

重点关注

江泽飞教授刊文

疫情期早期乳腺癌优化治疗安全有效



江泽飞 教授

近日，中国人民解放军第五医学中心乳腺内科江泽飞教授及团队发文，研究分析了2019年冠状病毒病（COVID-19）肆虐期间，对早期乳腺癌（EBC）患者治疗方式和安全性影响。该研究在COVID-19大流行期间为早期乳腺癌制定了具体的管理措施和治疗策略。结果显示，COVID-19大流行期间优化患者的治疗策略能够保证患者的治疗需求和整体安全。

（Transl Cancer Res 7月30日在线版）

疫情期间，给乳腺癌患者的诊断和治疗带来了前所未有的变化。既往研究表明，COVID-19对免疫力低下的人更具传染性。由于疾病和治疗的影响，癌症患者，尤其是化疗患者的免疫力通常处于较低水平。而对于肿瘤医生来说，在COVID-19流行期间，并不清楚哪些治疗方案对乳腺癌患者是合适和安全的。

该研究比较了在疫情期间和去年同期接受治疗的乳腺癌患者的模式的有效性和安全性。结果表明，在COVID-19流行期间，EBC的治疗模式发生了显著变化，患者在优化治疗方案下选择的治疗安全有效。

在疫情期间，患者的治疗选择发生了显著变化。总体而言，低风险骨髓抑制治疗方案的应用率增加，而中高风险的应用率显著降低。紫杉类是EBC患者的主要化疗药物，不同的紫杉类有不同的毒性谱，CSCO指南和NCCN指南都表明白蛋白紫杉醇在骨髓抑制方面优于多西他赛。研究显示，疫情期间多西他赛的应用率从70%降至30%，白蛋白紫杉醇的应用率由13%提升至55%，白蛋白紫杉醇成为该阶段药物比例最高的药物。结果表明，改变治疗方案不仅满足了患者的化疗需求，而且避免了因化疗药物毒性和感染而增加的风险。

疫情期间治疗的安全

性要求高于平时。本研究显示，疫情期间没有患者被诊断为COVID-19，在应用特定治疗策略下，中性粒细胞减少或发热的发生率明显低于2019年同期。

综上所述，在特定策略的支持下，EBC患者在COVID-19流行期间接受必要的抗肿瘤治疗是安全的。特别是对于那些风险相对较低的治疗方案，可以进一步提高患者的短期安全性，降低感染风险。江泽飞教授表示，在即将到来的阶段，我们需要继续跟踪患者的长期疗效，以明确治疗决策的最终效益，并为未来可能出现的突发公共卫生事件提供经验参考。

《医师报》融媒体记者
秦苗编译

研究解读

ISEA研究：
免疫评分优化
肠癌患者分层管理

▲复旦大学肿瘤医院放疗科 夏凡 章真



章真 教授

“IDEA法国队列研究数据表明，免疫评分（IS）是Ⅲ期肠癌的独立预后因子。与3个月化疗方案相比，中-高免疫评分患者（包括临床低危与高危）均可从6个月辅助化疗中显著获益，而低免疫评分患者则未能获益。”

IDEA研究结果的发表，显示了结肠癌术后辅助化疗时长和根据临床危险因素进行分层治疗的依据。在此基础上，国内外学者也在探索肿瘤微环境和循环肿瘤细胞检测能否提供更多可以辅助临床治疗决策的信息。

2006年，法国国家健康与医学研究院（INSERM）的Galon教授团队首先提出结肠癌肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）的类型和数量是影响患者生存的重要因素，证实了肿瘤微环境免疫状态与患者预后的关系，并奠定了免疫评分（IS）技术的基础。

该研究入组人群来源于前瞻性临床试验队列，与既往IS研究相比具有基线数据完整、患者特征及治疗方案较为同质、随访可靠等优点。该结果验证了既往研究的结论：IS为Ⅲ期结肠癌的独立预后因子。生存曲线显示，无论采用二分类、三分类还是五分类的IS，对DFS均有较好的分层效果，高IS与预后正相关。更有意义的是，该研究首次基于大样本数据显示IS具有预测Ⅲ期结肠癌辅助化疗疗效的作用，与3个月mFOLFOX6相比，中-高IS患者（包括临床低危与高危）均可从6个月mFOLFOX6辅助化疗中显著获益，而低IS患者则未能获益，对目前仅根据临床危险度分层的化疗时间提出了治疗选择的补充。

目前已有研究证明免疫评分可以较为准确预测结肠癌患者的预后，有望作为TNM分期系统的有效补充，基于IS和TNM对患者进行分层管理和个体化治疗具有潜在的应用前景，将IS纳入肠癌风险评估体系值得期待。在该研究中，IS表现出相当显著的疗效预测能力。

有望作为TNM分期系统的有效补充，基于IS和TNM对患者进行分层管理和个体化治疗具有潜在的应用前景，将IS纳入肠癌风险评估体系值得期待。在该研究中，IS表现出相当显著的疗效预测能力。

IDEA研究结果显示，仅临床高危患者可从6个月FOLFOX辅助化疗中获益，而该研究则显示中-高IS临床低危（T1-3 N1）患者获益明显，3年DFS在3个月组和6个月组差异高达10.6%（80.8%对91.4%），而低IS的临床高危患者则不能从6个月FOLFOX辅助化疗中获益。

该结果提示，相较于传统TNM分期，肿瘤微环境免疫状态可能是术后辅助化疗疗效更为重要的影响因素。多项研究证实基于奥沙利铂的化疗方案有助于诱导细胞免疫原性死亡，诱发机体抗肿瘤免疫应答，可能对于清除隐匿肿瘤细胞起到了关键作用。因此，基于免疫评分指导Ⅲ期结肠癌辅助化疗的应用值得进一步研究。

不过，现有免疫评分仍有不足之处，包括未能产生确定的细胞密度临界值，导致不同研究的结果无法直接整合和比较，也限制了免疫评分在前瞻性临床研究中的应用；同时，免疫评分的质量控制也缺乏统一的标准。随着临床研究的开展和积累，免疫评分方法和应用有望得到进一步优化和临床应用。

专家观点

EGFR-TKI及免疫检查点抑制剂可谓晚期非小细胞肺癌（NSCLC）治疗领域的两大王牌，彻底颠覆了传统治疗模式，向真正实现肺癌患者长期生存的革命目标迈进了一大步。而随着NGS及PD-L1检测在临床工作中的广泛普及，越来越多EGFR敏感突变同时伴有PD-L1高表达的“王炸”突变患者被发现，并逐渐引发关注。那么，对于“王炸”突变人群一线治疗是首选免疫治疗还是靶向治疗呢？

“王炸”突变人群一线治疗：首选免疫还是靶向？

▲辽宁省肿瘤医院（中国医科大学肿瘤医院）梁媛 马锐

“王炸”人群的靶向治疗

EGFR-TKI在“王炸”突变人群中的应用却是命途多舛。2018年吴一龙教授团队在JCO报道了PD-L1高表达EGFR突变的NSCLC患者使用EGFR-TKI原发耐药的研究，研究发现，无论EGFR突变亚型如何，与PD-L1低表达或无表达相比，PD-L1高表达的NSCLC患者ORR显著降低，且PFS明显缩短。

无独有偶，2019年一项台湾研究亦显示，在未经治疗的敏感EGFR突变肺腺癌患者中，较高水平的PD-L1表达与对EGFR-TKI治疗的原发性耐药率较高相关。原发性耐药组中，22.7%的患者表现出PD-L1高表达（TPS≥50%），而对对照组中仅有1例患者。研究中有16例患者PD-

L1≥50%，其中15例患者对EGFR-TKI治疗产生原发性耐药，剩余1例患者对EGFR-TKI治疗产生部分缓解，但PFS仅为4.4个月。

至此，PD-L1高表达与EGFR-TKI原发耐药的关系日渐明朗，EGFR-TKI及ICI似乎对于此类人群均束手无策，难道“王炸”就此变“青铜”？当然不会！FLAURA研究的亚组分析中发现奥希替尼一线靶向治疗疗效并不受PD-L1表达的影响，即便在PD-L1高表达组仍然与总体人群获益保持一致。现有研究结果提示，奥希替尼在体外实验中能够降低PD-L1 RNA及蛋白水平的表达，重新激活T细胞的免疫活性。所以对于晚期“王炸”突变患者，一线EGFR-TKI靶向治疗仍然是首选。

“王炸”人群的免疫治疗

ATLANTIC研究却发现PD-L1抑制剂Durvalumab在三线及以上治疗中对于PD-L1高表达（≥25%）的EGFR突变患者，ORR为12.2%，显著高于低表达组的3.4%，且总OS达到13.3个月，尽管病例数不多，但显示出了可能的趋势。

除此之外，BIRCH研究表明：在一线应用Atezolizumab的TC2/3或IC2/3的13例EGFR突变患者中，4例有效，ORR为31%，而野生型患者为22%（23/104），中位OS分别为26个月和20.1个月。以上结果提示PD-L1高表达的EGFR突变患者仍可能从免疫治疗中获益，不可全盘否定。

EGFR敏感突变患者免疫联合模式的成功探索非IMPOWER150莫

属，该研究的探索性分析表明，经TKI靶向治疗的EGFR敏感突变患者能够从Atezo联合贝伐和化疗方案中获益，为敏感突变患者提供了新治疗选择。

综上所述，EGFR突变并不是免疫治疗的绝对禁区，仍有部分患者可以从免疫治疗中获益，寻找优势人群、优化治疗策略具有重要的临床意义。

多年来EGFR-TKI一直被颂为“上帝送给东方人的礼物”，EGFR突变就是一把金钥匙，而陪伴每位肺癌患者等待NGS检测结果的日子都像是等待一次残酷地判决。当越来越多的EGFR敏感突变遇上PD-L1高表达，好像命运再次开了个玩笑，作为医生我愿为我的患者做这场命运的赌徒，不惜一切为希望而战！