

(上接第18版)

## 重磅肝癌临床研究带来的启示

大会主席、解放军东部战区总医院秦叔逵教授分享了KEYNOTE-240研究和Checkmate-459研究(不包含中国单独开展的Checkmate-459桥接研究)两项重磅免疫治疗原发性肝癌(HCC)研究失败的教训:

第一,未充分尊重临床专家的意见,药企对于肝癌的复杂性和特殊性了解不足,缺乏经验,方案设计未广泛听取和尊重临床专家的意见;

第二,东西方肝癌存在高度异质性,混合在一起竞争入组,局面不易控制,研究结果难以预料,既往的类似试验大多也以失败告终;

第三,对基础肝病控制不力,不了解如何控制基础肝病,特别是乙型肝炎,未充分重视抗病毒、保肝利胆和防治并

发症的全程管理;

第四,设立双主要终点,寄希望于“把鸡蛋放在两个篮子里”,但 $\alpha$ 值分配不当,反而顾此失彼,鸡飞蛋打。

对于未来肝癌免疫治疗临床研究的思考,秦叔逵教授表示:

第一,加强基础研究和转化医学研究,深入进行组学研究,确立肝癌的分子分型,以实现个体化精准诊疗;

第二,积极探索分子标记物,指导临床研究。Bio-marker驱动的临床研究,包括PD-L1、TMB、MSI和TIL等,以选择合适的患者;

第三,高度重视基础肝病,针对不同的肝病背景,积极采取相应的治疗措施,强调全面、全程管理;

第四,精心设计和实施临床研究,充分尊重临

床专家和生物统计学专家的意见,反复讨论沟通,且可以参照肺癌、乳腺癌等慢性病的研究经验;

第五,精心设计和实施临床研究。特别考虑后续治疗对OS影响,考虑设立新型中间终点指标,进行里程碑分析,并充分考虑到免疫治疗的延迟效应,以减少无效治疗暴露的患者数,而不降低发现有效治疗方案的潜能;

第六,高度重视东西方肝癌的异质性,区别对待。注意人种、病因、流行病学特征、分子生物学行为、临床表现和诊疗策略等差异分别进行研究。

主旨报告



秦叔逵教授



王杰军教授

## 肿瘤支持与康复还需大发展

大会主席、上海长征医院王杰军教授介绍,根据我国的大规模调查发现,我国目前癌症患者的早筛查、早诊治人数增加,早期癌症患者人数不断增加。但是,早期和晚期癌症患者同样存在疼痛、焦虑、恶心呕吐、疲乏等问题,研究发现,早期多发性骨髓瘤患者甚至比晚期患者更需要心理咨询和对症支持治疗。

2018年《ESMO支持与姑息治疗意见书》中提出支持

与姑息治疗时间模式,早期患者诊断的患者,治疗期相对较短,成为幸存者或被认为治愈(治疗阶段和幸存者阶段)。此时,康复、预防和管理不良反应是最重要的。确诊时已经处于疾病晚期的患者,通常不可能治愈(姑息期和生命终末期),姑息治疗应从诊断开始。

癌症生存者常见问题:焦虑、抑郁、认知功能、疲乏、疼痛、性功能障碍、失眠障碍、不健康生活方式、免疫与感染等。这是国外的研究,而目前针对中国广大的癌症患者还没有

类似的研究。

王教授介绍了肿瘤相关营养、疲乏、疼痛、抗肿瘤治疗相关恶心呕吐等的最新进展和CSCO针对这些症状的具体措施。2019年4月“CSCO肿瘤患者营养指导中心建设项目”启动。在疼痛管理方面,CRPC开展了“GPM示范病房”项目、成立难治性癌痛学组,开展“难治性癌痛管理示范基地项目”等,提高了癌痛和难治性癌痛推广了癌痛全程管理理念,提高了相应肿瘤常见问题的预防和诊治水平。

## 免疫正常化疗法成免疫治疗主流

大会执行主席、中山大学肿瘤防治中心张力教授介绍,免疫正常化疗法已成为肿瘤免疫治疗的主要方法。

肿瘤免疫治疗过程中会出现假进展和超进展,这对于传统化疗就成为肿瘤进展,但是对于免疫治疗来说就不一定。肿瘤免疫治疗的疗效评价很重要,2017年柳叶刀肿瘤发表了免疫治疗的疗效评价方式

iRECIST标准。

此外,免疫相关不良反应的处理和其他疗法不同,国际国内都发布了不良反应的临床实践指南(CSCO、ESMO和NCCN)。免疫相关不良反应处理的原则是:2度以上的不良反应,可能需要暂停用药,2度以上不良反应在处理后可以继续用药,3度以上的不良反应需要终生停用免疫治疗。大多数免疫相关不良反应事件可以通过延迟给药±皮质类固醇激素得以控制并且可以逆转。

肿瘤突变负荷(TMB)越多,产生新抗原越多,这种肿瘤更

容易被免疫系统识别,免疫治疗效果越好。张力教授团队进行的首个中国肿瘤人群大型TMB验证研究结果显示,中国肺癌患者TMB高可以预测免疫治疗的疗效好。另一项中国研究显示,血中TMB在免疫治疗中也显示出预测疗效的潜力。

根据肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)分为高免疫评分(热肿瘤)、低免疫评分(冷肿瘤)、中等免疫评分(排除型)、中等免疫评分(免疫抑制型)。针对不同免疫分型的肿瘤,治疗策略不同,TILs也可以作为肿瘤治疗的生物标记物。

(下转第20版)

## VTE是肿瘤第二大死亡原因

大会主席、哈尔滨血液病肿瘤研究所马军教授介绍,动脉血栓形成是造成90%以上的心肌梗死,80%脑卒中的主要原因,动脉栓塞性心脑血管疾病是导致人类死亡首要因素。静脉血栓栓塞病(VTE)是继心梗和中风后的第3位心脑血管相关性疾病的死亡原因、VTE形式表现,包括深静脉血栓形成(DVT)和肺血栓栓塞症(PTE)。

VTE具有遗传性、继发性危险因素,是肿瘤患者第二大死亡原因,占总数的9.2%。肿瘤患者

发生导管相关性血栓危害严重,导致导管功能丧失或导管受阻引起的静脉通路丧失,并增加癌症患者导管植入后感染风险。肿瘤相关VTE的发病率呈逐年上升趋势,对于合并VTE的肿瘤患者,远处转移更多,化疗可使肿瘤患者VTE风险成倍增加,这类患者1年生存率更低,死亡风险增加30倍,且其住院天数和经济负担显著升高。Meta分析显示,在标准抗肿瘤治疗基础上,加用抗血管生成药物进一步显著增加VTE风险。此外,研究发现,

接受经锁骨下静脉置入中心静脉导管的肿瘤患者VTE发生率更高。

马军教授表示,VTE显著降低肿瘤患者总生存率,加强VTE的防治可能提供额外的临床获益。既往指南推荐LMWH治疗肿瘤相关VTE,但注射给药限制了长期规范使用。新型口服抗凝药为肿瘤相关VTE患者长期抗凝提供了新的解决方案,且随着VTE治疗研究的开展,国内外指南推荐已逐步更新。



马军教授



张力教授

## 《医师报-每日新闻》助力2019姑息大会

