

最新肝癌诊疗指南中有关系统治疗的更新进展

吴佳豪, 应希慧, 赵中伟

温州医科大学附属第五医院/丽水市中心医院肿瘤中心(肝胆胰中心), 浙江丽水 323000

[摘 要] 肝细胞癌(HCC)是全球常见且我国高发的恶性肿瘤,在我国大多数肝癌患者确诊时即为中晚期,丧失了根治性治疗的机会。系统治疗在肝癌的防治中占据了重要的地位,本文从我国卫健委发布的《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》出发,对其中系统抗肿瘤部分进行解读,为相关临床工作者提供参考。

[关键词] 原发性肝癌诊疗指南(2024年版);系统治疗;一线治疗;二线治疗;耐药

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2025.03.003

《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》(以下简称新版指南)反映了我国肝癌早筛早诊和多学科团队(multidisciplinary team, MDT)模式下多学科诊疗以及最新研究的状况,对规范我国肝癌的诊疗行为,避免过度诊疗,改善肝癌患者生活质量及预后,保障医疗安全,提升医疗质量以及优化医疗资源分配发挥了重要作用。系统治疗是不可切除中晚期肝癌的主要治疗手段,近年来,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)系统治疗取得了非常大的突破,一线和二线抗肿瘤药物的选择都有了更多余地。在《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》(以下简称旧版指南)推荐的一线系统抗肿瘤治疗药物的基础上,新版指南进行了更新,其中一线治疗新增了“甲磺酸阿帕替尼+卡瑞利珠单克隆抗体”及“替雷利珠单克隆抗体”,二线治疗新增了“雷莫西尤单抗”及“帕博利珠单抗”。本文对新版指南的系统抗肿瘤部分进行解读梳理,总结如下。

1 一线系统抗肿瘤治疗

1.1 阿替利珠单克隆抗体(Atezolizumab)联合贝伐珠单抗(Bevacizumab)(简称“A+T”)

“A+T”已经纳入我国医保,被批准用于既往未接受过全身系统治疗的不可切除HCC患者(证据等

级1,推荐A)。2020年公布了IMbrave150研究^[1-2]的完整数据,“A+T”组的336例患者(其中近77%为CNLC III)和索拉非尼组的165例患者,“A+T”的中位总生存期(overall survival, OS)为19.2个月,索拉非尼为13.4个月,各治疗组中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为6.9和4.3个月。安全性方面:56.5%的“A+T”组患者及55.1%的“索拉非尼”组患者,发生了3/4级不良事件,其中“A+T”组发生率较高的分别是蛋白尿(3/4级为4%),高血压(3/4级为12%),天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高(3/4级为5%),疲劳(3/4级为2%),瘙痒(3/4级为0)。入组“A+T”组中37%的患者存在静脉曲张,“A+T”组的上消化道出血发生率为7%,而索拉非尼组为4.5%,故用药之前需要胃镜检查以排除严重静脉曲张的患者。综上所述,“A+T”在晚期不可切除的HCC患者中,特别是CNLC III a或CNLC III b的患者,其有效性和安全性值得信赖,但在CNLC II b期的患者中,是否长期获益,仍值得探讨。在贝伐珠剂量上,是否予15 mg/kg的足剂量,抑或是减量使用,其安全性及有效性在特定人群中依旧值得深入探讨。

1.2 信迪利单抗(Sintilimab)联合贝伐珠单抗类似物(Bevacizumab biosimilar)(简称“双达”)

“双达”已经纳入我国医保,被批准用于既往未

[收稿日期] 2024-09-12

[第一作者] 吴佳豪(1996—),男,浙江丽水人,住院医师。

[通信作者] 赵中伟,主任医师,在读博士,Email: 21617461@qq.com。

接受过系统抗肿瘤治疗的不可切除或转移性HCC的一线治疗(证据等级1, 推荐A)。ORIENT-32研究^[3]结果显示,“双达”组患者的IRRC评估的中位PFS(4.6个月)显著长于索拉非尼组患者(2.8个月)。在OS的第一次中期分析中,“双达”的OS显著长于索拉非尼(未达到 vs 中位OS 10.4个月)。“双达”组不良反应发生率中,发生率较高的分别是蛋白尿(3/4级为5%),血小板计数降低(3/4级为8%),AST升高(3/4级为2%),高血压(3/4级为14%),胆红素升高(3/4级为5%)。出血事件导致停止治疗的是上消化道出血[“双达”组为2%(7/380) vs 索拉非尼组为0例]、食管静脉曲张出血[“双达”组<1%(2/380) vs 索拉非尼组为0例]。从药物的作用机理上讲,该方案与“A+T”方案基本一致,但因为PFS、客观缓解率(objective response rate, ORR)以及疾病进展率(progressive disease, PD)的数据都比“A+T”稍差一些,并且成熟的OS的数据还未公布,也还缺少临床数据的印证。

1.3 甲磺酸阿帕替尼(Rivoceranib)联合卡瑞利珠单抗克隆抗体(Camrelizumab)(简称“双艾”)

“双艾”已经被纳入我国医保,被批准用于不可切除或转移性HCC患者的一线治疗(证据等级1, 推荐A)。CARES-310研究^[4]显示,在PFS的初步分析(2021年5月10日)中,中位随访时间为7.8个月,与索拉非尼相比,“双艾”组的中位PFS显著改善(5.6个月 vs 3.7个月)。在OS中期分析时,中位随访时间为14.5个月,与索拉非尼相比,“双艾”的中位OS显著延长(22.1个月 vs 15.2个月)。“双艾”组不良反应发生率中,发生率较高的分别是高血压(3/4级为38%),AST升高(3/4级为16%),蛋白尿(3/4级为6%),ALT升高(3/4级为13%),血小板计数降低(3/4级为11%)。“双艾”方案作为指南新增的一线抗肿瘤治疗方案,以其卓越的疗效,独特的协同作用机制,为肿瘤治疗带来了新的突破,但仍需密切监测其治疗过程中不良反应,以期带来更好的生存获益。

1.4 多纳非尼(Donafenib)

多纳非尼已经被纳入我国医保,被批准用于既往未接受过全身系统抗肿瘤治疗的不可切除HCC患者(证据等级1, 推荐A)。ZGDH3研究^[5]显示,多纳非尼治疗的中位OS显著长于索拉非尼治疗(12.1个月 vs 10.3个月),中位PFS(3.7个月 vs 3.6个月),ORR(4.6% vs 2.7%),疾病控制率(disease control

rate, DCR)为(30.8% vs 28.7%)。多纳非尼组不良反应发生率中,发生率较高的分别是手足综合征(3/4级为6%),腹泻(3/4级为2%),血小板计数减少(3/4级为4%),高血压(3/4级为9%),AST升高(3/4级为2%)。多纳非尼作为一种国产靶向抗肿瘤药物,在肝癌治疗中显示了良好的有效性及安全性,但需注意其主要不良反应——手足综合征。

1.5 仑伐替尼(Lenvatinib)

仑伐替尼纳入我国医保,适用于既往未接受过系统药物治疗的不可切除HCC患者(证据等级1, 推荐A)。REFLECT临床研究^[6],仑伐替尼的中位OS为13.6个月不劣于索拉非尼(12.3个月),符合非劣效性标准。仑伐替尼组最常见的任意级别不良事件是高血压(3/4级为23%),腹泻(3/4级为4%),食欲下降(3/4级为5%),体重减轻(3/4级为8%),疲劳(3/4级为4%)。除去以上不良反应,日常工作中,手足综合征及消化道溃疡/出血等也不能忽视,同时从临床试验中得知,大多数仑伐替尼受试者为Child-Pugh A级,故针对Child-Pugh B级的患者,需进一步筛选,同时在剂量层面上,随着10 mg规格的出现,为一部分不能耐受12 mg或8 mg效果欠佳的患者提供了新的选择,其后续安全性及有效性,有待进一步评估。

1.6 替雷利珠单抗克隆抗体(Tislelizumab)

替雷利珠在新版指南中首次被推荐用于不可切除或转移性HCC患者的一线系统抗肿瘤治疗(证据等级1, 推荐A)。一项随机Ⅲ期临床研究(RATIONALE-301)^[7],共纳入674例患者,截至2022年7月11日,最低研究随访时间为33个月。主要终点OS非劣效性替雷利珠 vs 索拉非尼,中位OS为15.9个月 vs 14.1个月,未达到替雷利珠与索拉非尼的优效性,ORR为14.3% vs 5.4%,中位PFS为2.1个月 vs 3.4个月。与索拉非尼组相比,替雷利珠组≥3级的治疗相关不良事件发生率更低(22.2% vs 53.4%),其中替雷利珠组不良反应发生率中,发生率较高的分别是AST升高(23.1%),谷丙转氨酶(ALT)升高(16.6%),胆红素升高(12.4%),瘙痒(10.4%),皮疹(10.1%)。从生活质量角度看,替雷利珠组患者在第4和6周期的健康相关生活质量(HRQoL)也明显地优于索拉非尼组患者,且在疾病和治疗相关症状控制方面表现更为优秀。基于以上临床研究,新版指南中替雷利珠作为唯一单药免疫制剂用于HCC治疗,其取得了可喜的有效性,其更低不良反应发生率,成为了一个新的选择。

1.7 索拉非尼(Sorafenib)

索拉非尼是最早被批准用于HCC系统抗肿瘤治疗的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂(证据等级1,推荐A)。作为第一个在晚期HCC患者中产生生存获益的全身疗法,针对602例患者的SHARP试验^[8]显示与安慰剂相比,索拉非尼组中位OS延长(10.7个月 vs 7.9个月)和放射学疾病进展时间延长(5.5个月 vs 2.8个月)。其中亚太研究^[9]也显示了类似的生存获益,该研究显示,与安慰剂相比,索拉非尼治疗的患者的中位OS(6.4个月 vs 4.2个月)和中位疾病进展时间(time to progression, TTP)(2.8个月 vs 1.4个月)均显著延长。最近发表的两项回顾性分析和一项病例对照研究表明,接受索拉非尼治疗的晚期HCC的Child-Pugh B级患者的临床结局比Child-Pugh A级HCC患者差。然而,索拉非尼被认为对肝功能受损较轻的Child-Pugh B级HCC患者有益,并且在两个亚组中的安全性相似,支持索拉非尼治疗在该人群中的可行性。尽管如此,索拉非尼在Child-Pugh B级HCC患者中的作用仍然存在争议。近年来有多项靶向联合免疫治疗的方案在Ⅲ期研究中被证明疗效优于索拉非尼,成为了不可切除肝癌一线治疗的优选方案,因此索拉非尼继续作为一线治疗推荐已不太合适。

1.8 系统化疗

FOLFOX的静脉化疗方案在我国被批准用于一线治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌(证据等级1,推荐A)。在“NCT00471965”研究^[10]中,371例患者以1:1随机分配接受FOLFOX4或多柔比星治疗,直至疾病进展、无法耐受毒性、死亡、或手术切除。FOLFOX4的中位OS为5.9个月,多柔比星为4.3个月。FOLFOX4组和多柔比星组的中位PFS分别为2.4个月和1.7个月。在FOLFOX4组中血液学毒性报告更频繁。虽然在我国被批准用于一线治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌,但随着靶免/双免时代的到来,逐步势微,近几年又随着HAIC治疗的兴起,重新焕发生机。

1.9 其他一线系统抗肿瘤治疗方案

其中双免疫联合治疗在不可手术切除的中晚期肝癌患者的一线治疗领域的研究,其结果也取得了可喜的成绩。全球Ⅲ期临床试验HIMALAYA研究结果显示,与索拉非尼对比,PD-L1抑制剂度伐利尤单抗联合CTLA-4抑制剂替西木单抗联合抗体(STRIDE方案)^[11]具有较好的临床疗效,同时其安全

性是可控的,截至2023年,最新数据显示,与使用靶向疗法索拉非尼治疗相较,采用STRIDE方案患者的死亡风险下降了22%。STRIDE方案被美国FDA、欧盟和日本批准用于治疗不可切除的肝癌患者,但该方案用于不能切除肝癌的一线治疗在我国尚未得到批准。虽然HIMALAYA研究取得了可喜的成绩,但其入组人群不包括中国大陆,且不同于我国乙型肝炎大国的现状,其STRIDE组入组人群中仅31%为乙型肝炎人群,故其是否适宜中国人群,仍值得商榷。目前有更多的双免/双免联合抗血管生成药物的临床研究在我国进行,以期获得适宜我国人群的可喜结果。

1.10 小结

在一线系统抗肿瘤治疗中,指南提出“A+T”“双达”“双艾”的优先级更高,但结合其入组人群情况,其临床研究入组人群大多为“CNLC Ⅲ期及Child-Pugh A级,且无高危出血因素的患者”,对于CNLC Ⅱb期及Child-Pugh B级的患者,其系统抗肿瘤治疗的选择,依旧存在困境,是单药抑或是联合用药,需要更多的临床研究去证实。我们从个人临床经验出发提出以下几点看法。其一,“CNLC Ⅲ期+Child-Pugh评分5~7分”的患者,建议优选“A+T”“双达”,理由如下:(1)该期的患者肿瘤晚期,单药治疗恐难以控制肿瘤,且肝功能分级大多能耐受联合治疗;(2)免疫检查点抑制剂联合大分子抗血管药物的一线使用,二线选择作用机制不同的小分子靶向药,其发挥效果的可能性更大,且符合当前医保报销。其二,针对“CNLC Ⅲ期+Child-Pugh评分8~9分”的患者,以系统抗肿瘤治疗为基石,选择“A+T”“双达”(可考虑贝伐珠单抗减量),亦可选择单靶向药物或单免疫治疗,治疗过程中需充分评估这类患者肝功能衰竭的风险,同时临床工作中需警惕HAIC/TACE/消融等局部治疗诱发肝功能衰竭的可能,避免影响系统抗肿瘤治疗的时机。其三,针对“部分不适合手术切除或TACE的CNLC Ⅱb期”的患者,我们认为可采取HAIC/放疗/消融等局部治疗,联合或不联合系统抗肿瘤治疗,如需联合建议该类患者一线单药治疗,其二线治疗可有更多的选择,同时需要避免过于依赖局部治疗,而忽视耐药情况,合理调整系统抗肿瘤治疗,避免人财两失。总而言之,一线系统抗肿瘤治疗的方案选择关系到每一位患者的预后,其治疗过程中不良反应的监控也尤为重要,需要更多的临床研究去细化人群,选择更优的治疗方案。

2 二线系统抗肿瘤治疗

2.1 瑞戈非尼(Regorafenib)

瑞戈非尼被批准用于既往接受过索拉非尼治疗的肝癌患者(证据等级1, 推荐A)。根据RESORCE临床研究^[12], 瑞戈非尼组的中位OS为10.6个月, 而安慰剂组为7.8个月。与安慰剂组相比, 瑞戈非尼组中93%的患者出现了药物相关不良反应, 其中3/4级达到50%, 其中发生率较高的分别是手足综合征(3/4级为13%), 腹泻(3/4级为2%), 疲劳(3/4级为6%), 高血压(3/4级为13%), 厌食(3/4级为3%)。从以上临床研究可知, 瑞戈非尼对于索拉非尼进展后的患者存在获益, 但其不良反应的发生率需要引起我们足够的重视, 其每日120 mg的治疗剂量, 在临床工作中, 绝大多数患者不能耐受, 多数患者仅以80 mg每日的剂量维持治疗, 其大大影响了该药的生存获益。

2.2 阿帕替尼(Rivoceranib)

阿帕替尼已被批准单药用于既往接受过至少一线系统抗肿瘤治疗后失败或不可耐受的晚期肝癌患者(证据等级1, 推荐A)。AHELP研究^[13], 在中国31家医院进行, 受试者为既往对至少一种全身化疗或靶向治疗难治或不耐受的晚期HCC患者, 与安慰剂组相比, 阿帕替尼组的OS显著改善(中位OS 8.7个月 vs 6.8个月)。与安慰剂组相比, 阿帕替尼组中药物不良反应发生率较高的分别是手足综合征(3/4级为18%), 高血压(3/4级为28%), 血小板计数降低(3/4级为13%), 蛋白尿(3/4级为8%), AST升高(3/4级为8%)。从以上研究中, 我们可以发现每日剂量750 mg的阿帕替尼其副作用较多, 其中血小板减少大大增加肝癌患者致命性出血的风险, 故临床工作中, 足量使用并不明智, 临床工作者需通过减少每日剂量降低相关不良反应发生。

2.3 雷莫西尤单抗克隆抗体(Ramucirumab)

雷莫西尤被批准用于既往接受过索拉非尼治疗且AFP ≥ 400 ng/mL的肝癌患者的治疗(证据等级1, 推荐A)。REACH-2研究^[14]结果显示, 其入组标准包括AFP ≥ 400 ng/mL, 与安慰剂组相比, 雷莫西尤组的中位OS(8.5个月 vs 7.3个月)和PFS(2.8个月 vs 1.6个月)。一项随机、多中心、双盲研究REACH-2 China研究^[15]显示, 在入组的104例中国患者中, 70例接受雷莫西尤治疗, 34例接受安慰剂治疗, 雷莫西尤组的中位OS为9.1个月, 安慰剂组为6.2个月,

雷莫西尤组不良反应发生率较高的分别是血小板减少(3/4/5级为4.3%), 蛋白尿(3/4/5级为2.9%), AST升高(3/4/5级为5.7%), 低白蛋白血症(3/4/5级为0), 外周水肿(3/4/5级为0)。作为新版指南新增的二线系统抗肿瘤治疗药物, 其在AFP ≥ 400 ng/mL的患者取得了阳性结果, 作为一种抗血管生成药物, 靶向VEGFR-2, 可同时阻断VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D与VEGFR-2的结合, 靶向更精准, 期待在临床工作中更多的应用。

2.4 帕博利珠单抗克隆抗体(Pembrolizumab)

帕博利珠在我国批准单药用于治疗既往接受过索拉非尼或含奥沙利铂化疗的肝癌患者(证据等级1, 推荐A)。KEYNOTE-394研究^[16], 其入组了453例患者, 其中85.43%来自中国, 帕博利珠组中90.7%选择索拉非尼, 另外9.3%选择以奥沙利铂为基础的化疗, 研究结果显示帕博利珠组的中位OS长于安慰剂组(14.6个月 vs 13.0个月); 中位PFS也比安慰剂组长(2.6个月 vs 2.3个月); ORR高于安慰剂组; 帕博利珠组不良反应发生率较高的分别是AST升高(3/4级为2.3%), ALT升高(3/4级为2.0%), 皮疹(3/4级为0.3%), 瘙痒(3/4级为0), 胆红素升高(3/4级为0.7%)。作为数据来源主要为中国人群的药物, 帕博利珠单抗克隆抗体更适宜我国人群, 是二线治疗的良好选择, 且不良反应可防可控。

2.5 卡瑞利珠单抗克隆抗体(Camrelizumab)

卡瑞利珠已被批准用于既往接受过索拉非尼治疗和(或)含奥沙利铂系统化疗的晚期肝癌患者的治疗(证据等级3, 推荐B)。一项多中心、开放标签、平行组、随机、II期试验结果^[17]显示, 217例接受卡瑞利珠治疗, 入组人群中近90%既往接受靶向药物治疗, 近30%既往接受化学疗法, 结果显示中位随访时间为12.5个月, 14.7%的患者报告了客观缓解, 6个月时的总生存率为74.4%。不良反应发生率较高的分别是蛋白尿(3/4级 $<1\%$), ALT升高(3/4级 $<2\%$), AST升高(3/4级为5%), 胆红素升高(3/4级 $<3\%$), 血小板减少(3/4级为2%)。作为一项II期试验结果, 依旧需要更多的临床研究, 去进一步证实其有效性及安全性。

2.6 替雷利珠单抗克隆抗体(Tislelizumab)

替雷利珠被批准用于既往接受过索拉非尼或仑伐替尼或含奥沙利铂全身化疗的晚期肝癌患者的治疗(证据等级3, 推荐B)。RATIONALE-208结果^[18]显示, 入组和治疗了249例符合条件的患者, 均为

Child-Pugh A级,中位研究随访12.7个月后,ORR为13%,DCR为53%,中位OS为13.2个月。不良反应发生率较高的分别是AST升高(3/4/5级为3%),ALT升高(3/4/5级为1%),甲状腺功能减退(3/4/5级为0),瘙痒(3/4/5级为0),乏力(3/4/5级为0)。

2.7 其他二线系统抗肿瘤治疗方案

美国FDA批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于既往索拉非尼治疗无进展或无法耐受索拉非尼的肝癌患者,“CheckMate040”研究^[19]中,在数据截止时(2019年1月),A组(纳武利尤1 mg/kg+伊匹木3 mg/kg q3w),B组(纳武利尤3 mg/kg+伊匹木1 mg/kg q3w),A组及B组4周期治疗后“纳武利尤240 mg q2w”维持,C组(纳武利尤3 mg/kg q2w+伊匹木1 mg/kg q6w),结果显示中位随访时间为30.7个月,ORR在A组中为32%,在B组中为27%,在C组中为29%;A组中位缓解持续时间未达到,B组为15.2个月,C组为21.7个月。卡博替尼用于一线系统抗肿瘤治疗无进展的肝癌患者,在一项临床研究^[20]中,显示卡博替尼组和安慰剂组的中位OS分别为10.2个月和8.0个月,中位PFS分别为5.2个月和1.9个月,ORR分别为4%和小于1%。

目前二线治疗药物的适应证获批大多数是基于针对一线系统化疗治疗失败后或索拉非尼治疗失败后与安慰剂对照的Ⅲ期临床研究。对于一线接受了酪氨酸激酶抑制剂联合或不联合免疫制剂,或者免疫单药治疗的患者,当前二线系统抗肿瘤治疗方案在国内外都尚未提供高级别的循证医学证据。可根据疾病进展情况及一线治疗的具体方案,在MDT的模式下,选择医保审批范围内的标准的二线系统抗肿瘤治疗药物,也可选择既往未曾使用过的一线抗肿瘤治疗药物。

3 针对肝癌系统抗肿瘤治疗的感想

晚期肝癌的药物选择日趋多样,在国内已经有多个药物或治疗方案获批不可切除肝癌一线或二线治疗的适应证,这些药物的作用机理大致分为3类:(1)小分子的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI):仑伐替尼、瑞戈非尼、阿帕替尼、多纳非尼、索拉非尼等;(2)VEGF/VEGFR2抗体:贝伐珠单抗及其类似物和雷莫西尤单抗;(3)PD-1/PD-L1抗体:阿替利珠单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、帕博利珠单抗等。其中TKI和VEGF/VEGFR2抗体的作用机制高度重合,都是以

抗肿瘤血管生成作为主要的作用机理,可以统称“靶向治疗”;PD-1/PD-L1抗体则被称为“免疫治疗”。

在选择二线和后线治疗时,需要考虑的一些因素,包括以下几方面。(1)原发性耐药/继发性耐药。如果治疗后短时间内(通常是2个月)就出现耐药,可被认为是原发性耐药,这种情况建议尽早更换方案。如果是肿瘤经治疗后稳定过一段时间,这种情况下可以尝试调整原方案剂量进行维持治疗,同时加强局部治疗。(2)是否为寡进展。如果原发部位及大部分转移灶被控制,只有1个或有限数量的转移灶复发或进展,短期内可以考虑不更换系统治疗方案,经多学科会诊后,针对局部病灶,选择合适的局部治疗方式处理新发病灶或增大的病灶,但如果短期内再发寡转移,建议尽早更换系统治疗方案。(3)患者的耐受性。我国肝癌患者大多数合并肝硬化,治疗过程中除了监测药物不良反应,对肝功能的评估至关重要,因目前大多数临床研究均针对肝功能分级A级患者,针对肝功能分级Child-Pugh B~C级的患者,能否持续从肿瘤治疗中获益,是我们临床工作者需重点考虑的问题,避免出现人财两失的局面。(4)患者的经济承受能力也是非常重要的考量,特别是尝试医保未覆盖的药物,需要与患者及家属充分沟通,目前我国开展众多的临床研究,针对符合要求,潜在获益的患者,可以充分权衡后参加临床研究。

调整系统治疗方案的一般原则:含贝伐珠单抗的治疗方案进展之后,可以考虑使用TKI来替换贝伐珠单抗,其中仑伐替尼是首选,但考虑到医保因素,可考虑选择瑞戈非尼或阿帕替尼。仑伐替尼联合PD-1抗体治疗进展后,也可以考虑仑伐替尼更换为瑞戈非尼或者阿帕替尼,虽然这种方案更换符合医保报销政策,但很难见到换药后治疗缓解的案例。因此,仑伐替尼联合PD-1抗体进展之后,如果不考虑经济因素,使用一些未获批肝癌适应证的药物;或可考虑将免疫治疗升级成双免疫治疗,包括PD-1抗体联合伊匹木单抗(CTLA-4抗体);也可以考虑尝试例如卡度尼利单抗(PD-1/CTLA-4双特异性抗体)或QL1706(CTLA4和PD-1组合抗体)等,同时积极入组临床研究也是很好的选择。

HCC晚期治疗已经进入靶向和免疫治疗时代,靶免联合方案已成为一线治疗标准,更多的联合方案仍在探索中,一方面是系统抗肿瘤治疗耐药后肿瘤的处理,另一方面是晚期HCC转化/新辅助/辅助

治疗的探索。在当今精准医学的背景下,肝癌治疗方案的个体化选择尤为重要,其涉及到肿瘤外科、肿瘤内科、介入科、放疗科、肝病科等多学科的交叉,多学科团队(multidisciplinary team, MDT)的协作整合诊治是关键,这种MDT模式强调的是多学科的全程参与,而非某个时间点的介入。

参考文献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 862-873.
- [3] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): A randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 977-990.
- [4] Qin S, Chan SL, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): A randomised, open-label, international phase 3 study[J]. Lancet, 2023, 402(10408): 1133-1146.
- [5] Qin S, Bi F, Gu S, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: A randomized, open-label, parallel-controlled phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(27): 3002-3011.
- [6] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173.
- [7] Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: A phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(12): 1651-1659.
- [8] Pressiani T, Boni C, Rimassa L, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: A prospective feasibility analysis[J]. Ann Oncol, 2013, 24(2): 406-411.
- [9] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 25-34.
- [10] Qin S, Cheng Y, Liang J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A subgroup analysis of the EACH study [J]. Oncologist, 2014, 19(11): 1169-1178.
- [11] Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Plain language summary of the HIMALAYA study: Tremelimumab and durvalumab for unresectable hepatocellular carcinoma (liver cancer)[J]. Future Oncol, 2023, 19(38): 2505-2516.
- [12] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): Randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064): 56-66.
- [13] Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 559-568.
- [14] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(2): 282-296.
- [15] Shao G, Bai Y, Yuan X, et al. Ramucirumab as second-line treatment in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein after sorafenib (REACH-2 China): A randomised, multicentre, double-blind study[J]. Eclinicalmedicine, 2022, 54: 101679.
- [16] Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab versus placebo as second-line therapy in patients from Asia with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, double-blind, phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(7): 1434-1443.
- [17] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: A multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 571-580.
- [18] Ren Z, Ducreux M, Abou-Alfa GK, et al. Tislelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (RATIONALE-208): A multicenter, non-randomized, open-label, phase 2 trial[J]. Liver Cancer, 2023, 12(1): 72-84.
- [19] Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The CheckMate 040 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(11): e204564.
- [20] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 54-63.

(本文编辑: 张和)