

晚期原发性肝癌内科治疗进展

徐琦, 应杰儿

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:原发性肝癌是中国发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤。目前临床上晚期原发性肝癌的治疗以全身系统性药物治疗为主, 主要包括系统化疗、分子靶向治疗以及免疫治疗等。该文就近年来晚期原发性肝癌的内科治疗研究进展作一综述。

关键词:原发性肝癌; 系统化疗; 分子靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2019)05-0373-08

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.05.A010

Progress of Medical Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma

XU Qi, YING Jie-er

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a cancer with high morbidity and mortality in China. Systemic medical therapy, including systemic chemotherapy, molecular targeted therapy and immunotherapy, is the main treatment for advanced HCC. This article reviews the progress in medical treatment of HCC in recent years.

Key words: hepatocellular carcinoma; chemotherapy; molecular targeted therapy; immunotherapy

中国是肝癌大国, 据报道 2015 年中国新发肝癌病例 46.6 万, 占全球新发病例 55%, 有 42.2 万患者因肝癌死亡, 占全球因肝癌致死人数的 54%; 在年龄小于 60 岁的男性中, 肝癌已经成为发病率和死亡率居前列的瘤种^[1]。肝癌严重威胁着人民生命健康, 但是既往针对晚期肝癌的可供选择的药物有限且疗效不尽人意。2017 年是肝癌患者的希望之年, 多个靶向药物及免疫治疗进入临床实践, 有效改变了晚期肝癌的治疗格局, 改善了肝癌患者的生存。以下就近年来晚期原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的药物治疗进展作一综述。

1 系统化疗

系统化疗用于 HCC 的治疗有很长的历史, 包括阿霉素、顺铂、丝裂霉素等药物在临床实践有应用,

但临床总体疗效差。且绝大多数肝癌患者都有基础肝病存在, 包括肝炎、肝硬化、肝功能障碍和相关并发症等, 故此类传统化疗药物使用后毒性相对明显, 且总体疗效有限。

1.1 单药化疗

临床和文献研究均显示阿霉素静脉给药治疗 HCC 的疗效较差^[2]。Lai 等^[3]的一项前瞻性、随机、对照研究表明, 相对于无化疗患者, 单用阿霉素治疗晚期 HCC 仅提高了 3 周的中位生存期, 且在治疗过程中, 25% 的使用阿霉素的患者出现了败血症、心脏毒性等一些致命的不良反应。

临床中吉西他滨对患者的毒性比阿霉素低, 但据 Fuchs 等^[4]对晚期 HCC 的 II 期临床研究显示, 吉西他滨抗肿瘤效果不佳, 30 例患者的中位生存期为 6.9 个月 [95% 可信区间 (CI): 4.5~13.5], 1 年生存率仅 40%。

Patt 等^[5]对卡培他滨治疗肝胆系统肿瘤的一项回顾性研究中, 包含 HCC 37 例, 胆管癌 18 例和胆

收稿日期: 2019-01-13; 修回日期: 2019-02-11

通信作者: 应杰儿, E-mail: jieerying@aliyun.com

囊癌 8 例,研究结果显示晚期 HCC 对卡培他滨的反应率仅为 11%,胆管癌为 6%,胆囊癌为 50%,不良反应主要为手足综合征、血小板减少症。卡培他滨单药对胆囊癌的效果好于 HCC。

1.2 联合化疗

Qin 等^[6]的含奥沙利铂的 FOLFOX4 方案一线治疗晚期 HCC 的亚太区多中心临床研究(EACH)在 2010 年获得成功。该研究入组 18~75 岁不可手术或无法局部治疗的局部晚期/转移性 HCC 371 例,结果显示含奥沙利铂的 FOLFOX4 组(184 例)的中位生存期(6.40 个月 vs 4.97 个月, $P=0.07$; $HR=0.80$; 95%CI:0.63~1.02)、中位无进展生存期(2.93 个月 vs 1.77 个月, $P<0.001$; $HR=0.62$; 95%CI:0.49~0.79)、客观缓解率(8.15% vs 2.67%, $P=0.02$)均优于阿霉素组(187 例)。因此在 2013 年 3 月 12 日,CFDA 批准了含奥沙利铂的 FOLFOX4 方案治疗晚期肝癌的适应证,这是全球首次批准系统化疗应用于治疗肝癌。而且欧美国家也重复出类似研究结果,目前日本、韩国以及美国 NCCN 指南也已经把包含奥沙利铂的系统化疗列为治疗可选方案。一项联合顺铂、阿霉素、5-氟尿嘧啶、干扰素治疗晚期不可切除的 HCC 的 II 期临床研究(PIAF)^[7]结果显示,50 例患者,无完全缓解者,13 例部分缓解,部分缓解率为 26%;部分缓解的患者中,9 例后续进行手术,4 例患者手术标本中无可见病灶,截至该文随访截止日该 9 例均存活,8 例完全缓解 7.6~25.8 个月,不良反应主要是骨髓抑制和黏膜炎,有 2 例因治疗引起败血症而死亡。另外,由 Yeo 等^[8]发起的 PIAF 对比阿霉素单药治疗不可切除的 HCC 患者的一项 III 期临床试验,结果显示为阴性,两组的中位生存期分别为 8.67 个月和 6.83 个月($P=0.83$)。

目前 HCC 的系统化疗总体疗效存在一定争论,但含奥沙利铂为主联合 5-氟尿嘧啶或卡培他滨的方案得到指南认可。单药化疗方案已经基本不采用。

2 分子靶向治疗

肝癌的发生、发展和转移机制十分复杂,与多种基因突变、细胞信号传导通路异常和新生血管增生等有关,其中多个关键性节点正是采用分子靶向治疗的理论基础和潜在的靶点。近年来,HCC 的分子

靶向药物治疗的地位不断提高,逐渐成为新的研究热点。

2.1 索拉非尼

索拉非尼一种新型多靶点抗肿瘤药物,它具有双重的抗肿瘤作用:既可通过阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖,还可通过抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)和血小板衍生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGF)而阻断肿瘤新生血管的形成,间接地抑制肿瘤细胞的生长^[9]。2007 年,分子靶向药物索拉非尼问世,成为全球首个被批准用于一线治疗晚期 HCC 的分子靶向药物。2010 年 ESMO 临床实践指南推荐索拉非尼为晚期 HCC 的一线用药^[10]。

在第 43 届 ASCO 年会上,Uovet 等^[11]报告了索拉非尼对比安慰剂治疗晚期 HCC 的欧美国家多中心、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究(即 SHARP 研究),其最终研究结果发表于《新英格兰医学杂志》上。研究共入组了 602 例晚期未接受过系统治疗的 HCC 患者,随机接受索拉非尼 400mg bid 或安慰剂。作者分析了 321 例死亡患者的资料,结果显示中位总生存时间(median overall survival, mOS)索拉非尼组对安慰剂组为 10.7 个月对 7.9 个月,索拉非尼组总生存(overall survival, OS)的风险比(hazard ratio, HR)是 0.69(95%CI:0.55~0.87; $P<0.001$),中位达影像学进展时间分别为 5.5 个月和 2.8 个月($P<0.001$),两组各有 7 例(2%)和 2 例(1%)达部分缓解,无完全缓解病例。索拉非尼组腹泻、消瘦、手足综合征、低磷酸盐血症等不良反应高于安慰剂组。索拉非尼组 mOS 和中位达影像学进展时间均比安慰剂组延长 3 个月左右。由此,索拉非尼成为第 1 个显著延长晚期 HCC 患者总生存的系统性分子靶向治疗药物。

Oriental 研究^[12]是另一项在亚洲进行的多中心、随机对照、III 期临床研究,入组地区包括我国的大陆和台湾地区,以及韩国,其结果在 2008 年第 44 届 ASCO 年会上公布。研究入组了 226 例晚期未接受过系统治疗的 HCC 患者,随机接受索拉非尼或安慰剂治疗。索拉非尼能显著改善患者的 OS,两组的 mOS 分别为 6.5 个月和 4.2 个月, $HR=0.68$ (95%CI:0.50~0.93, $P=0.014$);索拉非尼组中位达进展时间

(median time to progression, mTTP)较安慰剂组延长1倍,分别为2.8个月 vs 1.4个月,HR=0.57(95%CI: 0.42~0.79, $P<0.001$)。手足综合征、腹泻、高胆红素血症、乏力等不良反应索拉非尼组均高于安慰剂组。进一步对年龄、微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、肝外扩散(EHS)、ECOG评分的亚组分析中,索拉非尼治疗的患者都有明显的生存获益。

Theysohn等^[13]的索拉非尼联合选择性内照射(selective internal radiation therapy, SIRT)治疗HCC的临床试验中,试验组与对照组的mOS分别为15.7个月和7.8个月,说明索拉非尼联合SIRT是可行的。Richly等^[14]对18例不可手术的HCC患者采用索拉非尼联合阿霉素治疗,疾病控制率(disease control rate, DCR)在联合组和阿霉素单药组分别为69%和40%,显示出索拉非尼联合阿霉素治疗比阿霉素单药治疗有效且能耐受。Ghassan等^[15]的一项Ⅲ期索拉非尼联合阿霉素对比索拉非尼单药的临床试验中,经病理证实的晚期HCC患者,之前未接受系统性治疗,且Child-Pugh为A级,被随机分配接受阿霉素60mg/m², 21d+索拉非尼400mg PO每日两次(试验组)或者单独索拉非尼(对照组),试验组和对照组的mOS分别为9.3个月(95%CI: 7.1~12.9)和10.5个月(95%CI: 7.4~14.3),HR为1.06(95%CI: 0.8~1.4);中位无进展生存时间(median progress free survival, mPFS)分别为3.6个月(95%CI: 2.8~4.6)和3.2个月(95%CI: 2.3~4.1),HR值为0.90(95%CI: 0.72~1.2)。接受治疗的患者有38例死亡,其中试验组18例,对照组20例。试验组和对照组分别有8例(败血症1例,吞咽困难1例,肺炎1例,心脏病2例,肝功能衰竭2例,未有特殊说明1例)和3例(乏力1例,肝功能衰竭1例,继发性恶性肿瘤1例)治疗相关的不良事件。最多的3或4级血液学不良事件(adverse event, AE)发生在37.8%的试验组患者和8.1%的对照组患者中。两组的非血液学AEs具有可比性,分别出现在63.6%和61.5%的患者中。研究结论认为索拉非尼联合阿霉素会带来较高的毒性,却没有提高患者的PFS和OS。刘广宇等^[16]的一项明胶海绵微粒(gelatine sponge particles, GSMs)肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合索拉非尼治疗中晚期HCC的研究显示,索拉非尼联合TACE治疗不能手术切除的肝癌

患者在延长TTP、OS和改善DCR方面展现了良好的趋势,并没有发生与毒性反应相关的死亡,体现出了较好的安全性。中山大学肿瘤医院Zhang等^[17]的一项索拉非尼联合TACE对比TACE治疗晚期原发性肝癌伴肝静脉癌栓(hepatic vein tumor thrombus, HVTT)患者的临床试验中,经中位随访12.5个月(1.03~44.23个月),发现OS在联合治疗组比单一TACE治疗有较大提升(14.9个月 vs 6.1个月, $P=0.010$),联合治疗组的TTP也比单一TACE治疗延长(4.9个月 vs 2.4个月, $P=0.016$)。单因素和多因素分析均显示治疗方式影响OS。说明索拉非尼联合TACE对晚期HCC伴有HVTT的患者有效且可耐受,值得扩大样本进行继续观察研究。

在随后的十年里,包括舒尼替尼(sunitinib)、布立尼布(brivanib)、利尼伐尼(linifanib)、多韦替尼(dovitinib)、尼达尼布(nintedanib)、tivantinib等药物在内的对比索拉非尼的Ⅲ期临床试验均为阴性,也因此均未能成为治疗肝癌的新生物药。

2.2 仑伐替尼

仑伐替尼是一种口服多激酶抑制剂,可抑制VEGFR1、2、3,成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1、2、3、4、PDGFR α 、RET、KIT。这是继索拉非尼之后,第2个治疗晚期肝癌取得成功的靶向药物。仑伐替尼在治疗晚期HCC的Ⅱ期临床研究中就已经显示出了一定的药物活性,研究数据发表于2016年10月的*Journal of Gastroenterology*杂志中^[18]。研究纳入了46例来自日本和韩国的晚期HCC患者,口服仑伐替尼12mg qd,结果显示:仑伐替尼客观有效率(objective response rate, ORR)为37%;DCR为78%;mOS为18.7个月。REFLECT研究是近十年来肝癌一线靶向治疗领域唯一获得阳性结果的Ⅲ期临床研究,作为一项与索拉非尼头对头比较的全球性、多中心、随机对照、非劣效Ⅲ期临床研究,在全球入组了954例HCC患者。研究结果^[19]显示,研究达到主要终点,仑伐替尼组OS较索拉非尼组有延长趋势(mOS: 13.6个月 vs 12.3个月,但尚未达到统计学差异);在次要终点方面,仑伐替尼组的mPFS(7.4个月 vs 3.7个月)、mTTP(8.9个月 vs 3.7个月)、ORR(24% vs 9%)则显著优于索拉非尼组;安全性方面,两组发生治疗相关副反应(TEAEs)的患者数目相似,两组分别有13%

和 9% 患者因治疗副反应而停止治疗。REFLECT 研究入组的患者绝大多数是亚太地区(中国含大陆、台湾省、香港特区患者近 300 例)患者。2017 年 CSCO 上报道的中国患者亚组分析显示, 相比索拉非尼组 10.2 个月的 mOS, 仑伐替尼组显著延长患者的 mOS 至 15.0 个月, 同时使死亡风险显著降低 27% (HR=0.73)。次要终点方面, 相比索拉非尼组, 仑伐替尼组患者的 mPFS (9.2 个月 vs 3.6 个月, HR=0.55) 与 mTTP (11.0 个月 vs 3.7 个月, HR=0.53) 均得到显著延长, 较全球数据更具优势; ORR 也获得具有临床意义的显著改善 (21.5% vs 8.3%, OR=3.17)。安全性方面, 仑伐替尼组与索拉非尼组均与此前的报道结果一致。对于我国的 HBV 型 HCC 患者, 仑伐替尼明显延长 mOS。REFLECT 研究的成功预示着肝癌的靶向治疗将出现新的格局, 仑伐替尼已成为晚期肝癌一线治疗的另一新标准。

2.3 瑞戈非尼

瑞戈非尼是一个多激酶抑制剂, 通过抑制肿瘤血管生成、肿瘤细胞新生、维持肿瘤微环境的因素, 来抑制肿瘤生长。瑞戈非尼于 2017 年 12 月被 CFDA 批准用于索拉非尼治疗失败的晚期肝癌二线治疗的患者, 距其在欧盟获批仅 4 个多月; 距在美国获批也仅 7 个多月。瑞戈非尼作为二线治疗药物在索拉非尼一线治疗失败的晚期 HCC 患者的一项多中心开放 II 期研究^[20]中, 结果显示了瑞戈非尼的良好安全性以及不错的疗效, mTTP 为 4.3 个月, mOS 为 13.8 个月。在瑞戈非尼用于索拉非尼治疗后疾病进展的 HCC 患者的 III 期临床试验 RESORCE 研究^[21]中, 瑞戈非尼和安慰剂组的 OS 分别为 10.6 个月和 7.8 个月; PFS 分别为 3.1 个月和 1.5 个月。瑞戈非尼为晚期肝癌患者提供了二线治疗的一个选择。近期报道了一项对该研究的探索性分析结果, 旨在评估基线的 AFP 和 c-Met 水平是否影响瑞戈非尼的治疗疗效。遗憾的是, 结果表明瑞戈非尼治疗 HCC 的疗效与患者基线 AFP 和 c-Met 蛋白表达无关。目前, 还没有发现可以预测瑞戈非尼治疗疗效的生物标志物。

2.4 雷莫芦单抗

雷莫芦单抗 (ramucirumab) 是一种 VEGFR2 的全人源化的 IgG₁ 单克隆抗体, 高度选择性地抑制 VEGFR2 的激活。谈及 REACH-2 研究^[22]之前必须提

到的就是 2014 年 6 月开展的 REACH III 期研究^[23,24], 该研究入组 565 例 HCC 患者, 按照 1:1 随机分为雷莫芦单抗组 (8mg/kg 静脉注射) 和安慰剂组。在 REACH 研究中, 与安慰剂相比, 雷莫芦单抗二线治疗晚期 HCC 患者并没有改善 OS, 雷莫芦单抗组的中位 OS 为 9.2 个月, 而安慰剂组为 7.6 个月 ($P=0.14$)。两组之间差异无统计学意义。但是亚组分析中发现, 针对基线 AFP>400ng/ml 患者, 雷莫芦单抗组中位 OS 为 7.8 个月, 而安慰剂组为 4.2 个月 ($P=0.0059$), 差异有统计学意义, 说明 AFP 高的患者可以从雷莫芦单抗中获益。基于这些发现, 后续开展了 REACH-2 研究, 该研究是一项全球性的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 比较了雷莫芦单抗和安慰剂在对索拉非尼不耐受或使用后疾病进展的、并表现出高 AFP 血清水平 ($\geq 400\text{ng/ml}$) 的肝癌患者中的疗效。该试验于 2015 年开始, 在全球 20 个国家共招募了 292 例患者, 是首个在通过生物标志物检测分类的患者群体中进行的 III 期 HCC 试验。2018 年 ASCO 会议上报到的结果显示, 研究抵达了主要终点 OS (8.5 个月 vs 7.3 个月, HR=0.710, $P=0.0199$), 和次要终点 PFS (2.8 个月 vs 1.6 个月, HR=0.452; $P<0.0001$), 即在 AFP $\geq 400\text{ng/ml}$ 的索拉非尼治疗失败的 HCC 患者中, 雷莫芦单抗相比安慰剂显著延长 OS。雷莫芦单抗的安全性及与以前单药使用该药的毒性数据相似, 其中高血压和低钠血症是雷莫芦单抗常见的不良反应。REACH-2 研究是生物标志物选择群体中的第 1 个阳性 III 期 HCC 试验。

2.5 卡博替尼

卡博替尼 (cabozantinib) 是一种小分子抑制剂, 能够有效地抑制包括 MET、AXL 以及 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 等受体靶点。CELESTIAL 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期全球多中心临床试验。该试验招收了 760 例接受过索拉非尼, 而且可能接受过两项针对 HCC 的系统性治疗且有足够肝功能水平的晚期 HCC 患者。患者随机按 2:1 比例, 分配到每日接受 60mg 卡博替尼的治疗组或安慰剂对照组, 试验的主要终点为 OS, 次要终点包括 ORR 和 PFS。2018 年 ASCO GI 上报道的研究结果^[25]显示, 接受卡博替尼的治疗组与安慰剂的 mOS 分别 10.2 个月和 8.0 个月 (HR=0.76, 95% CI: 0.63~0.92; $P=0.0049$), 两组的 mPFS 分别为 5.2 个月和 1.9 个月

(HR=0.44, 95%CI:0.36~0.52; $P<0.001$), ORR 为 4% 和 0.4% ($P=0.0086$)。

2.6 Galunisertib

Galunisertib 是一种转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 受体激酶抑制剂, TGF- β 信号传导与 HCC 进展有关, TGF- β R1 的抑制可增强索拉非尼在体内和体外模型中的活性。最新公布的 galunisertib 联合索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的 II 期临床研究^[26]中, galunisertib 联合索拉非尼在晚期 HCC 患者中表现出可接受的安全性, mTTP 为 4.1 个月, mOS 为 17.9 个月。Galunisertib 联合索拉非尼一线治疗晚期肝癌展现了潜能。

2.7 Tepotinib

Tepotinib 是一种新型高选择性 c-Met 小分子抑制剂。2017 年 ASCO 年会上发布了 tepotinib 在亚洲晚期 HCC 中的安全性和疗效评价(Ib 期)研究^[27]的最终结果。研究表明, tepotinib 1000mg/d 在亚洲肝癌患者中耐受性良好, 而且 c-Met 阳性患者人群对 tepotinib 的治疗反应似乎获益更多。该研究 II 期部分正在进行中, 主要对比 tepotinib 和索拉非尼一线治疗 c-Met 阳性肝癌的疗效。

2.8 Tivantinib

Tivantinib(ARQ197)是一种口服选择性 MET 抑制剂。其在索拉非尼失败的晚期肝癌二线治疗的多中心、随机、安慰剂对照、双盲、II 期研究^[28]中显示, tivantinib(1.6 个月)比安慰剂组患者 PFS(1.4 个月)延长 ($P=0.04$), 在 MET 高表达的患者中, 接受 tivantinib (2.7 个月) 比接受安慰剂治疗者 PFS(1.4 个月)延长 ($P=0.03$)。于是开展了 METIV-HCC-具有生物标志物特异性、随机双盲、安慰剂对照、国际多中心的 III 期临床研究^[29], 但惨遭失败, 该研究入选索拉非尼治疗失败的 MET 高表达的晚期肝癌患者, 与安慰剂相比, tivantinib 120mg bid 未能延长入组患者的 OS 和 PFS。

基于上述的循证医学的证据, 索拉非尼仍然是目前晚期肝癌的标准一线治疗药物, 仑伐替尼的 OS 被证明非劣于索拉非尼也已被 CFDA 获批。抗血管生成的多激酶抑制剂瑞格非尼被全球批准用于肝癌患者索拉非尼治疗后的二线治疗。卡博替尼也可接受索拉非尼治疗后疾病进展或不可耐受的晚期肝

癌患者带来获益。雷莫芦单抗在血液中 AFP 浓度 400ng/ml 以上的肝癌患者的二线治疗显示同样有 OS 获益。这些靶向药物在一线二线治疗中提高了生存率, 但患者获益仍十分有限, 并且这些药物中的许多副作用仍明显。因此, 迫切需要为这些肝癌患者寻求新型治疗药物。

3 免疫治疗

近年来常说的免疫治疗, 就是通过一些程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂活化 T 细胞, 利用人体免疫系统自行治疗癌症, 杀死癌细胞。以 PD-1 为靶点的免疫调节对抗肿瘤、抗感染、抗自身免疫性疾病及器官移植存活等均有重要的意义, 其配体 PD-L1 亦可作为靶点, 相应的抗体、抑制剂也可以起到相同的作用。通过 PD-1/PD-L1 信号通路的激活, 达到抗肿瘤免疫效应^[30]。

肝癌已被证明与炎症和抑制性免疫环境密切相关。肝癌患者肿瘤周围肝组织中存在炎症基因表达谱, 被认为与较差的预后有关; 基础研究显示肿瘤组织高表达 PD-L1 的患者相较 PD-L1 低表达的患者预后更差, T 细胞上 PD-1 和 PD-L1 表达的上调也与疾病更晚的分期和更高的复发率相关, 浸润的调节性 T 细胞亚群和耗竭的 CD8⁺细胞的特征基因已被确认可能与这些细胞产生的免疫抑制有关。以上的免疫学结果均提示免疫疗法可能有益于肝癌患者。

3.1 纳武利尤单抗

2017 年 9 月 23 日, FDA 批准纳武利尤单抗(nivolumab)用于接受过索拉非尼治疗后的 HCC 患者, 这预示着肝癌免疫治疗时代的开启。回顾免疫抑制剂在肝癌的发展历程, Checkmate-040 试验^[31]起到了关键性作用, 这是一项纳武单抗单臂治疗晚期 HCC 的 I/II 期剂量递增及扩展临床试验, 入组患者 262 例(剂量递增期 48 例, 剂量扩展期 214 例), 不排除慢性病毒性肝炎患者, 既往进行过索拉非尼治疗, 评价纳武利尤单抗的有效性和安全性。2017 年 ASCO 年会上公布的最新随访结果显示: I 期试验并未达到最大耐受剂量; II 期试验患者的 ORR 为 16.8%, 中位缓解持续时间(DOR)索拉非尼初治患者为 17 个月, 索拉非尼经治患者为 19 个月, DCR

达到68%。Ⅱ期试验中索拉非尼经治患者的mOS还未达到,12个月OS率60%,18个月OS率44%;索拉非尼初治的患者12个月OS率73%,18个月OS率57%;Ⅰ期试验中已有37例患者超过15.0个月;Ⅱ期试验中,对于未感染病毒性肝炎的患者,索拉非尼初治和经治的ORR接近(21% vs 15.5%);不同病因和肿瘤PD-L1表达情况下患者均对治疗产生了反应。安全性方面,纳武单抗治疗晚期肝癌与其他肿瘤相似,未出现新的安全警示。后续分析中,中国人在内的亚洲患者约占50%,实验结果显示国内及亚洲患者疗效和全球患者无差别;无论患者是否伴有丙肝/乙肝病毒感染均能从纳武利尤单抗中获益;不同PD-L1表达状态的患者都能从纳武利尤单抗中获益。

目前纳武利尤单抗对比索拉非尼的大型Ⅲ期临床试验Checkmate-459研究^[32]已于2018年入组结束,结果尚未公布。

3.2 帕博利珠单抗

2018年ASCO GI首次报道帕博利珠单抗(pembrolizumab)单药用于索拉非尼治疗失败的进展期HCC患者的2期单臂研究(KEYNOTE-224试验)结果,2018年ASCO会议更新了数据^[33]。这108例患者中,有18例患者对帕博利珠单抗产生应答,其中有1例患者达到完全缓解(complete response, CR),46例患者病情稳定(stable disease, SD)。除了6例无法评估的患者,剩下34例患者PD。统计分析显示,在PR的18例患者中,12例患者的应答时间至少达到9个月,中位应答时间为2.1个月。截止到数据分析的时候,他们使用帕博利珠单抗的中位反应持续时间没有达到,帕博利珠单抗对有些患者还在继续发挥着有效作用。在数据分析截止时,104例患者的mPFS为4.9个月,mOS为12.9个月,6个月的PFS和OS率分别为43.1%和77.9%,1年PFS和OS率分别为28%和54%。对已经发生多吉美耐药的HCC患者来说,这是一个让人振奋的数据。另外,该研究也发现CPS(表达PD-L1的肿瘤细胞+免疫细胞/肿瘤细胞)PD-L1 ≥ 1 与更高的ORR和更持久的PFS显著相关,而TPS(表达PD-L1的肿瘤细胞/肿瘤细胞)则无此相关性。但是在组织可以检测PD-L1的患者中,即使是PD-L1 < 1 的患者ORR仍达到20%,高于整体人群的17%,所以CPS的PD-L1表达是否可作为生物标志物还有待研究。治疗产生的

不良反应总体来说是可控的。

3.3 免疫治疗联合

2018年7月20日,FDA授予罗氏的PD-L1抑制剂atezolizumab联合bevacizumab一线治疗进展期或转移性肝细胞癌突破性疗法认证,标志着免疫联合治疗在肝癌中的疗效以及未来会成为主流的研究方向。这项研究在2018年的ASCO年会上进行了Ⅰb期的结果报道^[34]。A组入组未接受免疫检查点药物治疗的HCC患者,使用atezolizumab 1200mg iv+bevacizumab 15mg/kg iv q3w直至疾病进展或者不可耐受毒性或者无临床获益。在43例安全性可评估的患者中,所有级别不良反应98%,3级以上AE35%,安全性可耐受。疗效方面,在23例疗效可评估的患者中,ORR 65%(独立评审委员会评估),DCR 96%。生存数据还没有成熟,各个亚组均可以获益。Ⅲ期一线研究IMbrave150也在进行中(包括中国),atezolizumab联合bevacizumab头对头对比索拉非尼,主要研究终点OS和ORR。Pembrolizumab联合lenvatinib的Ⅰb期研究^[35]中,同样可见非常好的疗效,ORR 42.3%,DCR 100%;毒性略高,所有级别AE 100%,3级以上AE 60%。中国SHR1210联合阿帕替尼研究由徐建明教授牵头Ⅰ期临床试验^[36],阿帕替尼250mg/d,SHR-1210 200mg,每2周1次的治疗方案,在18例HCC患者中,14例可评价疗效,其中阿帕替尼125mg组4例,250mg组9例,500mg组1例,全部感染HBV。ORR和DCR分别为50%和85.7%,PFS目前尚未达到,7例PR患者仍在治疗,5例持续用药已达47周余。Ⅲ期研究也正在进行中。尽管3个研究均为1期小样本的初期研究,但3个研究间疗效的一致性以及显示的免疫联合抗血管治疗是非常有希望调整现有标准治疗的新型方式,值得期待。

目前免疫治疗是原发性肝癌的一个重要研究方向,也是最有可能进一步提高肝癌患者生存的突破。纳武利尤单抗和帕博利珠单抗均已在欧美获批肝癌适应证,在CSCO原发性肝癌诊疗指南上也作为二线治疗的推荐。免疫与抗血管生成治疗的联合,有望成为一种新型的治疗方式。

4 小 结

传统的细胞毒性药物在肝癌中的单药或传统联

合用药疗效有限。2007年,分子靶向药物索拉非尼成为全球首个批准用于一线治疗进展期HCC的分子靶向药物,迄今也是基本治疗药物。REFLECT研究结果提示仑伐替尼组OS较索拉非尼组有延长趋势,mPFS、mTTP、ORR则显著优于索拉非尼组;安全性相似,其结果有望成为一线治疗新的选择。二线治疗中,瑞戈非尼、卡博替尼、雷莫芦单抗在高AFP血清水平($\geq 400\text{ng/ml}$)的肝癌二线治疗中均见明显生存获益。但这两年,肝癌治疗疗效真正令人振奋的还是在免疫治疗方面。PD-1/PD-L1单抗在肝癌的治疗中相继出现了较好的生存数据,2017年FDA批准了纳武单抗可以用于索拉非尼治疗失败的HCC,开启了肝癌免疫治疗的新时代。未来肝癌领域的研究发展方向是联合治疗。联合治疗包括以下几种方式,即PD-1/PD-L1单抗联合化疗、PD-1/PD-L1单抗联合抗血管生成药物,以及不同的免疫治疗药物,比如两种免疫检查点抑制剂的联合应用。2018年7月20日,FDA授予PD-L1抑制剂atezolizumab联合bevacizumab一线治疗进展期或转移性HCC突破性疗法认证,标志着未来免疫联合治疗在肝癌中会成为主流的研究方向。

参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] Sciarino E,Simonetti RG,Le Moli S,et al. Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma.Experience with 109 patients [J]. Cancer,1985,56:2751-2755.
- [3] Lai CL,Wu PC,Chan GC,et al. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial[J]. Cancer,1988,62:479-483.
- [4] Fuchs CS,Clark JW,Ryan DP,et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. Cancer,2002,94:3186-3191.
- [5] Patt YZ,Hassan MM,Aguayo A,et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma,choleangiocarcinoma,and gallbladder carcinoma [J]. Cancer,2004,101(3):578-586.
- [6] Qin S,Bai Y,Lin HY,et al. Randomized,multicenter,open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. J Clin Oncol,2013,31:3501-3508.
- [7] Leung TW,Patt YZ,Lau WY,et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma [J]. Clin Cancer Res,1999,5:1676-1681.
- [8] Yeo W,Mok TS,Zee B,et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Natl Cancer Inst,2005,97(20):1532-1538.
- [9] McDermott U,Sharma SV,Dowell L,et al. Identification of genotype correlated sensitivity to selective kinase inhibitors by using high throughput tumor cell line profiling [J]. USA Proc Natl Acad Sci,2007,104:19936-19941.
- [10] Jelic S,Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma;ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up[J]. Ann Oncol,2010,21(Suppl 5):v59-v64.
- [11] Uovet J,Ricci S,Mazzaferro V,et al.Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2008,359(4):378-390.
- [12] Cheng AL,Kang Y,Chen Z,et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol,2008,26(19 Suppl):4509.
- [13] Theysohn JM,Schlaak JF,Müller S,et al. Selective internal radiation therapy of hepatocellular carcinoma;potential hepatopulmonary shunt reduction after sorafenib administration[J]. J Vasc Interv Radiol,2012,23:949-952.
- [14] Richly H,Schultheis B,Adamietz IA,et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma;results from a phase I extension trial[J]. Eur J Cancer,2009,45:579-587.
- [15] Ghassan K,Abou-Alfa,Donna Niedzwieski,et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma(HCC);CALGB 80802(Alliance)[J]. J Clin Oncol,2016,1:21-23.
- [16] Liu GY,Liu Y,Zhang YW. TACE combined with sorafenib in the treatment of advanced HCC preliminary evaluation of the efficacy and safety [J]. Electronic Journal of Liver Tumor,2018,5(2):19-23.[刘广宇,刘影,张跃伟. TACE联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞肝癌疗效及安全性初步评价[J]. 肝癌电子杂志,2018,5(2):19-23.]
- [17] Zhang YF,Wei W,Wang JH,et al. Transarterial chemoembolization combined with sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma with hepatic vein tumor thrombus [J]. Onco Targets Ther,2016,9:4239-4246.

- [18] Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(4):512–519.
- [19] Cheng AL, Finn RS, Qin SK, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC)[R]. Chicago: ASCO, 2017. Abstr 4001.
- [20] Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(16):3412–3419.
- [21] Bruix J, Merle P, Granito A, et al. Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27:140–141.
- [22] Lilly announces CYRAMZA® (ramucirumab) phase 3 REACH-2 study in second-line hepatocellular carcinoma patients met overall survival endpoint [EB/OL]. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-cyramzar-ramucirumab-phase-3-reach-2-study>, 2018-04-04.
- [23] Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma; analysis of REACH trial results by Child-Pugh score [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 22:4115.
- [24] Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81:17–25.
- [25] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: results from the randomized phase III CELESTIAL trial[R]. San Francisco: ASCO-GI, 2018. Abstr 207.
- [26] Kelley RK, Gane E, Assenat E, et al. A phase 2 study of galunisertib (TGF- β R1 inhibitor) and sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[R]. Chicago: ASCO, 2017. Abstr 4097.
- [27] Qin SK, Kim TY, Lim HY, et al. Phase I b trial of tepotinib in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): final data including long-term outcomes [R]. Chicago: ASCO, 2017. Abstr 4087.
- [28] Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1):55–63.
- [29] Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Second-line tivantinib (ARQ 197) vs placebo in patients (Pts) with MET-high hepatocellular carcinoma (HCC): results of the METIV-HCC phase III trial[R]. Chicago: ASCO, 2017. Abstr 4000.
- [30] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252–264.
- [31] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10088):2492–2502.
- [32] Sangro B, Park JW, Dela Cruz C, et al. A randomized, multicenter, phase 3 study of nivolumab vs sorafenib as first-line treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate-459 [R]. Chicago: ASCO, 2016. Abstr 4147.
- [33] Zhu AX, Finn RS, Cattani S, et al. KEYNOTE-224: pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4 Suppl):209.
- [34] Stein S, Pishvaian MJ, Lee MS, et al. Safety and clinical activity of 1L atezolizumab + bevacizumab in a phase I b study in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 Suppl):4074.
- [35] Ikeda M, Sung MW, Kudo M, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 Suppl):4076.
- [36] Xu JM, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210(S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: a phase 1 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 Suppl):4075.