依沃西双抗联合化疗显著延长耐药肺癌总生存

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40398.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

依沃西双抗联合化疗显著延长耐药肺癌总生存。6月17日，中山大学肿瘤防治中心张力/方文峰团队牵头的Ⅲ期HARMONi-A研究最终总生存期分析结果，发表于《美国医学会杂志》（JAMA）。这是继2024年该研究的无进展生存期期中分析结果发表于JAMA后，同一研究再次以最终总生存数据登上这一期刊，为表皮生长因子受体突变阳性非小细胞肺癌患者免疫治疗困境提供了关键破局证据。

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，非小细胞肺癌为最主要病理类型。我国表皮生长因子受体突变晚期肺癌患者数量庞大，这是因为该基因突变在亚洲非小细胞肺癌患者中发生率显著高于欧美人群。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂是一线标准治疗，但耐药几乎必然发生。对于酪氨酸激酶抑制剂治疗进展后的患者，尤其是经第三代酪氨酸激酶抑制剂治疗后进展者，传统含铂双药化疗疗效有限，中位生存期长期徘徊在14个月左右。同时，该类肿瘤因微环境中免疫细胞浸润稀少，对程序性死亡受体-1单抗应答欠佳，被学界归为冷肿瘤。此前两项国际Ⅲ期研究探索程序性死亡受体-1抑制剂联合化疗在此类人群中的疗效，均未取得生存获益，临床需求长期未获满足。

HARMONi-A研究正是针对这一难题而设计。作为全球首个评估程序性死亡受体-1/血管内皮生长因子双特异性抗体——依沃西单抗联合化疗用于上述人群的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期试验，该研究由我国学者牵头、全国55家中心参与。共纳入322例经酪氨酸激酶抑制剂治疗后进展的局部晚期或转移性非鳞非小细胞肺癌患者，按1∶1随机分配至依沃西单抗联合化疗组或安慰剂联合化疗组。化疗方案为培美曲塞加卡铂，每3周一次，共4个周期，后续以依沃西单抗或安慰剂联合培美曲塞维持治疗。研究主要终点为独立影像评估委员会评估的无进展生存期，总生存期为关键次要终点，采用层级检验策略控制一类错误。

2024年期中分析已证实依沃西单抗联合化疗可显著延缓疾病进展。此次最终总生存分析数据截至2025年4月12日，中位随访32.5个月。结果显示，依沃西单抗联合化疗组中位总生存期为16.8个月，显著优于化疗组的14.1个月，风险比为0.74（95%置信区间0.58～0.95），P=0.02，死亡风险降低26%。长期随访中两组生存曲线持续分离，联合组30个月总生存率达29.1%，化疗组为18.4%，提示近三成患者可获得超过两年半的生存机会，这在既往耐药人群中极为难得。

亚组分析显示，总生存获益在多个关键临床亚组中保持一致趋势，包括基线伴或不伴脑转移、既往接受第三代酪氨酸激酶抑制剂治疗以及不同表皮生长因子受体突变类型的患者。安全性方面，依沃西单抗联合化疗的不良事件谱与期中分析一致，主要为化疗相关血液学毒性及血管内皮生长因子通路相关高血压、蛋白尿，未发现新的安全性信号，整体可控。

该成果不仅首次在冷肿瘤背景下验证了免疫双抗联合化疗可转化为确切的总生存获益，更完整构建了从无进展生存期延长到总生存期提升的循证链条，回答了该领域长期悬而未决的核心问题。对于我国而言，表皮生长因子受体突变患者基数巨大、耐药后治疗选择有限，依沃西单抗联合方案已于2024年获国家药品监督管理局批准上市，此次总生存证据的巩固，将有力推动该方案成为标准二线治疗选项，直接惠及广大患者。

论文共同通讯作者兼共同第一作者方文峰表示，该研究结果为表皮生长因子受体突变冷肿瘤人群提供了从无进展生存期到总生存期完整的循证证据，填补了既往程序性死亡受体-1联合化疗在该类人群中失败的空白。依沃西方案已在国内获批，有望切实改善我国庞大表皮生长因子受体突变肺癌患者的生存结局。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1001/jama.2026.7745

作者：张力等 来源：《美国医学会杂志》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发