” (Precision Medicine Initiative, PMI)，其前期目标即是率先在肿瘤领域开展精准医学研究^[1-2]，并资助美国国家癌症研究所 (NCI) 启动了“肿瘤精准医学项目” (Precision Medicine Initiative for Oncology, PMI-O)，以解码肿瘤致病基因、探索肿瘤形成机制并促进抗肿瘤新疗法的开发^[3]。欧盟“欧洲抗癌计划” (Europe's Beating Cancer Plan) 持续布局癌症精准医学研究^[4]，包括：“100 多万基因组计划”(1+ Million Genomes Initiative) 基础上启动“基因组促进公共卫生”项目 (Genomic for Public Health)，以获得可支持包括癌症在内的疾病精准研究、预防和治疗的基因组数据；2023 年启动新一轮“欧洲个性化医疗伙伴关系计划” (European Partnership for Personalised Medicine, EP PerMed)，在未来十年内资助 3.75 亿欧元支持癌症个性化防治方法开发及临床转化，推动整个欧洲的肿瘤精准医学研究^[5]；并启动“欧洲癌症成像计划” (European Cancer Imaging Initiative)，通过开发计算机辅助工具支持肿瘤个体化药物创新^[6]。我国也在国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项的基础上持续布局肿瘤精准医学研究，如在《健康中国行动—癌症防治行动实施方案 (2023—2030 年)》中提出以“精准、再生、智慧”为主攻方向，加强癌症防治重大源头创新和颠覆性技术创新^[7]。

2 大型人群队列建设为肿瘤精准医学的发展奠定重要资源基础

大型人群队列研究汇集了海量“全生命周期”健康大数据和生物样本资源, 为肿瘤精准医学研究的开展和精准防治手段的开发和验证提供数据支撑。美国、英国、韩国、日本等国家陆续建立了一

系列肿瘤相关的大型人群队列(表1), 收集基因组学及其他多组学数据, 以及生活方式、环境等数据, 推动肿瘤精准医学发展。如美国癌症协会从1959年起建立了一系列肿瘤研究相关大型人群队列——癌症预防研究(American Cancer Society Cancer Prevention Study, CPS), 共招募约270万志愿者进行癌症相关数据和样本收集, 成为研究癌症生物标志物与致癌

表1 全球已建立的肿瘤相关人群队列列举

队列名称	关注癌种	参与人数	启动时间
欧洲癌症与营养前瞻性调查 European Investigation of Cancer and Nutrition, EPIC	甲状腺癌等十余种癌症	52万	1992年
英国百万女性研究 Million Women Study, MWS	乳腺癌、卵巢癌等	130万	1996年
英国结直肠癌队列 Colorectal Cancer Cohort, COLO-COHORT	结直肠癌	2万	2019年
美国癌症协会癌症预防研究 American Cancer Society Cancer Prevention Study, CPS (包括CPS、 CPS-II、CPS-II Nutrition Cohort、 CPS-3)	乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、卵巢癌、造血系统恶性肿瘤等	270万	1959年
美国前列腺癌、肺癌、结直肠癌和 卵巢癌筛查试验 Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, PLCO	前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌	15.4万	1993年
美国硒和维生素E癌症预防试验 Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial, SELECT	前列腺癌	3.5万	2001年
韩国癌症预防研究-II生物样本库 Korean Cancer Prevention Study-II Biobank, KCPS-II Biobank	甲状腺癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、前列腺癌、肝癌、肾癌、 子宫颈癌	16万	2004年
韩国多中心癌症队列 Korean Multi-center Cancer Cohort, KMCC	胃癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、胆管癌和胆囊癌等	1.1万	1993年
日本公共卫生中心癌症与心血管疾 病前瞻性研究 Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases, JPHC	肺癌、胃癌、食道癌、口腔癌、咽喉癌、结直肠癌等	14万	1990年
日本癌症风险评估协同队列 Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk, JACC-ECR	肺癌、胃癌、胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、大肠癌和肝癌等	12.7万	1988年
中国肺癌专病队列 Lung Cancer Cohort Study, LCCS	肺癌	11.8万	2017年
中国乳腺癌专病队列 Breast Cancer Cohort Study in Chinese Women, BCCS-CW	乳腺癌	11.2万	2016年

因素的重要资源^[8]。欧洲1992年启动的“欧洲癌症与营养前瞻性调查”(European Investigation of Cancer and Nutrition, EPIC)旨在研究营养与肿瘤发生的关系,目前已收集来自10个欧洲国家的50多万志愿者的样本和数据,并支持开展了多项肿瘤研究。英国相继建立了结直肠癌、乳腺癌等多个专病队列,如1996年启动建立的(Million Women Study, MWS),主要关注不同暴露因素与乳腺癌发生的关系,共纳入130余万名英国女性;2019年开始建立结直肠癌队列(Colorectal Cancer Cohort, COLO-COHORT),旨在为结直肠癌建立多因素风险预测模型,计划招募2万名志愿者^[9]。日本于1988年启动建立“日本合作队列研究”(Japan Collaborative Cohort Study, JACC),通过收集12.7万人的流行病学信息和血液样本研究癌症风险因素。此外,韩国建立了“韩国癌症预防研究-II生物样本库”(Korean Cancer Prevention Study-II Biobank, KCPS-II Biobank),收集了16万人的数据用于研究代谢综合征与癌症等疾病发生的关系。我国也通过“精准医学研究”重点专项资助支持了包括肺癌、肝癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、前列腺癌等在内的多个肿瘤专病队列,建设规模近60万人,并支撑开展了一系列肿瘤精准医学相关研究。除上述聚焦肿瘤的专病队列外,英国生物样本库(UK Biobank, UKB)、美国“All of Us 队列项目”(All of Us Research Program, AoU)、日本生物样本库(BioBank Japan)等大型自然人群队列也为肿瘤研究提供了海量生物样本与数据资源。

3 生命组学技术为肿瘤机制解析和精准分子分型提供重要手段

生命组学研究是驱动肿瘤精准医学实现的关键。随着组学等技术的创新与迭代,大规模高通量的基因组学、转录组学、蛋白质组学等多维数据的获得,以及人工智能的应用,为肿瘤发生发展机制的深入解析与精准诊断、治疗和预后提供了更多指导。

一方面,针对特定肿瘤类型甚至跨肿瘤类型的单细胞、多组学图谱的绘制为肿瘤分子机制解析、肿瘤内异质性研究、新靶点发现、肿瘤分子分型以及精准防治方案的开发奠定了基础。2023年,以色列魏茨曼科学研究所等利用单细胞RNA测序数据集,从转录组角度揭示了24种肿瘤类型的肿瘤内异质性^[10];美国博德研究所美国临床蛋白质组肿瘤分析联盟绘制了泛癌(Pan-cancer)蛋白质修饰组

图谱,揭示了不同癌种共有的调控模式。肿瘤免疫微环境研究也不断推进,进一步深化了对肿瘤的系统化认识。例如,加拿大麦吉尔大学通过肿瘤微环境分析,分别揭示了原发性和转移性脑肿瘤间免疫图谱的差异^[11],以及肺肿瘤免疫微环境的复杂性^[12],促进了对癌症发生发展机制的理解;美国得克萨斯大学安德森癌症中心从单细胞水平绘制了泛癌T细胞转录组图谱,深入探究了肿瘤微环境中的T细胞异质性,为癌症分型和免疫治疗带来了新视角。

另一方面,肿瘤分类模式随研究深入快速转变,突破原有基于组织样本的分类向基于分子标志物的精准分型转化,肿瘤分子分型从依赖单一或少数标志物发展至基于组学特征谱,甚至整合多组学联合分析的更精准分型阶段。例如,中国医学科学院肿瘤医院等基于多组学数据将食管鳞癌分为四个分子亚型,并发现了针对不同亚型的潜在治疗靶点或诊断标志物^[13];美国密歇根大学开发了深度学习筛查系统DeepGlioma,可通过分析弥漫性胶质瘤的分子改变对其进行分型^[14];德国癌症研究中心等整合多组学方法提升了儿童和青少年中枢神经肿瘤分型的准确性^[15]。目前,乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、胰腺癌和结直肠癌等癌症的分子分型研究取得快速突破,部分成果已纳入美国临床肿瘤学会(ASCO)等国际学术组织的肿瘤诊疗临床指南,用于指导临床诊疗(表2)。

4 精准防治手段的逐步成熟应用助推肿瘤精准医学快速实现

4.1 技术革新为肿瘤精准早诊早筛提供有力工具

高通量测序技术(NGS)的进步推动肿瘤诊断不断向精准化迈进,基于NGS的基因检测、液体活检等精准早诊早筛技术持续创新,指导肿瘤靶向用药的伴随诊断技术更是在进一步提高靶向药物疗效、治疗安全性以及降低医疗成本方面发挥了关键作用。肿瘤基因检测技术的灵敏度、特异性不断提升,针对结直肠癌、肝癌的单癌种早筛产品进展最快并逐步成熟,可同时检测多个基因突变或针对泛癌种的早期检测成为开发热点,相关研究取得突破(表3)。如泛癌种早期检测技术OncoSeek可实现多个高发癌症的早筛早诊,特异性高达92.9%^[16];我国基于MERCURY技术开发的泛癌种早筛产品鹰眼™泛癌种早筛试剂盒可通过一次采血实现9种高发癌种的早筛及组织溯源,已于2023年获得欧盟CE认证。液体活检技术在指导肿瘤临床精准治

表2 已纳入临床指南的肿瘤分子分型的典型案例

肿瘤类型	分子分型	分型基础
乳腺癌	乳腺导管A型、乳腺导管B型、HER2过表达型、基底细胞样型、低Claudin型	蛋白质组
卵巢癌	间叶细胞型、免疫反应型、增殖型、分化型	基因组
肺癌	EGFR ⁻ /ALK ⁻ 、EGFR突变、ALK ⁺ 、ROS1 ⁺	基因组、蛋白质组
胃癌	EB病毒感染型、微卫星不稳定型、基因稳定型、染色体不稳定型	基因组
胰腺癌	稳定型、局部重排型、分散型、不稳定型	基因组
结直肠癌	染色体不稳定型、微卫星不稳定型、CpG岛甲基化型	基因组、表观组

表3 全球已获批上市的液体活检产品(15款)

产品	研发企业	检测对象	首次获批时间/机构
CellSearch®系统	美国强生	CTC	2004年(FDA)
Septin9基因甲基化检测试剂盒(荧光PCR法)	中国博尔诚	ctDNA	2015年(原CFDA)
Epi proColon®试剂盒	德国Epigenomics	ctDNA	2016年(FDA)
Cobas® EGFR突变检测试剂盒V2	瑞士罗氏制药	ctDNA	2016年(FDA)
ExoDx™ Lung (ALK)检测试剂盒	美国Exosome Diagnostics	外泌体	2016年(FDA)
ExoDx®Prostate(IntelliScore)检测试剂盒	美国Exosome Diagnostics	外泌体	2016年(FDA)
CytoploRare®试剂盒	中国格诺生物	CTC	2016年(原CFDA)
CTC捕获仪(CTC-Biopsy®)	中国友芝友	CTC	2018年(NMPA)
Super-ARMS®试剂盒	中国艾德生物	ctDNA	2018年(NMPA)
CellRich自动化CTC捕获设备	中国美晶医疗	CTC	2018年(NMPA)
Guardant 360 CDx试剂盒(NGS)	美国Guardant Health	CTC	2020年(FDA)
FoundationOne Liquid CDx	美国Foundation Medicine	ctDNA	2020年(FDA)
CytoSorter循环肿瘤细胞(CTC)检测系统	中国华得森生物	CTC	2021年(NMPA)
Bladder EpiCheck®	以色列Nucleix	ctDNA	2023年(FDA)
BMPRI1/PLAC8基因甲基化检测试剂盒(数字PCR法)	中国优泽生物	ctDNA	2023年(NMPA)

注: FDA, 美国食品和药品管理局; 原CFDA, 中国原国家食品药品监督管理局; NMPA, 中国国家药品监督管理局

疗策略中的应用进一步推进, 临床有效性和实用性进一步获得认可。从检测对象来看, 以循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 为检测对象的液体活检技术是当前研究的热点, 分析表观遗传学参数的液体活检技术也持续推进。2023年, 美国食品和药品管理局 (FDA) 批准了通过检测尿液中脱落细胞DNA甲基化来监测非肌层浸润性膀胱癌复发的液体活检产品 Bladder EpiCheck[®][17]; 我国国家药品监督管理局 (NMPA) 也批准了全球首个基于ctDNA检测肝癌相关基因甲基化改变的液体活检产品上市。目前, NGS技术的革新和引入正推动伴随诊断的检测范围由单一靶点向复合靶点、单一癌种向多癌种发展, 截至2023年, FDA已批准8款基于NGS的伴随诊断产品上市, 相关适应证已覆盖卵巢癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、乳腺癌、胆管癌和黑色素瘤等癌种 (表4)。

4.2 新型疗法创新为肿瘤精准治疗提供有效手段

随着肿瘤研究的深入, 针对不同的分子分型,

靶向药物、免疫治疗、RNA疗法等先进治疗手段不断推陈出新, 新技术、新应用、新成果快速涌现, 肿瘤精准治疗水平进一步提高, 助推肿瘤精准治疗目标的实现。

4.2.1 靶向药物是推动肿瘤精准治疗的最佳实践

靶向药物特异性高、毒副作用较小, 对多种恶性肿瘤具有显著疗效, 是抗肿瘤新药开发的主流, 2023年获批上市的27款抗肿瘤新药中21款均为靶向药物 (表5)。当前, 肿瘤靶向药物仍以小分子抑制剂为主, 双特异性抗体 (bispecific antibody, BsAb)、抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 是肿瘤靶向药物开发的新焦点。2023年, 多个“首款”小分子抗肿瘤靶向药物获批上市。如雌激素受体拮抗剂 Orserdu 获批用以治疗ER⁺、HER2⁻、ESR1突变的晚期或转移性乳腺癌, 这是该亚群获美国FDA批准的首款药物^[18]; 而BTK抑制剂 Jaypirca 一年内两次获得美国FDA的加速批准, 分别用于治疗套细胞淋巴瘤与慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞

表4 全球已获美国FDA批准上市的基于NGS的伴随诊断产品(8款)

产品	研发企业	适应证	首次获批时间
FoundationFocus™ CDx BRCA Assay	美国Foundation Medicine	卵巢癌	2016年
OncoPrint Dx TargetTest	美国赛默飞	非小细胞肺癌	2017年
Praxis Extended RAS Panel	美国因美纳	结直肠癌	2017年
FoundationOne CDx	美国Foundation Medicine	多种恶性实体瘤	2017年
Myriad myChoice CDx	美国Myriad Genetic	卵巢癌	2019年
Guardant360® CDx	美国Guardant Health	非小细胞肺癌	2020年
FoundationOne Liquid CDx	美国Foundation Medicine	非小细胞肺癌、转移性雄激素阻断疗法抗性前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌	2020年
xT-CDx	美国Tempus	结肠癌	2023年

表5 2023年全球获批上市的肿瘤靶向新药(21款)

药物	研发企业	适应证	靶点	类型	批准机构
Narlumobart	中国石药集团	骨巨细胞瘤	RANKL	单抗	NMPA
Zebituzumab	中国博锐生物	CD20 ⁺ 弥漫性大B细胞淋巴瘤	CD20	单抗	NMPA
Elranatamab-bcmm	美国辉瑞	多发性骨髓瘤	BCMA×CD3	双抗	FDA
Talquetamab-tgvs	美国强生	多发性骨髓瘤	GPRC5D×CD3	双抗	FDA
Epcoritamab-bysp	美国艾伯维、美国Genmab US	弥漫性大B细胞淋巴瘤、高级别B细胞淋巴瘤	CD3×CD20	双抗	FDA
Glofitamab-gxbm	瑞士罗氏制药	弥漫性大B细胞淋巴瘤	CD3×CD20	双抗	FDA、NMPA
Motixafortide	以色列BioLineRx	多发性骨髓瘤	CXCR4	多肽	FDA
Aponermin	中国海特生物	多发性骨髓瘤	DR4/DR5	重组蛋白	NMPA
Benegrastim	中国亿一生物	肿瘤相关的中性粒细胞减少症	G-CSF	融合蛋白	NMPA
Capivasertib	英国阿斯利康	HR ⁺ 、HER2 ⁺ 乳腺癌	AKT	化学药	FDA
Eflornithine	美国US WorldMeds	高危神经母细胞瘤	ODC	化学药	FDA
Elacestrant	美国Radius Health	ER ⁺ 、HER2 ⁻ 、ESR1突变乳腺癌	ESR1	化学药	FDA
Pirtobrutinib	美国礼来制药	套细胞淋巴瘤	BTK	化学药	FDA
Quizartinib	日本第一三共	急性髓性白血病	FLT3	化学药	FDA
Repotrectinib	美国百时美施贵宝	ROS1 ⁺ 非小细胞肺癌	ROS1/TRK/ALK	化学药	FDA
Nirogacestat	美国SpringWorks Therapeutics	硬纤维瘤	γ-secretase	化学药	FDA
Iruplinkib	中国齐鲁制药	ALK ⁺ 非小细胞肺癌	ALK	化学药	NMPA
Befotertinib	中国益方生物	非小细胞肺癌	EGFR	化学药	NMPA
Sunvozertinib	中国迪哲医药	非小细胞肺癌	EGFR	化学药	NMPA
Vebreltinib	中国冠科美博	非小细胞肺癌	MET	化学药	NMPA
Vorolanib	中国贝达药业	晚期肾细胞癌	VEGFR/PDGFR等	化学药	NMPA

数据来源: 根据美国食品和药品管理局(FDA)、中国国家药品监督管理局(NMPA)、欧洲药品管理局(EMA)、日本药品与医疗器械管理局(PMDA)数据以及药智网数据统计

淋巴瘤^[19]。抗体靶向药物方面, 双特异性抗体迎来成果迸发期。2023年, 4款双特异性T细胞衔接器(BiTE)抗体药物获美国FDA批准用于治疗血液肿瘤, 包括治疗复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤的两款双抗药物——Epkinly^[20]和Columvi^[21], 以及治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的两款双抗药物Talvey^[22]与Elrexio^[23]。结合了传统化疗药物和靶向性单克隆抗体药物的ADC药物在肿瘤治疗领域

展现巨大潜力, 全球已有15款ADC创新药物上市, 包括血液肿瘤药物7款、实体瘤药物8款。2023年, 美国FDA批准ADC药物Padcev与PD-1抑制剂Keytruda联合疗法, 用于局部复发性或转移性尿路上皮癌的一线治疗, 这也是该适应证首个获批的PD-1+ADC联合疗法。同时, 以蛋白质水解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimeras, PROTAC)为代表的靶向蛋白质降解技术取得快速突破, 有望解决

“不可成药”靶点和靶点突变导致的肿瘤耐药性难题。2023年,已有大量候选药物进入临床试验阶段,聚焦前列腺癌、乳腺癌、淋巴瘤、血液肿瘤等进行布局。

4.2.2 免疫治疗是实现肿瘤精准治疗的重要动力

肿瘤免疫治疗具有特异、高效和多癌种适应性等优势,近年来,针对肿瘤个体化精准治疗的免疫治疗产品井喷式上市,尤其是免疫检查点抑制剂药物和免疫细胞治疗是当前的研究热点。免疫检查点抑制剂药物针对CTLA-4、PD-1/L1、LAG-3等关键性免疫检查点分子,通过激活患者免疫反应来实现肿瘤的精准治疗,与其他治疗手段结合提高临床疗效成为其重要发展方向。截至2023年底,全球已有20款免疫检查点抑制剂类药物获批上市,已覆盖多种癌症类型和具有某些特定分子特征的肿瘤(表6)。2023年,美国FDA批准瑞弗利单抗(Retifanlimab)用于治疗皮肤神经内分泌癌^[24];我国NMPA也批准了2款PD-L1抑制剂,分别用于宫颈癌、小细胞肺癌的治疗。以CAR-T细胞治疗为代表的免疫细胞治疗已成为当前肿瘤免疫治疗的重要手段。目前,全球已有10款CAR-T细胞治疗产品获批上市,适应证主要为血液瘤(表7);针对CAR-T细胞治疗面临的抗原异质性、抗原逃逸、实

体瘤浸润度不足、临床不良反应、制备过程复杂及价格高昂等问题,2023年,研究人员通过开发SynNotch CAR-T^[25]、共定位依赖蛋白开关(Co-LOCKR)^[26]、LINK CAR^[27]等新型CAR-T细胞策略,以及设计可逆的CAR-T细胞活性调控开关等进行突破,具有实体瘤治疗潜力的TCR-T细胞治疗和TIL细胞治疗产品也进入上市申请阶段。同时,通用型CAR-T疗法、更具安全性的CAR-NK细胞治疗等均成为免疫细胞治疗领域的研发热点。

4.2.3 RNA肿瘤疫苗使肿瘤精准治疗迎来新纪元

以mRNA技术为基础的肿瘤治疗性疫苗快速突破,开辟了肿瘤疫苗研发领域的新赛道,助推肿瘤精准治疗迎来新纪元。mRNA肿瘤疫苗主要通过编码癌症相关抗原,激活人体先天性和适应性免疫系统,进而杀伤肿瘤细胞。目前,德国BioNTech、美国Moderna、德国CureVac等公司针对黑色素瘤、结直肠癌及头颈癌、非小细胞肺癌、胰腺导管腺癌等实体瘤的多款mRNA肿瘤疫苗进入临床试验阶段(表8),进展较快的个性化肿瘤疫苗已表现出良好的安全性、临床疗效和免疫原性。2023年,美国Moderna公司的mRNA个体化癌症疫苗mRNA-4157与默沙东抗PD-1单抗Keytruda组合疗法已进入III期临床,成为全球首个进入III期临床试验的

表6 全球已获批上市的免疫检查点抑制剂类药物(20款)

药物	研发企业	靶点	首次获批时间/机构
伊匹单抗	美国百时美施贵宝	CTLA-4	2011年(FDA)
帕博利珠单抗	美国默沙东	PD-1	2014年(FDA)
纳武利尤单抗	美国百时美施贵宝/日本小野制药	PD-1	2014年(PMDA)
阿替利珠单抗	瑞士罗氏制药	PD-L1	2016年(FDA)
阿维鲁单抗	德国默克/美国辉瑞	PD-L1	2017年(FDA)
度伐利尤单抗	英国阿斯利康	PD-L1	2017年(FDA)
西米普利单抗	美国再生元	PD-1	2018年(FDA)
特瑞普利单抗	中国君实生物	PD-1	2018年(NMPA)
信迪利单抗	中国信达生物	PD-1	2018年(NMPA)
卡瑞利珠单抗	中国恒瑞医药	PD-1	2019年(NMPA)
替雷利珠单抗	中国百济神州	PD-1	2019年(NMPA)
多塔利单抗	英国葛兰素史克	PD-1	2021年(FDA)
派安普利单抗	中国康方生物/正大天晴	PD-1	2021年(NMPA)
赛帕利单抗	中国誉衡生物	PD-1	2021年(NMPA)
恩沃利单抗	中国康宁杰瑞/思路迪/先声药业	PD-L1	2021年(NMPA)
瑞拉利单抗	美国百时美施贵宝	LAG-3	2022年(FDA)
卡度尼利单抗	中国康方生物	PD-1/CTLA-4	2022年(NMPA)
瑞弗利单抗	美国Incyte	PD-1	2023年(FDA)
索卡佐利单抗	中国香港李氏大药厂	PD-L1	2023年(NMPA)
阿得贝利单抗	中国恒瑞医药	PD-L1	2023年(NMPA)

注: FDA, 美国食品和药品管理局; NMPA, 中国国家药品监督管理局

表7 全球已获批上市的CAR-T免疫细胞治疗产品(10款)

药物	研发企业	适应证	靶点	首次获批时间/机构
Kymriah	瑞士诺华	急性淋巴细胞白血病/B细胞淋巴瘤	CD19	2017年(FDA)
Yescarta	美国吉利德	B细胞淋巴瘤/滤泡性淋巴瘤	CD19	2017年(FDA)
Tecartus	美国吉利德	套细胞淋巴瘤	CD19	2020年(FDA)
Breyanzi	美国百时美施贵宝	B细胞淋巴瘤	CD19	2021年(FDA)
Abecma	美国百时美施贵宝	多发性骨髓瘤	BCMA	2021年(FDA)
阿基仑赛	中国复星凯特	大B细胞淋巴瘤	CD19	2021年(NMPA)
瑞基奥仑赛	中国药明巨诺	大B细胞淋巴瘤	CD19	2021年(NMPA)
西达基奥仑赛	中国传奇生物	多发性骨髓瘤	BCMA	2022年(FDA)
伊基奥仑赛	中国驯鹿生物	多发性骨髓瘤	BCMA	2023年(NMPA)
纳基奥仑赛	中国合源生物	B细胞急性淋巴细胞白血病	CD19	2023年(NMPA)

注：FDA，美国食品药品监督管理局；NMPA，中国国家药品监督管理局

表8 全球处于临床试验阶段的mRNA肿瘤疫苗
(2期及以后共6款)^[29]

在研产品	研发企业	适应证
mRNA 4157	美国Moderna	黑色素瘤
BNT 111	德国BioNTech	黑色素瘤
BNT 112	德国BioNTech	黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌
BNT 113	德国BioNTech	PV16 ⁺ 头颈部鳞癌
CV 9202	德国CureVac	非小细胞肺癌
CV 9103	德国CureVac	前列腺癌

mRNA 癌症疫苗；美国纪念斯隆凯·特琳癌症中心和德国 BioNTech 等的个体化 mRNA 疫苗 BNT 112，通过与化疗和免疫检查点疗法联用治疗胰腺导管腺癌，目前已开展 II 期临床试验。同时，核酸递送系统和核酸稳定技术的提升进一步推动了 mRNA 肿瘤疫苗的快速稳定发展。2023 年，抗体偶联 RNA、外泌体等新型核酸递送载体技术不断涌现，人工智能也持续赋能提高核酸疫苗的稳定性和稳定性^[28]，环状 RNA 也因具有更好的稳定性成为领域重点研究方向，这均为推动 mRNA 肿瘤疫苗应用落地奠定了基础。

4.3 泛癌研究、“异病同治”成为肿瘤诊疗的发展趋势

随着肿瘤精准医学研究范式的不断深化，根据不同肿瘤分子特征开展跨肿瘤类型的机制研究和精准防治手段开发成为肿瘤研究的新模式。首先，基于分子特征而非组织类型开展的“泛癌”研究和分子分型成为当前肿瘤研究的新趋势。例如，科研人员基于泛癌蛋白质修饰组图谱从分子角度揭示了 10 种癌症的共有“根因”；基于泛癌 T 细胞转录组图谱进一步将 16 种癌症类型从 T 细胞异质性角度进行分型，推动免疫治疗策略开发。其次，肿瘤诊断方案的审批模式也发生转变。例如，继 2018 年

美国 FDA 批准首款针对泛实体瘤的全面基因组分析 (CGP) 伴随诊断产品 FoundationOne CDx 以来，2023 年其再次批准该产品用于靶向药物塞普替尼的伴随诊断，检测具有 RET 改变的实体瘤。再次，肿瘤治疗药物的研发思路也持续创新，目前已有 4 款靶向肿瘤基因突变特征而非组织类型的“广谱抗癌药” (Keytruda、Vitrakvi、Rozlytrek、Dostarlimab) 获批上市。

5 展望

肿瘤病因复杂且具异质性，不同患者对不同的干预手段反应迥异。而精准医学综合考虑个体生物特征、环境、生活方式引起的差异而制定有效健康干预方案和策略，是实现肿瘤有效干预、提升患者生存率的必然趋势。当前，相关技术不断迭代，肿瘤精准医学研究范式逐步深入，相关研究成果和诊疗产品不断涌现，正逐步推动肿瘤治疗进入“精准医学时代”。

第一，大型人群队列资源平台是推动肿瘤精准医学发展的关键基础。大规模人群队列研究汇集了海量数据资源，基于大型队列进行多组学、环境、表型“大数据”分析是肿瘤精准医学领域突破的关键，可驱动肿瘤机制研究和新型药物靶点发现；同时，其汇集的大规模人群资源可为精准防治方案的转化和产品验证提供关键支撑。因此，高质量大型队列的建设对肿瘤精准医学发展尤为重要。

第二，生命组学技术的应用为肿瘤机制研究和精准分型提供有力工具。多组学联合分析、单细胞技术和时空组学等“赋能技术”快速迭代更新，持续产出大规模高通量的基因组学、转录组学、蛋白质组学等多维数据，加深了人类对肿瘤复杂性和异质性的系统认识，也为更精准的肿瘤分型和干预手

段研发提供更广阔的视角。

第三, 精准防诊治产品研发和快速转化助力肿瘤精准医学目标实现。聚焦基因诊断、液体活检等精准早诊早筛技术以及伴随诊断技术的研发, 持续布局靶向药物、细胞疗法、免疫治疗、肿瘤疫苗等新兴精准治疗手段, 可加速实现肿瘤的早发现、早干预、早治疗, 以及“预防为主、关口前移”的肿瘤治疗目标。

[参 考 文 献]

- [1] The Precision Medicine Initiative Cohort Program – building a research foundation for 21st century medicine [EB/OL]. (2015-09-17). <https://www.acd.od.nih.gov/documents/reports/DRAFT-PMI-WG-Report-9-11-2015-508.pdf>
- [2] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*, 2015, 372: 793-5
- [3] NCI's Precision Medicine Initiative for Oncology [EB/OL]. (2015-07-08). <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ctac/archive/0715/Doroshov-PMI.pdf>
- [4] Europe's Beating Cancer Plan [EB/OL]. (2021-02-03). https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf
- [5] New European Partnership for Personalised Medicine (EP PerMed) established [EB/OL]. (2023-12-01). <https://www.eppermed.eu/2023-12/new-european-partnership-for-personalised-medicine-ep-permed-established-477/>
- [6] Europe's Beating Cancer Plan: launch of the European Cancer Imaging Initiative [EB/OL]. (2023-01-23). https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_23_286
- [7] 关于印发健康中国行动—癌症防治行动实施方案(2023—2030年)的通知[EB/OL]. (2023-10-30). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202311/content_6915380.htm
- [8] Patel AV, Jacobs EJ, Dudas DM, et al. The American Cancer Society's Cancer Prevention Study 3 (CPS-3): recruitment, study design, and baseline characteristics. *Cancer*, 2017, 123: 2014-24
- [9] Hampton JS, Koo S, Dobson C, et al. The COLO-COHORT (Colorectal Cancer Cohort) study: protocol for a multi-centre, observational research study and development of a consent-for-contact research platform. *Colorectal Dis*, 2022, 24: 1216-26
- [10] Gavish A, Tyler M, Greenwald AC, et al. Hallmarks of transcriptional intratumour heterogeneity across a thousand tumours. *Nature*, 2023, 618: 598-606
- [11] Karimi E, Yu MW, Maritan SM, et al. Single-cell spatial immune landscapes of primary and metastatic brain tumours. *Nature*, 2023, 614: 555-63
- [12] Sorin M, Rezanejad M, Karimi E, et al. Single-cell spatial landscapes of the lung tumour immune microenvironment. *Nature*, 2023, 614: 548-54
- [13] Liu Z, Zhao Y, Kong P, et al. Integrated multi-omics profiling yields a clinically relevant molecular classification for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Cell*, 2023, 41: 181-95
- [14] Hollon T, Jiang C, Chowdury A, et al. Artificial-intelligence-based molecular classification of diffuse gliomas using rapid, label-free optical imaging. *Nat Med*, 2023, 29: 828-32
- [15] Sturm D, Capper D, Andreiuolo F, et al. Multiomic neuropathology improves diagnostic accuracy in pediatric neuro-oncology. *Nat Med*, 2023, 29: 917-26
- [16] Luan Y, Zhong G, Li S, et al. A panel of seven protein tumour markers for effective and affordable multi-cancer early detection by artificial intelligence: a large-scale and multicentre case-control study. *EClinicalMedicine*, 2023, 61: 102041
- [17] Bladder EpiCheck Kit [EB/OL]. (2023-05-04). https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K203245.pdf
- [18] ORSERDU™ (elacestrant) tablets, for oral use [EB/OL]. (2023-01-01). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217639Orig1s000correctedlbl.pdf
- [19] JAYPIRCATM (pirtobrutinib) tablets, for oral use [EB/OL]. (2023-01-01). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216059Orig1s000Correctedlbl.pdf
- [20] EPKINLY™ (epcoritamab-bysp) injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2023-05-01). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761324s000lbl.pdf
- [21] COLUMVI (glofitamab-gxbm) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2023-06-01). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761309s000lbl.pdf
- [22] TALVEY™ (talquetamab-tgvs) injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2023-08-01). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761342s000lbl.pdf
- [23] ELREXFIO™ (elranatamab-bcmm) injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2023-08-01). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761345Orig1s000lbl.pdf
- [24] ZYNYZ™ (retifanlimab-dlwr) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2023-03-01). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761334Orig1s000correctedlbl.pdf
- [25] Williams JZ, Allen GM, Shah D, et al. Precise T cell recognition programs designed by transcriptionally linking multiple receptors. *Science*, 2020, 370: 1099-104
- [26] Lajoie MJ, Boyken SE, Salter AI, et al. Designed protein logic to target cells with precise combinations of surface antigens. *Science*, 2020, 369: 1637-43
- [27] Tousley AM, Rotiroti MC, Labanich L, et al. Co-opting signalling molecules enables logic-gated control of CAR T cells. *Nature*, 2023, 615: 507-16
- [28] Zhang H, Zhang L, Lin A, et al. Algorithm for optimized mRNA design improves stability and immunogenicity. *Nature*, 2023, 621: 396-403
- [29] CAS Insights. 从对抗病毒到治疗肿瘤: 利用 mRNA 疫苗治疗癌症[EB/OL]. (2023-08-04). <https://www.cas.org/zh-hans/resources/cas-insights/biotechnology/fighting-viruses-tackling-tumors-harnessing-mrna-vaccines>