

# WCLC 2020 NEWS

A Special Edition of IASLC Lung Cancer News

#WCLC20

## 东亚地区肺癌筛查研究成功识别早期疾病

主席研讨会

主讲人：Kara Nyberg 博士

**T**ALENT 是在台湾地区开展的一项大型肺癌筛查研究，研究对象共 12011 人，发现 2.6% 的研究对象患有肺癌。在主席研讨会期间提出的这些结果令人震惊，不仅是因为它们超过了美国国家肺部筛查试验 (US National Lung Screening Trial)<sup>1</sup> 和 NELSON 试验<sup>2</sup> 所记录的 1.1% 和 0.9% 的肺癌检测率，而且还因为该研究的研究对象为高风险的从不吸烟者，而不是重度吸烟者。

“从不吸烟的人患上肺癌是一个全球性的威胁。对于不吸烟的人和吸烟的人来说，其致病机制和筛查方法可能有所不同，”国立台湾大学医学

院的临床型和科研型医学

博士杨泮池 (Pan-Chyr Yang) 在主席研讨会期间介绍 TALENT 的发现时说道。

在台湾，肺癌是与癌症相关的死亡的主要原因，其中 53% 的死亡发生在从不吸烟者中。尽管台湾女性的吸烟率仍然很低，而且戒烟运动大大减少了男性吸烟人数，但是肺腺癌的发病率仍在持续上升，这表明除吸烟外还有其他致病因素。

杨博士解释说，在东亚，从不吸烟者所患的肺癌是一种不同的疾病。与



杨泮池 (Pan-Chyr Yang) 博士

吸烟者所患的疾病相比，“其基因组图谱、致癌作用和病程发展方式不同”。

鉴于对重度吸烟者进行低剂量计算机断层扫描 (LDCT) 筛查可成功发现早期肺癌并降低死亡率，杨博士及其同事设计了 TALENT 研究，旨在为有高患病风险的从不吸烟者制定一种同样有效的筛查策略。

该研究对年龄在 55-75 岁、胸部 X 射线检查阴性且具有以下任何高风险特征的人开放：肺癌家族史，包括一级、二级或三级亲属；二手烟；慢

性肺病史，例如肺结核或慢性阻塞性肺病；在不通风的环境下烹饪；以及烹饪指数大于等于 110（定义为 2/7 x 每周煎炸天数 x 烹饪年限）。有肺癌家族史的较年轻人群也可以参加该研究。

值得注意的是，在研究对象中，73.8% 为女性，研究对象的平均年龄为 61.2 岁，50.0% 有肺癌家族史。此外，有 93.3% 的人从未吸过烟，剩下 6.7% 的人每年吸烟不足 10 包，戒烟超过 15 年。

所有接受了 LDCT 的人都遵循了根据美国放射学会 (American College of Radiology) 于 2015 年 2 月至 2019

参见第 4 页的肺癌筛查研究

### 内页图标



此图标表示会议有实时问答环节，让与会者有机会向会议参与者提问。

问答环节包含在可按需查看的记录资料中，可通过线上平台获得。注册时间持续到 2021 年 4 月 30 日，网址：  
[wclc2020.iaslc.org](http://wclc2020.iaslc.org)。

点击本刊物中的这些图片，查看特邀专家或患者权益工作者的视频。



## 索托拉西布 (sotorasib) 对 KRAS G12C 突变 NSCLC 表现出持久的反应性

主席研讨会

主讲人：Leah Lawrence

**根**据注册 II 期 CodeBreaK 100 临床试验结果，首个同类 KRAS G12C 抑制剂索托拉西布 (sotorasib) 在治疗 KRAS G12C 突变的晚期 NSCLC 中表现出早期、深度和持久的反应。

美国纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 的医学博士李廷侃 (Bob T. Li) 在主席座谈会的演讲中说道：“该药物已经获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的突破性疗法标识，我很高兴地告诉大家，我们已经向 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency) 提交了监管文件。”“评估索托拉西布 (sotorasib) 与用作二线治疗的多西他赛 (docetaxel) 的三期 CodeBreaK 200 试验目前正在招募患者。”

KRAS 是人类癌症中最常发生突变致癌基因，尽管它在近 40 年前已

被发现，但目前还没有获得批准的 KRAS 靶向疗法。李博士表示，KRAS G12C 突变是一种常见的致癌驱动因素，约有 13% 的肺腺癌是突变造成的，患者疗效欠佳也与此有关。

在 I 期 CodeBreaK 100 试验中，索托拉西布 (sotorasib) 在 59 名接受过大量预治疗的 NSCLC 患者组中表现出持久的临床效益。客观缓解率为 32.2%，中位缓解持续时间为 10.9 个月。中位无进展生存期为 6.3 个月。

II 期试验纳入了 126 名出现了 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。这些患者在使用了三种以内标准疗法后病情依然持续进展；81% 的患者在之前使用过铂化疗和 PD-L1 抑制剂。主要终点是



李廷侃 (Bob T. Li) 博士

由盲态独立中心审阅委员会 (Blinded independent central review) 所评估的总缓解率。

索托拉西布 (sotorasib) 的剂量为 960 mg，每日一次，直至病情有所进展。李博士介绍说，在纳入的 126 名患者中，根据中央放射学检查的结果，有两名患者在入组时没有可测量的病变，因此被排除在反应评估之外。在剩下的 124 名患者中，总缓解率 (ORR) 为 37.1%，其中包括 3 名完全缓解的患者和 43 名部分缓解的患者。疾病控制率为 80.6%。

在 81% 的患者中观察到不同程度的肿瘤萎缩。在所有应答者中，最佳肿瘤缩小程度的中位百分比为 60%。李博士说，这些反应具有持久性。

参见第 5 页的索托拉西布 (sotorasib) 表现出早期活性

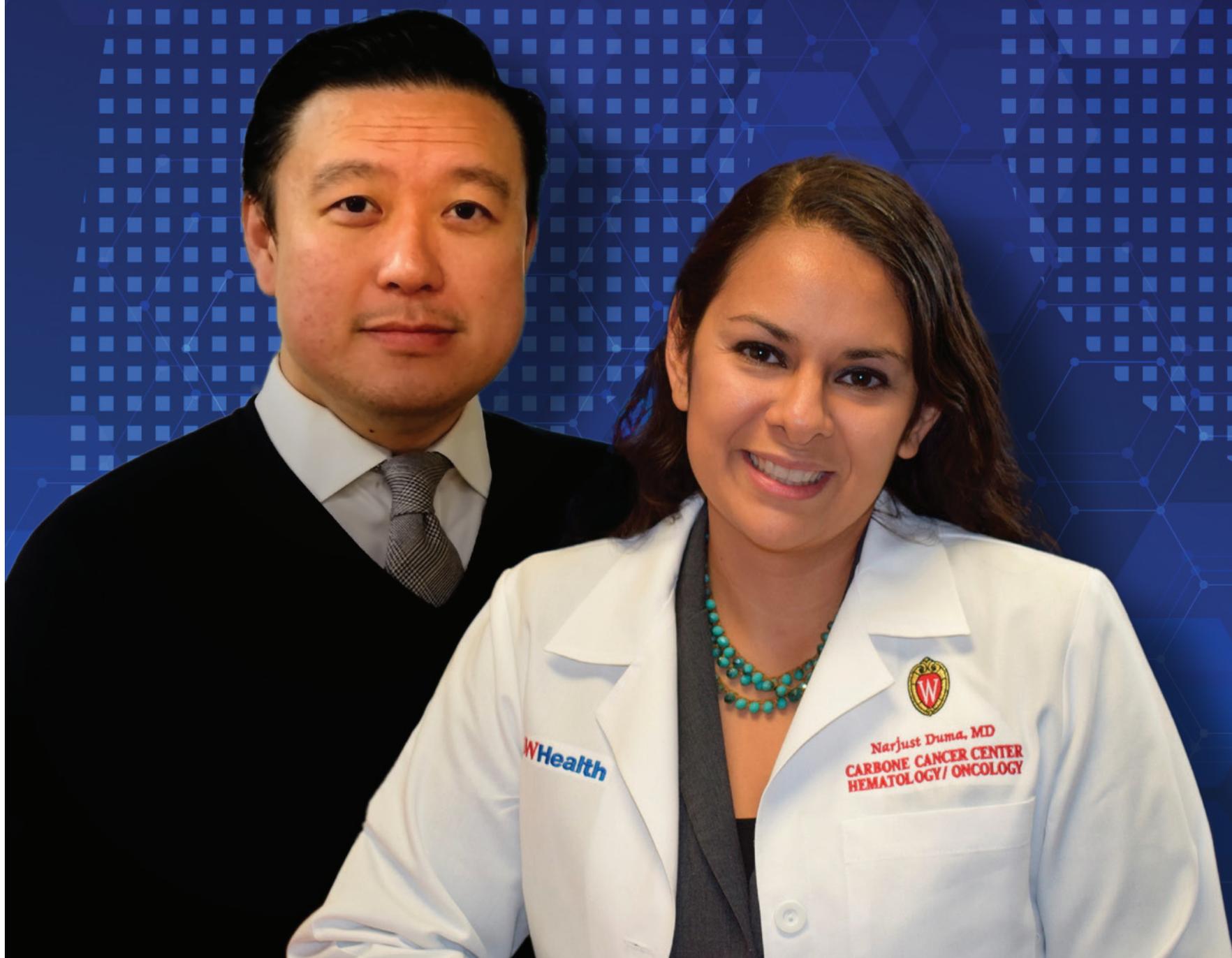
# LUNG CANCER CONSIDERED



主播: Stephen Liu 博士和 Narjust Duma 博士  
IASLC 播客

## IASLC 官方播客

每月播出, 访问 [IASLC.org/Lung-Cancer-Considered](https://iaslc.org/Lung-Cancer-Considered)  
收听新的播客节目。



## WCLC 大会主席就来年新的全线上活动发表见解

2020年世界肺癌大会的主席们都在亚洲，他们原本设计了一个要在新加坡举办的现场活动。但由于 COVID-19 的爆发，吴一龙 (Yi-Long Wu) 博士、Ross Soo 博士和 Daniel Tan 博士不仅将现场活动改成了线上活动，还重新对活动进行了设计。WCLC News 采访了上述三位主席，请他们讨论了全球疫情期间的会议情况和志愿者服务。



**问.** 由于冠状病毒疫情在全球蔓延，人们不仅要重新安排教育会议，还要彻底地对它们进行重构。作为 WCLC 大会主席，那是一种怎样的体验？您认为与会者如何从这些变化中受益？

**答.** 吴博士：作为 WCLC 大会主席，我和我的联合主席们 Daniel Tan 博士和 Ross Soo 博士从 2018 年初就开始策划这次会议。我们一起选择了会议地点，制定了



吴一龙 (Yi-Long Wu) 博士

初步日程，并提名和联系了潜在的分会主席。2020 年初，一切都发生了变化，但我们以为疫情很快就会过去，所以我们推迟了这场以传统形式举办的现场会议。然而，我们的希望并没有成为现实。将现场会议改为全线上会议是非常困难的。我们两度推迟了 2020 年 WCLC 会议，最后我们决定在 2020 年 8 月开始举办线上会议，方式是从大会中摘出小部分精选内容作为独立会议，即线上主席研讨会。这次会议非常成功。我们公布了三项临床试验的结果，这些结果极具科学意义，甚至改变了实践。我们在本次会议上介绍了 CheckMate743 试验，后来美国食品

药品监督管理局 (US Food and Drug Administration) 在 10 月份批准了将纳武单抗 (nivolumab) 和伊匹姆单抗 (ipilimumab) 联合起来，作为治疗不可切除的恶性胸膜间皮瘤的一线疗法。

线上会议和现场会议之间存在着巨大差异。由于会议和现场问答是按东道国的时区进行的，其他国家的与会者可能会在下班时间观看。我们不可能在所有地方同时“出现”。线上会议带来的另一个挑战是与会人员之间的互动减少了，而这种互动对于学术和科学会议非常重要。但是，与会者只需点击按钮就能加入线上会议，而且在原演讲结束后 24 小时内就能获得记录资料，从而灵活高效地利用时间。此外，线上平台还为与会者提供了一个论坛，

供他们在会议期间进行聊天和实时问答，以及使用 @IASLC 和 #wclc2020 在 Twitter 上进行充分讨论，将参与者连接起来。

**Soo 博士：**就像 2020 年因 COVID-19 而被取消或修改的其他活动一样，当得知要重新计划和重新构想这场活动时，我们最初的感觉是不解和沮丧。但这种感觉是短暂的，因为 IASLC 熟练应对了许多统筹方面的变化，使大会日程得以精简。此外，在 8 月中旬举行线上主席研讨会，可以及时展示具有突破性的、改变实践的研究报告。

精简日程的好处是我们可以紧紧围绕对参与者而言比较重要的核心领域和主题。此外，由于旅行限制，没有时差！通过线上平台，参



Daniel Tan 博士

与者可以在自己的笔记本电脑或手机上轻松便捷地访问演讲内容。人们不用再争先恐后地赶在大门关闭前寻找会议室，甚至不用在会议举办的当天赶去参加会议。

**Tan 博士：**这场疫情确实凸显了适应新兴数据的重要性。这是一场在不同层次上根据情况来权衡利弊的考验。明确了解每项活动的相对重要性和目标/影响，这对于我们会议联合主席和 IASLC 领导层作出的每项决定都至关重要。因为志愿者对时间有着诸多要求，这种周到的方法将有助于确定优先级，以及明确我们应该在哪些方面作出努力。

**问.** 作为大会主席，在强调具体进展或研究领域方面，您的会议目标是什么？

**答.** 吴博士：在过去十年内，NSCLC 研究中出现重大进展的两个领域是靶向治疗和免疫治疗。WCLC 2020 日程重点关注的是这两大主题在不同疾病阶段的作用。我们的日程中有许多关于这些主题的摘要报告、专题海报、关于这些主题的海报，以及一些相关的教育会议。作为大会主席，我建议大家特别关注教育会议：“抗体药物共轭物、新型疗法和细胞毒素 (Antibody Drug Conjugates, Novel Therapeutics and Cytotoxics)”，该会议概述了该领域的最新进展和

NSCLC 疗法的未来。

**Tan 博士：**我们迫切地想要确保精选内容与全球受众息息相关，但也认识到亚洲在平等获得医疗保健方面所遇到的一些挑战。虽然不能亲自站在新加坡的讲台

上，但还是感谢大家积极参加会议。

**问.** 进入 2021 年，您对胸部肿瘤学界有何期望？

**答.** 吴博士：我觉得在 2021 年，COVID-19 将成为我们工作和生活的一部分。胸部肿瘤学界必须学会如何灵活高效地遵循对抗这种病毒的要求。我们应该为患者和医生制定关于治疗的适应性和潜在后果的指南。另外，我们应该学习如何借助于线上工具就这些新的融合和变更展开学术和科学交流。

**Soo 博士：**我要衷心感谢 IASLC 的工作人员和承包商、所有的分会主席和委员会成员、我的联合主席，感谢他们克服了动荡的

2020 年带来的挑战，感谢

他们对 WCLC 2020 的贡献，最后，感谢所有同意在会上发言的老师们。祝愿胸部肿瘤界的每位朋友和他们的亲人都能恢复（或尽可能恢复）正常生活。无论处于胸部肿瘤学科的哪个领域，我们的重点始终是改善对患者的护理，而且我相信，在来年，护理水平将继续提高。我期待着在不久的将来与亲爱的朋友和同事们相聚，共享美食美酒，但在重逢之前，我们线上见！

**Tan 博士：**请大家注意安全，保持积极乐观的心态。当我们最终摆脱疫情时，我很乐意看到我们以与应对 COVID 及其相关挑战相同的紧迫感来应对肺癌。■

感谢我们近 7000 名会员以及近 6500 名 WCLC 2020 注册者们！

注册时间截止到 4 月底，网址：[wclc2020.iaslc.org](http://wclc2020.iaslc.org)。

会员可享受 WCLC 注册费用折扣和其他福利。

请访问 [IASLC.org](http://IASLC.org)，点击会员标签加入或更新您的会员资格。

**观看 IASLC 专家讨论...**

**差异相关 研究**

Brendon Stiles 博士关于社会经济状况和肺癌手术的介绍

## 首席执行官 Dave Mesko 评论 IASLC 2021 年工作

本次 WCLC 是该协会有史以来的首次线上大会。WCLC 从 1978 年成立之初的 100 名医疗保健专家的小规模聚会，发展到 2019 年来自全球的 7000 多名多学科与会者的现场大会。虽然我希望能和你们每个人面对面交流，但我们相信，今年的线上环境进一步扩大了会议在肺癌和胸部肿瘤领域的传承和意义。

WCLC 召开两周后，即 2021 年 2 月 17 日至 20 日，IASLC 主办了 2021 年肺癌靶向治疗会议 (Targeted Therapies of Lung Cancer Meeting, TTLC)，这是一次全球性的线上会议。会议演讲提供了有关新药物和相关靶点的临床前和早期数据。由于北美平台容量有限，2021 年 3 月 3 日至 4 日，我们为欧洲和亚洲的同行们额外举办了一场 TTLC 会议。所有会议都包括了与演讲者和世界知名的专题小组成员的现场问答。大家可以在活动结束后 90 天内注册，同时获得可按需查看的记录资料。请访问

<https://ttlc2021.iaslc.org>。

除了我们享誉全球的会议之外，IASLC 还重新包装了我们的官方播客 "Lung Cancer Considered"，迎来了新的主持人 Stephen Liu 和 Narjust Duma 博士。Liu 博士是华盛顿特区乔治城大学伦巴第综合癌症中心 (Lombardi Comprehensive Cancer Center of Georgetown University) 的医学副教授、胸部肿瘤主任和生育治疗学主任。他是 IASLC 通讯委员会的成员。Duma 博士也是通讯委员会和 IASLC 肺癌新闻编辑组的成员，同时是威斯康星州威斯康星大学医学和公共卫生学院 (University of Wisconsin School of Medicine and Public Health) 的医学肿瘤学家，以及 SHAWL 研究的主要研究员。SHAWL 研究是同类研究中规模最大的、旨在评估患肺癌女性功能障碍的研究。Liu 博士和 Duma 博士都致力于通过坦诚和及时的讨论以及社交媒体合作来推动胸部肿瘤学领域的发展。您可以在每个月的第一个和第三

个星期一收听世界各地的客座研究人员、医疗保健专家、患者和患者权益工作者之间的对话，他们为胸腺癌的治疗都做出了巨大贡献。

2021 年将出现各种机遇，不过我想提醒大家的是，今年将是向 IASLC 肺癌分期项目 (IASLC Lung Cancer Staging Project) 提交数据的最后一年。在过去的 20 年里，这一分期项目为胸腺癌的 TNM 分类提出了源源不断的循证建议。请考虑提交关于肺癌、间皮瘤、胸腺恶性肿瘤和食道癌患者的数据。案例提交的截止日期是 2021 年 12 月 31 日。您的帮助将有助于改变肺癌患者的未来治疗前景。

充足的研究资金是进一步推动肺癌治疗的关键。您向国际肺癌基金会 (International Lung Cancer Foundation) 的捐款将为 ILCF Fellowship 和 Young Investigator



首席执行官 Dave Mesko

Awards 提供资金，从而为 2021 年的胸部肿瘤学研究提供宝贵的帮助。您现在也可以捐款，以此来纪念受肺癌影响的亲人。

最后，我期待大家继续携手努力，征服全世界的胸腺癌。您的参与

和支持对我们的使命至关重要。通过更新您的会员资格，您可以与世界上最大的肺癌协会及其会员保持联系，同时继续享受许多会员福利，包括订阅我们的旗舰出版物 *Journal of Thoracic Oncology* (《胸部肿瘤学杂志》)，以及享受我们许多教育产品的折扣。如果您对您的 IASLC 会员资格有任何疑问，或在申请会员资格或支付会费方面需要帮助，您可以通过 [membership@iaslc.org](mailto:membership@iaslc.org) 联系 IASLC 会员体验团队。立刻更新。■

### 肺癌筛查研究

接第 1 页

年 7 月制定的指南进行修改的协议。直径大于 6 毫米的实性或部分实性结节或者直径大于 5 毫米的纯磨玻璃结节均视为阳性。

在 12011 例扫描中，有 2094 例 (17.4%) 被认为是阳性。共有 392 人 (3.3%) 接受了肺部活检或手术，最终有 311 人 (2.6%) 被诊断出肺癌。在这 311 人中，有 254 人患有浸润性疾病，得出浸润性肺癌在整体研究对象中的患病率为 2.1%。

重要的是，96.5% 肺癌患者处于 0 期或 I 期，这为治愈性切除提供了机会。此外，所发现的肺癌均为腺癌，只有一例例外。

在试图确定哪些因素构成了从不吸烟的人患上肺癌的最高风险时，家族史升至风险因素榜首。有家族病史的患者患上肺癌的概率为 3.2%，而无家族病史的患者患上肺癌的概率为 2.0%，两组之间存在显著差异 ( $P < 0.001$ )。关于浸润性肺癌，也出现了同样的趋势，有家族史的人的患病率为 2.6%，而没有家族史的人的患病

率为 1.6%。

虽然有肺癌家族史与被筛查者患上肺癌的可能性较高这一发现相关联，但并非所有家族史的影响都是一样的。血缘关系的远近起到了关键作用。随着受影响的家庭成员的血缘关系越来越远，肺癌的患病率就会下降，例如受影响的一级、二级和三级亲属的患病率分别为 3.3%、1.6% 和 1.7%。此外，患有肺癌的一级亲属越多，被筛查者患上肺癌的可能性越大 (见图)。

除了家族史外，其他作为入选标准的高危因素 (二手烟、慢性肺病史、在不通风的环境下烹饪、烹饪指数大于等于 110) 均与较高的肺癌检测风险没有显著关系。

基于 TALENT 的研究结果，杨博士总结道：“对从不吸烟的高危人群进行 LDCT 肺癌筛查或许是可行的。”不过，对这些人进行筛查是否会降低肺癌死亡率，还需要长期的数据来确定。

意大利米兰国家肿瘤研究所 (Istituto Nazionale Tumori) 的医学博士 Ugo Pastorino 大致同意这一

### TALENT 对比其他 LDCT 肺癌筛查研究

	TALENT			NLST <sup>1</sup>	NELSON <sup>2</sup>	UKLS-pilot <sup>3</sup>	I-ELCAP <sup>4</sup>
	w/FH	w/o FH	所有	LDCT 组	LDCT 组	LDCT 组	所有
群体类型	从不吸烟者或已戒烟的轻度吸烟者 <sup>5</sup>			吸烟者	吸烟者	吸烟者 <sup>6</sup>	混合 <sup>7</sup>
患者数量	6009	6002	12011	26309	7557	1994	31567
LDCT 阳性率	17.7%	17.1%	17.4%	27.3%	20.8% <sup>8</sup>	13.3%	26.9%
TO LC 检测率	3.2%	2.0%	2.6%	1.1%	0.9%	1.7%	1.1%
敏感性	91.7%	92.5%	92.0%	93.8%	94.6%	97.6%	98.8%
特异性	84.7%	84.4%	84.6%	73.4%	98.3%	74.6%	87.9%
PPV	16.6%	10.8%	13.8%	3.8%	35.7%	7.6%	9.7%
NPV	99.7%	99.8%	99.7%	99.9%	99.9%	99.9%	100.0%
0-1 期 (%)	96.4%	96.7%	96.5%	54.8%	63.9%	66.7%	85% <sup>9</sup>

<sup>1</sup>NEJM 2013, <sup>2</sup>NEJM 2020, <sup>3</sup>Thorax 2016, <sup>4</sup>NEJM 2006, <sup>5</sup>6.7% 为已戒烟的轻度吸烟者, <sup>6</sup>99.9% 为吸烟者, <sup>7</sup>82.8% 为吸烟者, 以上数据是在首次扫描 (包括基线和年度扫描) 时得出的  
台湾 LDCT 肺癌 TALENT 研究小组 (2020 年)

结论。“这项研究的关键意义在于，TALENT 提供了新的、非常原始的肺癌风险证据。因此，可以在亚洲，或至少在东亚，重新定义肺癌筛查的资格。”他说。

展望未来，Pastorino 博士希望看到更多致力于了解非吸烟者肺癌生物学特征的研究。关于这一点，他提到了杨博士及其同事最近在东亚开展的非吸烟型肺癌的蛋白质基因组学的研究。<sup>3</sup>

“这项研究揭示了不同的遗传易感性和外源性突变过程，这或许对我们在台湾女性中观察到的流行病学现象

有所帮助。特别是，APOBEC 突变谱可能是导致我们在台湾人口中观察到了家族风险的一个原因。”他说。■

### 参考文献

1. National Lung Screening Trial Research Team (国家肺部筛查试验团队), Church TR, Black WC, 等人. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer (肺癌低剂量计算机断层扫描初筛结果). *N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》). 2013;368(21):1980-1991.
2. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, 等人. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial (在一项随机试验中通过容积 CT 筛查降低了肺癌死亡率). *N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》). 2020;382(6):503-513.
3. Chen YJ, Roumeliotis TI, Chang YH, 等人. Proteogenomics of non-smoking lung cancer in East Asia delineates molecular signatures of pathogenesis and progression (东亚地区非吸烟型肺癌的蛋白质基因组学描述了发病机制和病程进展的分子标记). *Cell* (《细胞杂志》). 2020;182(1):226-244.e17.

## 索托拉西布 (sotorasib) 表现出早期活性

接第1页

“72% 的患者在 6 周的首次 CT 扫描时有早期快速反应，” 他说道。

客观缓解的中位时间为 1.4 个月，中位缓解持续时间为 10 个月。截至数据截止时，43% 的应答者仍在接受治疗，没有进展。

李博士表示，中位无进展生存期为 6.8 个月，这与之前的 I 期结果一致。

据李博士介绍，索托拉西布 (sotorasib) 的耐受性好，没有因治疗引起的死亡，而且与治疗相关的 3 级或 4 级不良事件、治疗中断和剂量调整的发生率也很低。

与治疗相关的不良事件一般都是轻微的，处于可控状态；大多数为 1 级或 2 级。有 1 例 4 级毒性事件，患者报告有呼吸困难和肺炎。

与治疗相关的不良事件导致约五分之一 (22.2%) 的患者调整剂量，7.1% 的患者停止治疗。

研究人员还利用治疗前的肿瘤活检进行了探索性的生物标志物分析。在各个亚组中均观察到了索托拉西布 (sotorasib) 反应。PD-L1 TPS 小于 1% 的患者的总缓解率为 48%；PD-L1 TPS 为 1% 至 49% 的患者的总缓解率为 39%；TPS 大于 50% 的患者的总缓解率为 22%。

研究人员还研究了与疗效欠佳相关的并发突变模式。

“我们在 *STK11* 突变中看到了索托拉西布 (sotorasib) 的反应，[ 以及 ] 在 *KEAP1* 突变型和野生型中，” 李博士说道。

他们还研究了其他标志物，如 *TP53* 突变，并看到了突变型和野生型的反应。

## 开拓新领域

丹娜—法伯癌症研究所 (Dana Farber Cancer Institute) 的临床型和科研型医学博士 Pasi A. Jänne 在评论这项研究时向研究人员表示了祝贺，并宣布 *KRAS G12C* 抑制剂终于问世了。

为了说明这些发现的重要性，Jänne 博士指出，一半的 *KRAS* 突变患者都有 *KRAS G12C* 突变，这个子集比 *ALK*、*ROS1*、*RET* 和 *TRK 1/2/3* 突变的患者加起来还要多。

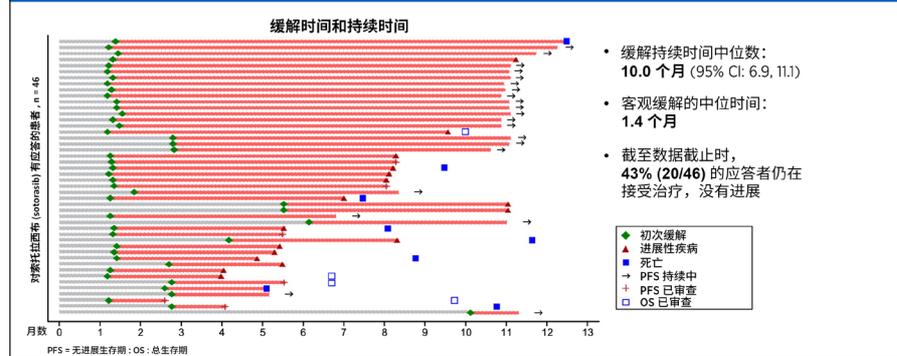
“因此，[ 确定 ] *KRAS G12C* 突变患者的治疗方法代表了肺癌患者治疗中可能出现的重大进展，” Jänne 博士说道。



除索托拉西布 (sotorasib) 外，在临床和临床前开发中还有许多其他 *KRAS G12C* 靶向药物，包括阿达格拉西布 (adagrasib)。在一项 I/II 期研究中，阿达格拉西布 (adagrasib) 在 51 名患者中的缓解率为 45%，缓解

## 肿瘤缓解的持续时间

对索托拉西布 (sotorasib) 的反应具有持久性；首次评估时，在 72% 的患者中可被观察到



持续时间和无进展生存期尚不明确。

“好消息是，*KRAS G12C* 抑制剂对突变的 *KRAS* 具有高度的选择性，因此，它们的耐受性相当好，” Jänne 博士说道。“纵观整个临床试验，大多数与治疗相关的不良事件都是 1 级或 2 级毒性。”

重要的是，在迄今为止的所有试验中，导致治疗中断的、与治疗相关的不良事件均少于 10%。

“总的来说，毒性特征与我们其他有效的靶向疗法相似，” 他表示。

不过，关于这些治疗方法还存在一些问题。第一，为什么 *KRAS G12C* 抑制剂的临床活性不是更大？

在潜在的可能性中，一种是接受过治疗的患者的活性较低。另一种可能性是，*KRAS G12C* 癌症在基因组上更具异质性。

Jänne 博士介绍说：“这些癌症更常见于现在或以前的吸烟者中，并且在

基因组上可能比 *EGFR* 突变或 *ALK* 基因重排癌症更为复杂。”

Jänne 博士表示，我们还要做继续努力，确定是否有某些患者子集可从 *KRAS G12C* 抑制剂中受益。

“就这方面来说，第一个提示来自针对阿达格拉西布 (adagrasib) 的试验，试验表明那些出现了 *STK11* 突变的患者的缓解率可能更高，” Jänne 博士说道。“我们看到李博士提供的索托拉西布 (sotorasib) 数据在这里也有类似的趋势，这个群体的缓解率为 50%。”

最后，Jänne 博士指出，目前正在大量的临床前和临床研究，旨在研究各种 *KRAS G12C* 靶向药物和组合。

“我们期待这些研究能在因采用单药物疗法而取得进展的患者身上或对单药疗法没有反应的患者身上取得成果，” 他说。■

## IASLC 主席光富徹哉博士谈论成就、调整和来年计划

**光** 富徹哉博士于 2011 年加入 IASLC 董事会，自 2019 年起担任董事会主席。IASLC 于 2013 年授予光富徹哉博士“Mary J. Matthews 病理 / 转化研究奖” (Mary J. Matthews Pathology/Translational Research Award)，以表彰其在胸部恶性肿瘤病理和转化研究方面的终身成就。日本大阪近畿大学医学部胸外科教授光富徹哉博士讨论了通过日常和历史性的成功和挑战来服务社会是一种什么感受。



**问** 在任期开始时，您表示希望提高 IASLC 决策的透明度，克服文化 / 语言障碍，让更多人可以获得 IASLC 的教育内容，以及采用真正的多学科方法。到目前为止，您的目标是如何实现的？

**答** 光富徹哉博士：当我在 2019 年从 Giorgio Scagliotti 教授手中接过 IASLC 的旗帜时，我制定了问题中提到的三个目标。不久之后，COVID-19 全面爆发，世界完全变了。尽管疫情带来了各种变化和不确定性，但我认为我们已经在所有领域取得了进展。

## 提高透明度

前任主席 Giorgio Scagliotti 博士和现任首席执行官 Dave Mesko 已经开始努力使决策过程更加透明。目前，我们每月召开一次执行委员会会议，与会人员包括现在的临时首席科学官 (CSO) Scagliotti 博士、当选主席 Heather Wakelee 博士、财务



光富徹哉博士

委员会主席 Suresh Ramalingam 博士、董事会秘书 Enriqueta Felip 博士，以及 Mesko 先生和我本人。董事会全体成员每三个月举行一次会议，我每两周与 Mesko 先生单独开一次会。通过这些互动，我们可以做出很多重要决定，然后再根据月份，将这些决定通过 IASLC Connect CEO's Corner (CEO 专栏) 或 President's Corner (主席专栏) 的公告传达给 IASLC 成员。我们还制定了一套标准操作程序 (SOP)，用于发表由 IASLC 委员会工作或项目产生的论文。我们将继续为各种程序制定 SOP，以确保程序的一致性和透明度。

## 减少障碍

在像我们这样的国际医学会中，英语往往是标准语言，因此，不以英语为母语的会员，包括我本人，在很多方面都处于不利地位。但该协会正在积极支持 IASLC 成员数量并不多的国家的教育项目，努力缩小世界各地的学习差距。我参加了 2019 年 10 月在墨西哥举行的拉丁美洲肺癌会议 (LALCA) 和 2020 年 2 月在埃及举行的、获得了 IASLC 支持的开罗期刊俱乐部会议 (Cairo Journal Club Conference)。由于 COVID-19 期间的出行和会面限制，IASLC 一直侧重于扩大线上会议，以继续分享有关胸腺癌领域的重要教育和科学进展。除了 IASLC 线上会议和网络研讨会外，其他教育渠道还包括联合主办会议，以及全球各地所认可的地方协会

参见第 6 页的 IASLC 主席

## IASLC 主席

接第 5 页

会议。(有关 IASLC 活动的列表, 请访问 [IASLC.org](http://IASLC.org), 然后点击 *Meetings & Webinars* [会议和网络研讨会] 标签。选择 *Virtual Library* [虚拟图书馆], 获取 LALCA 记录资料。)

我们必须认识到, 在肺癌的诊断和治疗以及治疗结果方面, 世界各地存在巨大差异。IASLC 作为一个国际性的协会, 尽可能减少这些差异是非常重要的。作为这些努力的一部分, 我们已将 2020 年 8 月举行的 IASLC 线上主席研讨会的会议报道翻译成中文, 传达给了中国的 IASLC 成员。此外, 对于 IASLC 于 2020 年 10 月通过线上方式主办的北美肺癌会议 (NACLC), 我们提供了此次会议的记录资料并配有西班牙语字幕。此次会议的会后报纸将被翻译成多种语言, 包括西班牙语、中文和日语。

除翻译外, 每年 2 月在美国加州圣莫尼卡举行的 IASLC 肺癌靶向治疗会议每年都吸引了众多北美成员的参加。今年的会议将完全通过线上方式进行, 方便各个地区的人们参加。对于那些由于时差而无法实时参与的成员, 我们计划对关键的科学和主题进行单独的现场总结, 并按欧洲和亚洲会员的各自时区提供互动问答。

这些努力表明, 董事会充分意识到 IASLC 有许多母语非英语的成员, 我们正在继续努力, 以满足每个国际成员的需求。

## 增强多学科呈现

近年来, 胸部肿瘤学的研究进展主要集中在药物治疗方面, 如分子靶向治疗和免疫治疗, 以及对肿瘤分子机制的认识。因此, 会议议程中也有很多关于药物治疗方面的内容。在我所擅长的外科领域, 最新的进展主要是针对微创手术; 要将无法治愈的肺癌转化为可治愈的疾病, 开展这种研究似乎很有挑战性。但我认为, 我们要促进所有领域的研究, 而不仅仅是药物治疗。目前, IASLC 有个委员会专门负责先进的放射治疗, 但没有专门负责外科的研究委员会。因此, 我希望在我担任 IASLC 主席的剩余时间里, 成立一个外科医生委员会, 但由于疫情的影响, 成立时间可能会进一

步推迟。与此同时, 让人感到鼓舞的是, 药物治疗的重点正在扩大到术前和术后治疗。此外, 利用循环肿瘤 DNA 检测手术治疗中的微小残留病变, 以此来监测术后疾病, 这在肺癌会议中的“热点话题: 液体活检” (Hot Topic: Liquid Biopsy) 中引起了观众的极大关注。可访问 Virtual Library (虚拟图书馆) 查看该会议。我希望能够有更多的年轻外科医生与医学肿瘤学家合作, 积极开发新的针对肺癌的围手术期治疗方法。

**问.** 您是首位遇到全球性疫情的 IASLC 主席。新冠肺炎怎样改变了您的任期、目标和社会决策?

**答.** 光富徹哉博士: 我从 2019 年 9 月开始担任主席, 并于当年的 12 月在丹佛召开了第一次董事会。2020 年 2 月, 我参加了在加州举行的肺癌靶向治疗会议。但紧接着, 世界就被 COVID-19 疫情所吞噬, 这种情况一直持续现在。IASLC 的重要活动, 例如世界肺癌大会、欧洲肺癌大会、NACLC, 以及其他要在 2021 年举办的科学会议都将以线上方式举行。这一决定是 IASLC 办公室对市场格局进行详细分析后作出的。事后看来, 我很高兴我们能够如此迅速地做出这个决定。为了表明 IASLC 是一个对其成员有帮助的组织, 我们努力将尽可能多的互动形式纳入会议中。

**问.** 由于众所周知的原因, 各大医学协会都支持向线上会议过渡。您认为这种转变最成功的地方是什么? 现场会议还有哪些让您期待/怀念的地方?

**答.** 光富徹哉博士: 从 2020 年 4 月开始, 所有 IASLC 会议都是通过线上方式举行的, 这种情况将一直持续到 2021 年底。工作人员和领导层将在 2021 年下半年对会议进行评估, 如果安全和可能的话, 可能会增加现场会议的数量。关于全线上会议环境带来的挑战, 大家已经讨论了很多, 不过我也认识了一些好处。在欧洲或美国参加会议时, 我要多花两天的时间用在旅途上, 但线上活动就没这个必要了。另外, 对于会议的参会者来说, 线上会议可以帮助他们节省大量的差旅费和住宿费, 所以可以让更

多人有能力参加会议。时差仍然是一个问题, 尤其是从午夜到早上 6 点这段时间, 但人们可以在白天正常上班, 晚上参加会议, 不用请假。此外, 参会者可以使用“点播”功能同时观看多个演讲。在初次演讲结束一段时间后, 每场线上会议都会提供此功能。不过, 我也承认, 我们会失去现场环境所拥有的一些东西, 比如轻松自然的实时互动讨论。此外, 社交活动几乎无法举行, 而这也是科学会议的重要方面。在 COVID-19 的第二波和第三波疫情之间, 我去日本参加了日本肺癌协会的年会, 在此期间, 我意识到与朋友们进行直接交流是多么重要。所以我们很多人都很怀念在世界各地各种场所相见的时光。

**问.** 关于 WCLC, 就您在会议上的“成绩”而言, 您最自豪的是什么?

**答.** 光富徹哉博士: 与许多国际会议一样, 本会议包括关于最新数据及其临床背景的教育内容和科学演示。在联合主席吴博士、Soo 博士和 Tan 博士的领导下, 各地区组委、专题项目委员会和 IASLC 工作人员共同制定了一个展示特邀演讲和摘要 (已提交 1600 多份) 的优秀方案。口头演讲将预先录制, 以防出现技术错误, 但部分会议在结束时将有现场问答环节, 以尽可能增强互动性。1 月 29 日的主席研讨会将有六场精彩演讲, 其中有三场是基于 III 期研究。这些研究跨越了地理界限, 涵盖了从筛查到疾病复发的肺癌治疗全过程中的内容。主题包括: 在台湾进行的一项筛查计划、定制化 III 期辅助研究、新辅助阿特珠单抗 (atezolizumab)、KRAS G12C 抑制剂索托拉西布 (sotorasib) 的 II 期研究、用于治疗 NSCLC 的帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 和伊匹姆单抗 (ipilimumab) 的 III 期研究、用于治疗复发性间皮瘤的纳武单抗 (nivolumab) 的 III 期研究。

**问.** 展望 2021 年, 您最希望在 IASLC 成员和肺癌患者身上看到什么?

**答.** 光富徹哉博士: 2020 年是新冠病毒的爆发的一年, 但这一年也是肺癌研究领域取得硕果累累的一年。

2020 年, 在肺癌领域有许多重要发现, 包括新型 TKIs 对 RET 融合型 NSCLC 或携带 MET 14 号外显子跳跃突变的 NSCLC 有较好的临床疗效, 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab) 和纳武单抗 (nivolumab) 并结合或不结合化疗来治疗 NSCLC, 以及联合纳武单抗 (nivolumab) 和伊匹姆单抗 (ipilimumab) 来治疗恶性胸膜间皮瘤。另外, 一些国家的卫生当局批准了许多新的适应症。还有一些关于新类药物的报道, 例如针对 HER2 和 HER3 激活患者的抗体药物共轭物、针对 EGFR 和 MET 突变的双特异性抗体, 以及 KRAS G12C 特异性抑制剂等。此外, 奥西替尼 (osimertinib) 作为治疗做了切除术的 EGFR 突变 NSCLC 患者的辅助治疗, 在延长 DFS 方面的出色表现也给我留下了深刻的印象, 该药物最近获得了美国食品药品监督管理局 (US Food and Drug Administration) 的批准。NELSON 试验 (欧洲一项关于 CT 筛查的 III 期研究) 结果也在今年的 *New England Journal of Medicine* (《新英格兰医学杂志》) 上发表了。我要向所有在这个充满挑战的时期为战胜肺癌做出宝贵贡献的人表示敬意, 我希望我们在 2021 年也能取得如此成绩。

人们对 COVID-19 疫苗寄予厚望, 但该疫苗在世界范围内广泛使用还需要一段时间。另一方面, 当然, 即使在疫情期间, 患上肺癌的过程也不会暂停, 所以在临床试验和日常的临床实践中, 我们要锐意进取。IASLC 将在近期对成员进行调查, 研究 COVID-19 对临床试验的影响, 从而制定规避计划。

目前, 由于人们不愿意去医院和护理中心就诊, 所以筛查被停止或推迟了, 进而导致全球肺癌新发病例数量有所下降。这可能会使晚期肺癌的数量和死亡率增加。我认为, 这加强了 IASLC 使命的重要性, 即在全球范围内促进筛查, 从而改善早期诊断。

■

## 肺之雄心联盟 (Lung Ambition Alliance) : 团结使我们更强大

ASLC 与全球肺癌联盟 (GLCC)、Guardant Health 和阿斯利康 (AstraZeneca) 结成联盟, 以加快提高全球肺癌生存率的步伐。这一合作努力被称为肺之雄心联盟 (Lung Ambition Alliance), 可以让科学家、专家、患者权益工作者和患者打破限制进展的障碍, 目标是到 2025 年使肺癌的 5 年生存率提高一倍。该小组共同确定了三个重点领域, 亦称研究支柱, 促使我们推动该领域的创新和进步, 最终改善全球肺癌患者的生活。(关于到 2025 年使治愈率翻倍的更多内容, 请阅读第 8 页的文章。)

- 支柱 1: 提高肺癌筛查和早期诊断率
- 支柱 2: 加快提供创新疗法
- 支柱 3: 提高护理质量, 为患者提供尽可能好的治疗成果

该联盟目前负责监督多个突破性科学项目, 汇集了来自世界各地的肿瘤学家、放射科医生、外科医生、肺科医生、研究人员、患者、患者权益工作者和制药公司。这些项目涵盖的主

肺之雄心联盟 (Lung Ambition Alliance) 热烈欢迎五位新的项目合作伙伴加入:

- Merck
- Bristol Myers Squibb
- Genentech
- Lilly
- Novartis

题很广, 从更新当前的 TNM 分期系统到调查肿瘤对新辅助疗法的反应, 这有助于推动肺癌领域的创新和合作。

以下是该联盟项下由 IASLC 主导的项目。

### MPR: 病理学显著缓解

在 IASLC 和 LAA 开展这个 MPR 项目之前, 对肺癌切除标本的处理和评估还没有既定的指南, 对新辅助治疗后的病理学缓解程度也缺乏准确的定义。为了解决这些障碍, IASLC MPR 采取的第一步是建立新辅助治疗后对肺癌切除标本进行处理和病理学评估的建议。这些建议发表在 *Journal of Thoracic Oncology* (《胸部肿瘤学杂志》) 上。该项目的每一步



都将有助于 IASLC 和该联盟建立新辅助治疗后手术切除标本的病理学缓解 (PR)、MPR 和 / 或病理学完全缓解 (CPR), 作为做过切除术的 I 至 III 期肺癌患者长期临床效益的预测因素和替代指标。IASLC 已经开始进行 MPR 项目的第二步工作, 旨在确定全球病理学家对肺癌患者 (根据已公布的 IASLC 建议进行治疗, 使用新辅助免疫检查点抑制剂并采用或不采用化疗手段) 的手术切除标本的组织学 MPR 和 CPR 评估的重复性。

### 早期肺部影像联盟 (ELIC): 影像

### 资源共享网络

有效筛查对及早发现肺癌并进行诊断至关重要, 可以提高患者的生存率。早期肺部影像联盟 (ELIC) 是一个由相互协作的个人和机构组成的国际联盟, 他们都有一个共同的愿景, 那就是开发一个全球分布的、保护隐私的肺癌成像数据库和计算分析环境。ELIC 的主要目标是支持深度学习或人工智能方法的发展, 利用胸部 CT 图像检测早期肺癌和其他疾病, 描绘肺内小结节及其周围结构的特征, 并测量对治疗干预的应答强度。IASLC 目前正在协助将大约 600 个案例上传到数据库。

## 年轻研究员获得针对 COVID-19 和肺癌的研究资助

肺之雄心联盟 (Lung Ambition Alliance) 将拨付四项新的青年研究员研究资助 (Junior Faculty Research Grants)。

四位青年研究员入选了肺之雄心联盟 (Lung Ambition Alliance) 的青年研究员研究资助 (Junior Faculty Research Grants), 用于研究 COVID-19 和肺癌。研究表明, 肺癌患者如果感染了 COVID-19, 后果会更糟糕, 这些资助旨在为针对这些患者的突破性研究提供资金。这些资助的终极目的是改善感染了 COVID-19 的肺癌患者的护理质量和疗效。这些研究资助由 Eli Lilly、Bristol Myers Squibb 和 Novartis 提供资金, 由国际肺癌基金会 (International Lung Cancer Foundation) 进行管理。

获得资助的研究人员有:

### Mattia Boeri 博士

Boeri 博士是意大利米兰 IRCCS 基金会国家肿瘤研究所 (Fondazione IRCCS

Istituto Nazionale dei Tumori) 实验肿瘤科肿瘤遗传学实验室的高级科学家。他的获奖研究项目主要是调查 COVID-19 与肺癌风险之间可能存在的相关性, 并监测 COVID-19 疫情在肺癌高危人群中的演变。

### Amit Kulkarni 博士

Kulkarni 博士是明尼苏达大学 (美国明尼苏达州明尼阿波利斯市) 血液学、肿瘤学和移植科的助理教授。他的获奖研究项目旨在利用从感染了 COVID-19 的肺癌患者处收集到的精细数据, 分析重度 COVID-19 在肺癌患者中的真实发生率, 并试图确定与严重结果和死亡相关的临床、实验室和肺癌特定治疗因素。

### Jeremias Sulam 博士

Sulam 博士是约翰霍普金斯大学 (美国马里兰州巴尔的摩) 生物医学工程系的助理教授。他的获奖项目旨在开发新的方法, 利用最先进的生成式深度学习模型从基线肺癌 X 光片和 CT 扫描中生成 COVID-19 合成图像, 并由放射科专家

## The Lung Ambition Alliance

来验证这些图像的真实性。如果能够取得成功, 这些合成数据集可以在一定程度上缓解肺癌患者的 COVID-19 图像缺乏问题, 并根据这些案例促进对深度学习模型的训练和控制验证, 同时为放射科医生和其他医生提供教育资源。

### Jun-chieh Tsay 博士

Tsay 博士是纽约大学 (美国纽约) 肺部和重症监护科的助理教授。他的获奖研究项目主要是调查在新诊断的肺癌患者人群, 从 COVID-19 中恢复后该病毒对肿瘤微环境的残留影响。作为该项目的一部分, 研究团队将确定患有免疫疗法诱发的肺炎和之前感染了 COVID-19 的患者的下呼吸道免疫环境的特点。■

### 分子检测调查

2020 年 1 月, IASLC 全球肺癌分子检测调查结果发表在 *Journal of Thoracic Oncology* (《胸部肿瘤学杂志》) 上。此次调查的目的是评估目前分子检测的普及率和实践, 并找出存在的障碍或差距, 进而克服这些障碍, 在全球范围内改善分子检测。共有 102 个国家 / 地区的 2537 名受访者参加了调查, 其中包括对患者进行检测和治疗的人员、化验人员和相关的解释人员, 以及获取组织进行检测的人员。结果显示, 全球各地对肺癌分子检测的认识和采用率还比较低。虽然各地区的结果各不相同, 但所有地区最常提到的五个障碍是: 成本、质量和标准、可用性、认识和周转时间。这项调查的结果可以为制定具有普适性的解决方案以及适用于具体地区的解决方案提供信息。IASLC 目前正在制定教育计划, 旨在提高技

参见第 8 页的

肺之雄心联盟 (Lung Ambition Alliance)

# 提高筛查普及率有助于在 2025 年之前将肺癌生存率提高一倍

主讲人：Beth Fand Incollingo

60% 至 65% 的肺癌患者在 III 期或 IV 期时才确诊，这意味着三分之一的患者在进行根治性手术（无论是单独还是辅助治疗）可以起到治疗作用对自己患病尚不知情。

但如果这些数字可以扭转呢？都灵大学临床型和科研型医学博士、IASLC 临时首席科学官 Giorgio V. Scagliotti 博士在本次大会的最后一次全体会议 (PL05) 上表示，推动低剂量 CT 筛查的广泛使用，使早期诊断成为常态，这是到 2025 年使肺癌的 5 年生存率提高一倍的策略之一。

作为前 IASLC 主席，Scagliotti 博士参加了 2017 年肺之雄心联盟 (Lung Ambition Alliance) 的启动仪式，他表示，该联盟的使命不仅包括在未来 4 年内将该疾病 20% 的 5 年生存率提高一倍，而且“从长远来看，还要消除肺癌这一致死原因”。

该组织的策略包括加速提供创新药物和提高全球标准化医疗质量。第三个支柱，也是 Scagliotti 博士演讲的重点，涉及通过筛查促进早期诊断，同时提高诊断的准确性。

## 扩大筛查的必要性

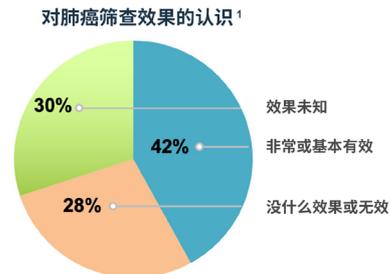
尽管有 NELSON、NLST 和 MILD 提供的证据（大型研究表明低剂量 CT 降低了肺癌的死亡率），“真正的问题是缺乏对获益程度和有效性的认识，” Scagliotti 博士说。他说：“指南并未得到医生的充分认可，在学术中心接受调查的医生中，只有 42% 的人认为筛查非常有效或比较有效。”

Scagliotti 博士举例说明了筛查如何能更早发现肺癌。

一家典型的医院每年可能会筛查大约 2000 名高危患者，从而诊断出 30 例肺癌。此外，在由于其他原因而进行的约 10000 次 CT 扫描中，此类机构很可能会遇到约 2000 例偶发性肺结节，Scagliotti 博士说。其中，约

## 对肺癌筛查的好处和效果缺乏认识和了解是阻碍筛查普及的主要障碍<sup>1,2</sup>

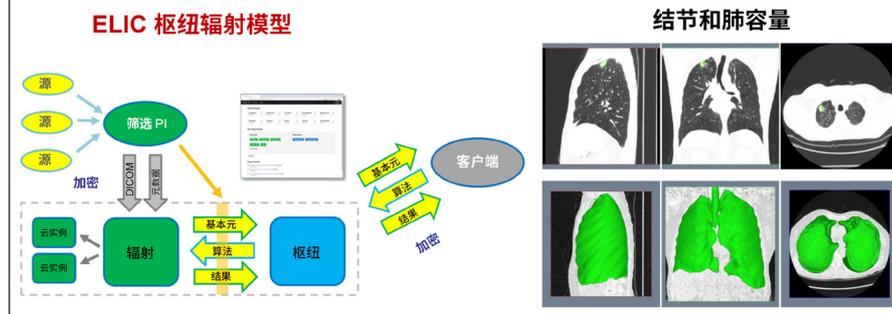
- 在接受学术中心调查的医生中，对于 LDCT 筛查的 6 项准则内容，大多数 (53%) 医生只了解不到 3 项；24.3% 的医生不知道任何准则内容<sup>1</sup>
- 报告使用胸部 X 射线的提供者 (21.3%) 多于使用 LDCT 的提供者 (12.3%)<sup>1</sup>
- 对准则内容的了解与要求进行 LDCT 和胸部 X 射线检查明显相关
- 大多数医生认为肺癌筛查没什么效果或无效，或者对疗效不熟悉 (58%)，而 42% 的医生认为筛查非常有效或基本有效<sup>1</sup>



LDCT, 低剂量计算机断层扫描。  
Levine JA, 等人. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (癌症流行病学、生物标志物及预防). 2015;24(4):664-670.2.Eberth JM, 等人. Lung Cancer (肺癌). 2014;95(3):379-384.

## 早期肺部影像联盟 (ELIC)

肺癌成像数据库和计算分析环境，旨在实现对数量极其庞大的、质量受控的、国际化 CT 胸部图像和相关生物医学数据的研究。



有 150 例需要进一步的随访，其中 40 至 50 例可能会被诊断为肺癌。

总的来说，其中 73% 的癌症可能会是 I 或 II 期。他说，但在此类机构未筛查的患者中，在每年由肿瘤学家诊断出的 250 至 500 例肺癌病例中，通常只有 30% 会在早期发现。

因此，Scagliotti 博士建议，建立可靠的筛查和随访计划对于将肺癌诊断转向早期诊断至关重要。

因此，Scagliotti 博士建议，建立可靠的筛查和随访计划对于将肺癌诊断转向早期诊断至关重要。

## 算法创建

但是，由于三分之二的偶发性结节不会对患者造成危险，因此他告诫说：“我们需要使用患者临床图表信息来制定诊断途径，并且据此，我们将能够根据 [美国胸内科医师学会] 的孤立性肺结节指南创建风险分层算法”，以“区分良性和恶性结节”。

Scagliotti 博士说，实际上，这种类型的算法是由 IASLC 的早期肺部影像联盟设计的，该联盟已经建立了“影像数据库和计算分析环境，旨在实现对极其庞大的质量受控的、国

际化 CT 胸部图像和相关生物医学数据的研究”。

他说，还必须解决其他挑战，包括制定策略，邀请难以接触到的高风险个体进行筛查；根据风险评估考虑成本效益；个性化筛查间隔；以及将戒烟计划纳入筛查工作。

## 充满希望的前景

虽然充满挑战，但 Scagliotti 博士仍表示，有理由对肺癌死亡率继续下降抱有希望，就像过去 20 年一样，这主要归功于靶向药物的进展。

他引用了 2020 年的一项研究，该研究表明，2013 年至 2016 年之间，死于 NSCLC 的男性人数下降了 6.3%，超过了 2008 年至 2016 年总人口发病率下降率 (3.1%)。研究发现，2001 年诊断出的男性的 2 年肺癌特异性生存率为 26%，而 2014 年诊断出的男性的生存率为 35%。<sup>2</sup> 研究显示，女性群体的疗效在这些年中也得到了改善。

Scagliotti 博士说，研究取得进展的其他迹象还有“我们有积极的肺癌筛查研究数据，对癌症生物学有了更好的了解，[ 我们已经开始 ] 寻找分子

参见第 9 页的提高筛查普及率

## 肺之雄心联盟 (Lung Ambition Alliance)

接第 7 页

术知识和对指南的了解。我们正在根据最新的循证实践更新指南。IASLC 的各项举措，例如宣传活动和教育工作（多模式的交付方法、现场会议、在线互动内容、播客等）正在促进针对所有肺癌患者的分子检测。（关于分子检测调查的更多信息，请阅读第 10 页的文章）。

## 分期：通过国际合作改进肺癌分期

20 多年来，IASLC 肺癌分期项目为国际癌症防治联盟 (UICC) 和美国癌症联合委员会 (AJCC) 联合发布的肺癌 TNM 分类提供了宝贵的建议。目前，IASLC 正在收集数据，为第九版 TNM 分期系统提供参考，其中将首次加入基因突变、融合和拷贝数改变、蛋白表达水平等新的数据元素。这些额外的肿瘤特征的目标是显著提高分期系统的准确性，从而获得更精确的治疗方案，提高患者的生存率。截至 2020 年 11 月，已从 20 多个国家 / 地区收集到以下数目的案例：

- 肺癌：54789
- 间皮瘤：436
- 胸腺恶性肿瘤：7183 ■

## IASLC 鼓励会员们和 WCLC 的与会者向第 9 版分期项目提交数据。

观看 IASLC 专家讨论...



Brendon Stiles 博士讨论涉及磨玻璃结节的可能遗传影响

## 发现线上环境的好处：对话 IASLC 当选主席 Heather Wakelee 博士

Heather Wakelee, 医学博士, 是 IASLC 的当选主席, 并将在 9 月举行的 2021 年 WCLC 上担任主席职务。她是斯坦福大学肿瘤科主任和斯坦福癌症研究所副主任。她还是众多临床试验的主要研究员, 以及斯坦福大学 ECOG-ACRIN 临床试验小组的首席研究员。Wakelee 博士与 WCLC 新闻谈论了线上环境中对医疗服务提供者和研究人员日益增长的需求, 以及积极参加 IASLC 的



Martin Edleman 博士解释肺癌的差异

价值。

**问.** 随着在线上环境中的日程安排越来越多, 而空闲时间越来越少, 作为 IASLC 的志愿者负责人, 并且从您的专业和个人角色来看, 向线上环境的过渡对您有何影响?

**答.** 在疫情之前, 协会的大部分志愿者工作都是在会议上完成的, 在这段时间里, 你不用担心患者护理和你所在机构的行政工作。你不可能同时身处两地, 因此你只能在这段时间内专注于会议和志愿者工作, 这完全可以理解。但在新的线上环境中, 你再也无法“缺席”, 因此会议和志愿者时间通常几乎与患者护理和所在机构的管理工作同时进行。此外, 出差还能为在家时必须确保满足的某些需求(例如育儿)提供“特别通行证”。当你进行线上办公时, 就不存在这种“特别通行证”了。你必须设法同时处理诊所事务、辅导家庭作业、参加会议、出席行政会议, 以及做志愿者。

但是, 我们可以继续在全球

范围内更好地吸引人们

参与, 这意味着更多

的人可以参加更多的

会议, 因为他们可以

在 30 秒内连接到

世界各地, 而不必因

为出差花费一整天的时

间。此外, 在按需点播方

面, 能够登录并浏览到与日常实践

相关的资料是非常好的。我有时可能

可以同时参加两个会议, 但这相当费

劲。

当你选择了学术生涯, 你就站在了

了研究和教学的最前沿, 你就有机会

和来自世界各地和你有着同样热情

的人们进行才智的交流。去参加

会议, 讨论那些真正有趣的问题和

最新的观点, 这是一件非常令人振

奋的事情。只有在会议室后面或走

廊上的随意交谈才能真正帮助你理

解有趣的观点和想法。在线上环境

中我们依然能了解科学知识, 这很

好, 但我们失去了所有乐趣和充实

感, 以及关键的私下讨论。

因此, 线上环境有利有

弊: 你可以提高工作效率, 但这种方

式不可持续。

话虽如此, 但

IASLC 正在尽其所能

为与会者提供信息并吸

引他们参与其中。为了与

过去的现场会议保持一致, IASLC

一直努力确保与会者能够在这个全

线上会议中提供令人兴奋的新数

据。我们共同努力, 提供了大量的

全球观点。由于 2020 WCLC 的举办

时间从 2020 年 8 月改到 2021 年 1

月, 我们还尝试了新的信息发布方

式。在 2020 年 8 月的线上主席研讨

会上, 我们可以提供一些改变做法

的试验, 然后在冬季(2021 年 1 月)

集中进行多学科教育会议, 以及最

新的研究数据, 这很令人兴奋。此

外, 在 WCLC 期间, 还有多种方式与

老师和其他与会者进行交流, 包括

参见第 10 页的  
线上环境的好处

### 提高筛查普及率

接第 8 页

工具来检测手术或根治性诱导治疗后的微小残留病变。”

他说, 最终, 改进的预防措施和放射组学、液体活检和其他生物标志物的使用将有助于提高生存率, 人工智能也将有助于改善诊断、治疗、人口健康管理和行政监管。

“所有这些元素将有可能共同创造出多个科学家所说的人类数据科学生态系统,” Scagliotti 博士说。“显然, 我们有机会影响肺癌的疗效。我们可以消除与肺癌相关的虚无主义和病耻感, 并显著促进这种疾病的疗效。” ■

参考文献:

1. Lung Ambition Alliance (肺之雄心联盟). IASLC 网站. 访问时间: 2021 年 1 月 20 日. Lung Ambition Alliance | IASLC.
2. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, 等人. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality (肺癌治疗进展对人群死亡率的影响). *NEJM*. 2020 年 8 月 13 日;383:640-649.

## IASLC.org — 让线上环境更轻松

自疫情开始以来, 线上环境已变得无处不在, 例行的患者探视、员工和同事的讨论、大型会议甚至社交活动都通过屏幕进行。许多扇门已经被打开, 但是为了充分探究每扇门背后的内容, 日程会被重复安排, 疲惫感也随之而来。

IASLC 了解这一情况, 为了帮助会员更快、更方便地找到教育机会和信息, 协会今年对其网站进行了改版。新网站提供了对最为及时和相关的内容的快速访问, 旨在回答临床实践中每天面临的问题。用户可以通过个性化和有意义的方式通过自定义的方式访问新的 IASLC.org 网站, 可以通过主页轻松访问 *Journal of Thoracic Oncology (JTO)*, 《胸部肿瘤学杂志》和 *JTO Clinical Research Reports (JTO CRR)*, 《JTO 临床研究报告》等期刊的最新文章, 还可以使用经过完善的筛选器按日期、地区甚至 CME 学分进行搜索。

除了每天的电子邮件, 提示如何最大限度地提升线上会议的体验和日程预览或报道外, IASLC 还将会议的所有新闻整合到一个易于访问的区域 (<https://www.iaslc.org/WCLC20>)。WCLC 新闻页面提供了线上会议每天的采访和演讲报道。来自胸部肿瘤学专家以及患者权益工作者的视频和书面评论提供了有关各种研究和主题的关键见解。

### WCLC 之外

对于那些在会议之后寻求更多探索性体验的用户, Research & Education (研究与教育) 标签页是了解 IASLC 委员会和大型项目的窗口, 如肺之雄心联盟 (Lung Ambition Alliance) 和 QOPI 倡议。每个委员会页面都有关于委员会本身的信息, 以及委员会成员创建的相关内容或关于适用主题的内容。专注 COVID 的页面通过来自全球各地的会员故事, 使我们能够在

这一极其特殊的时期了解我们极其不平凡的一些会员的一些个人事迹。

同样, Patient Advocacy (患者权益) 标签页还提供了有关 STARS 计划(参与者包括医生和患者研究权益工作者)的信息, 以及有关癌症护理团队奖 (Cancer Care Team Awards) 的信息, 该奖项为患者和护理人员提供了认可特殊护理的机会。也许本专区中最独特的部分要属 Patient Advocate Spotlight (患者权益聚光灯) 了, 每个季度会聚焦一位不同的患者权益工作者或患者研究工作者。直接从幸存者那里了解患者的发声如何影响肺癌研究和日常实践。

当然, 在新的 IASLC.org 上还有更多关于国际肺癌基金会 (International Lung Cancer Foundation)、董事会和企业支持机会的信息。无论您有 2 分钟或是 2 小时的时间, IASLC.org 都将使您受益。 ■

## 线上环境的好处：

接第 9 页

议期间的聊天、互动式现场问答以及展厅内的互动展位体验。IASLC 欢迎患者权益工作者通过患者权益休息室 (Patient Advocacy Lounge) 进行交流, IASLC 展位提供有关该协会所有服务的互动信息。当然, 我们也鼓励与会者在 Twitter 上使用 @IASLC 和 #wclc2020 参与互动, 关注对话。我知道, 我们无法取代我们都怀念的走廊对话, 但我们仍然可以通过积极参与来相互激励。

**问.** 您为什么决定加入 IASLC, 这个协会的哪些方面让您想做领导层的志愿者?

**答.** 我遇见了 David Gandara 和 Paul Bunn 博士, 他们在我职业生涯的早期都曾担任过 IASLC 主席, 他们是我的重要导师。他们很早以前就鼓励我加入这个协会。当我开始从事



## 改进肺癌分子检测：我们从 IASLC 全球调查中了解到的情况

Matthew P. Smeltzer 博士; Murry W. Wynes 博士; Becky Bunn 理学硕士; Heather A. Wakelee 医学博士; Chandra P. Belani 医学博士

**在** 过去的十年中, 针对肺癌患者的新型治疗方法有了显着增长, 现在许多治疗方法都是根据每个患者疾病的具体肿瘤特征进行个性化治疗。<sup>1,2</sup> 这些新型治疗方法大多是免疫疗法或分子靶向药物。在开始治疗前为每位患者确定最佳的治疗方案是实现最佳疗效的关键。如果可用, 分子靶向疗法会为具有驱动突变的晚期 NSCLC 患者提供

## 成为关键角色 — 学习如何在工作场所提高公平性和包容性

**最** 近举行的“胸部肿瘤学妇女交流活动” (Women in Thoracic Oncology Networking Event) 为受众提供了一个难得的机会, 使他们能够开诚布公地谈论工作中的挑战, 从轻度冒犯到男女工资差距。活动由 Narjust Duma 博士、Clarissa Mathias

博士和 Heather Wakelee 博士共同主持。参加活动的有来自胸腔肿瘤学各个领域和各个职业层次的女性。三位主席都在包容性和公平性领域取得了突破性的进展。作为 IASLC 的当选主席, Wakelee 博士将成为该协会历史上第二位女性主席。同样, IASLC 董事会成员 Mathias 博士也是巴西临床肿瘤学会 (Brazilian Society of Clinical Oncology) 的第二位女性主席。Duma 博士是 IASLC 传播委员会和 ILCN 编辑组的成员, 是“评估无意识偏见: 国际肿瘤会议上研究人员的演讲者介绍” (Evaluating unconscious bias: Speaker introductions of researchers at an international oncology



Narjust Duma 博士



Clarissa Mathias 博士



Heather Wakelee 博士

conference) 的两位女性作者之一。该研究分析了 2017 年和 2018 年 ASCO 年度会议 (*J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl):10503) 的 2500 多个视频存档的演讲者介绍, 通过数据证明了会议主持人的无意识偏见。

该活动本身并未被录制, 但哈佛大学医学院 (Harvard Medical School) 的 Julie K. Silver 博士的主题演讲在 WCLC 2020 平台上向所有注册者开放 (点击 Scientific Program Hall (科学计划大厅) 主屏幕旁的横幅)。Silver 博士回顾了改善多样性、公平性和包容性的四项关键战略, 她对过去 35 年的工作者数据进行了详细分析。Silver 博士

指出, 在一些医学专业中, 女性在领导和奖励获得者中所占比例不到 1%。

尽管人们普遍认为, 一旦某一专业的女性数量足够多, 天平就会平衡, 尤其是在现在的 #MeToo (我也是) 时代。然而, Silver 博士指出, 这种“临界质量”并不像单独的关键角色那样具有相关性。她的讲座为各行各业的女性提供了一些建议, 告诉她们如何在日常生活中成为自己和女同事的关键角色。■

观看完 Silver 医生的主题演讲后, 请收听与活动主席进行讨论的 *Lung Cancer Considered*, 他们讨论了自己的职业道路和对未来活动关注胸部肿瘤学学科中的女性的希望。

肿瘤学研究时, 肺癌领域并没有那么多激动人心的进展, 但我意识到, 肺癌研究人员是“自己人”, 他们在这个当时无法为患者提供太多选择的领域充满热情地工作, 并对未来充满了希望。能在这个领域工作真是太好了, 现在患者有了很多选择。我对讨论中的国家化方面非常重视, 这也增强了我对 IASLC 的兴趣。对我个人而言, 意识到世界各地都有

人过着与我平行的生活让我感到非常惊奇, 他们是致力于治疗肺癌患者的医生, 他们和我一样面临着许多挑战, 他们在见证该领域这些令人难以置信的进展时, 同样会感到兴奋。同时, 了解到关于区域医疗系统的不同挑战, 也让我深受启发。我已经非常明显地感觉到, 在肺癌的成功和挑战方面, 我们真的同处一个世界。

除了真正意义上的国际化外, 这个协会还具有极强的多学科性。当你只从一个角度看待问题, 就很难看到下一大步的发展。当我们与因专业训练或地理位置不同而具有不同观点的人一起工作时, 那么我们就产生更大的影响。成为 IASLC 会员, 就能为这种影响作出贡献。■

最佳疗效, 但其使用取决于通过生物标记物检测及时识别致癌驱动因子。在这个瞬息万变的领域, 新疗法频频获批, 证据也在不断变化, 在正确的时间为正确的患者提供正确的治疗并非易事。

自 2013 年以来, 美国病理学家学院 (College of American Pathologists, CAP), IASLC 和分子病理学协会 (Association for Molecular Pathology, AMP) 的循证国际指南 (于 2018 年修订) 已建议对所有晚期非鳞状 NSCLC 患者进行生物标志物检测。<sup>3</sup> 然而, 轶事证据表明, 与分子检测

指南的一致性并不普遍。为了更好地了解全球分子检测的现状和障碍, IASLC 对肺癌服务提供者进行了调查。<sup>4</sup>

IASLC 关于肺癌分子检测的调查, 根据受访提供者的角色 (申请分子检测者、分析化验者、获取组织者), 分为三个方面, 包括 33 至 54 个问题。IASLC 收到了来自 102 个国家/地区的提供者的 2537 份答复, 其中 56% 来自发展中国家/地区 (图 1, 第 13 页)。这项调查的结果表明, 对现行指南的认识和遵守情况严重不足。许多受访者 (33%) 不知道 2018 CAP/

IASLC/AMP 指南。受访者估计, 只有不到 50% 的肺癌患者接受了分子检测, 而许多接受检测的人可能仅接受了 EGFR 和 ALK 分子标记检测。许多受访者对其所在国家/地区的肺癌分子检测现状表示不满, 但经常报告没有改善分子检测的政策或策略。

各地区最常发现的检测障碍包括成本、质量和标准、途径、意识和周转时间 (图 2)。费用是所有地区最常见的障碍, 各地区之间和地区内部的主要支付者各不相同, 但最常见的包括患者自付、政府实体、制药公司或

参见第 11 页的 IASLC 全球调查

## IASLC 全球调查

接第 10 页

私人医疗保险。在许多国家/地区，尽管随着更多潜在的可靶向生物标志物的发现，下一代测序 (NGS) 的效用不断增加，但其成本特别高昂。通过改善患者、提供者和支付者之间的沟通和理解，有很大机会能够减少成本障碍。亚洲和拉丁美洲对质量和标准的关注度最高。

跨医学学科合作，制定更具体的检测方案和系统化的样本处理，有助于改善检测时间和组织优化。

各机构可考虑实施流程层面的改进，以提高对分子检测指南的遵守情况。启动的具体方案包括指南推荐的所有合适患者的反射测试，小组织标本的管理，以及对原发组织活检未确定结果进行的后续液体活检测试。应鼓励病理学家遵守最新的 CAP 指南。<sup>3,5</sup>

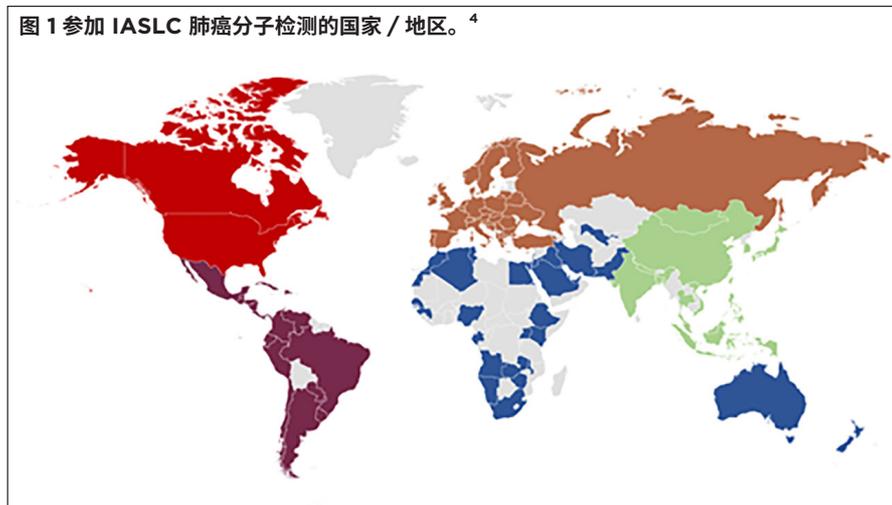
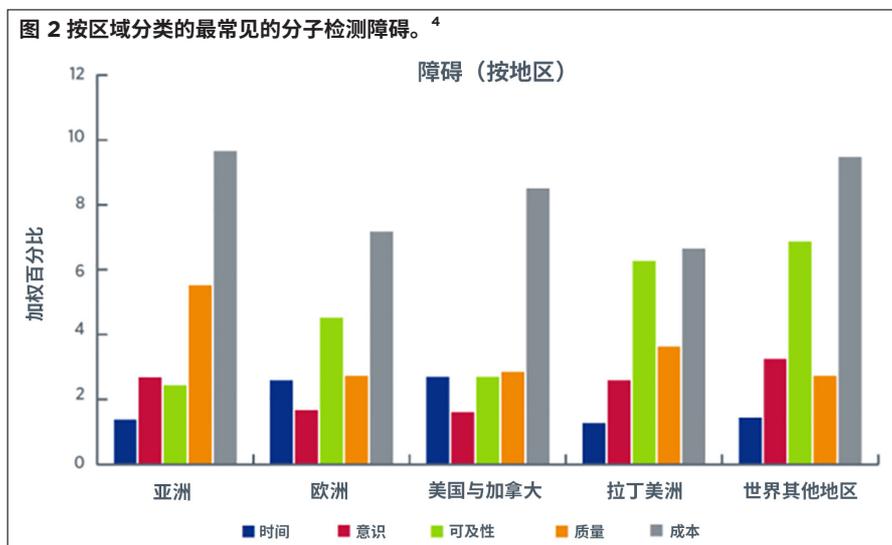
## 指南的传播和采用

IASLC 的调查显示，对循证指南的认识和采用不理想是肺癌分子检测的障碍。我们仍需努力提高肺癌服务提供者对指南的理解。应该加强对社区护理医生（包括内科肿瘤医生、肺科医生、介入放射科医生和病理科医生）的继续教育。这可以强调一个更积极的信息，那就是经过适当治疗的肺癌患者的疗效远胜于其他患者。2021年，IASLC 计划启动一项专门的教育计划和宣传活动，其中包括我们会员的短视频，并发起一项针对所有参与肺癌护理的专业人员发现的障碍的社交媒体活动。

患者权益团体在提高对生物标志物检测的认识方面发挥着关键作用，最近为统一术语而进行的合作努力就是一个例子，该努力已得到广泛认可。<sup>6</sup>我们希望，有针对性的网络研讨会、播客、社交媒体发帖、群发电子邮件、时事通讯以及在所有国家和国际会议上就生物标志物检测的各个方面举行的会议等教育工作将有助于打破目前限制检测的障碍。

## NGS 的建议目标

尽管在许多场合中，顺序进行的单个生物标志物测试已成为标准，但更广泛的 NGS 方法正变得更具成本效益。可靶向突变的数量持续快速增

图 1 参加 IASLC 肺癌分子检测的国家/地区。<sup>4</sup>图 2 按区域分类的最常见的分子检测障碍。<sup>4</sup>

加，2020 年美国食品和药品管理局 (FDA) 将批准 3 种新的靶向药物并扩大审批 2 种靶向制剂。在美国，FDA 批准的靶向疗法现已用于 EGFR、ALK、ROS1、BRAF V600E、NTRK、MET 和 RET，这让 2018 年的指南已经过时。<sup>1</sup> 2020 年底，ADAURA 试验的结果使得 FDA 首次批准了针对早期肺癌患者的靶向治疗药物（奥西替尼 [osimertinib]）。<sup>7</sup> 因此，考虑到正在快速发生的动态变化，有必要为分子检测提供快速适应的标准化建议。至少，指南现在应该建议对 FDA 批准的药物的所有标志物进行检测。一种更灵活的方法可以包括一份通用检测指南，该指南指出了要纳入 NGS 专家组的推荐靶点的定期更新清单，主要推荐 FDA 批准的靶点，次要推荐正在开发中的制剂的靶点。根据世界不同地区药物的可用性，这些指标在不同地区可能有所不同，但即使目前还没有可用的靶向药物，了解给定肿瘤中的分子靶点对患者也有价值。此外，精准医学的未来是光明的，因为使用人工智能工具的先进技术，如 TRACERx (TRACKing Cancer Evolution through therapy [Rx]) 肺部

研究的技术，将被证明是 NGS 的补充。<sup>8</sup>

干预措施应广泛适用于世界各地的肿瘤学实践。基于生物标志物检测的治疗方案的进步为患者带来了巨大希望，我们必须共同努力，确保所有患者都有机会从最先进的护理中获益。

关于作者：Smeltzer 博士是孟菲斯大学公共卫生学院 (School of Public Health, University of Memphis) 流行病学、生物统计学和环境健康学系的副教授，也是 IASLC 交流委员会的成员。Wynes 博士是国际肺癌研究协会 (International Association for the Study of Lung Cancer) 的科学事务高级顾问。Bunn 女士是国际肺癌研究协会 (International Association for the Study of Lung Cancer) 的科学事务高级顾问。Wakelee 博士是 IASLC 当选主席，也是斯坦福大学医学院 (Stanford University School of Medicine) 医学教授、医学肿瘤学系主任，以及斯坦福癌症研究所 (Stanford Cancer Institute) 的副主任。Belani 博士是宾夕法尼亚州立癌症研究所 (Penn State Cancer Institute) 医学部血液学和肿瘤学系教授；宾夕法尼亚州立医学院 (Penn

State College of Medicine) 医学系教授，和 IASLC 前首席科学官。

## 参考文献：

- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, 等人. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC (奥西替尼在未治疗的 EGFR 突变晚期 NSCLC 中的总生存期). *N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》). 2020;382(1):41-50.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, 等人. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer (布加替尼和克唑替尼在 ALK 阳性非小细胞肺癌中的对比分析). *N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》). 2018;379(21):2027-2039.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, 等人. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology (更新的分子检测指南，用于选择靶向酪氨酸激酶抑制剂治疗的肺癌患者：来自美国病理学家学院，国际肺癌研究协会和分子病理学协会的指南). *J Thorac Oncol* (《胸部肿瘤学杂志》). 2018;13(3):323-358.
- Smeltzer MP, Wynes MW, Lantuejoul S, 等人. The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Global Survey on Molecular Testing in Lung Cancer (国际肺癌研究协会 [IASLC] 全球肺癌分子检测调查). *J Thor Oncol* (《胸部肿瘤学杂志》). 2020;15(9):1434-1448.
- Collection and handling of thoracic small biopsy and cytology specimens for ancillary studies (收集和用于辅助研究的胸部小活检和细胞学标本). College of American Pathologists (美国病理学家协会). 2020 年 5 月 12 日. 访问时间：2020 年 8 月 19 日. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/upcoming-cap-guidelines/collection-and-handling-of-thoracic-specimens>
- A white paper on the need for consistent terms for testing in precision medicine (关于精准医疗检测需要一致条款的白皮书). 2020 年 7 月. 访问时间：2020 年 8 月 25 日. <https://www.commoncancertestingterms.org/files/Consistent-Testing-Terminology-Whitepaper-070720.pdf>
- Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazenkov Y, Herbst RS; ADAURA 调查人员. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (奥西替尼在已切除的 EGFR 突变的非小细胞肺癌中的作用). *N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》). 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 年 9 月 19 日. PMID: 32955177.
- Jamal-Hanjani M, Hackshaw A, Ngai Y, 等人. Tracking genomic cancer evolution for precision medicine: the lung TRACERx study (追踪精准医学的基因组癌症进化：肺部 TRACERx 研究). *PLOS Biology* (《公共科学图书馆·生物学》). 2014;12(7):e1001906.

观看 IASLC  
专家讨论...

Narjst Duma 博士探讨初潮和绝经年龄与肺癌的相关性

# 个体化基因疗法不能提高 II-III 期 NSCLC 的生存率

主讲人：Leah Lawrence

**根** 据主席研讨会期间发表的 ITACA 研究结果，评估选定基因的 mRNA 表达以定制辅助化疗并不能改善可切除 II-III 期 NSCLC 患者的生存结果。

意大利都灵大学肿瘤科的临床型和科研型医学博士 Silvia Novello 说：“尽管顺铂化疗在生存率方面的优势较弱，但其仍被视为治疗早期可完全切除的非小细胞肺癌的标准疗法。”“我们还需要确定哪些患者能从这种方法中受益。”

该 III 期研究纳入了来自意大利、德国和波兰 31 个中心的 773 名可完全切除的 II-III 期 NSCLC 患者。患者在手术后不久就进行了基因组分析，并被随机分配到研究员选择的联合铂化疗或由分子标志物定义的化疗。

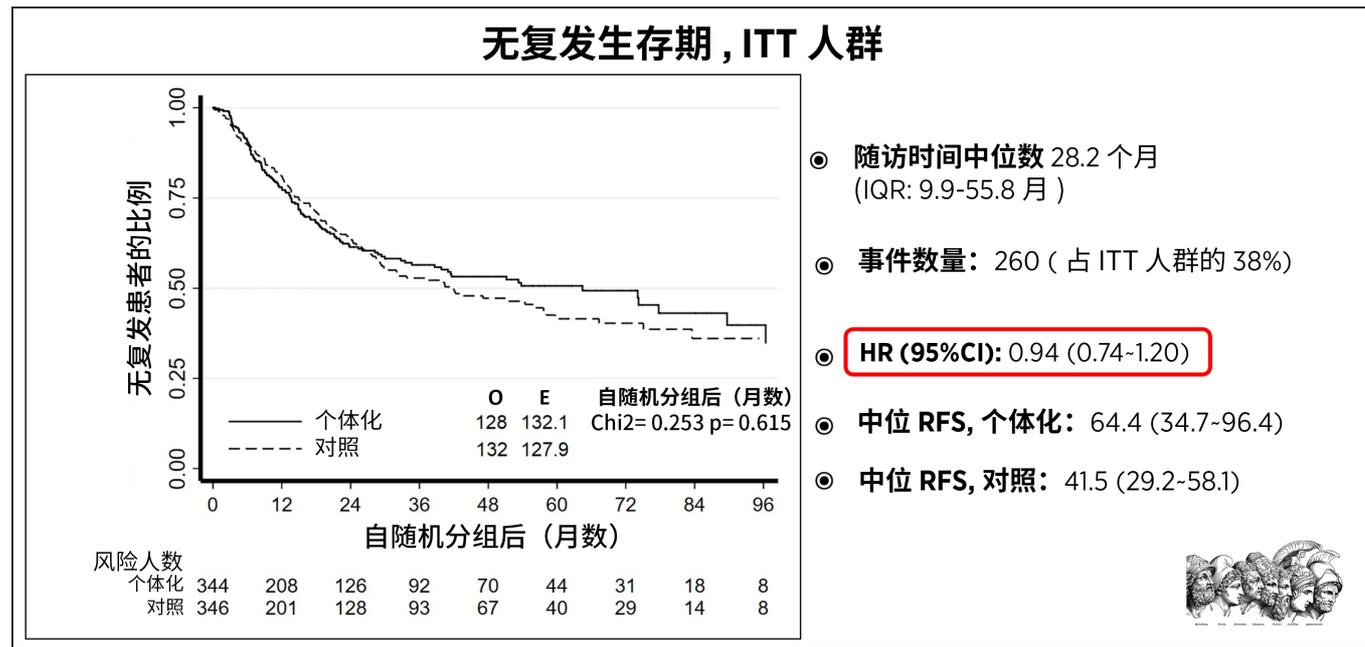
在个体化治疗组中，切除修复交叉补体 1 (ERCC1) 高表达和胸苷酸合成酶 (TS) 高表达的肿瘤采用单药紫杉醇 (paclitaxel)

治疗 (T1; 148 名患者)，ERCC1 高表达和 TS 低表达的肿瘤采用单药培美曲塞 (pemetrexed) 治疗 (T2; 43 名患者)，ERCC1 低表达和

TS 高表达的肿瘤采用顺铂和吉西他滨 (gemcitabine) 治疗 (T3; 101 名患者)，ERCC1 低表达和 TS 低表达的肿瘤采用顺铂和培美曲塞 (pemetrexed) 治疗 (T4; 92 名患者)。ERCC1 的截断值为 1.42 无单位比，TS 的截断值为 0.50 无单位比。

主要终点是总生存期 (OS)，次要终点包括无复发生存期和毒性。为了进行最终分析，所有对照组和所有个体化治疗组都进行了分组。两组的患者和疾病特征保持平衡。腺癌是最具代表性的组织学。在两组中，治疗周期的中位数为四。

“基于 ERCC1 和 TS 的原发肿瘤组织 mRNA 表达的辅助个体化化疗并不能显著改善总生存期和无复发生存



期,” Novello 博士说道。

根据中位数为 28.2 个月的随访，个体化治疗组和对照组之间的 OS 没有显著差异 (HR = 0.76; 95% CI: 0.55-1.04)。定制组的中位 OS 为 96.4 个月，对照组为 83.5 个月。

“不同的基因组图谱之间没有发现异质性,” Novello 博士说道。

但她指出，有明显趋势表明，个体化治疗组的 OS 更长，但该趋势不具有统计学意义。

“当进行最终分析时，这项研究并不充分,” Novello 说道。“只

收集了 46% 的预期事件。保持获得的估计点并达到 336 个 [预期] 事件，危险比的区间置信度将为 0.61-0.94，因此，具有显著性。”

无复发生存期的结果相似 (见图)。根据中位数为 28.2 个月的随访，个体化治疗组和对照组之间没有明显差异 (HR = 0.94; 95% CI: 0.74-1.20)。个体化治疗组的中位无复发生存期为 64.4 个月，对照组为 41.5 个月。

对亚组的 OS 和无复发生存期的分析结果显示，该结果与主分析的结果一致。

Novello 博士指出，个体化治疗组的毒性降低了，主要是指血液毒性。这种改进是在不影响活性的情况下观察到的。至少发生一起 3-4 级毒

性事件的比值比为 0.57 (95% CI: 0.42-0.78; p < 0.001)。

“要将辅助化疗进行个体化，无论是否进行免疫治疗，都需要更全面和高通量的诊断技术,” Novello 博士说道。

## 深入了解 ERCC1

日本冈山大学普通胸外科、乳腺科、内分泌外科的临床型和科研型医学博士豊冈伸一博士是 ITACA 试验的特邀讨论员。

“这项研究的目的是证明基于分子的辅助化疗对可切除 II-III 期 NSCLC 患者的有用性,” 豊冈伸一博士表示。

第一个证明分子标志物 ERCC1 可用于晚期 NSCLC 辅助化疗方案的报告发表于 2006 年。研究表明，ERCC-1 阴性肿瘤患者可以从辅助化疗中获益，而 ERCC1 阳性肿瘤患者则没有获益。

此外，已知 TS 的表达与培美曲塞 (pemetrexed) 应答呈负相关，豊冈伸一博士说。

因此，在本研究中，ERCC1 高表达组没有使用顺铂，TS 低表达患者使用了培美曲塞 (pemetrexed)。遗憾的是，与对照组相比，个体化治疗组的主要 OS 终点没有明显改善，他说。

豊冈伸一博士讨论了一篇关于分子标志物 ERCC1 在顺铂分层治疗中的可靠性的报告。他说，ERCC1 有 4

种异构体，只有 ERCC1-202 是可以修复铂-DNA 加合物的功能性异构体。目前还无法针对从石蜡福尔马林固定的标本中提取的 RNA 短片段，开发出 ERCC1-202 特异性引物，他表示。

“换句话说，在这种情况下，对功能性 ERCC1 估计可能并不准确,” 豊冈伸一博士说。

然而，Novello 博士指出，每个组的治疗分配是由 ERCC1 和 TS 的 mRNA 表达结果指导的，而不是基于免疫组化表达。研究中使用的引物是用于检测整个 ERCC1 基因，而不是为了检测某种特定的亚型。

豊冈伸一博士还指出，定制组至少发生一起 3/4 级毒性事件的比值比明显低于对照组。

“在本研究中，基于 ERCC1 和 TS mRNA 表达的个体化辅助化疗并没有表现出良好的总生存期,” 豊冈伸一博士总结道。“基于分子谱选择的单药辅助化疗可能有助于减少不良事件。”

未来，使用可靠的分子标志物选择药物和患者是改善根治性手术后辅助治疗临床效果的关键。■



Silvia Novello 博士

# LCMC3 研究结果表明，新辅助阿特珠单抗 (atezolizumab) 可安全有效地治疗可切除 IB-IIIB 期 NSCLC

主席研讨会

主讲人：Kara Nyberg 博士

**肺** 癌突变联盟 (Lung Cancer Mutation Consortium, LCMC) 的 3 项 II 期临床试验的主要结果表明，对于特定的可切除 IB-IIIB 期 NSCLC 患者，新辅助阿特珠单抗 (atezolizumab) 或许是值得一试的治疗方案 (PS01.05)。不仅有 21% 的缺乏 EGFR 或 ALK 基因畸变的患者在切除时实现了病理学显著缓解 (MPR)，从而达到了研究的主要终点，而且有 7% 的患者实现了病理学完全缓解 (pCR)。此外，在 155 名可评估的患者中，43% 的患者在采用了新辅助阿特珠单抗 (atezolizumab) 后被降级，而 19% 的患者被升级。

“在采用了新辅助阿特珠单抗 (atezolizumab) 后，在新辅助治疗完成后不久就安全地进行了切除术，围手术期发病率和死亡率很低。另外，手术很少在治疗窗口外进行，而且完全切除率很高，” 罗纳德里根加州大学洛杉矶分校医疗中心 (Ronald Reagan UCLA Medical Center) 胸外科主任、医学博士 Jay M. Lee 在主席研讨会上介绍 LCMC3 主要分析结果时补充道。

针对 NSCLC 的其他新辅助试验已经评估了术前免疫检查点抑制剂 (ICI)，但研究规模通常较小，要么是研究 ICI 单药治疗，要么是联合铂化疗。LCMC3 的独特之处在于，它是新辅助治疗环境下规模最大的 ICI 单药治疗试验，从而为其他术前 ICI 单药治疗或 ICI 与化疗联合试验的结果建立了比较基准。

## 研究详情

LCMC3 的特点是非盲、单臂设计 (NCT02927301)。共有 181 名未选择可切除的 IB-IIIA 期患者和选择的 IIIB 期 NSCLC 患者参与，所有患者都接受了最多两个周期的新辅助阿特珠单抗 (atezolizumab) 1200mg，间隔 3 周 (即第 1 天和第 22 天)，然后在 ICI 结束后 8 至 28 天 (第 30-50

天) 进行计划性切除术。Lee 博士强调，LCMC3 的切除术窗口期与历史上新辅助化疗试验的治疗窗口有很大不同，前者为 20 天，时间更早、更紧，后者通常较晚、较松，患者通常在术前化疗结束后的 21 天至 56 天进行切除术。

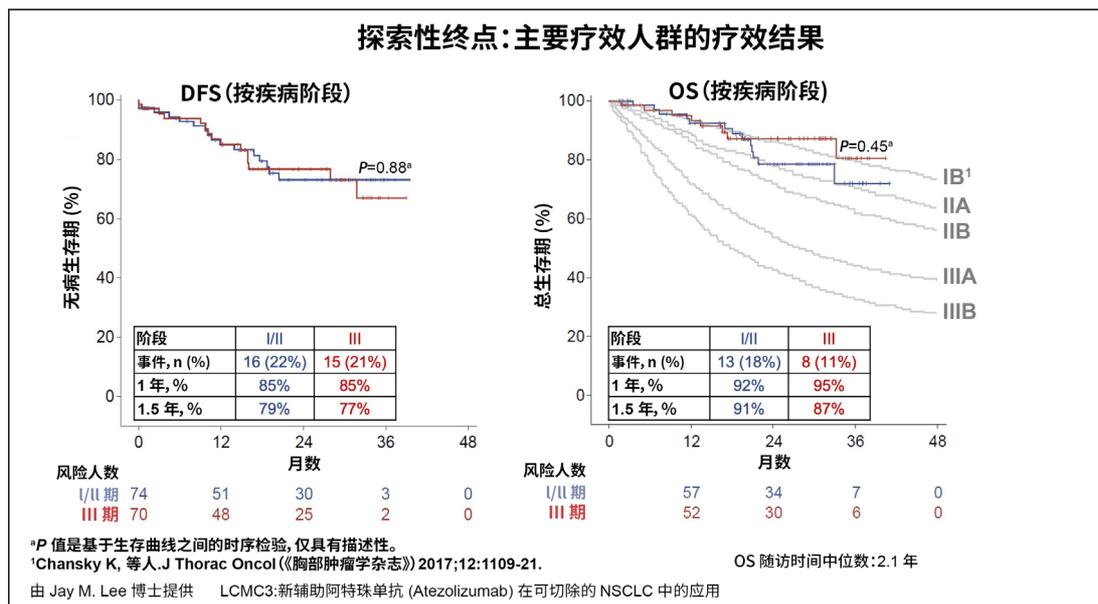
在纳入试验的 181 名患者中，有 159 名 (88%) 患者进行了手术，而且是在最后一个阿特珠单抗 (atezolizumab) 周期的中位 22 天内 (范围: 11-74 天) 进行的手术。值得注意的是，在 159 名患者中，有 140 名 (88%) 在 30-50 天的治疗窗口内进行了疾病切除。有 19 名患者没有在 20 天的窗口内进行手术切除术，主要是由于组织管理方面的原因 (n = 9) 或其他医疗原因 (n = 6)，而不是由于治疗相关因素 (n = 4)。

就手术过程本身而言，101 名患者进行了微创手术，仅有 15 人 (15%) 转为开胸手术。由此，使用机器人与电视胸腔镜手术的微创手术率为 54%，

开胸手术率为 46%。92% 的人实现了 R0 切除，效果优于或相当于历史上的新辅助化疗试验。

“总体来说，可行性是可以接受的，包括计划性微创手术的完成率。这一事实表明，ICI 的新辅助治疗可能不会影响手术难度，” 日本冈山大学附属医院普通胸外科主任豊冈伸一在对 LCMC3 的研究结果进行点评时说道。

使用阿特珠单抗 (atezolizumab) 的围手术期发病率和死亡率总的来说是让人满意的。值得注意的是，只有 3% 的患者在术中出现支气管或血管并发症，所有症状都在同一手术中全部成功修复。患者术后住院时间中位数为 7.5 天 (范围: 2-68



天), 与历史数据一致。有一名患者在术后 2 周内猝死, 死亡原因并非实验疗法, 因此术后 30 天的死亡率为 0.6%。另有一人在术后 2.5 个月内死于肺炎 (该事件被认为与阿特珠单抗 [atezolizumab] 有关), 使术后 90 天的死亡率达到 1.3%, 但仍低于历史上 2.2% 的术后死亡率。

患者对新辅助阿特珠单抗 (atezolizumab) 的耐受性相当好。手术前, 6% 的患者发生了级别  $\geq 3$  的治疗相关不良事件, 2% 的患者发生了级别  $\geq 3$  的免疫相关不良事件, 严重程度均为 3 级。术后, 级别  $\geq 3$  的治疗相关不良事件和免疫相关不良事件的发生率分别上升至 13% 和 8%。

根据中位数为 2.1 年的随访, LCMC3 人群的临床结果是有希望的。例如, 79% 的 I/II 期疾病患者和 77% 的 III 期疾病患者在 1.5 年后仍然无疾病。同样, 1.5 年后的生存者占比分别为 91% 和 87%。

“有一种说法是, 与历史资料相比, 新辅助阿特珠单抗 (atezolizumab) 在生存率方面具有优势,” Lee 博士说道。

根据新辅助治疗环境下 ICI 单药治疗和 ICI- 化疗联合治疗的所有新兴数据, 对于可切除的 NSCLC 患者, 使用哪种方法最佳仍有待确定。

豊冈伸一博士指出, 虽然 LCMC3 结果显示 I/II 期疾病患者与 III 期疾病患者的生存结果几乎相当, 但他也强调, 这些数据仍不成熟。“因此, 我认为 ICI 单药作为新辅助治疗可以

用于早期疾病和体力状态不佳的患者。另一方面, ICI 联合化疗适用于晚期但可切除的病例,” 例如, 新辅助纳武单抗 (nivolumab) 联合铂化疗来治疗可切除 IIIA 期 NSCLC 患者这一 NADIM 临床试验的支持性数据。

LCMC3 严格采集生物标本, 包括肿瘤组织、正常肺组织、淋巴结和血液, 以支持转化研究。对这些标本的分析可能有助于确定预测性生物标志物, 从而确定在新辅助治疗环境下, 每个 NSCLC 患者更适合采用 ICI 单药治疗还是联合治疗。■

## 参考文献

- Provencio M, Nadal E, Insa A, 等人. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial (新辅助化疗和纳武单抗在可切除非小细胞肺癌 [NADIM] 中的应用: 一项非盲、多中心、单臂的 2 期试验). *Lancet Oncol* (《柳叶刀·肿瘤学》). 2020;21(11):1413-1422.

观看 IASLC 专家讨论...

Jose Corona-Cruz 博士介绍新辅助阿特珠单抗 (atezolizumab) 的手术效果

## KEYNOTE-598：对于 PD-L1 高表达患者和 NSCLC 患者，PD-1 加 CTLA-4 检查点阻断的疗效没有超越单纯 PD-1 阻断的疗效。

### 主席研讨会

主讲人：Kara Nyberg 博士

根据 III 期 KEYNOTE-598 试验的结果，如果转移性 NSCLC 患者的 PD-L1 肿瘤比例评分 (TPS)  $\geq 50\%$ ，那么当伊匹姆单抗 (ipilimumab) 与帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 在一线环境中联合使用时，该患者不仅不会获得更好的疗效，反而会面临更大的毒性。事实上，联合免疫疗法第一次中期分析时的结果非常不理想，以至于外部数据监测委员会因为无效而建议停止施用伊匹姆单抗 (ipilimumab) 和安慰剂。

“因此，帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 单药治疗仍然是 TPS  $\geq 50\%$  且无可靶向 EGFR 或 ALK 畸变 NSCLC 的标准一线治疗。该研究结果将同时发表在 *Journal of Clinical Oncology* (《临床肿瘤学杂志》) 上，” Chris O’ Brien Lifehouse 的临床医学教授兼悉尼大学中央临床学院的医学博士 Michael Boyer 在主席研讨会上介绍 KEYNOTE-598 的研究结果时表示。

KEYNOTE-024 曾将帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 单药治疗确立为转移性 NSCLC 患者 (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ，且无可靶向

EGFR 或 ALK 畸变) 的新的治疗标准，因为其相对于含铂双药化疗具有明显的总生存期 (OS) 优势。<sup>1</sup> 虽然中位 OS 从化疗的 13.4 个月改善到帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗的 26.3 个月，但接受帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗的患者中有 20% 在治疗 6 个月后死亡，仍有明显的改善空间。<sup>1,2</sup>

Boyer 博士解释说，虽然靶向 PD-1 和 CTLA-4 的药物都被视为免疫检查点抑制剂，但这些药物会根据其不同的靶点产生不同的免疫效果。为此，人们试图将这些药物联合起来，利用它们不同的潜在协同作用机制来改善患者的治疗效果，并取得了成功。纳武单抗 (nivolumab) 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab) 的双重免疫治疗构成了其他晚期恶性肿瘤如黑色素瘤和肾细胞癌的标准治疗。最近的 CheckMate 227 的结果显示，与化疗相比，作为一线治疗的纳武单抗 (nivolumab) 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab) 可显著延长 PD-L1 表达  $\geq 1\%$  NSCLC 患者的 OS。<sup>3</sup>

尽管有这些结果，“但对于抗 PD-1 单药治疗与抗 PD-1 联合抗 CTLA-4 双药治疗用于 NSCLC 一线治疗，目前还没有对比这两种疗法的效力足够

的对照研究，” Boyer 博士说道。

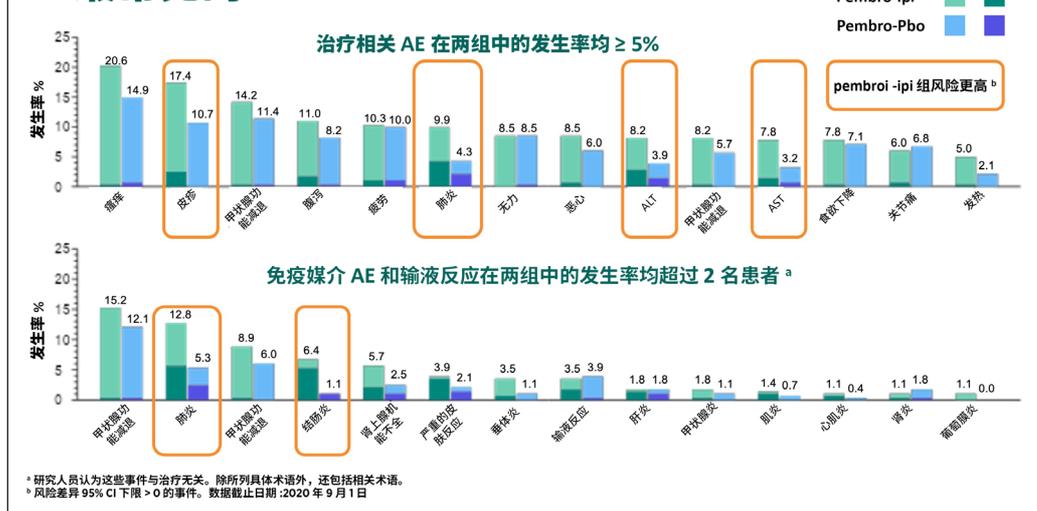
KEYNOTE-598 旨在解决 IV 期 NSCLC 的这一数据空白，特别是 PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  的疾病。这项全球性的试验纳入了 568 名无致敏性 EGFR 突变或已知 ALK 改变且之前未接受过系统治疗的患者。根据欧洲合作肿瘤小组 (European Cooperative Oncology Group) 制定的体力状况 (performance status) (0 分对比 1 分)、地区 (东亚对比非东亚) 和组织学 (鳞状对比非鳞状) 进行分层后，通过双盲方式将患者随机分配为两组：帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab)；帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 联合安慰剂。帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 的给药方案为每 3 周向患者双臂注射 200 mg，最多 35 个周期；伊匹姆单抗 (ipilimumab) 或安慰剂的给药方案为每 6 周 1 mg/kg，最多 18 个周期。

在第一次中期分析时检查了 OS，其中一个共同主要终点，以及无进展生存期 (PFS) 的无

效性。根据中位数为 20.6 个月的随访，接受帕博利珠单抗 (pembrolizumab)/伊匹姆单抗 (ipilimumab) 治疗的患者中位 OS 达到 21.4 个月，而接受帕博利珠单抗 (pembrolizumab)/安慰剂治疗的患者中位 OS 达到 21.9 个月 (HR: 1.08; 95% CI: 0.85-1.37; P = 0.74)。在最大观察时间，两组间受限平均生存时间的差异为 -0.56，在 24 个月时，差异为 -0.52，均符合无效标准 (即在最大观察时间时  $\leq 0.2$ ，在 24 个月时  $\leq 0.1$ )。所评估的亚组均未显示帕博利珠单抗 (pembrolizumab)/伊匹姆单抗 (ipilimumab) 相较于帕博利珠单抗 (pembrolizumab)/安慰剂的生存获益。

其他疗效结果显示两组之间几乎没有差异。通过盲态独立中心审阅委员会 (Blinded independent central review)，伊匹姆单抗 (ipilimumab)/帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 的中位 PFS 达到 8.2 个月，而安慰剂/帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 的中位 PFS 为 8.4 个月 (HR: 1.06; 95% CI: 0.86-1.30; P = 0.72)。两组的客观缓解率均为 45.4%。在对

### 最常见的 AE



治疗产生反应的患者中，伊匹姆单抗 (ipilimumab)/帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 的中位缓解持续时间为 16.1 个月，而安慰剂/帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 为 17.3 个月。

使用伊匹姆单抗 (ipilimumab)/帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 与单独使用帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 相比，治疗相关不良事件 (AE) 发生得更为频繁，无论是任何级别的 AE (76.2% 对比 68.3%)、3-5 级 AE (35.1% 对比 19.6%)、导致死亡的 AE (2.5% 对比 0%)，还是需要停止任何治疗的 AE (25.2% 对比 10.7%)。免疫介导的 AE 和输液反应也是如此，无论是任何级别的 AE (44.7% 对比 32.4%)、3-5 级 AE (20.2% 对比 7.8%)、导致死亡的 AE (2.1% 对比 0%)，还是需要停止任何治疗的 AE (14.9% 对比 5.3%)。

### 讨论

参与讨论的有中国科学院大学附属肿瘤医院 (浙江省肿瘤医院) 胸部肿瘤科主任和医学博士范云。她指出，KEYNOTE-598 观察到的伊匹姆单抗 (ipilimumab) 联合帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 的 OS 和 PFS 结果，与 CheckMate 227 中伊匹姆单抗 (ipilimumab) 联合纳武单抗 (nivolumab) 在 PD-L1 肿瘤表达  $\geq 50\%$  的患者中所取得的疗效相当。<sup>2</sup> 同样，在 KEYNOTE-598 和 KEYNOTE-024 试验中，帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 单药治疗的疗效也相似。<sup>1</sup>

“KEYNOTE-598 研究中的所有疗效数据与其他研究的相关结果一致，”范博士强调。

为了解释 KEYNOTE-598 中的负面结果，范博士提出，双重免疫治疗可能对肿瘤 PD-L1 表达  $\geq 50\%$  的患者无效，因为免疫检查点阻断的条件已经优化。

“我们知道，CTLA-4 阻断可以使额外的 T 细胞克隆激活和增殖。然而，PD-L1  $\geq 50\%$  的人群在免疫微环境中存在高水平的预激活 CD8+ T 细胞。因此，额外的 CTLA-4 阻断可能不会像预期的那样带来临床效益，”范博士解释说。

对于其他患者群体来说，情况似乎并非如此。范博士指出，其他数据表明，PD-L1 TPS  $< 1\%$  的患者和高肿瘤突变负荷患者更能从双免疫检查点阻断治疗中获益。

范博士说，尽管伊匹姆单抗 (ipilimumab) 联合帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 在治疗 PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  的晚期 NSCLC 患者时失败，但其他免疫联合治疗仍有望在这一人群中发挥作用。这些联合疗法包括阿特珠单抗 (atezolizumab) 联合替拉格鲁单抗 (tiragolumab)、双功能融合蛋白 M7824、帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 联合乐伐替尼 (lenvatinib)，II 和 III 期临床试验正在对这些疗法进行评估。■

### 参考文献

1. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, 等人。KEYNOTE-024 研究。Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer (帕博利珠单抗和化疗对于 PD-L1-阳性非小细胞肺癌的疗效对比分析)。N Engl J Med (《新英格兰医学杂志》)。2016;375(19):1823-1833.
2. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, 等人。KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$  (KEYNOTE-024 5 年 OS 更新：一线 (1L) 帕博利珠单抗 [pembro] 与铂化疗 [chemo] 对于 PD-L1 肿瘤比例评分 [TPS]  $\geq 50\%$  的转移性 NSCLC 患者 [pts] 的疗效对比)。Ann Oncol (《肿瘤学年鉴》)。2020;31(suppl 4):S1142-S1215.
3. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, 等人。Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (纳武单抗联合伊匹姆单抗治疗晚期非小细胞肺癌)。N Engl J Med (《新英格兰医学杂志》)。2019;381(21):2020-2031.

# 纳武单抗 (nivolumab) 提高了复发性间皮瘤患者的生存率

主席研讨会

主讲人: Leah Lawrence

**根**据主席研讨会上公布的 CONFIRM III 期试验的初步结果, 与安慰剂相比, 纳武单抗 (nivolumab) 显著改善了研究人员报告的复发恶性间皮瘤患者的无进展生存期和总生存期。

“纳武单抗 (Nivolumab) 是一种安全有效的治疗方法, 应该被认为是复发性间皮瘤患者的一种新的治疗选择,” 英国莱斯特大学博士、英国皇家内科医师学会会员 Dean Fennell 在介绍该结果时表示。

2021年, 我们仍然缺乏针对复发性间皮瘤的有效治疗手段, 没有一项可证明改善复发性间皮瘤的总生存期的随机 III 期试验, Fennell 博士表示。

CONFIRM 试验是一项由 Stand Up to Cancer 和英国癌症研究中心 (Cancer Research UK) 支持的、研究者发起的研究, 旨在评估纳武单抗 (nivolumab) 的疗效。根据 Fennell 博士的说法, 这是有史以来第一个与安慰剂进行对照的、针对复发性间皮瘤的抗 PD-1 免疫检查点抑制剂 III 期试验。

在该研究中, 患者以 2:1 的比例随机分成两组: 一组接受为期 14 天的纳武单抗 (nivolumab) 240 mg 疗法 (221 名患者); 另一组接受安慰剂疗法 (111 名患者)。共同主要结果是总生存期和研究人员报告的无进展生存期。该研究包括了之前至少接受过一次治疗的间皮瘤患者。

Fennell 博士指出, 该研究 (要随机分配 332 名患者) 因 COVID-19 而暂停。但是, 已经发生了很多事件足以让我们叫停这项研究。

两个治疗组之间的基线特征非常均

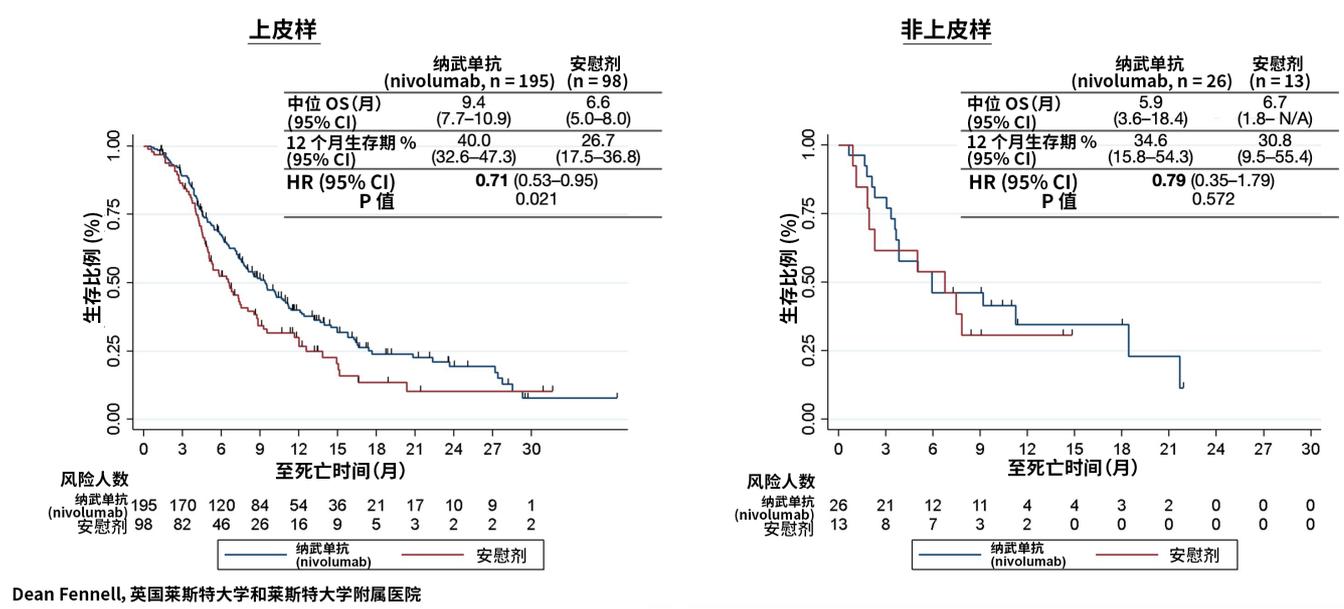


衡, 在纳武单抗 (nivolumab) 组中, PD-L1 肿瘤比例评分 (TPS) 大于或等于 1% 的患者略多 (37% 对比 29%)。两组的大多数疾病 (95%) 都起源于胸膜。

纳武单抗 (nivolumab) 疗法的总生存期较高 (HR: 0.72; 95% CI: 0.55, 0.94)。纳武单抗 (nivolumab) 组的 12 个月总生存期率为 39.5%, 而安慰剂组为 26.9%。

无进展生存期率也是纳武单抗 (nivolumab) 组较高 (HR: 0.61; 95% CI: 0.48, 0.77; P < 0.001)。中位无进展生存期为 3.0 个月, 而安慰剂组为 1.8 个月。纳武单抗

## 总生存期 (按组织学)



(nivolumab) 组的 12 个月无进展生存期率为 14.5%, 而安慰剂组为 4.9%。Fennell 博士指出, 这些生存期数据尚不成熟, 因为目前只分析了约 80% 的目标事件。

“没有证据支持 PD-L1 TPS 具有预测性,” Fennell 博士说道。

然而, 在亚型中却观察到了显著的临床获益 (见图)。上皮样疾病患者可以从纳武单抗 (nivolumab) 中获益, 总生存期的 HR 为 0.71 (95% CI: 0.53, 0.95; p = 0.021)。然而, 对于非上皮样疾病而言, 情况并非如此 (HR: 0.79; 95% CI: 0.35, 1.79; p = 0.572)。

治疗持续时间的四分位距, 纳武单抗 (nivolumab) 组为 84 天, 安慰剂组为 43 天。接受进一步免疫治疗的参与者数量, 纳武单抗 (nivolumab) 组为 1.4%, 安慰剂组为 12.6%。

在纳武单抗 (nivolumab) 组中, 毒性事件大于 3 级的患者比例为 45%, 而安慰剂组为 42%; 对于严重不良事件, 两组的比例分别为 36% 和 39%。对于严重不良事件导致的死亡比例, 纳武单抗 (nivolumab) 组为 3.6%, 安慰剂组为 5.3%。

## 期待已久的进展

在澳大利亚悉尼大学附属韦斯迈医院 (Westmead Hospital) 玛丽王妃癌症中心 (Crown Princess Mary Cancer Centre) 的内外全科医学士、博士 Rina Hui 在评论这项研究时称, 针对复发性间皮瘤中的检查点抑制剂积极 III 期研究 “由来已久”。

她说, III 期 CONFIRM 研究是一项积极的研究, 已经满足了两个生存期终点, 12 个月生存率提高了 12.6%。然而, 尚无明确的预测性生物标志物供患者选择。

Hui 博士表示, 在此之前, 关于复发性间皮瘤的挽救疗法的数据很少。

除了 CONFIRM 之外, 针对复发性间皮瘤免疫治疗的唯一一项 III 期试验 (PROMISE<sup>1</sup>) 显示, 在二线环境中, 检查点抑制剂帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 与单药化疗相比, 在无进展或总生存期方面没有获益, Hui 博士说。

她还指出了 CONFIRM 的一个优势, 即在招募的 332 名患者中, 大部分患者接受过大量治疗。虽然 CONFIRM 没有发现 PD-L1 具有预测效益, 但 Hui 博士并不感到意外, 因为 PD-L1 作为间皮瘤的预测性生物标志物一直存在争议。

“有些 II 期研究显示, PD-L1 阳性疾病患者的结果有所改善, 而另一些研究则没有此发现,” Hui 博士说道, CONFIRM 研究中 PD-L1 阳性疾病的比例远低于之前的研究, 只有 70% 的肿瘤可以评估 PD-L1 状态。

在说到组织学结果时, Hui 博士表示, 众所周知, 非上皮样亚型更具有侵袭性、更易对化疗耐药, 这一点从比较纳武单抗 (nivolumab) 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab) 疗法与化疗的一线 CheckMate 743 研究<sup>2</sup> 中化疗组生存曲线陡降就可以看出。

“很多患者在化疗后不会进入后续的线上临床试验, 这也解释了为什么这个亚型只占 CONFIRM 研究的 12%,” Hui 博士说道。“一线试验显示, 在非上皮样亚型中, 纳武单抗 (nivolumab) 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab) 疗法可以使患者的获益增加, 这可能与 PD-L1 水平高有关。

在 CONFIRM 中, 非上皮样亚组的样本量可能太小, 因此无法检测到疗效方面的差异。”

尽管如此, Hui 博士表示, 她 “不会拒绝将纳武单抗 (nivolumab) 用于非上皮样组织学患者的挽救性治疗。”

Hui 博士说, 未来要学习的东西还有很多。由于此研究将安慰剂作为对照, 纳武单抗 (nivolumab) 是否比二线化疗或二线吉西他滨 (gemcitabine) 联合 VEGF 抑制剂雷莫芦单抗 (ramucirumab) 的疗效更好, 仍存在疑问。

如果一线治疗中使用纳武单抗 (nivolumab) 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab) 疗法, 那应该采取何种挽救性疗法也是个问题。

“我们需要确定预测性生物标志物, 也迫切期待其他一线免疫联合治疗的研究结果尽快发布,” Hui 博士说道。

## 参考文献:

- Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, 等人 .A multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial (一项比较帕博利珠单抗与单药化疗晚期预处理恶性胸膜间皮瘤的多中心随机 III 期试验: 欧洲胸部肿瘤平台, ETOP 9-15, PROMISE-meso 试验) .*Ann Oncol* (《肿瘤学年鉴》).2020;31(12):1734-1745.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, 等人 .Phase III study of pemetrexid in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma (培美曲塞联合顺铂与单用顺铂在恶性胸膜间皮瘤患者中的 III 期研究) .*J Clin Oncol* (《临床肿瘤学杂志》).2003;21:2636-2644.



Dean Fennell 博士

## 临时首席科学官 Giorgio Scagliotti 博士带来了丰富的 IASLC 经验

Scagliotti 博士长期在 IASLC 担任领导职务，他已经做好了充分的准备，帮助指导协会的科学项目度过过渡期。Scagliotti 博士是意大利都灵大学医学院肿瘤学教授，也是该校行政委员会的成员。



他还是都灵圣路易

吉冈萨加医院 (San Luigi Gonzaga Hospital) 胸部肿瘤科的肿瘤内科主任。Scagliotti 博士讨论了他在担任首席科学官 (CSO) 期间的目标，并就协会在极富挑战性的时期取得的成功发表了看法。

**问.** 您是 IASLC 的前任主席，最近接受了临时 CSO 的角色。请告诉我们前者的角色是如何让您为后者做好准备的。

**答.** 对我来说，IASLC 代表了我们在科学和临床上处理胸部恶性肿瘤的人的科学家园。2016 年，我和另一位 IASLC 前任主席 David Carbone 博士回到了 IASLC 董事会，帮助设计新的战略计划。该计划于 2017 年底开始实施，在转型历程中，我们聘请了工商管理硕士 Dave Mesko 担任 IASLC 首席执行官。Mesko 先生是一位才华横溢的商业人士，这对董事会所拥有的科学知识是一个很好的补充。首席科学官是 2019 年设立的新职位，之前由 Chandra Belani 博士担任。在 Belani 博士离开 IASLC 后，由于我对这个组织比较熟悉，于是我主动提出以临时身份填补这个职位。我将听取董事会和委员会关于开发新项目和资源以及加强现有产品的科学优先级的反馈意见，并利用这些反馈意见更好地将优先级和努力方向告知工作人员。

COVID-19 疫情彻底改变了我们努力完成 IASLC 任务的方式。在我担任临时 CSO 期间，我会尽我最大的努力在多方面实现创新，同时年复一年地继续提供我们的会员所重视的教育产品。随着 2021 年的展开，我们将根据新出现的需求实施新的举措。

**问.** 由于众所周知的原因，各大医学协会都支持向线上教育过渡。您认为这种转变最成功的地方是什么？还有什么需要改进的地方？

**答.** 在 COVID-19 之前，有大量区域和国际旅行，而线上领域仅限于网络研讨会和播客等教育活动。这场疫情使我们必须进行彻底的变革，例如转向全线上会议和以创新的方式提供科学内容，而这在几个月前是完全无法预见的。虽然我们缺少与现场会议相关的人际互动，但我们已经知道，我们可以在保持联系的同时更有效地利用时间，以实现目标。

尽管我们在 2020 年面临了种种障碍，但 IASLC 还是能够提供一些新的和增强的教育会议和资源。比如，“热点话题：液体活检” (Hot Topic: Liquid Biopsy) 和北美肺癌会议 (North America Conference on Lung Cancer) 为日常临床护理提供了宝贵的信息，经过重新设计的 IASLC.org 提供了由科学专家亲自撰写的更及时和相关的信息。这些努力的实现，离不开美国丹佛的 IASLC 员工做出的快速有效的反应。尽管强制性远程工作带来了种种限制，但工作人员仍能保持团结一致，并产生了反应迅速和创新的想

**问.** 展望 2021 年，您最希望在 IASLC 成员和肺癌患者身上看到什么？

**答.** 关键时刻需要快速决策。IASLC 已经决定以将完全线上的方式举办 2021 年的所有会议，包括将在美国丹佛举办的 2021 年世界肺癌大会。这是一个艰难的决定，但我们要确保为我们的成员制定一个完善的计划。



Giorgio Scagliotti 博士

我们已经基本准备好采用新的学习管理系统，以增加与成员的互动。我们不知道 COVID-19 疫苗何时能广泛接种，我们谁也无法预测当前疫情会向什么方向发展。

为此，IASLC 正在发起一项关于 COVID-19 疫情如何影响癌症临床试验的新倡议。为了继续推进肺癌治疗科学的发展以改进患者的结局，了解该流行病对肺癌特定研究的影响，并确定减轻这些影响的措施非常重要。此外，还有一些 COVID-19 疫苗计划正在进行中。了解这些疫苗计划将如何影响肺癌临床试验非常重要，研究人员可以据此对他们正在进行的工作做出适当的调整，以便对疫苗相关工作形成互补。

**问.** 您近年来为 IASLC 投入了大量的时间，这表明您对该组织为肺癌群体提供的服务有着非常坚定的信念。为什么协会成员资格和参与对您如此重要？

**答.** 毋庸置疑，IASLC 是胸部肿瘤学领域首屈一指的协会，也是唯一一个真正的全球性协会，旨在通过提供量身定制的教育产品来加强每个会员的知识基础。IASLC 正在通过几种类型的资助，包括一些专门用于 COVID-19 的资助，推动个人和团体层面的杰出研究。此外，IASLC 旨在促进区域和国际权益团体与肺癌科学界的融合，在扩大患者的关注和意见在研究周期中的影响。IASLC 认为，不同的性别、种族和族裔，以及不同的技能、观点和经验，有助于建立一个平衡和有效的组织。作为一个由成员驱动的全球组织的组成部分，这真正使我产生了共鸣。■



WCLC 2020 News 是 IASLC 2020 世界肺癌大会的官方报纸，也是《IASLC 肺癌新闻》(IASLC Lung Cancer News) 的产品。

### ILCN 主编

Corey J. Langer, 医学博士, 美国内科医师学会成员

### ILCN 副主编

Fabrice Barlesi, 临床型和科研型医学博士  
Caicun Zhou, 临床型和科研型医学博士

### WCLC 新闻策划委员会

Ann-Marie Baird, PhD  
Ross Camidge, 临床型和科研型医学博士  
Edgardo S. Santos Castillero, 医学博士, 美国内科医师学会成员  
Yong Soo Choi, 医学博士  
Linda Coate, 医学博士  
José Francisco Corona Cruz, 医学博士  
Anne-Marie C. Dingemans, 临床型和科研型医学博士  
Narjust Duma, 医学博士  
Martin Edelman, 医学博士  
Ivy Elkins  
Mary Jo Fidler, 医学博士  
Shirish Gadgeel, 医学博士  
Roy Herbst, 临床型和科研型医学博士  
Mary Hesdorffer, 执业护士  
Kristin Higgins, 医学博士  
Deepali Jain, 医学博士  
Bonnie Labdi  
Ticiania Leal, 医学博士  
Stephen Liu, 医学博士  
Silvia Novello, 临床型和科研型医学博士  
Sandip Patel, 医学博士  
Sanjay Popat, 医学博士  
Robert Ramirez, 医学博士  
Karen Reckamp, 医学博士, 外科硕士  
Noemi Reguart, 临床型和科研型医学博士  
Christian Rolfo, 临床型和科研型医学博士, MBA  
Witold K. Rzyman, 医学博士  
Beth Sandy, 护理学硕士, 认证注册执业护士  
Ricardo Sales dos Santos, 临床型和科研型医学博士  
Joan Schiller, 医学博士  
Suresh Senan, 医学博士  
Matthew Smeltzer, 博士  
Ross Soo, 医学博士  
Brendon Stiles, 医学博士  
Aaron Tan, 医学博士  
Ricardo Terra, 临床型和科研型医学博士, 公共卫生硕士  
Juergen Wolf, 医学博士

### 责任编辑兼发行人

Joy Curzio, Curzio Communications

### 文案编辑

Alana Williams 和 Elaine Michl

### 平面设计师

Kelli Schmidt, KSchmidt Designs LLC

WCLC 2020 News 由国际肺癌研究协会 (IASLC) 出版。IASLC 总部地址: 999 17th Street, Suite 200, Denver, CO, 80202, US

免责声明: WCLC 2020 News 中表达的想法和观点不代表国际肺癌研究协会的想法和观点。本刊物中提到的任何产品、服务或疗法均不应视为背书，协会不对因使用本刊物中包含的或与之相关的任何材料或任何错误或疏漏而引起的个人伤害或损害承担任何责任。

# 几项评估 COVID-19 疫情对肺癌患者不利影响的研究

**COVID 与肺癌**

主讲人：Kara Nyberg 博士

COVID-19 疫情无疑改变了患者护理，因为各国均已封锁以防止病毒传播，并转移了资源以应对激增的病例。由于担心感染病毒和担心医疗服务中断，它还给弱势群体，尤其是癌症患者造成了巨大的情感伤害。

几位研究人员在 2020 年世界肺癌大会上展示了一些令人鼓舞的数据，记录了过去一年中疫情如何影响肺癌医疗保健服务，以及对患者身心健康的影响。

**COVID 对肺癌诊断、预后的影响**  
巴塞罗那医院诊所 (Hospital Clinic of Barcelona) 的 Roxana Reyes 医学博士介绍了在西班牙进行的一项描述性研究的结果，表明 COVID-19 疫情导致肺癌诊断病例减少，但诊断出的患者有更多的症状性疾病，反过来又导致了更差的患者结果 (MA03.08)。

正如她所解释的那样，从 2020 年 3 月持续到 6 月的西班牙第一波 COVID-19 感染特别具有破坏性。在此期间，随着感染和死亡人数的急剧上升，医疗保健发生了重大变化。

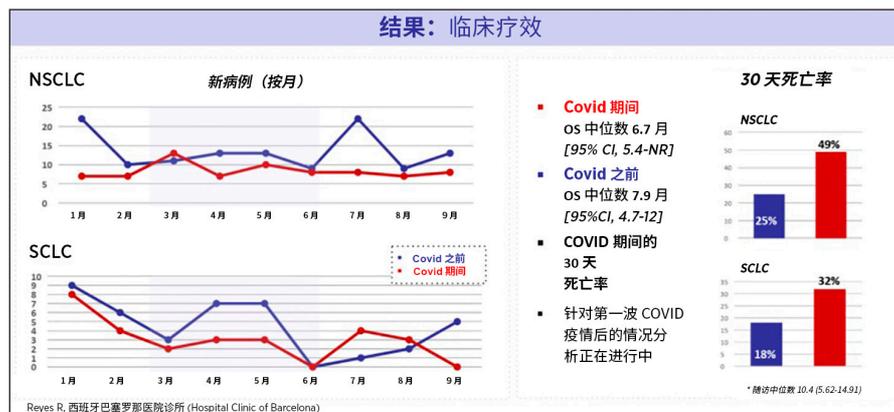
Reyes 博士说：“紧急状态迫使人们优先考虑卫生服务，这可能会延迟诊断和癌症治疗。”

为了了解这些变化如何影响肺癌的诊断、严重程度和临床结果，Reyes 博士及其同事比较了西班牙两家三甲医院在 2019 年 (COVID 之前) 和 2020 年 (COVID 期间) 同一时间段 (1 月至 6 月) 内的回顾性数据。

在纳入研究的 162 名新诊断的肺癌患者中，相对于 COVID 之前，COVID 期间的诊断率下降了 38%。新诊断的减少在两个主要组织学亚型中相当一致。NSCLC 诊断从 COVID 之前的 67 例下降到了 COVID 期间的 43 例 — 下降了 36%。SCLC 诊断从 COVID 之前的 33 例下降到了 COVID 期间的 19 例 — 下降了 42%。

值得注意的是，在 COVID 期间被诊断为肺癌的患者比 COVID 之前的患者更容易出现症状。

COVID 期间与 COVID 之前相比，



NSCLC 患者被诊断出呼吸道症状的情况更加常见 (30% 对比 23%)。与该观察结果一致，在 COVID 期间被诊断的患者中，局部晚期或晚期疾病也比 COVID 之前更为常见 (81% 对比 69%)。虽然 COVID 期间与 COVID 之前新诊断的病例中需要住院治疗的比例相似 (21% 对比 18%)，但在 COVID 期间诊断的患者住院死亡率明显高于 COVID 之前 (44% 对比 17%)。

SCLC 患者的这些结果并不是如此严重。虽然在 COVID 期间与 COVID 之前相比，被诊断为 SCLC 的患者中呼吸道症状更为常见 (32% 对比 24%)，但 COVID 队列在疾病阶段、住院或住院期间死亡方面的结果并没有变得更差。

Reyes 博士介绍的一些最有趣的数据与患者的生存情况有关。在整个肺癌患者组中，“COVID 之前”组的中位总生存期达到 7.9 个月，而“COVID 期间”组为 6.7 个月 (见图)。与这些发现一致，NSCLC 患者“COVID 之前”组和“COVID 期间”组的 30 天死亡率分别为 25% 和 49%，SCLC 患者的分别为 18% 和 32%。

Reyes 博士指出：“与 2019 年相比，在两种组织学类型中，COVID 期间的死亡率几乎翻了一番。”

罗纳德里根加州大学洛杉矶分校医疗中心 (Ronald Reagan UCLA Medical Center) 的 Jay M. Lee 在审查这些数据时指出：“这项研究的一些局限性包括：样本量小、研究具有回顾性、无统计数据或 P 值。”

为了为西班牙的研究结果提供更多背景信息，Lee 博士展示了最近在韩国进行的一项类似但规模更大的回

顾性研究中发表的数据，该研究评估了 COVID-19 的影响。<sup>1</sup> 在这项分析中，与 Reyes 博士的数据不同，在 COVID 之前和 COVID 期间，肺癌的诊断数量均保持一致。然而，与 Reyes 博士的研究结果类似，这项韩国的研究表明，晚期疾病的诊断显著增加，而早期疾病的诊断减少，表明诊断发生了延迟。

Reyes 博士强调：“COVID-19 疫情可能会持续很长时间，我们必须做出特殊的努力来确保患者的癌症诊断和临床护理。”

本次会议有实时问答环节，让与会者有机会向会议参与者提问。问答环节包含在可按需查看的记录资料中，可通过线上平台获得。在接下来的 90 天里，可以在 [wcl2020.iaslc.org](http://wcl2020.iaslc.org) 进行注册。

## 其他 COVID-19 研究：从诊断到患者权益

**用于 COVID-19 筛查的放射治疗模拟 CT**

由于 COVID-19 疫情迅速蔓延，医疗服务提供者有时会想出创造性的解决方案来控制病毒传播。为此，疫情爆发之初的一个中心 — 美国纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 的研究人员试图确定放射治疗相关的 CT 影像是否可以用于筛查无症状个体的 COVID-19 感染 (P02.14)。

可惜，他们的想法没有成功。在放射治疗前接受肺部 CT 模拟扫描的 400 名患者中，在放射肿瘤学家根据共识标准进行复查时，有 17% 的患者被发现疑似患有 COVID-19。然而，根据 PCR 检测结果，这些人中

只有少数人 (获得 COVID-19 检测结果的 23 人中有 3 人) 实际感染了 COVID-19。鉴于放射学上的可疑模拟 CT 扫描与 COVID-19 阳性之间缺乏相关性，以及放射肿瘤学家和放射诊断学家在将扫描划分为可疑扫描时存在不一致，研究者得出结论：“这些结果表明，对放射治疗模拟 CT 扫描的常规审查在识别无症状 COVID-19 感染方面价值有限。”

**根据种族和性别对胸部恶性肿瘤和 COVID-19 感染患者的结果分析**  
COVID-19 疫情凸显了不同人群之间的医疗保健差距。TERAVOLT 是一项多中心的国际观察性研究，旨在帮助跟踪胸腺癌和确诊 COVID-19 患者的结果，来自 TERAVOLT 的新数据有助于记录这些不平衡 (P09.18)。

截至 2020 年 8 月，已有来自 19 个国家 / 地区的 1053 名患者被纳入 TERAVOLT 记录，其中白人占 84%，黑人占 9.3%，西班牙裔占 25%。按种族对临床结果进行的分析显示，虽然白人、黑人和西班牙裔因 COVID-19 感染而住院的比例相近，但与黑人 (26%) 相比，西班牙裔 (36%) 和白人 (34%) 的死亡率最高。

按性别进行的结果分析显示，尽管男性和女性的体力状态得分相似，但男性比女性更有可能入院 (77% 对比 66%)，并且更有可能在医院死亡 (37% 对比 28%)。

**为肺癌手术患者提供的虚拟术前康复服务**

计划接受肺癌手术并接受术前康复治疗的患者术后并发症、发病率和住院时间均有所减少。遗憾的是，由于在 COVID-19 疫情期间需要保持社交距离，妨碍了患者参加面对面的术前康复锻炼计划。

伦敦一家繁忙的国家卫生服务基金会 (National Health Service Trust) 的服务提供商为接受肺部手术的患者开发了一项虚拟术前康复服务。他们获得的结果显示，该虚拟项目在提高患者术前身体活动水平和运动能力方面

## 因疫情而困扰，肺癌患者寻求教育资源

主讲人：Beth Fand Incollingo

加拿大在 COVID-19 疫情期间反复进行的一项调查反映出肺癌患者的孤独感和脆弱感有所上升。

调查结果显示，患者需要能够减轻其焦虑和改善其健康状况的教育资源，管理该调查的研究人员认为，这一发现应该指导疫情爆发期间的政策和护理工作。

该团队在一份海报中写道，由于这些患者面对加拿大旨在遏制 COVID-19 传播的限制和封锁的坊间传闻感到焦虑，再加上心理健康在癌症治疗中的重要性，因此发起了这项研究 (P39.08)。他们的研究结果由描述性统计数据严格组成，由多伦多加拿大肺癌协会 (Lung Cancer Canada) 的主要作者 Christina Sit 介绍。

### 研究设计和结果

研究人员首先邀请肺癌患者参加圆桌

讨论，讨论的主题是疫情相关的焦虑。然后，他们将得到的主题转换为定量调查，并在 Facebook、Twitter 和 Instagram 上以英语和法语进行管理。最后，他们召集了一个焦点小组，对结果进行分析和讨论。

在 2020 年 3 月、4 月、5 月、6 月和 10 月进行的调查中，共有 260 名患者（其中 80% 为女性）参与。受访者被要求描述他们的焦虑程度与疫情发生前的水平作比较，以 10 分制来表示，1 表示没有焦虑，10 表示极度焦虑。研究人员还询问了在疫情期间可能引起的相关问题，这些问题会影响该人群中患者的心理健康。

尽管在 2020 年 3 月至 10 月这段时间内，焦虑的平均水平几乎没有变化，但研究人员发现，在这段时间内，孤独感和脆弱感有增加的趋势。此外，研究人员指出，患者报告说，他们对自己能否参与关心的人的重要生活时刻感到焦虑。

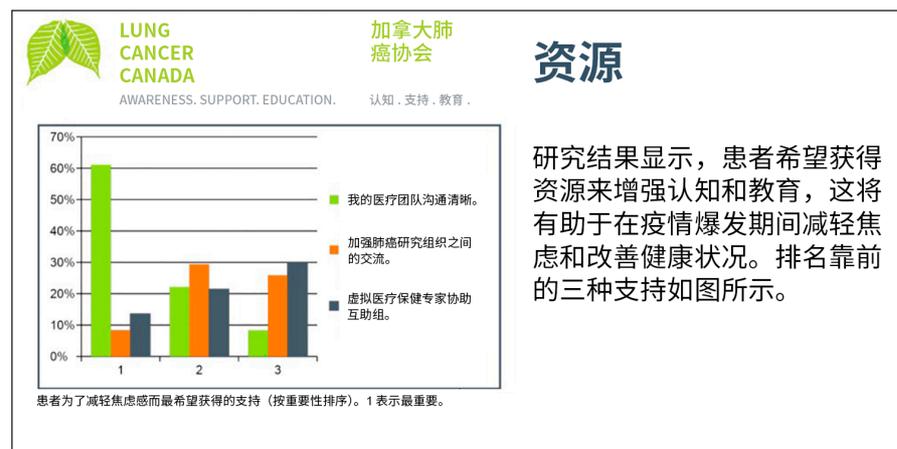
症治疗，特别是生活在 COVID-19 高风险地区患者（其中 99% 的人表示对此感到担忧）。

- 45% 的人担心，即使取消了居家隔离限制，也无法获得医疗服务。

只有约一半的受访者曾和医生讨论过这些问题。

与这些发现相一致，来自全球各地的三项研究记录了肺癌患者中与 COVID-19 疫情相关的心理困扰水平增加。

在意大利进行的一项针对肺癌、淋巴瘤或乳腺癌门诊患者的研究发现，54% 的人焦虑和抑郁程度高于正常水平，23% 的人符合严重的创伤后



患者表示，通过与医疗团队保持明确沟通并加强与肺癌机构的沟通，他们的困扰会得到最大程度的缓解。他们还呼吁成立由医护人员协助的虚拟支持小组。

研究人员指出，虽然“这些患者报告的结果与经过验证的量表不同”，但它们是有意義的，因为它们使用“患者生成的语言来评估想法和感受”，这表明它们“更准确地反映了患者的需求和担忧”。

研究小组得出的结论是，“心理健康护理是肺癌护理和患者整体健康的一个重要方面，可以影响治疗效果。”

研究人员认为：“随着肺癌存活率的提高，正如疫情所显示的那样，这是一个不可忽视的领域。”“在根据从疫情中吸取的教训对未来的护理模式进行重新评估时，必须将心理健康护理纳入这些患者的管理中。需要制定长期的保健战略和政策，以满足患者的需求。” ■

### COVID-19 疫情的不利影响

接第 17 页

既可行又有效 (OA08.04)。

患者支持 — 了解需求，迎接挑战

2020 年 6 月，LUNGeVity 基金会对美国肺癌患者及其护理人员进行了一项调查，以确定 COVID-19 疫情期间的患者需求 (MA07.08)。完成调查的 302 名受访者（其中三分之一居住在 COVID-19 高风险地区）显示：

- 46% 的人报告了肺癌治疗中断的问题 — 年轻患者比年长患者更多地提到了这一问题（≤ 65 岁对比 >65 岁；53% 对比 34%）。
- 96% 的人担心疫情会影响他们的癌

应激障碍标准 (FP06.04)。重要的是，与淋巴瘤或乳腺癌患者相比，肺癌患者报告的压力和焦虑水平明显更高。

在日本进行的一项调查中，接受治疗的肺癌患者中约有一半的人对接触病毒感到焦虑 (MA07.09)。值得注意的是，这些比率在未接受治疗的患者中甚至更高。

加拿大的肺癌患者报告说他们的焦虑水平有所增加，特别是关于与亲人相处和参与生活事件的能力 (P38.08)。为了帮助缓解焦虑，他们希望与医疗团队保持明确的沟通，同时增加与肺癌机构的沟通。

这些发现强调了肺癌患者在这些艰难时期需要心理社会支持。尽管肺癌机构正在应对提升患者心理健康的挑战，但它们也受到了 COVID-19 疫情的不利影响。

全球肺癌联盟 (Global Lung Cancer Coalition) 由 29 个国家 / 地区的 40 个患者机构组成，该联盟于 2020 年 4 月至 5 月期间对其成员进行了一项调查，以衡量 COVID-19 对该机构支持患者能力的影响 (MA07.07)。在接受调查的 22 个机构中，64% 的机构表示，自疫情开始以来，通过各种

渠道收到了更多患者的请求，包括拨打求助热线、发送电子邮件请求，以及通过 Facebook 和其网站提出请求。67% 的受访机构不得不关闭一些患者服务（主要是面对面的活动），86% 的机构引入了新的数字服务或非接触式服务，以帮助解决患者的需求（例如，在线咨询、延长求助热线时间、提供更多的网络内容和播客）。然而，尽管在疫情期间为患者提供了更多支持，仍有 67% 的受访机构表示资金减少，45% 的机构担心能否继续雇佣员工，35% 的机构担心能否提供同等水平的患者服务，25% 的机构担心自身生存。

全球肺癌联盟 (Global Lung Cancer Coalition) 研究团队总结道：“患者机构亟需支持，以继续满足患者日益增长的需求，对一些患者来说，也是生存的需要”。 ■

参考文献：

1. Park JY, Lee YJ, Kim T, 等人 .Collateral effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on lung cancer diagnosis in Korea (2019 冠状病毒病疫情对韩国肺癌诊断的间接影响) .BMC Cancer (《生物医学中心癌症》) .2020;20(1):1040.

点击每个图标，观看患者权益工作者 Ivy Elkins 的讨论...



COVID-19 对肺癌死亡率的影响

COVID-19 带来的全面护理和恐惧

COVID 期间的患者支持

患者在 COVID 期间的心理压力

# 肺癌一线化学免疫治疗后需要更多选择

抗体 - 药物共轭物, 新型疗法和细胞毒素

主讲人: Leah Lawrence

随着越来越多的免疫治疗方法被用于实体瘤（包括肺癌）的一线治疗，临床医生在化学免疫治疗后选择系统治疗时，往往面临着可选方案不足的问题。

在主题为“NSCLC 化学免疫治疗后的系统治疗选择”的教育会议上，三位演讲者对目前非鳞状、鳞状和 SCLC 患者的二线治疗方案进行了更新。

## 非鳞状

泰国朱拉隆功大学 (Chulalongkorn University) 及朱拉隆功国王纪念医院 (Chulalongkorn Memorial Hospital) 的临床型和科研型医学博士 Virote Sriuranpong, 首先讨论了非鳞状 NSCLC 化学免疫治疗后的系统治疗方案。

非鳞状疾病患者目前有几种一线治疗方案，包括抗 PD-1/PD-L1 单药治疗、抗 PD-1/L1 加抗 CTLA4 联合治疗、化疗加抗 PD-1/L1 或化疗加抗 PD-1/PD-L1 加血管生成抑制联合治疗。

Sriuranpong 博士说，“这使得事情变得复杂了，尤其是考虑到耐药性机制时。”“我们必须问，患者是否对免疫检查点抑制剂、化疗、血管生成抑制药物或所有这些药物具有耐受性？”

目前的美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南显示，一线系统治疗失败后，无论之前是否接受过免疫治疗，患者都有四种治疗方案：多西他赛 (docetaxel)、培美曲塞 (pemetrexed)、吉西他滨 (gemcitabine)，或雷莫芦单抗 (ramucirumab) 联合多西他赛 (docetaxel)。

“这些都是对化学免疫疗法耐药的患者的有限选择，” Sriuranpong 博士说。

“然而，有一些报告显示，晚期 NSCLC 免疫治疗后，患者对后续化疗有反应，” Sriuranpong 博士说。例如，来自韩国的一项研究显示，与免疫治疗前最后一次化疗相比，免疫治疗后使用化疗作为补救性治疗时，缓解率似乎更好。<sup>1</sup> 然而，两种方法后

的无进展生存期 (PFS) 似乎是相似的。

目前已发现的免疫检查点抑制剂的耐药机制有多种，包括抗原呈递和识别不足、T 细胞活化不足、肿瘤微环境中 T 细胞缺失、免疫抑制标志物上调、对 IFN- $\gamma$  信号传导的敏感性降低，以及免疫检查点标志物。

当研究人员试图将抗 CTLA4 和抗 PD-1 抑制剂等免疫治疗药物结合起来时，他们必须同时考虑安全性和毒性。

“我们知道，添加抗 CTLA4 有更多的毒性，但也可能增强疗效，” Sriuranpong 博士说。“但是其他药物似乎更安全，并增加了更多空间来添加 Lag-3、Tim-3 或 TIGIT。”

更多药物种类并不总能带来更好疗效的一个例子是有关以前未经治疗的 IV 期 NSCLC 的 KEYNOTE 598 研究，该研究对患者进行了随机分配，仅使用帕博利珠单抗 (pembrolizumab)，或搭配使用伊匹单抗 (ipilimumab)。<sup>2</sup> 该研究未能达到其主要终点。

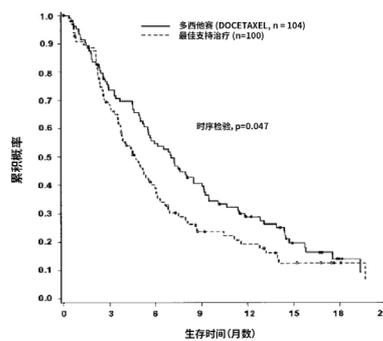
另一项探索联合治疗的一线研究是 CITYSCAPE 试验，该试验随机分配患者接受替拉格鲁单抗 (tiragolumab) 联合阿特珠单抗 (atezolizumab)，或仅接受阿特珠单抗 (atezolizumab)。<sup>3</sup> 在这种情况下，患者的 PD-L1 肿瘤比例评分 (TPS) 必须大于 1%。联合治疗增强了缓解率，并延长了 PFS。

在复发的情况下，另一项研究着眼于抗 TIGIT 维博利单抗 (vibostolimab) 与帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 的联合治疗。<sup>4</sup> 大多数患者之前曾接受过纳武单抗 (nivolumab) 或帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 的治疗。与维博利单抗 (vibostolimab) 单药相比，联合用药效果更好。然而，Sriuranpong 博士说，这还没有达到他认为的令人鼓舞的水平。

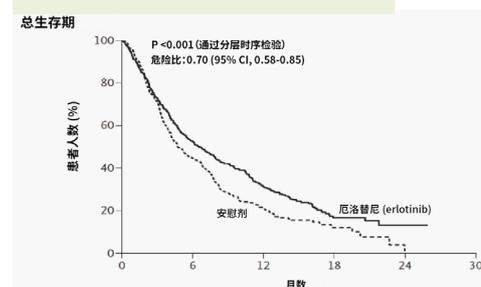
图 1

## 单药活性和安慰剂对比

多西他赛 (DOCETAXEL) 和最佳支持治疗 (BSC)



对于非选择性患者，厄洛替尼 (erlotinib) 的效果优于 BSC



中位 OS: 6.4 对比 4.2 个月

Shepherd F JCO 2000  
Shepherd F NEJM 2005

VEGF 途径是另一条在复发情况下可能有用的途径。Vargado 研究考察了免疫检查点抑制剂治疗后的肺腺癌患者使用尼达尼布 (nintedanib) 和多西他赛 (docetaxel) 的安全性和有效性。<sup>5</sup> 结果令人鼓舞，部分缓解率为 58%，疾病控制率为 83%。

Sriuranpong 博士说：“在非鳞状 NSCLC 中，免疫检查点抑制剂耐药后的二线治疗数据仍然有限。这确实是一个未被满足的需求。”

## 鳞状细胞

第二位演讲者，来自亚历山大 - 弗莱明研究所 (Instituto Alexander Fleming) 和阿根廷布宜诺斯艾利斯玛丽亚 - 费雷尔呼吸康复医院 (Hospital de Rehabilitacion Respiratoria Maria Ferrer) 的 Claudio Martin 介绍了鳞状细胞癌 (SCC) 化学免疫治疗失败后可用的系统疗法的最新情况。

现在，SCC 的标准治疗包括先化疗后免疫治疗，PD-L1 高表达的单独免疫治疗后化疗，或者化学免疫治疗。

Martin 博士说：“在此之后，还没有针对这些情况的随机试验。”“我们接下来应该做什么？不幸的是，我们不得不‘参观博物馆’。”

他说，从 ESMO 或 NCCN 指南来看，除了被批准用于 NSCLC SCC 复发患者的免疫治疗药物外，其他方案是“老式”药物，如多西他赛 (docetaxel)、吉西他滨 (gemcitabine)，或雷莫芦单抗 (ramucirumab) 联合多西他赛 (docetaxel)。

在某些情况下，患者甚至可能得不到治疗。来自 KEYNOTE 407 比较一

线 SCC 中化疗联合帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 和 IMPower 131 中比较化疗加白蛋白结合紫杉醇联合或不联合阿特珠单抗 (atezolizumab) 的数据显示，只有约 30% 的患者在复发后接受了后续治疗，大部分患者则接受了化疗。<sup>6,7</sup>

较早的试验将多西他赛 (docetaxel) 与支持性护理进行了比较，结果显示了统计学意义的获益，中位总生存期 (OS) 为 7.7 个月，偏向多西他赛 (docetaxel)。同样，一项在非选择性患者中进行的厄洛替尼 (erlotinib) 试验显示，厄洛替尼 (erlotinib) 优于最佳支持性护理，OS 有适度改善 (图 1)。<sup>8,9</sup> 另一项比较厄洛替尼 (erlotinib) 与多西他赛 (docetaxel) 的试验显示，多西他赛 (docetaxel) 在二线有获益趋势，但在 SCC 组织学活性方面，两种药物的效果相似。<sup>10</sup>

研究人员还关心是否有任何生物标志物表明可使用酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 代替化疗。一项针对 VeriStrat 预后评分的研究显示，与预后良好组相比，预后不良组患者使用厄洛替尼 (erlotinib) 和阿法替尼 (afatinib) 的表现更差，这表明这些患者也许不应接受 TKI 抑制剂。<sup>12</sup>

VEGF 可能在免疫治疗药物的耐药性中也有一定作用。III 期 REVEL 研究比较了二线多西他赛 (docetaxel) 联合或不联合雷莫芦单抗 (ramucirumab) 的情况。约 25% 的参与者有 SCC 组织学。雷莫芦单抗 (ramucirumab) 的 PFS 和 OS 有适度获益。<sup>13</sup> 在亚组分析中，与 SCC 患者相比，腺癌患者的获益有所改善。

参见第 20 页的  
一线化疗免疫疗法

## 一线化疗免疫疗法

接第 19 页

然而, Martin 博士说, 随着正在进行的针对 IL1-beta 和 FGFR1 的试验的进行, 我们看到了新的曙光。

不过就目前而言, 化学免疫治疗后的治疗是 SCC 患者尚未被满足的需求。

## 小细胞

最后一位演讲者是美国宾夕法尼亚大学医学博士、公共卫生硕士 Charu Aggarwal, 他介绍了 SCLC 化学免疫治疗后的系统治疗的最新情况。

“在过去的 30 年里, 我们在 SCLC 的新型疗法应用方面取得了巨大的进展,” Aggarwal 博士说。“我们能够成功地将免疫治疗与化疗一起整合到一线管理中, 而非三联化疗。”

现在的/key问题与二线治疗方案有关。在考虑化疗方案时, 临床医生必须考虑哪些患者受益最大, 应该何时

“我们知道拓扑替康 (topotecan) 是一种活性药物, 但它不是我们最喜欢的方案, 因为相关的毒性和骨髓抑制问题,” Aggarwal 博士说。如果在类似的环境下观察, 与拓扑替康 (topotecan) 相比, 芦比替定 (lurbinectedin) 的缓解率和中位总生存期更高。

三期 ATLANTIS 试验的二线芦比替定 (lurbinectedin) 联合阿霉素与医生选择的拓扑替康 (topotecan) 或环磷酰胺 / 阿霉素 / 长春新碱相比, 没有达到 OS 的主要终点。<sup>15</sup> 但是, Aggarwal 博士指出, 该试验中使用的剂量低于令该药物获得 FDA 批准的 II 期试验中使用的剂量。

此外, 芦比替定 (lurbinectedin) 与化疗、靶向药物或免疫疗法相结合的各项研究也很活跃。

对于化疗敏感的患者, 定义为双联治疗后超过 6 个月复发, 通常的做法是用一线铂化疗重新治疗。然而, Aggarwal 博士指出, 这种方法依赖

免疫检查点抑制剂治疗的患者中进行的。

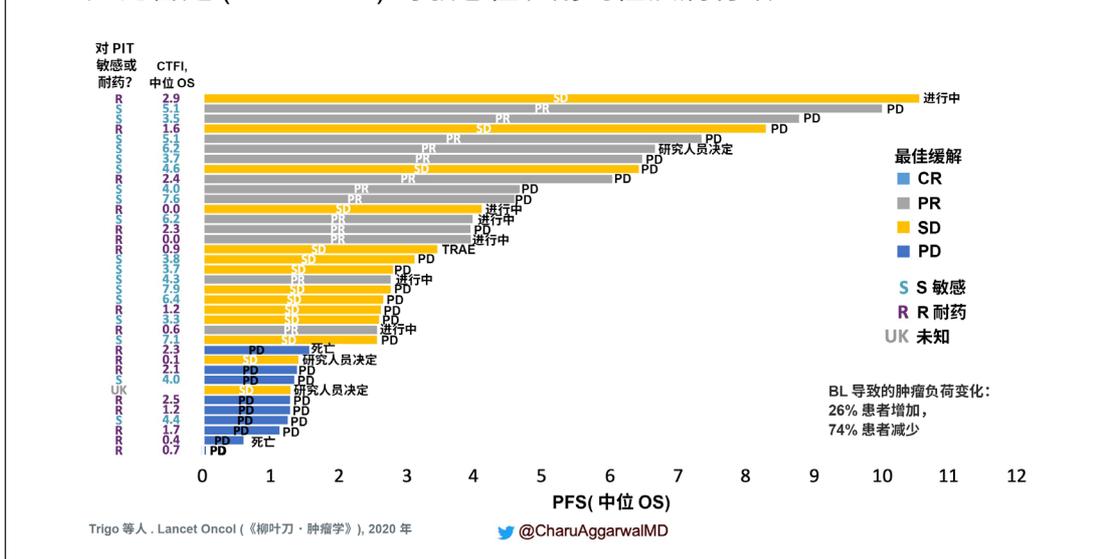
Aggarwal 博士说: “不推荐将免疫检查点抑制剂单药治疗用于化疗后有进展的患者。”

最后, 她说, 尽管存在一些可能的生物标志物, 但都没有在 SCLC 患者中显示出一致的预测潜力, 并且目前没有在临床上常规使用。■

## 参考文献:

- Park SE, Lee SH, Ahn JS, 等人. Increased response rate to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer (非小细胞肺癌患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后进行补救性化疗的缓解率提高) *J Thorac Oncol* (《胸部肿瘤学杂志》). 2018;13:106-111.
- Merck announces KEYNOTE-598 trial evaluating Keytruda (pembrolizumab) in combination with ipilimumab versus Ketruda monotherapy in certain patients with metastatic non-small cell lung cancer to stop for futility and patients to discontinue (Merck 宣布评估可瑞达 [帕博利珠单抗] 联合伊匹姆单抗对比可瑞达单药治疗某些转移性非小细胞肺癌患者的 KEYNOTE-598 试验因无效而停止, 患者将停药) *News Release* (新闻报道). Merck. 2020 年 11 月 9 日. 访问时间: 2020 年 11 月 10 日. <https://www.merck.com/news/merck-announces-keynote-598-trial-evaluating-keytruda-pembrolizumab-in-combination-with-ipilimumab-versus-keytruda-monotherapy-in-certain-patients-with-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-to-stop-for-futility-and-patients-to-discontinue>. 访问时间: 2020 年 1 月 19 日.
- Rodriguez-Abreu D, 等人. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE) (抗 TIGIT 抗体替拉格鲁单抗 [tira] 联合阿特珠单抗 [atezo] 与安慰剂联合 atezo 作为 PD-L1 选择 NSCLC 患者 [CITYSCAPE] 一线 [1L] 治疗的随机、双盲、II 期研究的主要分析) *J Clin Oncol* (《临床肿瘤学杂志》). 2020;DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9503
- Ahn MJ. Vibostolimab, an anti-TIGIT antibody, as monotherapy and in combination with pembrolizumab in anti-PD-1/PD-L1-refractory NSCLC (维博利单抗, 一种抗 TIGIT 抗体, 作为单药和与帕博利珠单抗作为联合治疗在抗 PD-1/PD-L1 难治性 NSCLC 中的作用) *Annals of Oncology* (肿瘤学年报). 2020;31(suppl\_4):S754-S840.
- Grohe C, Gleiber W, Haas S, 等人. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma (尼达尼布联合多西他赛在免疫检查点抑制剂治疗上的进展: 来自 VARGADO 的见解, 一项针对肺腺癌患者的前瞻性研究) *Future Oncol* (《未来肿瘤学》). 2019;15:2699-2706.
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, 等人. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407 (帕博利珠单抗联合化疗治疗转移性鳞状 NSCLC 的随机、安慰剂对照试验: 方案指定的 KEYNOTE-407 最终分析) *Journal of Thoracic Oncology* (《临床肿瘤学杂志》). 2020;15:1657-1669.
- Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, 等人. Impower131: primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC (Impower131: 阿特珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇或白蛋白结合紫杉醇与卡铂 + 白蛋白结合紫杉醇作为一线治疗晚期鳞状 NSCLC 的随机 III 期研究的主要 PFS 和安全性分析) *J Clin Oncol* (《临床肿瘤学杂志》). 2018;DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18\_suppl.LBA9000.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, 等人. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (多西他赛与最佳支持性护理在先前接受过铂化疗的非小细胞肺癌患者中的前瞻性随机试验) *J Clin Oncol* (《临床肿瘤学杂志》). 2018;DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18\_suppl.LBA9000.
- Garassino M, Martelli O, Broggin M 等人. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial (厄洛替尼与多西他赛作为晚期非小细胞肺癌和野生型 EGFR 肿瘤 [TAILOR] 患者的二线治疗: 随机对照试验) *Lancet Oncol* (《柳叶刀·肿瘤学》). 2013;14:981-988.
- Soria J-C, Felip E, Cobo M, 等人. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): open-label randomised controlled phase 3 trial (阿法替尼与厄洛替尼作为晚期非小细胞肺癌 [LUX-Lung 8] 患者的二线治疗: 非盲随机对照 3 期试验) *Lancet Oncol* (《柳叶刀·肿瘤学》). 2015;16:897-907.
- Gaadgeel S, Goss G, Soria J-C, 等人. Evaluation of the VeriStrat® serum protein test in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung treated with second-line afatinib or erlotinib in the phase III LUX-Lung 8 study (VeriStrat® 血清蛋白检测在 III 期 LUX-Lung 8 研究中对接受二线阿法替尼或厄洛替尼治疗的晚期肺鳞状细胞癌患者的评价) *Lung Cancer* (《肺癌》). 2017;109:101-108.
- Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, 等人. Ramucicirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial (雷莫芦单抗联合多西他赛与安慰剂联合多西他赛二线治疗铂治疗 [REVEL] 疾病进展后的 IV 期非小细胞肺癌: 一项多中心、双盲、随机 3 期试验) *Lancet* (《柳叶刀》). 2014;384:665-673.
- Trigo J, Subbiah V, Besse B, 等人. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial (鲁比卡丁作为小细胞肺癌患者的二线治疗方法: 一项单臂、非盲、2 期篮式试验) *Lancet Oncol* (《柳叶刀·肿瘤学》). 2020;21:645-654.
- Jazz Pharmaceuticals. Jazz Pharmaceuticals and PharmaMar Announce Results of ATLANTIS Phase 3 Study Evaluating Zepzelca™ in Combination with Doxorubicin for Patients with Small Cell Lung Cancer Following One Prior Platinum-containing Line (Jazz Pharmaceuticals 和 PharmaMar 宣布 ATLANTIS 3 期研究结果, 评估 Zepzelca™ 与阿霉素联合治疗曾接受过一次含铂治疗的小细胞肺癌患者的效果) 2020 年 12 月 3 日. <https://investor.jazzpharma.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-and-pharmamar-announce-results-atlantis> 访问日期: 2021 年 1 月 18 日.
- Baize N, Monnet I, Greillier L, 等人. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial (卡铂联合依托泊苷对比拓扑替康作为敏感性复发小细胞肺癌患者的二线治疗: 一项非盲、多中心、随机 3 期试验) *Lancet Oncol* (《柳叶刀·肿瘤学》). 2020;21:1224-1233.

图 2 芦比替定 (lurbinectedin) 对敏感性和耐药性疾病有效



使用这些疗法, 以及应该使用哪种药物。

她说, 在考虑化疗的时候, 同时考虑疾病的化疗敏感性也很重要。

对于开始一线治疗后不到 6 个月就复发的患者, 可以考虑使用一整套药物。拓扑替康 (topotecan) 是继最近批准的芦比替定 (lurbinectedin, 一种由四氢异喹啉生物碱合成的海洋生物碱) 之后, 由 FDA 最新批准的一种药物。

一项 II 期研究评估了 105 例 SCLC 患者, 这些患者每 3 周服用一次芦比替定 (lurbinectedin), 用量为 3.2 mg/m<sup>2</sup>。<sup>14</sup> 总缓解率为 35.2%, 中位 OS 为 9.3 个月。研究人员在铂敏感 (45%) 和铂耐药 (22%) 疾病 (图 2) 中观察到了铂敏感和铂耐药疾病的抗病反应。

的是 20 多年前的研究。

在最近的一项研究中, 174 例敏感复发 SCLC 患者接受了卡铂联合依托泊苷 (etoposide) 对比拓扑替康 (topotecan) 的再治疗。<sup>16</sup> 卡铂联合依托泊苷 (etoposide) 与拓扑替康 (topotecan) 相比, PFS 几乎翻倍。Aggarwal 博士说, 基于这些结果, 卡铂联合依托泊苷 (etoposide) 代表了这些患者的合理选择。

最后, 在 SCLC 二线或以上情况下的所有检查点抑制剂研究包括: 纳武单抗 (nivolumab) 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab)、纳武单抗 (nivolumab) 单药治疗的研究, 以及帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 单药治疗的汇总分析。纳武单抗 (nivolumab) 和帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 单药治疗均被批准用于 SCLC 的三线及以上治疗; 然而, 这些研究是在尚未接受

## 重新定义 NSCLC 的优质切除术

早期 / 局部疾病

NSCLC 的治愈性切除术常常会失败。约有 20% 至 40% 的肺癌患者在接受治愈性切除术后，出现复发，并在 4 年内死亡。其中一个关键因素是手术的质量，但关于优质切除术，目前尚无通用标准，孟菲斯浸信会癌症中心 (Baptist Cancer Center) 胸部肿瘤研究组的医学博士 Raymond U. Osarogiagbon 表示。Osarogiagbon 博士是 IASLC 会员，并且是分期和预后因素委员会 (Staging and Prognostic Factors Committee) 的成员。

Osarogiagbon 博士在小型口述会“MA03：关于早期肺癌的新的和重新审视的预后因素” (New and Revisited Prognostic Factors in Early-Stage Lung Cancer) 的发言中指出，IASLC 提出了肺癌完全切除术的修订定义，除了手术切除边缘的状态外，还包括淋巴结评估的质量。根据当前的 IASLC 定义，手术要实现阴性切除、系统性或肺叶特异性结节切除、无囊外结节侵犯、无最高纵隔淋巴结受累。



“手术质量缺陷可能会诱发对照组出现意外失衡，非小细胞肺癌中的混淆性发现，例如使用辅助治疗和生物标志物试验，”他说。

### 评估质量标志物

在 2009 年至 2012 年对 12 家医院的研究中，他的团队以修订后的 IASLC 完全切除术 (CR) 定义为参考参照物，

根据患者个体和综合生存影响，评估了不良手术质量标志物的等级。基准包括切除范围（即楔形、节段、肺叶或更大）、边缘状态（即 R0、R1、R2）和特定淋巴结站点的检查状态，如肺门和纵隔结。

在 3438 例切除术中，有 1291 例 (33%) 符合 IASLC-CR 的新定义，并作为参照组。边缘状态为 R1/R2 的小组结果最差。下面指出的其他质量标志物，其存活率明显差于预期（见图）。

- R1/R2 HR = 2.60 (2.07 - 3.25)
- 楔形 HR = 1.80 (1.39 - 2.32)
- pNX HR = 1.65 (1.34 - 2.04)
- pNX<sup>med</sup> HR = 1.37 (1.12 - 1.67)
- 肺门站点缺失  
HR = 1.37 (1.11 - 1.69)
- 下淋巴结站点缺失  
HR = 1.24 (1.07 - 1.43)

Osarogiagbon 博士和他的团队根据这些结果得出结论，修订后的 IASLC-CR 定义成功改变了临床实践，改进了评价手术质量的方法。

上海市胸科医院胸外科主任、医学博士、同时也是 IASLC 会员以及分

联合作用	N (%)	单变量 HR (CI)*
R2/R1 + 纵隔 NX	15 (1.3)	4.38 (2.51 - 7.63)
R2/R1 + 第 7 站点缺失	80 (6.6)	3.15 (2.40 - 4.14)
楔形切除术 + 纵隔 NX	18 (1.6)	2.98 (1.71 - 5.19)
pNX + 肺段切除术	24 (2.1)	2.31 (1.43 - 3.71)
R2/R1 + 肺段切除术	5 (0.4)	2.16 (0.69 - 6.75)
R2/R1 + 第 10 站点缺失	57 (4.8)	1.97 (1.39 - 2.79)
R2/R1 + pNX	15 (1.3)	1.96 (1.01 - 3.80)
R2/R1 + 楔形切除术	18 (1.6)	1.93 (1.03 - 3.62)
楔形切除术 + 第 7 站点缺失	257 (18.5)	1.78 (1.47 - 2.17)
肺段切除术 + 第 10 站点缺失	69 (5.8)	1.76 (1.26 - 2.46)
楔形切除术 + 第 10 站点缺失	225 (16.6)	1.70 (1.40 - 2.08)
pNX + 楔形切除术	157 (12.2)	1.70 (1.34 - 2.15)
纵隔 NX + 第 10 站点缺失	162 (12.5)	1.65 (1.30 - 2.10)
第 7 站点缺失 + 第 10 站点缺失	845 (42.8)	1.59 (1.38 - 1.84)
肺段切除术 + 第 7 站点缺失	81 (6.7)	1.57 (1.14 - 2.17)
肺段切除术 + 纵隔 NX	11 (1.0)	1.48 (0.61 - 3.57)

\* 与 IASLC 定义的完全切除亚组相比。

期和预后因素委员会成员的方文涛讨论了 Osarogiagbon 博士关于手术质量的报告。

接受肺小叶切除术的患者生存率要差于预期，淋巴结切除得不理想，也不彻底，这使得 IASLC 重新评估了他们对优质切除术的定义。

Osarogiagbon 博士的研究中没有说到病变是否含有 GGO 等因素，因为这种病变没有痛感，很少有淋巴受累。未来的研究应重点关注含 GGO 的病灶是否应采取不同的切除范围和淋巴结治疗策略。

研究人员正在重新审视的其他预后因素包括性别，或与性别相关的因素，如吸烟状况和 EGFR 突变状况。

此外，患者在术前自我报告的生活质量，包括他们正在经历的疼痛程度，是术后结果的另一个预测因素。

“肿瘤特征以及患者特征对预测治疗后的结果很重要，”方博士说。

治理策略应根据预后因素进行调整，方博士表示。■

## 想知道如何获得 CME 证书吗？

有关详情，请点击 Scientific Program Auditorium (科学项目礼堂) 或 Resource Center (资源中心) 的 **CME Information** (CME 信息)。

必须在 **2021 年 3 月 31 日** 前申请 CME 证书。CME 证书将于 **4 月 12 日** 通过电子邮件发送。

观看 IASLC 专家讨论...

Brendon Stiles 博士论述充分切除 / 完全切除的定义对于提高生存率的重要性



国际肺癌研究协会  
征服全世界的胸部癌症

征服全世界的胸部癌症

## 其他 ADAURA 分析有助于已切除 EGFR 突变 NSCLC 患者通过辅药奥西替尼 (osimertinib) 获益

### 早期 / 局部疾病

主讲人：Kara Nyberg 博士

去年，随机 III 期 ADAURA 试验引起了相当大的轰动，当时一项计划外的中期分析结果显示，在 IB 至 IIIA 期 NSCLC 患者中，与安慰剂相比，使用辅药奥西替尼 (osimertinib) 可以使疾病复发或死亡风险降低 80%，远远超出了全球试验的预期。<sup>1</sup> 虽然 ADAURA 的初始数据读取计划要等到 2022 年 2 月，但奥西替尼 (osimertinib) 的疗效信号非常强烈，独立数据监测委员会 (Independent Data Monitoring Committee) 建议尽早对结果进行解盲。

奥西替尼 (osimertinib) 随后在 12 月底被美国食品药品监督管理局批准用于 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者的辅助治疗，尽管作为批准依据的无病生存期 (DFS) 数据在分析时仅达到 29% 的成熟度。值得注意的是，触发总生存期 (OS) 分析所需的事件中，只有 5% 的事件发生了，因此，DFS 结果可能不会转化为 OS 获益。

“OA06：EGFR 靶向围手术期

治疗和精准辅助化疗的最新进展” (Updates on EGFR Targeted Perioperative Therapy and Precision Adjuvant Chemotherapy) 期间发表的新研究支持了 ADAURA 的初始结果，根据辅助化疗的使用，提供了对患者健康相关生命质量 (HRQoL) 和 DFS 获益程度的见解。

### 以前发布的结果

在深入研究新数据之前，我们一定要回顾已公布的、使辅药奥西替尼 (osimertinib) 获得批准的 ADAURA 数据。

ADAURA 纳入了 682 名完全切除的 IB、II 或 IIIA 期非鳞状 NSCLC 患者，这些患者携带 EGFR 19 号外显子缺失或 L858R 突变。<sup>1</sup> 患者不允许进行放射治疗，但可以根据研究人员的判断接受辅助化疗。在完成标准治疗后，患者被随机分配接受 3 年的奥西替尼 (osimertinib) 治疗或安慰剂治疗。

主要关注的终点是 II 期和 IIIA 期疾病患者的 DFS，预测其危险比 (HR) 为 0.70。结果，HR 为 0.17 (95% CI：0.11-0.26； $P < 0.001$ )，相

当于在 II 期至 IIIA 期疾病患者中，与安慰剂相比，使用辅药奥西替尼 (osimertinib) 将疾病复发或死亡风险降低了 83%。

这些研究结果在 IB 至 IIIA 期疾病患者的总体人群中仍然是一致的，其中奥西替尼 (osimertinib) 相比于安慰剂的 HR 为 0.20 (99.12% CI：0.14-0.30； $P < 0.001$ )。

如前所述，OS 数据远未成熟，无法估计生存结果。在数据截止时，有 29 名患者死亡，其中奥西替尼 (osimertinib) 组有 9 名，安慰剂组有 20 名。

在毒性方面，奥西替尼 (osimertinib) 与安慰剂相比更高：3 级或更高的不良事件发生率 (20% 对比 13%)、不良事件导致的剂量中断 (24% 对比 11%)、不良事件导致的剂量减少 (9% 对比 1%)、不良事件导致的停药 (11% 对比 3%)。与安慰剂相比，使用奥西替尼 (osimertinib) 最常见的任何级别不良事件包括腹泻 (46% 对比 20%)、甲沟炎 (25% 对比 1%)、皮肤干燥 (23% 对比 6%)、瘙痒 (19% 对比 9%) 和口腔炎 (18% 对比 4%)。

### HRQoL 的新结果

任何癌症治疗的一个关键方面是在不因治疗毒性、不便或其他因素而影响患者生活质量的前提下，实现临床效益。“对于那些没有疾病、需要长期治疗以降低复发风险的患者来说，辅助治疗对 HRQoL 的影响是一个重要的临床考虑因素，”西班牙巴塞罗那圣十字圣保罗医院 (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) 的临床型和科研型医学博士 Margarita Majem 表示。

ADAURA 的一个关键次要终点是由 SF-36 量表衡量的 HRQoL。Majem 博士介绍了 HRQoL 数据 (OA06.03)，并解释说，这种非癌症特异性患者报告的问卷被认为是适合 ADAURA 的，因为患者在手术后无癌，而且该工具已被用于其他辅助治疗试验。

患者在基线、12 周、24 周完成 SF-36 问卷，此后每 24 周完成一次，直至治疗结束或停止。我们对 SF-36 八个单独领域的结果进行了评估，同时也对两项综合汇总得分，即躯体健康总分 (PCS) 和心理健康总分 (MCS)

## ADAURA：数据只是故事的一部分

患者研究工作者 (PRA) 和一位 12 年的幸存者 Jill Feldman 讨论了关于 ADAURA 试验目前有关 NSCLC 无病进展数据的科学和人文关注。作为一名患者，Feldman 女士因奥西替尼 (osimertinib) 而有了自确诊以来从未有过的希望。作为 PRA，人们担心缺乏有关以下问题的信息，即无病生存数据是否将转化为总生存期获益以及所有患者是否都能使用奥西替尼 (osimertinib)。

我为 ADAURA 试验而苦恼。像许多患者一样，我在治疗决策上也遇到了困难，严重依赖医生的指导。知识、经验、是否能访问研究内容和获得前沿治疗都是提供最佳护理的重要因素，但医生必须相信患者的精神、家庭、尊严和目标也同样重要，这意味着奥西替尼 (osimertinib) 辅助治疗可能并不适用于每个人。在没有完整信息的情况下，要将现有的医疗数据根据每个患者的情况

进行应用，这一点很重要。通过我的维权工作，我明白了不能以自己的文化、喜好、信仰为标准。医生必须跳出自己的舒适区，尝试去了解对每个患者来说有意义的事情，并共同做出治疗决定。

我有几个忧心的问题，这些问题是关于终点、数据，以及长期暴露是否只会延迟或缩短复发时间，以及究竟要付出何种代价。我知道很多肿瘤医生也是这样做的，但现在重要的是要跳出科学的条条框框，想想眼前这个脆弱而恐惧的人/患者，以及他们的家人。

我作为患者研究工作者的担忧 辅助治疗是指在假定治愈后为治愈而进行的治疗。总生存期和无病生存期的结果有明显差异，目前我们只知道奥西

替尼 (osimertinib) 可以延缓疾病的复发。患者在做出治疗决定时，需要了解这两点。不管怎么说，奥西替尼 (osimertinib) 并不是没有代价的。

重要的问题仍未得到解答。哪些患者在服用奥西替尼 (osimertinib) 期间疾病复发了？哪些在停止治疗后会复发？复发有规律吗？耐药机制是什么？患者应该先进行化疗吗（我愿意！）？这些答案可以提供必要的信息，对会受益的患者进行分层，避免对真正治愈的患者造成不必要的伤害。

生活质量极为重要，但也不应该小看副作用。每位患者的“耐受度”是不一样的。此外，许多患者不会将副作用完全告诉其医疗团队，因为他们担心被取消治疗或试验、或者减少剂量，又或者他

们只是像我一样坚决固执。这里也要指出，要了解治疗的长期或晚期效果，现在还为时过早。

如果新的治疗方法只能使那些能够获得和负担得起尖端医疗服务的患者受益，那么开发新的治疗方法是不够的。我们需要所有患者都能获得癌症护理和治疗。

### 我的肺癌故事，包括奥西替尼 (osimertinib)

我的故事早在我被确诊之前就开始了。在我 13 岁的时候，我的两位祖父母在确诊后的几周内相继死于肺癌。在失去自己亲生父亲的半年后，我爸爸被诊断为肺癌，三个月后去世，年仅 41 岁。之后安然无恙度过了 10 年，之后我的姨妈被诊断为肺癌一期。她做了手术，算是痊愈了。两年后，就在我婚礼前夕，他们在另一边发现了肺癌。她接受了肺叶切除术，并被认为痊愈了。仅仅两年后，我的母亲被诊断出患有肺癌，三个月后



Jill Feldman 女士

进行了评估。在整个研究过程中，患者完成 SF-36 的依从性仍然很高，两组患者的依从性从未低于 85%。

根据 Majem 博士展示的数据，在基线时，基线 PCS 和 MCS 的 T 分数与奥西替尼 (osimertinib) 和安慰剂组相似，均在 46 到 47 之间——该值仅略低于一般人群的平均值 (即 50)。我们在 8 个单独的 HRQoL 领域中也看到了非常相似的分值。

重要的是，数据显示，SF-36 分数从基线一直维持到第 96 周，在 PCS、MCS 和单独健康领域的 T 分数方面，两组之间在临床意义方面没有显示出差异 (图 1)。

Majem 博士还报告说，各组超过 80% 的患者在 PCS 或 MCS 中没有出现具有临床意义的恶化。在出现了恶化的这些人中，对于 PCS (HR: 1.17; 95% CI: 0.82-1.67) 或 MCS (HR: 0.98; 95% CI 0.70-1.39)，奥西替尼 (osimertinib) 组和安慰剂组的恶化时间没有重大差异。这些趋势在所有的单个领域也持续存在。

“这些数据表明，在奥西替尼 (osimertinib) 辅助治疗期间，HRQoL 维持不变，与安慰剂相比也没有临床意义上的差异，而且在这些完全切除的患者中出现了明显的 DFS 获益。这些数据进一步支持辅助奥西替尼 (osimertinib) 在这种情况下是一种有

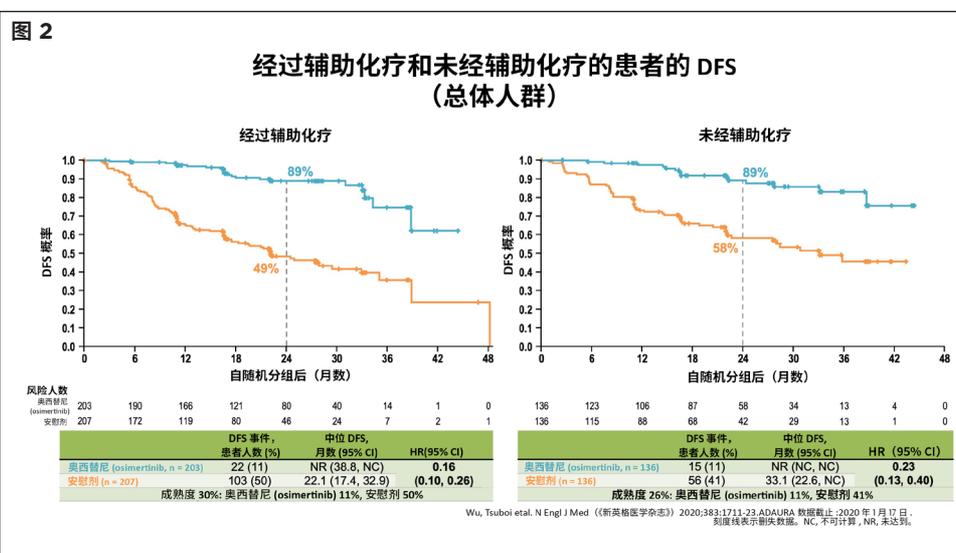
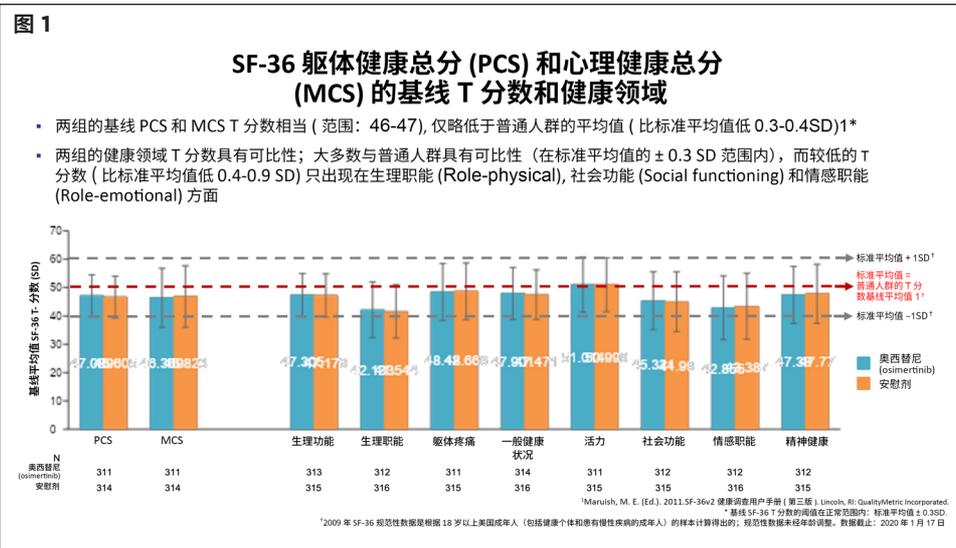
效的新治疗策略，”Majem 博士总结道。

### 辅助化疗的使用和效果

对于高危的 IB 期、II 期和 IIIA 期疾病患者，建议采用基于顺铂的辅助化疗，以最大限度地减少疾病复发；另外，观察性研究表明，在现实生活中，48% 至 57% 的患者接受了顺铂治疗。<sup>2,3</sup> ADAURA 试验的主要特点是，患者可以根据医生和自己的偏好，在随机分组之前接受标准的术后辅助化疗。

据中国广州广东省肺癌研究所医学博士、世界肺癌大会联合主席吴一龙报告，60% 的 ADAURA 患者接受了辅助化疗，其中包括多达 4 个周期的联合铂化疗 (OA06.04)。关于辅助化疗，II 期或 IIIA 期患者的使用频率要高于 IB 期患者 (76% 对比 26%)，70 岁以下患者的使用频率要高于与 70 岁及以上的患者 (66% 对比 42%)，亚洲患者要高于其他地区的患者 (65% 对比 53%)。

重要的是，无论患者是否接受辅助化疗，术后奥西替尼 (osimertinib) 的 DFS 始终优于安慰剂。在切除术



后又接受化疗的患者中，奥西替尼 (osimertinib) 组未达到中位 DFS，但安慰剂组为 22.1 个月 (HR: 0.16；

95% CI: 0.10-0.26)。同样，在切除术后未接受化疗的患者中，奥西替

参见第 24 页的  
其他 ADAURA 分析

去世，享年 54 岁。我妈妈去世后不到一年，我姨妈得了第三次肺癌。不幸的是，她的肺容量不足以再接受一次手术，一年半后肺癌夺去了她的生命。

从我爸爸被诊断出肺癌到我妈妈被诊断出肺癌的 14 年间，尽管肺癌是头号杀手，但在肺癌的治疗方面却没有取得任何进步。实际上，二十年前，医生唯一能区分的是一个人是小细胞肺癌还是非小细胞肺癌，并且患者只有三种治疗方案可供选择：手术、放疗和 / 或化疗。

在我 27 岁时我妈妈被诊断出患有肺癌，我从那时起开始接受定期扫描。直到 2009 年，我的扫描结果才令人担忧。当时，我们追踪了三年半的一个结节变得越来越严重，我在 39 岁时被诊断出患有肺癌。我做了手术，被诊断为 Ia 期腺癌，EGFR 突变呈阳性 (他们只检测了 EGFR 和 KRAS)。

当时，有一些关于将厄洛替尼 (erlotinib) 作为 EGFR 突变型肺癌术后患者辅助治疗的研究。临床试验在东海岸，所以我不能参加，但我在适应症外服用了 15 个月的厄洛替尼 (erlotinib)。严格来说，我甚至都不是辅助治疗的候选人，但我需要看着我的孩子们 (他们当时分别是 6 岁、8 岁、10 岁和 12 岁) 的眼睛，告诉他们我已经尽力了。这是我在过去 11 年里唯一一次没有得癌症。在我停用厄洛替尼 (erlotinib) 后大约 8 个月，癌症复发了。

两年半后，我又做了一次手术，因为癌症的部位不同，医生认为可能是新的原发癌。这又是一个 EGFR 阳性的 IA 期肺癌。但我在二月份去做第一次复诊扫描时，扫描结果又有一个发现；四月份再去时，又有两个发现。当时，他们对两个切除的肿瘤进行了更仔细的观察，并确定它们是同一种 EGFR 癌症，但当时唯一的系统治疗仍然是厄洛替尼

(erlotinib)，当时阿法替尼 (afatinib) 正准备获批。就我个人而言，厄洛替尼 (erlotinib) 的副作用非常影响生活质量。虽然当时还没有任何使用 SBRT 治疗肺内转移的研究，但我们使用它治疗了三种难以控制的癌症。它让我在近五年的时间里没有接受系统治疗。

大约两年前，我的病情有了进展，经过和我的团队审慎的讨论，我们都认为我是时候使用奥西替尼 (osimertinib) 重新进行系统治疗了。事实是，在我与这种疾病斗争了 10 年之后，这是我第一次没有被恐惧征服。这是一个持久的选择，我知道其他有前途的疗法正在研发中，我感觉自己在控制这种疾病方面占了上风。在这之前，我不得不把厄洛替尼 (erlotinib) 放在我的后口袋里——没有别的选择。但现在有希望了，奥西替尼 (osimertinib) 现在是 EGFR 靶向治疗的“工具箱”。

患者报告的结果 (PRO) 很重要，但当用于试验时，它们是有限的，因为它不能真实地代表肺癌群体。PRO 的问题，也是我关心的问题，就是临床试验并不能代表现实世界的患者，因为严格的排除标准使得现实世界中的大多数肺癌患者无法参与试验。真实世界的患者，应该补充现有的临床和研究数据。不良反应报告的差异是显著的。

关于 ADAURA 相关研究结果的报道，请阅读明天的 WCLC 新闻，每天都会有重点报道，会议 2 周后将在全数字出版物中发布完整报道。

摘自《寻找希望：一位患者对肺癌辅助治疗的看法》(Finding Hope: A Patient's Perspective on Adjuvant Therapy in Lung Cancer)

更新日期: 2020 年 6 月 13 日

## 其他 ADAURA 分析

接第 23 页

尼 (osimertinib) 组同样未达到中位 DFS, 但安慰剂组则为 33.1 个月 (HR: 0.23; 95% CI: 0.13-0.40)。

“在总体人群中, 与没有接受辅助化疗的患者相比, 接受了辅助化疗的安慰剂组患者出现了较高的疾病复发率, 这很可能是由于 II/IIIA 期患者占了很大比例,” 吴博士解释说。

在所有疾病阶段, 无论患者是否还接受了辅助化疗, 使用奥西替尼 (osimertinib) 的患者的 DFS 结果明显优于使用安慰剂的患者。在所有这些亚组中, DFS HR 从 0.10 到 0.38 不等 (图 2, 第 23 页)。

“我们观察到, 与安慰剂相比, 奥西替尼 (osimertinib) 的 DFS 获益不受既往化疗或疾病阶段的影响, 这证明了辅药奥西替尼 (osimertinib) 将为切除后的 IB 期、II 期或 IIIA 期 EGFR 突变 NSCLC 患者提供高效的治疗, 无论该患者是否接受辅助化疗,” 吴博士总结道。

## 已解答的问题未解答的问题

中国复旦大学附属肿瘤医院的陈海泉医学博士就发布的两篇 ADAURA 摘要发表了自己的看法。

他强调, 任何治疗的目的是为了患者活得更长、活得更好。Majem 博士提出的结果显示, 辅药奥西替尼 (osimertinib) 不会影响完全切除的 IB 至 IIIA 期 EGFR 突变 NSCLC 患者的 HRQoL, “这支持了奥西替尼



(osimertinib) 在辅助治疗环境下的安全性和有效性”, 而且并不影响患者“活得更好”的能力, 陈博士表示。

陈博士认为, 吴博士提出的结果很重要, 因为它支持了奥西替尼 (osimertinib) 在接受以及未接受辅助化疗的患者中的应用。即使“在靶向治疗和免疫治疗的年代, 我们认为, 化疗在 NSCLC 的治疗中仍然发挥着重要作用,” 陈博士在强调吴博士的分析的重要性时表示。

尽管有这些 ADAURA 的新发现, 但陈博士仍有疑问。首先, 在辅助

治疗的环境下, 为了获得更好的生存结果, 应该先进行化疗还是先进行 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗? 其次, 与只观察 EGFR 突变相比, 生物标志物是否可以更好地选择可能通过 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗获益的患者? 最后, 既然 OS 仍然是黄金标准结果, 那么 DFS 的优势会变成 OS 的优势吗? 这些问题只能交给时间去证明了。■

参考文献:

1. Wu YL, Tsuboi M, He J, 等人; ADAURA 研究人员 .Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer (奥西替尼在已切除的 EGFR 突变的非小细胞肺癌中的作用) .*N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》) .2020;383(18):1711-1723.
2. Chouaid C, Danson S, Andreas S, 等人 .Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study (基于 LuCaBIS 疾病负担研究的法国、德国和英国 IB-IIIa 期非小细胞肺癌患者的辅助治疗模式和结果) .*Lung Cancer* (《肺癌》) .2018;124:310-316.
3. Buck PO, Saverno KR, Miller PJ, Arondekar B, Walker MS. Treatment patterns and health resource utilization among patients diagnosed with early stage resected non-small cell lung cancer at US community oncology practices (在美国社区肿瘤学实践中被诊断患有早期可切除的非小细胞肺癌患者的治疗模式和卫生资源利用) .*Clin Lung Cancer* (《临床肺癌》) .2015;16(6):486-495.



观看 IASLC 专家讨论...



Jose Corona-Cruz 博士谈手术患者的生活质量



观看患者权益工作者讨论...



执业护士 Mary Hesdorffer 关于 IMRT 在新辅助环境下对可切除 MM 的治疗

# 感谢

## WCLC 20 与会者对 ILCF 的慷慨捐助。

您所捐赠的每一美元都能为早期研究人员提供重要的研究资金, 培养未来的肺癌远见者, 并在患者护理方面取得里程碑式的成就。

您仍然可以向 ILCF 捐款, 通过研究激发希望。

国际  
肺癌  
基金会



目前已筹集  
**8500**  
美元!

WCLC20  
的目标是  
**10000**  
美元

还差  
**1500**  
美元

IASLC.org/Foundation

通过研究激发希望

## 研究确定了亚太地区的肺癌治疗的改善领域

主讲人：Leah Lawrence

**根** 据“MA04：卫生政策与现实世界”（MA04: Health Policy and the Real World）期间的一项研究，肺癌的预防和治疗在整个亚太地区仍然是一个挑战，在每个国家/地区都存在可以改进的地方。

肺癌是亚太地区癌症死亡的主要原因，占癌症死亡人数的五分之一，新加坡经济学人智库（Economist Intelligence Unit）的研究报告人 Rohini Omkar 博士介绍说。2018年，亚太地区大约有100万人死于肺癌。

Omkar 及其同事对整个亚太地区的肺癌政策进行了比较分析，旨在发现各国和地区如何应对肺癌造成的日益加重的负担。

“我们的目标不是对国家/地区进行排名，而是确定每个国家/地区的机遇，以及改善患者的治疗效果，” Omkar 博士说。

为此，研究人员对所研究国家/地区有关肺癌和政策的已发表和灰色文献进行了快速审查：澳大利亚、中国、中国香港、印度尼西亚、日本、菲律宾、韩国、台湾地区、泰国。然后，他们制定了一个基准计分卡来评估肺癌护理政策。接下来，他们召集了一个专家小组来审核和验证计分卡，并确定了17个指标来评估每个国家/地区在五个领域中的表现。

根据对肺癌的定义，这五个领域为：

- 战略重点，主要关注癌症控制计划和临床指南。
- 公共卫生问题，包括烟草控制和筛查。
- “与时间赛跑”，包括症状意识和快速转诊治疗。
- “关键时刻”，评估有效治疗和优质护理。
- 研究重点，包括登记和研究。

Omkar 博士说，总的来说，这些

“间赛跑”和“关键时刻”——各国家/地区得分不高，反映了该地区卫生系统在提供最新治疗方面所面临的挑战，Omkar 表示。

在第五个领域，高质量数据的可及性差异很大。

Omkar 博士说，从这项研究中可以得出几个关键的发现。

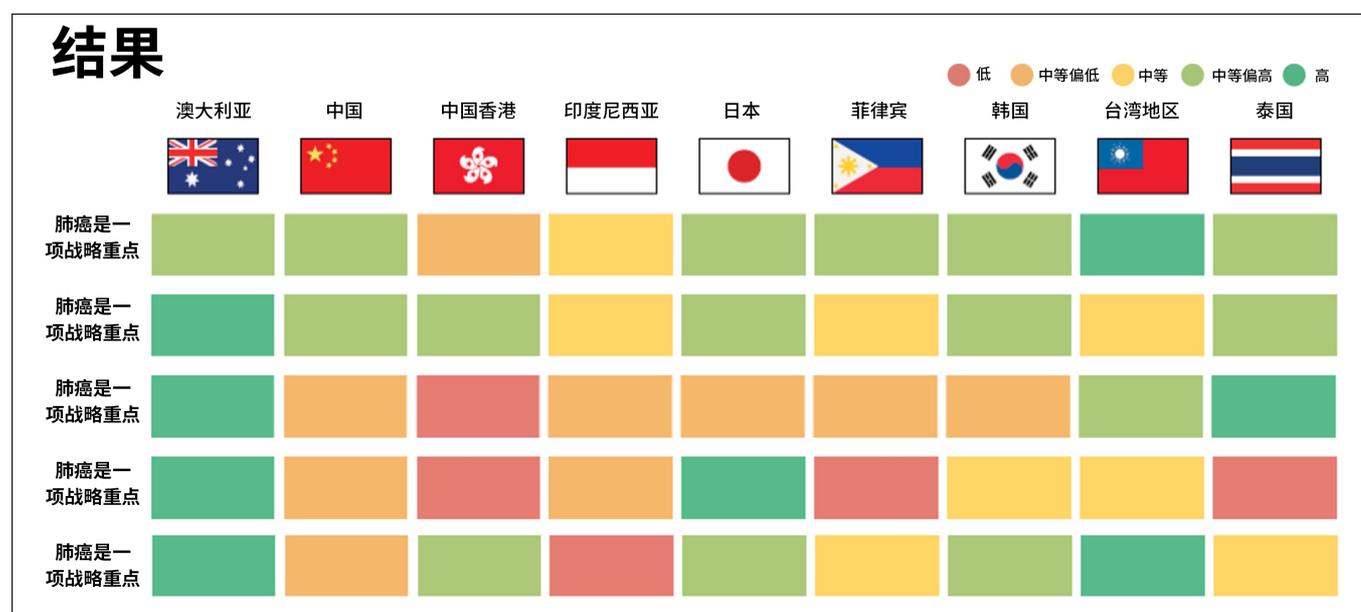
“我们发现，填补癌症政策制定的空白，并使政策实施正规化是很重要的，” Omkar 博士说。

**未来的方向和问题**

美国密苏里州圣路易斯市华盛顿大学的医学博士、公共卫生硕士 Pamela Samson 在讨论这一摘要时，赞颂了作者们的大胆努力，以及对每个国家/地区、政府和民众独特需求的考虑。

这项研究的主要结果表明，大多数国家确实采取了公共卫生措施，包括禁止烟草广告、反烟草的大众媒体运动，以及烟草产品上必须标上健康警告。然而，这一领域还有一些明确的

### 结果



国家和地区在前两个领域的得分都很高，这说明纳入研究的大多数国家都制定了全面的癌症控制计划，有些国家还采取了强有力的公共卫生措施来减少肺癌造成的负担（见图）。

对于第三和第四个领域——“与时

参与研究的9个国家和地区都有自己的癌症控制计划，但其中的8个国家和地区缺乏具体的肺癌控制计划。重要的是，这些计划成功的关键，即计划的实施并不常见，Omkar 说道。

“有些国家和地区的烟草控制政策不到位，烟草使用量仍然很高，尤其是男性，” 她说道。

虽然有癌症登记处，但很少覆盖全国，所以不能全面了解肺癌的情况。展示亚太地区关于肺癌人口筛查益处处的具体证据也十分重要，Omkar 表示。

“虽然对于筛查计划略有争议，但欧美的大规模研究表明，筛查后肺癌死亡率明显降低了，” 她说。“我们还需要提高快速诊断的普及性，并解决在获得护理方面的不平等问题。”

最后，各个国家/地区需要扩大对患者的支持，让他们参与决策，并在整个护理过程中为他们提供支持，特别是要提高对肺癌心理负担和适当的支持服务需求的认识，这仍是亚太地区比较欠缺的。

需求，包括肺癌筛查计划；转诊系统；提高放疗、免疫治疗和靶向治疗、支持性和姑息治疗的普及性；以及改进诊断和治疗指南。

未来的方向和问题包括：确定改善肺癌治疗全过程中关键领域的下一步措施，以及确定每个国家和地区肺癌特定网络的关键利益相关者。

“这也是美国在过去面临的一个问题，而且这个问题会继续存在，” Samson 博士说道。“然而，我们成立了全国肺癌圆桌会议（National Lung Cancer Roundtable），由覆盖这些相同领域的独立任务小组组成，汇集了致力于推进这些目标的专业人士。”

Samson 说，尽管合作小组几年前才成立，但参与的利益相关者已从约20人成倍增长到60多人。

Samson 博士说，“一旦有了这个框架，您就会看到具有相同肺癌控制和治疗目标的个体与这个框架相互作用，从而逐渐取得进展。” ■

### 评论

专家

### 提供全球支持

ARUN LLC 代表董事 Soyoko Kono 和广岛大学的 Toshiyuki Sawa

将新兴国家/地区纳入研究范围，对这项“亚太地区肺癌政策比较分析”研究具有重要意义（MA04.01）。它显示了各个领域的差距和挑战，包括但不限于准则、转诊、卫生预算和患者组织。这些资源的缺乏导致患者缺乏循证治疗和共同决策。我们知道全球大多数人今天都面临着类似或更糟糕的情况吗？我们希望这项研究能够有助于更好地了解新兴国家/地区和发展中国家/地区的情况，同时也让 IASLC 及其患者权益委员会（Patient Advocacy Committee）能够深入到每个受影响的地区并提供支持。■



# 调查肺癌护理（从筛查到治疗）的价值和可及性

主讲人：Beth Fand Incollingo

**适**当而迅速的诊断和治疗对肺癌患者来说至关重要，但由于费用、医疗差距和其他障碍，这对许多人而言可能触不可及。

年龄、性别和种族等因素不仅会影响筛查和护理的可及性，还会影响治疗效果，患者所在国家或地区的经济资源和医疗保健系统的质量也会受到影响。此外，为了提供更好的服务，医生必须研究对患者来说十分重要的问题，并帮助他们在创新性新技术的良好疗效和经济与物质成本之间取得平衡。

在一次关于价值的教育会议 (ES05) 上，五位专家讨论了基于价值的分析、克服护理障碍的方法以及卫生系统改革的概念，这些都有助于医生满足肺癌患者从筛查到治疗的整个过程中的需求。

## 改善低收入国家 / 地区的护理水平

巴西爱因斯坦医院 (Hospital Israelita Albert Einstein) 和巴伊亚州肺心医院 (Hospital Córdio Pulmonar da Bahia) 的临床型和科研型医学博士 Ricardo Sales dos Santos 博士说，需要国际卫生界立即关注的与可及性相关的难题是，肺癌发病率和死亡率在最不能解决这些问题的国家 / 地区是最高的。

因此，他说，中低收入国家 / 地区 (LMIC) 在建立肺癌筛查和治疗计划方面需要帮助。

这种情况在巴西、中国、阿根廷和非洲国家 / 地区等被世界银行称为中低收入的国家 / 地区尤其如此，因为全球 13 亿烟民的 80% 都集中在这些国家，他们可能占到全球因吸烟而死亡人数的 70% 以上。“我们预计到 2040 年，[中低收入国家 / 地区的肺癌] 相关死亡人数将超过 200 万，与高收入国家 / 地区的 85 万形成鲜明对比”，如美国、加拿大、格陵兰岛、

图 1

## 巴西的肺癌情况

表 2: 2016 年巴西肺癌成本 (美元)，按阶段和公私医院分列

肺癌阶段	各阶段确诊患者数	各阶段病例数	各病人各阶段的费用	各阶段所有患者的总成本
<b>公立医院</b>				
I & II 期	15%	3,820	5,564	21,257,654
III 期	39%	9,933	9,587	95,224,887
IV 期	46%	11,716	11,417	113,751,641
<b>总计</b>	<b>100%</b>	<b>25,469</b>	<b>9,825*</b>	<b>250,234,182</b>
<b>私立医院</b>				
I & II 期	15%	1,274	7,239	9,218,352
III 期	39%	3,311	86,132	285,178,132
IV 期	46%	3,905	71,354	278,652,826
<b>总计</b>	<b>100%</b>	<b>8,490</b>	<b>67,497*</b>	<b>573,049,309</b>

备注：\* 表示加权平均数 (计算方式：总费用除以病例总数)。  
来源：经济学人智库 (Economist Intelligence Unit)

经济学人智库 (Economist Intelligence Unit), 2018 年

澳大利亚、沙特阿拉伯和欧盟的大部分地区，Santos 博士表示，他是 IASLC 肺癌新闻编辑组、拉丁美洲国家集团和筛查与早期检测委员会的成员。

此外，一些中低收入国家 / 地区的卫生系统不完善，使得某些地区特别缺乏护理和医疗服务，在这些地区，病人可能面临语言障碍、失业、健康素养低、教育水平低、地理位置偏僻、无力支付药费、交通不便和等待时间长等障碍。

尽管许多国家 / 地区的预防工作正在改善，但需要通过筛查和扩大医疗基础设施来加强早期诊断。Santos 博士说：“巴西 85% 以上的肺癌患者被诊断为肺癌晚期，从金钱方面来说，治疗费用是早期的 2 到 10 倍，当然，患者也要付出生命代价。” (图 1)。

为了在自己的国家 / 地区建立资源，Santos 博士正在与他人合作为流动筛查站寻求资金，而且他也是巴西肺癌筛查试验的主要研究员，该试验使用低剂量 CT 对 790 名符合条件的患者进行成像。作为正在进行的研究的一部分，五个机构已经在圣保罗州、南里奥格兰德州和巴伊亚州筛选了 3277 名患者，他补充道。

Santos 博士还支持稳定医疗计划，方法将公共和私人因素结合起来，改善有关肺癌和筛查的公共教育，并为印度等国家 / 地区提供更多专家。印度每 1.6 万名患者配有 1 名肿瘤医生，而在美国这一配比为 1:100。

Santos 博士说，其他挑战包括通过提高专业医学、多学科团队、肺部和放射中心、机器人手术以及数据集成的普及率来提高肺癌护理的质量。

## 让更多人有机会使用新药物

在中低收入国家 / 地区和高收入国家 / 地区资源受限地区的肺癌护理挑战中，由于在这些环境中缺乏成本效益，使用靶向药物和免疫疗法的能力受到限制，迈阿密大学卫生系统西尔维斯特综合癌症中心的 Gilberto Lopes 医学博士表示。Lopes 博士是 IASLC 道德委员会 (IASLC Ethics Committee) 的当选主席和巴西战略工作组 (Brazil Strategy Working Group) 的成员。

“毫无疑问，我们已经为这些国家 / 地区的肺癌患者带来了巨大的改变，因为在这些国家 / 地区，我们实际上可以使用这些新技术，”他说。“但遗憾的是，对于我们这些在低收入国家

## 肺癌晚期诊断的比例很高：

85% 的患者在 III 期或 IV 期才确诊。

## 晚期的成本比早期的成本高

1 台私立医院手术 = 1.3 台公立医院手术

1 台私立医院 chemoRx = 6 台公立医院 chemoRx

晚期阶段 = 早期阶段成本的 2-10 倍

/ 地区行医的人来说，我们需要找到更多具有创新性的方法，让更多人获得医疗服务，因为按照目前的价格，我们许多新技术在资源较匮乏的国家 / 地区显然不具有成本效益。”

Lopes 博士指出，多年来，新型治疗方法稳步改善了 NSCLC 患者的治疗效果，就酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 可靶向突变的患者而言，其预后可从 4 至 6 个月 (在获得了最佳支持治疗的情况下) 提高到 2 年或更长时间。

例如，他指出，检查点抑制剂纳武单抗 (nivolumab) 将以前接受过治疗的、转移性 NSCLC 的 5 年生存期从 5% 提高到 12% 至 25%。此外，与标准 EGFR TKI 相比，新型 TKI 奥西替尼 (osimertinib) 对既往未经治疗、EGFR 突变的晚期 NSCLC 的无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 和毒性均有改善。“我们认为，正因为如此，[奥西替尼 (osimertinib)] 必然应该 [在全球范围内使用]，但前提是不去考虑价格、成本，以及由此导致的使用机会问题，”Lopes 博士说。

他强调了各个国家 / 地区在药物可及性方面的差距，即使药物研发成本上升，印度对癌症防治的人均投资总额仅为 0.54 美元，中国为 4.32 美元，

参见第 27 页的调查价值和可及性



Ricardo Sales dos Santos 博士



Gilberto Lopes 博士

## 调查价值和可及性

接第 26 页

南美为 7.92 美元，而英国为 183 美元，日本为 244 美元，美国为 460 美元。此外，他说，在低收入国家/地区，政府药品监管部门批准新疗法的时间要比高收入国家长，有时甚至长达数年。

因此，与富裕国家/地区相比，低收入国家/地区进行驱动突变检测的频率要少得多，使用新药物治疗患者的频率也要低得多。

这个问题导致了成本效益差距，因为研究表明，检测生物标志物并进行相应的治疗会使癌症护理更具成本效益，Lopes 博士表示。他说，事实上，在开发肺癌治疗方法时，使用生物标志物可将试验成功率从 11% 提高到 60%，并将开发成本降低 27%。

尽管如此，他表示，如果不解决高昂的药物成本问题，仅仅依靠使用生物标志物和现有的仿制药和生物仿制药，并不能缩小在药物可及性方面的鸿沟。为了确定更容易获得的药品价格，一种策略是强制许可。根据这种策略，中低收入国家/地区的政府为了公众的利益，可以在某仿制药

## 差异相关研究

的专利到期之前强制生产该仿制药。Lopes 博士还建议通过全民医保、基于价值的保险设计和全球抗癌基金，在中低收入国家/地区建立充足的医疗资金。

## 严格评估试验结果

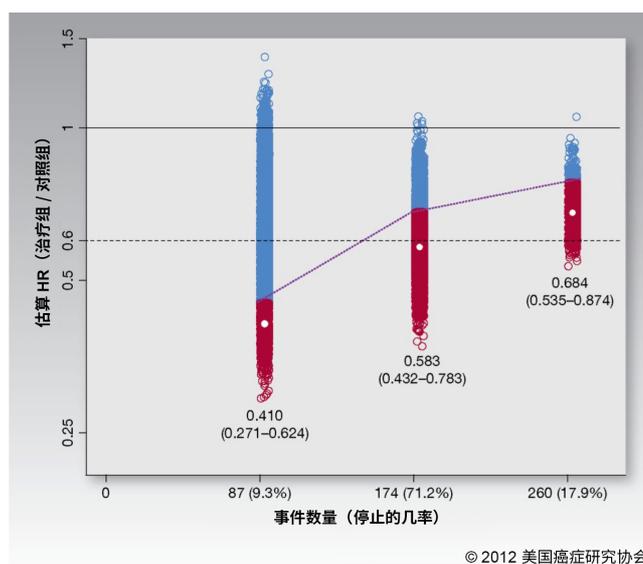
加拿大皇后大学 (Queen's University) 公共卫生科学助理教授、内科肿瘤学研究员、临床型和科研型医学博士 Bishal Gyawali 认为，最重要的是，让世界各地的患者得到有效和负担得起的肺癌筛查和治疗将取决于一个基本原则：常识。

他说，这场“常识革命”应该从三个方面展开：教导学员批判性地评估文献，重点关注患者对延长寿命和改善生活这一主要关切；开展与这些患者需求相关的癌症研究；制定新政策。

医生必须愿意并能够批判性地评估

图 2

## 早停法的注意事项



© 2012 美国癌症研究协会  
对 GSD 的高估。根据 100 万个试验样本进行模拟；虚线表示模拟中的“真实”HR (0.60)；紫色虚线表示统计停顿时线；圆圈表示每个模拟试验重复的 HR；暗红色的圆圈表示越过停止界限的模拟试验的 HR，相应的平均 HR (95% 置信区间) 用白点描绘。Trt. 治疗。

Zhang 等人 . Clin Cancer Res (《临床癌症研究》) .2012  
@oncology\_bg

“人们可能会高估治疗效果，这在肿瘤学领域尤其值得关注，在这种情况下，更加主观的 PFS 终点越来越多地被用作关键 P3 试验的主要终点。”

研究结果，原因是“有很多问题会扭曲临床试验的结果，” Gyawali 博士说。

他举例说，在 ADAURA 试验 (奥西替尼 [osimertinib] 与安慰剂在接受过完全手术切除的早期、EGFR 突变的 NSCLC 患者中的疗效对比) 中，对于患者是否接受了适当的化疗和脑转移的分期，以及使用无病生存期作为 OS 的替代终点是否合理，都存在疑问。他补充说，由于效果良好而提前停止试验可能会使研究结果遭受质疑，因为“越早停止试验，高估临床获益的可能性就越大” (图 2)。

另外一个潜在的误导是，当试验人群非常庞大时，“任何差异最后都会具有统计学意义，” Gyawali 博士说。例如，他引用了吉西他滨 (gemcitabine) 和顺铂联合或不联合耐昔妥珠单抗 (necitumumab) 的近 1100 名患者的 SQUIRE 试验，该试验显示 OS 为 1.4 个月，具有统计学意义。

“[耐昔妥珠单抗 (necitumumab)] 的成本相当高，这并不能证明生存期的小幅提高是合理的，” Gyawali 博士表示，因此，美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network) 从针对转移性鳞状细胞肺癌患者的临床治疗指南中删除了三药联合方案。“在肿瘤学中，有很多‘耐昔妥珠单抗 (necitumumab)’ 需要以类似的方式进行评估，” 他说。

当亚组的 P 值没有经过多次比较

修正时，试验结果也可能被混淆，Gyawali 博士表示，并补充道：“在随机对照试验中，如果我们不使用理想的 [治疗方法作为] 竞争者，那么我们可以证明任何药物都是有用的。”

Gyawali 博士同意要提供更多同质化的肺癌护理，并建议启动一项“癌症研究计划”，以鼓励和资助“实施我们已经知道在全世界同样有效的干预措施”的各种倡议，例如手术和放疗。

他补充说，公共和学术资金为提高肺癌患者生存期的试验提供了大部分支持，这种趋势应该继续下去。

“我们需要越来越多的公共资助、学术支持的试验，来回答那些对患者真正重要的问题，” 他总结道。

## 考虑组织学和社会经济因素

爱尔兰利默里克大学附属医院 (University Hospital Limerick) 的医学肿瘤学家、IASLC 通讯委员会当选主席、医学博士 Linda Coate 说，即使在可获得适当肺癌治疗的国家和地区，患者在获得治疗方面也可能面临差异，这往往是个人疾病特征和社会经济问题导致的。

虽然肺癌是由众多组织学亚型组成，但年龄、性别和种族等问题也造成了疾病治疗方式和应对方式的差异。Coate 博士说，这些担忧凸显了健康公平的必要性，她将健康公平定义为“每个人都有公平公正的机会尽可能地保持健康”。

虽然肺癌是老年病，但多项研究表明，“年龄本身并不能成为拒绝或减少治疗的理由，” Coate 博士说。尽管如此，有些医生对在老年人群中使用铂化疗等激进疗法犹豫不决。

“可能应该采用全面的老年评估来研究体质虚弱问题，但这尚未得到广泛采用，” 她说。

性别方面也存在矛盾，Coate 博士表示，并指出女性患肺癌的风险比男性高，这可能是因为女性的癌症 DNA 修复机制不太有效。然而，根据所有数据集，女性的肺癌治疗效果往往更好，这可能是由于激素的影响。因此，“男性和女性应该采取不同类型的治疗，” Coate 博士说，“但目前，情况并非如此。”

她表示，另一个复杂的因素是“不同种族肺癌死亡率 (比率) 之间的巨大差距。” CDC 数据显示，2016 年，黑人和白人的肺癌死亡率分别为每 10 万人 41.2 人和 41.5 人，而西班牙裔的肺癌死亡率为每 10 万人 16.6 人。Coate 博士引用美国国家肺部筛查试验 (NLST) 的数据补充说，与白人相比，黑人患肺癌的比例更高，“黑人肺癌患者...可能比白人患者更早死亡”。

但 Coate 博士警告说，我们还需要进行更多的调查，因为 NLST 的人口由白人占 90.8%，有关其他种族的的数据很少。

她补充说，在影响肺癌发病率和疗

参见第 28 页的  
调查价值和可及性

## 健康差异损害了 LGBT 癌症幸存者的生存率

主讲人：Beth Fand Incollingo

**女** 同性恋者、男同性恋者、双性恋者或跨性别者 (LGBT) 的癌症幸存者面临着潜在的限制生存的健康差异，医疗体系应该解决这一问题。

这些是一项横断面研究的结果，该研究比较了 LGBT 癌症幸存者与普通幸存者的健康挑战。

研究人员希望这项工作能够推动医疗服务提供者消除护理障碍，并“探索改善生活质量的方法”，他们在摘要和海报中写道 (P09.19)。他们的研究结果由西奈山伊坎医学院的 Yannan Li (李燕南，音译) 博士进行介绍。

该小组认为，**根据报告，双性恋者的吸烟率最高，为 28.9%，是顺性异性恋幸存者的两倍。** 特定的性取向和性别认同 (SOGI) 群体面临着不同的障碍，跨性别者受到的影响特别大，少数族裔或族裔群体的 LGBT 幸存者比例高于普通人

群，这可能会增加他们面临的健康障碍。

研究人员开展这项研究是为了阐明之前的研究结果，即占美国人口 3.5% 的 LGBT 人群比非 LGBT 人群更容易吸烟，更容易患上肺癌和其他癌症，以及由此导致的更严重的疾病。李博士和他的同事指出，先前的证据还表明，由于心理健康状况较差、身体质量指数超过 25 以及在获得医疗保健服务方面的差异，这一人群的癌症存活率受到了威胁。

### 研究详情

研究人员利用 2018 年行为风险因素监测系统的电话调查数据，采用加权估计法分析了 7 个州的幸存者的口统计数据、健康风险、医疗服务可及性和癌症治疗效果。他们通过 SOGI 变量对数据进行分层，使用

### 差异相关研究

卡方检验和逻辑回归来探索表明存在健康差异的可能联系。

该研究纳入了 44348 人，其中 1439 人自认为是 LGBT。

研究人员发现，幸存者中的跨性别者群体比顺性异性恋 (CH) 群体更年轻，分别有 55.9% 和 91.3% 的人超过 55 岁 ( $p < 0.0001$ )。有一半的跨性别参与者是有色人种，而 CH 组的比率为 13.8%。

跨性别者的酗酒率高于 CH 人群 (20% 对比 8.9%)，31.6% 的人报告称自己有 14 天以上心理健康状况不佳，而 CH 组为 12.1% ( $P < 0.0001$ )。在出生时为女性的参与者中，在调整了人口统计数据和医疗服务可及性变量之后，跨性别者的心理健康状况更有可能比 CH 人更差 ( $OR = 2.47$ ,

95% CI : 2.41-2.53)。在出生时为男性的参与者中，跨性别者接受癌症或癌症治疗引起的疼痛管理的可能性要低于 CH 癌症幸存者 ( $OR = 7.89$ , 95% CI : 5.98-10.42)。

与男同性恋和女同性恋参与者相比，跨性别者更有可能没有医疗保险 (33.5% 对比 3.4%,  $p < 0.0001$ )，双性恋者更容易患上 2 种或更多类型的癌症 (35% 对比 4.3%,  $p < 0.0001$ )。

据报告，双性恋者的吸烟率最高，为 28.9%，是 CH 幸存者的两倍 ( $p < 0.001$ )。

“未来的政策制定者应该集中精力扩大医疗保险的覆盖面，促进有关癌症状况的身心健康，重新评估癌症疼痛管理方法，改进戒烟控酒计划，以适应 LGBT 人群的需求，” 研究人员总结道。 ■

效的诸多因素中，年龄、性别和种族并非最重要的因素。

### 调查价值和可及性

接第 27 页

她说，其他影响因素包括人口统计数据、流行病学、政治、经济学、社会文化关注、技术、身体残疾、并存病、公民期望、创新和机会。例如，她指出，受教育程度最低的男性的肺癌死亡率比受教育程度最高的男性高出几倍。

“社会经济因素是造成这一差距的主要原因，（而且）公平地获得优质护理至关重要，” Coate 博士说。“我们还需要在这一领域开展更多的研究，以及基于人口的政治行动来推动变革。”

### 放射治疗的应用价值分析

衡量肺癌治疗价值的理念是多学科团队各个专业的关键，其中就包括放射

治疗，美国纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 的医学博士 Fumiko Chino 说道。

她指出，纵观整个肺癌治疗过程，包括手术、化疗 / 免疫疗法和住院治疗，放射治疗费用只占一小部分，“这可能与高价值护理的潜力有关。”

但是，在这个设定中，应该如何定义价值呢？不同的利益相关者可

**“男性和女性应该采取不同类型的治疗，但目前，情况并非如此。”**

- Linda Coate 博士

能有不同的意见，Chino 博士说。

人们对过去二十年来的许多进展都进行了成本效益分析，包括作为三维适形放射治疗替代方案的调强放射治疗 (IMRT) 和立体定向体位放射

治疗 (SBRT)；质子束和碳离子放射治疗；图像引导放射治疗；呼吸门控和屏息放射治疗；以及 MR-linac，允许“通过比较优雅的方式切除正常组织，” Chino 博士说。她指出，尽管其中一些疗法对提供此类疗法的诊所而言可能具有较高的启动成本，但采用诸如 SBRT 之类的疗法，患者

实际上可能只需支付最低的自付费用，而且治疗时间最短。

货币成本并不是综合因素，因为成本较高的治疗方式可以减少可能导致病态和经济损失的后期事件，从而带来长期增益。例如，有项研究表明，接受质子束治疗而非 IMRT 的患者可能会因为辐射剂量较小，所以更能防止后期心脏损伤。

Chino 博士表示，要真正了解一种治疗方法的真正价值，仔细评估那些评价成本效益的研究结果至关重要。

她提到了两项针对 I 期 NSCLC 患者的研究，其中一项研究发现，对于可手术患者，SBRT 与肺叶切除术相比并不划算，而另一项研究则认为这样是划算的，这种差异来自于每项研究所使用的假设。在另一个例子中，虽然一项研究发现，胸腔放疗在 24 个月时对广泛期小细胞肺癌具有成本效益，但 Chino 博士指出，这一结果对那些活不到那么久的患者可能毫无意义。

“所有纳入成本效益分析的因素，就他们用于结果分析的研究和他们（考虑）的潜在并发症而言，确实可以改变分析结果，” 她说。

教育讨论结束后有现场问答环节。 ■



# 转换早期研究以针对实体瘤采用 CAR T 细胞疗法

主讲人：Leah Lawrence

尽管针对实体瘤过继性 T 细胞疗法的最初研究与肿瘤浸润淋巴细胞有关，但人们对使用过继性 T 细胞疗法来治疗这些疾病却越来越感兴趣。

作为“PL03：从科研到临床应用（免疫学）”（PL03: Bench to Bedside [Immunology]）的一部分，美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）胸外科主治医师兼副主任、医学博士、美国外科医师协会会员 Prasad S. Adusumilli 介绍了细胞疗法在实体瘤，特别是胸腺癌中的使用情况。

Adusumilli 博士同时也是 IASLC 间皮瘤委员会现任委员和 2008-2010 年 IASLC 研究员。据他介绍，目前越来越多的研究涉及到在血库中采集患者的外周血淋巴细胞，并用合成受体（嵌合抗原受体 [CAR] 或 T 细胞受体 [TCR]）对它们进行转导，在细胞制造设施扩大它们的规模，并在淋巴细胞清除后再重新注入患者体内。

目前大约有 84 项临床试验正在研究 TCR T 细胞疗法对实体瘤的疗效，其中大部分是针对黑色素瘤。同样，也有很多 CAR T 细胞试验正在转化为实体瘤 II 期试验。



Adusumilli 博士说，在他的实验室里，他的团队正集中精力研究 CAR T 细胞疗法对胸腺癌的疗效。

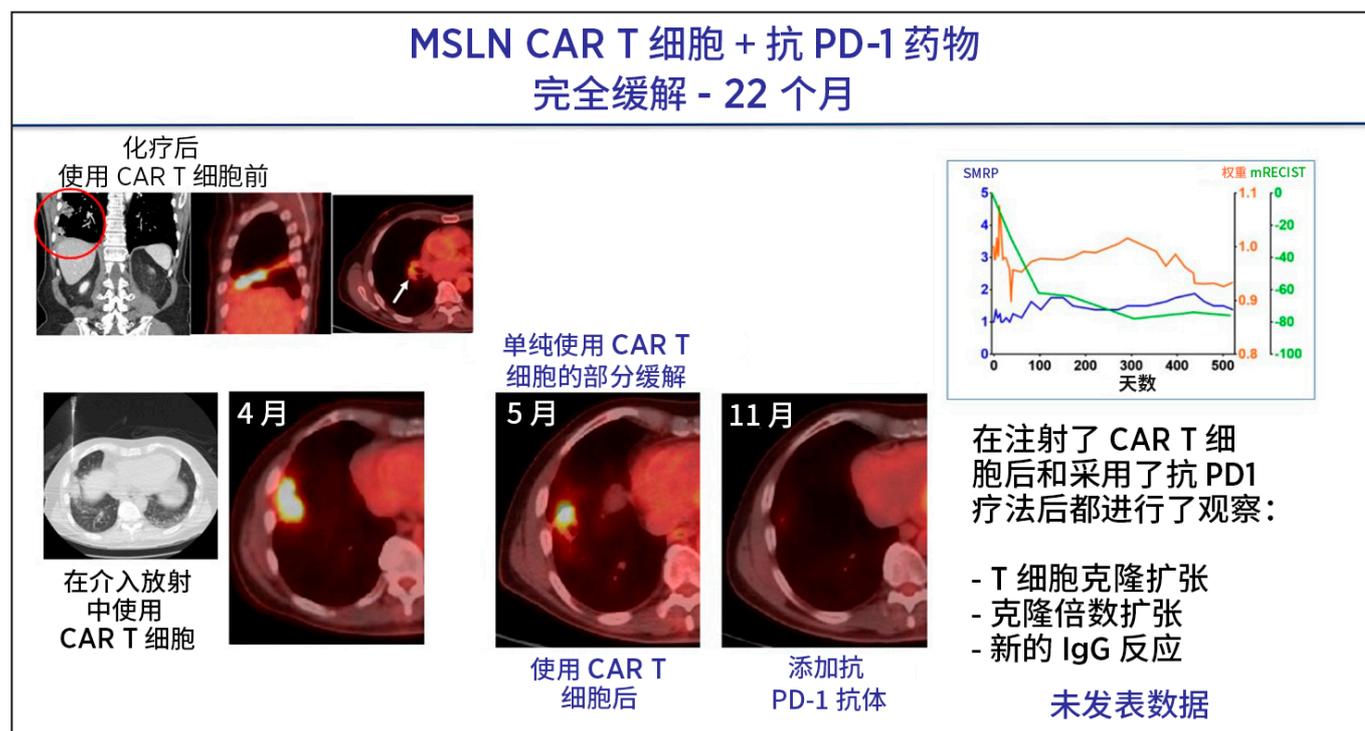
“我们都知道 CAR T 细胞在治疗血液恶性肿瘤方面取得了成功，”他说。“接下来的挑战是让它实体瘤中取得成功。”

在演讲中，Adusumilli 博士重点介绍了胸腺癌 CAR T 细胞疗法研究的几个方面。

他说，第一个必要步骤是选择靶抗原。

“这种抗原应该在肿瘤细胞中表达或过度表达，而在正常细胞中表达有限，” Adusumilli 博士说。

在他的实验室里，他和他的同事们



选择了靶向间皮素，一种与癌症相关的细胞表面抗原。间皮素的表达已被证明与癌症恶化有关。“如果癌症上的抗原表达与癌症恶化有关，那么癌细胞不太可能会脱落抗原并产生免疫逃逸，” Adusumilli 博士说。

接下来，他们设计了一个单链可变片段 (scFV)，成功识别了间皮瘤肿瘤细胞并与其结合。

“我们选择了一种 scFV，它以高表达间皮素癌细胞为目标，保留低表达间皮素组织，”他说。

## 应对现有挑战的新方法

在他们的研究中，Adusumilli 博士及其同事还关注了肿瘤免疫微环境。他们系统地研究了包括肺腺癌、间皮瘤和肺鳞状细胞癌在内的大量胸部肿瘤。在这项研究中，他们了解到效应物和调节性免疫反应之间平衡的影响。

“了解肿瘤微环境对转化过继性 T 细胞疗法极其重要，” Adusumilli 博士说。

他们研究的另一个重要方面重点关注的是局部递送方法的使用。胸膜间皮瘤包裹着肺部、心脏和心包。由于这种局部的侵袭性，Adusumilli 博士和他的同事们测试了单剂量间皮素靶向 CAR T 细胞对胸膜腔的作用情况，并与系统性方法进行了比较。他们发现这种局部方法可以根除肿瘤。如果

局部给药，CAR T 细胞立即被抗原激活，并且会增殖和扩增到更高的数量。相比之下，如果全身给药，CAR T 细胞则被隔绝在肺部，需要时间才能到达肿瘤，他说。在此期间，肿瘤可能会获得耐药性。

Adusumilli 博士的实验室还研究了克服 T 细胞衰竭的方法。为了研究在肿瘤负荷过重的情况下，转移的 CAR T 细胞是否会被耗尽，Adusumilli 博士及其同事使用了一个肿瘤负荷较大的小鼠模型，并施用了低剂量的 CAR T 细胞。

“最初肿瘤会消退，但随着 CAR T 细胞耗尽，肿瘤又复发了，” Adusumilli 博士说。“后来我们注射了抗 PD-1 抗体，拯救了功能衰竭的 CAR T 细胞。”

他指出，对于间皮瘤患者来说，检查点阻断抗体作为二线疗法已被纳入美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network) 的指南中。因此，参加间皮素靶向 CAR T 细胞临床试验的患者能够接受 PD-1 检查点阻断。

有一项间皮素靶向 CAR T 细胞治疗的临床试验纳入了大约 41 名接受过胸腔内给药的间皮瘤或转移性肺癌和乳腺癌患者。第二项试验纳入了 11 名接受过全身用药的三阴性乳腺癌患者。到目前为止，在这些试验中还没有出现细胞生产问

题，Adusumilli 博士指出。未发生 3 级或更高级别的不良事件，也未发生靶点毒性 (on-target or off-tumor toxicity)。

他讨论了一个例子：有个患者接受了单剂量 CAR T 细胞疗法。注射后约 1 个月，肿瘤负荷减轻了（部分缓解）。此后不久，在加入 anti-PD-1 抗体后，患者情况继续缓解，并能保持 22 个月以上的无疾病进展期（见图）。

最重要的是，基于在上述临床试验中获得的知识和正在进行的临床前研究，Adusumilli 博士及其同事开发了试验性新药并获得了美国食品药品监督管理局的批准。他们还启动了新一代间皮素靶向 CAR 的新型临床试验，该 CAR 经过基因工程改造，可编码 T 细胞固有的检查点阻断策略。与之前的试验类似，在这项正在进行的试验中，他们会在胸膜腔内局部施用 CAR T 细胞。■

# TKI 联合检查点抑制剂（不含化疗）有望成为晚期 NSCLC 的初始选择

主讲人：Beth Fand Incollongo

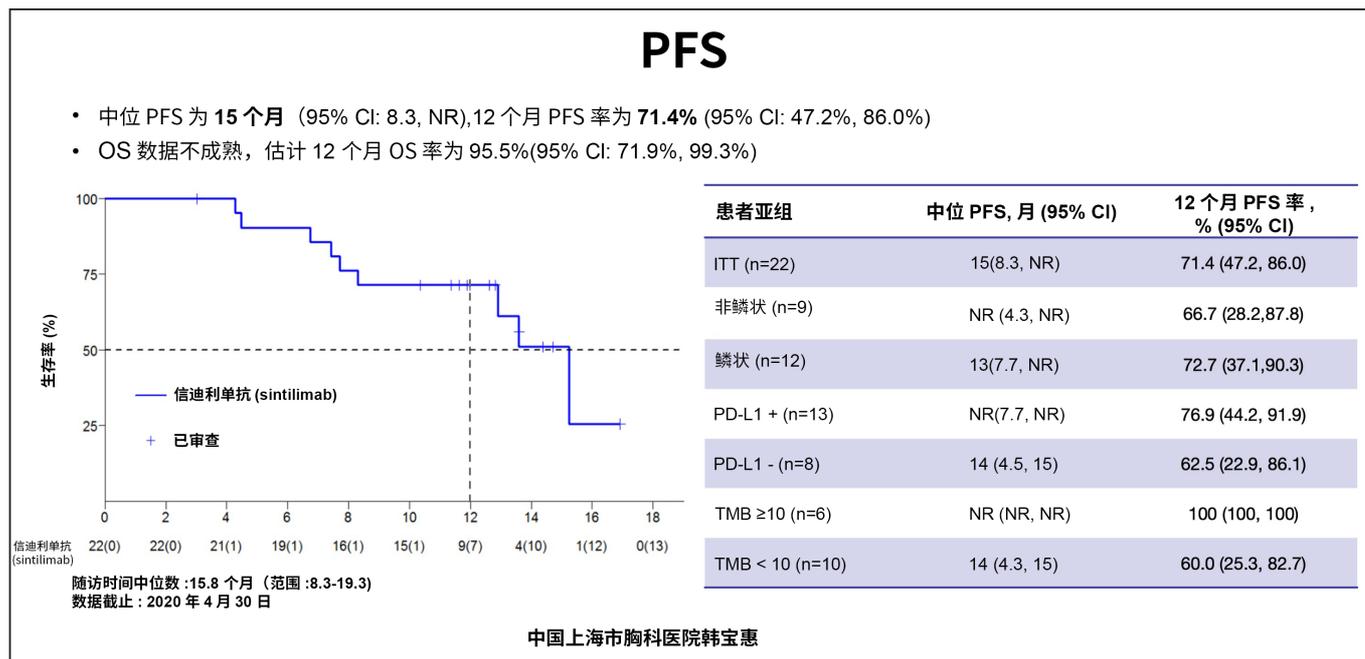
无论 PD-L1 表达水平如何，抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 联合抗 PD-1 免疫疗法被证明是很有希望的，可作为未携带已知驱动基因突变的晚期 NSCLC 初治患者的一线疗法。

在一项联合 TKI 安罗替尼 (anlotinib) 和免疫疗法信迪利单抗 (sintilimab) 的小型 I 期试验中，在 15.8 个月的中位随访时，总缓解率 (ORR) 接近 73%。中位 12 个月无进展生存期 (PFS) 为 71.4% (95% CI: 47.2%-86.0%)。虽然总生存期 (OS) 数据尚不成熟，但其比率估计为 95.5% (95% CI: 71.9%-99.3%)。数据是在“OA07: 免疫生物学和新型免疫疗法 (从科研到临床应用)” (OA07: Immuno-biology and Novel Immunotherapeutics from Bench to Bed) 期间给出的。

在 22 名参与研究的患者中，超过一半的患者出现了 3 级或更高级别的治疗相关不良事件。

第一作者，即上海市胸科医院临床型和科研型医学博士韩宝惠博士表示，该组合表现出“持久的疗效和良好的耐受性”。

“有数项研究证明了免疫疗法和抗血管生成 TKI 的协同疗效；然而，对于 NSCLC 初治 [患者]，支持这种不含化疗的药物组合的证据还不足，”韩博士表示。“据我们所知，我们的研究是第一个评估 PD-1 抑制剂加抗血管生成 TKI 在晚期 NSCLC 一



线治疗中的作用的研究。”

## 研究详情

他的演讲更新了 2019 年世界肺癌大会上报告的试验中期分析的疗效和安全性结果。<sup>1</sup> 最终分析的结果包括对更多患者亚组的评估。

若干个试验组中包括接受了信迪利单抗 (sintilimab) 和安罗替尼 (anlotinib) (靶向 VEGFR、FGFR、PDGFR 和 c-kit 的) 的群体。该研究纳入了 22 名 IIIB 或 IV 期 NSCLC 初治患者，他们没有携带 *EGFR*、*ALK* 或 *ROS1* 基因突变。患者从 2018 年 9 月至 2019 年 2 月入组并接受治疗。每隔 3 周，体力状态在基线时为 ECOG 1 或 2 的患者，在第 1 天静脉注射 200mg 的信迪利单抗 (sintilimab)，在第 1-14 天口服 12mg 的安罗替尼 (anlotinib)，一直持续到疾病进展或出现不可接受的毒性。

主要终点是 ORR 和安全性，次要终点包括疾病控制率 (DCR)、PFS 和 OS。

截至 2020 年 4 月 30 日，中位随访时间为 15.8 个月 (范围: 8.3-19.3)，中位治疗时间为 14.6 个月 (范围: 3.7-19.3)。

其中 16 名患者确认出现了部分缓解，相当于 ORR 为 72.7% (49.8%-89.3%)。6 名患者 (27.3%) 病情稳定，DCR 为 100% (84.6%-100%)。中位缓解时间为 1.6 个月 (95% CI: 1.4-

2.9)，中位缓解持续时间未达到 (95% CI: 3.2 个月 -NC)。中位 PFS 为 15 个月 (95% CI: 8.3 个月 -NR)，12 个月的 PFS 率为 71.4% (95% CI: 47.2%-86.0%；见图)。

在考虑患者亚组时，研究人员观察到，9 名腺癌患者的缓解率高于 12 名患有鳞状细胞疾病的患者 (88.9% 对比 58.3%)，但两组的 12 个月 PFS 率比较相似 (66.7% 对比 72.7%)。

他们还根据 PD-1 状态对结果进行了解析，发现 8 名 PD-1 阴性癌症患者的中位 PFS (95% CI) 为 14 个月 (4.5-15)，而 13 名 PD-1 阳性患者的中位 PFS 率尚未达到 (7.7-未达到)。

他们还根据 PD-1 状态对结果进行了解析，发现 8 名 PD-1 阴性癌症患者的中位 PFS (95% CI) 为 14 个月 (4.5-15)，而 13 名 PD-1 阳性患者的中位 PFS 率尚未达到 (7.7-未达到)。

10 名肿瘤突变负荷 (TMB) 低于 10 的患者的中位 PFS (95% CI) 为 14 个月 (4.3-15)，而 6 名 TMB 超过 10 的患者 (NR-NR) 的 PFS 率尚未达到；这两组的 12 个月 PFS 率 (95% CI) 分别为 60% (25.3%-82.7%) 和 100% (100%-100%)。

韩博士表示，参与试验的所有患者都发生了治疗相关不良事件 (TRAE)。12 名患者 (54.4%) 发生了 3 级或更高级别的 TRAE，1 名患者

(4.5%) 发生了 3 级或更高级别的免疫相关不良事件。在发生的所有 TRAE (无论何种级别) 中，最常见的是甲状腺功能减退 (50%)；尿酸增高 (40.9%)；手足皮肤反应 (36.4%)；低蛋白血症 (36.4%)；高血压、ALT 增高和直接胆红素增高 (各 31.8%)。

5 名患者需要减少安罗替尼 (anlotinib) 的剂量，1 名患者因毒性而中断治疗。

“这种新型组合对更广泛的 [NSCLC 患者] 具有潜在的疗效，无论其组织亚型或 PD-L1 状态如何，”韩博士总结道。

他指出，II 期随机试验 (NCT04124731) 正在对该组合进行研究。

参与讨论的巴塞罗那医院诊所 (Hospital Clinic of Barcelona) 临床型和科研型医学博士 Laura Mezquita 对研究团队采用无化疗策略表示赞扬，但警告说，关于总生存期的发现尚不成熟。她补充说，该试验中的患者样本量很小，建议未来的研究要纳入更广泛的群体，以评估安全性以及疗效与 PD-L1 状态之间的关系。■

## 参考文献：

1. Han B, Chu T, Zhong R, 等人 .Efficacy and safety of sintilimab with anlotinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (信迪利单抗联合安罗替尼作为晚期非小细胞肺癌一线治疗的疗效和安全性) .IASLC 2019 年西班牙世界肺癌大会；2019 年 9 月 7-10 日；Abstract JCSE01.11.

观看 IASLC 专家讨论...

Brendon Stiles 博士关于通过循环 DNA 识别早期肺癌的报告

# DNA 损伤反应通路的共突变或可预测检查点抑制剂对于 NSCLC 的有效性

主讲人：Beth Fand Incollingo

**携**带一个以上的 DNA 损伤反应 (DDR) 基因改变的 NSCLC 比携带一个或未携带此类突变的疾病更有可能对免疫治疗产生反应。

得出此结论的研究人员分析了接受 PD-L1 抑制剂阿特珠单抗 (atezolizumab) 或多西他赛 (docetaxel) 化疗来治疗晚期 NSCLC 患者的循环肿瘤 DNA 的下一代测序 (NGS)。

有报告称，DDR 通路共突变或可预测检查点抑制剂反应。对此，上海市胸科医院临床型和科研型医学博士 Wei Nie (聂伟，音译) 和他的同事们进行了探索性分析，希望证实这一可能性。数据是在“OA07：免疫生物学和新型免疫疗法（从科研到临床应用）” (OA07: Immuno-biology and Novel Immunotherapeutics from Bench to Bed) 环节给出的。

尽管这些药物可以提高晚期非小细胞肺癌患者的长期总生存率，但它们在人群中的缓解率约为 20% 至 30%。“因此，确定哪些患者可以从临床获益是一个尚未得到满足的关键需求，”聂博士说。



## 研究详情

该团队试图明确 DDR 共突变的功能，并确定它们是否使来自 POPLAR 和 OAK 临床试验的患者更容易对阿特珠单抗 (atezolizumab) 产生反应。研究人员从试验群体中选择了 853 名 NSCLC 患者和可评估的 NGS 结果，两者都测试了阿特珠单抗 (atezolizumab) 和多西他赛

(docetaxel) 对之前接受过治疗的晚期 NSCLC 患者的疗效。

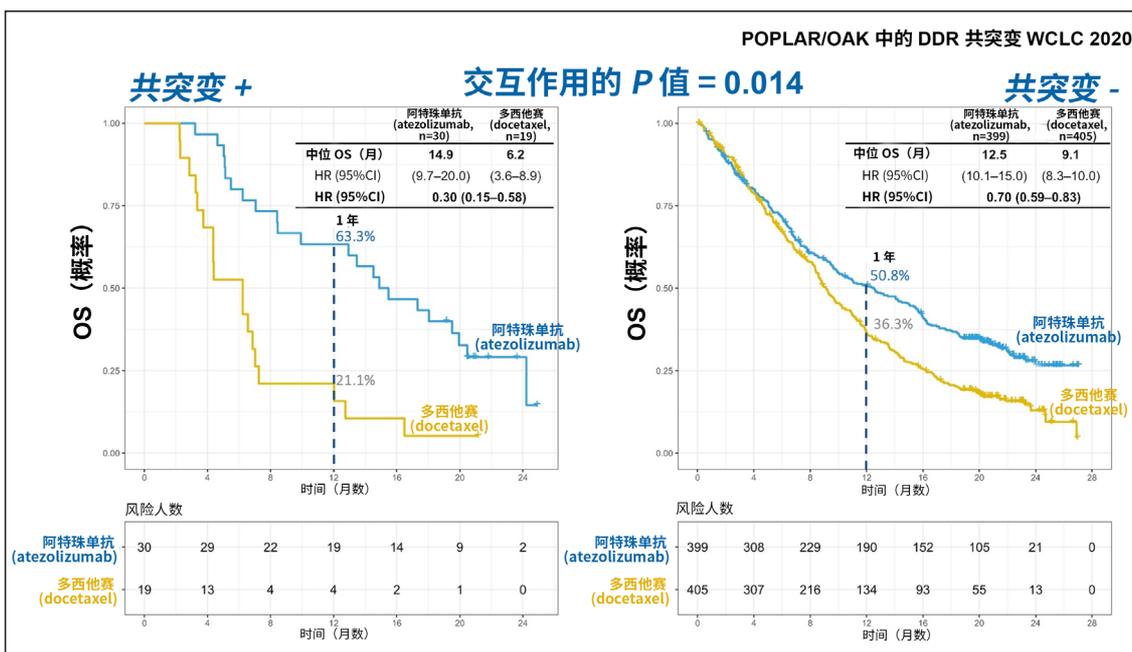
在入选的患者中，429 人接受过阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗，424 人接受过多西他赛 (docetaxel) 治疗；49 例肿瘤携带 DDR 共突变，804 例呈共突变阴性。在年龄、种族、性别、组

织学、吸烟状态、治疗方式、ECOG 体力状态 and PD-L1 表达方面，共突变患者和无共突变的患者相类似。

研究人员利用基于血液的 FoundationOne NGS 检测结果来确定患者的基因改变和血液肿瘤突变负荷 (bTMB)。他们认为 DDR 基因的无义突变和剪接位点的改变以及一些错义突变是有害的。研究人员将共突变定义为：在其他通路中存在意义不明的错义突变的情况下，在 2 条或更多 DDR 通路或 1 条此类通路中出现的有害改变。他们考虑了 7 条 DDR 通路内 29 个 DDR 基因中的任何一个基因。

他们的分析比较了接受阿特珠单抗 (atezolizumab) 或多西他赛 (docetaxel) 治疗的、有或没有共突变的患者的客观缓解率 (ORR)、总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS)。

研究人员注意到，与没有共突变的患者相比，有共突变的患者的肿瘤直径总和明显更长 (92 [57-144] 对比 72 [45-105],  $p = 0.006$ )，bTMB 的中位数也更高 (20 [13.5-29.5] 对比 7



[3-15] 突变 /Mb,  $p < 0.001$ )。有共突变的患者，其转移位点的比例也明显较高 (3 [2.5-4] 对比 3 [2-4],  $p = 0.026$ )，聂博士表示。

在接受过阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗的患者中，研究人员观察到，与共突变阴性患者相比，共突变患者的 ORR 明显更高 (26.7% [n=30] 对比 14.8% [n=365])。同样，在接受过阿特珠单抗 (atezolizumab)

**“我们的研究表明，DDR 通路中的共突变状态对阿特珠单抗 (atezolizumab) 患者的疗效具有预测性。”**

- 聂伟博士

治疗的患者，共突变阳性患者的持久临床获益 (定义为 PFS 持续 6 个月以上) 要高于没有共突变的患者 (56.7% [n=30] 对比 30.6% [n=399])，聂博士报告说。

接受过阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗的共突变阳性患者与接受过多西他赛 (docetaxel) 治疗的患者相比，免疫疗法显著改善了中位 OS (14.9 个月 对比 6.2 个月；危害比 [HR]：0.30；95% CI：0.15-0.58) 和中位 PFS (6.9 个月 对比 3.3 个月；HR：0.40；95% CI：0.21-0.75)，聂博士报告说。(见图) 在相同群体中，接受阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗的中位 12 个月 OS 为 63.3%，而接受多西他赛 (docetaxel) 治疗的患者为 21.1%，这两组患者的中位 12 个月 PFS 分别为 28.9% 和 5.3%。

最后，聂博士表示，共突变阳性与治疗之间的交互作用对 OS (交互作用  $p = 0.014$ ) 和 PFS (交互作用  $p = 0.010$ ) 有显著意义。

“我们的研究表明，DDR 通路中的共突变状态对使用阿特珠单抗 (atezolizumab) 患者的疗效具有预测性，”他总结道。

## 尚待解决的问题

他提醒说，这项研究有局限性：它是探索性的，只有 5.7% 的人是共突变阳性，这意味着需要进行前瞻性的研究来证实其结论。

参与讨论的首尔三星医疗院 (Samsung Medical Center) 医学博士 Myung-Ju Ahn 赞扬了这项研究的大量样本以及对前瞻性临床试验期间收集的血液样本的依赖，认为它提供了证据，“证明了 DDR 通路中的共突变作为与阿特珠单抗 (atezolizumab) 单药治疗相关的预测生物标志物的作用”。

她关注的问题包括：该研究只是探索性研究，以及 DDR 通路中共突变的定义尚未得到充分验证。Ahn 博士建议，这一群体的基于血液的 NGS 研究结果应通过组织检测加以证实。她说，未来的研究应该考虑共突变是否能预测相互联合的免疫疗法或免疫疗法联合化疗的反应，还应该分析共突变与 PD-L1 表达和 bTMB 结合的预测价值。■

表 .DNA 损伤反应 (DDR) 通路及其相应基因

DDR 通路	DDR 基因
NER	CUL3
NHEJ	MRE11A, PRKDC
HRR	BRCA1, RAD50, RAD51
BER	POLE, POLD1, MUTYH
CPF	ATM, ATR, CHEK1, CHEK2
MMR	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
FA	BRIPI, FANCA, FANCL, FANCD2, FANCE, FANCG, FANCC, FANCF, BARD1, BRCA2, PALB2, BLM

# 使用预测性生物标志物，结合化疗 — 使用免疫疗法治疗晚期 NSCLC 的最佳做法是什么？

## 免疫疗法 (II/III 期试验)

主讲人：Kara Nyberg 博士

前，肿瘤医生在治疗缺乏可靶向突变的晚期 NSCLC 患者时，主要有三种治疗策略可以选择：单纯的免疫治疗、免疫治疗联合化疗或免疫治疗联合化疗。那么如何在它们之间进行选择呢？我们是否应该选择患者进行治疗呢？

这些问题在一场名为“支持与反对：我们是否需要生物标志物来指导我们选择免疫疗法？”(Pro-Con: Do We Need Biomarkers to Guide the Choice of Immunotherapy Treatment?) 的教育会议上得到了解答。会议前半部分主要讨论了肿瘤医生是否应该依靠生物标志物来为患者选择基于免疫治疗的疗法，后半部分则主要讨论了是单纯使用免疫疗法还是免疫治疗加化疗，以及生物标志物如何影响医生的抉择。

## 是否应该用 PD-L1、TMB 和其他生物标志物来指导免疫治疗组合方案的类型？

“可预测对免疫治疗的反应的生物标志物是关键，”威斯康星大学卡本癌症中心 (University of Wisconsin Carbone Cancer Center) 的医学博士 Ticiana A. Leal 说道，他支持使用生物标志物来指导治疗选择。

Leal 博士重点介绍了 PD-L1 和肿瘤突变负荷 (TMB)，这两种生物标志物在临床试验中经过了最严格的评估。

PD-L1 是最古老的用于非小细胞肺癌的预测性生物标志物，用于指导免疫治疗的决策。“PD-L1 尽管并不完美，但它确实是存在的，可以帮助我们做出关于选择患者进行治疗的临床决定，” Leal 博士表示。

虽然有许多免疫组化 (IHC) 检测方法可用于测量 PD-L1，但 Blueprint PD-L1 IHC 检测比较项目显示，Dako22C3、Dako 28-8 和 Ventana SP263 检测方法在测量 PD-L1 肿瘤细胞表达方面具有非常高的一致性，而 Ventana SP142 检测方法，染色的肿瘤细胞整体较少。<sup>1</sup> 所有检测方法都会使免疫细胞染色，但它们之间的差异性较大。

“这个项目确实向我们表明，在这些不同的检测方法中，有时会出现对 PD-L1 的误解，” Leal 博士说。

尽管存在这些差异，但 Leal 博士仍然展示了几项大型 III 期临床试验的数据，支持将 PD-L1 肿瘤表达作为生物标志物，从而根据更高的治疗获益可能性来选择患者进行免疫治疗的价值。来自 KEYNOTE-024、

KEYNOTE-042、CheckMate 227 和 IMpower110 的数据共同说明，与单纯的化疗相比，PD-L1 高表达预示着经过了抗 PD-1/PD-L1 单药治疗或联合治疗后会有更高的客观缓解率 (ORR)、更长的无进展生存期 (PFS) 和更好的总体生存期 (OS) 结果。<sup>2-6</sup> 此外，IMpower110 的结果表明，无论使用 SP142、22C3 还是 SP263 检测方法选择肿瘤 PD-L1 高表达患者，使用单药免疫治疗与化疗对 OS 的改善情况是类似的。<sup>7</sup>

TMB 可以间接评估肿瘤新抗原负荷，当在肿瘤组织中测量时也显示出良好的预测价值。CheckMate 026、CheckMate 227 和 KEYNOTE-042 的试验结果表明，高 TMB 与更高的 ORR 和更长的 PFS 相关；暂未发现其与 OS 的改善有所关联。<sup>8-10</sup> 但是，不能将 TMB 选择应用于所有方案。新兴数据表明，在采用免疫治疗联合化疗而非单药或双药免疫治疗对选择的患者进行治疗时，基于组织的 TMB 没有预测价值。<sup>11</sup>

与基于组织的 TMB 检测一样，基于血液的 TMB 评估也很有希望，但这种方法需要进行更多的研究。<sup>7,12,13</sup>

Leal 博士承认，PD-L1 和 TMB 作为生物标志物都有改进的空间。为此，Leal 博士提出，“我认为我们真正需要的是结合多种生物标志物”，而不是仅仅依靠单一生物标志物来选择免疫疗法的患者。

接下来，哥伦比亚大学医学中心的医学博士 Naiyer A. Rizvi 提出了“反”方观点。“我提出的论点是，无论 PD-L1、TMB 或其他生物标志物如何，免疫检查点阻断对所有肺癌患者都有益，”他表示。

Rizvi 博士之所以持这种观点，部分原因是，用于选择患者进行治疗的切点没有明确定义。例如，在 CheckMate 227 中，PD-L1 表达 > 1% 的患者在接受了纳武单抗 (nivolumab) 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab) 治疗后，取得与 PD-L1 表达 < 1% 的患者几乎相同的治疗效果。<sup>7</sup> 在 KEYNOTE-024 中，选择 PD-L1 表达 ≥ 50% 的患者对预测长期生存率是有用的，<sup>3</sup> Rizvi 博士认为，它仍然是一个次优的生物标志物。

“即使通过这种患者选择，还是有 22% 的患者出现了疾病进展，这是他们的最佳反应。12 个月的无进展生存期只有 50%。虽然 PD-L1 是一个有用的指标，但我不确定是否可以将其称为一个完全稳健的生物标志物，” Rizvi 博士解释说。

其他工作表明，在 PD-L1 肿瘤表达 ≥ 50% 的患者中，PD-L1 表达水平最高 (例如 ≥ 90%) 的患者从单药

治疗中获益很大。<sup>14,15</sup>

使用 PD-L1 作为生物标志物的其他限制来自于如何测量这种标志物带来的挑战。结果可能会因肿瘤异质性、活检和治疗的时间间隔、原发病灶与转移病灶的分析，以及用于定义 PD-L1 阳性的标准而有所不同。<sup>16</sup>

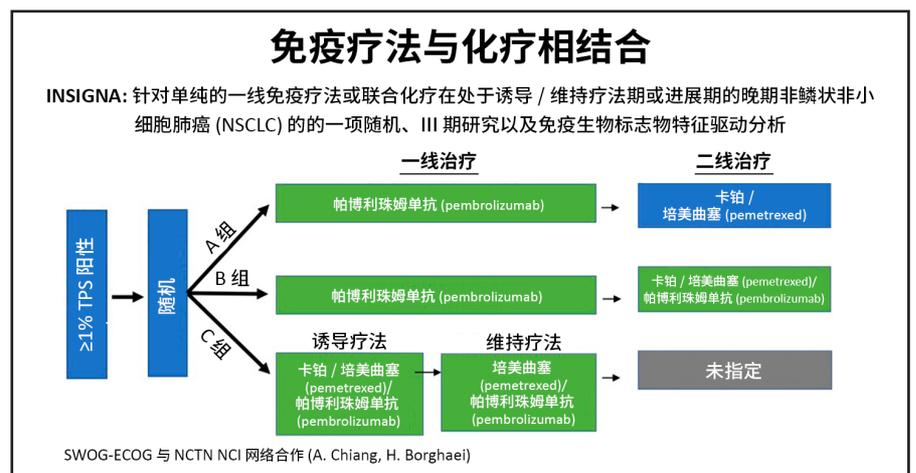
像 PD-L1 一样，TMB 也有望成为一种生物标志物，但还远远不够理想。“要了解为什么 TMB 不是完美的生物标志物，我认为了解 TMB 代表什么很重要。TMB 确实是新抗原的替代品…。挑战在于我们预测这些新抗原的能力非常差，” Rizvi 博士解释说。

即使使用预测算法，我们在该领域也缺乏获取全外显子组测序数据和准确确定产生的新抗原数量的技能。<sup>17</sup> 还存在其他复杂因素。“例如，亚克隆细胞群产生的过多新抗原异质性实

于 PD-L1 高表达的患者来说，单纯的免疫治疗应该是标准治疗。

“还记得在 2000 年，那时我们只有化疗，而且 1 年存活率不超过 33% 吗？我们需要进行范式转换。免疫疗法如风暴般席卷了我们，”他说道。

正如在 PD-L1 肿瘤比例评分 ≥ 50% 的患者中进行的 KEYNOTE-024 试验所表明的那样，对于合适的群体，单纯的免疫疗法是合适的。尽管在该研究中患者交叉现象严重，但最新数据显示，接受帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗的患者 5 年 OS 率为 31.9%，而接受化疗的患者 5 年 OS 率为 16.3%。<sup>3</sup> 值得注意的是，尽管 66% 接受化疗的患者转而接受帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗或其他免疫疗法，但两组之间的差异仍然存在。



实际上可能是一件坏事，因为这会削弱对免疫治疗的反应。<sup>18</sup> 此外，人类白细胞抗原 (HLA) I 类可能出现杂合性缺失，从而导致新抗原的呈递减少，免疫逃逸增强，<sup>19</sup> Rizvi 博士指出。他认为有必要更好地了解这些不同因素，这样才能改进 TMB，使其成为一个更强的生物标志物。

对于使用免疫疗法而不考虑生物标志物，Rizvi 博士讲到的最后一点是，“TMB 和 PD-L1 其实只是复杂的肿瘤遗传和免疫微环境的两个组成部分”。为此，Rizvi 博士同意 Leal 博士的观点，即需要更多的生物标志物来更好地指导免疫治疗决策。

“我认为，使用生物标志物治疗肺癌是有希望的，”他说。不过，他提醒说，“若要使生物标志物在未来发挥作用，我们需要加深对遗传和免疫微环境相互作用的理解。”

## 单纯的免疫治疗还是免疫治疗加化疗作为维持疗法？

当谈到晚期 NSCLC 的长期治疗时，康涅狄格州纽黑文市耶鲁癌症中心 (Yale Cancer Center) 的临床型和科研型医学博士 Roy Herbst 断言，对

其他试验 (例如 IMpower110、CheckMate 227 和 EMPOWER-Lung 1) 的 OS 结果也支持了 KEYNOTE-024 的结果，表明在 PD-L1 表达水平较高的患者中，单药或双药免疫治疗可以获得比化疗更持久的 OS 获益。<sup>6,9</sup>

“关键在于这些曲线的尾部，” Herbst 博士强调道，曲线平滑表示持续缓解，或许暗示着可能治愈。

“我们能用免疫疗法治愈转移性 NSCLC 吗？我认为答案是肯定的。KEYNOTE-24 的数据具有历史意义，” Herbst 博士断言。“我们需要个性化免疫治疗吗？当然。我们花了 20 年时间进行个性化的靶向治疗。现在是时候进行个性化免疫疗法了。”

Herbst 博士认为，未来，晚期 NSCLC 治疗的核心在于靶向免疫治疗。“这需要生物标志物和更好的联合疗法。我们需要进行更多的先驱研究、有关生物标志物的研究、创新的试验设计、协作以及公私合作。”例如，我们要进行更多的试验，例如 INSIGNA (NCT03793179)、国家肺癌矩阵试验 (National Lung Matrix Trial)<sup>20</sup>、BATTLE 试验<sup>21</sup> 和 LUNG-

MAP 试验<sup>22</sup>，这些试验应用了免疫生物标志物驱动的决策、新的适应性设计和“母方案 (master protocols)”。

意大利米兰 IRCCS 基金会国家肿瘤研究所 (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori) 的医学博士 Marina Chiara Garassino 则持相反的观点。她提供了大量的数据来支持她的观点，即对于大多数晚期 NSCLC 患者而言，免疫疗法和化疗的联合治疗是最佳选择。

“很遗憾，我认为我们需要化疗，” Garassino 博士说。

尽管 Garassino 博士同意 KEYNOTE-024 针对帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 单药治疗的研究结果，尤其是更新的 5 年 OS 数据“显然很不错”，“但我们必须记住，并非所有 PD-L1 ≥ 50% 的患者都对单药治疗有反应。只有大约 45% 的患者在经过单药治疗后肿瘤缩小了。”<sup>2,3</sup>

当更仔细地研究数据时，亚组分析显示，女性和从不吸烟者对帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 单药治疗的反应并不好。<sup>3</sup> 此外，几项将免疫治疗——无论是单药还是双药免疫治疗——与化疗进行比较的临床试验显示，在前 30% 的患者中，PFS 和 OS 曲线出现交叉，化疗最初击败了免疫治疗。<sup>4,5,8,23</sup>

Garassino 博士认为，这些数据表明，并非所有患者都能从单药免疫治疗中获益，这也是为什么免疫治疗联合化疗仍然很必要。

考虑到复杂的肿瘤微环境会影响对免疫检查点抑制剂治疗的反应，因此化疗非常重要。“化疗能够诱导免疫原性细胞死亡，因此能够增强 T 细胞的活性，” Garassino 博士说。此外，化疗“能够消除免疫抑制成分，如调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞和 M2 型巨噬细胞”。

KEYNOTE-189 试验比较了 PD-L1 未经选择的患者中，帕博利珠单抗 (pembrolizumab) + 培美曲塞 (pemetrexed)/ 铂疗法 (外加帕博利珠单抗 [pembrolizumab]- 培美曲塞 [pemetrexed] 作为维持疗法) 与安慰剂 + 培美曲塞 (pemetrexed)/ 铂疗法 (外加培美曲塞 [pemetrexed] 作为维持疗法) 的疗效，该试验清楚地证明了免疫治疗联合化疗的益处。在化疗中加入帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 后，中位 OS 有了明显的改善 (22.0 对比 10.7 个月；HR: 0.56；95% CI: 0.45-0.70)，并且曲线没有过早交叉，免疫疗法联合化疗始终保持在最高位。<sup>24</sup>

“如果您问自己，是不是先进行化疗，然后在第二个疗程中使用免疫疗法更好，答案是否定的。” Garassino 博士表示。KEYNOTE-189 PFS2 中来自在一线治疗中经历了疾病进展的患者的数据对此进行了说明，这些数据记录了帕博利珠单抗 (pembrolizumab)- 化疗组第二疗程或化疗组中帕博利珠单抗

(pembrolizumab) 第一疗程的结果。研究结果仍然倾向于在前期使用免疫治疗联合化疗，然后再进行免疫治疗，而不是化疗后再进行免疫治疗 (中位 PFS2: 17.0 对比 9.0 个月；HR: 0.49；95% CI: 0.40-0.59)。<sup>24</sup>

在决定哪些患者应该接受化疗时，Garassino 博士认为，这一决定应该基于临床特征——如肿瘤的侵袭性和患者是否从不吸烟等因素——而不是疾病组织学或 PD-L1 表达或 TMB 等生物标志物。为了支持这种方法，KEYNOTE-407 (KEYNOTE-189 的对比试验) 的数据证实，对于鳞状组织学患者，帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 联合卡铂 / 紫杉醇疗法与单纯的卡铂 / 紫杉醇疗法相比，前者带来了明显的 OS 获益。<sup>25</sup> 此外，KEYNOTE-189、KN407、

CheckMate 9LA 的亚组数据表明，免疫化疗带来了明显的 OS 获益，无论 PD-L1 的表达水平如何。<sup>24,26</sup>

尽管有大量数据支持将化疗与免疫疗法相结合，但是关于这种治疗方法仍存在一些未解决的问题。“我们不知道要化疗多长时间。我们不知道是否还有最好的化疗方案可以加入，” Garassino 博士说。

Garassino 博士认为，在 CheckMate 9LA 等试验能提供更多成熟的数据来回答其中一些问题之前，尤其是有关化疗的持续时间之前，治疗决策需要与晚期 NSCLC 患者进行深入讨论，以达成关于一线治疗和维持治疗的共同决定。■

#### 参考文献

- Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, 等人 .PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project (肺癌的 PD-L1 免疫组化检测: Blueprint PD-L1 IHC 检测比较项目第一阶段的结果) .*J Thorac Oncol* (《胸部肿瘤学杂志》) .2017;12(2):208-222.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, 等人 .Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer (帕博利珠单抗与化疗对于 PD-L1- 阳性非小细胞肺癌的疗效对比) .*N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》) .2016;375(19):1823-1833.
- Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, 等人 .KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) ≥ 50% (KEYNOTE-024 5 年 OS 更新: 一线 (1L) 帕博利珠单抗 [pembro] 与铂化疗 [chemo] 对于 PD-L1 肿瘤比例评分 [TPS] ≥ 50% 的转移性 NSCLC 患者 [pts] 的疗效对比) .*Ann Oncol* (《肿瘤学年鉴》) .2020;31(suppl 4):S1142-S1215.
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, 等人 ; KEYNOTE-042 研究人员 .Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial (帕博利珠单抗与化疗对于以前未经治疗的、PD-L1 表达的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的疗效对比 [KEYNOTE-042]: 一项随机、非盲、对照的 3 期试验) .*Lancet* (《柳叶刀》) .2019;393(10183):1819-1830.
- Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, 等人 .Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line

- treatment for advanced non-small cell lung cancer: three-year update from CheckMate 227 Part 1 (纳武单抗 + 伊匹单抗与含铂双药化疗作为晚期非小细胞肺癌一线治疗的疗效对比: CheckMate 227 第 1 部分的三年更新) .*J Clin Oncol* (《临床肿瘤学杂志》) .2020;38(suppl 15):9500.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, 等人 .Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC (阿特珠单抗用于 PD-L1 选择的 NSCLC 患者的一线治疗) .*N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》) .2020;383(14):1328-1339.
  - Herbst RS, de Marinis F, Giaccone G, 等人 .Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays and by blood tumour mutational burden (bTMB): Results from the IMpower110 study (通过 SP142、SP263 和 22C3 PD-L1 免疫组化 [IHC] 和血液肿瘤突变负荷 [bTMB] 检测阿特珠单抗 [atezo] 在生物标志物亚群中的临床疗效: IMpower110 研究结果) .2019 年 ESMO 免疫肿瘤学大会 .Abstract 325 (摘要 325) .
  - Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, 等人 .First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer (一线纳武单抗对于 IV 期或复发性非小细胞肺癌的疗效) .*N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》) .2017;376(25):2415-2426.
  - Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, 等人 .Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (纳武单抗联合伊匹单抗治疗晚期非小细胞肺癌) .*N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》) .2019;381(21):2020-2031.
  - Herbst RS, Lopes G, Kowalski DM, 等人 .Association between tissue TMB (tTMB) and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy (pembro) in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and -042 trials (在 KEYNOTE-010 和 -042 试验中，组织 TMB [tTMB] 与帕博利珠单抗单药治疗 [pembro] PD-L1 阳性晚期 NSCLC 临床结果之间的关联) .*Ann Oncol* (《肿瘤学年鉴》) .2019;30(suppl 5):v851-v934.
  - Paz-Ares L, Langer CJ, Novello S, 等人 .Pembrolizumab (pembro) plus platinum-based chemotherapy (chemo) for metastatic NSCLC: tissue TMB (tTMB) and outcomes in KEYNOTE-021, 189, and 407 (帕博利珠单抗 [pembro] 联合铂化疗 [chemo] 治疗转移性 NSCLC: 组织 TMB [tTMB] 和 KEYNOTE-021、189 和 407 的结果) .*Ann Oncol* (《肿瘤学年鉴》) .2019;30(suppl 5):v851-v934.
  - Chen YT, Seeruttun SR, Wu XY, Wang ZX. Maximum somatic allele frequency in combination with blood-based tumour mutational burden to predict the efficacy of atezolizumab in advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of the randomized POPLAR and OAK studies (最大体等位基因频率结合基于血液的肿瘤突变负荷来预测阿特珠单抗在晚期非小细胞肺癌中的疗效: 随机 POPLAR 和 OAK 研究的汇总分析) .*Front Oncol* (《肿瘤学前沿》) .2019;9:1432.
  - Socinski M, Velcheti V, Mekhail T, 等人 .Final efficacy results from B-F1RST, a prospective Phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC) (B-F1RST 的最终疗效结果——前瞻性 II 期试验，评估了基于血液的肿瘤突变负荷 [bTMB] 作为阿特珠单抗 [atezo] 在 1L 非小细胞肺癌 [NSCLC] 中的预测性生物标志物) .*Ann Oncol* (《肿瘤学年鉴》) .2019;30(suppl 5):v851-v934.
  - Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, 等人 .Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression (一线帕博利珠单抗对于非小细胞肺癌和 PD-L1 高表达患者的治疗结果) .*Ann Oncol* (《肿瘤学年鉴》) .2019;30(10):1653-1659.
  - Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, 等人 .EMPOWER-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) ≥ 50% (EMPOWER-Lung 1: 在程序性细胞死亡配体 1 [PD-L1] ≥ 50% 的晚期非小

细胞肺癌 [NSCLC] 的 III 期一线 [1L] 治疗中，西米普利单抗单药治疗与含铂双药化疗 [chemo] 的疗效对比) .*Ann Oncol* (《肿瘤学年鉴》) .2020;31(suppl 4):S1142-S1215.

- McLaughlin J, Han G, Schalper KA, 等人 .Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer (非小细胞肺癌中 PD-L1 表达异质性的定量评估) .*JAMA Oncol* (《美国医学杂志·肿瘤学》) .2016;2(1):46-54.
- Yadav M, Jhunjhunwala S, Phung QT, 等人 .Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing (结合质谱分析和外显子组测序来预测免疫原性肿瘤突变) .*Nature* (《自然》) .2014;515(7528):572-576.
- McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, 等人 .Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade (克隆新抗原可引起 T 细胞免疫活性和对免疫检查点阻断的敏感性) .*Science* (《科学》) .2016;351(6280):1463-1469.
- Montesion M, Murugesan K, Jin DX, 等人 .Somatic HLA class I loss is a widespread mechanism of immune evasion which refines the use of tumor mutational burden as a biomarker of checkpoint inhibitor response (体细胞 HLA I 类丢失是一种广泛的免疫逃逸机制，它完善了将肿瘤突变负荷作为免疫检查点抑制剂反应的生物标志物) .*Cancer Discov* (《癌症发现》) .2020. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0672.
- Middleton G, Fletcher P, Popat S, 等人 .The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer (肺癌个性化治疗的国家肺癌矩阵试验) .*Nature* (《自然》) .2020;583(7818):807-812.
- Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, 等人 .The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer (BATTLE 试验: 肺癌的个性化治疗) .*Cancer Discov* (《癌症发现》) .2011;1(1):44-53.
- Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR, 等人 .Lung Master Protocol (Lung-MAP)-A Biomarker-Driven Protocol for Accelerating Development of Therapies for Squamous Cell Lung Cancer: SWOG S1400 (肺癌母方案 [Lung-MAP]——生物标志物驱动的方案，旨在促进鳞状细胞肺癌的治疗开发: SWOG S1400) .*Clin Cancer Res* (《临床癌症研究》) .2015;21(7):1514-1524.
- Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, 等人 ; MYSTIC 研究人员 .Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial (在转移性非小细胞肺癌的一线治疗中，得瓦鲁单抗联合或不联合替西木单抗与标准化疗的疗效对比: MYSTIC 3 期随机临床试验) .*JAMA Oncol* (《美国医学杂志·肿瘤学》) .2020;6(5):661-674.
- Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, 等人 .Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189 的最新分析: 帕博利珠单抗或安慰剂联合培美曲塞和铂治疗以前未经治疗的转移性非鳞状非小细胞肺癌) .*J Clin Oncol* (《临床肿瘤学杂志》) .2020;38(14):1505-1517.
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, 等人 .A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407 (帕博利珠单抗联合化疗治疗转移性鳞状 NSCLC 的随机、安慰剂对照试验: 方案指定的 KEYNOTE-407 最终分析) .*J Thorac Oncol* (《胸部肿瘤学杂志》) .2020;15(10):1657-1669.
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, 等人 .First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial (一线纳武单抗联合伊匹单抗外加两周期化疗来治疗非小细胞肺癌患者 [CheckMate 9LA]: 一项国际、随机、非盲 3 期临床试验) .*Lancet Oncol* (《柳叶刀·肿瘤学》) .2021:S1470-2045(20)30641-0.

## 晚期 NSCLC 能否通过适应性放疗获益还需更多数据

区域性和寡转移性疾病

“OA02: 局部晚期 NSCLC 的最新进展” (OA02: Updates in Locally Advanced NSCLC) 介绍了一项针对 PET/CT 指导的适应性放射治疗的 II 期研究结果和一项针对局部晚期 NSCLC 的 PET 增强试验的结果。

此前公布的 ROTG 0617 试验的长期跟踪结果显示, 与标准剂量 (60 Gy) 相比, 高剂量 (74 Gy, 每天 2 Gy, 延长总治疗时间) 放疗联合化疗对患者的安全性和有效性是有害的。<sup>1</sup> 这两项研究 (RTOG1106/ACRIN-6697 和 PET-Boost) 试图使用更具选择性的方法来在放疗前或治疗中期使用 FDG 高摄取的代谢活性肿瘤体积作为指导进行放疗, 以此来观察患者能否最终获益。

### RTOG1106

RTOG1106/ACRIN-6697 研究结果表明, 对于 III 期 NSCLC 患者, 在 multicenter 环境中进行生物适应性放疗升级是安全可行的, 香港大学深圳医院和玛丽医院以及凯斯西储大学教授、临床型和科研型医学博士孔凤鸣 (Feng-Ming Kong) 在陈述结果时表示。

据孔博士介绍, 传统的肺癌放疗一直是一种一刀切的方式, 但在放疗期间, 肿瘤、患者和风险器官每周都在发生变化。

在这一研究中, 孔博士及其同事测试了利用生物成像引导适应性放疗技术 (BigART) 并通过高剂量辐射能否改善那些同步接受化疗的 III 期 NSCLC 患者的局部区域肿瘤控制; 在 PET-CT 治疗中发现的耐药性恶性肿瘤会受到正常组织耐受性的限制。

该研究纳入了 138 例适合接受同步放化疗的 III 期患者。患者以 1:2 的比例被随机分配到 60 Gy 的标准组或适应组。适应组的放疗前计划靶区 (PTV) 降至 50 Gy, 放疗前临床靶区 (CTV)  $\geq 60$  Gy, 放疗期间 CT-PTV  $\geq 70$  Gy, 放疗期间 PET-PTV 高达 80 Gy。所有患者在治疗中期都进行了约 40 Gy 的 FDG-PET, 并在最后 9 次治疗期间递增了适应性放疗, 所有治疗均分 30 天进行。

主要终点为 2 年局部区域控制率。

与 60 Gy 标准组相比, 适应组的中位处方剂量为 71 Gy ( $p < 0.01$ )。适应组的中位平均照射肺部剂量为 17.9 Gy, 而方案计划为 20.0 Gy。

两组在肿瘤和风险器官变化方面无显著差异。两组在剂量体积分析的方案变化方面也无显著差异。尽管孔博士指出两组的方案依从率均较低。在总体剂量体积分析中, 标准治疗组中 50% 的患者和适应性治疗组中 32.4% 的患者按照方案接受治疗。

3 级或更严重的放疗相关肺毒性 (标准组 5.3% 对比适应组 6.9%)、食管炎 (7.9% 对比 3.8%) 和心脏毒性 (2.6% 对比 1.3%) 在两组间无显著性差异。但她表示, 适应组的 2 级食管炎发生率在数值上更高 (42.5% 对比 31.0%)。

在总体 2 年局部区域肿瘤无进展时间方面, 标准治疗组为 27.5 个月, 适应组为 28.4 个月。从现场报告的射野局部区域无进展率的数值来看, 适应组的数值更好, 2 年时的差异为 11%, 对应的中位肿瘤剂量差异为 11 Gy。2 年时原发肿瘤控制的差异为 17%, BigART 组的结果更好。总生存期如图 1 所示。

“未来, 我们相信根据 ASTRO 2020 上展示的 RTOG617 的基因组数据, 根据个体的放射敏感性优化辐射剂量可以改善总生存期,” 孔博士说。“利用 BigART 不仅可以对个体进行剂量优化, 还可以增加正常组织保留以改善总生存期。”

### PET-Boost

阿姆斯特丹荷兰癌症研究所 (The Netherlands Cancer Institute) 的 Saskia Cooke 介绍了 II 期随机 PET-

图 1

### 结果 -11: 总生存期

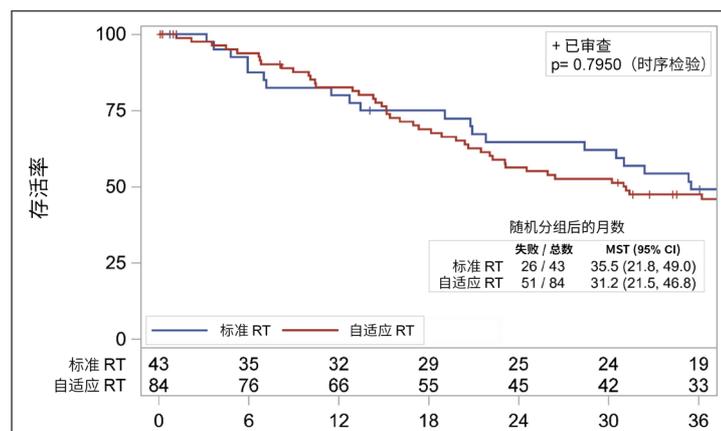
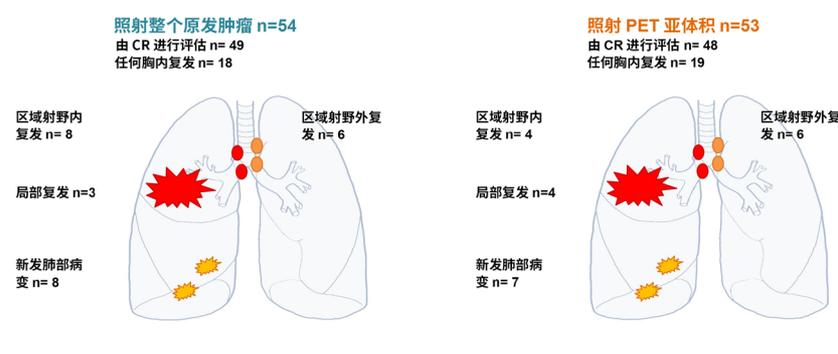


图 2

### 首次复发的胸内位置



Boost 试验 (NCT01024829) 的结果, 该试验显示出了对于局部晚期 NSCLC 患者的局部控制率极佳。

“从以前的研究中, 我们观察到高剂量的放疗可能会预防局部复发,” Cooke 说道。“然而, 目前尚不清楚是对原发肿瘤整体进行更高剂量的放射治疗更有效, 还是只照射小部分更有效。”

这一研究纳入了 107 例 II-III 期 NSCLC 患者, 然后随机分为两组, 一组为低分割剂量递增组, 并将原发肿瘤视作一个整体 (A 组), 另一组将原发肿瘤内部的高 FDG- 摄取区域 ( $>50\%$  SUV<sub>max</sub>; B 组) 作为整体。允许同步 / 序贯 / 不进行化疗。局部复发的定义为原发肿瘤生长  $\geq 20\%$ 。区域复发的定义为 CT 扫描的射野内或射野外淋巴结阳性。

ESTRO 2020 报告了 1 年时无局部复发和总生存期的结果。在中心 CT 审查中, A 组 1 年时无局部复发的比率为 97%, B 组为 91%。<sup>2</sup>

该试验的起止日期为 2010 年 4 月至 2017 年 9 月。由于入组缓慢, 研究在纳入 150 名患者后提前关闭; 107 名患者被随机分配。但 II 期研究

中未设计比较组, 因此未报告 p 值。

本次研究中的大多数患者为男性 (69%), 年龄接近 60 岁, 体力状态良好。大部分患者在确诊 III 期 NSCLC 时接受了铂同步化疗。

两组中原发肿瘤的大体肿瘤体积都比较大 (A 组为 100 cm<sup>3</sup>, B 组为 115 cm<sup>3</sup>)。A 组每次治疗的剂量为 3.3 Gy, B 组为 3.5 Gy。A 组的总物理剂量为 78 Gy, B 组为 84 Gy。

中位随访时间为 12.6 个月。在两个治疗组中, 1 年期的局部复发率都很低, 控制得很好, Cooke 博士表示。在 A 组中, 有 12 名患者在随访期间出现局部复发。2 年时, 11% 的患者出现局部复发, 28% 的患者出现区域复发。在 B 组中, 有 15 名患者出现局部区域复发。2 年时, 18% 的患者出现局部复发, 约 25% 的患者出现区域复发。

除此之外, 研究人员还观察到了首次复发的胸内位置 (图 2)。在 A 组中, 有 18 例胸内复发。3 名患者出现局部复发。有 8 例区域射野内复发, 6 例区域射野外复发和 8 例新发肺部病变。在 B 组中, 有 19 例胸内复发。有 4 例区域射野内复发, 6 例区域射

观看 IASLC 专家讨论...

Brendon Stiles 博士论述 NSCLC 术后放疗的心脏毒性

野外复发，4例局部复发和7例新发肺部病变。

Cooke 博士指出，研究结果的分析仍在进行中。还有一个关键信息，她表示，对于部分局部晚期 NSCLC 患者，针对原发肿瘤使用低分割剂量的放疗方案是未来研究的重要课题。

四川大学华西医院的医学博士卢铷讨论了这两篇关于 PET/CT 指导的升压放射治疗并将检测高 FDG- 摄取区域作为预测标志物的摘要。

“这两项研究的背景和假设相似，”卢博士说道。“[他们测试了]‘PET/CT 的放疗前和放疗后原发肿瘤的  $SUV_{max}$  都可以预测 NSCLC 患者放疗的结果’这一想法。”

在 RTOG 1106 中，与对照组相比，研究人员没有发现适应性放疗对局部区域控制有显著益处 ( $p=0.6585$ )，卢博士表示。此外，适应性放疗对无进展生存期和总生存期也无显著获益。尽管如此，他指出，适应性放疗组出现了可接受的不良事件。

对于 PET-Boost 研究，卢博士表示，因为没有报告  $p$  值，所以无法得出明确结论。此外，入组缓慢导致试验关闭，这也限制了研究的患者数量。

“增加射野内辐射剂量很重要，但却不是唯一的因素，”他说道。理论上，生物有效剂量越高的放疗可以带来更好的局部控制。但在临床实践中，由于风险正常器官的放射耐受性，局部晚期 NSCLC 患者仅通过增加剂量很难获得理想的肿瘤局部控制。

RTOG 0617 并未针对高 FDG 摄取区域，但该试验在检验较高的 74 Gy 剂量与标准 60 Gy 剂量时得出了否定结论。结果显示，对于局部晚期 NSCLC 患者，同步放化疗时采用较高的剂量是有害的。

当研究人员追求提高局部晚期疾病治愈率的目标时，他们应该考虑其他预测性生物标志物，如 PD-L1。在 PACIFIC 研究中，免疫检查点抑制剂巩固治疗改善了局部控制和总生存期。<sup>3,4</sup> 在 3 年生存期更新时，得瓦鲁单抗 (durvalumab) 与安慰剂相比的生存期差异在 1 年时为 8%，2 年时为 11%，3 年时为 13.5%，在 PD-L1 表达较高的患者中观察到更大的获益。

除了 PET 的高 FDG 摄取和 PD-L1 的表达外，循环肿瘤 DNA 动态也可



以预测局部晚期疾病巩固免疫治疗的益处，卢博士表示。■

参考文献：

1. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, 等人 .Long-term results of NRG Oncology RTOG 0617: standard-versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable

stage III non-small-cell lung cancer (NRG Oncology RTOG 0617 的长期跟踪结果：标准剂量与高剂量化疗 [使用或不使用西妥昔单抗] 对于治疗不可切除的 III 期非小细胞肺癌的疗效对比) .*J Clin Oncol* (《临床肿瘤学杂志》) .2020;38:706-714.

2. Lalezari F, Lambrecht M, Lewensohn R, 等人 .The PET-boos trial: isotoxic homogeneous or FDG-directed dose escalation in stage II-III NSCLC (PET-Boost 试验：II-III 期 NSCLC 的等毒性均质或 FDG 导向的剂量递增) .Abstract OC-0609 (摘要 OC-0609) .发表于 ESTRO ; 2020 年 11 月 30 日 .

3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, 等人 .Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer (放疗后使用得瓦鲁单抗治疗 III 期非小细胞肺癌) .*N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》) .2017;377:1919-1929.

4. Gray JE, Villegas A, Daniel D, 等人 .Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—update from PACIFIC (化疗后使用得瓦鲁单抗治疗 II I 期 NSCLC 的三年总生存期—根据 PACIFIC 的最新信息) .*Journal of Thoracic Oncology* (《胸部肿瘤学杂志》) .2019;doi:10.1016/j.jtho.2019.10.002.

# JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY (《胸部肿瘤学杂志》)

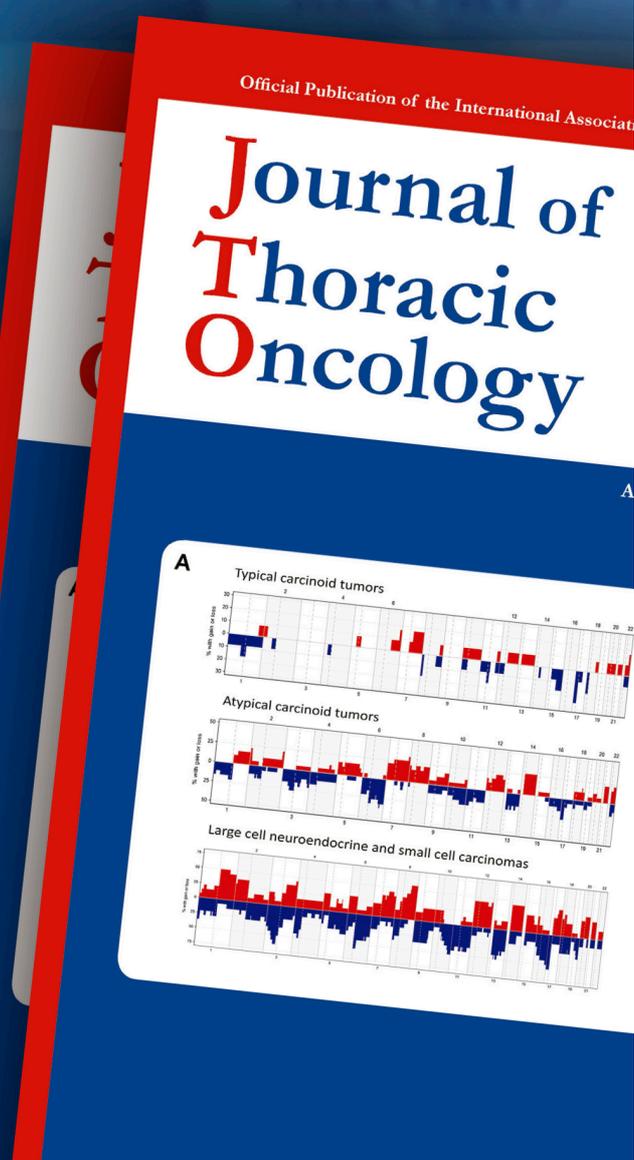
Journal of Thoracic Oncology (《胸部肿瘤学杂志》，JTO) 是 IASLC 的官方杂志，是该领域的权威刊物，提供与胸部恶性肿瘤各方面相关的知识和信息。JTO 涵盖了原创性的研究、评论和观点，并覆盖不同的受众。

JTO 对该领域的影响体现在其影响因子不断上升，近年来呈现出急剧攀升的态势。2016 年的影响因子为 6.595，2018 年上升到 12.460，2019 年上升到 13.357。此外，它在所有肿瘤学期刊中排名第 11，在所有呼吸系统刊物中排名第 3。

JTO  
的影响因子  
上升至  
13.357!

11 年间上涨  
280.7%!

jto.org | jtocr.org



## 实际数据显示，在恶性胸膜间皮瘤中，卡铂治疗与顺铂治疗的存活率一样好

### 间皮瘤

主讲人：Kara Nyberg 博士

**根** 据一项规模最大的恶性胸膜间皮瘤 (MPM) 实际队列研究，无论患者是接受基于顺铂还是卡铂的一线化疗，其中位生存期均为 8 个月。这对 MPM 患者来说预示着良好的前景，因为这些患者往往是顺铂不耐受的老年人和体弱者。

“对于在实际环境中接受一线铂类联合化疗的 MPM 患者，我们发现，卡铂与顺铂在总生存期 (OS) 方面的表现相当。因此，我们认为卡铂是一种有效的、潜在毒性较低的替代疗法，可用于 MPM 患者的一线治疗。”犹他大学亨茨曼癌症研究所 (Huntsman Cancer Institute) 的骨科医学博士 Kathleen Kerrigan 博士在“OA09：间皮瘤从发病到治疗” (OA09: Mesothelioma from Pathogenesis to Therapy) 期间介绍这项研究结果时总结道。

MPM 患者的存活率非常低，通常在 12 到 18 个月，这强调了最大限度地利用这些患者的宝贵时间的重要性。顺铂是国家指南认可的首选铂类化疗方案，是唯一被批准可联合培美曲塞 (pemetrexed) 来治疗 MPM 的药物，因为它能延长患者的生存期。遗憾的是，大多数 MPM 患者由于患有并存病，或者东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 所定义的体力状况不佳，不符合接受顺铂治疗的条件，这就促使许多肿瘤医生转用卡铂来代替，因为卡铂的耐受性更好。

但卡铂对于 MPM 的疗效和顺铂一样好吗？

为了解决这个问题，Kerrigan 博士

### 结果

- 倾向评分加权结果显示，接受卡铂联合治疗的患者的中位 OS 为 8.02 个月 (95% CI: 6.87, 8.90)
- 接受顺铂治疗的患者的中位 OS 为 8.05 个月 (95% CI: 6.93, 9.36)

及其同事们从美国 Flatiron Health 数据库中提取了电子健康记录。获取了在 2011 年 1 月至 2019 年 7 月期间开始接受铂治疗的 787 名 MPM 患者的数据。

该群人的特征反映了 MPM 患者的典型特征。例如，68% 的人接触过石棉，67% 的人有吸烟史，59% 的人有上皮样组织学。

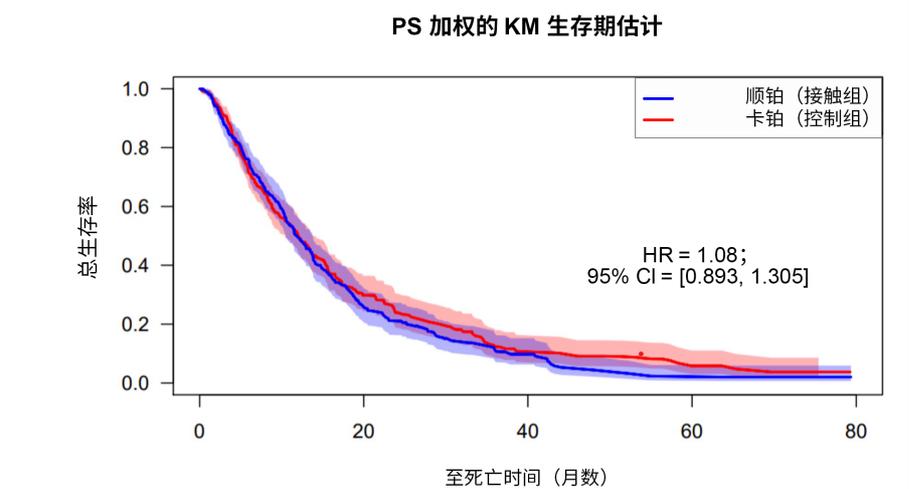
队列中接受卡铂一线治疗的患者 (59%) 多于接受顺铂治疗的患者 (41%)。正如预期的那样，接受卡铂治疗的患者年龄较大 (中位年龄：77 对比 70 岁)，与接受顺铂治疗的患者相比，ECOG 体力状况评分较差 (例如， $\geq 2$ ：11.4% 对比 6.2%)。



正如 Kerrigan 博士所解释的那样，首先进行了倾向评分加权，以平衡所有潜在的混杂因素，包括年龄；石棉接触；吸烟史；地区；实践类型 (学术 / 社区)；组织学；PD-L1 状态；患者的并存病，包括神经病变、心脏病，肾脏疾病和耳病理学；身高；体重；ECOG 体力状况；以及血清肌酐。然后，根据铂化疗的选择，对 OS 进行分析。

“在进行了倾向评分加权分析后，我们认为这基本上消除了基线特征的混杂风险，因此我们对我们的结论充满信心，混杂因素不一定会影响顺铂的 OS 结果，”Kerrigan 博士表示。

倾向评分加权结果显示，在一线环境下，接受卡铂联合治疗的患者的中位 OS 达到 8.02 个月，接受顺铂联合治疗的患者的中位 OS 达到 8.05 个月



(见图)。相对于卡铂，使用顺铂观察到的 OS 危险比 (HR) 为 1.08 (95% CI: 0.893-1.305)，没有统计学意义。根据置信区间数据，相对于卡铂疗法，顺铂疗法最多可降低 11% 的死亡风险，最高可增加 34% 的死亡风险。

“当在这两种药物之间进行选择时，我们的结果确实为我们提供了更多的背景信息，”Kerrigan 说道。

“卡铂是安全、有效、可耐受的，且 PFS 和 OS 结果相似。因此，在实际的临床环境中，我们看不出有任何明显的理由选择顺铂而不是卡铂。”

“当然，我们研究的局限性在于这是一项回顾性观察研究。因此，我们的结果可能会受到未测量的混杂因素和缺失数据的影响，特别是对于本分析中的一些因素，”Kerrigan 博士说。

尽管存在这些潜在的局限性，澳大利亚墨尔本彼得麦克卡勒姆癌症中心 (Peter MacCallum Cancer Centre) 的内外全科医学士、博士 Thomas John 表示，Kerrigan 博士的研究结果印证了 2008 年进行的一项较早的研究。该研究显示，无论是接受顺铂治疗还是卡铂治疗，MPM 患者的生存期结果都是相似的。<sup>1</sup> 根据这项对 1702 名在扩展准入计划 (Expanded Access Program) 下接受铂治疗的首次接受化疗的患者的分析，接受顺铂 / 培美曲塞 (pemetrexed) 治疗的 1 年生存率为 63.1%，接受卡铂 / 培美曲塞 (pemetrexed) 治疗的为 64.0%。

“尽管这些研究不是随机研究，但我认为我们可以得出结论，顺铂的作

用与卡铂非常相似，”John 博士总结道。“下一个问题是：免疫疗法在其中有何作用？”

Kerrigan 博士提出了同样的观点。“本次演讲将如何影响一线 MPM 的治疗模式，还有待观察。”她表示。

这是因为最近来自 CheckMate 743 的数据显示，与化疗相比，在

一线环境下，纳武单抗 (nivolumab) 联合伊匹姆单抗 (ipilimumab) 可将中位 OS 提高约 4 个月 (18.1 对比 14.1 个月；HR 0.74；95% CI 0.61-0.89； $P = 0.002$ )。<sup>2</sup>

“这些数据非常棒，而且令人感到振奋，我们期待看到实际的患者会有如何反应，”Kerrigan 博士说。■

#### 参考文献：

1. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, 等人 .Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program (培美曲塞联合顺铂或培美曲塞联合卡铂对于未接受过化疗的恶性胸膜间皮瘤患者的疗效对比：国际扩展准入计划的结果) .*J Thorac Oncol* (《胸部肿瘤学杂志》) .2008;3(7):756-763.
2. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, 等人 .First-line nivolumab + ipilimumab vs chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma: CheckMate 743 (一线纳武单抗 + 伊匹姆单抗和化疗对于不可切除的恶性胸膜间皮瘤的疗效对比：CheckMate 743) .发表于 2020 年 IASLC WCLC 虚拟主席研讨会；2020 年 8 月 8 日 .可访问：<https://wclc2020.iaslc.org/wp-content/uploads/2020/08/Abstracts-Virtual-Presidential-Symposium.pdf>.

观看患者权益工作者讨论...

执业护士 Mary Hesdorffer Mary Hesdorffer 讲述了卡铂如何保护间皮瘤患者的肾脏

## 实际数据显示检查点抑制剂对间皮瘤的疗效不如临床试验

间皮瘤

主讲人：Leah Lawrence

**在**现实世界中，大约10%的恶性胸膜间皮瘤(MPM)患者受益于纳武单抗(nivolumab)检查点抑制剂疗法，荷兰伊拉斯姆斯医学中心的医学博士Robert A. Belderbos在“OA09：间皮瘤从发病到治疗”(OA09: Mesothelioma from Pathogenesis to Therapy)期间介绍的一项试验结果显示。

MPM是一种不常见的癌症，一线化疗治疗的生存率很低，在9至12个月之间。免疫治疗显著提高了肺癌的生存率。然而，在MPM中，检查点抑制在II期试验中显示出临床活性，但在了一项随机研究(Promise-MESO)中得到的结果却是负面的。

Belderbos博士及其同事选择了使用纳武单抗(nivolumab)进行MPM的二线或三线治疗的现实世界患者。治疗与PD-L1的表达无关。

整个队列的中位无进展生存期(PFS)为2.3个月，6个月PFS率为23%。中位总生存率(OS)为6.7个月，1年OS为31%。

为了说明这一点，在主席全体会议上提交的III期CONFIRM研究的摘要显示，与安慰剂相比，纳武单抗(nivolumab)显著改善了复发性恶性间皮瘤患者的PFS和OS。在CONFIRM中，使用纳武单抗(nivolumab)的中位PFS为3.0个月，中位OS为9.2个月。

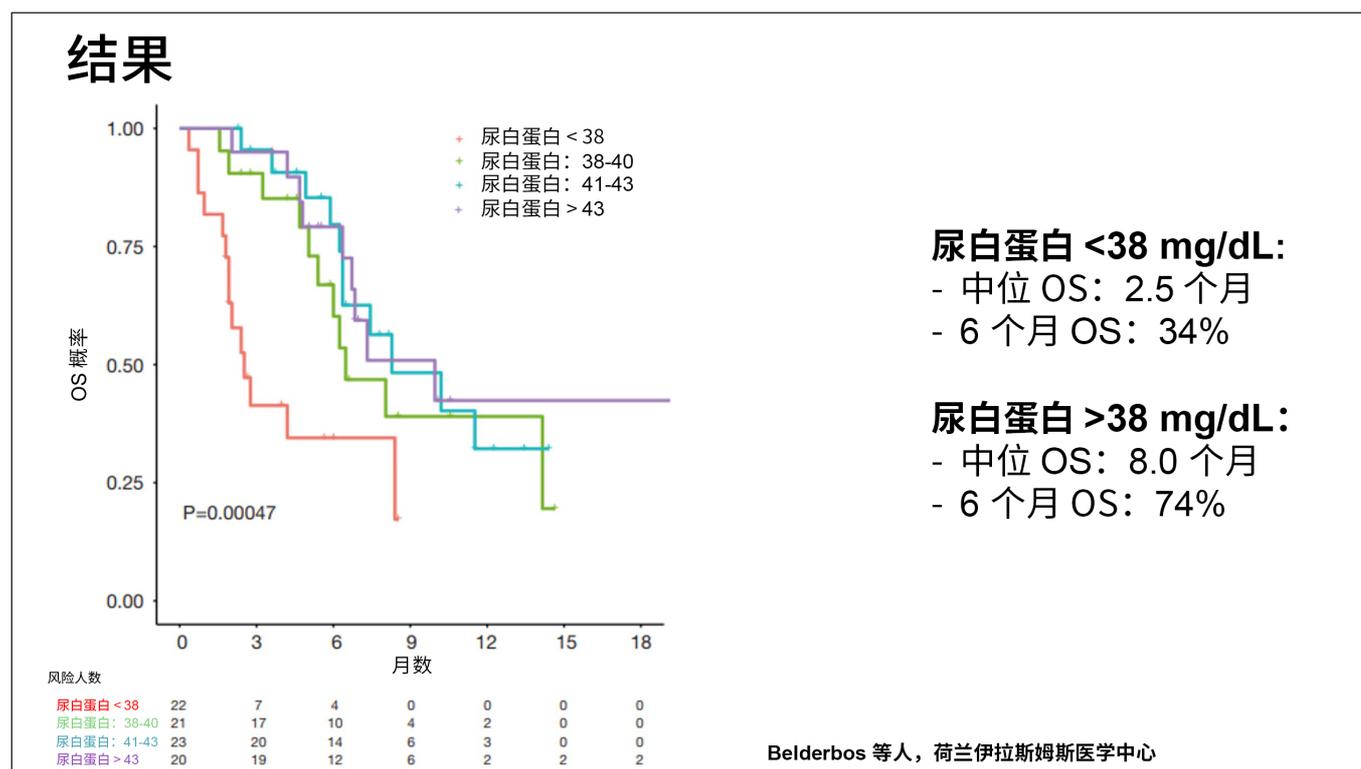
Belderbos博士及其同事还研究了组织学亚型的生存率：上皮样对比非上皮样。两组的PFS相似。非上皮样疾病患者的OS有恶化趋势，但不具统计学意义。上皮样肿瘤的中位OS为7.4个月，而非上皮样肿瘤为4.8个月( $p=0.082$ )。

根据历史数据，非上皮样组织学患者如果不经治疗或接受一线化疗，其OS更会糟糕，Belderbos博士表示。

“在我们的数据中，我们没有看到这种差异，”他说。

Checkmate 743研究的最新数据显示，联合免疫治疗对非上皮样肿瘤似乎比上皮样肿瘤更有效。

“也许在我们的数据中，上皮样肿



### 尿白蛋白 <38 mg/dL:

- 中位 OS: 2.5 个月
- 6 个月 OS: 34%

### 尿白蛋白 >38 mg/dL:

- 中位 OS: 8.0 个月
- 6 个月 OS: 74%

瘤和非上皮样肿瘤之间缺乏显著的差异，虽然根据历史数据，这是预料之中的事，但这可能在暗示我们，在非上皮样肿瘤中抗PD-L1治疗更有效，”Belderbos博士说。

在107名患者中，可获得其中33名患者的PD-L1表达。PD-L1表达 $\geq 1\%$ 即为阳性表达。从PD-L1表达的结局来看，有PD-L1表达的患者OS有改善和增加的趋势。PD-L1阳性肿瘤的中位PFS为4.2个月，而PD-L1阴性肿瘤为1.7个月。

当他们根据最佳总缓解率来观察PD-L1的表达时，他们发现PD-L1阳性肿瘤患者在部分反应者组中的比例相对过高。PD-L1阳性肿瘤患者的总缓解率为36%，PD-L1阴性肿瘤患者的总缓解率为9%。

接下来，为了更好地阐明纳武单抗(nivolumab)放射学反应的重要性，研究人员根据患者的放射学反应将其分为三组，并对这三组的PFS和OS进行了比较。对于PFS，只纳入了部分缓解和病情稳定的患者；对于OS，研究人员只选择了在治疗开始后12周仍然活着的患者，以避免永恒时间偏差(immortal time bias)。

在部分缓解组(10名患者)中，中位随访时间为14.1个月，没有死亡报告，只有2名患者出现疾病进展。部分缓解的患者未达到中位OS。对于病情稳定的患者，中位OS为10.2

个月，疾病进展的患者为6.2个月。

在对基线时收集的临床参数和外周血参数进行多因素分析后，白蛋白是OS的唯一重要预后因素。因此，研究人员根据患者的白蛋白值将其分为四分位组(见图)。与其他组的患者相比，最低四分位数( $< 38 \text{ mg/dL}$ )的患者的中位OS更短。白蛋白水平 $< 38 \text{ mg/dL}$ 的患者的中位OS为2.5个月，而白蛋白水平 $> 38 \text{ mg/dL}$



的患者为8.0个月。低白蛋白组的6个月OS为34%，而高白蛋白组为74%。

最后，Belderbos博士表示，就PFS和OS改善而言，有放射学反应的患者确实通过纳武单抗(nivolumab)获得了临床益处。

他补充说：“PD-L1表达和基线是低白蛋白水平与生存率呈负相关，这可能有助于我们辨别哪些患者通过纳武单抗(nivolumab)治疗获得临床效益的机会较低。未来的研究应该包括外周血以及肿瘤材料的免疫监测，以充分了解预测反应的免疫学机制，这可能会在未来带来新的联合疗法，并帮助我们识别那些对免疫治疗确实有反应的患者。”

该研究的讨论者，澳大利亚墨尔本彼得麦克卡勒姆癌症中心(Peter

MacCallum Cancer Centre)的内外全科医学士、博士Thomas John表示，这项研究的成果之一是对组织学的研究。

“如果您有非上皮样组织学，免疫疗法似乎会使您的生存率更接近上皮样组织学，这本身就是一项成就，”John博士说道。

一般来说，单药PD-L1抑制在几项研究中都显示出类似的结果，他表示。从整体上看，缓解率和生存率都不是特别高。这就引出了一个问题：间皮瘤是否应该采用免疫治疗？

“Checkmate 743的结果表明，免疫疗法有其用武之地，但事实证明，双药治疗的效果可能更好，”John博士说道。■

观看患者权益工作者讨论...



执业护士 Mary Hesdorffer 讲述在荷兰使用纳武单抗(nivolumab)治疗MPM的情况

## 实践改变计划使医疗团队和患者受益

越来越多的人认识到，患者的社会和情感需求与他们的身体需求同样重要，多学科团队有助于弥补临床护理和社会心理护理之间的差距。教育会议“实践改变计划” (Practice Changing Initiatives, ES11) 提出了令人振奋的计划，旨在推动该领域的发展，同时帮助患者成为更好的自我倡导者。

### 心理需求

主讲人 Lisa Burgess 博士是凤凰城退伍军人保健系统 (Phoenix VA Health Care System) 的心理学家，她讨论了如何鼓励人们更好地了解他们患肺癌的风险，并定期进行筛查。她强调了多学科团队在帮助患者解决筛查和诊断带来的情绪伤害方面的重要性。

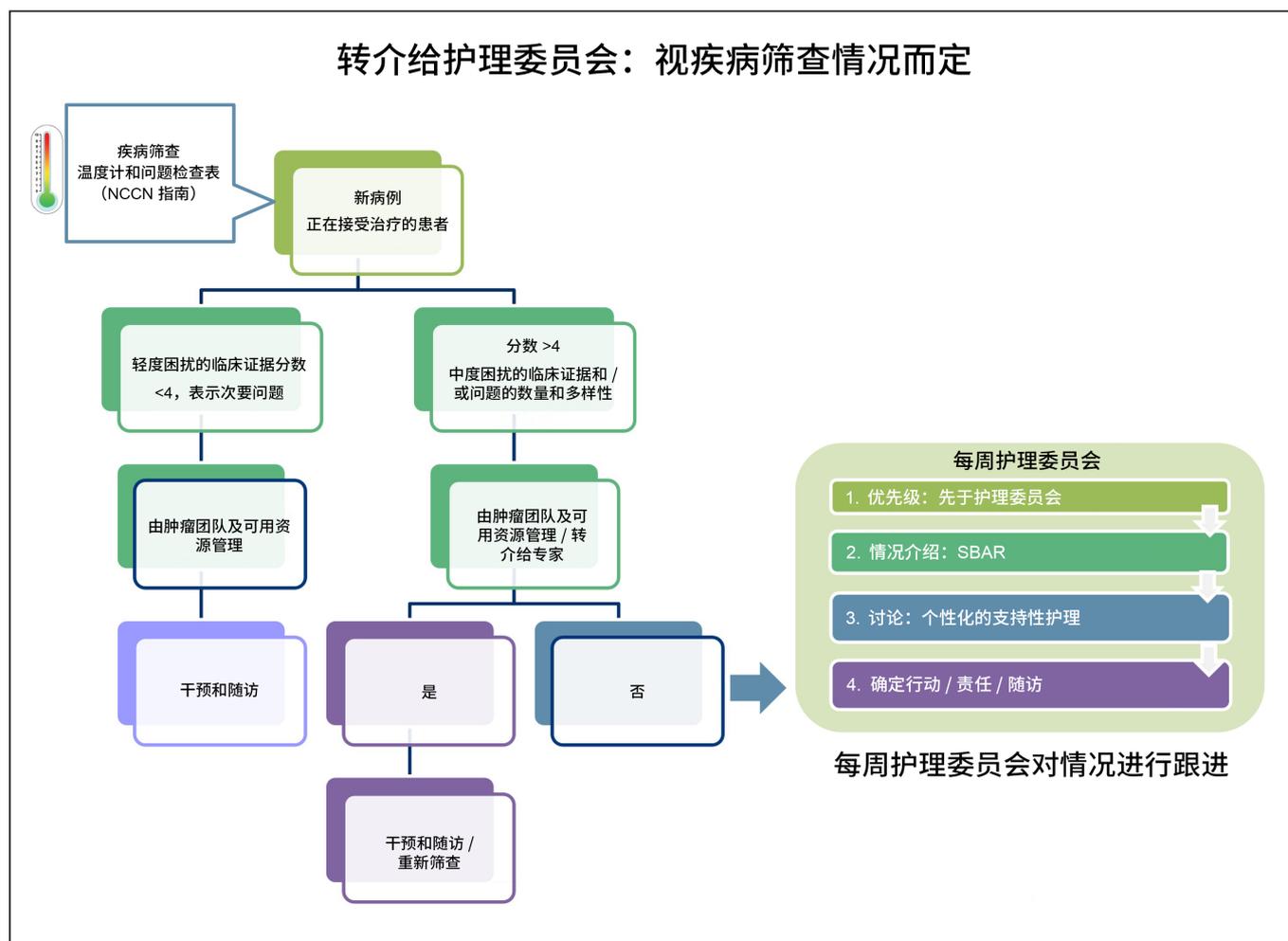
“我们希望鼓励患者去了解他们在风险分层中的位置，…以此作为筛查的切入点，…并坚持这一过程，在建议的时间间隔内重新筛查，” Burgess 博士说。

了解不同的患者群体是很重要的，Burgess 博士表示，例如要知道精神疾病患者使用烟草制品的比例要比其他人高，发病率也更高。



与使用烟草制品有关的污名化一直是而且仍将是患者主动进行筛查的一个障碍。尽管美国预防服务工作组 (United States Preventive Services Task Force) 的指南建议，每年至少抽 20 包烟且年龄在 50-80 岁的人以及过去 15 年戒过烟或目前仍在吸烟的人应该进行肺癌筛查，<sup>1</sup> 但污名化和自我羞耻感常常会阻碍这些人接受筛查。另一个需要考虑的因素是个人在等待筛查结果时所经历的高压，无论是短期还是长期。“与精神病学和初级保健医生进行交流，这样就不会漏掉这些人群，这是至关重要的，”她说。

认知行为疗法和正念干预措施可能对管理患者压力非常有帮助，这



可能会影响那些被诊断出患有肺癌且要继续接受治疗的人的生活质量，Burgess 博士说。

Burgess 博士建议医生和护理人员在适当情况下听取患者困扰，以了解其戒烟情况，并咨询是否还有其他需求。最重要的是，在整个过程中要意识到污名化的存在，并在情感上给予支持，让患者知道有人在倾听他们的想法。

### 身体机能

马里兰大学的理疗学家、物理治疗学博士、CCS Simon Ho 发表了关于恶性胸膜间皮瘤 (MPM) 的演讲，这是一种罕见的、与石棉接触有关的不可治愈的肺癌。

虽然 MPM 患者从诊断开始算起的总生存期通常为 12-18 个月，但如果患者身体机能 (即执行日常生活任务的能力) 较好，则其住院时间会较短、出现手术并发症的概率较低，生存率较高。这类人群的身体机能往往非常受限，甚至在诊断前就是如此，这是由于心血管和肺部系统受累和疼痛。

到目前为止，还没有针对该类患者群体的身体机能的大型研究。Ho 博士讨论了日本的数据，证明肺部切除术后身体机能比基线差，但在术后 1 年时，身体机能有所改善，接近基线水平。

Ho 医生及其同事进行了一项回顾性研究，观察了 54 名患者的肺部切除术的术后效果。他们使用 ECOG 量表来衡量身体机能的局限性。ECOG 评分可预测使用呼吸机的天数 ( $p = 0.01$ ) 和住院天数 ( $p = 0.02$ )。所有患者在出院时身体机都受到了损害，年龄较大是受损的预测因素。

“我们了解到，身体机能可以预测重要的术后结果，如患者可能使用呼吸机的时间和住院时间，”他表示。

Ho 博士指出，今后，将患者报告的结果和体格测试 (如行走和平衡测试) 相结合，将提供客观数据，早期的术后干预至关重要。

“这些发现表明，我们需要尽早开始康复程序，并贯穿整个护理过程始终，”他表示。

### 气功与症状控制

辅助疗法与传统的癌症疗法一起使用，以减轻身体或情绪症状。

香港理工大学博士、注册护士程小燕 (Shirley Siu Yin Ching) 发表了一项将气功 (一种将集中呼吸和柔和动作相结合的运动形式) 与冥想练习结合起来的研究结果。

在对 22 项气功试验的系统回顾中，程博士认为这种练习能改善各种癌症患者的身体、心理健康和生活质量，她与 Molassiotis 教授和 Vu 博士一起开展了一项研究，看看是否能同时改善三种最令人痛苦的肺癌症状，即呼吸困难、疲劳和焦虑。

该研究从越南招募了 156 名完成了至少 4 周的化疗或放疗的浸润性肺癌患者 (平均年龄 57 岁)。

患者被分为两组：

- 干预组在前 2 周参加了每周 2 次每次 90 分钟的气功督导课程，然后在家跟着 DVD 进行练习，每周 5 次，每次 30 分钟。他们还要按

## 实践改变计划

接第 38 页

照医嘱进行为期 6 周的额外后续练习（无监督）。

- 候补对照组接受的是常规护理，包括关于肺癌护理的简报，并与注册护士进行 10 分钟的会面。

研究表明，气功组患者报告的症状群从基线到 6 周有改善趋势 ( $p = 0.002$ )，并持续改善到 12 周 ( $p = 0.015$ )，而对照组没有明显改善。对于疲劳和焦虑，气功组有改善的趋势，而对于呼吸困难，比对照组则有明显改善。对于咳嗽以及自我报告的生活质量，气功组也有明显改善。

虽然该研究不支持缓解呼吸困难、疲劳和焦虑这一症状群的假设，但它确实显著改善了呼吸困难和咳嗽。

“在今后的研究中，应将包括呼吸困难和咳嗽在内的症状群作为气功干预与呼吸练习的关键结果，”程博士说，应该对通过正念引导的呼吸练习所学到的技能展开进一步研究。

## 发展关怀委员会

瑞士洛桑大学 (University of Lausanne) 和洛桑大学医院的博士兼教授 Manuela Eicher 通过护理委员会的试点计划提供了关于跨专业合作如何使患者受益的新见解。在最初的试点阶段，该委员会包括一个由肿瘤护士、肿瘤学家、姑息治疗医生、社会工作者、心理肿瘤学家、肺癌临床护士专家和补充医学护士或医生组成的团队。

其目的是每月召开两次会议，讨论肺癌中心最复杂的病例。一旦确定了每个病人最迫切的需求，团队就会决定由谁来负责提供当时的护理服务。该小组与肿瘤委员会保持联系，以便能够协调有关医疗保健的实际决定。

“肿瘤专家负责提供与肿瘤委员会的直接联系……让这两个委员会之间有直接的联系，”Manuela 教授说。

初期护理委员会的试点会议平均用 50 分钟左右的时间来讨论两个病人的病例。围绕支持性护理的首要问题包括心理需求、财务问题以及在治疗

早期引入姑息治疗的计划。

事实证明，护理委员会成功地传达了患者的直接需求和关切，并满足了这些需求。

展望未来，我们可以做出一些改变来加强护理委员会。现在每周举行一次会议，以便能够更直接地采取行动，并对其他癌症患者群体开放。根据困扰筛查可以更好地定义纳入标准，以便能够更有条理地讨论和确定优先顺

序（见图，第 38 页）。

修订后的护理委员会现在包括营养专家和精神领袖，以满足病人的身体和情感需求。

“医护人员介绍说，这是一个与医生作为平等伙伴进行讨论和合作的机会。所有参与者都表示，这使他们能够超越自己的领域，”她说道。“早期结果表明，护理委员会是切实可行的，并被护理 [ 肺癌患者 ] 的医护人

员所接受。其他患者群体的早期可行性结果是有希望的，但需要进一步研究。” ■

### 参考文献：

1. U.S. Preventive Services Task Force (美国预防服务工作组) .U.S. Preventative Services Task Force Issues Draft Recommendation Statement on Screening for Lung Cancer (美国预防服务工作组发布关于肺癌筛查的建议声明草案) .[https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/sites/default/files/file/supporting\\_documents/lung-cancer-screening-draft-rec-bulletin.pdf](https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/sites/default/files/file/supporting_documents/lung-cancer-screening-draft-rec-bulletin.pdf). 访问时间：2020 年 1 月 21 日 .



IASLC | 2021 年世界肺癌大会

2021 年 9 月 8 日 - 14 日 | 全球线上会议

将于  
2021 年 3 月  
开始注册

请记住这个日期!

#WCLC21

获得 CME 认可

线上会议

## NAHP 委员会致力于改善全球范围内的患者护理服务

主讲人：Melissa Culligan（注册护士、外科硕士）和 Maria Ftanou（心理治疗学博士）

**由** Melissa Culligan 担任主席的 IASLC 护理和医疗辅助人员 (NAHP) 委员会的主要目标是支持 IASLC 努力满足全球从事胸部肿瘤护理和研究的

护士和医疗辅助人员的教育和专业需求。NAHP 委员会成员来自各个地理区域，包括职业、物理和呼吸治疗师，以及精神肿瘤学专家、药剂师和高级胸部肿瘤学执业护士。该委员会旨在提高人们对该团体在胸部肿瘤患者护理和正在进行的相关研究中所做出的众多重要贡献的认识和尊重，并在全球范围内激发人们对 IASLC 的兴趣，以加强其协作教育产品。

**问.** 请描述该委员会目前正在进行或最近完成的一两个项目？为什么这些项目有价值？

**答.** 在过去的几年里，NAHP 委员会一直致力于促进 NAHP 所有学科以及全球各地的参与和代表。目前，NAHP 委员会有 11 名活跃且敬业的成员，他们共同策划所有与委员会相关的活动，并参与和指导 NAHP IASLC 成员。2018 年至 2019 年，我们进行了一项国际调查，目的是确定由 NAHP 领导的、有关肺癌和其他胸部恶性肿瘤研究的优先事项，最终为资助者、政策制定者和 NAHP 研究人员提供战略方向。152 名 NAHP 参加了这项国际调查，调查结果于 2020 年公布。<sup>1</sup>

该调查明确提出了需要采取研究干预措施以改善生活质量和症状管理，尤其是针对疼痛、呼吸困难和疲劳的症状。调查还确定了以医疗系统问题和筛查研究为重点的研究课题。这项调查将作为 NAHP 委员会制定研究问题的起点，这些问题可由一个由感兴趣 NAHP 研究人员组成的国际小组进行研究和回答。

在全球 COVID-19 疫情期间，我们都经历了个人、临床、专业、学术方面的挑战和变化。在过去的一年里，NAHP 委员会的成员们一直保持着

积极联系，努力向我们的同事们提供支持，并在这些困难和极具挑战性的时期开发旨在相互支持的教育项目。2020 年 12 月初，我们举办了第一次网络研讨会，“COVID-19 期间肺癌患者的支持性护理” (*Supportive Care of Lung Cancer Patients during COVID-19*)。很多人参加了此次网络研讨会，令人印象深刻的事例包括 NAHP 们为该患者群体提供的多学科护理，以及我们该如何调整我们的护理，以努力在这些困难时期为患者提供支持。部分 NAHP 委员会成员参加了规划过程和实际的网络研讨会。

我们目前计划在 2021 年由 NAHP 委员会主办一系列网络研讨会，主要围绕正在接受治疗的肺癌患者的优化和术前康复。术前康复是一种多模式策略，包括体育锻炼、营养和社会心理干预（目的是改善术前体质），但同时也用来强化患者体能以进行治疗（化疗、放疗、免疫治疗）。术前康复的首要目标是增加术前功能储备，使术后能更好地恢复，减少并发症的发生。在实践中，术前康复可能包括心血管和阻力训练练习、旨在支持增加去脂体重的营养建议、引入应对手术焦虑的策略、戒烟支持或治疗术前贫血。这些活动将深入了解术前康复的证据，以及如何为肺癌患者制定和设计术前康复计划。

**问.** 2020 年，药物疗法取得了许多进展。这些进展是如何补充或削弱护理和相关健康领域研究的？

**答.** 随着我们在筛查、早期发现和系统治疗（靶向治疗、免疫治疗、联合治疗）等领域取得了众多进展，胸部肿瘤学迎来了非常激动人心和充满希望的时刻。随着这些新疗法的方法，我们在护理和教育那些接受治疗的患者以及提供这些治疗和护理



Melissa Culligan



Maria Ftanou

的人员方面也面临着新的挑战。掌握必要的知识，以便在患者及其护理人员接受这些新的、创新疗法之前、期间和之后为他们提供支持，这一点对 NAHP 来说至关重要。IASLC 和 IASLC NAHP 委员会在全球范围内提供和支持这些教育和研究机会方面具有独特的优势。

**问.** 对于护理和专职医疗在胸部肿瘤领域的短期和长期未来，您有何期望？

**答.** 我们为 NAHP 委员会制定的总体目标包括：(1) 发展和开展全球合作的护理和专职医疗研究；(2) 制定胸部肿瘤生存和优化的护理标准；(3) 促进护理和专职医疗临床医生和研究人员对胸部恶性肿瘤的教育和指导；(4) 促进和支持杰出的科学贡献。

**问.** 关于 WCLC，您最期待哪些演讲，为什么？

**答.** NAHP 委员会的几位成员在规划和制定 2020 年 WCLC NAHP 分会方面发挥了重要作用。尽管在全球疫情期间策划虚拟国际会议时遇到了许多挑战，但我们对各领域会议的主题和演讲者感到非常自豪和激动。我们在其他领域也有 NAHP 代表，这是一个巨大的成就，说明我们作为一个团体所做的工作的多学科性质，以及我们对胸部肿瘤患者护理所做的重要贡献。如果您没有实时参与，我们建议您回顾以下主题：

- ES11：应对患者在筛查服务中的心理需求
- ES11：评估为治疗 MPM 而接受肺癌切除术的患者的身体机能
- ES11：气功对肺癌患者症状管理的影响
- ES11：发展关怀委员会
- ES11：NSCLC 患者的术前运动训练

NAHP 摘要会议，OA08：以患者为中心：整体患者护理，展示了正在全球范围内开展的大量工作。我们对下面两个主题都感兴趣，因为它们的重点是扩大医疗服务的可及性；PL02：创新架起肺癌治疗未来的桥梁和 PL05：平价和可获得的肺癌护理。NAHP 团队对姑息关怀和支持性关怀的教育课程也特别感兴趣，因为它们重点关注的是临终关怀的质量。

**问.** 关于 IASLC 会员的价值，是什么激励您成为会员并自愿为委员会服务的？

**答.** 对于 NAHP 而言，有很多事情激励我们加入 IASLC，并受邀成为 NAHP 委员会成员。其中一些原因包括：

- 获得有关肺癌及其治疗的最新科学信息 — 还可以获得 *Journal of Thoracic Oncology* (《胸部肿瘤学杂志》)
- 有机会加入由全球近 7000 名对肺癌和其他胸部恶性肿瘤感兴趣的临床医生、科学家、研究人员和幸存者的队伍。
- 有机会宣传和教育肺癌患者及其家庭所经历的心理和生理影响，从而为 NAHP 委员会做出贡献。
- 有机会与全世界志同道合的 NAHP 和其他胸部肿瘤专家合作并建立友谊。■

参考文献：

1. Molassiotis A, Fraser A, Culligan M, Labuc P, Csaba DL, Charalambous A (2020 年 10 月) Nursing and Allied Health Research Priorities in the Care of Patients with Thoracic Malignancies: An International Cross-Sectional Survey (胸部恶性肿瘤患者护理中的护理和专职医疗研究优先事项：一项国际横断面调查). *Frontiers in Oncology* (《肿瘤学前沿》).10:591799.

## 肺癌患者的急性入院率在疫情期间上升，与 COVID-19 无关

姑息护理和支持性护理

主讲人：Leah Lawrence

**苏**格兰的一项单中心研究数据表明，在 COVID-19 疫情期间，有更多肺癌患者因癌症和非 COVID-19 相关疾病而紧急入院。

“早期和晚期封锁带来了自我呈现减少和住院时间延长的特点，这表明患者在入院时病理更为复杂，因此入院时间更长，”

英国 NHS 洛锡安西部综合医院爱丁堡癌症中心 (Edinburgh Cancer Centre) 的内外全科医学士 Felix Torrance 在“MA10：评估和管理支持性护理需求” (MA10: Assessing and Managing Supportive Care Needs) 期间介绍了这项研究。

肺癌患者在获得医疗保健方面经历了许多障碍，例如社会经济地位低下和对诊断感到愧疚，Torrance 博士表示。然而，这些患者通常都有并存病，在治疗过程中需要获得医疗服务。

“据我们观察，在疫情期间入院的患者比平时更不舒服，需要更多的干预，”他说。

### 结果

- 封锁期间导致住院的驱动因素发生了变化
- 最初因计划中的例行咨询而入院
- 这在恢复阶段变为了自我呈现



在这项研究中，Torrance 博士及其同事们识别出了 2020 年 3 月 29 日至 6 月 29 日在爱丁堡癌症中心住院的疑似或以前确诊的肺癌患者。该研究考察了封锁早期（3 月 29 日至 4 月）、封锁后期（5 月）和恢复期（6 月）。将住院者与 2019 年 4 月的一个类似审计组进行比较。从电子健康记录中收集患者人口统计数据。

在 3 个月的时间里，共收治了 77 名患者（46 名男性）。患者的平均年龄为 65.8 岁。在封锁早期，收治患者 29 人；在封锁后期，收治 21 人；在恢复期，收治 27 人。2019 年 4 月，共收治 10 名患者。

与恢复期相比，患者在封锁早期和封锁后期的入院时间更长（7.4 对比 7.0 对比 2.7 天）。3 名住院患者在封锁早期死亡，2 名在封锁后期死亡，在恢复期无死亡病例。这表明患者可能在封锁期间出现了更严重的急性疾病，Torrance 博士说。在 2019 年 4 月的对照期内，入院时间中位数为 2 天，无住院患者死亡。

“我们还发现，在研究期间，随着

疫情蔓延，入院途径从常规咨询转变为患者驱动的自我呈现，” Torrance 博士说。

在早期和晚期封锁期间，约有一半的患者是在预约常规诊疗后入院的（早期封锁为 48%，晚期封锁为 57%）。相反，在恢复期，只有 19% 的患者通过这一途径入院，41% 的患者通过患者求助热线的自我呈现而入院，37% 的患者自行向全科医生或急诊室求助。与 2019 年 4 月相比，30% 的患者是通过预约咨询入院，70% 通过自我呈现入院。

“总的来说，我们的数据突出了在 COVID-19 疫情期间提升急性癌症服务可及性的必要性，” Torrance 博士说。“肺癌患者是一个特别脆弱的群体。”

最后，Torrance 博士指出，这项研究的数据很少，而且只来自一个癌症中心。观察整个英国的总体早期死亡率，看看在 COVID-19 疫情期间，癌症的发病率和治疗是不是一个全局性问题，这样做或许比较有用。■

### 评论

#### 临终沟通的文化感知

Christina Sit

对于姑息关怀和临终关怀的讨论是重要且必要的，但也比较敏感和具有挑战性。对痛苦和临终的文化感知可以过滤医疗服务提供者沟通中的细微差别，从而影响团队对患者的信任、接受和护理。

在他们的 WCLC 摘要中，执业护士 Bonnie Leung 及其同事与一组来自加拿大温哥华的 NSCLC 患者探讨了这个话题。温哥华是许多族裔的聚居地。超过一半的人口将英语以外的语言作为其第一语言。因此，Leung 女士等人的研究在提供护理服务和最大限度地提高患者生活质量方面具有非常重要的意义。

在“MA10：评估和管理支持性护理需求” (MA10: Assessing and Managing Supportive Care Needs) 中，Leung 女士对 186 名患者进行了回顾性图表审核，以研究英语精通 (EP) 或英语能力有限 (LEP) 的患者在临终时的资源利用情况。虽然并未在 EP 和 LEP 组之间观察到统计上的差异，但有几个趋势值得注意。LEP 患者在三级姑息治疗单元（24% LEP 对比 19% EP）和急性护理中死亡的可能性（23% LEP 对比 14% EP）要比在家中（14% LEP 对比 26% EP）更高。同样重要的是，所有的 LEP 患者都可以使用翻译。

这些趋势值得进一步研究。人们在痛苦和死亡方面的文化差异已经得到了充分的证明。<sup>2</sup> 这些感知很可能影响了决策，并可能在死亡地点的决定中发挥了作用。了解翻译的作用也很重要。语言传达在多大程度上影响了患者的决策和护理质量？

Leung 女士等人已经开始研究在 NSCLC 患者及其家属的困难时期，有关卓越护理的一个重要方面。文化是健康的一个重要社会决定因素，在人们对健康的认知、决策和结果方面起着很大的作用。我要感谢参与这项研究的研究人员、患者和家属，感谢你们将我们的注意力转移到这个重要的课题上，我期待你们的研究能够有新的发现。

关于作者：Christina Sit 是加拿大肺癌协会 (Lung Cancer Canada) 的患者权益工作者和项目主任。

参考文献：

1. World Population Review: Vancouver Population 2021 (《世界人口评论》：温哥华 2021 年人口) .<https://worldpopulationreview.com/world-cities/vancouver-population>. 访问时间：2021 年 1 月 26 日。
2. Givler A, Bhatt H, Maani-Fogelman PA. The Importance Of Cultural Competence in Pain and Palliative Care (文化能力在疼痛和姑息治疗中的重要性) .[ 更新时间：2020 年 12 月 1 日 ]. 出自：StatPearls [ 互联网 ]. 佛罗里达州金银岛：StatPearls Publishing；2020 年 1 月。

## 疫情期间约有 25% 的癌症患者出现创伤后应激症状

姑息护理和支持性护理

主讲人：Leah Lawrence

**保**护癌症患者是应对 COVID-19 疫情的公共卫生措施的重要组成部分，特别是一项新的研究发现，约四分之一的癌症患者被发现出现了创伤后应激症状。

意大利巴里 "Giovanni Paolo II" IRCCS 癌症研究所 (Istituto Tumori) 的 Domenico Galetta 介绍了一项旨在衡量癌症患者一般痛苦、抑郁、焦虑和创伤后痛苦症状水平的研究结果 (专题海报 FP604)。

SARS-CoV-2 疫情对癌症患者产生了巨大的影响，Galetta 博士说，主要是由于医院活动减少了。例如，有些减少是指门诊活动减少、可用床位减少、临床活动负荷减少、癌症筛查检查推迟等。此外，对于癌症患者而言，COVID-19 也会增加其面临严重后果的风险。

该研究考察了 176 名到 IRCCS Giovanni Paolo II 进行癌症治疗的门诊患者。参与者被要求填写《医院焦虑和抑郁量表》(The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADs)

和修订的事件影响量表 (Impact of Event Scale-Revised, IES-r)。简短的结构化问卷还考察了社会人口学和临床细节，以及有关 COVID-19 对患者生活影响的担忧。

最常见的诊断是淋巴瘤 (77 例患者)，其次是肺癌 (59 例患者)、乳腺癌 (40 例患者)。患者的平均年龄为 57.9 岁。

超过半数的患者 (55%) 被发现有高度的一般痛苦 (HADS-G)，44.5% 的患者报告有高度的抑郁 (HAD-D)，58.4% 的患者有高度的焦虑 (HADS-A)。

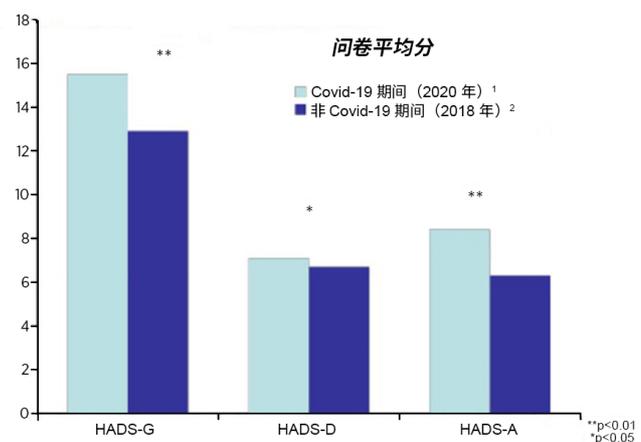
约有四分之一的患者 (23.7%) 报告有严重的创伤后痛苦症状。具体来说，与男性相比，女性的 IES-r 总水平更高 (27.3% 对比 18.4%)。

“我们已经发现，女性更容易受到焦虑和创伤后应激障碍的影响，这些

### 疫情前和疫情期间肺癌患者的心理健康状况

肺癌患者普遍表现出与疫情密切相关的更高的困扰、抑郁和焦虑水平。

<sup>1</sup> Covid 期间：2020 年采访了 59 名肺癌患者 (平均年龄 = 66.6, s.d.9)  
<sup>2</sup> 非 Covid 期间：2018 年采访了 66 名肺癌患者 (平均年龄 = 66, s.d.8.3)



数据证实了以前的文献，” Galetta 博士说。

70% 的患者宣称他们的忧虑在疫情期间有所增加。他们最担心的问题包括：在医院期间被感染的风险 (60%)，回家后感染亲属的风险 (52%)，延误治疗的风险 (62%)，以及与亲人的社交距离 (53%)。此外，他们担心的问题还包括需要时联系肿瘤医生的潜在困难 (66%) 和经济困难 (43%)。从全球来看，除了财务问题外，女性比男性更关心这些问题。

问卷的平均评分显示，肺癌患者的抑郁水平较高 (肺癌患者为 8.3，

而总体为 7.1)，焦虑 (肺癌患者为 11.3，总体为 8.4) 和抑郁 (肺癌患者为 19.6，总体为 15.5)。Galetta 博士表示，这可能是由于患有肺癌会使患者感到更加脆弱，并且更加担心会感染会造成肺部损伤的 COVID-19。

该研究还比较了 2018 年与 2020 年患者的心理压力水平，结果表明，肺癌患者的一般困扰、抑郁和焦虑水平较高，这与疫情密切相关。

“在冠状病毒大流行期间，我们需要尽快实施特殊的干预措施，以促进患者的心理健康，特别是针对女性和肺癌患者，” Galetta 博士说。■

## 项目将患者研究工作者培训成“明星”(STARS)

主讲人：Lauren Evoy Davis

**在**任何环境下，怎样才能成为“明星”？激情、知识和动力。说到对有关肺癌的科学知识的了解，有时专家就是患者自己。IASLC 正在寻找希望了解肺癌科学知识和研究的患者和护理人员，并培养他们与肺癌社区各种利益相关者沟通的技能。

### 肺癌患者权益工作者的崛起

Janet Freeman-Daily 是一名患者研究工作者，她的肺癌经历促使她开始帮助其他患者了解治疗背后复杂的科学知识，并与癌症研究人员建立了关系。她认为靶向治疗和免疫疗法等新的肺癌治疗方法不仅可以帮助患者延长寿命，而且可以使患者感觉良好，以至于有兴趣为肺癌社区做宣传。

“成为患者权益工作者有一个过程，” Freeman-Daily 女士说，她解释了自己和其他患者在此过程中经常经历的事情。

- 愿意分享您个人的癌症故事；
- 提高对您特定疾病的认识；
- 为新疗法的研究筹集资金；以及
- 跳出个人癌症经历的局限，去帮助更大的社区。

下一步是研究宣传，这需要更多的技能。“你需要了解科学知识，了解研究是如何进行的，然后才能开始想办法以一种对研究人员有帮助的方式分享去这些知识，” Freeman-Daily 女士说。学习肿瘤学和研究的“语言”，是成为患者权益工作者和患者研究权益工作者的桥梁。

实现梦想，摘“星”(STARS) 揽

月 Kristin Ito 是 IASLC 患者宣传委员会的副主任，她领导宣传组织和个人工作者们合作制定了创新计划——研究与科学倡导者的支持性培训 (Supportive Training for Advocates on Research & Science, STARS)。

“随着越来越多的肺癌患者寿命延长，越来越多的患者权益工作者参加了我们的科学会议并与研究人员建立了联系。“他们想更多地参与我们的协会，以便更好地了解科学知识，” Ito 女士说。“我们制定了 IASLC STARS 计划，帮助这些患者权益工作者成长为患者研究工作者，”她补充道。

患者研究工作者 (PRA) 是对癌症有亲身经历的患者和护理人员。他们从事与癌症研究相关的活动，并提供站在患者角度的观点，以提高研究相

关性、质量、参与度、教育、资助和传播。通过 IASLC STARS, PRA 接受了有关如何阅读、解释和翻译研究以及如何与研究社区和患者社区进行有效沟通的教育。

“STARS 正在支持一群患者研究工作者的发展，从而促进整个社区的发展，” Ito 女士说道。IASLC STARS 计划旨在增加可提供这些信息的 PRA 数量。到 2020 年，他们有 20 位参与者参加了该计划，其中 6 位是导师。

从 4 月 1 日起，我们将开始接受 2021 年 PRA 和导师的申请。PRA 和导师的申请截止日期是 2021 年 5 月 10 日。

有关如何成为 PRA 或导师的更多信息，请上网查询：[www.iaslc.org/patient-advocacy/stars](http://www.iaslc.org/patient-advocacy/stars)。■

患者权益工作者

# NSCLC 所需的长期免疫相关毒性的管理

患者权益

主讲人：Beth Fand Incollingo

尽管检查点抑制剂改善了晚期 NSCLC 患者的前景，但仍需要更多有关该药物引起的长期毒性以及如何治疗的更多信息。

在“MA07：改善肺癌患者的护理”（MA07: Improving Care for People with Lung Cancer）期间发表的一项回顾性研究：“COVID-19 期间的决策、生存和新的挑战”（Decision Making, Survivorship, and New Challenges During COVID-19）不仅阐明了 PD-1/PD-L1 抑制剂能够改善这类人群的总生存期（OS），而且还阐明了在使用这些抑制剂时通常会发生的免疫相关不良事件（irAEs）的持续时间和治疗。

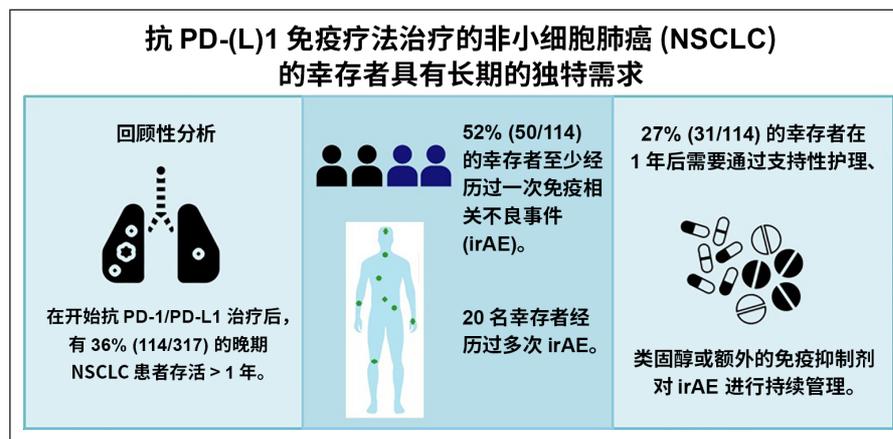
在这项针对实际队列的小型研究中，医学博士 Melinda Hsu 及其同事报告说，36% 的患者在治疗开始后的存活期超过了 1 年，

其中近 31% 的幸存者出现了持续 12 个月多的 irAEs，需要持续进行治疗。

“结合我们正在对接受免疫疗法治疗的 NSCLC 幸存者进行的访谈研究，我们相信这些数据可以用于为接受免疫疗法治疗的患者制定专注于长期毒性管理的生存计划，”约翰·霍普金斯大学医学院（Johns Hopkins Medicine）的肿瘤学研究员 Hsu 博士说。

## 研究结果

研究人员从约翰·霍普金斯数据库中选取了 317 名患者并分析了他们的图表信息。这些患者患有 III 期或 IV 期疾病，并在 2009 年 11 月至 2020 年 2 月期间接受了免疫治疗。他们发现，通过治疗，36% 的人（114 人）的寿命超过了一年。这些长期存活者大多为男性（54%），中位年龄为 66 岁（范围：42 至



87）。共有 82%（94 人）的患者以前或现在是吸烟者，67%（76 人）的患者患有腺癌，34%（32 人）的患者的肿瘤携带 KRAS 突变，61%（69 人）的患者的 PD-L1 状态未确定，Hsu 博士说道。

在 114 名长期幸存者中，52%（59 人）接受了临床试验之外的标准护理免疫治疗，82%（94 人）在一线或二线环境中接受了检查点抑制治疗，她表示。最常使用的是纳武单抗（nivolumab）和帕博利珠单抗（pembrolizumab）（分别占队列的 39% 和 18%）。有些患者接受了联合治疗方案：13% 的患者接受了抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法加上另一种类型的药物，11% 的患者接受了纳武单抗（nivolumab）加伊匹单抗（ipilimumab）疗法，还有 11% 的患者接受了检查点抑制剂以及化疗，研究人员在一份摘要中写道。他们接受的免疫治疗的剂量的中位数为 13（范围：1-121）。

Hsu 博士的团队发现，中位 OS（定义为从免疫治疗开始到因任何原因而死亡的时间）达到了“前所未有”的 26.5 个月（范围：12.2-106.9），中位无进展生存期（PFS）为 13 个月（范围：0.7-106.9）。对于 85% 的参与者来说，最好的反应是局部缓解或病情稳定。

59 名幸存者（52%）经历了各种级别的 IrAE，其中 20 名患者的出事次数超过了 1 次，3 名患者增加到 5 次。最常见的是肺炎（18%）、皮炎（11%）和炎性关节病（11%）。大多数 irAE 是 CTCAE 1 级或 2 级（80%），而不到四分之一的受影响患者经历了 3 级事件，1 个人出现了 4 级 irAE，Hsu 博士说。

在 59 名出现了 irAE 的患者中，首次发作的中位时间为 15 周。对于那

些出现多个 irAE 的患者，首次发病时间为 9 周，而出现单个 irAE 的患者则为 22 周（ $P=0.03$ ），Hsu 博士表示。在出现了 irAE 的患者中，51% 的人（59 人中的 30 人）只使用类固醇进行治疗，而 12% 的人（7 人）需要额外的免疫抑制，研究人员写道。不良事件导致 29 名（25%）幸存者停止了免疫治疗。

“最重要的是，”在 59 名出现了 irAE 的幸存者中，31 人（27%）在死亡或最后一次随访时有持续的症状，Hsu 博士说。当时有 14 人正在接受类固醇治疗，5 人正在接受额外的免疫抑制治疗。

irAE 的发生与 PFS 的改善有关，研究人员写道。报告有毒性的患者，其病情恶化的时间中位数为 21.2 个月，而没有毒性的患者的中位数为 9.8 个月（ $P=0.002$ ）。这种模式对于 OS 并不成立，根据记录，经历过 irAE 的患者的中位生存期为 28.5 个月，而没有经历任何事件的患者为 24.5 个月（ $P=0.28$ ）。

## 后续措施

伊利诺伊州的 Ivy Elkins 是转移性、EGFR 阳性 IV 期肺癌的幸存者，也是患者倡导组织 EGFR Resisters 的联合创始人，她称这项研究是对一个尚未被广泛理解的问题的重要调查。

她说：“这些毒性很严重，而且可控，但是对这个问题认识对于医生和患者设定期望值很重要。”

该研究向参与讨论的悉尼大学的 Haryana Dhillon 博士建议，“我们需要更好地进行监测，并尝试和确定针对免疫治疗相关不良事件的更好的预测因素。”她赞赏这项研究纳入了实际的群体，但她表示研究人员应考虑进行前瞻性干预。

## 评论

患者权益工作者

## 共享决策和 QOL 的重要性

Ivy Elkins

今年的世界肺癌大会讨论了很多摘要，显示出在缩小肺癌肿瘤方面的疗效和持久性，但患者要忍受的毒性也很大。有些看起来特别有希望的候选抗体药，例如那些针对 HER2 和 TROP2 的药物，都属于此类。处理治疗的副作用对肺癌患者来说是非常困难的，这通常会导致生活质量下降，致使患者决定退出试验或停止治疗。对所有患者来说，疗效和持久性并不是唯一重要的因素。



我们在做治疗决策时应始终抱着非常谨慎的态度，包括患者及其医疗保健提供者一起制定的决策。就像每个人都是不同的，患者也有不同的目标，他们愿意承受的毒性水平也各不相同。虽然有人可能愿意牺牲自己的生活质量来缩小肿瘤，延长寿命，但另一个人可能更喜欢拥有享受日常活动的的能力，不会选择那些毒性极强的疗法，因为这可能会使他们的正常生活极其困难。

在决定一起进行临床试验或治疗之前，医疗服务提供者需要花时间去了解他们的患者，了解什么对他们来说是重要的。

同样重要的是要考虑到我们所知道的所有长期副作用，因为随着最近治疗方法的激增，肺癌患者的寿命更长了。有些治疗方法，如免疫治疗和放射治疗，可能会导致日后出现严重的毒性。虽然这些长期的毒副作用有很多是可以控制的，但重要的是要提高对这种可能出现的晚期副作用的认识，为医生和患者设立适当的期望值。患者必须了解这些晚期副作用是什么样子，如果出现这些副作用，医生应该做好准备，在出现这些副作用时进行治疗。有关治疗的长期影响的研究（例如在本次会议上所讨论的研究）对于当今患者的未来至关重要。

## 世卫组织对肺部肿瘤的新分类

来自多伦多玛格丽特公主癌症中心 (Princess Margaret Cancer Centre) 的 Ming S. Tsao 医学博士、加拿大皇家外科医师学会会员，在 WCLC 开幕式上发表了全会演讲，概述了世界卫生组织 (WHO) 第五版《胸部肿瘤分类》一书中的主要更新内容。新书采用了许多新格式，并引入了新的作者和编辑。新增加的部分对病理学家的临床实践特别有用，包括“诊断性分子病理学”和“基本或理想的诊断标准”。

Tsao 博士表示，与 2015 年发布的上一版相比，2020 年分类中新增的肿瘤类型很少；这些都是低发肿瘤。他简要介绍了这些新的肿瘤实体的突出特点。

支气管腺瘤（纤毛乳头状瘤）是一种良性肿瘤，典型表现为沿支气管上皮的两层腺体出现的细胞穿孔。有趣的是，这些肿瘤可能含有肺癌中发现的驱动基因突变。“根据两层上皮细胞穿孔的形态来区分支气管腺瘤与鳞状腺瘤或原位腺瘤很重要，”他说。

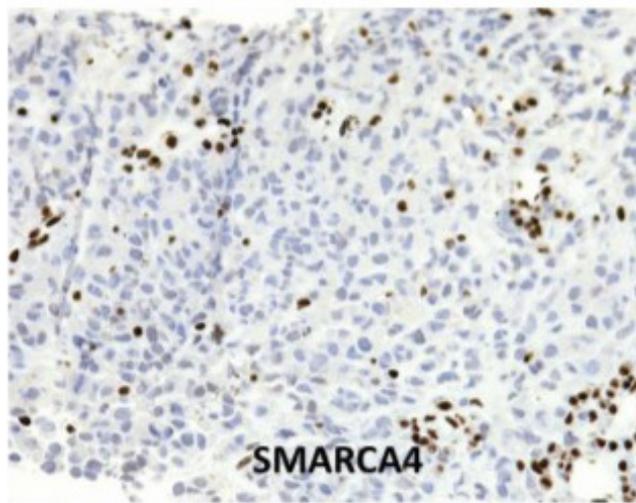
胸部 SMARCA4 缺失性未分化肺癌是一种高度恶性、未分化的肺部肿瘤，有或无胸壁侵犯。这种类型的肺癌以 SMARCA-4 的表达丧失

为特征，可通过免疫组织化学 (IHC) 方法进行检测。SMARCA-4 基因参与染色质重塑，其表达丧失多为突变所致。

原位间皮瘤是一种侵袭前的单层表面增生的肿瘤性间皮细胞。这种情况多见于胸腔积液不愈合的患者，以及有重度石棉接触史、既往放射线史或有间皮瘤家族史的患者。只有通过 IHC 证明 BAP1 和 / 或 MTAP 的表达丧失和 / 或通过荧光原位杂交 (FISH) 证明 CDKN2A 同源缺失，才能诊断病变。重要的是，这种疾病极有可能发展为侵袭性上皮样间皮瘤，即恶性版本。

Tsao 博士还重点介绍了新分类书中对部分胸腺瘤的重要更新。

现在，根据主要的组织学模式，浸润性非黏液性腺瘤的亚型是目前肺癌分类和诊断的标准。这些亚型具有预后意义。鳞状为主的肿瘤预后较好，乳头状或腺泡状为主的肿瘤预后中



等，微乳头状 / 实体瘤预后较差；后者可预测辅助化疗的生存获益。然而，传统上还有与肿瘤预后相关的其他肿瘤特征，包括核和细胞学等级、有丝分裂、坏死，以及最近的通过气道播散 (STAS)。IASLC 病理委员会的一项研究发现，在原发模式的基础上，出现 20% 或更多的继发性高位模式（微乳头状、实体和复合腺），会增加培训队列的复发或死亡风险，并在另外 2 个患者队列中得到独立验证。基于这些研究结果，提出了侵袭性非黏液性肺腺瘤的 IASLC 鉴别分级系统，并纳入 WHO 新分类书中。与单纯基于优势模式的预后相比，该分级系

### 病理学

统似乎可以改善早期非粘液腺癌患者的分层。此外，IASLC 分级系统可能会增加可能从辅助化疗中潜在受益的患者（3 级肿瘤）的比例，尽管这需要额外的支持数据。

2021 年 WHO 分类书中的间皮瘤章节对该病进行了更详细的描述，包括各种组织学或细胞学特征，以及肿瘤的新分级系统；其中部分内容带有预后意义。本章还对该肿瘤的活检或切除标本的病理报告中应包括的内容提出了建议。

第 5 版 WHO Thoracic Classification of Thoracic Tumours (《世界卫生组织胸部肿瘤分类》) 将于 2021 年春季上市。新书将以在线订阅的方式提供，其中包括对整个幻灯片图像的访问。■

#### 参考文献：

1. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y 等. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee (侵袭性肺腺瘤分级系统：国际肺癌病理学委员会的建议). J Thorac Oncol (《胸腔肿瘤学杂志》). 2020;15(10):1599-1610.

## 杨泮池 (Pan-Chyr Yang) 博士因在预防肺癌方面的贡献而被 IASLC 授予荣誉

主讲人：Leah Lawrence

国立台湾大学附属医院讲座教授、台湾中央研究院院士、临床型和科

研型医学博士杨泮池

(Pan-Chyr Yang), 将在完全虚拟的 IASLC 2020 世界肺癌大会 (WCLC) 上，获得国际肺癌研究协会 (IASLC) 颁发的

Joseph W. Cullen 预防 / 早期发现奖。该奖项旨在表彰一位 IASLC 科学家在预防胸部恶性肿瘤方面的终身成就。

“这个奖项应该归功于台湾所有从事肺癌研究的团队成员，”杨博士说。“我们不仅感到非常荣幸，而且感到

更有责任加快我们的工作，解决肺癌预防方面未解决的问题。”

杨博士曾任国立台湾大学校长，并在医学院内科担任教授达 27 年。

他还曾任中华民国（台湾）教育部咨询处处长和国立台湾大学医学院院长。

他目前的研究重点是肺癌基因组学、癌症转移的分子机制以及肺癌精准治疗的相关转化研究。他对肺癌预防的热情

和兴趣始于他的职业生涯初期。

“上世纪 80 年代初，我在台大医院内科接受住院医师培训时，在内科的病房里接诊了很多肺癌患者，他们大多没有吸烟史，尤其是女性，”杨博士回忆说。“我觉得非常奇怪，这些病例与所有教科书和文学作品中

杰出服务奖



的都大不相同。”

这一观察结果引起了杨博士的思考，从不吸烟的人中是否存在潜在的独特病因和不同的致癌机制，于是他开始致力于研究这一难题。

杨博士引用了一句中国古语来概括他对预防和早期发现的承诺：“上医治未病，中医治欲病，下医治已病。”他解释说：“目前专注于晚期癌症患者的精准医学很难治愈疾病，尽管患者付出了巨大的代价和痛苦。在疾病可治愈之前及早发现和预防是提高治疗效果或消除疾病的最佳策略。”

杨博士致力于引领精准癌症医学的转化研究，并在不吸烟者中实施肺癌筛查计划，显著提高了台湾肺癌患者

的生存率。他的研究小组利用蛋白质基因组学的方法，确定了东亚地区不吸烟者肺癌的环境致癌物和内源性基因特征，以及致病机制。

“这些发现可能有助于为这种可怕的疾病制定有效的预防策略，”杨博士说。

感恩过去，  
展望未来

他将部分成功归功于他的两位导师。陆坤泰教授，曾任国立台湾大学医院内科及检验科教授。

“他是我的导师，不仅教会了我肺科的知识和技术，也教会了我如何做一个好医生，”杨博士说。

原中央研究院生物医学研究所所

# 日本的肺癌生物标志物检测模式存在较大差异

**根** 据日本一项研究的真实数据，大量肺癌患者没有进行所有相关生物标志物的检测，与序贯检测相比，使用同步检测可能会影响治疗时间。

日本东京国立癌症中心医院诊断病理科的 Yasushi Yatabe 临床型和科研型医学博士介绍了作为 MA08 的一部分的研究成果：非小细胞肺癌免疫检查点阻断和靶向治疗的生物标志物的进展。

CAP/IASLC/AMP、ASCO 和 ESMO 指南推荐对肺癌患者进行 EGFR、ALK、ROS1、BRAF 和 PD-L1 生物标志物的检测，鼓励同步检测，以缩短诊断检测和治疗之间的时间。然而，关于日本临床实践中如何进行检测（包括实施率和生物标志物模式）的真实数据很少。

Yatabe 博士及其同事进行了这项研究，以调查日本被诊断为肺癌患者的单一生物标志物检测和后续治疗的真实模式。该研究是在新一代测序问世之前进行的。

研究人员考察了日本医疗数据视觉株式会社 2014 年 1 月至 2018 年 11 月超过 1300 万名患者的数据。该数据库覆盖了日本 22% 的大中型医院。他们选择了 560451 名肺癌确诊患者。其中，有 23,747 人接受了检查，12,877 人接受了治疗。最终研究纳入了 8,323 名患者，用于分析分子检测和模式。

共有 221 种检测模式的结果，研究人员确定了 11 种常见模式（见图）。最常见的检测模式是检测 EGFR、ALK 和 PD-L1 (17.6%)，其次是检测 EGFR、ALK、ROS1 和 PD-L1 这四种生物标志物 (17.2%)。同步检测的比例 (17%) 低于 BRAVE 研究的报告

## 总共 221 种检测模式

- 以下基线人口统计学没有趋势，几乎均匀分布：年龄中位数（范围）、性别、BMI、吸烟状况（详见补充材料）
- 各组并不互斥；根据检测的生物标志物的数量，患者可能属于多个组
- 测试组包括每组接受 ≥1 次相应检测的患者
- MDV 数据库中没有具体说明组织学亚型（小细胞、非小细胞、鳞状细胞等）
- 根据这个数据库，无法确定是内部检测还是商业实验室检测

## 检测模式

级别	模式	n (%)	级别	模式	n (%)
1	EGFR ALK PD-L1	1466 (17.6)	7	EGFR ROS1 PD-L1	222 (2.7)
2	EGFR ALK ROS1 PD-L1	1427 (17.2)	8	EGFR → PD-L1	171 (2.1)
3	EGFR	1087 (13.1)	9	EGFR ALK ROS1	130 (1.6)
4	PD-L1	1037 (12.5)	10	EGFR ROS1	105 (1.3)
5	EGFR PD-L1	737 (8.9)	11	EGFR → ALK PD-L1	93 (1.1)
6	EGFR ALK	293 (3.5)			

- 78% (n = 6451) 未包含所有生物标志物
- 17.2% (n = 1427) 为同步检测 (4 CDx)

ALK, 间变性淋巴瘤激酶; BMI, 身体质量指数; CDx, 同伴诊断检测; EGFR, 表皮生长因子受体; MDV, 日本医疗数据视觉株式会社; PD-L1, 程序性细胞死亡配体蛋白-1。

(32%)，该研究是在大型专业中心进行的。“这表明，在我们的分析中包括的小型医院中，同步检测不太常见，” Yatabe 博士说。

单独检测 EGFR (13.1%)、单独检测 PD-L1 (12.5%) 以及 EGFR 和 PD-L1 (8.9%) 也很常见。其余 6 种检测模式是这些标志物的组合。Yatabe 博士指出，这些组并不互斥。根据检测的生物标志物的数量，患者可能属于多个组。

“使用序贯单一生物标志物与同步检测可能是一个重要的障碍，由于组织样本的可用性有限，需要优先检测单个生物标志物，” Yatabe 博士说。

在年龄、性别、BMI 或吸烟状况方面，基线人口统计数据没有变化趋势。总体而言，78% 的患者没有接受所有生物标志物的检测。

研究人员还研究了生物标志物排序模式如何影响治疗。治疗时间 (TTT) 定义为从最早的检验单到抗癌药物的首次处方单日期之间的时间。按检测次数排列的 TTT 中位数表明，无论处方方法如何，检测次数越多，TTT

越长。

总 TTT 为 22 天。在接受单次检测的患者中，TTT 为 21 天（范围 2-509）。接受两次序贯检测的，增加到 28 天（范围 3-525），接受三次序贯检测的，增加到 30 天（范围 9-502）。

研究人员注意到，无论处方药如何，生物标志物检测每周都有一个独特的模式。这些数据表明，医生每周遵循自己的工作方式，而不受医院规模和地理区域的影响。

“同步检测肺癌的生物标志物，并尽可能在早期进行检测，可能有助于选择合适的、及时的治疗方法，并最终改善患者的治疗效果，” Yatabe 博士说。

Yatabe 博士指出，该研究的一些局限性在于数据库中并没有指定组织学亚型，也没有说明是否使用了内部商业实验室测试。

## 随时间的变化

讨论者瑞士巴塞尔大学医院的 Lukas Bubendorf 医学博士表示，在日本这

项研究中发现的患者异质性生物标志物检测模式，使得同步检测与序贯检测相比更有说服力。

“如果你同时进行了几个标志物的检测，那么治疗的时间就比序贯检测的情况要短，因为序贯测试有两轮或三轮，” Bubendorf 博士说。“这与是否使用靶向治疗或化疗无关。”

然而，这种变化的原因仍不清楚，他说。同样，检测方法的重要性也不得而知。演讲中没有关于是否使用了免疫组化、多重聚合酶链反应 (PCR) 或下一代测序的信息。

“我推测，日本的突变检测仍以多重 PCR 为主，” Bubendorf 博士说。

他还指出，Yatabe 博士及其同事的研究结果也提供了一些机会。

“过渡到新一代测序后，随着时间的推移，在某个时点我们会看到模式发生改变，这会非常有趣，” Bubendorf 博士说。“明确 IHC 检测的作用也很重要。”

这项研究由辉瑞公司赞助。■

## 杨泮池 (Pan-Chyr Yang) 博士

接第 44 页

长、国家卫生研究院院长吴成文教授是杨博士的博士论文导师，他以基因转录的四步机制方面的开创性工作而闻名。

“在他的培训下，我开阔了眼界，对癌症基础医学和转化医学的研究工作非常着迷，” 杨博士说。

展望该领域的未来，杨博士说，他希望在不久的将来，他们能够建立一个筛查项目，利用风险评分预测因子（包括遗传和环境因素）帮助从不吸烟人群中识别出高危患者，使他们从低剂量计算机断层扫描肺癌筛查中获益。

“最终，我们将能够确定真正的病因，并制定有效的策略来预防这种疾

病的发生，” 杨博士说。

而对于那些刚刚踏入肺癌研究领域的年轻专业人员，杨博士说：“目光要远大！相信自己，尽最大的努力去实现理想！” ■

杨博士还介绍了 TALENT 研究的结果，该研究描述了台湾的一项全国性肺癌筛查计划，见第 1 页。

## 展望无烟的一代

主讲人：Lauren Evoy Davis

**像** 万宝路牛仔和骆驼老乔这样花费百万美元的广告宣传人物，通过杂志广告和电视广告，引诱许多人染上了烟瘾。像“骆驼现金”这样可以邮寄换取打火机、T恤衫等奖品的噱头，让吸烟者成为行走的广告，延续了一种酷的气质。最终，广告标准得到了改变，以免对儿童过于友好并吸引年轻人。

虽然在过去几十年里，宣传烟草产品的广告已经减少，但据世界卫生组织 (WHO) 统计，每年因使用烟草产品而致癌的人数仍超过 800 万。<sup>1</sup> 众所周知，二手烟也很危险，每年可在世界各地造成 120 万人死亡。

现在的挑战是防止子孙后代成为吸烟者。

主讲人 Heng Nung Koong 医学博士，国际无烟新一代的创始人和董事，在“现代烟草管控方法” (The 'How To' of Modern Tobacco Control) 教育会议 (ES21) 上讨论了这个话题。2010 年，Koong 博士写了一篇期刊文章《逐步淘汰烟草：建议拒绝 2000 年以后出生的人使用烟草》，以

表。

世界卫生组织烟草预防教育分类	课本中包含主题的百分比
吸烟的后果	73%
非社会规范	46%
不吸烟的原因	10%
社会影响	10%
抵抗力和生活技能	1.2%

理学院会员，在 2011 年创造了“烟草终局” (tobacco endgame) 一词，以推动全球无烟优先事项。

这一烟草终局概念“取代了全球公认的、有缺陷的 [合法购买产品的] 最低年龄”，Koong 博士说。孩子们接收到的信息是混杂的；他们被告知吸烟的危害，但却看到成年人在吸烟。他们被广告所利用，广告宣传使用这些产品会让人变得很酷或很有魅力。很多青少年都急于表现出成年人的样子，他们可能会为了表现得像生活中的成年人或同龄人而从事一些危险的行为。该行业利用青少年的叛逆心理，继续声称自己只向成年烟民推销，导致许多人接受了该行业及其主张的合法性。

此外，许多年轻人并没有立即出现健康问题。吸烟的危害会随着时间的推移而增加，所以很多人从第一次吸

健康并会导致各种疾病’，还需要同龄人站在群体面前，向成千上万的孩子进行禁烟宣传”，Koong 博士说。

“它需要成为一个生态系统，在学校的大众教育中得到永久内化，”他补充说。

他建议通过积极的同伴压力来实现这一目标。理想的情况是，学校将在教育系统内制定青年领导力计划，特别是针对青少年时期，因为青少年很脆弱，渴望与同龄人打成一片。

### 无烟条例

截至 2015 年，菲律宾目前总共有 23.8% 的人 (1660 万成年人，其中男性占 41.9%，女性占 5.8%) 是烟草使用者。<sup>4</sup>

在菲律宾立法领导人的支持下，Koong 博士于 2016 年制定了世界上第一个无烟条例。在巴丹的巴兰加市，市长批准了这项法令，“作为菲律宾防止烟草滥用和烟草有害影响的一项新的预防措施。该条例的目的是规范向 2000 年 1 月 1 日或之后出生的任何公民出售烟草。”省内的其他城市也在探索该条例。

最近，在 2020 年 11 月，马萨诸

塞州布鲁克莱恩市在一次城镇会议上以 139 票 (赞成) 对 73 票 (反对) 通过了无烟新一代倡议。这是美国通过的第一个倡议。这项防止向 2000 年 1 月 1 日或之后出生的人出售烟草的措施正在等待马萨诸塞州司法部长 Maura Healey 的批准。

这些条例不会以任何方式羞辱或谴责当前的烟草使用者。目的是为了从源头防止下一代染上烟瘾。

## 降低风险和烟草控制

“这是一场分阶段、非对抗的社会运动，成果就是未来几代人不会有新的吸烟者出现，” Koong 博士说。

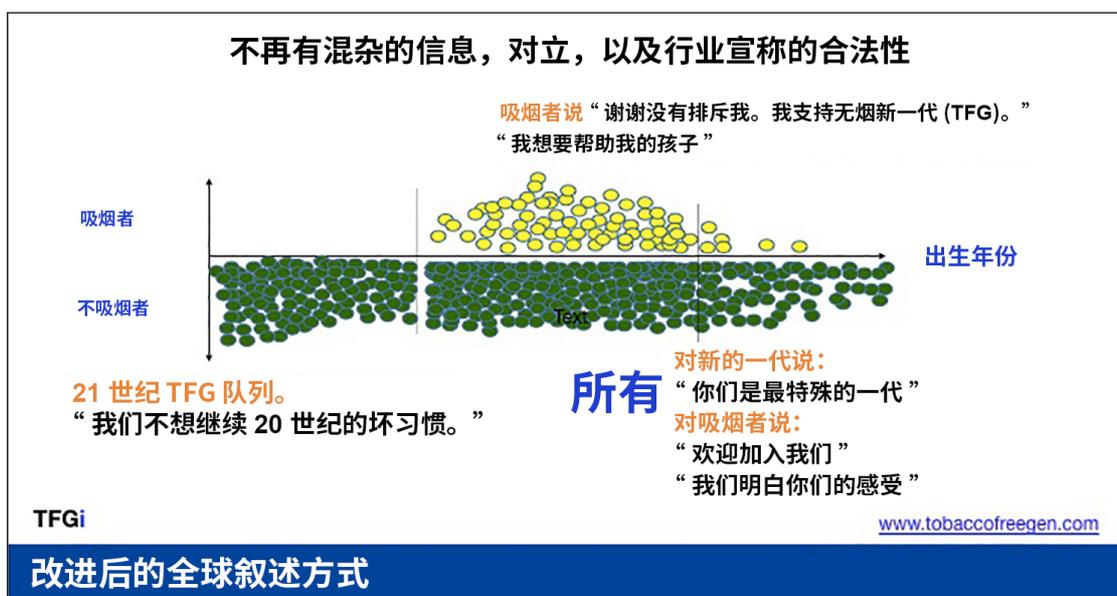
希望这一令人信服的举措能在其他州以及全球范围内流行起来。目前，全球 13 亿烟草使用者中有 80% 以上生活在低收入国家。<sup>1</sup> 为了成为一个可持续发展的国家，应当向当地市政府和市长介绍无烟新一代的优点。让他们联系“无烟新一代”团队，在你的教育系统内启动这个更好的尼古丁预防生态系统。培训班可在 3-4 天内完成。

### 如需获得更多信息：

相关的摘要，“实现无烟新一代终局：#1 重新设想实施更好的大众预防烟草教育，”由 Lynn Ong 主讲。■

参考文献：

1. Tobacco (烟草). 世界卫生组织. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. 出版日期：2020 年 5 月 27 日. 访问时间：2021 年 1 月 16 日.
2. Khoo D, Chiam Y, Ng P, Berrick AJ, Koong HN. Phasing-out tobacco: proposal to deny access to tobacco for those born from 2000 (逐步淘汰烟草：建议拒绝 2000 年以后出生的人使用烟草). *Tob Control* (《烟草控制》). 2010;19(5):355-360.
3. Saito J, Nonaka D, Mizoue T 等. Limited potential of school textbooks to prevent tobacco use among students grade 1-9 across multiple developing countries: a content analysis study (内容分析研究表明，在多个发展中国家中，学校教科书预防 1-9 年级学生吸烟的潜力有限). *BMJ Open* (《英国医学杂志》). 2013;3:e002340.
4. Global Adult Tobacco Survey 2015 (全球成人烟草调查 2015). <https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/fact-sheet-2015.pdf>. 出版日期：2017 年 2 月 14 日. 访问时间：2021 年 1 月 16 日.



### 改进后的全球叙述方式

此来思考新一代不吸烟者，以及如何最好地阻止他们成为烟草使用者。<sup>2</sup> 一种方法是限制烟草的供应和零售活动，并围绕获取和公开使用烟草制定新的政策，以消除对烟草产品的最初渴望或需求。

### “烟草终局”

烟草管控研究员和政策分析师 Ruth Malone，注册护士，博士，美国护

烟、吸电子烟或咀嚼烟开始，直到几十年后才会体验到健康后果。

### 改善教育

Saito 等人<sup>3</sup>于 2013 年在《英国医学杂志》(British Medical Journal) 上发表的文章对 40 本涉及烟草使用危害的教科书进行了分析，发现很少有书籍介绍抵御烟草诱惑的方法 (见表)。

这项运动“不仅要说明‘吸烟有害

观看 IASLC 专家讨论...

Narjust Duma 博士介绍了一项关于发病率/结果方面性别差异的大型全球研究的数据

## 建模分析表明，在扩大肺癌筛查指南以更好地捕捉代表性不足的人口方面仍需努力

### 筛查和早期检测

主讲人：Kara Nyberg 博士

**在** 2020年世界肺癌大会上发表的两篇摘要阐明了当前筛查指南的变化如何影响肺癌的检出率，特别是在代表性不足的人群中。正如这两项研究所表明的那样，有时为了提高检出率而进行的看似无害的改变，实际上可能会带来负面影响。

### 2020 USPSTF 肺癌筛查指南草案的执行情况

研究表明，与2013年旧版指南相比，美国预防服务工作组 (USPSTF) 的2020年肺癌筛查指南草案可能会无意中增加高危少数族裔人群的种族差异——而这正是更新指南试图弥补的问题 (MA05.10)。

“2013年的准则在筛查资格方面引入了种族和民族差异。虽然2020年指南草案选择了更多的少数族裔，但

他们有类似或略大的差异，”美国国家癌症研究所的Rebecca Landy博士在介绍当前研究时表示。

当USPSTF在2013年首次为重度吸烟者制定肺癌筛查指南时，该建议是基于仅包括4.5%非洲裔美国人的数据，未能充分考虑到吸烟模式的种族差异。因此，2013年的指南被批评为过于保守，特别是对于非洲裔美国吸烟者来说，尽管与白人吸烟者相比，他们每天吸的烟更少，他们的肺癌发病率更高，而且患者年龄更小。

USPSTF指南在2020年进行了更新，与2013年的指南相比，其明确意图是“部分改善筛查资格方面的种族差异”。为此，指南扩大了范围，包括(1)50至80岁而不是55至80岁的老烟民；以及(2)吸烟指数为20而不是30以上的个体。戒烟者中不超过15年的标准保持不变。

为了确定2020年指南与2013年指南相比表现如何，以及是否还可以改

进，Landy博士及其同事依靠经验模型进行了研究。他们根据不同的指南标准分析了三个队列，假设符合条件的个体将接受为期5年的随访，每年进行3次年度低剂量计算机断层 (LDCT) 筛查扫描。模型的数据来自2015年全国健康访谈调查 (NHIS)，该调查代表了美国各地的个人。

当将USPSTF 2013年指南 (年龄55-80岁，吸烟指数 $\geq 30$ ，戒烟年数 $\leq 15$ ) 应用于模型内的NHIS数据时，800万曾经吸烟者被认为符合肺癌筛查条件，其中13.4%为少数族裔。白人在2013年的指南下表现最好 (图1，第48页)。据建模估计，对符合条件的白人进行筛查，可以避免55%的可预防肺癌死亡。相比之下，这些比率在非裔美国人中低了15% (预防死亡人数的40%)，在亚裔美国人中低了15% (预防死亡人数的39%)，在西班牙裔美国人中低了24% (预防死亡人数的30%)。

将USPSTF 2020指南 (年龄50-80

### 差异相关研究

岁，吸烟指数 $\geq 20$ ，戒烟年数 $\leq 15$ ) 应用于NHIS数据，将符合条件的筛查池扩大到包括1450万个人，使白人数量增加78%，少数族裔数量增加97%。虽然随着筛查标准的扩大，所有种族和民族群体预防肺癌死亡的能力都有所提高，但差距依然存在。根据2020年指南对符合条件的白人进行筛查，估计避免了67%的可预防肺癌死亡。然而，非洲裔美国人的预防率仍然低了13% (预防了54%的死亡)，亚裔美国人的预防率有所增加，但仍低了19% (预防了48%的死亡)，西班牙裔美国人的预防率低了27% (预防了41%的死亡)。

Landy博士和同事们运行了第三个模型，该模型应用了USPSTF 2020

参见第48页的  
筛查指南扩展

### 评论

## 女性肺癌筛查：了解风险和益处

主讲人：Dusty Donaldson

虽然科学已经证明，男性和女性都能从低剂量CT肺癌筛查中显著获益，但NELSON研究显示，女性受益大大高于男性。<sup>1</sup>然而，并不建议每个人都进行肺癌筛查，其中一个原因是低剂量CT的辐射照射可能会造成伤害。虽然CT扫描可以及早发现肺癌，但反复暴露于低剂量的辐射下也可能导致肺癌。

题为“Effect of lowering starting age for lung cancer screening by low-dose computed tomography among women: a harm-benefit analysis” (降低女性进行低剂量计算机断层扫描肺癌筛查起始年龄的影响：损益分析) 的摘要分析了将妇女的筛查年龄从55岁降低到45岁的风险和益处。

这种损益分析表明了肺癌筛查的好处，但也警告称，女性若在较年轻时开始进行年度筛查，其面临的风险可能会增加。作者建议使用更低的辐射测量方法来帮助抵消增加的风险。

虽然我对这项研究试图降低辐射诱发肺癌的风险表示赞赏，但让我更担心的是肺癌筛查。遗憾的是，在已经符合筛查条件的高危人群中，有很多人并不了解筛查的好处，也没有机会接受筛查。面临较高肺癌风险 (尤其是女性) 且符合筛查标准的人，直至去世都没有意识到她们可以选择进行肺癌筛查。

作为长期的患者权益工作者，我热切地期待着国家肺部筛查试验的结果。<sup>2</sup>距离美国预防服务工作组建议向高危人群制定筛查指南，似乎已经过了很久。当我得知有人提议对这些准则进行更新，以便更多的人有资格接受筛查时，我很高兴。

但讽刺的是，尽管先前的损益分析预测肺癌筛查可以挽救成千上万人的生命，我们所处的社会却辜负了那些本可以从筛查中受益的人。

我能理解。不要造成伤害。然而，科学理论与现实之间存在着巨大的鸿沟，

肺癌夺去的生命比乳腺癌、结肠癌和前列腺癌的总和还要多。在高危人群因筛查过多而遭受损害之前，我们还有很长的路要走。

一旦我们在通过筛查挽救生命方面发挥了尚未开发的潜力，我们就可以很好地完善我们的方法，最大限度地挽救生命。

在我的朋友圈里，有人是因为对筛查不了解和缺乏筛查机会而死亡的。还有很多人，他们虽不是高危人群，但却已是肺癌晚期，他们不知道为什么没有针对他们的筛查方案。

像许多权益工作者一样，我关注并热切地等待科学家们发现更好的肺癌筛查方法，也许是通过血液或唾液测试。然而，在那之前，让很多现在就能通过肺癌筛查获益的人获得实在的益处吧。不这样做才会造成更大的伤害。

关于作者：Donaldson女士是Dusty Joy Foundation (LiveLung) 的创始人，这是一个501(c)(3) 非营利组织，为新确诊的肺癌患者提供礼品袋，并且在每月为患者和护理人员举办教育互助组网络。她还是“肺癌行动网络” (LungCAN) 的共同领导人，该网络是一个由总部设在美国的专注于肺癌的非营利组织组成的协会，她还是The ABCs of Lung Cancer for Patients and Advocates (“肺癌患者和倡导者要了解的基本知识”) 一书的合著者。

#### 参考文献：

1. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA 等. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial (在一项随机试验中通过容积CT筛查降低了肺癌死亡率). *N Engl J Med* (《新英格兰医学杂志》). 2020; 382:503-513.
2. National Cancer Institute website (国家癌症研究所网站). National Lung Cancer Screening Trial (美国国家肺部筛查试验). <https://www.cancer.gov/types/lung/research/nlst>. 访问时间：2021年1月18日.



## 筛查指南扩展

接第 47 页

指南，但也加入了从筛查中“高度获益”的个体，根据“从筛查性 CT 获得的生命年限” (LYFS-CT) 模型 (图 2)，定义为通过筛查获得 12 天或以上的生命。这一分析包括了另外 347 万名个体，其中 29% 是少数族裔，使筛查的总人口达到 1,800 万曾经吸烟者。预防肺癌死亡的能力再次全面提高，白人和非裔美国人之间的差距已被消除，每组肺癌死亡预防率达到 82%。虽然亚裔美国人 (预防了 63% 的死亡，反映出 19% 的差异) 和西班牙裔美国人 (预防了 59% 的死亡，反映出 23% 的差异) 在可预防的肺癌死亡方面仍然存在差异，但 Landy 博士指出，对这些人的筛查变得更加有效，每防止一人因肺癌死亡所需筛查的患者人数减少了。

“使用获得的生命年限预测模型来识别不符合 2020 年指导方针的高收益个体，可能会消除白人和非裔美国人之间的差距，但不会减少亚裔美国人或西班牙裔美国人的差距，” Landy 博士总结道。“我们认为，亚裔和西班牙裔美国人的差距没有缩小，是因为癌症发生在吸烟较少的人身上，因此他们的受益较少。”

还需要作出更多的努力，以克服种族和族裔之间不同的风险分布所造成的其余差距。

参与讨论的新加坡中央医院 (Singapore General Hospital) 医学博士蔡惠忠 (音译) 对此表示赞同，她说：“这些结果表明，有必要针对不同人群制定肺癌筛查指南。”

## 平衡降低高危妇女筛查年龄的好处和风险

将每年接受 LDCT 肺癌筛查的高危女性的资格年龄从 55 岁降低到 45 岁，实际上可能弊大于利。建模数据显示，估计这种方法可以在每 1000 名接受筛查的妇女中多发现 6% 的自发性肺癌病例，但代价是筛查本身的辐射照射导致的诱发肺癌增加 140% (MA05.11)。

荷兰格罗宁根大学医学中心 (University Medical Center Groningen) 的杜以慧博士在介绍这些研究成果时总结道：“向较低年龄的女性提供筛查时，潜在的益处会因筛查带来的风险而受到影响。”

“与男性相比，女性被诊断为肺癌的年龄普遍较小。此外，女性患辐射引起的肺癌的风险更高。这种风险会随着接触年龄的降低而迅速增加，”杜博士解释说。

因此，尽管研究表明，在年轻时对高危妇女进行肺癌筛查更具成本效益，但必须权衡潜在的肺癌检测所带来的收益的增加和辐射诱发肺癌的潜在风险的增加。

为了评估降低女性筛查起始年龄时的这些权衡，杜博士及其同事利用之前验证过的模型，模拟了 10 万名 45 至 75 岁的女性重度烟民 (即吸烟  $\geq 20$  支/天的烟民) 通过 LDCT 进行年度肺癌筛查的结果。根据荷兰癌症登记处的数据，模拟人群的一生中肺癌的自发性风险确定为 20%，该风险在 70 岁左右达到峰值。辐射导致的肺癌风险是根据 BEIR VII 报告估计的，其中考虑到了辐射剂量和照射年龄。

图 1

## USPSTF-2013 和 USPSTF-2020 指南下的差异性

	USPSTF 2013			
	适用人数	避免的肺癌死亡人数	敏感性 (%)	差距 (%)
白人	6,950,778	35,572	55%	
非裔美国人	572,485	4,238	40%	15%
亚裔美国人	174,778	417	39%	15%
西班牙裔美国人	326,469	1,006	30%	24%
少数族裔	1,073,732	5,660	38%	17%
<b>总计</b>	<b>8,024,510</b>	<b>41,232</b>	<b>51%</b>	

Landy 等人, JNCI (《国家癌症研究所杂志》) 2021 年

研究人员发现，对 1000 名年龄在 55 岁至 75 岁之间、重度吸烟女性进行年度 LDCT 扫描为当前标准，该标准是每次以 2.70 mSv 辐射量对一名女性进行扫描，可检测出 113 例自发性肺癌，而代价是 3.0 例辐射诱发肺癌。这相当于 38 的受益 - 危害比，换句话说，每出现一位因 LDCT 筛查导致肺癌的女性，就可以避免 38 位女性死于自发性肺癌。

当研究者将筛查起始年龄从 55 岁降低到 45 岁时，这使得每 1000 名筛查的妇女中能发现 120 个自发性肺癌，而代价是每 1000 名妇女中出现 7.2 个由辐射引起的肺癌病例。在这里，受益与危害的比值降到了 17，

也就是说，每出现一位因筛查导致肺癌的女性，可以避免 17 位女性死于自发性肺癌。

杜医生说：“超低剂量 CT 可以作为一种补偿”，以弥补从较年轻人群开始 LDCT 筛查时增加的风险。例如，当每次扫描的辐射剂量从 2.70 mSv 减少到 1.65 mSv 时，每 1000 名从 45 岁到 75 岁的

女性重度吸烟者筛查的受益 - 危害比增加到 31。这种方法能够检测到约 117 个自发性肺癌病例，同时导致 3.8 例辐射诱发肺癌。

虽然蔡博士承认，使用超低剂量 CT 的方法可能会部分改善与降低筛查起始年龄相关的一些风险，但她也指出，“需要进一步的研究来评估这一假设，这可能会对公共卫生政策产生深远的影响。”

## 展望未来

总的来说，蔡博士认为，这两份摘要的数据表明，“国家肺癌筛查指南需要从种族、民族、性别等方面对不同人群进行个体化指导。”

因此，也许是时候不再仅将年龄、吸烟指数和戒烟年数作为指导评估肺癌风险和潜在风险因素迥异的脆弱人群中判断筛查必要性的唯一因素了。

本次会议进行了实时问答，为与会者提供了向会议参与者提问的机会。问答环节包含在可按需查看的记录资料中，可通过线上平台获得。在接下来的 60 天里，可以在 [wclc2020.iaslc.org](http://wclc2020.iaslc.org) 进行注册。■

图 2

## 使用 USPSTF-2020 + LYFS-CT (参加筛查所获得的生存年数模型) 的差距

	USPSTF2020				每避免一例肺癌死亡患者所需的筛查人数	USPSTF 2020 + LYFS-CT				每避免一例肺癌死亡患者所需的筛查人数
	适用人数	避免的肺癌死亡人数	敏感性 (%)	差距 (%)		适用人数	避免的肺癌死亡人数	敏感性 (%)	差距 (%)	
白人	12,392,359	43,985	67%		282	14,865,167	53,283	82%		279
非裔美国人	1,161,277	5,759	54%	13%	202	1,911,784	8,721	82%	0%	219
亚裔美国人	279,764	508	48%	19%	550	334,691	663	63%	19%	505
西班牙裔美国人	675,050	1,349	41%	27%	501	866,338	1,959	59%	23%	442
少数族裔	2,116,091	7,616	51%	16%	278	3,112,814	11,343	75%	6%	274
<b>总计</b>	<b>14,508,450</b>	<b>51,601</b>	<b>64%</b>		<b>281</b>	<b>17,977,980</b>	<b>64,626</b>	<b>81%</b>		<b>278</b>

Landy 等人, JNCI (《国家癌症研究所杂志》) 2021 年

# 芦比替定联合伊立替康治疗 SCLC 的前景可观

小细胞肺癌

主讲人：Kara Nyberg 博士

**根** 据“OA11：进展的交响曲”期间公布的一项 Ib/II 期试验结果，芦比替定联合伊立替康似乎对复发性小细胞肺癌 (SCLC) 患者有相当大的作用。在之前最多接受过二线治疗的 21 名患者中，总缓解率 (ORR) 达到 62%，中位无进展生存期 (PFS) 持续时间为 6.2 个月。

“一线治疗失败后，芦比替定联合伊立替康对于 SCLC 表现出良好的活性。在铂类敏感型和非敏感型疾病的患者中也观察到了这一点”，在三线环境中中和脑转移患者中也观察到了这种情况，马德里 12 de Octubre University Hospital 医学肿瘤学系肺癌科主任、医学博士 Santiago Ponce-Aix 在介绍研究结果时说道。

正如 Ponce-Aix 博士解释的那样，SCLC 是一种转录成癌的肉瘤。芦比替定适合治疗 SCLC，因为它通过与 DNA 结合并调节 DNA 结合蛋白（包括转录因子）的活性，选择性地阻断致癌转录。从而导致肿瘤微环境中 IL-6、IL-8、CCL2 和 VEGF 等多种分子的减量调节，进而减少肿瘤细胞增殖，抑制免疫检查点的激活，抑制血管生成。

2020 年 6 月，美国食品药品监督管理局根据单臂 II 期一揽子研究的结果，加速批准芦比替定用于治疗在进行铂类化疗时或化疗后出现疾病进展的转移性 SCLC 成年患者，其中单药芦比替定的 ORR 达到 35%。<sup>1</sup>

目前的 Ib/II 期试验 (NCT02611024) 旨在建立与临床前研究一致的芦比替定单药治疗的安全性和有效性，表明在芦比替定中加入伊立替康可产生协同抗肿瘤活性。为此，选定的晚期实体肿瘤患者被纳入 3 个队列中的 1 个，探索芦比替定和伊立替康的不同剂量和给药方案。

	所有患者 (n=21)	CTFI		疗法	
		≥90 天 (n=13)	<90 天 (n=8)	二线 (n=13)	三线 (n=8)
周期中位数 (范围)	8+ (1-20)	10+ (6-20)	6+ (1-8)	8+ (3-21)	8+ (1-18)
客观缓解率 (PR)	62%	69%	50%	77%	38%
临床获益率 (PR+SD>4m)	81%	92.3%	62.5%	92.3%	62.5%
疾病控制率 (PR+SD)	90%	100%	75%	100%	75%
DOR 中位数 (m) (95% CI)	6.7+ (3.0-N.R)	7.5+ (3.0-N.R)	3.7+ (2.8-3.7)	6.7+ (3.0-N.R)	3.0+ (3.0-N.R)
PFS 中位数 (m) (95% CI)	6.2+ (4.3-8.5)	8.1+ (4.3-N.R)	4.8+ (0.7-5.0)	8.5+ (4.8-N.R)	4.2+ (0.7-7.2)
N.R 未达到					

目前的分析主要集中在之前接受过不超过二线化疗的晚期 SCLC 患者，这些患者接受了推荐剂量的联合疗法，即第 1 天芦比替定 2 mg/m<sup>2</sup> 加伊立替康 75 mg/m<sup>2</sup>，每 3 周 8 次。同时还施用了预防性 G-CSF。

在分接受析的 21 例患者中，除 3 例 (86%) 外，其他患者在使用芦比替定和伊立替康后，肿瘤都出现了一定程度的萎缩。这些结果令人感到鼓舞，考虑到在基线时 81% 的患者都有广泛性病变，48% 的患者有肝转移，29% 的患者有巨块病变，24% 的患者有脑转移。

此外，无论患者对铂敏感（分别为 69% 和 8.1 个月）还是对铂耐药（分别为 50% 和 4.8 个月），也无论芦比替定加伊立替康作为二线治疗（分别为 77% 和 8.5 个月）还是三线治疗（分别为 38% 和 4.2 个月），这些患者的 ORR 和中位 PFS 持续时间都非常可观。

Ponce-Aix 博士将芦比替定加伊立替康联合疗法的毒性描述为“短暂且可控制的”。最常

见的 3/4 级事件是中性粒细胞减少，发生在 61.9% 的患者中。此后，最常见的 3/4 级事件是腹泻 (28.6%) 和疲劳 (23.8%)，严重程度均为 3 级。

尽管有 76.2% 的患者发生了 ≥ 3 级的不良事件，28.5% 的患者发生了严重的不良事件，但 Ponce-Aix 博士指出，“没有患者因不良事件而停止治疗，也没有患者因中毒而死亡”。但仍有 52.4% 的患者需要减少剂量，28.6% 的患者需要延迟剂量，33.3% 的患者需要输注红细胞。

鉴于这些有利的研究结果，Ponce-Aix 博士指出，目前正在将之前最多接受过二线治疗的患者队列扩大至 47 人，以进一步探索芦比替定加伊立替康联合疗法对于 SCLC 的疗效。

## 患者群体很重要

参与讨论的乔治城大学伦巴第综合癌症中心的胸部肿瘤主任和和生育治疗学主任、医学博士

Stephen V. Liu 表示，复发的 SCLC 患者在使用了芦比替定和伊立替康后的反应令人印象深刻。然而，他警告说：“我们以前在 SCLC 中看到过高缓解率。”他回忆了使用单药氨柔比星 (amrubicin) 的经验，在一项 II 期试验中，氨柔比星的缓解率为 67%，但随后在一项更大规模的 III 期试验中进行测试时，其缓解率降至 31%。<sup>2,3</sup>

“这并不是说芦比替定会表现得像氨柔比星一样，”Liu 博士澄清道。“关键是，在 SCLC 中，I 或 II 期研究将招募经过高度筛选的患者群体。由于各种原因，也许其中最主要是生存偏差，相比于更大的、可以说更有代表性的 III 期人群，这些患者取得的疗效要好得多。在更大规模的研究中，这些数值会下降。”

为了确定芦比替定联合伊立替康的强大疗效是否可以稳定并平衡毒性，Liu 博士希望看到更大规模的联合治疗 SCLC 的研究，“看看

参见第 50 页  
芦比替定在 SCLC 中的应用

## 评论

患者权益工作者

## 有望治疗小细胞肺癌患者的药物组合

Montessa Lee

OA11.04 演讲“芦比替定联合伊立替康治疗复发性小细胞肺癌。来自 I-II 期试验扩展阶段的结果”，似乎对被诊断为复发性小细胞肺癌 (SCLC) 的患者很有希望。SCLC 的复发率通常较高，需要更好的治疗方案来提高生存率。2020 年芦比替定获批用于治疗 SCLC，扩大了患者有限的治疗选择。人们也测试了芦比替定与其他药物（即阿霉素）组合的疗效。虽然目前还没有关于芦比替定和阿霉素研究的总生存期数据，但根据早期数据，芦比替定药物组合似乎有效。

初步结果显示，芦比替定联合伊立替康（尤其是作为三线治疗方案，且无化疗间隔期少于 90 天）对于患者是一种有希望的疗法。伊立替康是一种已经用于治疗 SCLC 的药物选择。与其他治疗方案相比，所报道的副作

用是可控的，也是常见的。希望这项研究的扩展结果能够改善复发性 SCLC 患者的总生存率。

关于作者：在 2006 年被确诊患有 SCLC 后，Lee 女士将自己的经历记录下来，她相信自己的经历会成为其他一些人的治疗见证。根据她的癌症历程，她的回忆录 He Whispered Life 问世了。通过自己的肺癌历程，Lee 女士发现肺癌研究经费不足，毕竟肺癌是头号癌症杀手。自确诊以来，她一直致力于通过各种宣传组织关注肺癌的宣传和研究。目前，她与美国肺癌基金会保持着联系。



## 遗传易感性在 SCLC 的进展中起着比以前所认识的更大的作用，并可能为个性化治疗提供信息

### 小细胞肺癌

主讲人：Kara Nyberg 博士

全外显子组测序显示，几乎一半的小细胞肺癌 (SCLC) 患者都携带有害的生殖系突变，这可能与疾病进展有关。此外，这些突变可能有助于约 10% 的个体进行靶向治疗和筛查——这也是一种治疗 SCLC 的方法，但至今仍无法实现。

“这些研究结果表明，SCLC 可能具有遗传倾向，这可能对 SCLC 患者及其家属的靶向治疗和定向癌症筛查具有实质性意义。”马里兰州贝塞斯达国家癌症研究所 (NCI) 癌症研究中心 (CCR) 的医学博士 Nobuyuki Takahashi 在“OA11：进展交响曲”期间介绍支持了这些发现的研究时说道。该研究由包括 Camille Tlemsani 和 Lorinc Pongor 在内的研究人员进行，并由发育治疗科的内外全科医学士、医学博士 Anish Thomas 领导。

SCLC 在筛查、治疗和预后方面的进展一直落后于非小细胞肺癌 (NSCLC)。鉴于使用烟草与 SCLC 进展密切关系，长期以来，SCLC 的遗传易感性作为疾病的重要驱动因素一直被忽视。此外，研究人员还无法确定 SCLC 的分子亚型来进行个性化治疗。“靶向治疗在多个临床试验中还没有显示出有意义的疗效。”因此，含铂双药疗法是目前所有 SCLC 患者的标准疗法，Takahashi 表示。

Takahashi 博士及其同事试图通过更仔细地研究疾病的遗传性来解决其

中一些缺陷。他们推测，通过描绘 SCLC 的遗传性易感基因的改变，他们可以确定可能通过定制化靶向治疗受益的患者亚群。

为此，研究人员对取自 77 名 SCLC 患者和 10 名肺外小细胞癌患者的外周血单个核细胞的生殖系 DNA 进行了全外显子组测序。这一发现队列由在美国各地招募的参加 NCI 赞助的临床试验的个体组成，他们之前都接受过铂类化疗。

在筛选了 607 个与癌症进展相关的基因后，研究人员发现，在 NCI 队列中，43.7% 的患者在 35 个基因中藏有致病或可能致病的突变。9 名患者（占队列总数的 10.3%）的基因变异被认为是可操作的，为患者及其家庭成员提供了遗传咨询和筛查的机会。

值得注意的是，在已发现的生殖系突变中，有三分之二发生在涉及 DNA 损伤修复途径的基因内。通过对肿瘤组织进行全外显子组测序来捕获体细胞突变，发现了 *MLH1*、*BRCA2* 和 *SMARCA4* 的杂合性丢失，强调了这些基因在肿瘤形成中的重要性，并可以作为潜在的治疗靶点。



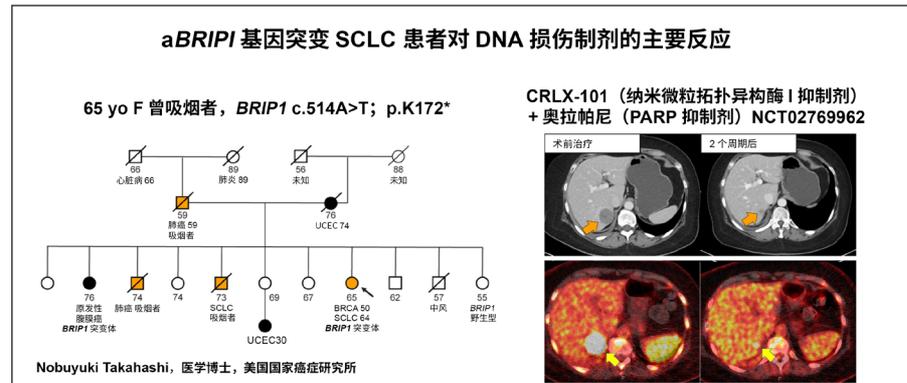
当 Takahashi 博士的研究小组将同样的生殖系全外显子组测序过程应用于一个由 79 名 SCLC 患者组成的独立队列时，他们发现有相似比例的个体 (40.2%) 携带有害的生殖系突变，这验证了他们最初的结果。此外，突变的类型也很相似，参与 DNA 损伤修复的基因再次占据主导地位。

在另一个验证步骤中，该小组将 NCI 队列的测序结果与来自外显

### 芦比替定在 SCLC 中的应用

接第 49 页  
是否值得一试。”确定该组合是否能延长患者生存期也很重要。“虽然缓解率不错……但我们的目标是长期存活，而这仍然是难以实现的，”刘博士说。

本次会议有实时问答环节，让与会者有机会向会议参与者提问。问答环节包含在可按需查看的记录资料中，可通过线上平台获得。在



子组整合联合 (Exome Aggregation Consortium, ExAC) 数据库的超过 53000 名无癌症个体队列的测序结果进行了比较。*MUTYH*、*CHEK1*、*RAD51D* 和 *BRCA2* 内的生殖系突变在 SCLC NCI 队列中发生的可能性大约是无癌 ExAC 队列的 6-4000 倍。

在评估致病突变是否与临床特征相关时，研究人员发现，生殖系基因型与有癌症史 (比值比 [Or]: 1.82) 或肺癌史 (OR: 2.60) 的一级亲属更有可能相关联。

致病性生殖系突变的存在也与铂类化疗后较长的无复发生存期直接相关。与缺乏此类突变的个体相比，即使调整了已知的预后因素，包括性别、确诊年龄和疾病阶段，具有生殖系基因型的个体的复发风险依然降低了 56% (HR 0.44; 95% CI: 0.25-0.76)。然而，这些发现并没有转化为总生存期优势 (HR 0.92; 95% CI: 0.55-1.54)。

“这些观察结果与治疗学的相关性在一个患有 SCLC 和携带生殖系 *BRIP1* 突变的单个患者中进行了测试。*BRCA1* 复合物中涉及了 *BRIP1*，其单等位基因致病性生殖系突变与卵巢癌的高风险有关，”Takahashi 说道。事实上，Takahashi 博士说到的那位患者有多个家族成员患有子宫内膜癌或肺癌，她的姐姐患有原发性腹膜癌，携带相同的 *BRIP1* 变异体 (见

接下来的 60 天里，可以在 [wclc2020.iaslc.org](http://wclc2020.iaslc.org) 进行注册。■

### 参考文献：

1. Trigo J, Subbiah V, Besse B 等. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial (芦比替定作为小细胞肺癌患者的二线治疗：一项单臂、非盲、2 期临床试验). *Lancet Oncol* (《柳叶刀·肿瘤学》). 2020;21(5):645-654.
2. Inoue A, Sugawara S, Maemondo M 等. Randomized phase II trial comparing

图)。

据 Takahashi 介绍，在临床试验 (NCT02769962) 中，采用拓扑异构酶 1 抑制剂与 PARP 抑制剂联合疗法，可将患者肝脏病变的大小减少 64%，并缓解癌症疼痛。

乔治城大学医学博士 Stephen V. Liu 讨论了 Takahashi 博士的研究，并强调了这些发现的重要性。“我们在 SCLC 治疗方面已经很长时间没有取得进展了。几十年来，超过 30 年了吧，我们一直停滞不前，铂和依托泊苷一直是我们的治疗标准，”直到最近情况才有所改善，他评论道。

Liu 博士指出，虽然 Takahashi 博士的工作还需要进一步验证，但“当我们把目光放长远，这些发现可能影响风险评估，并提供个性化的筛查方法。当然也会对治疗产生影响，”在生殖系 *BRIP1* 突变的患者中取得的结果就说明了这一点。

他还要求临床医生对 SCLC 病因学保持开放的态度。“我们一直将小细胞与烟草使用联系在一起。任何肺癌家族史通常被归结为吸烟家族史，这是一种行为归因，不一定是遗传风险。我们可能需要重新考虑一下这个问题，”Liu 博士说。■

amrubicin with re-challenge of platinum doublet in patients with sensitive-relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group trial 0702 (在敏感复发的非小细胞肺癌患者中比较氨柔比星和含铂双药再挑战的随机 II 期试验：北日本肺癌研究组试验 0702). *Lung Cancer* (《肺癌》). 2015;89(1):61-65.

3. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR 等. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer (氨柔比星与拓扑替康作为小细胞肺癌二线治疗的随机 III 期试验). *J Clin Oncol* (《临床肿瘤学杂志》). 2014;32(35):4012-4019.

### 观看患者权益工作者讨论...



Upal Basu Roy 博士关于 SCLC 的生殖系突变和全外显子组测序的报告

## 新的结节描述符分类可能更有助于患者区分

分期

**根** 据在周日举行的小型口头会议“MA09: 预后与分期”期间介绍的一项研究结果：

国际肺癌研究协会 (IASLC) 提出的新的 N 描述符分类方法有可能更好地将肺癌患者区分为不同的阶段。

根据波兰华沙国家胸部疾病研究所 (National Research Institute of Chest Diseases) 的 Dariusz Dziedzic 介绍, IASLC 提出 N 描述符分类是基于结节站和跳跃性转移的数量。新的分类将分为以下子组: N0、N1a (N1 单站)、N1b (多个 N1 站)、N2a1 (跳跃性转移的 N2 单站)、N2a2 (无跳跃性转移的 N2 单站)、N2b (多个 N2 站)。

Dziedzic 博士及其同事进行了一项回顾性研究, 试图评估切除的淋巴结数量对新建议的分类系统的影响。



“对于手术中应切除的淋巴结数目, 目前尚未达成共识,” Dziedzic 博士说。“有人建议, 应切除 10 至 16 个淋巴结。在我们的研究中, 我们选择了数字 6, 这是我们认为最佳数字。”

在这项回顾性研究中, Dziedzic 博士及其同事纳入了波兰肺癌研究组的 8016 名 NSCLC 患者。要纳入的患者已确诊患有 NSCLC, 进行了 R0 切

新分类	生存 5 年		P 值	对照	>6 LN		<6 LN	
	<6LNs	>6LN			危险比	P 值	危险比	P 值
N0	55.1%	62.3%	<0.001	N1a 对比 N0	1.5292131	<0.001	1.3419443	0.00436
N1a	35.9%	44.5%	0.056	N1b 对比 N0	2.1213865	<0.001	3.1818903	<0.001
N1b	31.7%	34.1%	0.163	N2a1 对比 N0	1.8677925	<0.001	1.8258059	<0.001
N2a1	26.3%	37.3%	0.022	N2a2 对比 N0	2.1192461	<0.001	1.5875627	0.07097
N2a2	26.7%	32.4%	0.811	N2b1 对比 N0	2.307473	<0.001	1.6874882	0.03522
N2b1	29.2%	29.4%	0.895	N2b2 对比 N0	2.8772477	<0.001	2.0115541	0.07035
N2b2	22.0%	23.0%	0.89	N1b 对比 N1a	1.3872405	<0.001	2.3711046	0.00209
				N2a1 对比 N1a	1.2214076	0.01832	1.3605676	0.04194
				N2a2 对比 N1a	1.3858409	<0.001	1.1830317	0.53451
				N2b1 对比 N1a	1.5089283	0.00181	1.257495	0.38381
				N2b2 对比 N1a	1.8815217	<0.001	1.4989847	0.30272
				N2a1 对比 N1b	0.8804584	0.23204	0.5738117	0.05416
				N2a2 对比 N1b	0.9989911	0.99165	0.498937	0.05672
				N2b1 对比 N1b	1.0877193	0.5665	0.5303414	0.07871
				N2b2 对比 N1b	1.3563053	0.00656	0.6321884	0.32615
				N2a2 对比 N2a1	1.1346261	0.01812	0.8695134	0.61641
				N2b1 对比 N2a1	1.2354011	0.14566	0.9242429	0.77262
				N2b2 对比 N2a1	1.5404536	<0.001	1.1017349	0.80988
				N2b1 对比 N2a2	1.0888178	0.53821	1.0629427	0.86291
				N2b2 对比 N2a2	1.3576751	0.00238	1.2670706	0.60786
				N2b2 对比 N2b1	1.2469258	0.13994	1.1920403	0.69858

除、淋巴切除术或淋巴结取样, 并拥有完整的临床数据。在这项研究中, 患者被分为两组: 淋巴结切除数量不超过 6 个 (1909 名患者); 淋巴结切除数量超过 6 个 (6107 名患者)。

最终结果显示, 在目前的分类下, 这两个分类组之间的生存曲线差异不明显或非常小。然而, 随着新分类的提出, 我们可以看到每个子阶段之间存在着具有统计学意义的显著差异。

例如, 采用新分类的 N0 分类, 切除 6 个或更少淋巴结的 5 年生存率为 55.1%, 而切除 6 个以上淋巴结的 5 年生存率为 62.3% ( $p < 0.001$ )。采用 N2a1 也出现了显著差异 (26.3% 对比 37.3%;  $p = 0.022$ )。在 N1 分类中, 差异算是显著的 (33.9% 对比 41.7%;  $p = 0.058$ )。

采用建议的 N0、N1a、N1b、

N2a1、N2a2、N2b1、N2b2 分类, 切除了 6 个或更少淋巴结的患者的生存率分别为 55.1%、35.9%、31.7%、26.3%、26.7%、29.2%、22.0%; 在切除了 6 个以上淋巴结的组中, 生存率分别为 62.3%、44.5%、34.1%、37.3%、32.4%、29.4% 和 23.0%。

Dziedzic 博士总结说, 虽然这种新的分类方法有可能更好地将患者区分为不同的阶段, 但分类的准确性取决于切除的淋巴结数量。因此, 淋巴结切除术的范围对手术治疗肺癌的分期有重要影响。

“肺癌最重要的预后因素之一是结节分期,” 参与研究讨论的日本顺天堂大学医学博士 Kenji Suzuki 说。“累及淋巴结的肺癌应由胸外科医生完全切除。”

另一方面, 他说, 不能根据淋巴结

的解剖或取样来揭示淋巴结是否受累。Suzuki 博士展示了北美国家癌症数据库 (North American National Cancer Database) 的一项研究数据, 数据显示, 即使对于 IIIa 期 NSCLC, 也只有 56% 的患者进行了淋巴结检查。

“这一事实应该在胸科界得到改善,” Suzuki 博士说。

在 Dziedzic 博士的研究中, 他们发现, 对于肺癌治疗, 切除 6 个以上的淋巴结比切除 6 个以下更好, Suzuki 博士表示。他们还认为, 建议的描述符要比当前的分期更好。

“在不久的将来, 应该精心策划一项前瞻性研究, 比较涉及的淋巴结和站点的数量,” 他说。■

## 评论

### Matthew Smeltzer 博士谈肺癌分期 WCLC 海报

Matthew Smeltzer 博士是孟菲斯大学公共卫生学院流行病学、生物统计学和环境卫生学系的副教授。他是 IASLC 通讯委员会的成员。

Saltiel 及其同事的海报 (P52.03) 研究了 PET 扫描与支气管内超声引导下经支气管针吸活检 (EBUS-TBNA) 在 3 期疾病患者纵隔分期方面的一致性。他们发现基于 PET 扫描与 EBUS-TBNA 的淋巴结转移范围不一致, 这表明常规的 EBUS-TBNA 可能会包括所有受累区域和保留无病淋巴结, 从而改善放射治疗计划。我认为这是一个很好的研究, 如果您在会议期间没有看到这份海报, 我建议去看一看。

沿着这个思路, Tsukazan 及其同事的海报 (P52.02) 提了个问题: “是否所有可疑的淋巴结都是病理性的?” 研究人员评估了来自巴西的一系列大型研究, 研究了从临床到病理学阶段的淋巴结上移和下移。他们发现他们的队列中, 12% 的人出现了淋巴结上移。有趣的是, 他们发现临床 N2 患者在进行病理分期后, 病程降级了 80%, 这说明在地方性肉芽肿的地区, 浸润性分期确实很重要。

最后, Wang 等人的海报 (P52.09) 探讨了即将推出的 TNM 第 9 版分期系统中 N 描述符的修订建议, 这些建议是由中国济南的程博士及其同事提出来的。Wang 等将 SEER 数据与山东省癌症中心的本地数据集相结合, 研究了在淋巴结分期系统中纳入转移性淋巴结的数量。他们发现, 病理淋巴结分期系统 (还包括淋巴结数量) 具有更好的预后能力更好。

IASLC 分期委员会在 2015 年 Asamura 博士的 JTO 论文中对这个概念进行了二次分析 (*J Thorac Oncol* 《胸腔肿瘤学杂志》; 2015; 10: 1675-1684)。通过对更新后的 IASLC 分期数据集进行分析, 我们有望进一步了解这是否是对病理性淋巴结分期系统的有价值的补充。

总的来说, 这三篇文摘强调了有创淋巴结分期的重要性, 需要确定所有阳性结节。



# Mobocertinib 可能为携带 EGFR 20 号外显子插入突变的 NSCLC 提供安全有效的治疗

靶向治疗

主讲人：Beth Fand Incollingo

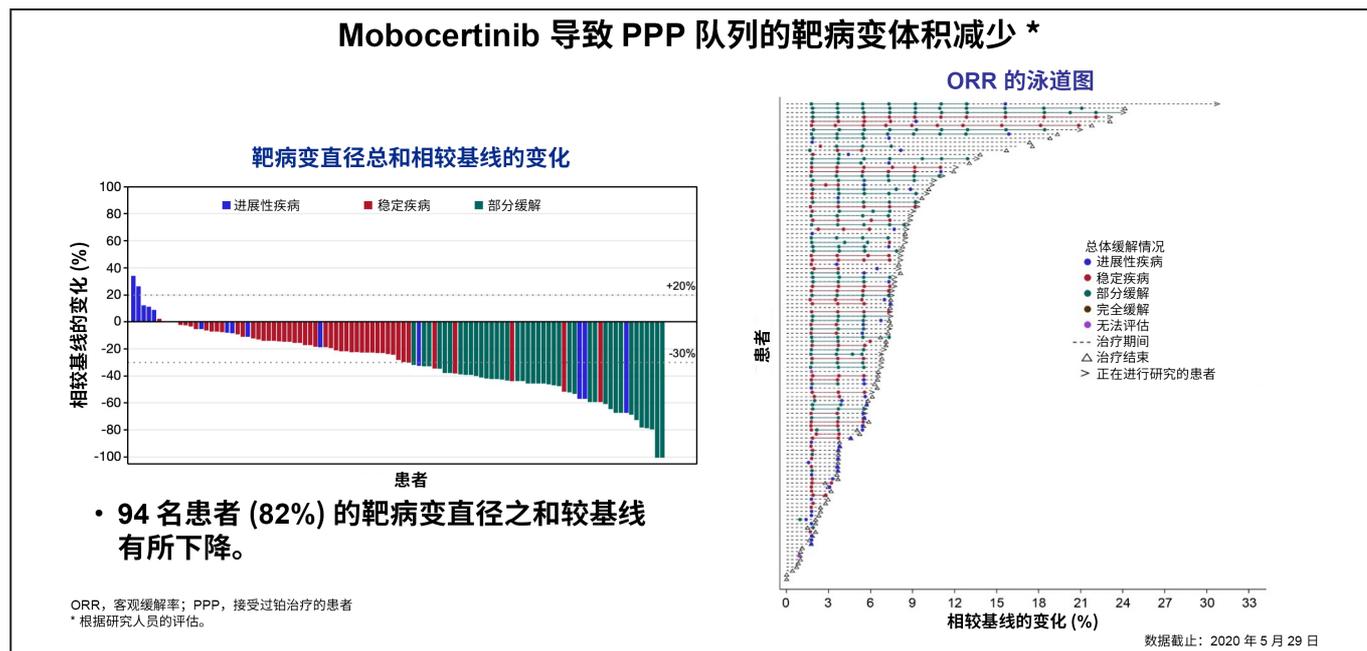
于尚无批准的针对携带 EGFR 20 号外显子插入突变的晚期 NSCLC 的治疗方法，其治疗手段主要限于化疗，因为这些癌症对传统的酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 没有反应。

但在“OA04：罕见 EGFR 改变的新数据”期间讨论的一项 I/II 期试验中，先前接受过这种罕见亚型治疗的患者对 mobocertinib 的反应具有可控的安全性。

《IASLC 肺癌新闻》副主编、IASLC 董事会现任委员、上海市肺科医院的临床型和科研型医学博士周彩存解释说，目前正在针对这类疾病进展中的患者探索化疗后的首创口服 TKI。与 amivantamab 和 poziotinib 一样，mobocertinib 是处于研发后期的用于这一人群的三大药物之一。<sup>1</sup>

在他们的非盲、多中心调查中，研究人员测试了 mobocertinib 在携带 20 号外显子插入突变、局部晚期或转移性 NSCLC 患者中的疗效，这些患者是剂量递增队列 (n=6)、按中枢神经系统受累、治疗史和突变位置进行分层的 7 个扩展队列 (n=22) 和一个称为 EXCLAIM (n=96) 的扩充队列的一部分。

所有患者的 ECOG 体力状态均为 0-1，且之前至少接受过 1 次一线治



疗，其中 (10 名 EXCLAIM 患者除外) 包括铂类化疗。

参与者每天服用 160 mg 的 mobocertinib。

主要终点是经独立审阅委员会 (IRC) 评估确认的客观缓解率 (ORR)。次要终点包括安全性、耐受性和有效性。

## 研究结果

96 名 EXCLAIM 患者的中位年龄为 59 岁 (范围：27-80)；65% 为女性，69% 为亚洲人，49% 之前接受过双线或多线治疗 (范围：1-4)。他们研

究治疗的中位时间为 6.5 个月 (范围：0-14)。

周博士说，他们经 IRC 确认后的 ORR (所有部分缓解) 为 23% (22；95% CI：15%-33%)，而经研究人员评估后的 ORR 为 32% (31；95% CI：23%-43%)。根据 IRC 评估，该组的疾病控制率 (DCR) 为 76% (73；95% CI：66%-84%)。53% (51 人) 病情稳定，13% (12 人) 病情进展，12% (11 人) 无法评估。

周医生说，EXCLAIM 患者经 IRC 确认后的中位无进展生存期 (PFS) 为 7.3 个月 (95% CI：5.5%-10.2%)，中位缓解时间为 1.9 个月 (95% CI：1.8-1.9)，中位缓解持续时间 (DOR) 尚未达到。

研究人员发现，在剂量增加、升级和 EXCLAIM 队列 (n=114) 中，之前接受过铂类治疗的患者 (PPP) 的结果相似，他们的中位年龄为 60 岁 (范围：27-84)；66% 为女性，60% 为亚洲人。59% 的人之前接受过双线或多线的系统性抗癌治疗 (范围：1-7)。他们研究治疗的中位时间为 7 个月 (范围：0-31)，截至 2020 年 5 月 29 日，有 38 人 (33%) 继续在接受药物治疗。

据周博士说，该组经确认后的 ORR 为 26% (30；95% CI：19%-35%)，经研究人员审查后的 ORR 为 35% (40；26%-45%)。他们经 IRC 评估后的 DCR 为 78% (89；95% CI：69%-85%)。在 114 名患者中，26% (30) 为部分缓解，52% (59) 病情稳定，11% (12) 病情进展，11% (13) 无法评估。

该组经确认后的中位 PFS 为 7.3 个月 (95% CI：5.5%-10.2%)，12 个月的 PFS 率为 33% (95% CI：21%-47%)。另外根据 IRC，中位缓解时间

为 1.9 个月 (95% CI：1.8%-1.9%)，DOR 为 17.5 个月 (8.3-NE)。

在 82% 的 PPP 患者 (见图) 和 80% 的 EXCLAIM 患者中观察到了肿瘤缩小，并且在该研究的所有预设亚组中都观察到了这一现象，周博士表示。

在 PPP 和 EXCLAIM 队列中，分别有 78% 和 84% 的患者经确认后的 DOR 持续超过了 6 个月，在数据截止时，两组的缓解率均超过了 50%，他说。

他补充道，进一步随访证实 (以 2020 年 11 月 1 日为数据截止日期)，两组的 ORR、DOR 和 PFS 均保持稳定。

## 不良事件

几乎所有患者都经历了与治疗相关的不良事件 (TRAE)，最常见的是腹泻 (90%)、皮疹 (45%)、甲沟炎 (34%)、恶心 (32%) 和食欲下降 (32%)。超过 40% 的患者出现了 3 级或更高级别的 TRAEs，但只有 5% 或以上的患者出现了腹泻，周博士说。19 名 PPP 患者 (17%) 因不良事件而停用 mobocertinib，EXCLAIM 组也有 10 名 (10%) 患者出现了此情况。在 EXCLAIM 队列中，一名接受过铂类治疗的患者发生了一起治疗相关死亡事件。

一份问卷调查显示，mobocertinib 缓解了 EXCLAIM 患者的呼吸困难、咳嗽和胸痛，他补充说。

参与讨论的新加坡国家癌症中心的内外全科医学士 Gillianne GY Lai 表示，新兴的治疗方法可能会满足携带罕见 EGFR 突变患者那尚未被满足的需求。周博士及其同事称

参见第 54 页的

Mobocertinib 在 NSCLC 中的应用

## 用于 20 号外显子相关肺癌的 mobocertinib 引起了患者极大兴趣

2017 年初，我和我哥哥 Kevin 一起，在 ICAN 上成立了 Exon 20 Group，并在 2017 年春末开始服用 mobocertinib (TAK-788)。这是 Kevin 的第一次临床试验，他很高兴能在丹娜—法伯癌症研究所的研究负责人 Pasi A. Jänne 博士的照顾下进行试验。

虽然 Kevin 在两年后去世了，但若是得知 EXCLAIM 研究和 EXCLAIM 扩展队列 (NCT02716116) 的参与者在经过铂后治疗后取得了非常可喜的综合效果，他一定会很高兴，因为两年来，他一直关注着 Jänne 博士的各种 TAK-788 演讲。

关于 mobocertinib，我们 Exon 20 Group 患者的情况是：他们第一次进



Robert T. Hanlon 博士

行铂后临床试验；之前未接受过治疗；或者接受过大量治疗，建议进行 mobocertinib 试验，或在其肿瘤医生同意后加入武田肿瘤部 (Takeda Oncology) 的扩大准入计划。令我们的患者和医护伙伴非常感兴趣的是，培美

曲塞加卡铂加 mobocertinib 的新队列现已开放 (NCT02716116)，因为多利益相关方 Exon 20 Group 的共识是，在标准化疗双联方案中加入双特异性抗体 amivantamab 或三种 TKIs (mobocertinib、poziotinib 或 CLN-081) 中的任何一种，都会改善患者的治疗效果。■

Robert T. Hanlon 博士  
联合创始人、主席  
Exon 20 Group

# 靶向 KRAS 在肺癌中的应用：过去、现在和未来

## 靶向治疗

主讲人：Kara Nyberg 博士

虽然 RAS 突变构成了肺癌患者中最常见的基因变异，但靶向 RAS 癌蛋白的努力尚未见成效，无论是针对 NSCLC，还是所有癌症。事实上，30 多年来，研究人员一直在寻找一种有效的 RAS 抑制剂，这让很多人认为 RAS “无成药性”。

“虽然 RAS 基因是肺癌中最古老的驱动癌基因，但 RAS 靶向治疗一直具有挑战性，”日本近畿大学医学部的医学博士、IASLC 主席 Tetsuya Mitsudomi 博士承认道。

现在，得益于人们对 RAS 疾病生物学有了更好的理解以及新技术的出现，这一领域终于取得了进展，在以“靶向 KRAS”为主题的教育会议 (ES28) 上对这一点进行了详细介绍。Mitsudomi 博士在会议开始时首先回顾了 KRAS 的生物学以及当其发生突变时抑制其致癌活性的各种策略。

### 关于 RAS 活化的基础知识

RAS 基因编码是一种蛋白质，这种蛋白质会在与二磷酸鸟苷 (GDP) 结合的非活性构象和与三磷酸鸟苷 (GTP) 结合的活性构象之间循环。激活时，RAS 与至少 20 种不同的效应蛋白相互作用，促使它们引起下游信号级联。<sup>1</sup> 这些下游效应物包括 RAF，它会激活 MAPK/ERK 通路，导致细胞

增殖；RalGDS，它会激活 GTP 酶，它会介导细胞转化和细胞骨架重组；PI3K，它会激活 Akt 通路，促进细胞生存、生长和迁移。

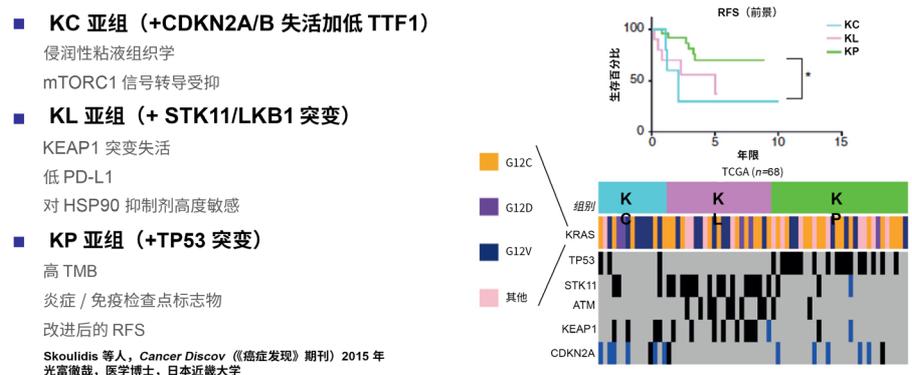
RAS 基因家族由三个变体组成：HRAS、KRAS 和 NRAS。这些基因内的激活点突变通常发生在密码子 12、13 或 61 内；然而，激活突变有时也会出现在 KRAS 和 NRAS 的密码子 59、117 或 146 内。<sup>2</sup> 一般来说，所有这些突变都会破坏 RAS 的 GTP 水解，最终使 RAS 处于组成性激活状态，Mitsudomi 博士说。

不同的 RAS 基因变异在不同的癌症类型中占主导地位。<sup>3</sup> KRAS 是肺癌 (32% 的病例)、结直肠癌 (41% 的病例) 和胰腺导管腺癌 (86% 的病例) 中主要的变异突变，而 NRAS 在黑色素瘤 (29% 的病例) 中占主导地位，HRAS 在头颈部鳞状细胞癌 (5% 的病例) 和尿道癌 (4% 的病例) 中占主导地位。

根据肿瘤类型的不同，氨基酸替换也存在差异。<sup>3</sup> 大多数肺癌 KRAS 突变发生在密码子 12 中，典型的特征是甘氨酸到半胱氨酸 (G12C) 的替换，它是由烟草烟雾中含有的芳香烃驱动的 G-T 转化引起的。相比之下，在结直肠癌和胰腺导管腺癌中，由 G-A 过渡而产生的 KRAS G12D 替换占主导地位。

在体外 (*in vitro*) 研究中，G12C 突变会导致 GAP 介导的 GTP 水解受

图 1  
根据共存突变，KRAS 突变 NSCLC 的三大亚组



损，不过与其他 RAS 突变不同的是，G12C 突变使 RAS 固有 GTP 酶活性几乎保持不变。<sup>4</sup>

临床上，根据不同的 KRAS 突变，预后似乎没有太大差异。<sup>5</sup> 但是，其他基因中存在的伴随突变可能会改变临床情况。事实上，已经有人提出了基于共存突变的 KRAS 突变 NSCLC 亚组。<sup>6</sup> “这些亚型可能反映了不同的生物学，从而反映了不同的治疗脆弱性，” Mitsudomi 博士说。

KC 亚组以 KRAS 突变加 CDKN2A/B 失活和 TTF1 低表达为特征，具有浸润性粘液组织学、mTORC1 信号转导受抑、疾病复发可能性高的特点。<sup>6</sup> KL 亚组以 KRAS 突变加 STK11/LKB1 突变为特征，具有 KEAP1 突变失活、PD-L1 低表达、对 HSP90 抑制剂高度敏感、疾病复发风险中等的特点。KP 亚组除 KRAS 突变外，还以 TP53 突变为特

征，具有肿瘤突变负荷高、炎症或免疫检查点标志物水平高、疾病复发可能性低的特点 (图 1)。

### RAS 靶向药物开发

“难以靶向 KRAS 的一个原因是，并非所有 KRAS 突变肿瘤都要依靠突变 RAS 的表达才能生存，” Mitsudomi 博士表示。

在增殖时不受突变 KRAS 影响的肿瘤细胞具有间质表型的特点。<sup>7</sup> “这意味着即使我们有非常好的 KRAS 抑制剂，我们也不能治愈具有间质表型的癌症，” Mitsudomi 博士说。

目前我们已经使用了几种策略来抑制 KRAS 突变肺癌，包括阻断 KRAS 与膜的关联，抑制下游效应物，抑制导致合成致命性的选定蛋白质，以及直接的 KRAS 阻断。<sup>3</sup> 遗憾的是，这些努力大部分都失败了。

例如，早期研究主要集中在抑制

参见第 54 页的  
靶向 KRAS

## 评论

专家

### Matthew Smeltzer 博士介绍套件带来的影响

Matthew Smeltzer 博士是孟菲斯大学公共卫生学院流行病学、生物统计学和环境卫生学系的副教授。他是 IASLC 通讯委员会的成员。Smeltzer 博士接受了 WCLC News 的采访，讨论了他演讲的主题，即“MA09.8：通过使用淋巴结标本采集套件减少 R 不确定的切除术，改善非小细胞肺癌的总生存期”。

在这项研究中，我们观察了 (使用新的 IASLC R 因子定义) 在手术时使用的淋巴结标本采集套件对实现残留疾病 (R 因子) 完整切除的影响。我们之前已经发表的结果显示，淋巴结采集套件改善了我们队列的生存率，这是一个区域队列，纳入了田纳西州孟菲斯及其周围地区大约 3600 名做过手术切除的患者。这项研究纳入了我们区域在过去 11 年中进行的 95% 以上的肺癌切除术。

我们还研究了该队列中 2100 例 R 不确定病例。当在手术时使用了套件但 R 不确定时，与未使用套件的手术相比，有几个重要的淋巴结指标仍有较好的采样效果。这些包括所有淋巴结采样，任何纵隔淋巴结、第 7 站淋巴结或第 10 站淋巴结的采样。

此外，使用套件的总生存率更高，R0 切除更为常见。该套件也与 R 不确定病例的生存期延长有关 (其危险比为 0.79)。在 R0 病例中，生存率并没有因为使用套件而有显著差异。此外，使用该套件可以改善总生存期，主要是针对 R 不确定人群 (对于 R 不确定病例，使用套件的危险比为 0.79)。R0 病例的生存率并没有因为使用套件而有显著差异。

总的来说，我们确实认为淋巴结采集套件用于提高生存率的主要机制是根据新的 IASLC 标准进行完全切除。我们还认为，使用该套件进行切除可以减少极端 R 不确定病例，在这些病例中，被取样的淋巴结数量很少。有了套件似乎就可以促进充分的淋巴结取样，因为随附的标本缸和 IASLC 淋巴结图可以直观地提醒外科医生应对哪些淋巴结进行取样。此外，我们发现，从历史上看，并不是所有手术后的淋巴结都会经过病理检查。因为手术套件会随淋巴结从外科手术转移到病理分析，因此有可能为病理学家提供另一种方式来组织和检查标本分析。在有大量患者的社区癌症中心或对于并非专门从事肺癌切除术的外科医生而言，情况尤其如此。

分期



## 靶向 KRAS

接第 53 页

RAS 与细胞膜内部的结合，这对激活下游信号传导至关重要。人们试图用各种化合物（如 lonafarnib、tipifarnib、salirasib）来破坏膜定位所需的异戊二烯化 (prenylation) 过程的某些步骤，但目前尚未取得成功。<sup>8</sup>

用索拉非尼 (sorafenib)、司美替尼 (selumetinib) 和曲美替尼 (trametinib) 等药物来抑制包括 RAF 或 MEK 在内的下游 RAS 效应物也基本上都失败了，这主要是由于许多反馈机制在调控这一通路。<sup>9</sup> “如果这些分子中有一个被抑制，它也将抑制对 ERK、RAF 或 RAS 本身的负反馈，导致该通路的再活化，” Mitsudomi 博士解释说。

通过 shRNA 筛选，我们鉴定出了很多在沉默后会与 KRAS 突变联合导致合成致命性的基因，其中主要是 CDK4 (图 2)。玻玛西林 (abemaciclib)

是一种 CDK4/6 抑制剂，最近的 III 期 JUNIPER 试验将其与厄洛替尼进行了比较，试验对象为检测到 KRAS 突变且之前铂类治疗失败的患者。<sup>10</sup> 尽管与厄洛替尼相比，玻玛西林显著改善了中位无进展生存期 (3.62 对比 19.1 个月; HR: 0.583, 95% CI [0.470, 0.723];  $P < 0.0001$ ), 但使用 CDK4 抑制剂并没有改善主要终点, 即中位总生存期 (7.43 对比 7.82 个月; HR 0.968, 95% CI [0.768, 1.219];  $P = 0.7714$ )。

在其他工作中, “在受体酪氨酸激酶抑制这种情况下, 试图与 GTP 直接竞争是很困难的, 因为 RAS 与 GTP 之间的亲和力非常高,” Mitsudomi 博士解释说。

为了规避这诸多挑战, 目前正在研究其他新策略, 包括破坏 SOS1-RAS 的相互作用; 抑制 SHP2 (一种修饰 RAS 以激活 MAPK 通路的酶); 阻断介导上游 RAS 信号传导的鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEFs); 以及使用免疫疗法来靶向突变 KRAS 蛋白。然而,

目前正在探索的最有希望的一种新策略是 KRAS G12 抑制。KRAS G12C 抑制剂不可逆地与蛋白质内的突变半胱氨酸残基结合, 并占据与 GDP 结合的 KRAS 的开关 II 区附近的口袋, 基本上将突变的蛋白质锁定在非活性状态。

随后在“靶向 KRAS”教育会议上的演讲主要集中在 KRAS G12C 抑制剂的开发, 以及其他一些新型疗法上。这些发言包含在点播录音中, 可通过虚拟平台获得。在接下来的 60 天里, 可以访问 [wclc2020.iaslc.org](http://wclc2020.iaslc.org) 进行注册。■

### 参考文献:

- Erijman A, Shifman JM. RAS/effector interactions from structural and biophysical perspective (从结构和生物物理学角度看 RAS/效应物的相互作用). *Mini Rev Med Chem* (《化学药物短评》). 2016;16(5):370-375.
- Smith G, Bounds R, Wolf H, Steele RJ, Carey FA, Wolf CR. Activating K-Ras mutations outwith 'hotspot' codons in sporadic colorectal tumours - implications for personalised cancer medicine (在散发性结肠肿瘤中, 用“热点”密码子激活 K-Ras 突变 - 对个性化癌症药物的启示). *Br J Cancer* (《英国癌症杂志》). 2010;102(4):693-703.
- Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged (RAS 靶向治疗: 针对无药可医之人的药物)? *Nat Rev Drug Discov* (《自然药物发现》). 2020;19(8):533-552.
- Hunter JC, Manandhar A, Carrasco MA, Gurbani D, Gondi S, Westover KD. Biochemical and structural analysis of common cancer-associated KRAS mutations (常见癌症相关 KRAS 突变的生化和结

构分析). *Mol Cancer Res* (《分子癌症研究》). 2015;13(9):1325-1335.

- Mascaux C, Iannino N, Martin B 等. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis (RAS 癌基因在肺癌患者生存中的作用: 通过荟萃分析对文献进行的系统回顾). *Br J Cancer* (《英国癌症杂志》). 2005;92(1):131-139.
- Skoulidis F, Byers LA, Diao L 等. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities (基因组共同变异定义了 KRAS 突变型肺癌的主要亚群, 它们具有不同的生物学、免疫特征和治疗脆弱性). *Cancer Discov* (《癌症发现》期刊). 2015;5(8):860-877.
- Singh A, Greninger P, Rhodes D 等. A gene expression signature associated with "K-Ras addiction" reveals regulators of EMT and tumor cell survival (与“K-Ras 成瘾”相关的基因表达特征揭示了 EMT 和肿瘤细胞生存的调节因子). *Cancer Cell* (《癌细胞》). 2009;15(6):489-500.
- Vasan N, Boyer JL, Herbst RS. A RAS renaissance: emerging targeted therapies for KRAS-mutated non-small cell lung cancer (RAS 复兴: 针对 KRAS 突变非小细胞肺癌的新兴靶向治疗). *Clin Cancer Res* (《临床癌症研究》). 2014;20(15):3921-3930.
- Kitai H, Ebi H. Key roles of EMT for adaptive resistance to MEK inhibitor in KRAS mutant lung cancer (EMT 在 KRAS 突变肺癌中对 MEK 抑制剂适应性耐药的关键作用). *Small GTPases*. 2017;8(3):172-176.
- Goldman JW, Mazieres J, Barlesi F 等. A randomized phase III study of abemaciclib versus erlotinib in patients with stage IV non-small cell lung cancer with a detectable KRAS mutation who failed prior platinum-based therapy: JUNIPER (针对玻玛西林与厄洛替尼在既往铂类治疗失败且携带 KRAS 突变 IV 期非小细胞肺癌患者中的应用的随机 III 期研究: JUNIPER). *Front Oncol* (《肿瘤学前沿》). 2020;10:578756.

图 2

### 出自 shRNA 筛选的 RAS 合成致死基因示例

KRAS			RAS 选择性药物靶点			
基因 A	基因 B	生存能力	作者, 年份	方法	识别的蛋白质	生理结果
wt	wt	存活	Luo 等人. <i>Cell</i> (《细胞》杂志) 2009 年	shRNA 筛选	PLK1	有丝分裂
突变	wt	存活	Barbie 等人. <i>Nature</i> (《自然》杂志) 2009 年	shRNA 筛选	TBK1	NFκB 信号传导
wt	不适用	存活	Scholl 等人. <i>Cell</i> (《细胞》杂志) 2009 年	shRNA 筛选	STK33	BAX 抑制剂
突变	不适用	死亡	Sarthy 等人. <i>MCT</i> (《肥大细胞》期刊) 2007 年	shRNA 筛选	生存素	生存
			Vicent 等人. <i>JCI</i> (《临床研究杂志》), 2010 年	shRNA 筛选	WT1	转录
			Puyol 等人. <i>Cancer Cell</i> (《癌细胞》) 2010 年	候选基因的研究	Cdk4	细胞周期
			Kumar 等人, 2012 年	shRNA 筛选	GATA	转录

光富俊哉, 医学博士, 日本近畿大学

改编自 Ebi 和光富俊哉, *Lung Cancer Therapy Annual* (《肺癌治疗年报》) 2012 年第 7 期

## 评论

# Amivantamab 治疗 20 号外显子相关 NSCLC: 患者群体中的兴奋点

Marcia K. Horn, 法学博士、执行董事  
Exon 20 Group ICAN

我们很喜欢 Joshua Sabari 博士在“OA04: 来自罕见 EGFR 变异的新数据”期间发表的演讲, 令人欣喜的是 CHRYSALIS 的研究结果, 这种新型的 EGFR-MET 双特异性抗体 amivantamab (JNJ-61186372) 的中位无进展生存期为 8.3 个月, 中位总生存期为 22.8 个月。在 amivantamab 铂后队列中, 某些携带 EGFR 20 号外显子插入突变的患者实现了令人印象深刻的延寿和良好的生活质量。<sup>1</sup> 这些数据加上曾与 Sabari 博士和 amivantamab 研究团队成员合作, Exon 20 Group 很高兴有机会筛选出合适的患者来参加 III 期 PAPPILLON 试验 (NCT04538664), 该试验将对 amivantamab 加卡铂 - 培美曲塞疗法与卡铂 - 培美曲塞双联疗法进行评估。

在患者开始接受 amivantamab 治疗之前, Exon 20 Group 的天使伙伴计划 (Angel Buddy Program) 和我们的私人社交网站 (只接纳接受 amivantamab 的患者及其护理伙伴) 会提前为患者做好准备, 以了解如何处理输液相关反应和其他可能的副作用。我们希望确

保那些曾有患者在服用 poziotinib、mobocertinib 或 CLN-081 后出现疾病进展的胸部肿瘤医生知道, 他们可以通过杨森肿瘤部 (Janssen Oncology) 的扩大准入计划, 为那些携带 EGFR 突变的、接受过靶向治疗的患者申请 amivantamab。



### 参考文献:

- ClinicalTrials.gov. Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMET Antibody, in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS) (Amivantamab, 一种人类双特异性 EGFR 和 cMET 抗体, 在晚期非小细胞肺癌参与者中的应用研究 [CHRYSALIS]). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609776?term=amivantamab&cond=NSCLC&draw=2&rank=2>. 访问时间: 2021 年 1 月 25 日.
- ClinicalTrials.gov. Pre-Approval Access with Amivantamab (JNJ-61186372) in Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (在转移性非小细胞肺癌参与者中使用 Amivantamab [JNJ-61186372] 的批准前准入). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599712?term=amivantamab&cond=NSCLC&draw=2&rank=1>. 访问时间: 2021 年 1 月 25 日.

## Mobocertinib 在 NSCLC 中的应用

接第 52 页

mobocertinib 的安全性是可控的, Lai 博士则认为 3 级腹泻等不良事件限制了该药的效用。

她表示, 目前正在进行的 EXCLAIM 3 期研究, 即 mobocertinib 与铂类化疗在携带 20 号外显子突变的 NSCLC 初治患者中的对比研究, 将进一步阐明该药物的有效性。■

### 参考文献:

- Hansen, T. Non-small cell lung cancer disease forecast and market analysis to 2035 (对 2035 年非小细胞肺癌的疾病预测和 market 分析). *Informa Pharma Intelligence*. 发布时间: 2020 年 12 月 24 日. 访问时间: 2021 年 1 月 8 日. Non-small cell lung cancer (NSCLC) disease forecast and market analysis to 2035 (对 2035 年非小细胞肺癌的疾病预测和 market 分析) | Report Store | Pharma intelligence (informa.com)

## 曲妥珠单抗 Deruxtecan 是 HER2+NSCLC 的潜在新治疗方案

靶向治疗

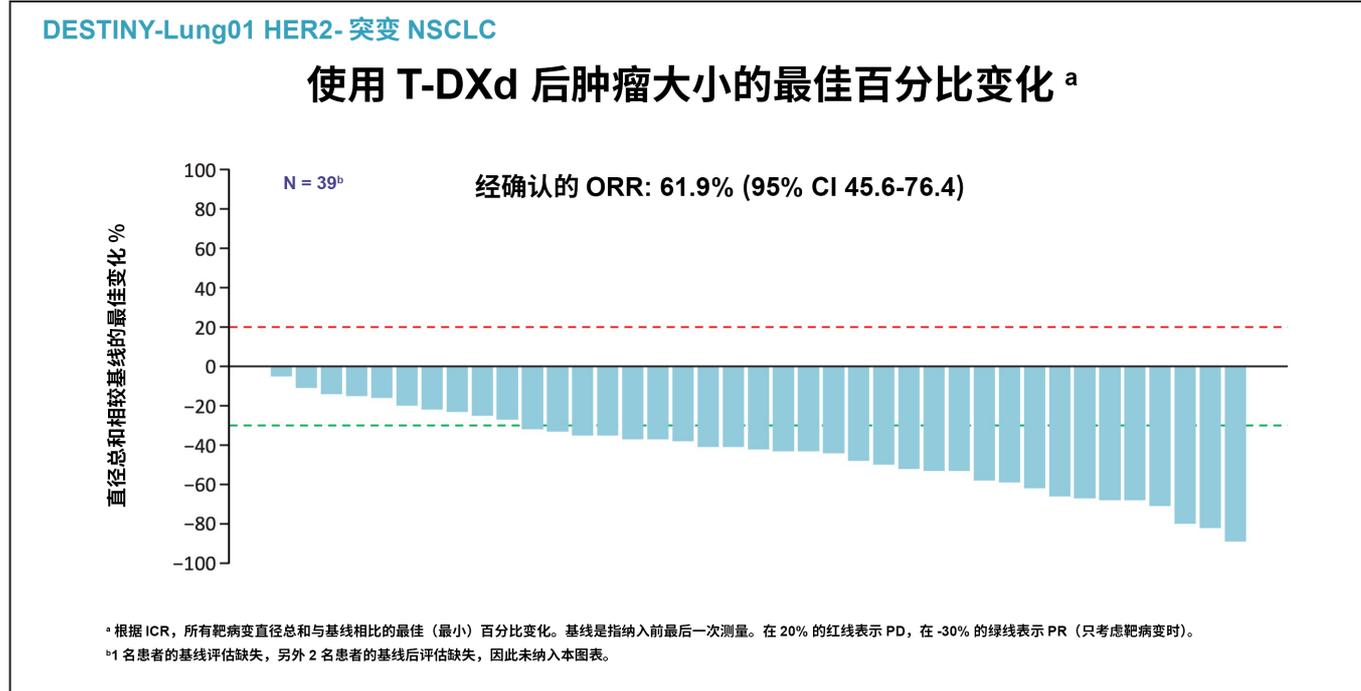
**根** 据 DESTINY-Lung01 试验的中期结果，新型抗体药物共轭物曲妥珠单抗 deruxtecan (T-DXd) 在携带 HER2 突变的 NSCLC 患者中表现出具有临床意义和前景的疗效。该试验是小型口头会议“MA11：扩大 NSCLC 的可靶向基因变异”的一部分。

“这些数据证明了 T-DXd 作为 HER2 突变 NSCLC 患者的一种新治疗方案的潜力——这是一个有大量需求未被满足的患者群体，”阿姆斯特丹荷兰癌症研究所的临床型和科研型医学博士 Egbert F. Smit 在介绍这一结果时说道。

T-DXd 由抗 HER2 抗体、可裂解四肽连接子和拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷组成。T-DXd 在 HER2 突变 NSCLC 患者中的应用的 I 期试验显示，客观缓解率为 72.7%。



正在进行的 II 期 DESTINY-Lung01 试验招募了非鳞状 HER2 过表达或 HER2 突变的转移性 NSCLC 患者，这些患者在经过标准治疗后复



发或对治疗无反应。队列 1 为 HER2 过表达的疾病，每 3 周用 T-DXd 5.4mg/kg 进行治疗。队列 2 为 HER2 突变的疾病，每 3 周用 T-DXd 6.4mg/kg 进行治疗。主要终点是确认总缓解率。

中期分析的数据截止时间为 2019 年 11 月 25 日。Smit 博士只介绍了第 2 队列的结果。在中期分析时，该队列包括 42 名患者（64.3% 为女性），中位年龄为 63.0 岁。有不到一半

(45.2%) 的患者出现了中枢神经系统转移。大多数 (90.5%) 患者之前接受过铂类化疗，约一半 (54.8%) 的患者之前接受过抗 PD-1/PD-L1 治疗。先前治疗的中位线数为二线。

中位随访为 8 个月。T-DXd 6.4 mg/kg 表现出较高的总缓解率和持久的反应，Smit 博士表示。确认后的总缓解率为 61.9% (95% CI : 45.6-76.4)。有一例完全缓解和 25 例部分缓解。

疾病控制率为 90.5%，中位反应时间未估算。在 26 名应答者中，有 16 人仍在接受治疗。中位无进展生存期估计为 14 个月。中位总生存期无法估计。

HER2 突变队列中的安全性与之前的报告基本一致，Smit 博士说。

中位治疗时间为 7.8 个月。所有患者均出现了治疗突发不良事件，64.3% 为 3 级或更高级别，包括中

参见第 56 页的  
曲妥珠单抗 Deruxtecan

### 评论

## 比较 CROWN 研究中患者报告的结果

ALK Positive 医疗委员会

在 Mazieres 等人的摘要 "Patient-reported outcomes from the randomized Phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib versus crizotinib in ALK+ NSCLC" (一线洛拉替尼 [lorlatinib] 与克唑替尼 [crizotinib] 在 ALK+NSCLC 中的应用的随机 3 期 CROWN 研究的患者报告结果) 中，对那些接受 ALK 抑制剂克唑替尼与洛拉替尼的患者的症状和健康相关生命质量 (QOL) 进行了可喜的分析。我们 ALK Positive 是一个以患者为导向的支持和倡导团体，我们非常感谢作者提出了这项研究。

2011 年，美国食品药品监督管理局批准了克唑替尼，这是对携带 ALK 基因突变的肺癌患者的突破性进展。晚期和转移性肺癌患者，有些在诊断时症状很重，可以通过口服药物进行治疗，避免化疗带来的副作用和生活方式的改变。当时，也许人们对这种延长生命的药物的感激之情盖过了大多数关于 QOL 的担忧。随着多种 ALK TKIs 的出现，以及研究显示 IV 期 ALK 阳性 NSCLC 的中位总生存期接近 7 年，我们小组在接受各种 ALK 抑制剂治疗的同时，对生活质量和症状管理也产生了兴趣，这也是可以理解的。



# ALK 阳性

摘要表明，在服用洛拉替尼和克唑替尼时，衡量健康相关生命质量的多个指标没有显著差异。我们很高兴那些接受洛拉替尼的患者不必牺牲生活质量即可延长无进展生存期。与克唑替尼相比，洛拉替尼全球 QOL 恶化的中位时间更长，这是一个令人欣慰的发现，我们怀疑这与洛拉替尼可延长 PFS 有关。当我们与 ALK Positive 互助组分享我们的治疗故事时，我们

发现我们的经验与这里给出的结果是一致的。根据我们的小组成员报告，ALK 抑制剂的耐受性普遍良好，洛拉替尼也不例外。

记录和分析患者报告的结果工具在 ALK 阳性 NSCLC 研究中具有重要作用。我们可以想象，患者报告的结果甚至可以成为选择两种同样有效的治疗方法的决定性因素。我们期待作者对这一数据进行进一步分析。

ALK Positive 与 LUNgevity 和 GO2 合作募集资金，在过去 3 年已提供了 280 万美元的拨款，用于资助临床前和临床研究。在我们的下一个项目中，ALK Positive 将启动一项经 IRB 批准的、纵向的、真实世界的、患者报告的结果调查。这项调查将从 QOL 验证工具中生成数据，这些数据将与各种 ALK 阳性 NSCLC 治疗和药物相关联。

**曲妥珠单抗 Deruxtecan**

接第 55 页

性粒细胞计数下降 (26.2%) 和贫血 (16.7%)。在这些治疗突发不良事件中, 超过一半 (52.4%) 的事件被认为与药物有关。有 5 名患者发生了 5 级治疗突发不良事件, 但没有一例被认为与治疗有关, Smit 博士说。此外,

经独立委员会判定, 有 5 名患者出现了药物相关的间质性肺病, 但级别均为 2 级。

“在该患者群体中观察到的药物相关的间质性肺病事件都是低级别的, 没有死亡事件,” Smit 博士说。“然而, 对于接受 T-DXd 治疗的患者来说, 间质性肺病仍然是一个重要的已确定的风险, 需要仔细监测和治疗。”

超过一半 (59.5%) 的患者发生了导致剂量中断的治疗突发不良事件, 38.1% 的患者剂量减少。23.8% 的患者因不良事件而永久停止治疗。

Smit 博士指出, 第 2 队列额外增加了 50 名患者, 以更好地描述用于 HER2 突变 NSCLC 患者的 T-DXd 的

**“在该患者群体中观察到的药物相关的间质性肺病事件都是低级别的, 没有死亡事件。然而, 对于接受 T-DXd 治疗的患者来说, 间质性肺病仍然是一个重要的已确定的风险, 需要仔细监测和治疗。”**

- Egbert F. Smit 博士

特征, 并进一步支持正在进行的临床试验计划。

研究讨论者、丹娜—法伯癌症研究所和哈佛医学院的临床型和科研型医学博士 Mark M. Awad 表示, 与 EGFR 20 号外显子突变类似, HER2 激活突变也可以发生在 20 号外显子内, 并伴有大量的插入突变。

Awad 博士称, T-DXd (一种 HER2 抗体-药物共轭物) 的这项研究结果令人印象深刻。在 DESTINY-Lung 01 试验中, 患者的缓解率约为 62%, 中位无进展生存期为 14 个月。就 T-DXd 不良事件而言, 存在一些胃肠道副作用、一些血细胞减少症和脱发症。然而, 值得注意的重要副作用是间质性肺病, 他说, 该队列中约有 12% 的患者出现了这种疾病。这与 DESTINY 试验中对乳腺癌和 HER2 阳性胃癌的描述相当。

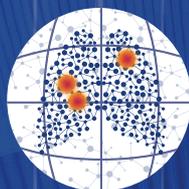
该领域目前的重点工作将包括进一步了解抗体-药物共轭物的耐药机制, 以及了解哪些人有出现毒性的风险。此外, 我们还需要对组合疗法进行更多研究, 以便安全有效地延迟耐药性。

这项研究由第一三共株式会社赞助。■

## 参考文献:

1. Tsurutani J, Iwata H, Krop I 等. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors (用曲妥珠单抗 deruxtecan 靶向 HER2: 在多个晚期实体瘤中进行剂量扩展的 I 期研究). *Cancer Discov* (《癌症发现》期刊) 2020;doi:10.1158/2159-8290.CD-19-1014.

IASLC

**2021 年肺癌靶向治疗会议**

2021 年 2 月 17 日 - 20 日 | 全球线上活动 2021 年 3 月 3 日 - 4 日 |  
欧洲和亚洲重点活动

**立即注册!****数量有限**

#TTLC21

更多信息请访问 [ttlc2021.iaslc.org](http://ttlc2021.iaslc.org)

征服全世界的胸部癌症

# 深入了解 EGFR 突变亚组将进一步实现 NSCLC 的个性化治疗

肿瘤生物学

主讲人：Beth Fand Incollingo

对 NSCLC 中可能出现的 EGFR 突变类型的新见解，可能对于制定最适合单个患者的靶向药物决策有指导作用。

安德森癌症中心 (Anderson Cancer Center) 的临床型和科研型医学博士 Jacquelyne Robichaux 及其同事利用患者数据、细胞系和计算机模型来分析 EGFR 突变的研究发现，突变可以分为四个功能性亚群，每个亚群对特定的已批准或实验期药物耐药或敏感。在“MA13：肿瘤生物学：关注 EGFR 突变、DNA 修复和肿瘤微环境”期间公布的结果不仅凸显了 NSCLC 患者在诊断时和产生耐药后进行肿瘤基因测序的重要性，而且还强调了肿瘤医生需要了解每种类型突变相关的治疗敏感性。

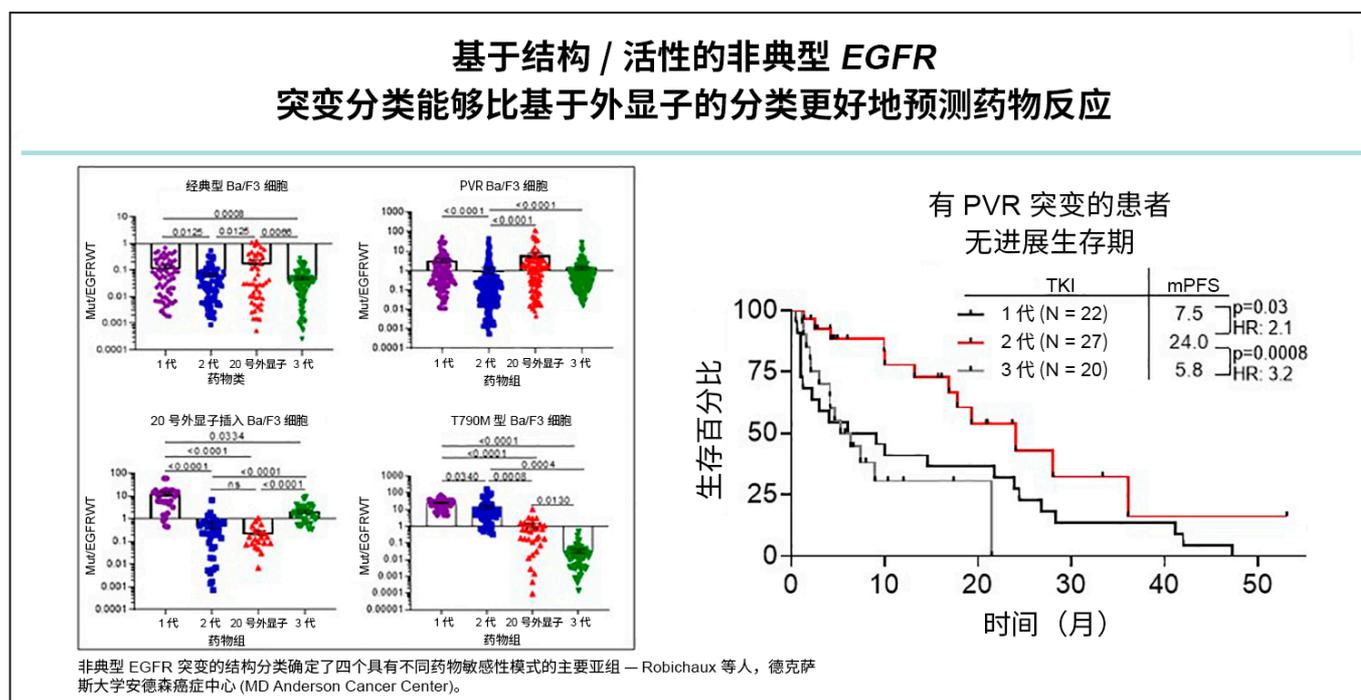
“这些发现表明，通过根据 EGFR 突变的结构和功能进行分类，而不是简单地根据其外显子进行分类，我们能够更好地为携带非典型 EGFR 突变的患者确定最合适的 EGFR 抑制剂，”该研究的主要作者 Robichaux 博士说。

Robichaux 博士和她的同事开始这项研究是因为，尽管取得了诸如新的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 奥西替尼等进展（该药物极大地改善了携带经典和 T790M EGFR 突变的转移性 NSCLC 患者的治疗效果），但携带非典型 T790M EGFR 突变的患者并未对 EGFR 抑制剂取得一致的良好反应，这表明需要进行更多研究。

## 研究设计和结果

研究人员对医学博士 Anderson 的 GEMINI 数据库和莫非特癌症中心 (Moffitt Cancer Center) 的数据进行了回顾性分析，评估了接受过不同 EGFR TKI 治疗、携带非典型 EGFR 突变的患者的临床结果。研究小组发现，246 名携带经典 EGFR 突变的患者的中位无进展生存期 (PFS) 为 15 个月，而 113 名携带非典型 EGFR 突变的患者为 8 个月 (HR 2.0,  $p < 0.0001$ )。

为了确定亚组，研究人员利用众多数据库的信息，对 11619 名携带



EGFR 突变的 NSCLC 患者进行了研究。利用电脑模拟 (*in silico*) 突变图谱，他们确定了蛋白质内非典型突变的位置，并预测了它们对药物结合口袋结构的影响。此外，研究小组还产生了一组 > 70 Ba/F3 细胞系，它们表达了在 1% 以上的患者中发生的非典型突变，并针对一组 EGFR TKIs 进行了筛选。

Robichaux 博士报告说，在所分析的患者中，67% 的患者携带经典突变，31% 的患者携带非典型畸变，2% 的患者携带组合突变。她的团队确定非典型 EGFR 突变比经典突变更加多样化，并且主要出现在第 18 和 20 号外显子中，并且 EGFR 突变可分为四个不同的组，它们对不同代的 EGFR 抑制剂有不同的反应。

这四个组是：

- 经典型：这个最常见子集的 EGFR 突变远离 ATP 药物结合口袋，对第一代、第二代和第三代抑制剂敏感。
- T790M 型：疏水内核中的这些突变对第三代 EGFR 抑制剂敏感，但对第一代和第二代抑制剂耐药，不考虑共突变。本组中的一个子集包括对 EGFR 抑制剂耐药但对 PKC 和 ALK 抑制剂敏感的三级突变。
- 20 号外显子插入：这些突变发生在  $\alpha C$  螺旋的背面，导致药物结合口袋体积显著减少，对大多数经典的 EGFR 抑制剂高度耐药，但对新型的 20 号外显子抑制剂敏感。

- ATP 结合口袋体积减少 (PVR) 突变：这些改变出现在 ATP 药物结合口袋的内部或  $\alpha C$  螺旋的 C 末端，减少了整个口袋的体积。它们对第三代抑制剂耐药，但对喹唑啉类 (quinazoline) 第二代抑制剂 (例如阿法替尼和 poziotinib) 敏感。

该团队展示了这些亚组的临床意义，根据回顾性分析，与接受第一代抑制剂 (9.1 个月；HR=2.12； $P=0.016$ ) 或该类第三代抑制剂 (6.0 个月；HR=3.50； $P < 0.0001$ ) 治疗相比，PVR 突变患者在接受第二代抑制剂 (24 个月) 后，其中位 PFS 显著延长。在这些患者中，有 3 名患者在接受奥西替尼一线治疗后出现了 PVR 突变，他们在服用第二代 EGFR

抑制剂后都获得了临床获益。

“总体来说，这些亚组可以更好地指导携带 EGFR 突变的 NSCLC 患者未来的治疗方法和临床试验设计，” Robichaux 说。“此外，这些研究结果表明，基于结构的分类方法可以用来预测具有不同驱动突变的癌基因对靶向治疗的敏感性。”

参与讨论的国立台湾大学附属医院的医学博士施金元称该分类系统是“一种新颖的方法”。他指出：“每个亚组之间的药物敏感性存在很大差异”，目前尚不清楚如何将药物与非典型 EGFR 突变进行特异性匹配。施医生建议收集更多关于这些患者的临床治疗效果和获得性耐药的数据，并建立全球非典型 EGFR 突变数据库。

征服全世界的胸部癌症

## 2021-2023 年委员会提名已开放

IASLC 寻求高素质的成员作为其组织委员会的志愿者，以促进 IASLC 项目的有效运作和发展。

如果您有兴趣在 2021 年 3 月 1 日 (美国中部时间) 之前申请或提名一位同事：

[提名表格 >>](#)

\*2021-2023 年任期有限，申请人将在 2021 年 7 月中旬收到电子版的状态通知。

IASLC 国际肺癌研究协会  
联系方式: [membership@iaslc.org](mailto:membership@iaslc.org)

## 使用自己的语言…

作为一个国际协会，IASLC 努力克服地理和语言障碍，使所有会员都能获得至关重要的教育内容。今年，WCLC 社交媒体频道用多种语言发布了帖子。这里仅举几个例子。

