



开辟NSCLC免疫疗法新前沿

文稿记录来源于touchEXPERT OPINIONS

应Novartis的独立医学教育申请进行资助。
本次活动由touchIME提供支持。

与会专家:



MARINA GARASSINO 医师

意大利米兰国家癌症研究所



SEBASTIAN KOBOLD 教授

德国慕尼黑路德维希-马克西米利安大学



Fabrice Barlesi 教授

法国犹太城古斯塔夫鲁西研究所



EDWARD GARON 医师

美国加利福尼亚州加州大学洛杉矶分校大卫·格芬医学院

应Novartis的独立医学教育申请进行资助。
本次活动由touchIME提供支持。

2020年9月

简介

在本次活动中,国际肺癌专家讨论了目前免疫治疗在非小细胞肺癌中的作用,并概述了最有前途的新兴免疫治疗策略(以炎症介质为靶点),重点关注白细胞介素-1(IL-1)途径。Marina Garassino医师.还就新冠病毒疫情对肺癌患者护理的影响提供了洞见。

学习目标

看完touchEXPERT OPINIONS后,您应能够:

- 认识到尽管可以使用检查点抑制剂,但是,非小细胞肺癌患者的长期生存仍面临挑战
- 描述肿瘤的免疫周期及其可能提供的治疗机会
- 讨论使用IL-1靶向抑制剂降低癌症发病率和死亡率的潜力、及其对非小细胞肺癌早期治疗的意义

探讨的话题:

- 免疫治疗目前在NSCLC中的作用及其局限性
- 与抗肿瘤免疫反应和可能的治疗靶点相关的肿瘤微环境之关键特征
- IL-1蛋白家族在癌症免疫和新兴的IL-1靶向治疗实体肿瘤中的相关性
- 非小细胞肺癌中以IL-1 β 途径为靶点的基本原理和IL-1 β 靶向药物的临床开发
- 新冠病毒对肺癌患者的影响,包括全球流行病学数据及其对护理服务的影响

未来肺癌免疫疗法评估

Marina Garassino医师:

我是Marina Chiara Garassino, 意大利米兰国家癌症研究所胸腔肿瘤科主任。

目前哪些靶向疗法被开发用于治疗NSCLC的免疫疗法?

我们能够在2020年探索两个主要的免疫检查点抑制剂。这两个检查点抑制剂是对抗PD-1/PD-L1轴的, 并且我们现在开始利用抗-CTLA-4。PD-1和CTLA-4在T淋巴细胞得到表达, 而PD-L1在肿瘤、巨噬细胞和一些其他细胞中得到表达。因此, 当你抑制PD-1和PD-L1轴时, 就活化了T-细胞响应。

抗肿瘤免疫力1-3

PD-L1, PD-1 和 CTLA-4

- PD-1 和 CTLA-4 是在 T 淋巴细胞表达的免疫调节受体
- CD80/86 作用于 CTLA-4 和 PD-L1 作用于 PD-1 抑制 T 细胞的反应, 以防止免疫介导的组织损伤

PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 途径有助于肿瘤免疫逃逸, 并且可作为免疫疗法的靶点

靶向目标	药物
PD-1	纳武单抗、派姆单抗、西米单抗
PD-L1	阿特珠单抗、阿维鲁单抗、杜鲁伐单抗
CTLA-4	易普利姆玛单抗

APC: 抗原呈递细胞; CD: 分化簇; CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞抗原4; PD-1: 程序性死亡-1; PD-L1: 程序性死亡配体-1; T: 淋巴细胞等; 肿瘤微环境: 肿瘤, 2020; 83:14-9; 2, Sheng JA 等, 癌症转移学, 2018; 11:1-14; 3, Karin M. 癌症转移学, 2018; 10:5179-83.

所以, 我们知道这类途径对于免疫逃逸非常重要, 并且通过靶向瞄准这些途径, 我们就能够逆转免疫逃逸。我们现有的靶向瞄准免疫检查点最相关的药物是纳武单抗、派姆单抗和西米单抗; 同时我们也有阿特珠单抗、阿夫单抗和杜鲁伐单抗靶向瞄准PD-L1。说到抗-CTLA-4, 我们现在有可能仅使用易普利姆玛。

目前检查点抑制剂在什么时候用于NSCLC的治疗途径, 且相关的结果是什么?

现在, 我们有几种可能性来利用免疫检查点抑制剂治疗转移性非小细胞肺癌。首先是患有肿瘤的患者, 其PD-L1表达高于50%。我们有两种可能性: 首先是利用派姆单抗单药制剂PD-1阻塞, 或者对于这个患者群体, 我们很有可能利用化疗和免疫疗法相结合, 根据最近的数据, 也可以利用抗-PD-1和抗-CTLA-4相结合。

那么, 我们如何决策? 我们不知道, 因为我们没有临床试验的直接比较。因此, 我们尽可能地尝试使用化疗保留方案。对于大多数患者来说, 可能派姆单抗就足够了, 但有一些类型的患者, 例如患有较大肿瘤负担的或从未吸烟的患者, 将它与化疗相结合可能非常重要。

然后, 我们有相当大部分的患者, 其肿瘤低于50%的PD-L1阳性细胞, 并且现在对于这些患者, 我们有经过核准的化疗组合来治疗非小细胞肺癌, 可以是铂/培美曲塞和派姆单抗, 或紫杉醇、贝伐单抗和阿妥珠单抗相结合。最近的数据也表明对于这些患者, 我们可以利用抗-PD-1、抗-CTLA-4与两个周期的化疗相结合。此外, 在这个用药环境中, 什么时候利用一个组合或其他组合仍然存在争议。我们知道对于1和49%灰区之间的患者和PD-L1阴性的患者, 组合疗法发挥了重要作用, 因为它们提高了这些患者的生存率。是否使用一个方案或其他方案将需要进一步的研究。

晚期NSCLC一线治疗中的检查点抑制剂 (CPI)
针对无可操作癌症驱动基因患者的ESMO指南

派姆单抗!

- 单药疗法
- 结合培美曲塞和铂基化疗
- 结合卡铂、紫杉醇或纳布紫杉醇

阿特珠单抗!

- 结合贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂
- 结合纳布紫杉醇和卡铂
- 结合培美曲塞和铂基化疗 (未经EMA批准)

纳武单抗 + 易普利姆玛单抗!

- 对于高TMB患者 (未经EMA批准)

CPI: 检查点抑制剂; EMA: 欧洲药品管理局; ESMO: 欧洲肿瘤医学协会; NSCLC: 非小细胞肺癌; PD-L1: 程序性死亡配体-1; TMB: 肿瘤突变负荷。
1. Paochong 2018, 《肿瘤学杂志》2018;20:192-207.

目前治疗NSCLC的免疫疗法有哪些局限性？

.....

这些问题仅作为例证，如这些患者缺乏生物标志物。我们现在仅有PD-L1作为生物标志物。因此在开始时，我们不明白那些患者将受益于单药制剂和组合疗法，那些患者在总体上受益于免疫疗法。第二个要点就是我们需要研究原发性和继发性耐药性问题；我们确实不是很清楚耐药性的机制原理。它们可以是多种和重合因子，它们可依赖低抗原表达，可依赖从开始就具有非常多的免疫抑制成分的微环境。因此，可能不仅仅是一种耐药机理，比如对于靶向疗法，而是具有综合的多重耐药机理。下一步选择对免疫疗法具有更好响应的群体非常重要，以利提高原发性和继发性耐药的成果。

当前免疫疗法治疗晚期阶段 NSCLC 的局限性

- 不可靠预测性生物标志物**
 - PD-L1可作为预测NSCLC免疫疗法疗效的次要标志物¹
 - 对FDA批准的45项CPI主要研究的评估(跨15个类型肿瘤)发现PD-L1可预测<30%的病例的反应²
- 针对PD-L1/PD-1阻断的抗性**
 - 原发性或获得性抗性的多种机制^{3,4}
 - 低抗原水平或缺乏抗原呈递
 - 其他免疫检查点
 - 免疫抑制细胞

CPI: 检查点抑制剂; FDA: 美国食品药品监督管理局; NSCLC: 非小细胞肺癌; PD-L1: 程序性死亡配体-1.
1. Wang L等. 《肿瘤学》2022;20:139. 2. Davis AA等. 《柳叶刀肿瘤学》2018;7:278. 3. Sharma P等. 《柳叶刀肿瘤学》2017;168:707-23.
4. Chirrao de Ercole L等. 《新英格兰医学杂志》2020; 111:1-13.

touch ONCOLOGY®

大家预测治疗NSCLC的免疫疗法将来会如何发展？

.....

未来的免疫疗法非常具有挑战性，因为我们现在处于一种稳定时期。我认为将来，我们必须尽可能地促进新辅助用药环境，看起来我们利用免疫疗法能够具有重大的病理学反应，这在之前的化疗中是没有发现的。我们必须等待辅助试验，手术切除之后很明确，新一轮的免疫检查点抑制剂将非常重要。所有的途径将靶向瞄准微环境，并且所有的途径将克服原发性耐药机理。某些途径比较其他的更为有趣，这对于理解非小细胞肺癌背后的生物标志物和将来促进适当的研究非常关键。

治疗 NSCLC 免疫疗法的前景

- 在 NSCLC 早期疾病阶段应用检查点抑制剂¹**
 - 持续进行的切除阶段 IB-IIIa NSCLC 的辅助性抗 PD-1/PD-L1 的临床试验作为辅助化疗后的维持，或单独进行，或结合放射治疗
- 分子靶向目标，而非免疫检查点^{2,3}**
 - 腺苷途径
 - 血管生成途径
 - Trp-kyn-aryl 碳水化合物受体途径
 - PI3K/AKT/mTOR 途径
 - 肿瘤相关巨噬细胞
 - 炎症介质 (IL-1)

AKT: 蛋白激酶 B; IL-1: 白细胞介素-1; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; NSCLC: 非小细胞肺癌; PD-1: 程序性死亡-1; PD-L1: 程序性死亡配体-1; PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶.
1. Herbst AL等. 《柳叶刀肿瘤学》2020; 12:330-8. 2. Shannikov S等. 《国际分子肿瘤学》2020; 21:1-22. 3. Subramanian A等. 《肿瘤靶向治疗》2018; 7:310-4.

touch ONCOLOGY®

未开发的 肿瘤微环境潜力

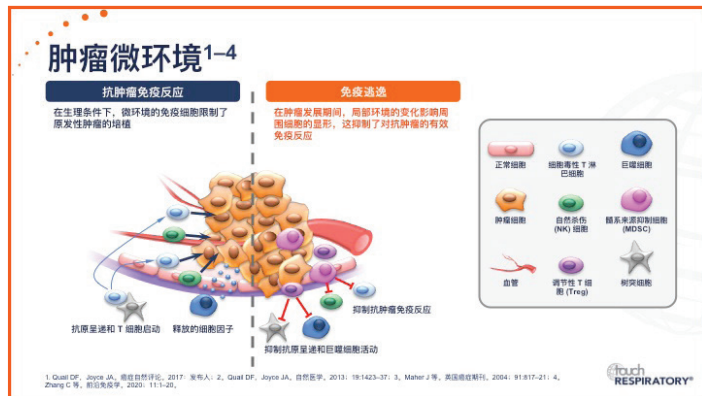
Sebastian Kobold教授:

我是Sebastian Kobold, 医学与实验免疫肿瘤学教授, 担任慕尼黑路德维希-马克西米利安大学医院的临床药理学科副主席。

什么是肿瘤微环境?

那么, 肿瘤环境或微环境是一个包罗万象的术语, 但最终描述的是肿瘤环境。它是一群细胞结构和非细胞结构, 包围和环绕肿瘤。我认为今天来说非常重要的一个方面, 那就是在肿瘤微环境中确实存在免疫细胞, 它们既相互沟通, 又与肿瘤细胞沟通。

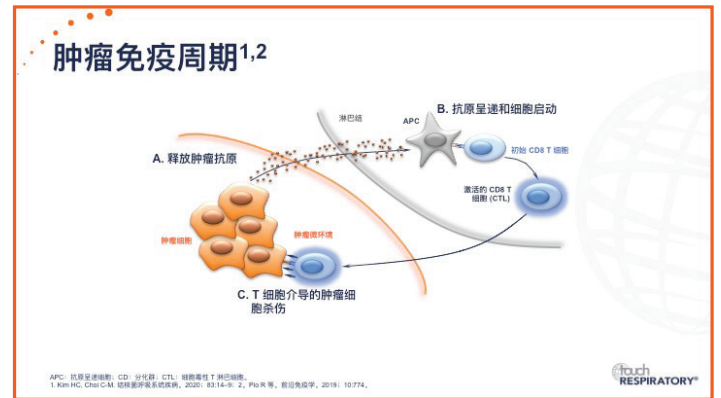
我认为重要且需要记住, 肿瘤微环境通常组成的细胞不仅有利于抗肿瘤反应, 有助于抗肿瘤免疫反应, 如细胞毒性细胞、NK细胞以及致炎的特别类型的髓系细胞, 而且我认为也是为什么患癌的本质原因, 大量的免疫抑制细胞或细胞实际上有助于或支持肿瘤努力逃避免疫系统。



有许多这种细胞, 我这里只想说几个作为示例, 比如调节性T细胞、髓系来源抑制细胞、免疫抑制巨噬细胞(也称为M2巨噬细胞)以及许多其他细胞。这些不同类型的细胞加上肿瘤细胞的相互作用最终决定, 首先, 是否患上活跃性疾病, 因为我们知道许多这些细胞已经能够控制疾病, 或发展成为临床上出现的疾病, 这是我们临床看到的。我认为同样重要需要记住的后续主题, 就是平衡这些细胞在主动的、持续免疫监控和免疫响应或仅仅是进行性疾病之间有着重要影响。

肿瘤微环境是如何影响肿瘤免疫周期的?

我将以回答问题的方式开始, 即简要地介绍肿瘤免疫周期, 这最终是说明肿瘤的互动, 它如何引发免疫响应的, 以及最终这个免疫响应如何对抗癌症的。那么现在开始。许多次提到了特异性免疫问题, 释放的肿瘤抗原被局部或更远的部位吸收, 比如在淋巴结处, 所谓的抗原呈递细胞吸收了抗原, 然后将它呈递或交叉呈递到周围的T细胞, 特别是CD8 T细胞。只要特异的CD8 T细胞在一个APC上击中了抗原, 它就变为活化, 开始从淋巴结构循环出来, 转到肿瘤以根除它。



因此,我要说这是一个理想的环境或理想的情况。但在现实世界中,这个周期极大程度地受到肿瘤环境的影响,一切归因于肿瘤环境。你需要区分细胞结构、细胞结合结构和可溶性结构的差异。我认为肿瘤的本质,或癌症疾病的本质是它形成了各种类型的细胞结构、细胞结合结构和可溶性结构,实际上抑制免疫周期的不同方面,免疫反应以及持续的免疫反应活动。

有许多例子。我想最显著的例子就是击中免疫周期的当然是程序性死亡受体1,程序性死亡受体1配体轴不仅在肿瘤细胞被T细胞识别的部位发挥作用,同时在启动阶段也发挥作用。并且无论什么时候互动处于活跃状态,启动阶段或T细胞识别肿瘤都受到抑制。其他例子包括细胞毒性T淋巴细胞抗原4,这是未经调节的,特别是在淋巴结构,然后阻止有效的免疫响应和特异性免疫的增加。

当然,然后有可溶性因子。因此,我们刚刚探讨的是一些细胞结合因子,然后又可溶性因子,其中一个最古老的因子是TGF- β 。因此,转化生长因子- β 的释放可通过肿瘤细胞,通过周围细胞和抑制T细胞活化,以及T细胞扩散,也可导致一定程度的细胞死亡。然后,本篇讲座后续谈到的另外一个非常显著且重要的因子是白细胞介素-1 β ,其在肿瘤微环境中经常产生的,且数量相对较高,具有多方面的作用;它可以极化和招募髓系细胞,它同时促进特异性T细胞亚型的极化,朝着不需要的某个东西发展。最终所有这些都具有非常强的免疫抑制作用,并且可以钝化肿瘤免疫循环的效果。

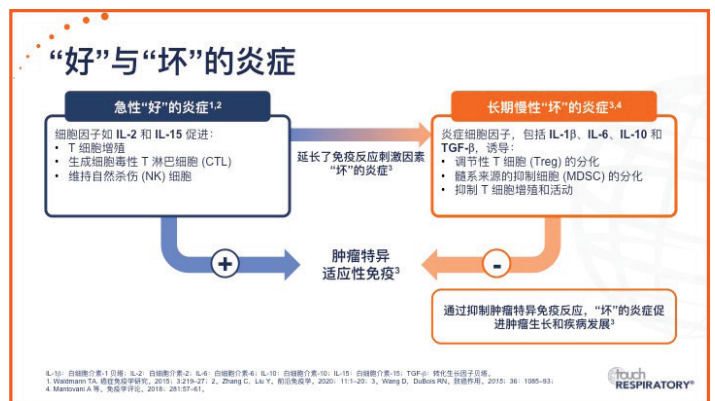
肿瘤免疫周期的免疫疗法靶向目标

PD-1/PD-L1 肿瘤细胞上调 PD-L1 以回应 IFN- γ 。PD-L1 结合 T 细胞上的 PD-1 导致 T 细胞凋亡、失能和衰竭。 ¹⁻³	CTLA-4 CTLA-4 由 Treg 表达,并且可由 T 细胞上调,CTLA-4 抑制了对感染和肿瘤的免疫反应。 ³
LAG-3 LAG-3 由 Treg 和失能的 CD4 T 辅助细胞表达。LAG-3 结合 MHC II 类并抑制 CD4 T 细胞活化。 ⁴	IL-1β IL-1 β 的过度表达增加了炎症相关的肿瘤侵袭,支持细胞增殖和血管生成。 ⁵
TGF-β TGF- β 在肿瘤微环境的信号传导是肿瘤 T 细胞排斥和对 PD-1/PD-L1 阻塞反应不良的决定因素。 ⁶	CCL21 CCL21 是一个趋化因子,促进肿瘤微环境中的免疫细胞定位。 ⁷

CCL21: C-C 趋化因子受体 21; CD: 分化群; CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4; IFN- γ : 干扰素- γ ; IL-1 β : 白细胞介素-1 受体; LAG-3: 淋巴细胞活化因子 3; MHC: 主要组织相容性复合体; PD-1: 程序性死亡受体 1; PD-L1: 程序性死亡受体配体 1; TGF- β : 转化生长因子- β ; Treg: 调节性 T 细胞。
 1. Post 等, 癌症免疫学, 2019; 19:774; 2. Zhou 等, 科学转化医学, 2016; 8:32994; 3. Saha 等, 科学转化医学, 2018; 10:414; 4. Hsu 等, 癌症免疫学, 2016; 16:1193-7; 5. Green 等, 癌症转移和转移研究进展, 2020; 1:105051; 6. Green 等, 癌症, 2016; 48:420-4; 7. Teng 等, 癌症转移, 2016; 370:45-60。

肿瘤免疫周期中炎症的双重作用是什么?

总而言之,我们愿意将炎症看作好的和不好的事物,这实际上取决于背景环境。原则上,从疗法角度来说炎症是我们喜欢的,因为在过去利用阻塞和其他方法中了解到炎症非常有益。同时,我们也知道炎症实际上可以促进癌症发展、进展以及免疫抑制。我认为急性或好的炎症和不好的炎症的不同之处在于其持续期间就开始了。因此,通常某个急性的炎症非常好,因为它帮助清除病原体。也有助于清除肿瘤。但是,如果炎症持续并存在而没有被实际清除,因为你希望在某个点清除炎症,如果没有清除,它会成为慢性的,通常是慢性炎症,对于肿瘤免疫学或肿瘤学来说,这不是好事。那么,什么使之成为急性反应而不是慢性反应? 通常,实际上与好的炎症相关联的急性细胞因子或结构是,例如白细胞介素-2或白细胞介素-15,它会促进与T细胞和NK细胞的高效免疫反应,刺激这些细胞,帮助它们维持肿瘤微环境,并且根除肿瘤细胞。



最后,意思是说在本阶段被活化的细胞未能清除疾病,显然这在肿瘤学是经常发生的情况,其他因子可能是伴随的,或在后续阶段由持续的炎症释放的,如提到的一些白细胞介素-1 β ,还有TGF- β ,这些不被视作坏家伙,但当它们的释放是持续的,并且水平增加,它们实际上开始偏离自然生理功能,这是用来保持和看作免疫的。持续的炎症导致诸如调节性T细胞和髓系抑制细胞的产生和分化,如我们提到的,实际上可以帮助肿瘤生长或免受之前提到的好的炎症的影响。我认为简言之,分化确实非常重要,炎症可以是好的或不好的,这取决于背景环境和持续时长。可以说,从好的炎症转到不好的炎症容易得多,而不是相反。

并且这也说明了选择治疗方案的困难,实际上是利用免疫系统还是利用炎症治疗癌症都面临困难,因为炎症容易成为慢性的,而清除慢性炎症则不容易。

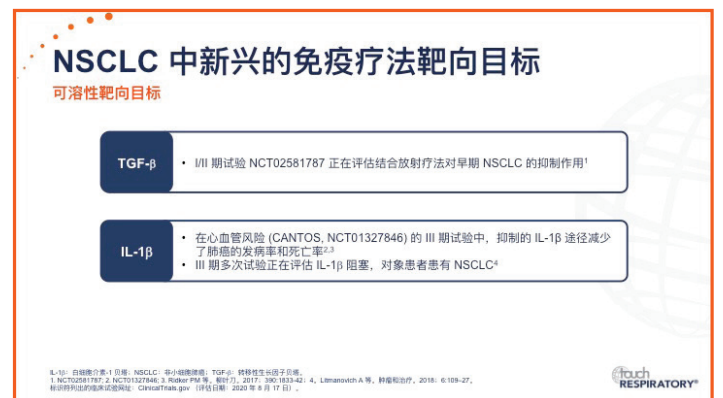
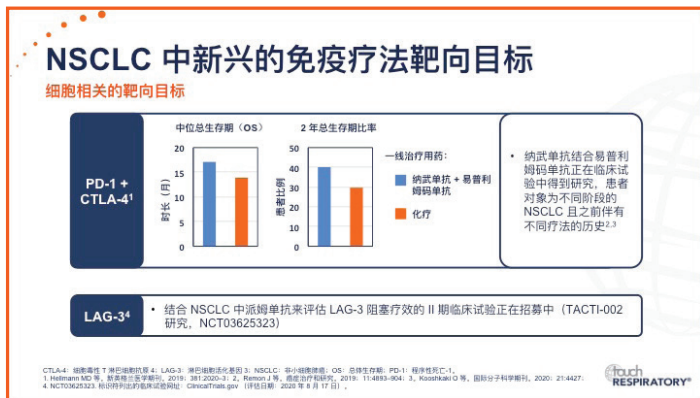
肿瘤免疫循环的哪个机理是免疫疗法治疗NSCLC中未来具有潜力的靶向目标?

我在之前的问题中已经提到了许多的结构,这些都与肿瘤微环境有关,比如细胞或抑制或活化,比如细胞结合结构也可以是抑制或活化,也可以是可溶性因子。我认为这就是我喜欢如何引导对这个问题的回答的。通常非常希望的是耗尽不喜欢的细胞,但问题是做这样的选择比较困难,因为你会在任何地方消耗它们。因此,这不是一个可行的选项。

说到目前非常成功的细胞结合结构,我之前提到了PD-1阻塞,很明显在治疗非小细胞肺癌方面非常成功,但是最近一直在使用的非常类似的分子是CTLA-4。靶向瞄准它的单克隆抗体已经核准用于黑色素瘤,目前正在其他疾病中进行研究。那么,我想组合的PD-1阻塞与CTLA-4阻塞已经核准用于NSCLC作为一线用药治疗。早期报告的数据非常有前景,我认为是非常令人兴奋的事情,并且很具先进性。我想LAG-3也是检查点分子,已经在针对NSCLC在后期研发中,我想也可以作为综合配对,但数据不够成熟,因为我认为这里仅仅讨论II期试验。

在可溶性因子中,TGF-β是免疫肿瘤学中一个非常古老的分子,在搭配小分子之前已经过许多次测试,但是现在依然在临床研究中重新研究,作为NSCLC的综合治疗前景非常令人期待。还有我已经提到的细胞因子也非常重要,我认为白细胞介素-1β已经说明,也是其中一个最古老的免疫介质。我相信过去被称为的淋巴,因为其是由淋巴细胞释放的,过去没有人确切地知道其功能,但我们现在明白了。临床前研究带来了大量令人激动的数据,这些数据已经说明了IL-1β在刺激癌症中炎症和促进癌症生长以及转移的重要性,最近,我想实际是不到两年之前,有一项大的称为CANTOS的试验利用白细胞介素-1β阻塞的III期试验。它实际上是研究患有高危心血管事件患者的心血管结果。

这就是为什么这项研究受到支持的主要原因,并且它包含数千名患者。我认为这是利用细胞因子阻塞来降低心血管死亡进行的史无前例的最大试验。实际上旁注非常有趣,尽管它不是研究的主要端点,但它是其中一项旨在要测定的结果。他们实际上可以发现他们极大地降低了非小细胞肺癌和高危非小细胞肺癌患者的发病率和死亡率。因此,所有这些IL-1β的临床前数据已经指出它确实可能在癌症治疗中发挥作用。我现在相信这个制剂可以中和IL-1β,不仅在不同的临床试验中,甚至是在III期试验研究IL-1β阻塞在不同的临床情况的不同方面治疗非小细胞肺癌中。



在你看来,哪些新兴的免疫疗法制剂在治疗NSCLC方面最有希望?

我个人认为,两个制剂或我感到最为兴奋的两个综合制剂就是组合的PD-1和CTLA-4阻塞,因为我认为它是一种作用方式,在免疫肿瘤学方面具有重大意义,并且已经被证明对其他疾病具有疗效,如黑色素瘤,并且我相信还包括肾癌。如我提到的,也有数据表明对治疗非小细胞肺癌具有前景。因此,这是我认为对非小细胞肺癌治疗非常有希望的方面。让我感到兴奋的另外一件事,当然也是因为这是我主要研究和兴趣的其中一个领域,就是IL-1阻塞或特别是IL-1 β 阻塞,因为我认为这是一个长期萦绕的策略,它在治疗癌症方面经历了高潮和低谷,也经历了细胞因子中和的困难。我在之前的问题中已经提到,这项CANTOS试验,可以说作为一个副作用显示它可能实际上降低肺癌的发病率和死亡率,表明IL-1 β 阻塞配合这个制剂可能对于非小细胞肺癌是一项可行的治疗选项,并且我非常感兴趣,仅仅因为这在生物学上具有重大意义,到目前为止至少在临床上得到了探索。我相信不论是作为单药制剂还是综合配对,这些正在进行的III期试验非常有希望揭示出大量令人兴奋的数据。我当然希望这会使得所有受到此疑难杂症折磨的患者受益。

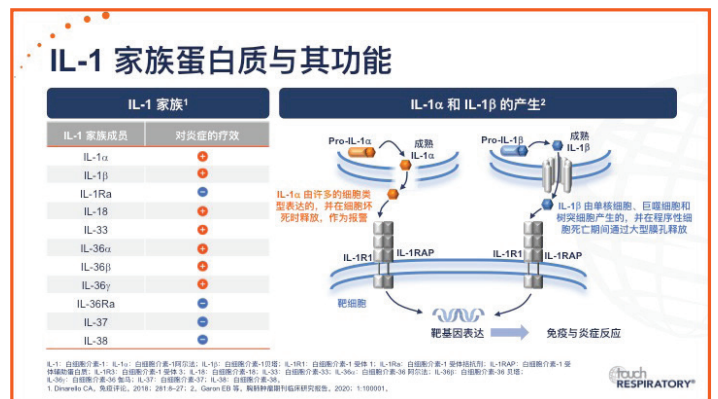
IL-1 是取得实体肿瘤进展的关键所在吗?

Fabrice Barlesi教授:

我是Fabrice Barlesi,医学教授和胸腔肿瘤科专家。我目前担任法国维勒瑞夫古斯塔夫鲁西研究所医学主任和临床研究主任。

IL-1家族的关键元素以及其在身体免疫响应中的作用都有哪些?

IL-1家族的关键元素及其在生理免疫反应和复杂性中的作用首先由IL-1家族成员的数量来说明。我们有11个IL-1细胞因子家族成员,有10个与IL-1家族受体有关的不同成员。IL-1涉及了广泛的免疫和炎症反应。IL-1 α 和IL-1 β 是该家族中研究最多的成员。您可以在左侧面板上看到该家族的10个成员,并且看到这些活性和对炎症的影响在这些不同家族成员之间可能有所不同。



我们应该记住的是IL-1 α 在大量细胞中主要是组成性表达。相反,IL-1 β 由有限数量的细胞产生,尤其是单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞。IL-1 α 尤其在坏死时被细胞释放,并起着警报作用。相反,IL-1 β 是通过一种称为细胞凋亡的机制释放的,该机制是受调节的细胞死亡的另一种形式,该过程允许IL-1 β 通过细胞较大的毛孔释放并激活系统。这就是右图所示的内容。

实体瘤如何影响IL-1家族蛋白的产生和功能？

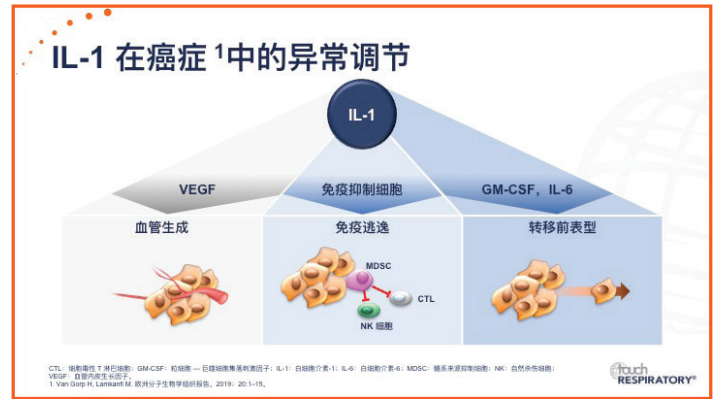
实体瘤以不同的方法影响IL-1家族蛋白的产生和功能。实际上，鉴于某些IL-1家族蛋白具有促炎特性或与炎症相反的作用，因此我们必须想象一个如前所述受IL-1作用影响的平衡。实际上，当我们观察到这种平衡时，我们可以看到这些促炎特性如何以不同方式促进肿瘤。我们可以在下一张幻灯片上看到。



从这些图中可以看出，我们可以看到在某些肿瘤中有证据表明IL-1超家族具有抗肿瘤作用。这已经在不同类型的血液疾病或实体瘤中得到证实，其作用从一个方面来看，可能是通过影响免疫系统、增殖和转移。另一方面，该IL-1家族的某些成分对某些相同的肿瘤类型有影响，但其他成分也有影响。如图所示，促癌作用，尤其是我们正在发生血管生成、侵袭和转移，但炎症的促进当然也受到IL-1超家族的影响。

IL-1途径的功能改变对实体肿瘤疾病进展有什么帮助？

IL-1途径的功能改变以不同的方式对肿瘤疾病发展有帮助。可以说，我们可以分离出IL-1家族促进肿瘤发展的三种主要机制。第一种方法是通过激活VEGF途径——我们促进了肿瘤促血管生成作用，并且我们知道新血管生成如何既促进肿瘤的发展，又促进其参与其他器官的能力。第二种方法可能是当今最重要的方法之一，就是对免疫抑制细胞的影响，通过降低对照作用并增加免疫抑制细胞。正如此处所示，我们可以看到IL-1超家族如何降低NK细胞和活化淋巴细胞的活性。第三种方法是修正特异性表型并促进肿瘤转移，特别是通过GM-CSF和IL-6途径。



当我们观察IL-1失调如何影响癌症发展时，其他要点之一还在于更好地了解肿瘤发展所使用的其他机制，尤其是所有其他免疫机制将如何影响IL-1，以及IL-1途径也会影响肿瘤可能使用的所有不同检查点。为了思考如何将我们手上以及可能在大多数肿瘤中使用的不同治疗方法相结合，最好的活动将是结合基于改变微环境的不同机制。

正在针对实体瘤研究哪些靶向IL-1的新兴药物？

目前正在开发和研究各种类型的药物，以便控制该IL-1家族，并对抗IL-1家族的促肿瘤成分起作用。我们在全世界范围内有四种不同的药物，康纳单抗可能是在其研发方面最先进的药物，已经开展了不同的III期试验，尤其是在非小细胞肺癌领域的这种晚期状况，但还包括一些早期阶段活性试验。

康纳单抗在大肠癌、乳腺癌和肾细胞癌中也有发展。康纳单抗是一种对抗IL-1 β 的单克隆抗体。第二种药物是阿那白滞素，它是一种重组IL-1受体拮抗剂，目前处于I期开发阶段。第三种药物是格沃珠单抗，它是一种与康纳单抗类似的针对IL-1 β 的单克隆抗体，目前正在各种类型的实体瘤I期试验中对该单克隆抗体进行研究。最后，CAN04是靶向IL-1RAP的单克隆抗体，目前正在两项不同的I期试验（主要在实体瘤中）进行研究。然后，我们正在开发各种类型的药剂，这些药剂可能会在将来帮助我们更好地控制肿瘤并更好地作用于IL-1激活的不同途径。当然，我们仍然必须了解如何利用这些不同的制剂以及如何预测其活动。

针对 IL-1 治疗实体肿瘤的研究药物

药物抑制 IL-1 β 信号传导

康纳单抗 mAb 针对 IL-1 β

- NCT03447769, III期, NSCLC¹
- NCT03631199, III期, NSCLC²
- NCT03626545, III期, NSCLC³
- NCT03968419, II期, NSCLC⁴
- NCT02909664, I期, CRC, 乳腺癌, NSCLC⁵
- NCT03742349, I期, 乳腺癌⁶
- NCT04028245, I期, 肾细胞癌⁷

格沃珠单抗 mAb 针对 IL-1 β

- NCT03799626, I期, 转移性结直肠癌, 胃食管反流病⁸

药物抑制 IL-1 α 和 IL-1 β 信号传导

阿那白滞素 (受体拮抗剂) 重组 IL-1R 拮抗剂

- NCT01624766, I期, 肺癌⁹
- NCT02550327, I期, 胰腺癌¹⁰

CAN04 mAb 针对 IL-1RAP

- NCT03267316, III期, NSCLC, 胰腺导管腺癌, 三阴性乳腺癌, CRC¹¹
- NCT04492214, I期, NSCLC, 尿路上皮癌, 恶性黑色素瘤, HNSCC¹²

CRC: 结直肠癌; HNSCC: 头颈部鳞状细胞癌; IL-1: 白细胞介素-1; IL-1 α : 白细胞介素-1A; IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; IL-1RAcP: 白细胞介素-1受体; IL-1R1: 白细胞介素-1受体1; Anakinra: 阿那白滞素; Conatumumab: 康纳单抗; mAb: 单克隆抗体; NSCLC: 非小细胞肺癌.

1. NCT03447769, 2. NCT03631199, 3. NCT03626545, 4. NCT03968419, 5. NCT02909664, 6. NCT03742349, 7. NCT04028245, 8. NCT03799626, 9. NCT01624766, 10. NCT02550327, 11. NCT03267316, 12. NCT04492214. 所有研究均在ClinicalTrials.gov注册。© 2020 Touch Oncology. 所有日期: 2020年8月25日。

IL-1 β 作为NSCLC免疫治疗的未来选择

Edward Garon 医师.

我是Edward Garon。我是加州大学洛杉矶分校大卫格芬医学院教授。

是什么使IL-1 β 成为癌症免疫疗法的潜在候选靶标？

IL-1 β 及其与IL-1受体的相互作用已经在炎症的作用中很好地进行了研究。事实上，有多种制剂得到核准用于炎症。IL-1 β 与IL-1受体结合的作用是使转录方法处于运动状态，从而导致多种不同功能。这些功能中有许多最终成为某种促进癌症发展或扩散的功能。

IL-1 β 作为免疫疗法的靶点¹

IL-1 β 靶向信号药物批准用于治疗自身炎症综合征

利纳西普	重组IL-1R融合蛋白
阿那白滞素 (受体拮抗剂)	重组IL-1R拮抗剂
康纳单抗	IL-1 β 的单克隆抗体

- GM-CSF
- Th17 细胞因子
- 趋化因子
- 白细胞黏附分子
- COX2-PGE2途径
- miRNA调节

- M2巨噬细胞募集
- 提高肿瘤的侵袭性
- 免疫抑制和免疫逃逸
- 凋亡抑制
- 促进血管生成

COX2: 环氧合酶-2; IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; IL-1R1: 白细胞介素-1受体; GM-CSF: 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子; M2SC: 调节性巨噬细胞; miRNA: 微小RNA; PGE2: 前列腺素E2.

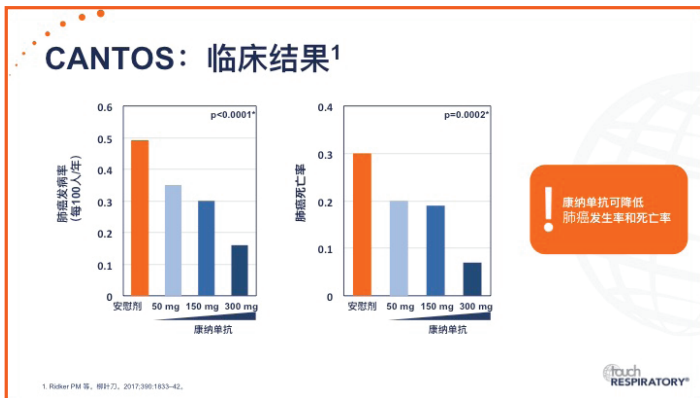
1. Garon EB 等. 靶向IL-1 β 的免疫治疗. 2020; 1:100001.

有哪些临床证据支持IL-1 β 肺癌抑制的治疗潜力?

我要说的是IL-1 β 抑制剂在肺癌中的发展过程中采取了某种非传统的途径。实际上,临床数据主要基于对除癌症以外的其他疾病的一项大型研究的分析。因此,CANTOS研究将10000例CRP和冠状动脉疾病升高的患者随机分组,并将患者随机分为一个或多个接受康纳单抗、IL-1 β 抑制剂的安慰剂组,并分别分为三组剂量。



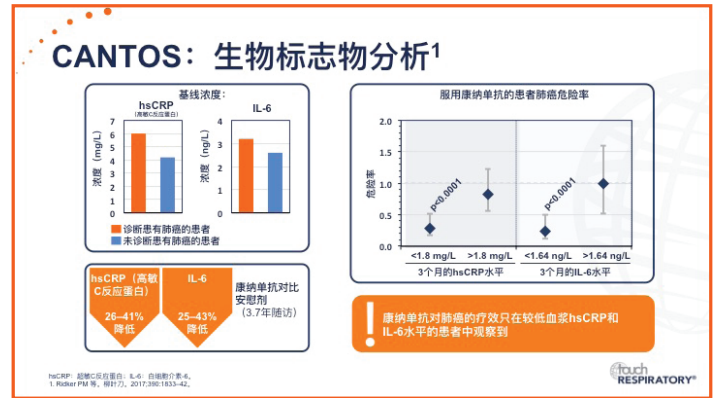
该研究的一部分被视为对癌症尤其是肺癌发生率的影响。因此,为了参加CANTOS研究,患者必须没有活动性恶性肿瘤。作为这项研究的一部分,它对癌症的发生和死亡进行了前瞻性评估。被视为这项大型心血管研究的一部分是接受康纳单抗的患者中,罹患肺癌和死于肺癌的可能性均较小。特别有趣的是,不仅在接受康纳单抗的患者和接受安慰剂的患者中均观察到了这种作用,而且对发病率和死亡率的影响似乎确实是剂量依赖性的,这意味着随机接受最高剂量康纳单抗的患者组实际上最终具有最小的风险。那些接受较少剂量康纳单抗治疗的人群有中度风险,而随机接受安慰剂治疗的人群则具有最高风险。



哪些临床证据表明IL-1 β 抑制肺癌的有益作用是由于炎症反应减少所致?

因此,关于炎症及其在肺癌中的作用,至少在临床前和相关水平上已经进行了广泛的研究。当然,在很多情况下,肺癌是抽烟、肺部反复受伤的结果,这是人们已经非常详细研究的事情。

CANTOS研究的一部分是CRP和IL-6水平较高的患者,这是一组患肺癌风险更高的患者。实际上,从研究中看得非常清楚,接受康纳单抗的患者中CRP和IL-6的水平确实下降了很多。另一件有趣的事是,在CRP和IL-6水平较低的患者中,确实可以看到相对减少肺癌的益处。至少,这确实证明了康纳单抗的潜在抗癌作用来自减轻炎症,这当然是该药物的预期机制。



IL-1 β 抑制作用治疗肺癌的临床试验的现状如何?

因此,基于CANTOS研究中非常有趣的数据以及多年来与炎症在肺癌中的作用,特别是IL-1 β 作用的相关数据,正在进行多项研究。这包括研究康纳单抗以及针对IL-1/IL-1受体途径的其他药物的早期研究。就大型III期研究而言,实际上正在进行三项大型III期研究。最大的是CANOPY-A。预计这将是一项针对1500名患者的研究,重点是辅助治疗,并且在许多方面,根据CANTOS的数据,辅助治疗似乎是康纳单抗的一个特别有吸引力的目标。其想法是既然减少了癌症的发展,因此可以着眼于疾病的早期阶段,这样即可减少复发的风险。该研究针对康纳单抗与安慰剂在患者完成适当的术后治疗后的情况。其他两项试验也在进行中。一种是在未接受过治疗的晚期非小细胞肺癌患者中进行化学免疫疗法,另一种是在以前接受过化疗的患者中,本例中为多西他赛。因此,除了其中一些较小的研究之外,还有一项新辅助研究正在研究康纳单抗,正如我所说,其他研究也在研究针对该途径的其他药物。目前已有三项正在进行的大型III期研究将帮助我们评估IL-1 β 抑制剂在非小细胞肺癌中的作用。



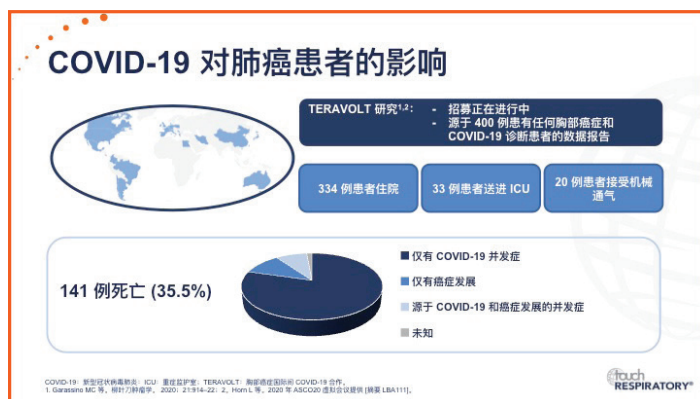
新冠肺炎和肺癌管理

Marina Garassino 医师.

我是 Marina Chiara Garassino, 意大利米兰国家癌症研究所胸腔肿瘤科主任。

新冠肺炎疫情对肺癌患者的临床后果是什么?

我们所知道的是与普通人群相比,肺癌患者的死亡风险更高,而且与其他类型的肿瘤相比,肺癌患者的死亡风险似乎也更高。TERAVOLT 试验正在招募新冠病毒和胸癌患者。我们现在有1000多名患者参加了该试验,结果表明存在35%的死亡风险,这非常巨大。如果我们比较没有登记以及没有其他类型肿瘤的这些结果,则死亡率约为15%到16%。因此,与其他患者相比,肺癌患者似乎是脆弱的人群,并且大多数患者死于新冠肺炎而非死于癌症。



与感染新冠肺炎的肺癌患者死亡率相关的危险因素有哪些？

有一些危险因素，主要是老年人。在TERAVOLT中，我们证明年龄大于65岁的患者具有较高的风险。性别是否在增加风险中起作用仍然具有争议，但是可以肯定的是，合并症可以起到一定的作用。合并症可以是糖尿病、COPD、心血管疾病等，但总的来说，合并症的存在非常重要。我们还知道，大约30%的肺癌患者患有三种以上合并症，这可能就是这些患者因新冠病毒导致如此高的死亡率的原因。

COVID-19 相关死亡的风险因素

	患有胸部癌症的患者 (TERAVOLT) ¹	一般黑色人种 (英国数据) ²
高龄 (≥65岁)	✓	✓
性别 (男性)	✗	✓
合并症	✓	✓
种族 (人群/南亚人)	✗	✓
吸烟	✗	未经评估
ECOG 体力状态	✓	不适用
癌症阶段	✗	不适用

COVID-19: 新型冠状病毒肺炎; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; TERAVOLT: 癌症患者在COVID-19疫情期间的研究。
1. Han L 等, 2020年ASCO20虚拟会议摘要(LBA111); 2. Williamson EJ 等, 2020; doi: 10.1038/s41586-020-2521-4 (提前在线发表)。
touch RESPIRATORY

新冠肺炎如何影响对新诊断和现有肺癌患者的护理？

新冠疫情开始时，我认为大多数科学社会都制定了一些指导方针，以避免不必要的医院就诊，以减少这些患者传染的可能性。因此，我们尽可能地实施远程医疗和电话呼叫。对于有症状的患者，这显然是不可能的。当某些治疗的益处有待商榷时，例如第三线或晚期线，我们决定等待新冠肺炎曲线变得平坦。因此，我们不能说我们没有对这些患者进行治疗，但我认为他们中的大多数人以不同的方式接受了更多的远程医疗，如安排延误了的免疫治疗。我对此的看法是非常受影响的不仅是肺癌的筛查，而且还有所有类型的肿瘤。

例如在意大利，我们现在开始进行这些筛查，但是当您必须权衡新冠肺炎的死亡风险和筛查的好处时，您必须逐个讨论患者的最大可能性。

COVID-19 与肺癌患者护理

欧盟 英国 日本

该指导要求在维持高标准护理时应最大程度地减少接触¹⁻³

就医	治疗	筛查
<ul style="list-style-type: none"> 如非必要，尽量避免 如果可行，请使用远程医疗和电话咨询 	<ul style="list-style-type: none"> 应用预约可减少医院等待时间 如果患者疗效不确定，请延迟治疗 	<ul style="list-style-type: none"> 疫情期推迟 当重新开始筛查时，应考虑逐个患者筛查为基础

COVID-19: 新型冠状病毒肺炎。
1. ESMO: 欧洲肿瘤学会, ESMO在COVID-19期间管理和治疗肺癌的建议: 摘要, 请访问: www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era (评估日期: 2020年8月26日); 2. 英国胸科协会: COVID-19疫情期间肺癌与肺癌筛查指南, 请访问: www.brit-thoracic.org.uk/document-library/guidelines-and-quality-improvement/covid-19/lung-cancer-pathway-guidance-covid-19 (评估日期: 2020年8月26日); 3. Mui M 等, 今任内科杂志, 2020; 59:794-808。
touch RESPIRATORY

新冠肺炎对肺癌患者的成像是有哪些挑战？

这是一个非常具有挑战性的问题，因为新冠肺炎的症状和肺癌的症状有时确实叠加在一起。因此，患者可能发烧、疲劳、呼吸困难，以及CT扫描可能提示是新冠肺炎。因此，对这些患者的鉴别诊断非常重要，因为患者有时具有非常重叠的症状，非常重叠的放射学特征，而且在许多情况下，患者必须进行拭子或血清学检查才能鉴别诊断。

COVID-19 和肺癌影像¹⁻⁴

交叉症状

- 咳嗽
- 呼吸困难
- 疲惫
- 发热

肺癌 COVID-19

COVID-19 肺炎的放射学表现可以与肺癌患者的CT表现相重叠¹

可要求咽拭子或血清学检测以鉴别诊断肺癌和 COVID-19

ESMO: 欧洲肿瘤学会; COVID-19: 新型冠状病毒肺炎; CT: 计算机断层扫描。
1. Calvert L 等, 肺病学杂志, 2020; 8:242-4; 2. ESMO: 癌症患者在COVID-19疫情期间的管理建议: 摘要, 请访问: www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era (评估日期: 2020年8月26日); 3. 英国胸科协会: 肺癌CT扫描的鉴别: 癌症与COVID, 请访问: www.brit-thoracic.org.uk/document-library/guidelines-and-quality-improvement/covid-19/lung-cancer-pathway-guidance-covid-19 (评估日期: 2020年8月26日); 4. Fleischner J 等, 美国放射学, 2017; 38:1593-7。
touch RESPIRATORY

您如何看待在不久的将来以及新冠肺炎疫情之后，肺癌患者的护理将受到的影响？

我认为我们了解远程医疗对于治疗我们患者以及在患者在家时也保持联系至关重要。如果没有新冠肺炎，我们也可以这样做，在线看诊可以减少无用的访问。两者之间存在巨大的差距，因为远程医疗并非所有人都可以使用，即使在2020年，互联网也并非所有人都可以使用，因此这是一个问题。还有，肺癌患者中的人口年龄较大，因此大多数患者都无法使用智能手机，也不太可能使用Skype、Zoom或其他应用。所以，我认为我们也需要这方面的学习曲线。第二点是，我们已经通过TERAVOLT证明，与接受化疗和联合化疗的患者相比，接受免疫治疗和接受靶向药物治疗的患者死于新冠病毒的风险较低。因此，我希望将来我们能够根据对这些患者观察到的不同风险来制定指南。

COVID-19 之后肺癌管理

- 疫情之后可利用远程治疗以限制不必要的医院就医**
 - 需要考虑使用因特网和必要的技术，特别是老年患者
 - 诊断的中位年龄患者大约 70 岁
- 新的指导意见需要考虑化疗对 COVID-19 的潜在影响**
 - 预先接受化疗与增加的死亡风险有关，但免疫疗法则无此风险¹

COVID-19: 新型冠状病毒肺炎；TKI: 酪氨酸激酶抑制剂；
1. Nishi L et al. 2020年ASCO肿瘤会议摘要，摘要 8BA1111。

touch
RESPIRATORY

团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况。touchIME建议当前团队确保公开任何未贴标签或未核准的使用的参考信息。在touchIME的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示touchIME认可这些未经批准的产品或未经核准的使用。touchIME不承担由错误或遗漏所带来的责任。

上述内容仅供专业医护人员使用。

发行日期：2020年9月

缩写词

APC: 抗原呈递细胞, CD8: 分化群8, COVID: 冠状病毒疾病, CRP: C反应蛋白, CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞抗原4, GM-CSF: 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子, IL-1: 白介素-1, IL-1RAP: 白介素-1受体辅助蛋白,

IL-1 β : 白介素-1贝塔, IL-6: 白介素-6, LAG-3: 淋巴细胞活化基因3, NK: 自然杀伤细胞, NSCLC: 非小细胞肺癌, PD-1: 程序性死亡1, PD-L1: 程序性死亡配体1, TGF β : 转化生长因子贝塔, VEGF: 血管内皮生长因子。