

· 医学热点研究解读 ·

阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌的Ⅲ期临床试验——IMpassion130研究解读



莫 森 (统计解读)

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤预防部, 复旦大学上海医学院肿瘤学系



杨佳柠 (临床解读)

复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系



董 超 (简评)

云南省肿瘤医院肿瘤内二科

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.04.012

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)04-0313-08

【简评】

乳腺癌一直被认为是低免疫原性的“冷肿瘤”,因此免疫疗法在乳腺癌中乏善可陈。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是一种特殊亚型,治疗方案有限却又极具侵袭性。越来越多的研究发现, TNBC肿瘤突变负荷较大,肿瘤细胞免疫检查点程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)表达量较高,肿瘤微环境中富含肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL),故推测其可能是一种对免疫积极应答的“热肿瘤”。IMpassion130是全球首个在晚期TNBC患者中获得阳性结果的Ⅲ期免疫治疗临床试验,结果令人鼓舞。

首先,免疫治疗联合化疗与单纯化疗相比,不管在意向性治疗分析集(intention-to-treat)人群还是程序性死亡[蛋白]配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)(+)人群,均显著延长无进展生存期(progression-free survival, PFS);总生存期(overall survival, OS)期中分析显示,PD-L1(+)人群OS延长将近10个月。继化疗、多聚ADP核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂以后,IMpassion130研究开启了免疫治疗的新希望,为TNBC患者提供新的治疗选择和获益机会。

其次,PD-L1(+)人群OS获益更明显,提示PD-L1表达检测可能是一种富集将从免疫治疗获益的TNBC患者的有效途径。入组患者中PD-L1(+)比例高达40.9%,意味着相当比例的TNBC患者可能从免疫治疗中获益。目前PD-L1表达检测大都基于免疫细胞而不是肿瘤细胞,如何准确检测肿瘤组织PD-L1表达、不同检测方法的一致性、如何利用更多免疫活性标志物富集更有效人群等还需进一步研究。

再次,免疫制剂可能需要其他药物来帮助引爆免疫系统,提高疗效。紫杉类药物是针对乳腺癌有效的药物之一,但既往研究提示紫杉醇治疗前需要用糖皮质激素预处理,后者可能影响免疫治疗效果。白蛋白结合型紫杉醇不需要激素预处理,还具备免疫调节功能,不影响阿特珠单抗介导的免疫治疗效应,可能成为免疫治疗的最佳拍档。

综上,本研究为TNBC患者带来了新希望和新选择,有望改变现有晚期TNBC的临床治疗标准,未来还需探索更多生物标志物精准筛选免疫治疗获益的人群,让TNBC患者预后越来越好。

本期分享的是2018年10月20日在线发表在《新英格兰医学杂志》(*New England Journal of Medicine, NEJM*)的Impassion130研究结果^[1]。这是一项在晚期三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)患者中开展的III期临床研究,探索程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂阿特殊单抗(atenzolizumab)联合白蛋白结合型紫杉醇的免疫治疗联合化疗方案的疗效。

1 研究背景

TNBC是乳腺癌中的一种特殊亚型,即雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)检测均为阴性,具有容易早期复发转移、早期内脏转移的侵袭性病程,预后较差。目前TNBC主要治疗手段仍是化疗,且药物选择有限,对于晚期患者预后改善不明显,长期生存情况仍较差。

目前TNBC免疫治疗相关的临床试验,针对PD-L1高表达患者,免疫单药客观缓解率(objective response rate, ORR)在20%左右(表1)。既往研究发现,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)可能对免疫治疗效果有一定的预测作用,TNBC相比其他亚型TIL水平较高,因此在TNBC患者中探索免疫治疗效果可能具有较好的前景。但TNBC相比肺癌和黑色素瘤等肿瘤突变负荷相对较低,因此单药免疫治疗效果不甚理想。那么,免疫治疗联合化疗能否提高反应率?化疗药物对免疫系统的作用复杂,既往认为化疗药物会杀伤免疫细胞,抑制免疫系统,但实际上存在一个可激活免疫系统的适当剂量,此时化疗可作为一个诱导免疫应答的步骤。白蛋白结合型紫杉醇是将紫杉醇与白蛋白结合而成的纳米颗粒制剂,过敏反应发生率较低,免除了传统注射用紫杉醇应用前需用激素预处理的过程,也避免了激素影响免疫治疗效果。

表 1 TNBC患者免疫治疗临床试验

Tab. 1 Immunotherapy clinical trials in TNBC

Clinical trial	Treatment	Type	PD-L1 expressions	Phase	Result
Keynote012	Pembrolizumab (10 mg/kg q2w)	TNBC	PD-L1: TC/IC>1%	1b	ORR was 18.5%, DCR was 44.4%, 6-month PFS was 24.0%, 12 month OS was 43.0%
Keynote086	Pembrolizumab (200 mg q3w)	TNBC	Queue A (≥ 1 line): PD-L1+/- Queue B (1 line): PD-L1+	2	Queue A: ORR was 5.0%, DCR was 44.4%, mPFS was 2.0 months, mOS was 8.9 months, 6-month PFS was 12.0%, 6-month OS was 69.0%; Queue B: ORR was 23.0%, DCR was 40%, median PFS was 2.1 months, 6-month PFS was 29.0%
Keynote119	Pembrolizumab (200 mg q3w) vs chemotherapy	TNBC		3	Estimated completion time: Dec. 2018
Keynote355	Pembrolizumab (200 mg q3w)+chemotherapy vs chemotherapy	TNBC		3	Estimated completion time: Dec. 2018
TONIC	Induced (radiotherapy/chemotherapy/no treatment)+nivolumab	TNBC		2	Total ORR: 20.0%; Induced group was 17.0%; Radiotherapy group (8 Gy \times 3) was 8.0%; Doxorubicin group: was 35.0%; Cyclophosphamide group was 8.0%; Cisplatin group was 23.0%
JAVELIN	Avelumab	Metastatic breast cancer		1	Total ORR was 3.0%; TNBC group was 5.2%
NCT01375842	Atezolizumab	TNBC	PD-L1: IC 2/3	1	DCR: 17.0%

TNBC: Triple-negative breast cancer; ORR: Objective response rate; DCR: Disease control rate; PFS: Progression-free survival

研究团队首先开展了一项1b期研究(GP28328),初步探索阿特殊单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗转移性TNBC的安全性及疗效标志物^[2]。共33例患者入组,所有患者均发

生不良反应,3/4级不良反应以血液学毒性为主(73%);免疫相关不良反应发生率为91%,较常见的是皮疹和肝酶升高。疗效方面,ORR达到39.4%,中位无进展生存期(progression-

free survival, PFS) 为5.5个月, 中位总生存期 (overall survival, OS) 为14.7个月; PD-L1表达 $\geq 1\%$ 的患者显示出疗效更好的趋势。

基于上述结果, 研究者继续开展Ⅲ期临床试验, 聚焦免疫联合化疗, 探索PD-L1抑制剂阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇相比白蛋白结合型紫杉醇单药化疗能否改善晚期TNBC患者的生存。

2 研究方法

2.1 设计概况

本研究是一项国际多中心、双盲、安慰剂对照的随机Ⅲ期临床试验。主要评估人群包括意向性治疗分析集 (intention-to-treat, ITT) 人群和PD-L1 (+) 人群; 共同主要研究终点包括研究者评估的PFS和OS; 次要研究终点包括客观反应持续时间 (duration of objective response, DOR)、ORR以及安全性。其中次要研究终点按照按实体瘤评价标准1.1 (response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1) 执行, 安全性按照常见不良事件评价标准4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0, CTCAE 4.0) 执行。当PFS事件数达到预期时封锁数据, 同时进行OS期中分析。

2.2 研究对象

纳入标准包括: ① 18岁以上, 组织学上确诊为TNBC; ② 局部进展不可切除, 或转移性; ③ 组织PD-L1表达状态可评估; ④ 既往放/化疗洗脱期 > 12个月。排除标准包括: ① 未治疗的中枢神经系统转移; ② 既往免疫系统疾病史; ③ 既往免疫调节剂、糖皮质激素使用史。

2.3 随机化方法

研究采用置换区组随机化, 预设3个分层因素: 有/无肝转移; 既往是否接受新辅助或辅助紫杉类药物化疗; PD-L1表达状态, 即阳性 ($\geq 1\%$)、阴性 ($< 1\%$)。其中PD-L1表达是指肿瘤中浸润的免疫细胞的表达。

2.4 用药方案

试验组采用阿特珠单抗两周方案 (840 mg) 联合白蛋白结合型紫杉醇单周方案 (100 mg/m²), 4周为1个疗程。对照组将阿特珠单抗更换为安慰剂, 用药频率和用量保持一致。阿特珠单抗不允

许减量, 白蛋白结合型紫杉醇剂量可根据毒性反应适当调整。

2.5 I类错误控制与 α 分配

基于两个主要研究终点和两个评估人群, 显著性检验不可避免地涉及 α 分配 (图1)。总I类错误控制在0.05, 针对PFS和OS分别为0.01和0.04。计划PFS分析在入组30个月左右, 预计67%发生事件; 同时进行OS期中分析, 预计此时事件发生50%, 计划80%时进行第2次期中分析, 入组53个月左右进行最终分析。

针对PFS, ITT和PD-L1 (+) 人群各按 $\alpha=0.005$ 检验水准。当ITT人群PFS达到终点时, 按层级检验继续评估ORR ($\alpha=0.001$); 同理, 当PD-L1 (+) 人群PFS达到终点时, 按层级检验继续评估ORR ($\alpha=0.001$)。PFS和ORR的4次检验任意1次差异有统计学意义, 相应 α 可回收用于评估OS。因此, 针对OS的总 $\alpha \geq 0.04$, 若全部回收可达0.05。在特定 α 水准下, 针对OS在两个人群的分析同样采用层级检验, 即先在ITT人群分析, 若结果阳性则继续在PD-L1 (+) 人群分析; 若结果阴性则研究终止。以上是本研究整体 α 分配方案。

根据PFS结果的不同, OS评估将出现不同场景 (表2)。若前4次检验均达到终点, 此时OS评估总 $\alpha=0.05$, 两次期中分析和最终分析的 α 分别为0.004、0.023和0.042。若有1次ORR终点没达到, 将有0.001的 α 不回收; 若2次ORR都没有达到, 则有0.002的 α 不回收; 若1次PFS终点没达到, 则有0.005的 α 不回收; 若有1次PFS终点没达到, 同时另1次ORR没达到, 此时不回收的 α 为0.006; 最差的情形是4次检验终点全没达到, 则OS评估总 α 降为0.04, 期中和最终分析均相应调整。

2.6 统计分析计划

该研究统计学分析计划涉及多个分析人群和终点, 包括ITT人群、PD-L1 (+) 亚组、ORR可评估人群、PD-L1 (+) 且ORR可评估人群, 以及DOR评估、患者自报结局 (patient reported outcome, PRO) 评估、安全性分析、药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 分析等。

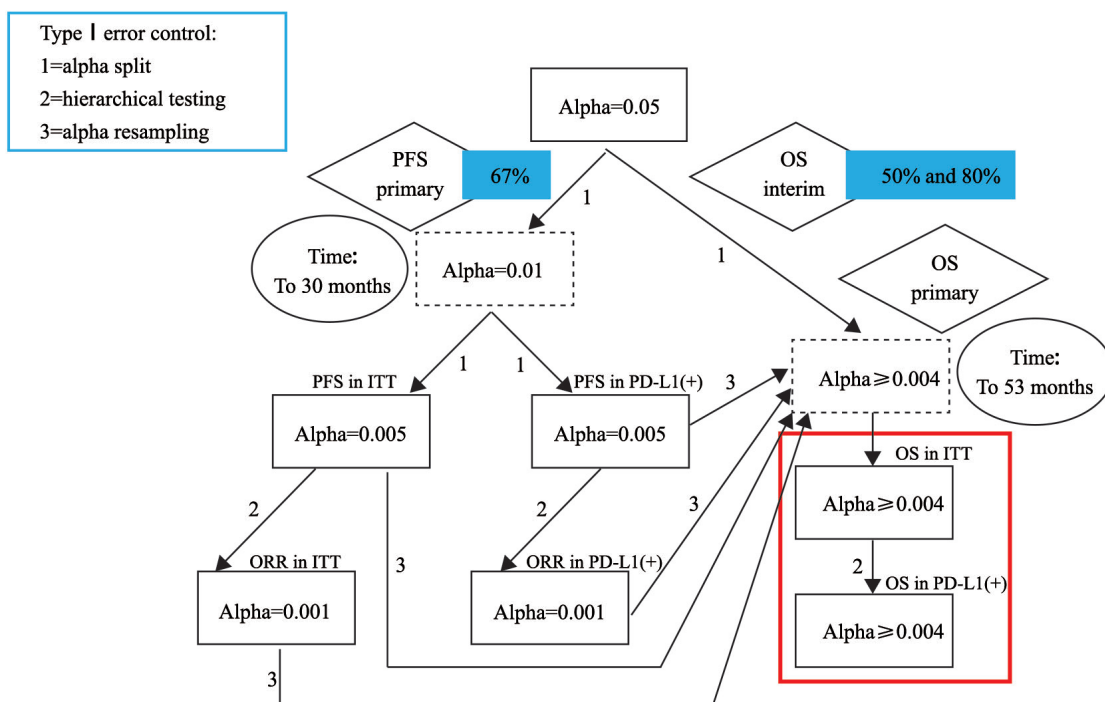
图1 I类错误(α)控制总体方案

Fig. 1 Overview of the type I error control

该研究采用常规生存分析方法, 并以符合方案集和独立评估委员会评估结果分别进行PFS敏感性分析。针对OS, 若后续更换其他免疫治疗也作删失处理来进行敏感性分析。

3 结果

自2015年6月—2017年5月, 本研究共入组902例患者(图2), 试验组与对照组各451例。PFS最终分析时(2018年4月17日), ITT人群中位随访时间试验组为13.0个月, 对照组为12.5个月。两组PD-L1(+)患者分别为185例和184例, 占总人群40.9%。

在ITT及PD-L1(+)人群中, 两组患者基线特征平衡。治疗强度上, 阿特殊单抗治疗中位持续时间为24.1周, 安慰剂为22.1周; 试验组白蛋白结合型紫杉醇治疗中位持续时间为22.1周, 对照组为21.8周, 试验组平均累积剂量为1 980.0 mg/m², 相比对照组的1 764.4 mg/m²稍有增加。

ITT人群试验组和对照组中位PFS分别为7.2和5.5个月(HR=0.80, 95% CI: 0.69~0.92, $P=0.0025$), PD-L1(+)人群分别为7.5和5.0个月(HR=0.62, 95% CI: 0.49~0.78, $P<0.001$),

P 值均小于预设0.005, 故PFS差异在两个分析人群差异均有统计学意义, 且在PD-L1(+)患者中差异更明显(图3)。关键亚组分析结果显示, PD-L1(+)、转移灶数目 ≤ 3 、既往未经治疗以及无肝、骨、脑转移等亚组患者试验组PFS均有明显获益。

另一主要研究终点OS期中分析显示, ITT人群试验组和对照组中位OS分别为21.3和17.6个月(HR=0.84, 95% CI: 0.69~1.02, $P=0.08$), P 值大于预设检验水准, 根据层级检验要求, 不能继续进行PD-L1(+)人群组间差异检验。探索性分析显示, PD-L1(+)人群两组中位OS分别为25.0和15.5个月(HR=0.62, 95% CI: 0.45~0.86), 试验组生存获益近10.0个月(图3)。

ITT人群两组ORR分别为56.0%、45.9%($P=0.002$), PD-L1(+)人群分别为58.9%、42.6%($P=0.002$), 均未达到预设的0.001水准, 数值上试验组高于对照组, 且优势在PD-L1(+)人群更明显。

两组不良反应总发生率类似, 都在90%以上。其中外周神经毒性(5.5% vs 2.7%)、严重不良反应发生率(22.8% vs 18.3%)、免疫反应

表2 总生存率的期中分析和最终分析场景

Tab. 2 Interim and final analyses for overall survival

Different scenarios of PFS and ORR testing	Alpha level	Analysis timing	Time from 1 st patient enrolled t/month	Information fraction/%	No. of events	Stopping boundary in HR	Stopping boundary in P value		
Both PFS and ORR were statistically significant in both IC1/2/3 and ITT	0.050	First interim	30	53	IC1/2/3 133 AC 347	IC1/2/3 ≤ 0.608 AC ≤ 0.735	≤ 0.004		
			41	80	IC1/2/3 201 AC 524	IC1/2/3 ≤ 0.726 AC ≤ 0.820	≤ 0.023		
		Second interim	56	100	IC1/2/3 251 AC 655	IC1/2/3 ≤ 0.774 AC ≤ 0.853	≤ 0.042		
			Final	30	53	IC1/2/3 134 AC 349	IC1/2/3 ≤ 0.608 AC ≤ 0.735	≤ 0.004	
		PFS was statistically significant in both IC1/2/3 and ITT; ORR was statistically significant in either IC1/2/3 or ITT, but not both	0.049	Second interim	41	80	IC1/2/3 202 AC 526	IC1/2/3 ≤ 0.725 AC ≤ 0.820	≤ 0.022
					Final	56	100	IC1/2/3 253 AC 658	IC1/2/3 ≤ 0.774 AC ≤ 0.853
PFS was statistically significant in both IC1/2/3 and ITT; ORR was not statistically significant in either IC1/2/3 or ITT	0.048	First interim	30	53	IC1/2/3 135 AC 351	IC1/2/3 ≤ 0.609 AC ≤ 0.735	≤ 0.004		
			42	80	IC1/2/3 203 AC 530	IC1/2/3 ≤ 0.725 AC ≤ 0.820	≤ 0.021		
		Second interim	57	100	IC1/2/3 254 AC 662	IC1/2/3 ≤ 0.774 AC ≤ 0.853	≤ 0.041		
			Final	30	52	IC1/2/3 135 AC 350	IC1/2/3 ≤ 0.602 AC ≤ 0.729	≤ 0.003	
		PFS was statistically significant in either IC1/2/3 or ITT, but not both, and the subsequent ORR was statistically significant	0.045	Second interim	42	80	IC1/2/3 207 AC 538	IC1/2/3 ≤ 0.724 AC ≤ 0.819	≤ 0.020
					Final	59	100	IC1/2/3 259 AC 673	IC1/2/3 ≤ 0.773 AC ≤ 0.852
PFS was statistically significant in either IC1/2/3 or ITT, but not both; ORR is not statistically significant	0.044	First interim	30	52	IC1/2/3 136 AC 352	IC1/2/3 ≤ 0.601 AC ≤ 0.729	≤ 0.003		
			43	80	IC1/2/3 209 AC 542	IC1/2/3 ≤ 0.725 AC ≤ 0.819	≤ 0.200		
		Second interim	59	100	IC1/2/3 261 AC 677	IC1/2/3 ≤ 0.773 AC ≤ 0.852	≤ 0.038		
			Final	30	50	IC1/2/3 134 AC 347	IC1/2/3 ≤ 0.586 AC ≤ 0.718	≤ 0.002	
		PFS was not statistically significant in either IC1/2/3 or ITT	0.040	Second interim	44	80	IC1/2/3 214 AC 554	IC1/2/3 ≤ 0.723 AC ≤ 0.818	≤ 0.018
					Final	62	100	IC1/2/3 268 AC 693	IC1/2/3 ≤ 0.772 AC ≤ 0.851

HR: Hazard ratio; IC: Tumor-infiltrating immune cell; ITT: Intention-to-treat; ORR: Objective response rate; PFS: Progression-free survival

相关毒性（57.3% vs 41.8%）以及严重免疫相关不良反应（7.5% vs 4.3%）试验组均略高于对照组。

综上，IMpassion130研究显示，TNBC患者应用阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇与白蛋白结合型紫杉醇单药对比，存在显著获益，PFS显著延长，且在PD-L1（+）人群中获益更明显。OS期中分析表明，免疫治疗联合化疗存在获益趋势，差异尚无统计学意义，有待进一步分析。

4 讨论

4.1 关于检验次序的思考

该研究针对OS在ITT、PD-L1（+）两个人

群的分析采用了Hierarchical检验，先分析ITT人群、后分析PD-L1（+）亚组，结果在数值上显示PD-L1（+）亚组差异更大，但由于ITT分析结果差异未达预设检验水准，根据层级检验原理，不能继续在PD-L1（+）亚组进行统计学显著性检验。在精准医学时代，这样的检验次序值得再思考。

回顾1b期试验结果，PD-L1（+）亚组相比PD-L1（-）亚组疗效已提示存在一定优势（ORR：41.4% vs 33.3%；中位PFS：6.9个月 vs 5.1个月；中位OS：21.9个月 vs 11.4个月）。在层级检验时，一般应将更容易获益的亚组检验次序

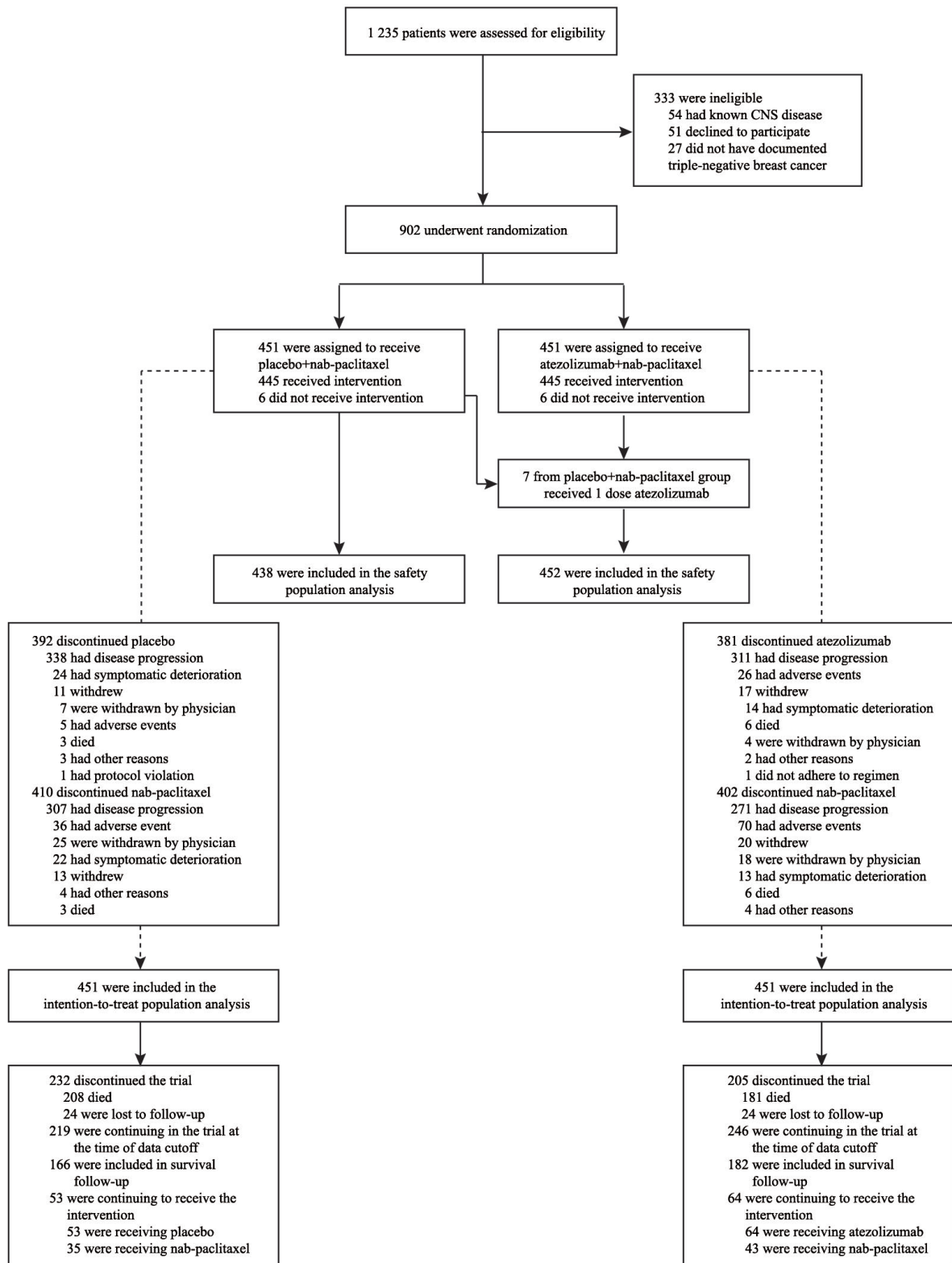


图 2 研究对象入组、随机和随访概况

Fig. 2 Patient recruitment, randomization and follow-up

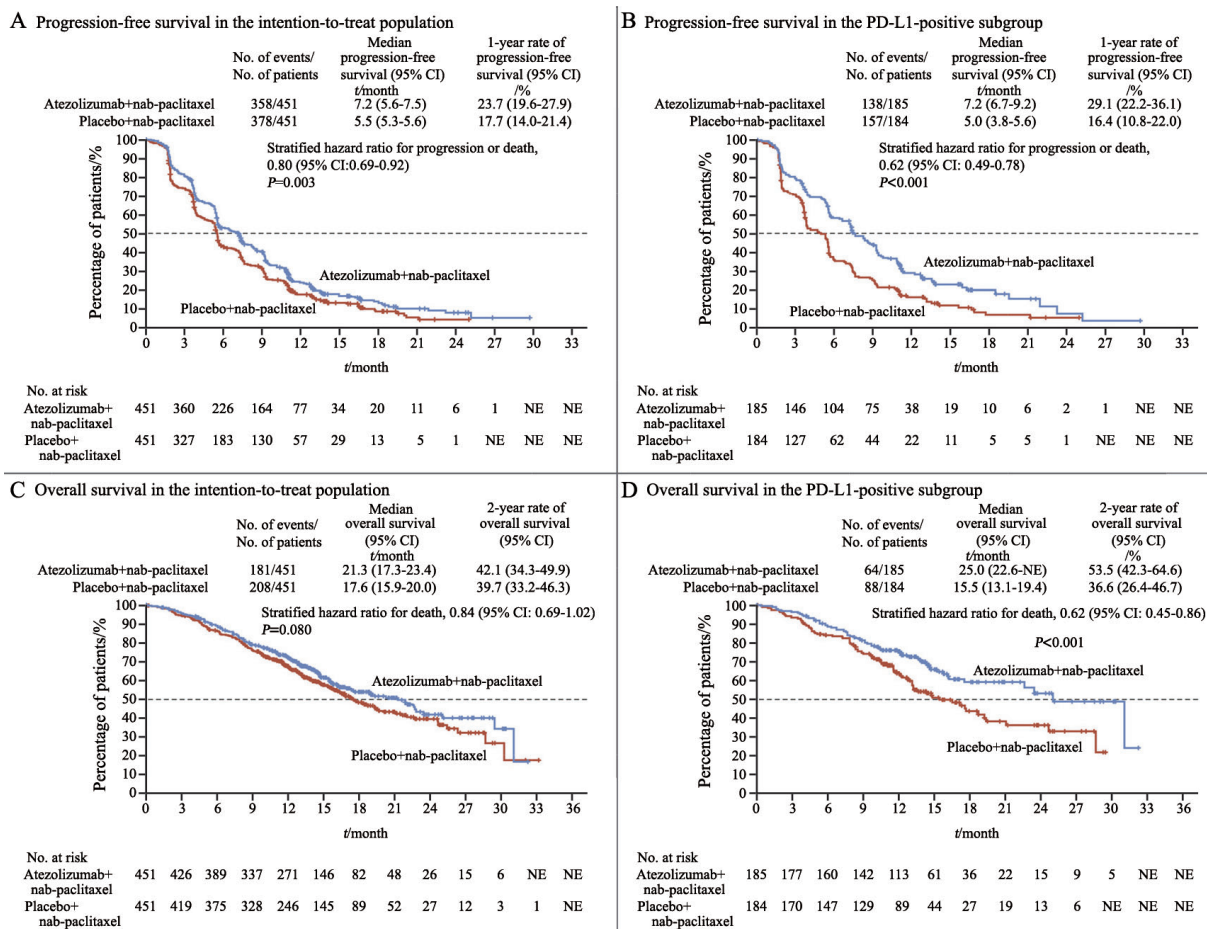


图3 ITT人群与PD-L1 (+) 人群的PFS与OS结果

Fig. 3 Progression-free survival and overall survival in ITT and PD-L1(+) population

前置，而将其他亚组或ITT人群检验次序后置，这样将最大限度保证更容易获益的亚组取得阳性结果。而本研究检验次序却是相反的，导致更可能获益的PD-L1 (+) 亚组OS无法进行进一步统计检验。为避免这类问题，研究者需在前期阶段积累更多经验来评估如何设计才能将全局获益最大化。若采用Hierarchical检验，合理的检验次序至关重要。另一方面，也可考虑不用Hierarchical检验，例如参照PFS分析进行 α 分配。当然，目前仅为期中分析结果，最终分析仍存在其他可能性。

4.2 关于对照选择

在临床实践中，TNBC治疗需根据患者自身情况综合考虑采用单药序贯化疗还是双药联合化疗，两种治疗模式各有优缺点，适用于不同患者。联合化疗通常有更好的ORR和PFS，适用于肿瘤负荷较大、症状明显、进展迅速故需使肿

瘤迅速缩小或症状迅速缓解的患者，但毒性也较大，长期生存获益有限；单药序贯化疗可减轻化疗相关毒性，适用于优先考虑生活质量和耐受性的患者。该研究对照采用白蛋白结合型紫杉醇单药化疗，剂量100 mg/m²，该剂量根据1b期研究毒性反应进行了下调，但不是实际临床实践中单药化疗的最高剂量。基于这两方面考虑，该研究对照设定可能对组间疗效差异有所放大。

4.3 关于TNBC亚型

TNBC实际包含了一大类的乳腺癌患者，可进一步细分亚型，将对治疗选择具有重要提示意义。研究者^[3]通过基因表达分析将TNBC分为7个亚型，分别是：基底样1型 (basal-like 1, BL1)、基底样2型 (basal-like 2, BL2)、免疫调节型 (immunomodulatory, IM)、间充质样细胞型 (mesenchymal cells, M)、间充质样干细胞型 (mesenchymal stem cells, MSL)、腔面雄

激素受体型 (luminal androgen receptor, LAR) 和不稳定亚型 (unstable, UNS)。不同亚型具有不同的基因表达谱和治疗反应, BL1和BL2型具有DNA损伤修复缺陷, 对铂类药物和多聚ADP核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂敏感; 而M型、MSL型和部分BL2型存在多种信号通路激活, 可选择相应通路的抑制剂治疗, 如PI3K/mTOR抑制剂、Src抑制剂和EGFR抑制剂等。LAR型表达雄激素受体 (androgen receptor, AR), 可以考虑AR拮抗剂比卡鲁胺治疗。希望未来更多研究在TNBC患者中发现更精准的免疫治疗敏感人群。

目前, TNBC化疗方案有限, 如何改善这一强侵袭性亚型乳腺癌患者预后仍需进一步探索。当前含铂双药化疗GP方案 (吉西他滨联合顺铂)

中位生存可达到15个月, 期待以Impassion130研究为代表的更多免疫治疗策略可以助力TNBC患者预后再上新台阶。

[参 考 文 献]

- [1] SCHMID P, ADAMS S, EMENS L A, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [2] ADAMS S, DIAMOND J R, POWDERLY J, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: a phase 1b clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2018. [Epub ahead of print]
- [3] BURSTEIN M D, TSIMELZON A, BROWN P H, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(7): 1688-1698.

(收稿日期: 2019-02-01 修回日期: 2019-03-15)

《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

通信地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590转83574

E-mail: anti-cancer@163.com

《抗癌》编辑部