

《新英格兰医学杂志》新发研究：肝癌免疫联合治疗获益 肝癌治疗新方案的曙光与考验

近日，《新英格兰医学杂志》发布一项研究（IMbrave150），结果显示，在既往未接受过全身性治疗的不可切除的肝细胞癌（简称：肝癌）患者中，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗使患者达到了优于索拉非尼的总生存期和无进展生存期结局。（N Engl J Med. 5月15日在线版）

研究纳入意向治疗人群包括阿替利珠单抗-贝伐珠单抗组 336 例患者和索拉非尼组 165 例患者。结果显示，阿替利珠单抗-贝伐珠单抗组（联合组）与索拉非尼组相比死亡风险比为 0.58（ $P < 0.001$ ）。两组中，12 个月总生存率分别为 67.2%。两组的中位无进展生存期分别为 6.8 个月和 4.3 个月（ $P < 0.001$ ）。

出血风险高患者慎用

研究发布同期述评指出，尽管阿替利珠单抗-贝伐珠单抗成为了不断扩大的肝细胞癌治疗策略中的新成员，但是研究者试验数据中关于出血风险大小和对更广泛患者人群的疗效仍值得进一步研究。此外，还应进行亚组分析，以识别其他免疫检查点抑制剂试验中的候选生物标志物，并评价患者结局是由于两种单抗的协同效应还是叠加效应，因为这一问题可能会决定是使用联合还是序贯用药策略。

早期研究显示，在贝

伐珠单抗治疗肝癌的 II 期研究中，7%~19% 的患者发生 ≥ 3 级的出血并发症，这些早期研究包括不同比例的肝功能 Child-Pugh B 级患者，其是门静脉高压的高危人群。但在该研究中，要求入组患者肝功能为 Child-Pugh A 级（代偿良好的肝病），并在纳入前 6 个月内接受过内镜评估，且患有未得到完全治疗的静脉曲张或出血风险高的患者被排除，但发表的论文中并未报道因内镜检查所见或出血风险而被认为不符合条件的筛查患者比

例。在联合组中，25.2% 的患者发生了贝伐珠单抗引起的出血，而索拉非尼组 17.3% 的患者发生了出血；在联合治疗组中，记录到 6 次致死性出血事件或溃疡穿孔，而在索拉非尼组中仅记录到 1 次。

总之，这些发现为将来联合组治疗应用于临床试验之外更广泛人群提供了重要考量：如所有静脉曲张风险患者都需要在开始用药前接受适当内镜评估和治疗；Child-Pugh B 级人群安全性未得到证实；出血风险高患者应考虑其他疗法。

联合叠加效应还是协同作用仍存质疑

在其他肿瘤的治疗（肾细胞癌）中，PD-L1 表达量已显示出有预测疗效的价值。而在肝癌中，尚未发现有应答的明确生物标志物。虽然一些肝癌研究已经表明，肿瘤或符合 PD-L1 表达评分为阳性的患者缓解率较高，但由于研究方法的异质性以及试验设计的非随机性等，这些结果给评分带来了混杂因素。

该研究中，36% 的患者有 PD-L1 表达评分，而联合组 64% 的患者 PD-L1 表达呈阳性。该研究阳性结局为进一步研究 PD-L1 是否适合作为预测或预后生物标志物提供了难得的机会，但在论文成稿时仅有 161 例死亡，所以可能需要更长时间的随访后才能回答这个问题。在获得来自更大样本量和更长随访时间的数据之前，找到一种能够识别最有可能对免疫检查点抑制剂单药治

疗产生应答的生物标志物更可行，这样就能排除不需要采用联合治疗的患者。

阿替利珠单抗和贝伐珠单抗在肝细胞癌中均具有单药活性，在 I b 期临床研究中阿替利珠单抗的应答率为 17%，在 II 期临床研究中贝伐珠单抗的应答率为 13%~14%。因此，联合治疗的活性反映了叠加效应，还是反映了抗血管生成免疫调节肿瘤微环境导致的协同作用仍然存疑。

在该研究中，根据标准《实体瘤疗效评价标准》1.1 版评估的客观缓解率为 27.3%，这是迄今肝细胞癌 III 期试验中报道的最高客观缓解率。然而，在单一时间点有应答的患者百分比之外，免疫检查点抑制剂治疗获益的决定性特征一直是免疫抗肿瘤应答的深度和持久性。在联合组中，5.5% 的患者出现完全缓

解，但研究者还无法估计联合治疗的中位缓解持续时间。随着随访时间的延长，中位缓解持续时间及其模式和分布可能进一步提示疗效来自协同效应还是叠加效应，并确定序贯用药能否提供类似获益。

在选择一线治疗方案时，这些关于联合治疗的 III 期试验中任何一项阳性结果都需要进行试验之间的对比；并且在确定治疗应答的生物标志物之前，必须根据应答深度和持久性做出联合用药具有协同作用的推论，并根据安全性确定治疗选择。

编译：《医师报》融媒体记者 秦苗



关联阅读全文
扫一扫

弘扬“抗疫精神” 致敬“逆行者”

2020 抗击新冠肺炎“群英谱”先进事迹征集活动

2020 年，在抗击新冠肺炎的战疫中，广大医务工作者响应党和人民的号召，第一时间投入到医疗救治、检测防控、病毒消杀、防疫宣传“第一线”，夜以继日奋战在抗疫阵地“最前沿”。同时，广大的医药人、志愿者、企业家等也在后方积极行动，通过各种方式支援前方、巩固后方。经过全国上下的共同努力，我国疫情防控持续向好，自疫情发生以来，《医师报》对广大医务工作者救死扶伤、甘于奉献的感人事迹积极宣传报道，反响热烈。

为了记录这段感人的历史，进一步挖掘和发扬“抗疫精神”，树立“大爱无言、奉献担当”的榜样，形成广大医务工作者、医药卫生界、全社会向先进学习的新风尚。中国医药卫生文化协会与《医师报》社共同发起主办“弘扬‘抗疫精神’致敬‘逆行者’——2020 抗击新冠肺炎‘群英谱’先进事迹征集活动”。希望大家踊跃参与，积极推荐！

弘扬“抗疫精神”致敬“逆行者”之

- | | | |
|-------|---------|----------|
| ☆卓越贡献 | ☆抗疫先锋 | ☆最美医药人 |
| ☆卓越团队 | ☆抗疫金笔 | ☆最美医药企业 |
| ☆卓越管理 | ☆抗疫最强搭档 | ☆最美志愿者 |
| ☆卓越个人 | ☆抗疫科普达人 | ☆最美支部/党员 |

垂询电话

王老师 电话：15010003324
陈老师 电话：010-58302908
邮箱：qunyingpuxjsj@163.com

于老师 电话：010-58302970
许老师 电话：010-58302908

活动详情扫一扫



扫码参与活动

