

HIMALAYA III期研究4年总生存期更新：替西木单抗联合度伐利尤单抗治疗不可切除肝细胞癌

Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, Yarchoan M, De Toni EN, Furuse J, Kang YK, Galle PR, Rimassa L, et al.

ANN ONCOL • 2024;35:448-457 • DOI: 10.1016/j.annonc.2024.02.005

研究背景

既往研究现状

- 肝癌是全球第三大癌症死亡原因，肝细胞癌(HCC)是最常见类型
- 2020年前uHCC一线治疗仅限于索拉非尼和仑伐替尼
- 免疫检查点抑制剂联合方案显著改善OS(阿替利珠单抗+贝伐珠单抗等)
- HIMALAYA主要分析显示STRIDE方案显著优于索拉非尼(HR 0.78)

本研究的新发现

- 迄今uHCC III期研究中最长随访时间(中位49个月)
- STRIDE组4年OS率达25.2% vs 索拉非尼15.1%
- 3年OS率30.7% vs 19.8%，持续获益显著
- 疾病控制者4年OS率更高(36.2% vs 20.3%)
- 长期生存者(≥36月)中57.3%未接受后续抗癌治疗

临床意义

- STRIDE方案可为uHCC患者带来前所未有的长期生存获益
- 约四分之一患者4年后仍存活，改变疾病预后预期
- 安全性良好，无新发严重治疗相关不良事件
- 支持STRIDE作为uHCC一线治疗的标准选择

研究局限性

- 开放标签研究设计
- 排除门静脉主干血栓患者
- 4年更新分析为探索性分析，未进行正式统计检验
- 度伐利尤单抗单药组数据未进行优效性检验

临床实践建议

- STRIDE方案可作为uHCC一线治疗的标准选择
- 约1/4患者可获得4年以上长期生存
- 疾病控制(CR/PR/SD)患者生存获益更为显著
- 安全性良好，长期治疗无新发安全信号
- 长期生存者多数无需后续抗癌治疗

证据质量评价

Ib级证据 - III期随机对照试验(4年随访更新)

研究设计：III期、随机、开放标签、全球多中心研究
样本量：1171例随机，三臂设计
随访时间：中位49个月，迄今uHCC最长随访

HIMALAYA III期研究 (NCT03298451)

随机患者

1171

例
三组随机

中位随访

49

个月
STRIDE组

研究中心

多

中心
全球多国

数据截止

2023

.1.23
4年更新

STRIDE组(n=393)

替西木单抗300mg单次+度伐利尤单抗1500mg q4w

索拉非尼组(n=389)

索拉非尼400mg bid

研究设计与方法

| | |
|--------|-------------------------|
| 研究设计 | III期、随机、开放标签、多中心研究 |
| 主要终点 | STRIDE vs 索拉非尼的总生存期(OS) |
| 关键次要终点 | 度伐利尤单抗单药vs索拉非尼OS非劣效性 |
| 分层因素 | 肝病病因、ECOG PS、大血管侵犯 |
| 疗效评估 | RECIST v1.1 |

主要结果：总生存期(OS) - 4年更新分析

STRIDE vs 索拉非尼

| | | | |
|------|--------|--------|---------------------------|
| 总生存期 | STRIDE | 16.4个月 | HR 0.78 (95%CI 0.67-0.92) |
| | 索拉非尼 | 13.8个月 | |

| | | | |
|---------|--------|-------|----------|
| 36个月OS率 | STRIDE | 30.7% | P=0.0006 |
| | 索拉非尼 | 19.8% | |

| | | | |
|---------|--------|-------|------------|
| 48个月OS率 | STRIDE | 25.2% | 前所未有的长期生存率 |
| | 索拉非尼 | 15.1% | |

| 终点 | STRIDE组 | 索拉非尼组 | HR (95%CI) |
|---------|---------|--------|------------------|
| 中位OS | 16.4个月 | 13.8个月 | 0.78 (0.67-0.92) |
| 18个月OS率 | 48.7% | 41.5% | - |
| 24个月OS率 | 40.5% | 32.6% | - |
| 36个月OS率 | 30.7% | 19.8% | P=0.0006 |
| 48个月OS率 | 25.2% | 15.1% | - |



核心发现：STRIDE方案展现前所未有的长期生存获益。**四分之一(25.2%)**的患者在4年后仍然存活，是索拉非尼组(15.1%)的1.67倍。这是uHCC III期研究中最长的随访数据。

长期生存者特征分析 (≥36个月存活)

STRIDE组长期生存者(N=103)

客观缓解率：51.5%(CR 11.7% + PR 39.8%)

无后续治疗：**57.3%**的长期生存者未接受后续抗癌治疗

疾病控制获益：疾病控制者4年OS率达36.2%(vs 索拉非尼20.3%)

安全性数据

| 不良事件 | STRIDE | 索拉非尼 |
|----------|--------|-------|
| 严重治疗相关AE | 17.5% | 9.6% |
| 任何严重AE | 41.2% | 29.7% |
| 感染 | 11.9% | 6.4% |
| 胃肠道疾病 | 12.4% | 9.6% |

主分析后STRIDE组无新发严重治疗相关AE。安全性特征与其他uHCC疗法有差异化。