

# 肿瘤治疗的中国声音与创新

▲解放军第八一医院肿瘤内科 秦叔逵



## 肝细胞癌：免疫联合治疗潜力巨大

肝癌在全球恶性肿瘤中发病率居第六位，死亡率居第二位，绝大多数为肝细胞癌（HCC）。HCC起病隐匿，早诊困难，进展迅速，治疗棘手，预后恶劣。东亚和非洲为高发区，尤其是中国、日本、韩国，东亚男性的发病率达31.9/10万，女性达10.2/10万。中国每年新发HCC和由此死亡患者超过全球50%，且具有许多特殊性，与欧美国家患者不同。

近年来，免疫疗法成为肿瘤治疗新热点。免疫治疗的机制是基于患者的免疫系统能识别其自身的肿瘤，而肿瘤可以通过制造免疫抑制性的微环境，逃避免疫监视，防止被免疫细胞杀伤；在患者的免疫系统无法识别自身肿瘤的情况下，使用免疫制剂（如抗体或抗肿瘤T细胞）来治疗肿瘤往往是无效的。

肝脏具有特殊的免疫抑制细胞群（Kupffer

细胞、肝树突状细胞亚群，肝窦内皮细胞和肝星状细胞等），可通过不同机制诱导免疫耐受，生理情况下有助于以避免自体免疫和慢性炎症带来的肝损伤，但HCC时，该机制可导致肿瘤的免疫逃逸。因此免疫检查点通路是治疗HCC的重要策略，方兴未艾。主要靶点包括PD-1/PD-L1&CTLA-4。

HBV/HCV感染可导致免疫抑制。HBV及HCV感染时，患者体内抗病毒T细胞活性减低，免疫应答受损，且PD-L1过表达，加重T细胞对HBV/HCV杀伤失败。研究表明，HCC组织中PD-L1表达率约74%，其表达高低与术后复发、长期生存有关。结果显示，免疫检查点抑制剂，尤其Nivolumab治疗晚期HCC已展现良好的潜力，ORR达到18.6%，中位总生存期长达13.2个月，已获FDA批准二线治疗。

免疫治疗的未来发



秦叔逵 教授

展将基于更深入认识肿瘤与个体免疫系统间相互作用，取决于肿瘤与器官之间复杂的相互作用关系。一旦对此有深入的了解，更为精确的个体化靶向免疫治疗将得到应用，从而取代目前昂贵且毒副作用较大的非特异性治疗。

另外，免疫相关性生物标记物尚不明确和缺乏一致性，迫切需要加强研究。目前，仍有不少免疫治疗相关研究正在临床试验中，免疫联合治疗（联合放疗、化疗、抗血管生成药等）潜力巨大，免疫治疗可以贯穿HCC治疗全程，是未来最重要的选择。不同免疫联合或免疫联合其他治疗方式，正在进一步的研究之中，值得期待。

## 不可切除HCC：新药带来新希望

索拉非尼作为治疗HCC一线用药，是唯一被证实可延长患者总体生存时间的分子靶向治疗药物。过去10年间，全球范围内展开多项针对HCC的Ⅲ期临床试验（包括舒尼替尼、布立尼布、Linifanib、厄洛替尼联合索拉非尼等），但均未能证实以上方案对总体生存情况（OS）的影响不劣于或优于索拉非尼。

仑伐替尼是一种口服多激酶抑制剂药物（VEGF受体-1, 2, 3; FGF受体-1, 2, 3, 4; PDGFRα; RET和KIT），在既往针对晚期

HCC患者的Ⅱ期临床试验中，显示出良好的治疗效果。

REFLECT是一项随机对照、开放标签、非劣效的、全球多中心Ⅲ期研究，对仑伐替尼和索拉非尼一线治疗不可切除HCC的疗效和安全性进行了对比。

结果证实，仑伐替尼组mOS为13.6个月，索拉非尼组mOS为12.3个月（HR: 0.92; 95% CI 0.79~1.06），仑伐替尼疗效非劣于索拉非尼。相对于索拉非尼，仑伐替尼在mPFS、mTTP、ORR方面均取得了具有统计学意义与

临床意义的显著改善。安全性方面，仑伐替尼与索拉非尼均与之前的报道结果一致。

在针对中国患者的亚组试验中，仑伐替尼表现出更显著的疗效。结果显示，仑伐替尼组mOS为15.0个月，索拉非尼组mOS为10.2个月（HR: 0.73; 95% CI 0.55~0.96）。与索拉非尼组相比，仑伐替尼组患者mPFS、mTTP、ORR显著改善，且安全性可控。仑伐替尼将是全球，特别是中国不可切除HCC患者可选择的新药。



## 胃癌防治：抗血管生成联合化疗获肯

中国新发胃癌病例数占到全球新发胃癌病例数的40%以上，但是由于尚无完善的肿瘤登记随访系统，有关流行病学和临床特征数据尚不足。

2012年10月，曲妥珠单抗获得中国CFDA批准用于治疗转移性胃癌（mGC），但有关其最佳治疗模式、疗效及安全性的真实世界数据有限。目前，全球HER2阳性mGC曲妥珠单抗治疗的观察性研究的样本量均不大，最大

仅为德国HERMES研究的443例。为评估曲妥珠单抗在中国HER2阳性晚期胃癌患者中的真实疗效、安全性和患者接受情况，EVIDENCE研究协作组进行了本项5队列、前瞻性、多中心，非干预登记研究。

结果显示，95例患者中，71例（74.7%）为男性，中位诊断年龄为61岁（21~87岁）。

至数据截止（2016年8月15日），mPFS为9.5个月（95% CI 7.6~11.8），mOS为

30.0个月（95% CI 18.6~38.7），mTTF为7.6个月（95% CI 5.7~9.1）。随访中发现，48例患者疾病进展，21例接受曲妥珠单抗跨线治疗，其中7例在第二次进展后仍然接受曲妥珠单抗治疗。

研究提示，在中国的常规临床实践中，曲妥珠单抗联合各种化疗均显示了很好的疗效和安全性。除在姑息治疗中使用曲妥珠单抗外，在围手术期也有使用。



## 我国NSCLC获一线治疗方案

含铂两药方案是晚期非小细胞肺癌（NSCLC）化疗的基础方案，常用的铂类药物有顺铂（DDP）和卡铂（CBP），但DDP较为严重的肾毒性、耳毒性、神经毒性以及消化道毒性，CBP骨髓抑制明显，且DDP与CBP存在高度交叉耐药及治疗诱导性耐药等，这些缺点限制了其临床长期应用和治疗效果。

因此，积极探索“高效、低毒、不交叉耐药”铂类药物及其联合化疗方案，是进一步提高NSCLC治疗水平的重要途径之一。

目前，洛铂（LBP）仅在我国上市，且上市时间较短，尚缺乏充分的、高级别的循证医学证据，导致其产品优势与经济效益均未得到应有体现。临床观察显示，LBP联合紫杉醇（PTX）、长春瑞滨（NVB）及吉西他滨（GEM）等方案，治疗NSCLC疗效较好，毒副反应较轻，

患者耐受性较好，且与DDP、CBP无交叉耐药，可能具有良好的临床应用前景。

为验证LBP治疗NSCLC的有效性和安全性，在国家科技部“十一五”863课题资助下，14家中心共同开展了本项临床研究，系统观察和比较洛铂联合紫杉醇方案（TL）与卡铂联合紫杉醇方案（TC）一线治疗局部晚期或转移性NSCLC的有效性和安全性。

结果显示，对于初治局部晚期或转移性NSCLC，TL与TC方案的疗效相当：TL组和TC组mPFS为5.37个月与5.17月（P=0.2952）；PFS亚层分析：年龄>60岁患者，TL组的PFS明显优于TC组（P=0.0323）；肺鳞癌患者，TL组和TC组的mPFS分别为5.13个月与4.73个月（P=0.0697）；TL组和TC组mOS为12.90个月与12.17个月（P=0.7666）；两组的1年生存率和2年生存

率、ORR和DCR均相似，无统计学差异。

TL方案较TC方案的安全性好：TL方案组不良反应总发生率及严重程度，明显低于TC方案组。

血液学毒性方面，TL方案组贫血、Ⅲ/Ⅳ度粒细胞下降及ALT升高发生率明显低于TC方案组。非血液学毒性方面，TL方案组的外周神经毒性和食欲下降发生率明显低于TC方案组（P<0.05）。TL方案较TC方案患者生活质量获益显著。于化疗后各时点，患者自评疾病转归（PRO）指标和EQ-VAS指标，TL方案组均明显优于TC方案组（均P<0.05）。

一线治疗晚期NSCLC，TL方案与标准的TC方案相比，在有效性方面（包括客观有效率和生存获益）相当，但是总体不良事件的发生率和严重程度均明显低于TC方案。TL方案可作为我国NSCLC一线治疗方案。