

2020 肺癌年度盛典 吴一龙教授精彩盘点

肺癌靶向治疗实现多项重大突破



吴一龙教授

12月7日，2020肺癌年度盛典在花城广州举行。会上，广东省人民医院、广东省肺癌研究所吴一龙教授对2020年肺癌研究进展进行精彩盘点。

不觉间，肺癌年度盘点活动已经走过了十几个年头，吴一龙教授回顾2019年肺癌领域重要研究时表示，一道曙光在召唤我们朝着治愈早期肺癌或将晚期肺癌变成慢性病的方向前行。KEYNOTE-042、FLAURA、CTONG 1509等研究都非常值得铭记。2020年，众同道不仅跟进了已有研究，还做了很多延续性的工作，为临床实践和研究带来不少启发。

EGFR 通路最重要研究

ADAURA 研究 结果显示，奥希替尼可将Ⅱ~ⅢA期NSCLC患者术后疾病复发、死亡风险降低83%。该研究采用了3年辅助治疗时间，结果显示，第三代TKI在肺癌术后辅助治疗中将发挥更大价值，意味着更多肺癌患者将从靶向辅助治疗中获益。

ADJUVANT 研究 结果显示，靶向治疗组总生存期(OS)为75.5个月，化疗组为62.8个月，相差约13个月。HR为0.92，即死亡风险下降8%。相比于辅助化疗，吉非替尼

用于术后辅助治疗有潜在的生存获益。

重要突破

CheckMate-743 研究 结果显示，与化疗组相比，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双免疫治疗(O+Y组)显著延长患者中位OS(18.1个月与14.1个月)，死亡风险降低26%(HR=0.74; P=0.002)。O+Y组的2年生存率为41%，而化疗组仅为27%。另外，O+Y双免疫联合治疗获批用于不能手术切除的恶性胸膜间皮瘤，带来里程碑式的治疗变革。

“今天”：创新研究设计理念小荷才露

一代EGFR-TKI联合三代EGFR-TKI 研究 目前结果显示疾病控制率100%，该研究以创新的的设计理念突破性研究EGFR耐药突变机制。

CRISPR 研究 通过对T细胞基因进行基因编辑以此达到治疗目的，研究结果显示通过基因编辑的

方法似乎是免疫治疗的可行性方案，但目前需要完善研究设计，达到更高效且不会脱靶的治疗效果。

失败教训 ATLANTIS 研究 Ⅱ期数据公布后，鲁比卡丁被FDA批准作为孤儿药用于经含铂治疗后进展的广泛期小细胞肺癌

盖棺定论

Lung ART 研究 结果显示，术后辅助放疗未显著增加ⅢAN2期非小细胞肺癌(NSCLC)患者生存获益，并且，辅助放疗增加心肺毒性，不推荐ⅢAN2期NSCLC术后辅助放疗。

锦上添花

吴一龙教授介绍，2020年，ALK系列研究、阿美替尼Ⅱ期临床研究、胶束紫杉醇和普通紫杉醇的头对头Ⅲ期研究、RELAY研究、Check-Point Blockade 系列研究，都堪称肺癌治疗锦上添花的临床研究。

(SCLC)二线治疗。随后更新的NCCN指南将鲁比卡丁推荐为SCLC复发且无化疗间隔≤180天的患者的首选治疗。遗憾的是，在关键的Ⅲ期临床试验中，鲁比卡丁治疗方案未取得阳性结果，研究未能达到主要临床终点而宣告失败。

“明天”：免疫与靶向 酝酿新突破

新辅助免疫治疗研究 新辅助免疫治疗研究由于样本量少，目前均为Ⅱ期研究。并且由于单药疗效较差，尚未进入临床实践。但目前数据显示联合治疗效果较好，

新辅助免疫治疗未来可期。

cMET 系列研究 该系列研究显示出了cMET靶向药物治疗未来颇具前景，但其难点之一在于Biomarker的确定。



吴一龙教授表示，2013年可谓肺癌史上的分水岭。观察肺癌死亡率和人口死亡率对比可发现，2006年后肺癌死亡率出现下降，2013年后死亡率下降速度加快、生存率上升。这些都得益于靶向治疗水平的进步。2013年是靶向治疗用于一线治疗的起点。免疫治疗加入后，我们或将看到2015-2018年肺癌死亡率进一步降低。

对于早期EGFR突变治疗策略的改变，吴教授总结道，辅助治疗有奥希替尼辅助治疗、吉非替尼辅助治疗、辅助化疗后使用奥希替尼以及低毒培美曲塞辅助化疗四种方案可选。N2

期患者完全切除术后则无需辅助放疗。遗憾的是，针对局部晚期患者的治疗策略目前尚无明显进展。

今年是中国批准针对驱动基因阳性晚期NSCLC药物最多的一年，均可用药至不能耐受或无临床收益为止。吴教授强调，需要注意无临床获益与疾病进展概念是不同的，这个观念的转变对驱动基因阳性晚期NSCLC治疗意义重大。

吴教授还提出，肺癌治疗价值CTONG评分中应考虑有效性、安全性、生存质量、补偿机制四者有机结合才能使患者获益最大化。

循环肿瘤细胞检测在免疫治疗中的应用前景

▲武汉大学人民医院肿瘤中心 许斌

虽然免疫治疗改变了多种肿瘤的临床治疗格局，但有效率普遍不高也是不争的事实。在精准医学时代，通过采取有效的生物标志物精准化选择免疫治疗获益人群显得尤为重要，以帮助患者最大程度获益的同时避免免疫治疗相关毒性风险及医疗资源浪费。循环肿瘤细胞(CTC)是指由原发灶或转移灶脱落，通过血管或淋巴系统进入机体外周血循环的肿瘤细胞，是液体活检的“三驾马车”之一，有着微创、便捷、动态监测等优点。CTC具有完整的细胞形态和生物学信息，在恶性肿瘤精准诊断、病情监测、免疫治疗以及预后评估等方面具有巨大的发展潜力。

CTC 可用于
早期诊断和筛查

CTC以游离或者细胞簇(更强的转移潜能)的形式存在于外周血中。有研究发现，外周血中存在CTC的慢阻肺患者随访监测1~4年后，胸部CT才发现肺部小结节，术后病理为早期肺癌。所以在临床应用中，CTC可用于恶性肿瘤早期诊断和筛查。

血行转移是恶性肿瘤转移的主要方式之一，CTC通过外周血定植于其他部位形成肿瘤转移灶。因此，CTC对肿瘤恶性程度和复发转移风险的评估也具有重要价值，可动态监测病情变化。一般来说，CTC数目越多提示临床分期越晚，预后越差。CTC高通量测序的TRACERx

肺癌研究计划结果提示，早期肺癌患者术中收集的CTC数目与预后相关；携带的基因突变信息与10个月后发现转移灶的一致性为91%，远高于原发肿瘤的79%。

对CTC进行单细胞测序有可能提前获取转移灶的基因信息。此外，CTC为活性细胞，可在体外培养进行功能性研究，例如抗肿瘤药物敏感测试，协助对肿瘤患者的临床治疗决策及肿瘤耐药机制研究。

CTC 缺乏特异性标志物

研究提示，CTC表面PD-L1表达水平、PD-L1高表达的CTC占比与PD-1/PD-L1抑制剂疗效呈正相关。所以监测CTC PD-L1的表达，

或可成为一种安全有效预测和动态监测免疫治疗疗效的方法。CTC携带的完整肿瘤信息对肿瘤免疫治疗联合方案的选择也具有一定的指导意义。

同时CTC可作为潜在肿瘤免疫治疗靶点，阻断CTC表面的免疫检查点有望激活免疫系统，消除血液循环中的CTC，成为抑制恶性肿瘤复发转移的可行策略。

外周血中自然杀伤细胞和效应T细胞是主要的效应细胞，通过增强外周血中效应免疫细胞表达和功能，阻断血小板、Treg、MDSC等成分对CTC的保护作用或切断CTC与血管内壁的粘附等方式也有助于达到清除CTC的目的。另外，肿瘤免疫治疗起效时间相对

较晚，应答模式复杂，缺乏良好的疗效评估标准，目前影像学手段无法准确鉴别假性进展和真正进展，而检测外周血中循环肿瘤DNA(ctDNA)和CTC的含量可在免疫治疗早期阶段评估疗效。

从精准诊断到个体化治疗，CTC均有良好应用。随着基因检测等技术的发展，CTC除了计数，也可进行分子分型和细胞测序，为肿瘤诊断治疗与预后评估提供更全面的指导，有望真正实现精准治疗。但是我们也必须清楚认识到，CTC的相关研究需以准确检测为基础，而外周血中CTC丰度极低，分离、纯化难度大，且存在高度异质性。



许斌教授

尽管目前已有根据肿瘤细胞特定抗原检测CTC的相关产品获批，但CTC缺乏特异性的标志物、没有标准化检测技术和检测流程、存在假阳性及假阴性等问题依旧存在，CTC检测真正走向临床还存在一定的困难，首先要克服的即为CTC的富集和鉴定技术问题。不过，在医疗科学技术飞速发展的今天，相信在不久的将来，CTC终会在肿瘤临床实践中得到更为广泛的应用。