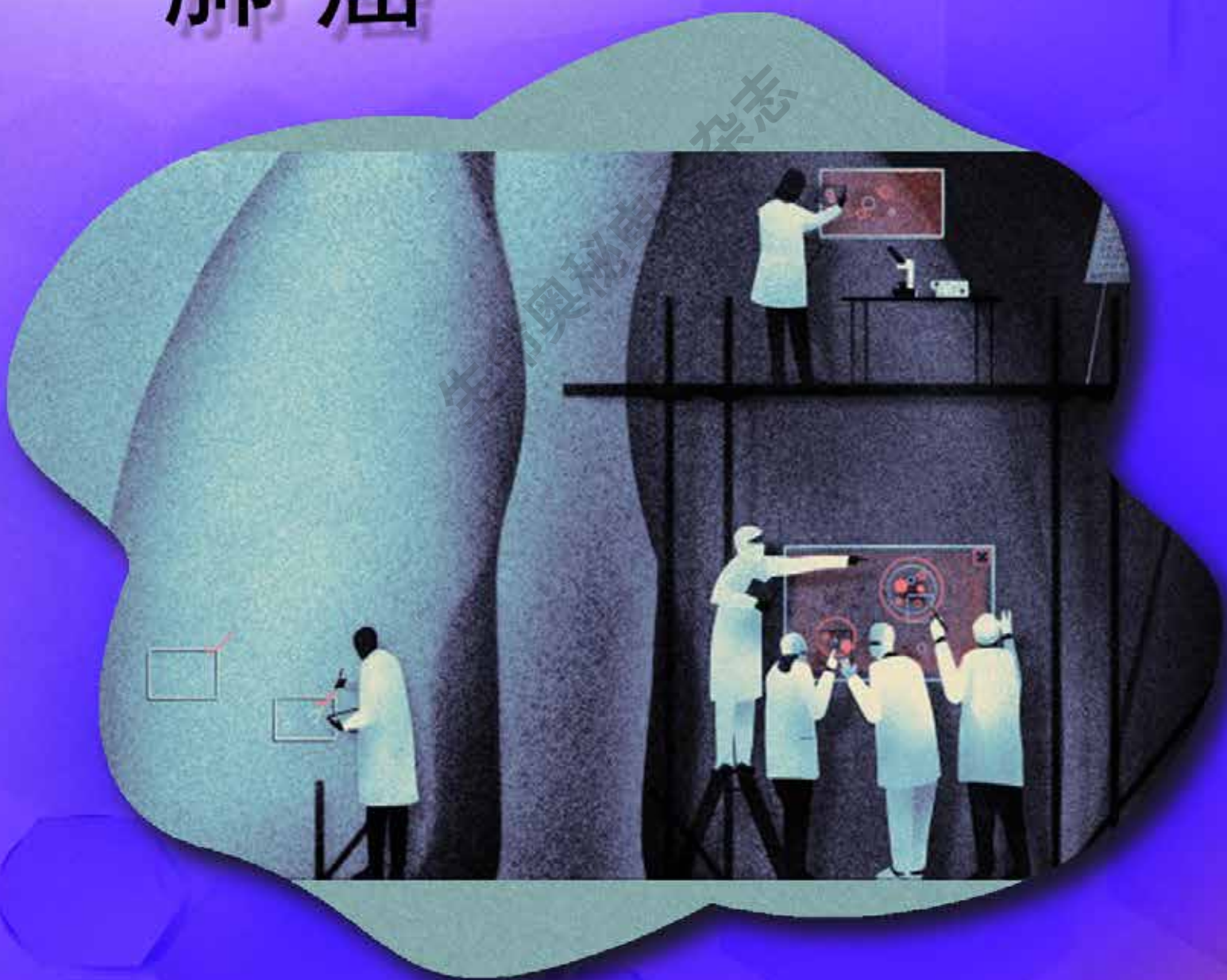


生命奥秘

总 133 期 / 2021/03

LIFEOMICS

肺癌



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 CONTENTS

专题: 肺癌

前言	01
一、关于肺癌的部分研究综述	02
二、新疗法延长肺癌患者生存期	07
三、肺癌偏爱女性吗?	13
四、新药物减轻肺癌脑转移的致命性	16
五、肺癌患者团结起来推动肺癌研究	20
六、采用液体活检技术治疗肺癌	25
七、人工智能助力肺癌早期检测	29

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

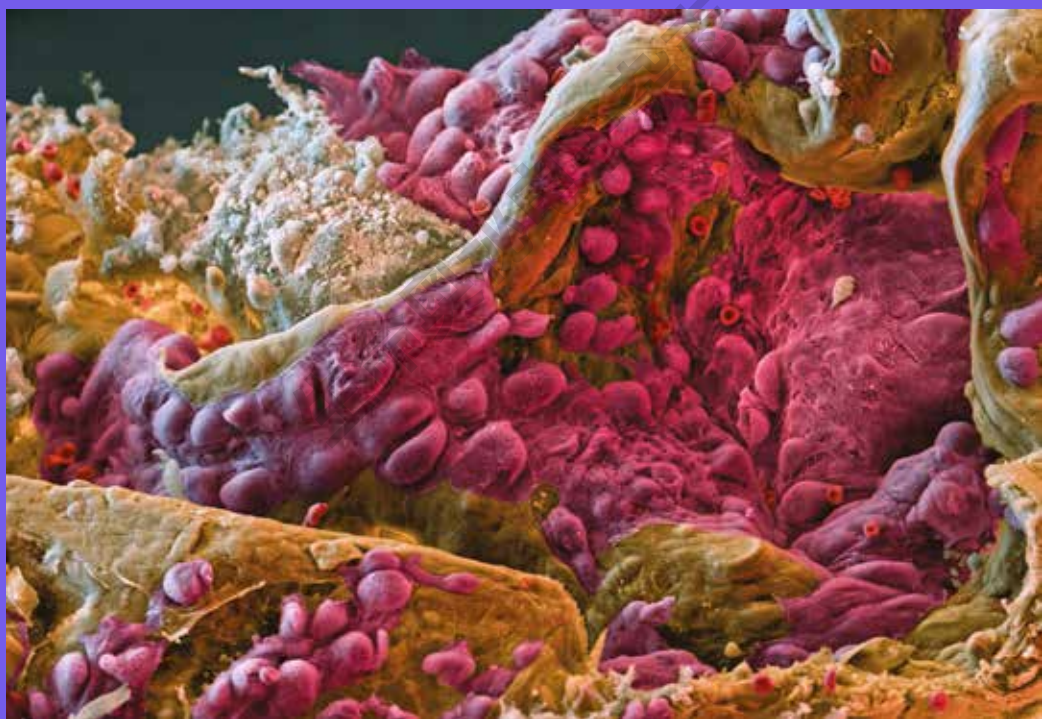
专题

肺癌

前言

每一年，肺癌造成接近200万人死亡——远超其它任何一种癌症造成的死亡人数。但现在，在研究人员的不断努力下，更为有效的癌症疗法和诊断方式，给患者们带来了曙光。

一、关于肺癌的部分研究综述



肺癌（紫色细胞）每年可造成约200万人死亡。

基因预测免疫疗法的效果

与其它肿瘤相比，炎症水平较高，且含有较少间质干细胞的肺癌可能更容易对检查点抑制剂（如：**nivolumab**和**pembrolizumab**）的治疗作出反应。

使用检查点抑制剂的免疫疗法已经改善了一些非小细胞肺癌（**non-small-cell lung cancer, NSCLC**）患者的病情，但许多患者对这类药物并没有反应。

在这项回顾性研究中，宾夕法尼亚大学（**University of Pennsylvania**）佩雷尔曼医学院的胸腔肿瘤学家**Jeffrey Thompson**带领的一个研究团队分析了采集于52名晚期**NSCLC**患者的样本中与免疫反应和肿瘤结构相关的基因活性。尽管接受化疗后，所有患者癌症都有改善，但并未使用检查点抑制剂治疗。研究人员

将个人的基因活性谱与免疫疗法的效果进行了比较。

研究显示，对检查点抑制剂有较好疗效的患者相比于那些没有疗效的患者具有更多的炎症性肿瘤。而且，他们的间充质细胞与上皮细胞的比例可能也较低（上皮细胞是覆盖身体表面的细胞）。

当研究人员将这两个特征用分数表示时，得分低于中位数的患者比得分高的患者无进展生存机率要低68%，总生存率要低60%。

该发现为预测哪些人更有可能从检查点抑制剂中获益提供了一种可能的方法，并指出了可以提高治疗反应可能性的治疗靶点。

Lung Cancer 139, 1–8 (2020).

检查点抑制剂作为一线疗法

使用检查点抑制剂的免疫疗法对于一些接受了化学疗法或放射疗法但仍发展为肺癌的患者有效。一项研究发现，这些药物在尝试其它形式的治疗（一线治疗）之前可能是有效的，并且确定了哪些患者最有可能从该治疗中受益。

由北卡罗来纳州达勒姆市杜克大学（**Duke University**）医学中心的**Neal Ready**带领开展的一项开放标记的2期临床试验，在288例未经治疗的晚期非小细胞肺癌患者中测试了两种检查点抑制剂联合用药（**nivolumab**和小剂量**ipilimumab**）效果。接受治疗的患者

中约30%发现肿瘤缩小，而2%的患者肿瘤完全消失。

研究人员还比较了具有不同水平的肿瘤生物标记物**PD-L1**（与检查点抑制剂反应有关）和在肿瘤中具有不同数量突变的患者的治疗反应。他们发现，突变较多、**PD-L1**水平较高的患者对这种类型的治疗反应更好。**PD-L1**水平较高的患者的反应率为41%，而**PD-L1**生物标志物水平较低的患者的反应率仅为15%。**PD-L1**表达较高的患者，肿瘤复发的时间也更长。

同样，那些肿瘤每百万碱基对DNA中有

10个或更多突变的患者，对治疗的反应率为44%，而突变少于10个的患者仅为12%。

然而，一些患者出现了副作用，29%的患

者出现了严重的诸如腹泻、呕吐和与胰腺炎症相关的高蛋白等不良反应。

J. Clin. Oncol. 37, 992–1000 (2019).

自然杀伤细胞治疗晚期肺癌

据一项在13名腺癌或鳞状细胞癌患者中进行小型临床试验的作者称，输注患者自身的自然杀伤细胞来治疗晚期肺癌是安全和可行的，并显示出潜在的疗效。自然杀伤细胞是一类免疫细胞，在治疗淋巴瘤和白血病等癌症方面显示出前景。

来自中国深圳HANK生物工程公司（HANK Bioengineering）的Silun Xie等人从每位患者的血液中收集自然杀伤细胞，并将这些细胞经体外培养后重新注入来源者体内。该

方式增加了血液中自然杀伤细胞的浓度，同时还提升了一种能刺激自然杀伤细胞活性的免疫信号蛋白的水平。这种方式没有副作用，也没有证据表明对肝脏和肾脏功能有影响。

治疗三个月后，85%的癌症患者病情稳定。作者表示，该病在此阶段的预后通常较差，5年生存率仅为17%，但还需要进一步研究以探讨该疗法对预后的影响。

OncoTargets Ther. 12, 5077–5086 (2019).

CT筛查可降低肺癌死亡率

对高危人群进行低剂量计算机断层扫描（computed tomography, CT）筛查，可大幅降低肺癌死亡人数。

荷兰—比利时肺癌筛查试验“NELSON”是一项针对人群的对照试验，试验对象约13000名男性和约2600名女性，他们现在或曾经是吸烟者。他们被随机分配到参加低剂量CT肺癌筛查组或不接受肺癌筛查组。筛查组的成员分别在招募时和招募后1年、2年和2.5年进行肺部成像。

荷兰鹿特丹伊拉斯谟大学医学中心（Erasmus University Medical Centre）公共卫生学院的Harry J. de Koning领衔的这项研究发现，与没有接受筛查的男性相比，接受筛查的男性10年后的肺癌死亡率降低了24%。在人数较少的女性群体中，死亡率进一步降低。经过8年的随访，肺癌累计死亡率降低了59%。

在男性筛查中，2.1%为阳性，发现了203个肺癌患者，1.2%的筛查结果为假阳性。阳性

结果意味着患者患病的概率为43.5%。

与未筛查组或CT筛查诊断出的肺癌相比，NELSON筛查试验中发现的肺癌更有可能是早期癌症。在CT筛查发现的肺癌中，只有9.4%处于4期；而在非筛查组中，诊断出的肺

癌中45.7%处于4期。

作者报告称，患者对筛查的依从性很高，至少有87.6%的男性参与者参加了三次筛查。

N. Engl. J. Med. 382, 503–513 (2020).

良好的心理健康能改善患病结局

一项针对超过55000名患有非小细胞肺癌的退伍军人（98%是男性）的研究表明，针对现有的心理健康疾病进行治疗可能会为肺癌患者带来更好的疗效。该研究发现，患有精神疾病并已经接受过治疗的参与者与那些未接受过治疗的参与者相比，更容易被早期诊断出肺癌、更有可能接受适当的治疗，并且死于癌症的可能性也更低。

这项由马萨诸塞州波士顿达纳-法伯癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute）的Jacob Berchuck领衔的研究发现，与那些先前存在心理健康障碍却没有得到治疗的患者相比，接受治疗的精神健康障碍患者被诊断为晚期肺癌的几率降低了38%，而对于他们所处的肺癌阶段接受适当治疗的可能性要高出55%。

他们的全因死亡率也降低了26%，肺癌死亡风险降低了23%。

该研究中改善心理健康的干预措施不仅包括治疗心理健康障碍的方法，还包括旨在解决药物滥用、无家可归和失业问题的计划。住房支持计划与全因死亡率和肺癌死亡率的大幅降低也存在关联。

作者认为，在心理健康问题上寻求帮助的患者，可能比那些没有更多参与其它医疗治疗的患者处境更有利，例如肺癌的治疗。他们也可能更好地控制饮食、压力和健康的其它方面，而这反过来又可能有益于他们的免疫系统，并改善癌症疗效。

JAMA Oncol. 6, 1055–1062 (2020).

人工智能有助于肺癌诊断

研究人员已使用深度学习的人工智能（artificial-intelligence, AI）系统对肺腺癌进行分类，并发现与病理学家的意见一致。

从组织样本中对肺腺癌的类型和阶段进行分类对于选择正确的治疗方法和改善患者预后至关重要。但是，由于大多数情况下细胞和肺

瘤结构混合在一起，可能会使情况复杂化，即使是病理学家也不能总是在诊断上达成一致。

新罕布什尔州汉诺威市达特茅斯学院（Dartmouth College）的机器学习研究员 Jason Wei 等人将人工智能应用到了这个问题上。他们使用组织样本的幻灯片来训练深层的神经网络，以了解不同类型肺腺癌的特征。

在422张幻灯片中，三分之一用于学习，三分之一用于完善模型。在研究的最后阶段，他们让神经网络与三位病理学家分别评估其余

的幻灯片，来进行对比。

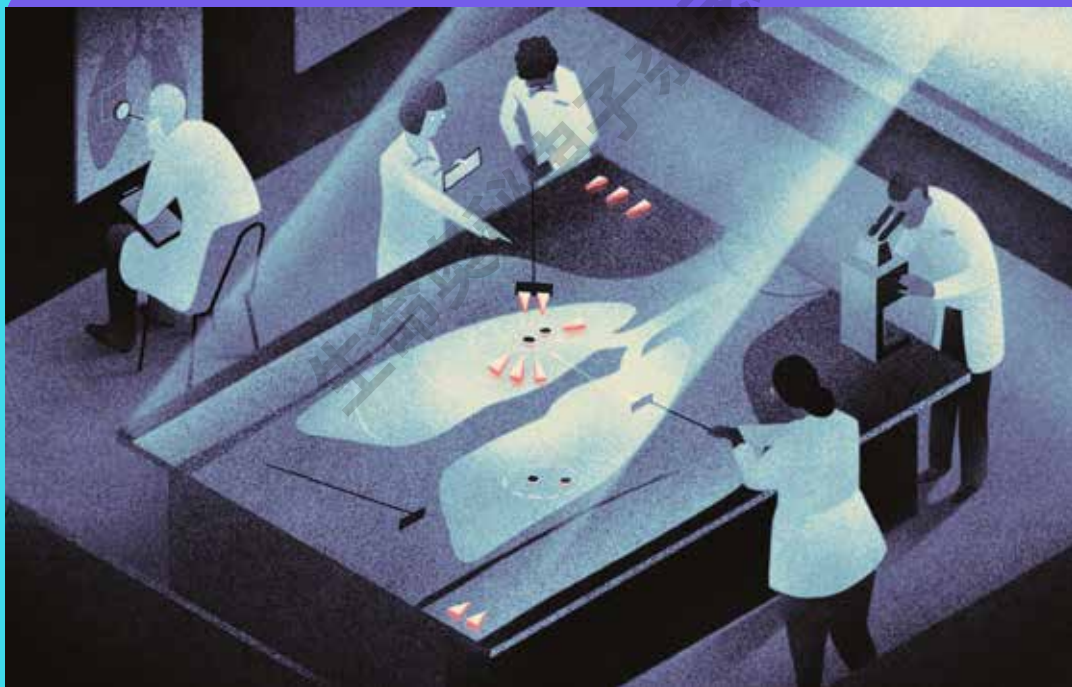
该神经网络至少有三分之二的时间与三位病理学家中的一位达成了共识，略高于另两位的一致水平（63%）。

作者认为，这种自动化系统可以通过对更多有问题的幻灯片提供第一阶段诊断或第二意见来帮助加快诊断速度。它还可以标记组织模式提示需要进行基因检测的样本。

Scient. Rep. 9, 3358 (2019).

生命奥秘电子杂志

二、新疗法延长肺癌患者生存期



这种疾病的致命性仍然很高，但免疫疗法和靶向药物的进步带来了新的希望。

与使用数字相比，Tony Mok更喜欢用另一个指标来描述晚期肺癌治疗的转变。香港中文大学的医学肿瘤学家Mok指出，这几年圣诞节，他收到的葡萄酒比20年前多得多，因为更多的病人活了下来。

这种变化是迅速且富有戏剧性的，主要来自于突变特异性靶向疗法和检查点抑制剂的显著进展，这两种疗法可以恢复免疫系统对肿瘤的杀伤能力。

明尼苏达州罗彻斯特市梅奥诊所（Mayo Clinic）的内科肿瘤学家Alex Adjei表示，15年前普通采用的疗法是化疗，每个人基本上都接受了相同的治疗。然而，只有不到20%能在确诊后存活5年，那些患有晚期疾病的人通常只能再生存几个月。幸运的是，现在几乎所有

非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer, NSCLC）患者（占肺癌病例的绝大多数）都有不同的治疗方案可供选择。

Mok指出，对靶向治疗或检查点抑制剂有反应的晚期和转移性非小细胞肺癌患者，现在在诊断后通常能存活3到4年，少数幸运的患者能活得更长。即使是被诊断为小细胞肺癌（small-cell lung cancer, SCLC）的患者也能从免疫疗法中获益。SCLC占肺癌病例的10—15%，一直以来都很难治疗。

即使采用了对症的治疗方法，相当大一部分肿瘤还是会产生耐药性或无法产生有效的反应。由于现在有许多新药可用，临床医生仍在等待，以找出每种治疗最可能帮助哪些病人，以及它们的疗效将持续多久。

靶向突变

最开始出现的免疫疗法是吉非替尼（gefitinib）。这种分子于2001年首次被发现，当时被证明是一种名为表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）的信号蛋白的有效抑制剂。EGFR中的某些突变促进了肿瘤细胞的侵略性增殖，这些变化在非小细胞肺癌中尤其常见——尤其是当癌症不是由吸烟引起的时候。马萨诸塞州波士顿市丹娜—法伯癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute）的医学肿瘤学家Pasi Janne表示，美国的肺癌患者中，40%没有吸烟史。而在亚洲，这一比例达到50—60%。这是由于，EGFR突变是NSCLC最常见的原因之一。

当吉非替尼于2002年在日本获得批准，一年后在美国获得批准时，临床医生终于拥有了针对EGFR突变的武器。负责协调吉非替尼一项试验的Mok指出，当时没有其它治疗选择的非小细胞肺癌患者拥有了完全不一样的护理方式。你可以想象病人来看病时饱受疾病折磨，然后Mok每天给他们一片药，两周之内他们就能正常走路和说话了。

之后，科学家发现了许多针对其它突变的靶向药物，同时他们在更有效地靶向EGFR方面也取得了相当大的进展。研究人员给吉非替尼和其它第一代EGFR抑制剂确立了治疗原则，改善了患者的生存状况。第二代抑

制剂，包括阿法替尼（afatinib）和达克替尼（dacomitinib），则通过不可逆转地抑制EGFR来改善疗效。

但随着肿瘤产生耐药性，这些药物最终也会失效。据奥罗拉市科罗拉多大学癌症中心（University of Colorado Cancer Center）的肿瘤学家Tejas Patil解释，大约60%的患者会出现一种名为T790M的特殊突变。这种突变会演变成药物的结合口袋，防止药物发挥作用。Mok表示，对大多数人来说，T790M或其它突变产生的耐药性会让癌症复发。

第三代表皮生长因子受体抑制剂现在已经出现，对许多耐药肿瘤有效。奥希替尼（osimertinib）由总部位于英国剑桥的制药公司阿斯利康开发，于2017年获得美国FDA批准。它不同于以前开发的药物，因为它被设计用于结合促肿瘤的EGFR亚型——包括耐药的T790M突变体，并不是结合正常的EGFR。Janne表示，这种选择性可以使晚期疾病患者存活更久。

临床3期试验表明，服用这种药物的人平均存活了3年以上。在一项试验中，作为初始治疗，与第一代EGFR药物相比，奥希替尼将生存期延长了7个月，并且使对旧疗法产生耐药性的患者的复发时间延长了一倍。

另一类重要的NSCLC突变也发生了类似的情况：影响间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）基因的突变，在2—7%的NSCLC病例中发生。针对这些突变的第一种药物是克里佐替尼（crizotinib），由总部位于纽约市的辉瑞制药公司（Pfizer）在2011年研发，但随后出现了更有效、更有选择性的抑制剂。例如，第二代ALK抑制剂阿来替尼（alectinib）是由总部位于加州南旧金山的生物技术公司基因泰克和总部位于东京的Chugai Pharmaceuticals开发的。在2018年报道的亚历克斯临床试验（ALEX clinical trials）中，其表现显著优于克里佐替尼。“第一代和第二

代之间的差异是巨大的，” Mok说，他协调了ALEX的研究。中位无进展生存期从10个月增加到30个月以上。第三代抑制剂正在研发中，包括辉瑞的洛拉替尼（lorlatinib），它可以解决抵抗其它ALK抑制剂的耐药性突变问题。

奥希替尼和阿来替尼这类药物比比其前代具有更持久的疗效和更小的毒性。它们还能穿过血脑屏障，防止致命的脑转移。因此，许多临床医生在计划治疗时直接寻求最新和最好的。Janne指出，总的来说，他们一开始就想用最好的药物。但是，旧的药物仍然有利于生存，而且价格已经大幅下降。

对新疗法产生耐药性的患者也可能从旧药物中获益。根据Adjei的研究，一些对阿来替尼产生耐药性的肿瘤在一个平行信号通路中表现出异常活性，而该信号通路恰巧对克里佐替尼反应良好。对奥希替尼耐药的个体也出现类似情况。Janne提醒，在大约15%的患者中，前代EGFR抑制剂实际上对这些突变体发挥了作用。目前正在进行试验，以检验联合应用奥希替尼和吉非替尼的优势。

针对其它非小细胞肺癌突变的靶向治疗也取得了很大进展。Patil估计，使用获批药物，或者目前正在测试的药物，有一半以上的NSCLC患者携带的突变可以被靶向。

也许最令人兴奋的是最近KRAS蛋白靶向方面的突破。这是NSCLC中最常见的突变蛋白之一，尤其是在吸烟相关的肺癌患者中，但它一直是一个难以靶向的目标。Mok表示，KRAS基本上是球形的，所以几乎没有与药物结合的空间。但在2013年，研究人员发现，有些KRAS蛋白呈一种特殊的囊袋结构，它形成于一种特别常见的突变体G12C，大约11%的NSCLC肿瘤中都有这种囊袋。目前至少有4种正在开发的KRAS-G12C抑制剂药物利用了这一弱点，而且初步数据表明，以前无法治疗的肿瘤对这些KRAS-G12C抑制剂有反应。

松开免疫刹车

然而，目前，大部分肺癌患者仍然无法从这一系列已获批准的靶向疗法中获益。**Adjei**指出，大概有30%的肺癌病人可从获批的药物中受益。幸运的是，免疫疗法已经迅速发展，填补了这一空白。

许多肿瘤利用免疫系统的天然保护机制来保护自己，比如检查点蛋白，它通常有助于防止失控的炎症或自身免疫。例如，通过激活检查点蛋白PD-1，肿瘤细胞可以使T细胞处于休眠状态，保护自己免受破坏。阻断PD-1或其伴侣蛋白PD-L1的药物可以唤醒T细胞，使患者能与晚期肺癌有一战之力。

科罗拉多大学癌症中心的医学肿瘤学家**Erin Schenk**指出，免疫疗法的革命给他的病人带来了新的希望。当治疗成功时，疾病的好转是惊人的。在临床试验中，相比于化疗组，免疫疗法组晚期非小细胞肺癌患者的总生存率提高了一倍，一些患者得到长期缓解。马里兰州巴尔的摩西德尼·金梅尔综合癌症中心（**Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center**）的胸腔肿瘤科主任**Julie Brahmer**指出，对于那些有反应的患者，大约有10%到30%的患者会多年保持这种反应。他有一些病人，5年过去了，肺癌也没复发。

目前已有6种获批的靶向PD-1或PD-L1的药物。它们可以单独使用或与其它疗法联合使用，单独使用最广泛的药物是PD-1抑制剂派姆单抗（**pembrolizumab**）。

预测谁将受益于免疫疗法仍然是一种猜谜游戏。**Pembrolizumab**通常用于活检中至少一半细胞表达PD-L1的肿瘤患者的单一治疗。**Brahmer**提醒，如果PD-L1水平很高，那么受益的机会大约是40-45%。

尽管如此，临床医生还是认识到这种生物标志物的局限性。**Janne**指出，它增加了让你受益的可能性，但并非你的PD-L1水平低，你就不能受益。PD-L1水平低的患者，对检查点抑制剂治疗产生反应的可能性要低得多——一项研究估计，在2018年，美国只有大约7%的非小细胞肺癌患者可能受益。因此，我们仍在寻找分子或组织学指标，以指导更有效的治疗。

好消息是，免疫疗法通常是安全的，有充分的证据证明其副作用可以在癌症中心得到有效管理。**Scgebj**表示，在她的诊所里，由于存在移植排斥风险，唯一并一贯被认为不符合这种治疗方法的病人是器官移植接受者。几乎所有其他不适合靶向治疗的人——通常70-75%的转移性NSCLC患者——都可能受益于检查点抑制剂治疗。然而，对靶向治疗有反应的EGFR或ALK突变的人，很少能从检查点抑制剂的额外治疗中获益。事实上，**Mok**指出，这些组合研究已经产生了包括肺部和肝脏疾病在内的副作用。

其他免疫疗法组合也卓有成效。例如，一种抑制PD-1和靶向另一种免疫调节蛋白CTLA-4的双药策略最近获批用于治疗晚期NSCLC。**Schenk**提醒，目前还不清楚这种方法是否比单纯使用**pembrolizumab**治疗更有效，但她发现了一个机制上的论据来解释为什么会这样：抑制PD-1可增强已经存在的免疫反应，而抑制CTLA-4则有助于增强即将到来的免疫反应，所以从理论上讲，将两者结合起来将有助于增强更持久的免疫反应。

免疫治疗也能增强化疗效果。事实上，这种组合现在被推荐给那些肿瘤组织中PD-L1

水平相对较低的非小细胞肺癌患者。这种双重治疗策略在治疗SCLC方面也得到了发展，SCLC比更为常见的NSCLC更难治疗，靶向治疗的开发还没有取得真正成功。两项试验表明，与单纯化疗相比，化疗加检查点抑制可延长SCLC患者的生存期。参与其中一项试验的Mok表示，总生存期从大约10个月增加到大约

12个月，无进展生存期有轻微改善。即使只有几个月的差别，这些发现仍然是一个成功的故事，毕竟SCLC领域几十年来都没有新的治疗方案。Janne指出，这是一个明显的信号，表明病人可以从中受益——他们的目标是增加这个数字。



Erin Schenk使用免疫检查点抑制剂来治疗肺癌患者。

更早的开始

药物开发的前线是晚期疾病，手术不再可行，临床医生已经没有其他选择。这是一个特别艰难的疗法试验场，而想要成功治愈已经扩散到广泛的转移性淋巴结的肿瘤更是难上加难。

但是，如果在肿瘤早期便实施同样的治疗方案，那么可能会产生更深远的影响。一些试验正在探索靶向制剂和免疫疗法如果应用于早期癌症是否会有更大的益处。在2020年的美国临床肿瘤学学会（American Society of Clinical Oncology）会议上，研究人员展示了ADAURA临床试验结果。结果显示，当osimertinib被用于术后EGFR突变2期肿瘤患者时，两年后仍然未复发的患者数量翻了一番。Janne认为这可能会导致美国临床实践发生变化。

Brahmer参与了几项试验，在这些试验中，检查点抑制剂在手术前应用，以缩小肿瘤并增加完全移除恶性肿瘤的可能性。她们已经看到了令人惊奇的反应，希望这等同于长期生存。然而，这些试验仍在进行中，而且很难评估这种早期干预措施，因为它可能需要更多时间来评估对生存的影响，而早期肺癌患者通常

对常规治疗反应良好。

其它各种治疗方法也在探索中。例如，Adjei对抗体—药物偶联很感兴趣，在这种结合中，强效化疗药物与一种抗体结合，而这种抗体会选择性地结合到只在肿瘤细胞表达的蛋白质靶点上。Adjei指出，这相当于直接向肿瘤输送高毒性药物，而不是简单地通过血液将药物输送到全身各处。许多公司已经找到了在抗体添加大量毒性药物的方法。这类药物已经获批用于治疗乳腺癌和血液病癌症，目前正在进行一些早期试验，以评估应用于肺癌的安全性和有效性。

肺癌的治愈可能还需要一段时间。虽然更多可耐受的治疗方案，以及更好地理解如何和何时使用这些治疗方案，不会带来治愈，但可能会带来不错的结果：恢复到相对正常的状态。

Patil告诉他的病人，尽管艾滋病仍然无法治愈，但它是可控的，一些靶向疗法的设计理念也是如此——我们应该如何减轻病人的癌症负担，让他们在几乎没有症状的情况下过正常的生活？

三、肺癌偏爱女性吗？



Narjust Duma是威斯康辛大学医学与公共卫生学院（University of Wisconsin School of Medicine and Public Health）以及威斯康辛大学卡波恩癌症中心（University of Wisconsin Carbone Cancer Center）的胸腔肿瘤学家。邮箱：nduma@medicine.wisc.edu

肺癌曾经主要发生在男性身上，现在越来越多的女性开始患上肺癌。Narjust Duma指出，研究人员和临床医生需要适应这种变化。

在美国，肺癌是导致女性死亡人数最多的肿瘤，早在1987年就超过了乳腺癌。女性肺癌的年龄调整死亡率与吸烟率同步上升，但大约滞后20年。

随着烟草公司越来越多地针对女性投放广告，女性吸烟率在1930年至1960年间显著上升。这些广告几乎都以年轻、苗条的女性为主角，旨在抓住女性对体重和饮食的不安全感。他们还将吸烟描述为力量和独立的标志，这是涌入职场的女性所珍爱的两种特质。在这30年中，这些策略使女性的香烟销量增加了300%。

因此，在30-49岁的年龄组中，白人和西班牙裔女性的肺癌发病率已经高于男性——这是对历史模式的显著逆转。

吸烟行为并不是影响女性肺癌发病率的唯一因素。其他潜在的危险因素包括空气污染、癌症放射治疗和激素补充。事实上，当我们把吸烟排除在外时，我们会发现男性和女性肺癌的发病率有一些令人惊讶的模式。在美国，从不吸烟的女性肺癌患者是19%，男性是9%。所以我们不禁要问：肺癌是女性更易发的疾病吗？

作为一名专门治疗女性肺癌的胸腔肿瘤学家，我敢说答案是肯定的——基于从不吸烟、轻度吸烟的男性、女性肺癌患者比例，我们就能得到这一结论。不幸的是，研究团体仍然认为肺癌更易发生在老年男性群体，这种偏见可能对女性有害，导致诊断严重延误。

非小细胞肺癌是最常见的一种肺癌，其临床结果与诊断时的癌症分期直接相关。美国国家肺部筛查试验（US National Lung Screening Trial）显示，对持续30年或30年以上每天吸一包烟的人，包括戒烟15年以内的

人，每年进行低剂量CT扫描，肺癌死亡率有所下降，从而降低了全因死亡率（all-cause mortality）。这些结果导致肺癌筛查被写入健康指南。

肺癌筛查的有效性后来得到了尼尔森试验（NELSON trial）结果的支持。尼尔森试验是一项随机的、以CT为基础的肺癌试验，涉及荷兰和比利时约1.5万名目前或曾经吸烟的人。不幸的是，女性只占研究参与者的16%。作者认为，出现这种情况的原因是女性吸烟率和吸烟强度较低。尽管女性在研究中所占的比例很低，但研究结果还是令人鼓舞的。10年后，女性肺癌死亡率降低了48%，而男性仅降低了24%。

对女性肺癌患者的忽视不止体现在排除性研究中，同样体现在护理人员对她们的治疗上。2017年的一项调查显示，与男性相比，女性向医生咨询肺癌筛查的概率较低，仅为32%——即使这些女性患肺癌的风险很高。

女性肺癌被忽视的不利影响有非常多，并不局限于被肺癌筛查排除在外。令人不安的是，公众也尚未意识到患肺癌女性的性功能障碍问题。

人们早就知道化疗、放疗和手术会影响性欲。不幸的是，大多数关于女性和男性肺癌患者性功能障碍的数据已经过时，因为这些数据是在免疫疗法和靶向疗法获得批准之前收集而来的。此外，许多收集到的关于癌症中的性功能障碍的信息都与乳腺癌和妇科癌症有关。这些数据可能并不能反映与激素变化或生殖器手术干预没有明确联系的疾病，如肺癌。

在肿瘤科的例行检查中，性功能障碍很少被提及。患肺癌女性的性健康是一个复杂课题，涉及社会、心理、生理和环境因素，这些

因素都在不同程度上影响着女性的性健康。然而，许多临床医生不愿询问这个问题。因此，女性常常默默承受，并认为这是她们为癌症得到有效治疗所必须付出的代价。

低筛查率和对性功能障碍认识不充分，其实是对肺癌研究人员和临床医生的提醒：需要

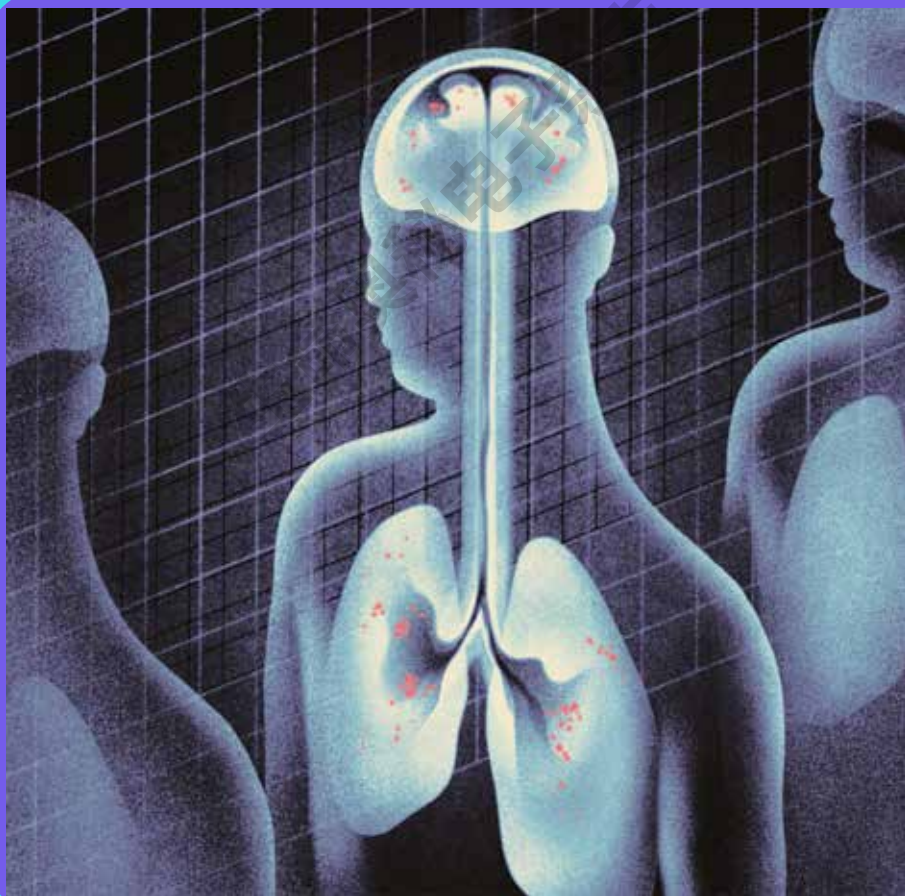
加强对女性肺癌的关注。然而，这些并不是性别不平等的唯一例子。患有肺癌的女性还会出现诊断延迟，较少被提供戒烟建议，以及较少转诊到肺癌部门的问题。我们需要将肺癌视为一种既影响男性也影响女性的疾病，并相应地调整研究资金和护理实践。

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com



四、新药物减轻肺癌 脑转移的致命性



肺癌通常会转移到大脑，引发令人痛苦的神经系统症状，而且存活率较低。虽然现在有越来越多的、更优秀的疗法出现，但是对肺癌脑转移的患者有用吗？

还未扩散到脑部，肺癌就已经是很严重的疾病了。确诊后，只有大约五分之一的肺癌患者存活期可以超过5年。对于那些发生脑转移的患者来说，本已严峻的状况更加糟糕，平均生存期不到6个月。

肺癌扩散到大脑会引起头痛、癫痫发作和瘫痪。荷兰马斯特里赫特大学医学中心（Maastricht University Medical Center）的肺科医师Lizza Hendriks表示，这些肿瘤还可能引起记忆问题和情绪波动——这些症状使很多人感到恐惧。她指出，与扩散到其它器官相比，人们似乎更担心转移到大脑。

不幸的是，多达40%的肺癌患者会发展为脑肿瘤，并且与其它任何类型的癌症相比，肺癌发生脑转移的概率更高。但是为什么肺癌更容易扩散到大脑一直是临床医生的未解之谜。

维也纳医科大学（University of Vienna）的肿瘤学家Matthias Preusser表示，他非常赞成英国外科医生Stephen Paget在19世纪提出的假说。Paget在1889年写道：当植物播种

时，种子会向四面八方分散，但只有落在相近的土壤上，它们才能生存和成长。Paget在回顾数百例死于乳腺癌的妇女尸检报告时，发现该病很容易扩散到肝脏、卵巢和骨骼。他推测，对于乳腺癌细胞，这些组织与乳腺是相近的土壤。

Paget的“种子和土壤”发现被发表在《柳叶刀》（Lancet）上。他的想法可以帮助解释为什么肺癌比其它癌症更可能转移到中枢神经系统。Preusser表示，大脑可能提供一种“土壤”，对某些类型的癌症有利，并且由于某种原因，这些癌症在大脑里会感到“宾至如归”。

现代的一些证据支持该想法，例如对小鼠进行的成像研究发现，肺癌会通过迅速形成具有维持作用的血管分支而在大脑中繁荣发展。但是，并不是每个人都认同这个已有130年历史的假说。另一种理论指出，应归咎于烟草烟雾中的尼古丁。但是，无论通过哪种机制，从肺部扩散到脑部都是最致命的转移形式之一。

从放射治疗到根除

对于许多肿瘤学家来说，问题不在于肺癌向大脑转移的原因是什么，而在于当发生转移后，如何根除。根据经验来看，治疗方法是有限的。康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学医学院（Yale School of Medicine）的肿瘤学家Sarah Goldberg表示，要消除从肺部扩散的脑转移瘤，通常需要采取与中枢神经系统癌症相同的方法：用放射疗法杀死它。

全脑放射治疗的对象是整个大脑器官，但根除肿瘤需要付出一定的代价。在短期内，副作用包括疲劳和恶心。Goldberg提醒，从长远来看，主要的关注点是认知方面的副作用。

记忆力减退和其它认知问题在这种治疗方法中很常见，这些副作用与脑转移本身的症状非常类似。更令人担忧的是一种名为放射坏死的罕见现象，会导致受影响的脑组织永久死

亡，并因此导致癫痫发作和性格改变等。有针对性的放射疗法，通常称为立体定向放射外科手术，可以使大脑的大部分免于辐射损伤，但并不总是能发现并摧毁所有的肿瘤。

Preusser指出，在过去5年，主流疗法已经从全脑放射转向了全身疗法。现在，一些非小细胞肺癌（NSCLC）脑转移瘤患者（约占肺癌的85%）接受与靶向肺部原发性肿瘤相同的药物治疗。这些治疗方法针对突变，例如表皮生长因子受体（EGFR）过表达（可在10%—30%的白人NSCLC患者中，高达60%的亚洲NSCLC患者中发现）或间变性淋巴瘤激酶（ALK）易位（可在约5%的NSCLC患者中发现），它们在大脑中的作用与在肺部的作用一样。

变革正缓缓发生。Hendriks指出，仅在几年前，脑转移患者通常被排除在肺癌药物临

床试验之外。这意味着肿瘤科医生根本不知道如果癌症已经扩散到大脑，靶向疗法是否会有所帮助。最终测试了早期的EGFR和ALK肺癌抑制剂后，结果发现它们并不总是能够进入大脑，部分会被血脑屏障阻止。血脑屏障是一层内皮细胞，可以保护神经元免受血液中潜在的有害物质侵害。

幸运的是，新的ALK抑制剂（例如alectinib、ceritinib、brigatinib和lorlatinib）被设计用于穿透血脑屏障。EGFR抑制剂奥西替尼比同级别的旧药更容易到达大脑。俄亥俄州克利夫兰诊所（Cleveland Clinic）的神经肿瘤学家Manmeet Ahluwalia表示，十年前，当某人因肺癌发展为脑转移瘤时，生存期约为6到9个月。现在，有了这些靶向疗法，ALK基因突变的肺癌患者的中位生存期为4至5年。

免疫疗法

使用免疫疗法药物治疗肺癌的前景也令人兴奋，这是Goldberg关注的焦点。免疫疗法利用人体的免疫系统攻击癌细胞。出乎意料的是，尽管免疫治疗药物分子量较大，但其中一些还是能够穿越血脑屏障。Goldberg等人发现pembrolizumab在中枢神经系统中的作用与在身体其它部位一样好，认为pembrolizumab向他们表明，不仅靶向疗法可以在大脑中发挥作用，免疫疗法也可以。

pembrolizumab是一种通过靶向名为PD-L1的检查点蛋白起作用的抗体，PD-L1是免疫系统的“刹车”，抑制免疫系统的活力，防止自身免疫。因此，肿瘤通过过表达

PD-L1，以此逃避免疫系统。Goldberg发现pembrolizumab在PD-L1低表达（超过1%）的肿瘤中也能引起反应，但是需要进行更大规模的、对照pembrolizumab和放射治疗的试验，以观察单独的抗体疗法是否不会促使肺癌发生脑转移。

这些进展为癌症已经扩散到中枢神经系统的非小细胞肺癌患者提供了更多选择，但是Ahluwalia并不认为它们能完全替代放射疗法。他认为这两种方法的结合可能会成为最佳临床实践，根据肺癌的类型给予药物治疗，并且采用靶向放射外科手术清除任何无反应的脑肿瘤。

如果最初就可以阻止脑转移，那就更好了。我们需要开展临床前工作来了解肺癌经常发生脑转移的分子机制。Preusser的一项研究可能揭示了部分机理，该研究追踪了患有NSCLC常见类型的腺癌患者的突变。研究人员发现，与肺癌相比，脑肿瘤包含更多的MYC、YAP1和MMP13基因拷贝。在德国汉堡-埃彭多夫大学医院（University Hospital Hamburg-Eppendorf）使用小鼠进行的实验表明，编码细胞粘附分子ALCAM的基因水平升

高，能够使肺癌肿瘤扩散至大脑血管内皮。因此，抑制这些基因可能会阻止肺癌在中枢神经系统中自发形成。

这样的研究仍处于起步阶段，但Preusser表示，这些发现表明，Paget的种子与土壤理论不应该被忽略。目前，我们基本上需要在脑转移瘤出现后再治疗。但是Preusser希望，如果我们对它们的形成方式了解更多，那么就可以从最初就阻止它们在大脑中生长。

更多阅读：尼古丁之恶

烟草中的致癌化合物似乎将肺癌运送到大脑。

北卡罗来纳州威克森林医学院（Wake Forest School of Medicine）的癌症生物学家Kounosuke Watabe认为，肺癌的转移性脑肿瘤首先可能与导致该疾病的原因——大多数患者吸烟——有关。吸烟者占肺癌病例的70%以上。Watabe等人检查了将近300名肺癌患者的数据，发现吸烟者更容易发生脑部转移。

这并不是一个特别令人惊讶的发现。科学家早就知道烟草中含有致癌化合物。但是Watabe随后将注意力直接转向了尼古丁。他指出，尼古丁本身并不是致癌物，而会进入大脑，这就是人们上瘾的原因。研究人员给容易罹患肺癌的基因工程小鼠提供尼古丁，结果发现它们比对照组更容易患上脑肿瘤。

Watabe提出，造成这种结果的原因是尼古丁使大脑成为肺癌细胞更易接受的环境。大脑的小胶

质细胞应该破坏任何潜在的危险物质，但Watabe发现尼古丁可以与小胶质细胞上的受体结合，并急剧改变其功能。该化合物将细胞从M1（破坏肿瘤）表型转换为M2（促进肿瘤的）表型。研究结果表明，在肺癌发生后继续吸烟（高达50%的吸烟者罹患肺癌后都会继续吸烟）可能会增加脑转移的风险。Watabe还提醒，替代尼古丁的产品（例如雾化剂、贴剂和口香糖）可能并非安全的香烟替代方案。

一个有希望的发现是一种化合物，它可以阻止尼古丁对大脑小胶质细胞的作用。小白菊素（parthenolide）是一种在白菊中发现的天然物质，通常被作为偏头痛药物，它似乎可以抑制小鼠的促肿瘤转化。但是，在通过临床试验证实这些最初在动物身上的发现之前，尚无法确定这些药物能否对人体起作用。这将是Watabe的下一步研究。

五、肺癌患者团结起来 推动肺癌研究



Amy Moore认为，当肺癌患者团结起来时，他们的声音会被更多人听到。

特定的癌基因倡导团体正在把以患者为中心的观点带入肺癌的研究中。

Justin Gainor希望研究由特殊基因改变引起的罕见肺癌。但是，在提交资助申请后，他一次又一次地从资助机构那里得到同样的回应。波士顿马萨诸塞州综合医院（Massachusetts General Hospital）的肺癌专家Gainor表示，资助机构审查者认为，这是一个相对小众的患者群体。随之而来的通常是关于这项研究是否可行、能否推广的问题，因为这种癌症非常罕见。

一般来说，肺癌的研究经费来之不易。在美国，肺癌约占有新诊断癌症的13%，占癌症死亡人数的22%，但NIH只将7%的预算用于肺癌研究。英国和中国也存在类似的情况。

这个数字也仅仅是资金问题的表面。肺癌并不是一种单一的疾病，而是一系列亚型的集合，每一种亚型都有自己的分子特征和突变，而仅有的一点资金并没有在各亚型之间平均分配。Gainor感兴趣的较罕见的肺癌亚型（多种恶性肿瘤，每种占肺癌患者的1—2%）往往得不到任何公共研究支持。

在过去的5年里，这种情况已逐渐改变，其中患者起到催化剂的作用。患有肺癌的人，如果有特殊罕见的分子异常，如影响ROS1或ALK基因的突变，就会联合起来创建名为ROS1ders和ALK Positive的在线团体。这些针对癌基因的团体最初为患有这些特殊肺癌的患者提供支持和指导。但现在许多团体为研究提供资金，目的是启动新的救命药物的开发。

促使这些患者群体采取行动的原因是针对特定基因突变的治疗方法的出现。每种药物均会阻止特定癌基因的促癌功能。第一批上市的肺癌药物是针对EGFR受体的突变形式，然后是针对ALK和ROS1通路的药物。在过去的几年里，针对RET、MET和NTRK基因异常表达的治疗药物都得到了批准。

在这些第一代疗法的诞生过程中，针对癌基因的宣传并没有起到什么作用。医生认识到了临床需求，制药商看到了市场机会，而新兴的癌症遗传学则为精准医疗的进步提供了成熟条件。而且，每一种新型药物类别都会带来一群新的患者，他们中的许多人寿命得以延长并且更有活力。此前，肺癌患者的前景非常黯淡，几乎没有患者有时间或体力进入倡导领域，但现在，许多幸存者开始为他人和自己争取下一代的治疗方法。

许多患者正在经历所用药物产生的令人衰弱的副作用，希望得到提升更好生活质量的药物。这些患者也知道，他们的癌症总是会对药物产生抗药性，所以他们需要更多的选择。而且，由于最新的免疫疗法对大多数基因突变所致疾病的患者几乎没有什么益处，EGFR抵抗协会（EGFR Resisters）的创始成员之一Ivy Elkins认为，这种情况的确有必要采取下一步措施。

更无私的是，Elkins和其他人希望让更多的患者获得靶向治疗机会，他们中的许多人在大脑中有转移性病变，无法从不能跨越血脑屏障的药物中受益。但越来越多患者的参与带来了观点间的交流，有时是在特定的不同癌基因突变群体之间，有时是在倡导者和研究人员之间。尽管如此，大多数科学家、临床医生和行业合作伙伴都欢迎推动以癌症患者为中心的、罕见癌基因驱动的癌症研究资金，以及由此带来的关键的患者观点。

GO2肺癌基金会（GO2 Foundation for Lung Cancer）的科学和研究主管Amy Moore表示，目前已有越来越多这样的组织出现，这是一件好事。需要所有人齐心协力。该基金会位于华盛顿，是一个非营利性组织，与几个研究特定癌基因的组织建立了合作关系。



Justin Gainor（右）表示，获取赞助资金来研究罕见种类肺癌是一件难度很大的事情。

改变现状

耐药性这一“定时炸弹”是促使Laura Greco推动临床医生和科学家去专注于她所患的特定类型肺癌的主要动力。Greco的肺癌细胞中既含有ALK融合基因，又含有MET扩增基因，她希望最大程度地延长她在这个地球上的生存时间，希望最大限度提高她和其他人存活的几率。2018年，她率先获得了ALK Positive

的第一笔研究基金，此后又共同成立了另外两个组织，ALKFusion和Meet Crusaders。

这些组织所做的不仅仅是为项目提供资金。一些组织已经进行了患者治疗结果调查。其他组织则获取组织样本，以创建源自患者的研究工具。加州大学（University of California）旧金山分校肺癌专家Trevor

Bivona表示每一项倡议都给研究人员带来了一种直接的紧迫感。

患者权益倡导者通常想要立竿见影的效果，但这可能与缓慢的科学研究步伐相矛盾。然而，倡导团体合作的临床医生和科学家表示，他们是研究生态系统的宝贵补充。伊利诺伊州芝加哥大学（University of Chicago）医学中心的胸科肿瘤学家Christine Bestvina指出，他们以一种他从未经历过的方式从事这项研究。

Elkins表示她没有任何科学背景，但当人们被诊断出患有像肺癌这样的疾病时，就会有很强的动力。她和她的EGFR抵抗组织同伴现在经常参加该领域的科学会议。由于缺乏以EGFR为主题的报告，他们在今年早些时候启动了一个项目，让患者权益倡导者与科学家和临床医生合作，授予为期两年的20万美元赠款。首届EGFR Resisters研究奖的获奖者将于

2021年1月公布。

在决定资助外部研究之前，Elkins与其团队的其他组织者意识到，她们需要更好地了解她们团体的医疗需求和治疗经验。因此，在2018年，她们创建了一项包含130个问题的调查，并在芝加哥LUNGeivity基金会研究副总裁Upal Basu Roy的帮助下，获得了机构审查委员会（institutional review board, IRB）的批准，可以从全球数百名患者那里收集数据。

他们发现，在服用EGFR抑制剂的患者中，近三分之二在治疗期间住院，通常是因为与癌症相关的副作用或症状。许多患者还被诊断为临床抑郁症，经常伴有自杀念头。然而这些发现并未曾在科学文献中报道过。Basu Roy赞扬了EGFR抵抗组织成员，因为他们设计了一个非常强大的调查工具，能够真正捕获患者的独特数据，他希望这个工具能带来更好的疾病和药物管理模式。

起伏波折

并不是所有的倡议都进展顺利。2016年，ROS1ders的成员与加州斯坦福大学（Stanford University）医学院肿瘤学家、GO2基金会的先驱Manali Patel合作，对携带ROS1基因突变的肿瘤患者进行了一项类似的调查。与Basu Roy一样，Patel称赞患者倡导者设计了这个项目，并设计了反映与其团体相关的知识差距方面的调查问题。

但随着时间的推移，目标变得模糊，各个利益相关者有不同的期望，特别是在与IRB法规相关的数据获取问题上。Patel最终在2019年与几位ROS1ders成员共同撰写的一篇文章

中发表了这一结果。研究表明，基因测试的延迟往往会导致患者在获得更有效的ROS1靶向药物之前就接受化疗。但ROS1ders的网站并没有提到这篇论文。ROS1ders的联合创始人Janet Freeman-Daily表示，这是因为这个项目并不代表他们希望实现的透明度、协作或数据共享形式。

相比之下，该组织吹捧其ROS1癌症模型项目的成功，通过该项目，个人可以捐赠肿瘤组织来帮助创建新的细胞系和小鼠模型。Freeman-Daily表示，如果没有一个模型来测试一种疾病，就很难研究它。现在，得益于

该项目所获的细胞系，研究人员已经探索了对ROS1靶向治疗的耐药性机制，并探索了不同的基因重组如何改变ROS1突变肿瘤的侵袭性。

对新鲜样本的需求意味着只有北美的患者才有资格在初始阶段参与该项目。居住在荷兰的ROS1ders会员Merel Hennink扩大了欧洲人的参与范围。她成立了一个非营利性组织（Merel's World），筹集资金，并与当地学者合作，促进样本采集和细胞系的获得。

在澳大利亚，患者可以向一个名为Aurora的新成立的国家生物储存库捐赠组织，该储

存库关注ROS1突变的肺部肿瘤，并计划在未来扩大到其它可靶向的癌基因突变。Lillian Leigh是一名居住在悉尼的ROS1ders会员，她与肿瘤学家、墨尔本Peter MacCallum癌症中心（Peter MacCallum Cancer Centre）的Ben Solomon合作，设计了这个生物储存库，并获得了种子资金（seed funding），以便在全国10家医院组织收集。Solomon谈到Leigh时表示，他毫不怀疑Leigh的参与帮助他们获得了资金，但更重要的是，他认为生物储存库正在使这个项目成型。

共同强大

越来越多的人参与到以癌基因为重点的倡导活动中，但这也导致了内部组织的分化。例如，2019年，Greco和ALK Positive其他6名成员成立了自己的小组，名为ALKFusion，专注于与研究相关的活动。

有人可能会认为，这种宗派主义会阻碍肺癌研究的推进目标。但密歇根大学（University of Michigan）安娜堡分校的社会学家Rachel Kahn Best表示，这些担忧很大程度上是没有根据的。Best表示，人们一再提出这样的担忧，将激进主义划分为特定的疾病类别会适得其反，限制整体筹款。Best曾研究过为什么某些疾病比其它疾病能吸引到更多的资金支持。但是，针对疾病的激进主义在鼓励捐

款和志愿服务方面一直更为有效。

Moore表示，致力于推动致癌基因研究的患者团体可以高度合作。例如，几家公司现在正在联合起来研究组织转化问题，即肿瘤经历细胞类型的变化，无论其突变基础如何，使其对靶向它的药物没有反应。这些团体聚集在其它组织的保护伞下（如肺癌行动联盟Lung Cancer Action Network），游说政策制定者推动增加联邦资金。他们已经与GO2基金会、LUNGevity和其它机构联合起来，就与肺癌患者团体相关的围绕新冠肺炎大流行的问题提供最新信息。

Moore表示，有时候，分而治之是有意义的；而有时候，团结起来是有意义的。

六、采用液体活检技术 治疗肺癌



科学家可以使用液体活检来确定肺癌是否已经开始在体内扩散。

测量血液中循环肿瘤细胞的数量，可以帮助肿瘤医生确定肺癌患者的最佳治疗方法并且延长其生存时间。

肺癌研究最初受益于19世纪的医学发现。早在1869年，澳大利亚病理学家Thomas Ashworth就首次提出，循环肿瘤细胞（Circulating tumour cell, CTC）是癌症扩散的必要条件。

当时，由于CTC在血液中的浓度太低，根本不可能在临床上精确地检测到。通常情况下，肺癌患者每毫升血液中只有1至10个CTC。荷兰格罗宁根大学（University of Groningen）医学中心的胸腔肿瘤学家Harry Groen表示，要在几千万个血细胞中寻找几个CTC细胞，是一件很困难的事情。

CTC是指从原发肿瘤部位脱落，通过血管或淋巴系统进入血液循环的细胞。它们的存在是癌症可能在机体扩散的标志。过去几年开发的技术提高了CTC检测的特异性和敏感性，使循环肺癌细胞的检测更加准确。医生希望利用这些液体活检来提高监测肺部肿瘤进展或减缓的能力。这或许在手术后作用特别大，因为疤痕组织会使低剂量计算机断层扫描（computed tomography, CT）难以识别肿瘤

区域。

今年发表的几篇论文表明，较高的CTC浓度与肺癌患者的不良结果相关。这是使该技术成为常规临床实践的第一步。但肺癌专家已经在计划如何进一步推动这项技术的发展。他们希望利用CTC计数作为预测肺癌患者的最佳治疗方案，从而提高世界上最致命癌症的存活率。

目前，肺癌的诊断始于CT扫描，然后进行活检确认。费城宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）放射肿瘤学家Gary Kao表示，该系统运行良好，但在治疗期间和治疗后监测肺癌更为困难。在接受治疗后，无论是手术还是放射线，CT扫描都很难读取，因为解剖结构受到了干扰。肺部充气不足，并且也有疤痕。

作为替代方案，研究人员希望使用液体活检测量血液中CTC的浓度，以监测治疗效果并对潜在的复发发出警告。Kao表示，他已经做了大约30年的肿瘤学家，这是他职业生涯中肺癌研究最激动人心的时刻。

让CTC变得有价值

由于CTC的寿命很短，少量存在并不能确凿地证明这种疾病正在迅速恶化。Kao表示，有些疾病早期会产生CTC，但并不意味着这个人在劫难逃。在CTC水平可以被用于追踪肺癌之前，科学家必须证明高CTC水平确实会导致癌症复发风险增加和不良预后。

今年早些时候，Kao发表了CTC浓度和患

者预后之间的联系。他研究了92名即将接受放疗的第一期肺癌患者，并在治疗前、治疗期间和治疗后两年内测量他们的CTC水平。他将阳性结果定义为每毫升血液中存在5个或更多的循环肿瘤细胞，尽管他承认这个数字是武断的。他还表示他们正在建立肺癌CTC的阈值，并仍在努力确定它。但是Kao也表示他不能保

证未来几年这个数值维持不变。

结果显示，不出所料，无论治疗前后，高水平的CTC都与肺癌的复发风险显著相关。

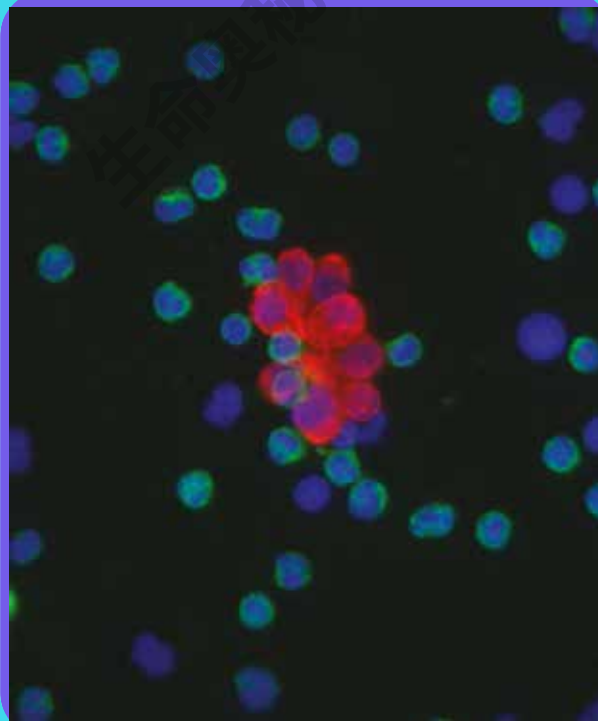
第二项研究采集了104名肺癌早期手术患者的血液样本。结果证实，CTC水平越高，存活率越低。带领这项研究的日本柏原奈良医科

大学（Nara Medical University）的胸外科医生Noriyoshi Sawabata表示，这一发现意味着CTC监测存在着临床前景。他表示希望看到CTC检测变成临床常规检测，因为它与患者的生存结局是一致的。

量身定做的治疗

有大量证据表明，肺癌患者中高水平的CTC可以准确预测不良预后。Kao提到最重要的问题是这会如何改变医生对这种疾病的管理？他希望液体活检有一天能够为每个特定的患者制定最好的治疗方法。

Groen指出，CTC是监测肺癌的一种非常有力的方法，但问题是它们不能预测结局，只能判断预后。这意味着它们只会告诉患者病情是好是坏，但大多数临床医生希望的是检测能够预测最佳治疗方案。



循环肿瘤细胞(红色，旁边还有一些免疫细胞)致使癌症扩散。

要实现CTC的预测潜力可能需要进行一系列研究，跟踪研究肺癌患者的队列，这些患者根据CTC水平接受不同的治疗。如果这样的试验能够一致表明，当患者的CTC数据被用于治疗决策时，他们的寿命会更长，这将强烈支持把CTC检测作为常规干预措施。

但洛杉矶南加州大学（University Of Southern California）的医学生物学家Peter Kuhn提醒，这些研究需要时间。Kuhn的研究重点是癌症的传播方式。他还表示液体活检要作为一项特定的决策诊断，必须通过与新药相同的严格试验。

已经在进行的针对其它癌症的类似试验可以作为肺癌CTC检测模板。例如，最近一项研究调查了193名已经恶化的患前列腺癌男性。研究人员在医生决定是使用雄激素受体信号传递抑制剂（androgen receptor signalling inhibitor, ARSI），还是使用药物紫杉烷进行化疗之前检测了他们的CTC水平（医生在制定临床计划之前没有被告知CTC结果）。这些患者在治疗后接受了长达三年的随访。

与ARSI相比，使用紫杉烷治疗时，检测到CTC的患者有更好的生存机会。相反，CTC试验阴性的患者在接受ARIS治疗时存活率更高。研究人员得出结论，CTC测试的结果可以

用来改善前列腺癌患者的治疗方案。其他有关前列腺癌的研究也显示出类似的结果。

如果对肺癌患者的研究也发现，最好的治疗取决于他们的CTC水平，医生可以观察这是否有助于延长患者的寿命。但这些研究将比关于前列腺癌的研究更复杂，因为后者只考虑了两种治疗方案。Kuhn表示，他们现在对大多数癌症有几十种治疗方案。

在肿瘤学家确定液体活检可改善患者的生存机会之前，他们将需要以相同的方式探索每种癌症几乎所有治疗方案。这将耗费时间和金钱，而且CTC检测并不便宜。例如，一种广泛使用的检测方法就需要花费350美元。

Sawabata指出，在癌症的整个治疗过程中，CTC检查可能不得不一一次又一次地进行，所以在整个治疗过程中，费用很快就会增加。

采用液体活检治疗肺癌的策略还有很长的路要走，但研究人员已经迈出了第一步，现在已有可以精准测量CTC的技术。同时研究表明，CTC高水平与不良预后相关。

如果研究人员基于上述发现继续研究，那么基于CTC数量更个性化的肺癌治疗方法则可能有助于提高这种每年仍导致约200万人死亡的疾病的存活率。

七、人工智能助力 肺癌早期检测



人工智能系统有望使肺癌早期检测更加准确和普及。

Mozziyar Etemadi多年一直致力于训练人工智能（artificial intelligence, AI）发现早期肺癌。现在，他的目标终于实现了：在通过观察放射图像寻找肿瘤方面，计算机的表现优于训练有素的放射科医生。更让他兴奋的是，他

的团队让计算机观察了一组老式胸腔CT图像（这些病人后来发生了肺癌），医生在这些早期扫描中没有发现任何问题，但机器发现了。

Etemadi是伊利诺斯州芝加哥西北大学范伯格医学院（Northwestern University's

Feinberg School of Medicine) 的生物医学工程师, 他表示, 人类会说这是正常的, 但人工智能正在发现这些微妙的模式, 并且非常可靠。计算机能探测到癌症。在机器完成一次运行后, Etemadi 认为, 这名患者刚刚被确诊肺癌, 如果用计算机进行辅助诊断, 他们或许能够提前一到两年发现症状。Etemadi 满脑子都想着如何提高成千上万人的生存机会。

肺癌是世界上最致命的癌症——大约75%的肺癌患者在确诊后五年内死亡。但是如果癌症在早期被发现, 预后会好得多。如果肿瘤很小, 并且局限于肺部, 那么几乎三分之二的人都能至少存活5年。

发现肿瘤

大约70%的肺癌是在病情较难治疗的晚期发现的, 这部分解释了为什么肺癌的5年生存率如此之低。肺癌的最初症状往往是常见疾病, 如持续咳嗽或疲劳, 这些症状很容易被忽视。伦敦大学学院癌症研究所 (University College London's Cancer Institute) 的肿瘤学家 Mariam Jamal-Hanjani 表示, 人们会忽视咳嗽, 人们经常带着转移性肿瘤来她的诊所, 但到那个阶段, 可能已经找不到有效的治疗方法了。

加州大学洛杉矶分校 (University of California, Los Angeles) 和其他地方的研究表明, 对高危人群进行定期筛查可以更早地发现许多肺癌病例, 将死亡率降低20-30%。美国预防服务工作组 (US Preventive Services Task Force) 是一个为临床预防服务提供建议的志愿者组织, 现在建议对肺癌高危人群 (如过去或现在吸烟的人) 每年进行CT筛查。

对早期检测的需求推动了人工智能系统的发展, 这种系统可以检测出更小的肺部肿瘤。

Etemadi 正在开发的系统是由谷歌、西北大学和其他机构联合开发的, 是目前正在走向临床应用的几个系统之一。2020年7月, 英国牛津大学 (University of Oxford) 宣布了一项耗资1100万英镑 (合1430万美元) 的研究项目, 打算利用人工智能帮助诊断肺癌。

这些进展有望使肺癌筛查更精确, 更普及。但是, 要将这些智能系统转化为临床支柱, 需要审慎处理放射科医生与机器之间的关系。

但是评估肺部扫描的放射科医生数量无法满足不断增长的需求。位于奥兰多的中佛罗里达大学 (University of Central Florida) 的计算机视觉专家 Ulas Bagci 指出, 有这么多CT扫描图像, 这么多患者, 这种高强度的工作可能导致超负荷工作的放射科医生出错。

人类视力的局限也使得放射科医生很容易忽视微小的恶性病变。例如, 高达35%的肺结节在最初的筛查中被遗漏。使用人工智能系统可以减轻忙碌的专家负担, 检测肉眼看不见的肺部斑点, 从而在这两方面都有所帮助。

放射学家已经开始使用计算机辅助诊断工具来帮助发现恶性肿瘤。通常情况下, 程序员告诉系统要寻找什么特征, 但计算机却标记出许多假定的恶性肿瘤, 实际上这些肿瘤是良性的。Bagci 指出, 放射科医生不甚喜欢, 因为他们需要点击每一个标记来检查, 这浪费了很多时间。

最近的人工智能系统基于深度学习原则。深度学习系统不是去寻找程序员事先定义好的肿瘤特征，而是从现实世界的例子中找出肿瘤是什么。研究人员向该系统提供了一个庞大的数据集，其中包括数千人的肺部CT扫描，有些人患有癌症，有些人没有。通过这些信息，

机器可以自己学习肺癌结节的特征。

系统学习的扫描图像越多，就越能可靠地将肺部肿瘤与良性斑点区分开，而且它们比老式的非人工智能系统更精确。一些深度学习系统还可以标注该结论的可信程度，从而进一步为临床决策提供信息。

更加深入

Etemadi的系统依靠这种深度学习方法在CT扫描中识别肺部肿瘤。2019年，他和他的团队报告称，该系统正确识别早期肺癌的准确率为94%，优于由6名资深放射科医生组成的小组。

研究人员使用一个包含4万多张CT扫描的数据库训练这个系统——不仅仅是当前的CT扫描，还包括被诊断为肺癌之前的扫描。在训练期间，科学家告诉计算机，哪些早期扫描结果被证明含有癌症，哪些没有。随着时间的推移，计算机学会了区分恶性和良性斑点的图像特性，并在识别癌症早期迹象方面做得越来越好。

该系统能够分析整个3D CT扫描，而不仅仅是二维切片序列，这也提高了准确性。**Etemadi**指出，更重要的是，3D扫描提供了更多关于非主要肿瘤部分的血管等特征的诊断信息。3D图像能突出远离肿瘤的区域。它向我们展示了一些意想不到的信息。**Etemadi**等人正在开辟一个全新的科学探索领域。

Bagci和他的团队开发了另一种深度学习人工智能模型，它同样擅长检测提示早期肺癌结节。计算机在CT扫描中正确识别微小的癌症斑点的准确率约为95%——远高于放射科医

生通常达到的65%的准确率。

Bagci和**Etemadi**的系统都可以多次查看扫描。首先，系统扫描不规则的区域，例如形状怪异的可能癌变的斑点。然后，系统对每一个目标区域进行更详细的评估，以做出是否为恶性结节的最终判断。

Bagci的团队用CT扫描来训练他们的系统，CT扫描包含1-3 mm大小的肿瘤，许多放射科医生发现这种肿瘤很难发现。**Bagci**指出，视觉搜索屏幕上的所有像素是非常困难的。错过这些小肿瘤的几率非常大。由于他的人工智能系统经过了数千次肺部扫描的训练，在发现专家可能忽视的微小问题领域方面进行了高度优化。你可以使用更多的数据和更强大的算法。随后它就可以更好地发现小结节了。

另一个由**Jamal-Hanjani**在伦敦大学学院和伦敦癌症研究所（London's Institute for Cancer Research）的团队开发的深度学习系统，解决了在初期治疗后检测肺癌复发早期迹象的相关问题。研究小组今年报告，在他们用数百张早期肺部肿瘤的图像训练计算机后，系统发现，免疫细胞水平较低的区域肿瘤在手术切除或化疗后更有可能复发。科学家认为，这是因为这些肿瘤具有某种形式的隐藏机制，

可以逃避免疫系统，使细胞不受控制地分裂。
Jamal-Hanjani表示，这些关于潜在复发的警

告可以帮助放射科医生识别需要仔细监测的患者。



Mozziyar Etemadi开发了检测早期肺癌的人工智能系统。

更多信息

深度学习系统的主要优势之一是可以加快人口筛查的到来，这种筛查的目的是更早地发现肺癌。有强有力的证据表明，这种方案将是有效的。

例如，荷兰鹿特丹伊拉斯谟大学医学中心（Erasmus University Medical Center）的研究人员最近研究了在比利时和荷兰进行的一项筛查项目试验的影响。该研究小组对1.5万名50岁以上的吸烟者进行了至少10年的跟踪调

查。在试验结束时，接受常规筛查的人死于肺癌的可能性比对照组低25%——只有1.2%的参与者进行了假阳性扫描（实际上并不存在癌症）。

美国一项精算分析发现，一项针对高危人群的全国性肺癌筛查项目，每挽救一个生命年，就要花费大约1.9万美元。与现有的乳腺癌、宫颈癌和结直肠癌筛查方案相比，这是有利的。

人工智能承担了一些繁重的工作，由于自动化程度提高，肺癌筛查项目可以以更低成本防止达到类似的死亡人数，而且不会给放射科医生带来太多负担。**Google Health**公司的产品经理**Daniel Tse**表示，人工智能辅助筛查不仅可以帮助识别早期肺癌患者，还可以帮助识别未来几年内罹患肺癌的高风险人群。**Tse**表示，虽然人工智能不是简化广泛筛查的灵丹妙药，但它可能是一个非常强大的工具。

Jamal-Hanjani 指出，放射学家很快就能

将筛查结果与基因数据结合起来，从而制定出更加个性化的治疗计划。随着深度学习系统在不同类型的大数据集（如**CT**扫描、基因序列和治疗历史）中学习，往往会发现意想不到的关联。例如，在某一个体的**CT**扫描上显示的一个模式可能预测肿瘤将有一个特定的基因组成。临床医生可以通过对这些肿瘤细胞进行测序来进一步观察预测是否正确。这可以帮助护理团队为特定的癌症种类选择最合适的治疗类型。

不断发展的合作关系

在这样的场景成为现实之前，医生和人工智能研究人员需要解决的紧迫问题是：如何最好地解释计算机发现的结果，以及如何在机器和训练有素的医生之间分配诊断工作量。

在某些诊断任务上，深度学习系统可以超越人类，但这并不意味着它们将取代放射科医生的工作。工程师表示，深度学习系统可以提供诊断指导，但还不能取代人类专家。**Bagci**提醒，它们可能会提高医生的诊断技能，而不是让他们过时。计算机擅长于非常局部的任务。人类在全局任务上表现得更好，比如从多个信息源做出最终诊断，包括血液测试、身体检查以及扫描。

Tse同意这一评估，并补充指出：一方面，人类更善于快速了解不寻常肺癌病例的细节；另一方面，人工智能系统在识别常见的早期癌变、病变类型方面表现出色，因其在包含数千例此类病例的数据集中接受过训练。**Tse**等人希望使用机器能帮助医生更有效地利用时间。

如果放射科医生和人工智能要和谐合作，还需要克服信任的问题。通过利用以前无法想象的计算能力，人工智能系统现在可以在一次扫描中评估数百万个不同的变量，然后做出判断，比如“几乎肯定是良性的”或“75%的恶性几率”。但是，图像分析越复杂，系统就越难用人类能理解的方式来描述它正在做什么。**Bagci**指出，数以百万计的方程式很难解释为什么会提出一项特定的诊断建议。这些算法实际上是一个黑盒子。它无法告诉你，把一个斑点判断成癌症的凭据。

研究人员开始设计能更清楚解释评估结果的诊断系统。**Bagci**和**NIH**的一个团队已经招募了放射学家来帮助开发一种新型的深度学习系统。当研究人员对软件进行训练时，他们使用眼睛跟踪设备来捕捉专家如何分析每张扫描图。在最初的测试中，这个经过放射学家训练的系统证明检测癌斑的准确率超过90%。**Bagci**表示，人工智能知道放射科医生在看哪些点。

用这样的输入训练深度学习系统，再加上放射科医生自己分析为什么某些部位看起来像癌症，可以帮助系统为它们的结果制定更透明、更容易理解的标准。例如，为了证明一个

建议是正确的，系统可能会指出，相比于同一病人上一次扫描结果，这次图像中病变具有波浪状的边界。

逐步发展

由于人工智能难以融入放射科医生的工作流程，Etemadi设想，通过一系列小而渐进的步骤，肺癌诊断将变得更加自动化。计算机系统可以首先对每个肺部扫描进行基线读数，并按照医生喜欢的顺序呈现——例如，从易解到难解，或者从最高到最低的肺癌可能性。

逐步采用人工智能的好处是放射科医生不必突然改变他们的工作方式。马萨诸塞州剑桥德雷珀实验室（Draper Laboratory）的工程师Andrew Berlin指出，深度学习工具可以被整合到现有的计算机辅助诊断系统中。

华盛顿特区民主与技术中心（Center for Democracy and Technology）的政策顾问Andrew Crawford表示，随着临床医生和工程师将越来越多的肺部CT扫描输入深度学习系统，必须坚持保护隐私为第一原则。他完全赞成使用技术来提高病人的治疗效果，只要你的

治疗方式能够让患者信任。

Etemadi指出，Google和许多人工智能研究机构已经采取了一些隐私措施，比如从肺部扫描数据中删除姓名，模糊每次扫描的日期。

Bagci表示，如果开发人员能够将一些与患者相关的精细问题交给人工智能系统来处理，那么尝试新工具的肺癌专家就会更加信任人工智能工具了。毕竟两个臭皮匠能顶一个诸葛亮。人工智能将使放射科医生和其他医生的工作更简便。

这将带来更好更长久的结果。使用人工智能在早期便发现肿瘤，可以有效地使肿瘤医生治疗病人的时间增加一倍，让他们有更多的机会阻止癌症扩散。正如Etemadi所说，大多数肺癌患者最后都死亡了。借助人工智能的力量，我们有希望真正改变这一比例。

原文检索:

Bianca Nogrady. (2019) Research round up, *Nature*, 587: S8-S9.

Michael Eisenstein. (2020) New lung-cancer drugs extend survival times. *Nature*, 587: S10-S12.

Narjust Duma. (2020) Lung-cancer researchers and clinicians must pay more attention to women. *Nature*, 587: S13.

Natalie Healey. (2020) Better treatments for lung cancer that spreads to the brain. *Nature*, 587: S14-S15.

Elie Dolgin. (2020) Drivers of change. *Nature*, 587: S16-S17.

Benjamin Plackett. (2020) Liquid assets. *Nature*, 587: S18-S19.

Elizabeth Svoboda. (2020) Artificial intelligence is improving the detection of lung cancer. *Nature*, 587: S20-S22.

张洁、郭庭玥/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

万物复苏 莫失春机

促销时间：2021年3月1日-5月31日

一、克隆

- | | |
|--------------|-------|
| 1、ORF克隆 | 500元起 |
| 2、Next-Day克隆 | 489元起 |

二、qPCR系列产品

- | | |
|-------------------------------|------|
| 1、CytoCt™ 细胞裂解直接RT-qPCR 系列 | 6折起 |
| 2、BlazeTaq™ SYBR® mRNA qPCR系列 | 买一赠一 |
| 3、BlazeTaq™ Probe qPCR Mix | 买一赠一 |
| 4、All-in-One™ miRNA qPCR系列 | 6折起 |
| 5、mRNA引物 | 6折 |
| 6、miRNA引物 | 8折 |

三、荧光素酶检测试剂

- | | |
|---|--------|
| 1、非分泌型 Luc-Pair™ Luciferase Assay Kits | 8折加送载体 |
| 2、分泌型 Secrete-Pair™ Luciferase Assay Kits | 8折 |
| 3、同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标 (3' UTR) 克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆 | 再享折上9折 |

四、外泌体解决方案

- | | |
|--------------------|------|
| 1、外泌体相关标记慢病毒 | 7.5折 |
| 2、外泌体相关miRNA表达检测阵列 | 7折 |

五、病毒相关产品和服务

- 1、慢病毒包装小规格 -----2000元
- 2、慢病毒包装大规格 -----7折起
- 3、热门预制慢病毒 -----7.5折
 - ◆ CRISPR 相关预制慢病毒
 - ◆ 诱导 iPSC 重编程预制慢病毒
 - ◆ 细胞永生化预制慢病毒
 - ◆ 外泌体预制慢病毒
- 4、AAV包装 -----8.5折
 - ◆ 定制纯化AAV病毒颗粒（12种血清型可选高安全性，高滴度）
 - ◆ AAV血清型筛选试剂盒
- 5、病毒包装相关试剂 -----任意2件，9.5折；任意3件，8.5折；任意4件或以上7.5折
 - ◆ 慢病毒包装试剂
 - ◆ 慢病毒滴度检测试剂
 - ◆ 慢病毒浓缩试剂
 - ◆ AAV滴度检测试剂盒
 - ◆ 支原体检测试剂盒（生物化学发光法/PCR法）

六、细胞株

- 1、预制稳转株 -----8.5折；加送STR鉴定
- 2、哺乳动物细胞系 -----8.5折；加送STR鉴定

七、转染试剂

- 1、EndoFectin™ Max -----7折
- 2、EndoFectin™ Lenti -----7折
- 3、EndoFectin™ Expi293 -----7折
- 4、CRISPR-Fectin™ -----7折



让科研更高效 让实验更顺利

A group of people are forming a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid is composed of several layers of people, with the top layer having one person, the middle layer having two, and the base having three. The people are wearing dark clothing. The sky is filled with soft, white clouds. The overall tone of the image is motivational and collaborative.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com