

四项大型肾癌临床研究结果解析 晚期肾癌一线治疗 进入靶向免疫联合时代

▲《医师报》融媒体记者 蔡增蕊



盛锡楠 教授

随着 KEYNOTE-426 研究结果公布，晚期肾癌一线治疗再次成为焦点。综合 CheckMate214、IMmotion151、JAVELIN Renal101 和 KEYNOTE426 四项大型晚期肾癌临床研究，北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科盛锡楠教授认为靶向药物与免疫治疗联合可作为晚期肾癌一线治疗。

KEYNOTE426 研究为“帕博利珠单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼一线治疗局部晚期或转移性肾细胞癌”。结果发现，与舒尼替尼相比，帕博利珠单抗联合阿昔替尼显著改善了先前未经治疗的晚期或

转移性肾透明细胞癌患者的总生存（OS）、无进展生存期（PFS）和客观缓解率（ORR），安全性可控。治疗组和对照组 1 年 OS 分别为 89.9% 和 78.3%（HR=0.53，95% CI：0.38 ~ 0.74，P < 0.0001）；

PFS 分别为 15.1 个月和 11.1 个月（HR=0.69，95% CI：0.57 ~ 0.84，P=0.0001）；ORR 分别为 59.3% 和 35.7%（P < 0.0001）；治疗相关 3 ~ 5 级不良事件（AE）发生率分别为 62.9% 和 58.1%。

专家对话

《医师报》：您如何看待 KEYNOTE426 研究中，帕博利珠单抗联合阿昔替尼治疗组的 AE 发生率比对照组略高？

盛锡楠教授：帕博利珠单抗联合阿昔替尼的疗效对比舒尼替尼有显

著提高。由于治疗组采用靶向免疫联合治疗，所以治疗组 3~5 级 AE 略高于

对照组是可以理解的，同时研究主要治疗终点都取得了阳性结果。

《医师报》：您如何综合评价上述四项临床研究结果？

盛锡楠教授：CheckMate214 研究结果显示，一线治疗 IMDC 评分为中高危的晚期肾癌患者，免疫联合靶向治疗在 PFS、ORR 方面优于对照组；IMmotion151 和 JAVELIN Renal101 均为主要研究 PD-L1 阳性人

群。四项研究的结果为阳性，这对临床实践必然产生重要影响。

KEYNOTE426 是首个非针对于 IMDC 评分为中高危患者或 PD-L1 阳性选择性人群的研究，往往这类患者的预后相较于低危患者更差。

KEYNOTE426 研究结果公布前已知，对于中高危患者或 PD-L1 阳性患者，靶向免疫联合治疗优于靶向治疗。其研究结果公布后，发现所有不同风险的人群均能从靶向免疫联合治疗中获益。

《医师报》：IMDC 评分为中高危人群是否适用靶向免疫联合治疗？IMDC 评分为低危、或单纯以肺转移为主的总体预后良好的患者又该如何选择？

盛锡楠教授：对于中高危人群，靶向免疫联合治疗优于靶向治疗。对于低危人群，选择靶向治疗或靶向免疫联合治疗均可。

Checkmate214 研究入组患者中 1/3 为低危人群。结果发现，低危人群靶向治疗中位 PFS 近 25 个月，靶向免疫联合治疗

仅为 13 个月左右，即对于低危患者，靶向治疗优于免疫联合治疗。

IMmotion151 研究尚未披露低危人群的数据，但从总人群分析发现靶向免疫联合治疗优于靶向治疗。

JAVELIN Renal 101 研究发现，低危人群靶向

治疗中位 PFS 为 16.7 个月，靶向免疫联合治疗中位 PFS 尚未达到，即靶向免疫联合优于靶向治疗。

从统计学角度分析，虽然单一临床试验亚组分析的循证医学证据不足，但 IMmotion151、JAVELIN Renal101 和 KEYNOTE426 研究结果显示一致性。

《医师报》：为 IMDC 评分为低危的人群推荐治疗方案时应考虑哪些因素？

盛锡楠教授：低危人群选择靶向治疗或免疫靶向联合治疗时需权衡更多

因素，如经济成本、症状、AE 等等。如果疗效指标的优越性不能抵消因免疫

联合治疗产生的费用或不良反应等等，那么靶向药物仍是不错的治疗选择。



扫一扫 关联阅读全文

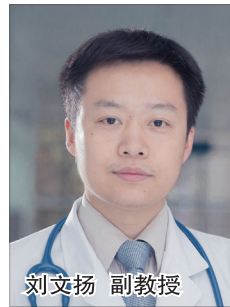
现行《CSCO 中国肾癌诊治指南 2018》推荐卡波替尼用于中高危晚期肾癌一线治疗、免疫联合治疗作为肾癌晚期一线治疗方式，并将靶向药物与免疫治疗联合作为晚期肾癌二线治疗。然而，随着数项大型临床研究公布结果，晚期肾癌一线治疗的天平已逐渐偏向靶向药物与免疫治疗联合。

柳叶刀子刊发表首个对比常规分割的 SABR 临床研究 非小细胞肺癌标准治疗添新证

▲ 中国医学科学院肿瘤医院放射治疗科 刘文扬

近日，《柳叶刀·肿瘤》刊发立体定向消融放射治疗（SABR）对比标准放疗治疗无法手术的 I 期 NSCLC 患者的前瞻性研究。结果发现，SABR 可提高 I 期非小细胞肺癌患者的局部控制率，改善患者总生存，且不增加主要毒性。（Lancet Oncol. 2019;20:494.）

该研究是一项多中心、III 期随机对照临床研究（CHISEL），共入组 101 例患者，按 2 : 1 随机分至 SABR 治疗组或标准放疗组，主要终点为局部治疗失败时间。这是首个直接比较标准放疗和 SABR 治疗并显示 SABR 治疗与总生存获益相关的研究。



刘文扬 副教授

新技术推动放射治疗发展

近年来，新设备和技术突飞猛进，推动放射治疗学科迅速发展。新技术往往在准确性和剂量学等方面显著优于常规技术，出于患者获益原则，很快在临床上得以应用，因而难以进行随机分组研究。

这固然可以让患者尽快受益于科技发展，但也不乏隐忧。随着后续数据的累积，可能发现有的新技术并不能显著提高疗效，却增加了医疗成本。

2018 年由 MD 安德森癌症中心在美国肿瘤学

会会刊上发表的一项前瞻性随机对照研究，入组 149 例不可切除 NSCLC 患者，随机接受质子治疗或标准调强放射治疗。结果发现，新的质子技术并未提高局部控制，也未降低放射性肺炎的发生率。

划时代的里程碑式研究

从某种意义上看，CHISEL 研究是对 SPACE II 期随机研究结果的验证，并且 SABR 对早期 NSCLC（T1N0M0 和 T2aN0M0）的良好疗效似乎已被广泛接受，并无多大惊喜。

该研究入组 101 例无法或拒绝手术的 I 期周围型 NSCLC 患者，均通过穿刺活检证实，并依据 PET-CT 进行分期，按 2 : 1 随机分组接受 SABR（54 Gy/3 次或 48 Gy/4 次）或标准放射治疗（66 Gy/33 次或 50 Gy/20 次）。

SABR 组在主要研究

终点局部控制和次要终点总生存方面均显著优于标准放疗组，两组的 2 年局部控制率分别为 89%（95% CI：81~98）和 65%（95% CI：49~87，P=0.008）；2 年总生存分别为 77%（95% CI：67~88）和 59%（95% CI：44~78，P=0.027）。

两组的严重毒副反应发生率均较低。通过 QLQ-C30 评分显示，SABR 与标准治疗相比未导致患者生活质量评分下降。

该研究在细节上有值得称道之处，一方面采用了动态随机法，避免了多种可能因素造成

入组患者特征的偏倚；另一方面放疗实施上 SABR 组采用了 4D-CT 定位，而标准放射治疗组则采用了 4D-CT 或治疗体位的 PET-CT 用于计划设计，对靶区运动问题把控较好。

该研究主要终点设计为局部控制，这在随访的精确性上有一定困难，尤其是 SABR 治疗后，放疗后的改变会对判断造成困扰。然而，次要终点总生存显示获益明显。

50 Gy/20 次这一剂量以当前观点看偏低，但考虑到研究设计始于 2009 年，彼时也是合理的。

SABR 已显示治疗优势

该研究的成功不仅在技术层面明确了 SABR 的优势，并且在思想层面，提醒广大医务人员应对新技术保持开展随机对照试验的意识，而不仅仅停留在主观相信的层次上。

尽管可能存在重重困难，但严谨科学的验证工作有助于深刻认识新技术，并在超过新技

术本身的专业范围内，进一步扩大对其的认同。

展望未来，尽管该研究无法回答 SABR 与手术相比的优劣，但是已显示出的良好局部控制和总生存期使得现代治疗条件下 SABR 与手术相比的结果值得期待。

SABR 技术方兴未艾，要普遍推广，尚有许多工作有待完善，例

如实施 SABR 的基本技术条件有待确立，涉及定位 CT、运动管理、图像引导等方面的设备门槛如何划定等。



扫一扫 关联阅读全文