



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011  
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(7):847-857.

· 文献综述 ·

## 中晚期原发性肝癌治疗的新进展

奉建祁, 王志明

(中南大学湘雅医院 肝脏外科, 湖南 长沙 410008)

### 摘要

原发性肝癌(HCC)是消化道常见的恶性肿瘤,虽然在过去30年,中国的HCC发病率及病死率有呈现下降的趋势,但从世界范围内来讲,中国仍然是HCC大国。在HCC总体生存率得到提高的同时,中晚期HCC患者的预后仍然不尽人意,中晚期HCC治疗形势严峻。最近3年,一系列针对中晚期HCC的药物及治疗策略如雨后春笋般展现出来,极大的改善了患者的预后。笔者从目前取得阶段性成就的几大领域总结目前中晚期HCC的治疗进展。

### 关键词

癌,肝细胞;免疫疗法;分子靶向治疗;药物疗法,联合;综述

中图分类号: R735.7

## Latest developments in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma

FENG Jianqi, WANG Zhiming

(Department of Liver Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor of the digestive tract. Although the morbidity and mortality rates of HCC have been decreasing over the past 30 years in our country, China is still the country most afflicted by HCC worldwide. Despite the significant improvement in overall survival rate of HCC, the prognosis of patients with advanced HCC is still unsatisfactory and its treatment situation is very severe. In latest three years, a series of drugs and treatment strategies for advanced HCC have sprung up, which greatly improved the prognosis of the patients. Here, the authors summarize the progress in the treatment of advanced HCC in several fields with notable achievements.

### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Immunotherapy; Molecular Targeted Therapy; Drug Therapy, Combination; Review

CLC number: R735.7

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是消化道常见的恶性肿瘤,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的85%~90%,所以一般若无特殊说明,肝癌就是指HCC。HCC是一

种侵袭性肿瘤,通常发生在肝硬化的情况下。在过去的20年中,由于已知危险因素如慢性病毒性肝炎(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎(hepatitis C virus, HCV)和非酒精性脂肪性肝炎患

收稿日期: 2021-05-05; 修订日期: 2021-06-23。

作者简介: 奉建祁, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 王志明, Email: 13808462382@163.com

者的增加，HCC的发病率在世界范围内呈上升趋势<sup>[1]</sup>。中国是一个HCC大国，2020年我国HCC新发病例41万，死亡病例39万，HCC在我国恶性肿瘤发病率中居第4位，病死率居肿瘤致死病因的第2位<sup>[2]</sup>。手术切除、消融和肝移植是早期HCC的潜在治疗选择，而局部治疗方式，如经动脉化疗栓塞和钇-90选择性内放射治疗，更多地用于局限于肝脏的中期疾病。不幸的是，大多数患者都是在中晚期被诊断出来的，无法进行潜在的治疗，这使得全身治疗成为治疗手段的重要组成部分。对于晚期不可切除性HCC患者，往往存在大血管侵犯或肝外扩散，且肝功能一般较差，全身治疗已成为治疗的标准。虽然在过去几年中，所有HCC患者的总体生存率（overall survival, OS）都有所提高，但这似乎主要是由早中期HCC的阶段性成功所驱动的，而晚期HCC患者的生存率仍然没有得到改变。随着过去3年一系列新药物的批准，中晚期HCC的治疗取得重要进展，转化治疗的成功是使得许多先前可能无法获得手术机会的患者有机会获得根治性切除，术后新辅助的探索也使得患者能够取得更低的复发率<sup>[7]</sup>；过去靶向治疗领域一直是索拉非尼一家独大的局面，而仑伐替尼和瑞戈非尼的成功彻底改变了这一局面；免疫治疗领域的研究更是HCC全身治疗的一次重大革命，纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的相继获得批准，使其在HCC免疫治疗领域占有了重要地位；而最让人惊喜的是在联合治疗领域，联合治疗领域出现了令人兴奋的巨大成就，让人对中晚期HCC的治疗充满了期待，其中最重要的是阿替利珠单抗联合贝伐单抗的IMbrave150研究和仑伐替尼联合帕博利珠单抗的KEYNOTE-524研究，前者显示了迄今为止HCC中任何全身性药物的最长OS，而后者也显示出了惊人的成就。本文从局部治疗和全身治疗两方面总结中晚期HCC的治疗进展，并讨论在该领域显示出巨大前景的药物或治疗模式。

## 1 局部治疗

### 1.1 手术/射频消融术 (radiofrequency ablation, RFA)/放疗

**1.1.1 手术** 手术切除是HCC最常用的根治性方式，然而，根据国家癌症中心的数据表明<sup>[3]</sup>，70%的HCC患者在发现疾病时已无法进行手术，这是

导致HCC总体生存率不高的主要原因，因此，要想提高HCC的总体生存率，通过多学科模式提高肝切除术和局部射频消融是关键的一点，而这一直是临床研究的热点，对于大HCC，有部分患者直接手术切除后残余肝脏体积不足，由此提出了联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术 (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALLPS)，而对于一些分期偏晚，无法手术的患者，可进行转化治疗，或叫降期治疗，即通过免疫或靶向治疗使患者从无法手术转化为可以手术，从二步肝切除术到今天的转化治疗，一直在探索中。近2年全身治疗的突破性进展也促使转化治疗获得了令人兴奋的成果。2020年，多个国际会议宣布了转化治疗的进展。其中，美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会发表了新辅助治疗的研究海报，将30例可切除HCC患者术前分为两组：纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组和纳武利尤单抗单药组。术前使用3个疗程，病理完全缓解率24% (联合组3例，单药组2例)，主要病理缓解率16% (坏死效应，联合组2例，单药组1例)，未出现导致手术延期或取消的药物不良反应<sup>[4]</sup>。该研究的总体病理缓解率为40%，奠定了免疫治疗在不可切除性HCC的新辅助治疗的地位，受到大量关注。更值得关注的是转化治疗的几项研究：在ASCO年会上，公布了一项研究<sup>[5]</sup>，入组了60例不能切除的HCC患者，所有患者均采取巴塞罗那分期 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC)，2例A期，13例B期，45例C期。所有患者均采用酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 联合程序蛋白-1 (programmed protein-1, PD-1) 治疗，9例 (18.3%) 转为可切除HCC，行手术切除，其中有6例病理完全缓解。研究结果令人兴奋，这项研究让无法手术切除的晚期HCC患者看到了长期生存的希望。此外，在欧洲肿瘤学会亚洲年会上发表的另一项研究<sup>[6]</sup>结果显示，35例不能切除的晚期HCC患者接受TKI加PD-1抑制剂治疗，其中门静脉癌栓30例，肝静脉癌栓2例，门静脉癌栓与肝静脉癌栓并存3例。结果表明：14例 (42.4%) 成功转化并手术，无严重并发症及术后死亡。中位随访时间为7.2个月，中位无复发生存期 (Median relapse free survival, mRFS) 为3.9个月，中位OS为6.5个月。该研究提示TKI联合免疫检查点抑制

剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 的方案是中晚期 HCC 转化治疗的有效选择。一直以来 HCC 患者的根治性方法中最好的就是手术, 而 TKI+PD-1 在转化治疗领域的成功想必让众多肝脏外科医生兴奋, 转化, 意味着有更多的患者可以获得手术机会。但是目前, 转化治疗的成功率并不高, 未来, 如何制定精准的治疗方案从而提高转化成功率是值得探索的领域。

一直以来, HCC 切除术后是否需要辅助治疗也是一个重要的研究领域。放射性碘 ( $^{131}\text{I}$ ) 标记的美妥昔单抗是一种放射性标记的单克隆抗体, 针对在 HCC 中表达的 CD147 (也称为碱性蛋白或 HAB18G) 抗原。在中国的 5 个医疗中心进行了一项随机、对照、多中心、开放标签的 2 期试验<sup>[7]</sup>, 以探讨  $^{131}\text{I}$ -美妥昔单抗在肝切除术后辅助治疗中的作用, 共有 156 例肝切除术后 CD147 表达的 HCC 患者被随机分配接受  $^{131}\text{I}$ -美妥昔单抗 ( $n=78$ ) 或不接受辅助治疗 ( $n=78$ )。治疗组术后每 4~6 周经肝动脉给药 1 次, 剂量为 27.75 mbq/kg, 对照组不给予辅助治疗。主要结果为 5 年无进展生存率 (relapsed free survival, RFS), 中位随访时间为 55.9 个月。结果显示,  $^{131}\text{I}$ 美妥昔组 5 年 RFS 为 43.4% (95% CI=33.6~55.9), 对照组为 21.7% (14.2~33.1) ( $HR=0.49$ , 95% CI=0.34~0.72,  $P=0.0031$ )。这项研究表明, 在肝切除术后 CD147 表达的患者中,  $^{131}\text{I}$ -美妥昔单抗辅助治疗显著改善了 5 年 RFS。该研究提示可以根据生物标志物对 HCC 患者进行亚群细分, 对每个亚群制定精准的治疗方案。

**1.1.2 RFA** RFA 已被确立为早期 HCC 的标准治疗方法, 属于一线肿瘤治疗, 具有治疗效果好, 并发症风险低的优点。RFA 通常适用于 5 cm 以下的 HCC 的治疗, 通过施加高频震荡电流以在探头周围产生热量, 从而导致组织热疗 (60~100 °C) 和凝固性坏死, 通过热量诱导肿瘤的破坏, 可以直接用于治疗肝肿瘤或协助肝切除。但是, 最近观察到 RFA 作为单一疗法后, 疾病进展率和局部复发率都很高, 尤其是对于较大的肿瘤 (>3 cm), 这依然是 RFA 所面临的巨大挑战。因此, 为了解决该临床问题, 目前正在进行 RFA 和其他疗法联用的研究。RFA 介导的肿瘤破坏可以通过抗原呈递和树突状细胞成熟提供体内诱导抗肿瘤免疫, 其作用机制类似于疫苗。目前的证据表明, RFA 不仅在局部水平上对抗肿瘤免疫具有积极作用, 而

且还引发全身性免疫反应。而且已经证明, 肿瘤周围区域和外周血中均有 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的增加。尽管这种免疫应答还不足以避免自身复发, 但它有可能和其他免疫调节剂 (如 ICI) 联合使用从而增强免疫功能并产生协同增效作用<sup>[8]</sup>。如临床前研究所观察到的, RFA 和 ICI 之间的结合可诱导协同的抗癌免疫反应, 这对于未来的肿瘤治疗似乎很有希望。此外, 一项随访了 16 年, 纳入了 538 例 HCC 患者的临床研究<sup>[9]</sup>结果公布, 该研究中 HCC 患者的肿瘤都是单个大小在 3.1~5 cm 之间, 研究将这些患者分为三组, 一组接受射频消融+化疗栓塞 ( $n=109$ ), 一组接受单独的化疗栓塞 ( $n=314$ ), 剩下的一组接受单独的射频消融 ( $n=115$ )。中位随访时间为 46.2 个月, 结果显示各组的 OS 有显著性差异 (中位 OS: 联合治疗组 85 个月, 单纯化疗栓塞 56.5 个月, 单纯射频消融 52.1 个月;  $P=0.01$ )。联合化疗栓塞和射频消融组、单独化疗栓塞组和单独射频消融组的 10 年生存率分别为 40.1%、25.5% 和 19.5%。得出结论: 化疗栓塞加射频消融术可提供比化疗栓塞或射频消融术单一治疗更好的生存结果, 可被认为是不能切除的单一中型 HCC 的一种可行的替代治疗方案。该研究的成果喜人, 提示了未来射频+化疗栓塞联合治疗的前景。

**1.1.3 放疗** 放疗在 HCC 治疗中的地位一直不高, 国内对此研究的也甚少, 但近年来随着放疗技术的进步, 使其在 HCC 的治疗方面崭露头角, 2020 年一项亚洲多中心研究<sup>[10]</sup>比较了立体定向全身放射治疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 和 RFA 的疗效。该研究对在 7 家医院接受治疗的 2 064 例患者进行了回顾性研究, RFA 组和 SBRT 组分别为 1 568 例和 496 例。超过一半的患者 (56.5%) 发展为肿瘤复发, 主要是经动脉化疗栓塞后 (44.8%), 进行倾向性评分匹配以调整临床因素 (每组 313 例)。中间带随访 27.7 个月, 3 年累计局部复发 SBRT 组和 RFA 组的发生率分别为 21.2% 和 27.9% ( $P<0.001$ ) 最后得出结论: 对于不能切除的 HCC, SBRT 是 RFA 的有效替代方法, 尤其是对于大肿瘤 (>3 cm) 的、膈下的、以及经动脉化疗栓塞 (TACE) 术后进展的 HCC。此外, 有研究<sup>[11]</sup>证实, 对于可完整切除并伴有门静脉癌栓的患者, 术前行新辅助放疗可显著改善患者的预后。在现阶段, 对于不适宜手术切除及射频消融治疗的小 HCC 患者, 放疗仍是他们有效的治疗手

段,也可以考虑和其他治疗方法一起联用。而另一项在中晚期HCC治疗领域取得进展的莫过于选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)了,根据一项纳入了全球1 243例中晚期HCC患者用于对比钇-90选择性内放射治疗和索拉非尼疗效的Meta分析<sup>[12]</sup>显示,随机分组后,635例患者中有411例(64.7%)接受了SIRT治疗,另外一组608例患者有522例(85.8%)接受了索拉非尼治疗,主要终点是OS,结果显示两组中位OS分别为10.2个月和9.2个月( $HR=0.91$ ,  $95\% CI=0.78\sim 1.05$ ),表明了SIRT作为中晚期HCC的初始治疗在OS方面不劣于索拉非尼。

## 1.2 介入治疗

长期以来,对于BLCL B期患者首选的治疗方式就是介入。介入治疗包括肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolisation, TACE)和肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC),其中TACE是中晚期HCC最常用的治疗方法,但是TACE在改善预后方面并不能令人满意,而且栓塞后由于肿瘤供血动脉的代偿性增生,导致TACE术后复发率高。而最近这一年在不可切除HCC患者的治疗中,HAIC无论是有效率还是转化切除方面都展现出了令人惊喜的效果。在2020年召开的欧洲医学肿瘤学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)会议上,一个研究小组提交了一份关于多中心随机对照研究的口头报告。该研究<sup>[13]</sup>随机选择315例(年龄 $\geq 18$ 岁)不能切除、最大直径 $\geq 7$  cm、无大血管侵犯或肝外转移的HCC患者,按1:1的比例行HAIC( $n=159$ )或TACE( $n=156$ )。结果显示,HAIC组中位OS时间长于TACE组(23.1个月 vs. 16.07个月)。与TACE组相比,HAIC组客观有效率(objective response rate, ORR)更高[实体瘤疗效评价标准(RECIST): 45.9% vs. 17.9%,  $P<0.001$ ;改良RECIST: 48.4% vs. 32.7%,  $P=0.001$ ],中位(Progression-free Survival, PFS)时间更长(9.63个月 vs. 5.40个月,  $P<0.001$ ),转化率更高(23.8% vs. 11.5%,  $P=0.004$ ),该研究表明在不可切除的HCC患者中,HAIC在改善OS、PFS以及有效率方面均优于TACE。此研究一出,立刻引起了轩然大波,长久以来TACE在改善OS以及PFS方面不足的短板一直被大家诟病,而HAIC有效的补充了这一短板,经改进后的HAIC展现出了更优的治疗潜能,HAIC有望替代TACE成为不可

切除HCC患者的首选治疗方式。

## 2 全身治疗

### 2.1 免疫治疗

**2.1.1 纳武利尤单抗** 纳武利尤单抗是一种完全人免疫球蛋白G4单克隆抗体,能阻断PD-1。在研究纳武利尤单抗的I/II期CheckMate 040试验中,该研究分为两个阶段:剂量递增阶段(各组参与者每2周接受0.1~10 mg/kg的纳武利尤单抗)和剂量扩展阶段(所有参与者每2周接受3 mg/kg的纳武利尤单抗)<sup>[14]</sup>。入选标准为保存良好的肝功能(Child-Pugh评分: $\leq 7$ ),对HBV进行抗病毒治疗,并在组织学上证实为HCC。主要终点为安全性,耐受性和ORR。剂量递增阶段的ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)为15%和58%,中位OS为28.6个月,在剂量扩展阶段ORR和DCR分别为20%和64%,有2例患者出现完全缓解(complete response, CR)和39例患者出现部分缓解(partial response, PR),中位OS为15.0个月。在9个月时,DCR达94%。该试验报告,达到疾病控制的患者具有可控的安全性和可接受的耐受性以及长达9.9个月的持久反应<sup>[14]</sup>。根据这些数据,纳武利尤单抗已于2017年9月被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗晚期HCC。

基于纳武利尤单抗在CheckMate 040试验中良好的表现,用于冲击一线的CheckMate459 III期临床研究以OS作为主要终点,比较了纳武利尤单抗和索拉非尼在743例晚期HCC患者中应用的效果。该研究次要终点是ORR和PFS。患者按照1:1的比例随机分配,每2周接受1次静脉纳武利尤单抗240 mg( $n=371$ )或口服索拉非尼400 mg 2次/d( $n=372$ )。初步结果在2019年6月的欧洲医学肿瘤学大会上发表。OS的差异纳武利尤单抗为16.4个月,索拉非尼为14.7个月,未达到统计学上的差异( $HR=0.85$ ,  $95\% CI=0.72\sim 1.02$ ,  $P=0.075$ )。纳武单抗的ORR为15%,索拉非尼的ORR为7%,分别有14例(4%)和5例(1%)的患者达到CR。分别在22%和49%的患者中观察到3级或4级不良事件<sup>[15]</sup>。尽管根据预先指定的协议,差异无统计学意义,但OS、ORR和CR的改进效率被认为具有临床意义。至少随访33.6个月之久的长期生存率数据是在欧洲医学肿瘤学会2020年胃肠道肿瘤世界线上

大会提出的,纳武利尤单抗和索拉非尼的33个月OS分别为29%和21%。这项研究OS的获益更明显是在慢性HBV和HCV患者中(HBV中为16.1个月与10.4个月,而HCV中为17.5个月与12.7个月)。该研究的另外一个重要的发现是用白蛋白-胆红素水平和Child-Pugh评分证明了用纳武利尤单抗治疗可减缓肝功能恶化,纳武利尤单抗在健康相关的生活质量,包括总体健康、身体健康和功能健康分数等方面均超过了索拉非尼,纳武利尤单抗在上述方面恶化时间明显得到延迟。尽管总体上没有达到统计学意义,但纳武利尤单抗可导致临床改善,并对生活质量产生更积极的影响。

纳武利尤单抗单一疗法目前在辅助评估阶段III期试验的CheckMate 9DX正在进行,用于HCC获得根治性肝叶切除或消融后有高危复发因素的人群。患者按1:1的比例随机分配,每4周接受1次静脉注射480 mg纳武利尤单抗(最多1年)或安慰剂。主要终点为PFS。

**2.1.2 帕博利珠单抗** 帕博利珠单抗是另一种人源化抗PD-1抗体。它在KEYNOTE-224研究II期试验作为二线治疗失败或不能耐受初始的TKI的患者<sup>[6]</sup>。该研究招募了104例患者进入剂量限制性阶段和剂量扩展阶段。纳入标准为ECOG评分1~2,曾接受过索拉非尼治疗、肝功能分级为Child-Pugh A级。患者每3周接受240 mg固定剂量的帕博利珠单抗,持续2年或直至疾病进展(progressive disease, PD)。结果显示ORR率为18%,有1例出现CR,DCR为61%。OS为12.9个月,治疗相关的不良事件的发生24%(3级)和1%的患者(4级)。这项试验使FDA在2018年11月加快了对帕利珠单抗的批准,以用于曾接受过索拉非尼治疗的HCC患者。

在KEYNOTE-224研究结果的基础上,KEYNOTE-240试验已启动<sup>[7]</sup>。在27个国家进行的这项双盲试验中,总共413例患者以2:1的比例被随机分配给帕博利珠单抗(每3周200 mg固定剂量,最多35个周期)或安慰剂。帕博利珠单抗的中位OS为13.9个月,安慰剂组10.6个月( $HR=0.781$ ,  $95\% CI=0.611\sim 0.998$ ,  $P=0.0238$ ),PFS为3.0个月( $95\% CI=2.8\sim 4.1$ 个月),而安慰剂组为2.8个月( $95\% CI=2.5\sim 4.1$ 个月)。与安慰剂组4.4%的ORR相比,帕博利珠单抗为18.3%。治疗组的CR,PD和DCR分别为2.2%,16.2%和62.2%,安慰剂组为0,4.4%和53.3%。尽管帕博利珠单抗降

低了22%的死亡风险,尽管显示出与II期相同的获益试验和对治疗产生反应的患者产生持久反应的临床益处,但该试验也同样未能达到预先设定的OS终点。虽然这项试验获得了阴性结果,但仍在继续进行帕博利珠单抗治疗HCC的临床研究。最近,报道了帕博利珠单抗和仑伐替尼联合治疗试验有关的早期数据,这些结果将在本文稍后的联合治疗部分中讨论到。在姑息治疗的环境下,帕博利珠单抗单一疗法是正在进行的在亚洲患者中使用KEYNOTE-240方案和纳入标准的第三期KEYNOTE-394试验<sup>[8]</sup>。

**2.1.3 卡瑞利珠单抗** 中国的一项多中心研究证实了卡瑞利珠单抗在晚期HCC二线治疗中的有效性和安全性,该研究由秦叔逵教授牵头,纳入了217例一线治疗后失败的HCC患者,对这些患者使用卡瑞利珠单抗作为二线治疗,其中109例患者每2周治疗1次,另外108例每3周治疗1次,中位随访时间12.5个月。结果显示有32例(14.7%)有客观反应,6个月的总生存率为74.7%,22%的患者有3或4级治疗相关不良事件<sup>[9]</sup>。该研究结果在柳叶刀(Lancet Oncology)上发表,证实卡瑞利珠单抗可作为一线治疗失败后的二线有效选择。

**2.1.4 替雷利珠单抗** 正在进行的RATIONALE 301 III期临床试验是研究PD-1抑制剂BGB-A317(替雷利珠单抗)作为一种潜在的新免疫检查点抑制剂对比索拉非尼用于治疗晚期HCC。与其他PD-1抑制剂相比,替雷利珠单抗有一个独特的优势,即它的设计可以避免巨噬细胞的抗体依赖性吞噬作用<sup>[20]</sup>。先前的关于替雷利珠单抗的Ia/Ib期研究数据显示,HCC队列的ORR和DCR分别为12.2%和51.0%<sup>[21]</sup>。在接受评估的49例患者中,6例患者获PR,19例患者病情稳定。所以这项多中心III期随机对照试验将重点比较两组患者的OS以及ORR、PFS、缓解持续时间(duration of response, DOR)和进展时间(time to progress, TTP)。

**2.1.5 溶瘤病毒** 溶瘤病毒是一种来自大自然的或通过人工重组的病毒,这种病毒能特异性地感染和杀死肿瘤细胞而且不对正常细胞造成损伤。与传统免疫治疗相比,溶瘤病毒治疗具有靶向性好、副反应小、杀伤肿瘤途径多、难以产生耐药性等优势。一项多中心随机III期研究PHOCUS正在探索pexastimogene devacirepvec (Pexa-Vec, JX-594),这是一种具有免疫治疗效果的溶瘤性痘苗病毒,

与索拉非尼联合使用的效果。先前对不能切除的肝细胞癌患者进行的II期随机研究表明,在采用肿瘤内注射的方式下,与低剂量对照组相比,高剂量Pexa-Vec治疗组的OS为14.1个月和6.7个月<sup>[22]</sup>。在PHOCUS试验中,患者将在4周内采取每2周1次共计3次的瘤内注射,然后在第6周服用索拉非尼。这些患者将与单独接受索拉非尼的队列进行比较。评估OS、TTP、PFS、ORR和DCR。基于先前溶瘤病毒研究的良好效果,这一临床试验的结果同样令人期待。

其他的ICI制剂包括度伐利尤单抗和替西木单抗在HCC治疗领域都取得了不错的效果,在未来具有强大的前景。

## 2.2 靶向治疗

**2.2.1 索拉非尼** 索拉非尼是首个在中晚期肝细胞癌患者中显示疗效的靶向治疗药物。这个多靶点TKI靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体、血小板衍生生长因子(PDGF)受体、RAF和其他几种酪氨酸激酶。基于双盲随机对照临床试验(SHARP,  $n=602$ )和亚太地区研究,索拉非尼是10年来无可辩驳的晚期HCC患者的最佳选择。这项关键性试验主要在欧洲患者(87.5%)中进行,其中约1/3的患者患有糖尿病HCC与丙型肝炎有关。超过一半的人ECOG-PS评分为0(54%),几乎所有患者的肝功能都良好(Child-Pugh A),80%以上的患者处于BCLC C期。大约一半的患者有肝外转移(EHD),70%的患者有肝外转移微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)<sup>[23]</sup>。与对照组相比,索拉非尼治疗明显延长了患者的中位OS(10.7个月 vs. 7.9个月,  $HR=0.69$ ,  $95\% CI=0.55\sim 0.87$ ,  $P<0.001$ )。索拉非尼治疗的益处与PS评分、MVI情况或EHD状态无关<sup>[23]</sup>。

预测索拉非尼治疗效果更好的临床因素包括慢性丙型肝炎感染、中性粒细胞减少和淋巴细胞比率降低以及肝脏局限性疾病<sup>[18-19]</sup>。GIDEON是一项针对3 202例患者的前瞻性研究,分析表明索拉非尼可用于治疗肝功能Child-Pugh B级的肝细胞癌患者,副作用无明显增加。然而,考虑到患者预后较差,在索拉非尼治疗没有被证实的生存益处的情况下,使用索拉非尼时应谨慎选择治疗肝硬化失代偿期的患者<sup>[24-25]</sup>。

**2.2.2 仑伐替尼** 2007年美国FDA批准了索拉非尼

治疗晚期HCC后,此后10年,虽然有多种靶向药物和治疗方法被研制出来,但是没有一种在OS和安全性方面超越索拉非尼,直到仑伐替尼的横空出世和REFLECT试验的成功这一局面被彻底打破。仑伐替尼是第一个在OS方面显示出非劣于索拉非尼的药物,REFLECT试验奠定了仑伐替尼在HCC一线治疗的地位。这项在2017年进行的试验中,所有入组患者的肝功能都属于Child-Pugh A级且无法获得手术切除;79%的试验者处于BCLC C期。此外,约60%的参与者的ECOG-PS得分为0,57%的患者AFP水平低于200 ng/mL。结果显示:在主要终点总生存期OS方面,仑伐替尼在统计学上不比索拉非尼差(13.6个月 vs. 12.3个月,  $HR=0.92$ ,  $95\% CI=0.79\sim 1.06$ ),而与OS结果相比,仑伐替尼在关键次要终点方面要比索拉非尼更优秀。研究者从仑伐替尼治疗3.7~7.4个月( $HR=0.66$ ,  $95\% CI=0.57\sim 0.77$ ,  $P<0.0001$ )后依据mRECIST标准评估中位PFS。两组患者的TTP分别为7.4个月和3.7个月。从数据上看,这些结果明显优于索拉非尼的SHARP试验。基于mRECIST和RECIST 1.1标准,在ORR方面,仑伐替尼也显著优于索拉非尼(24.1% vs. 9.2%,  $OR=3.13$ ;  $95\% CI=2.15\sim 4.56$ ,  $P<0.0001$ )。在仑伐替尼组最常见的副反应是高血压(42%)、其次是腹泻(39%)、食欲减退(34%)和体质量减轻(31%),而在索拉非尼组发生率最高的不良事件是手足综合征(52%),其次是腹泻(46%)、高血压(30%)和食欲减退(27%)。接受仑伐替尼治疗的患者手足综合征的发病率显著降低(3% vs. 11%);部分患者(9% vs. 7%)因治疗引起的不良事件而停止治疗。总结上述结果就是仑伐替尼在OS方面不劣于索拉非尼,但在延缓PD以及ORR等方面仑伐替尼要优于索拉非尼<sup>[26]</sup>。

**2.2.3 瑞戈非尼** 瑞戈非尼是一种多激酶抑制剂,其靶点靶向结构除VEGFR外,还包括PDGFR、RAF、FGFR、RET、KIT、TIE-2等。该多靶点TKI在随机、双盲、安慰剂对照、III期试验(RESORCE试验)中进行评估( $n=573$ )。纳入标准为Child-Pugh A级、能耐受药物以及治疗前使用索拉非尼。超过60%的患者ECOG-PS为0;超过80%的患者有MVI,44%的受试者AFP水平 $\geq 400$  ng/mL,87%的受试者处于BCLC C期。结果显示:瑞戈非尼组的中位OS为10.6个月,对照组也就是安慰剂组为7.8个月。根据改良实体瘤测量标准(mRECIST)

测量结果,得出的中位PFS分别为3.1个月和1.5个月( $HR=0.46$ ,  $95\% CI=0.37\sim 0.56$ ;  $P<0.0001$ )。至TTP也明显延长(3.2个月 vs. 1.5个月)。ORR为10.6%, DCR分别为65.2%和36.1%<sup>[27]</sup>。进一步分析显示,从索拉非尼开始治疗序贯到瑞戈非尼治疗组的中位OS为26.0个月,而对照组为19.2个月<sup>[28]</sup>。瑞戈非尼组最常见的3~4级不良事件是高血压(15%),其次是手足综合征、疲劳和腹泻。干预组中1/10的患者和安慰剂组中的4%因副作用停止治疗。最常见的停药的原因是手-足综合征和转氨酶水平升高。与一线索拉非尼相似,接受瑞戈非尼治疗时出现的手足综合征与更好的OS相关<sup>[29]</sup>。该试验表明,瑞戈非尼作为索拉非尼失败后的二线选择,是可以信赖的。

**2.2.4 卡博替尼** 卡博替尼作为一种TKI制剂,在CELESTIAL试验中,对之前接受过全身治疗进展为不可切除HCC的患者进行评估( $n=707$ ),这707例患者有71%~73%的患者属于既往接受过索拉非尼方案治疗失败或2次全身治疗方案(26%~28%)并且治疗失败或发生进展。结果显示:与安慰剂组相比,卡博替尼显著延长了中位OS(10.2个月 vs. 8.0个月),并显著改善中位PFS(5.4个月 vs. 1.9个月)。根据RECIST 1.1标准测量的ORR为4%与安慰剂0.4%相比。此外,在接受卡博替尼治疗的患者中,DCR为64%,这几乎是安慰剂组的两倍(33.4%;  $P<0.001$ ),接受卡博替尼治疗的患者更多可能经历3级或4级高血压(16% vs. 2%),AST升高(12% vs. 7%),HFSR(17.0% vs. 0),疲劳(10% vs. 4%)和腹泻(10% vs. 2%)<sup>[30]</sup>。这表明作为一线治疗失败后的二线或三线治疗,卡博替尼是一个合适的选择,然而,由于这一亚组在主要终点方面展现的不足,这一结果表明,在任何新的三线系统治疗方案的临床试验方案中,应使用安慰剂作为对照而不是卡博替尼。卡博替尼被批准为治疗晚期HCC患者的二线和三线药物选择。

**2.2.5 雷莫芦单抗** 雷莫芦单抗是一种抗血管内皮生长因子-2(VEGFR-2)的单克隆抗体,在最初的REACH试验中,在已经接受索拉非尼治疗后的患者中比较了雷莫芦单抗和安慰剂的效果,但没有显示出明显的生存获益(9.2个月 vs. 7.6个月,  $HR=0.87$ )<sup>[31]</sup>。在随机III期试验REACH-2中对在治疗期间PD的患者与安慰剂进行比较,他们无法耐受索拉非尼。参与者都有一个不良的预后特征:

AFP水平 $\geq 400$  ng/mL。结果显示:主要终点中位总生存期雷莫芦单抗组为8.5个月,而安慰剂组为7.3个月( $HR=0.71$ ,  $95\% CI=0.53\sim 0.95$ ,  $P=0.0199$ )。次要终点中位PFS(2.8个月 vs. 1.6个月,  $HR=0.452$ ,  $95\% CI=0.40\sim 0.60$ ,  $P<0.0001$ )<sup>[32]</sup>。该研究显示雷莫芦单抗改善了PFS和OS,并且雷莫芦单抗比TKI具有更有强的耐受性,对于 $\geq 3$ 级不良事件,仅高血压(13% vs. 5%)、低钠血症(6% vs. 0%)和天门冬氨酸转氨酶升高(3% vs. 5%)在干预组中比安慰剂组更常见<sup>[31]</sup>。这项试验的结果显示,雷莫芦单抗对于一线治疗后失败的,且AFP $\geq 400$  ng/mL的患者具有更佳的疗效,这类患者在选择二线治疗药物时,应优先选择雷莫芦单抗。

## 2.3 联合治疗

**2.3.1 阿替利珠单抗+贝伐单抗** IMbrave150研究作为联合治疗领域最为重磅的研究,阿替利珠单抗联合贝伐单抗这对组合展现了迄今为止所有全身性治疗药物中最高的总生存率,超过了索拉非尼。这项全球开放、III期临床试验中,一共有501例无法手术切除的晚期HCC患者被纳入了进来,将这些患者按2:1的比例随机分为两组,一组每21 d接受阿替利珠单抗1 200 mg+贝伐单抗15 mg/kg治疗,另一组接受标准的口服索拉非尼400 mg,每天2次。患者一直接受治疗直到他们出现不可耐受的副作用或无法再获得临床受益。关注的主要终点是OS和PFS,ORR作为次要终点。在纳入研究的501例患者中,336例接受联合治疗,165例接受索拉非尼治疗。索拉非尼组中位OS为13.2个月,而阿替利珠单抗+贝伐单抗组中位OS未达到,无法在随访期间进行评估,这表明“A+T”组合要明显优于索拉非尼组。阿替利珠单抗+贝伐单抗组6个月和12个月总生存率分别为84.8%和67.2%,索拉非尼组分别为72.2%和54.6%( $HR=0.58$ ,  $95\% CI=0.42\sim 0.79$ ,  $P=0.0006$ )。阿替利珠单抗+贝伐单抗组中位无进展生存期为6.8个月,索拉非尼组中位无进展生存期为4.3个月( $HR=0.59$ ,  $95\% CI=0.47\sim 0.76$ ,  $P<0.0001$ )。阿替利珠单抗-贝伐单抗的严重不良事件发生率更高,最常见的3级或4级不良事件高血压占15.2%。正如人们所预料的那样,贝伐单抗组上消化道出血是常见的不良事件,发生率为7%。阿替利珠单抗-贝伐单抗也将患者生活质量恶化的时间延迟至11.2个月,而索非尼组为3.6个月。双药方案与索拉非尼方案相比,患者身体功能恶化

的延长时间分别为13.1个月和4.9个月<sup>[33]</sup>。这项试验表明,在不能切除的HCC患者中,阿替利珠单抗联合贝伐单抗比索拉非尼具有更好的OS和PFS。作为PD-L1抑制剂,阿替利珠单抗可阻止T细胞对肿瘤增殖反应失活的免疫检查点作用,而贝伐单抗可阻止VEGFR激活引起的血管生成并阻断肿瘤的额外血液供应。IMbrave试验的成功标志着阿替利珠单抗+贝伐单抗是第一个被发现优于索拉非尼的治疗方法,这个方案打破了晚期HCC的治疗僵局,被CSCO和NCCN作为诊疗指南的一线治疗的I级专家推荐,确立了其作为一种治疗HCC新的标准方法的地位。

**2.3.2 仑伐替尼+帕博利珠单抗** 联合治疗领域的另一大重磅消息莫过于仑伐替尼联合帕博利珠单抗这对组合了。有关这对组合的Ib期KEYNOTE-524试验显示,在不可切除性的HCC患者中每日接受口服仑伐替尼( $\geq 60$  kg 12 mg,  $< 60$  kg 8 mg)和静滴帕博利珠单抗(200 mg, 1次/3周)。在104例入组患者中,中位OS为20.4个月,中位PFS为9.7个月,ORR为44.8% (95% CI=36.0%~56.3%),DCR为86%。联合使用仑伐替尼和帕博利珠单抗的耐受性总体良好。在试验中,发生了3例可归因于药物的死亡事件(1例急性呼吸衰竭,1例肝功能不全和1例肠穿孔)<sup>[34]</sup>。根据KEYNOTE-524试验的结果,FDA批准了仑伐替尼+帕博利珠单抗联合治疗作为一种突破性疗法用于晚期HCC中。以此试验为基础正在进行的LEAP-002试验是通过在仑伐替尼治疗基础上,通过添加帕博利珠单抗或不添加以验证两者联用的疗效,从而提供一种可能的一线组合治疗。LEAP-002试验是在KEYNOTE-524试验的基础上进行的第三阶段研究。将患者随机分为两组,其中一组在接受仑伐替尼基础上,按照体质量每21天接受帕博利珠单抗治疗1次,另一组按体质量给药仑伐替尼,每3周接受静脉使用安慰剂1次。主要终点为PFS和OS,次要终点为ORR、DOR、DCR和TTP<sup>[35]</sup>。进一步的研究将有希望阐明其作为中晚期HCC另一种一线治疗的潜力,结果值得期待。靶向治疗联合免疫治疗展现了药物联合治疗领域的广阔前景,也意味着HCC的全身治疗进入了精准、联合、多样化的时代。

**2.3.3 纳武利尤单抗+伊匹木单抗** 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗最初用于晚期黑色素瘤患者。这两个免疫检查点已被证明可以刺激免疫系统进一

步增强对癌症的反应,而不仅仅是单一药物的作用,因此,它的应用已经扩展到其他实体肿瘤。最近,根据CheckMate 040试验第4组的数据<sup>[36]</sup>,FDA对使用索拉非尼治疗失败的肝细胞癌患者加速批准了这种检查点抑制剂组合。这项研究最初在2019年美国临床肿瘤学会大会(ASCO 2019)上发表,报告了纳武利尤单抗-伊匹木单抗联合治疗索拉非尼治疗失败患者的主要疗效和安全性,包括3个组采用不同剂量<sup>[37]</sup>。三组的客观缓解率均为31%~32%,累计有7例患者出现完全缓解,平均缓解时间为17个月。疾病控制率为43%~54%,24个月总生存率为30%~48%。联合用药的耐受性良好,约4成的患者出现3~4级的不良事件,其中最常见的是瘙痒和皮疹。随后一项随访的数据分析在ASCO GI 2020被展示了出来,再次证明了客观缓解率为31%,平均缓解期为17个月,疾病控制率为49%<sup>[38]</sup>。30个月的总生存率与先前报道的结果一致,为37%,耐受性也保持在37%的3~4级,但最常见的是天冬氨酸氨基转移酶和脂肪酶增加。目前临床信息有限,但是随着这种治疗组合现在进入市场,将会有越来越多的数据被采集出来。

**2.3.4 仑伐替尼+特瑞普利单抗+HAIC** 一直以来关于三联治疗的研究甚少,2020年ESMO年会的壁报展示了我国中山大学石明教授的一项研究成果,该研究回顾性分析了仑伐替尼+特瑞普利单抗+HAIC对比仑伐替尼单药治疗157例晚期HCC的有效性和安全性<sup>[39]</sup>。结果显示:三联治疗组显示出了更长的PFS时间(11.1个月 vs. 5.1个月,  $P < 0.001$ )和OS时间(未达到 vs. 11个月,  $P < 0.001$ )、更高的DCR(RECIST或mRECIST: 90.1% vs. 72.1%,  $P = 0.005$ ),以及更高的ORR(RECIST: 59.2% vs. 9.3%,  $P < 0.001$ ; mRECIST: 67.6% vs. 16.3%,  $P < 0.001$ )<sup>[39]</sup>,表明HAIC联合仑伐替尼和特瑞普利单抗可显著改善晚期HCC患者的疗效。

喜马拉雅试验是首个将双重免疫检查点抑制剂作为晚期肝细胞癌一线治疗方法的研究,该试验检测了PD-L1抑制剂杜伐单抗与CTLA-4抑制剂替卡利单抗联合应用于未接受全身治疗的不能切除的肝细胞癌患者的疗效和安全性<sup>[40]</sup>。度伐利尤单抗已经被批准用于不能切除的III期NSCLC,而目前正在研究替西木单抗与度伐利尤单抗联合治疗各种其他的恶性肿瘤。将患者随机分为4组,分别给予度伐利尤单抗单药治疗、替西木单抗联合

度伐利尤单抗治疗方案和索拉非尼单药治疗方案。主要终点是OS,而ORR、DOR、DCR、PFS和TTP是次要终点。根据阿斯利康公司的新闻,FDA已经批准了这一联合治疗方案用于不可切除性HCC的治疗中。

COSMIC-312试验是另一个一线药物评估,研究卡博替尼+阿替珠单抗在未接受全身治疗的晚期HCC患者中的应用<sup>[41]</sup>。研究分为3组:每日口服卡博替尼和静脉注射阿替唑单抗的试验组,对照组每3周服用1次索拉非尼,另外一对照组每天服用1次卡博替尼。以OS和PFS作为主要终点。卡博替尼作为一种酪氨酸激酶VEGFR抑制剂,已在HCC治疗中建立其二线或三线治疗的地位,阿替利珠单抗已从理论上证明,这项研究可能会与IMbrave150试验产生类似的治疗效果,其结果正在等待中。

而2020年在各大国际肿瘤会议中,报道了各种各样的药物联合方案,安全性和有效性都较好,这其中包括有:信迪利单抗联合安罗替尼、阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗、仑伐替尼联合CS1003等<sup>[42-44]</sup>。

### 3 总结

从2007年12月FDA批准索拉非尼治疗晚期HCC以来,到今天有了更多的治疗选择。而2020年在HCC治疗领域是不平凡的一年,尤其是在全身治疗领域。对上述在各大领域出现的治疗进展,笔者将治疗序列做以下总结。

转化治疗优先考虑免疫+靶向的联合,具体哪两种药物,需要根据实际情况而定,而术后辅助治疗中,有CD147表达的HCC患者应用<sup>131</sup>I美妥昔单抗可有效改善预后,其次仑伐替尼+TACE用于有高复发风险患者的辅助治疗也有效延长患者的PFS。放疗在小HCC中或伴有门静脉癌栓患者中的应用已得到大家的认可,而在介入治疗领域,HAIC的表现,令人前所未有的满意。在全身治疗领域考虑将阿替利珠单抗+贝伐单抗方案作为超一线治疗方案,这一点是基于IMbrave150试验所取得的惊人成就,与索拉非尼相比,A+T方案不仅有更好的OS与PFS,关键是,这种组合的毒性也小的多,患者将会获得更好的生活质量,这就是为什么专家们更乐观地认为,这种联合治疗有望成为HCC

一线治疗的新标准方案;而将仑伐替尼和索拉非尼作为晚期HCC患者的一线靶向治疗方案,仑伐替尼的表现不逊于索拉非尼,将其推向一线治疗的地位,同样,仑伐替尼治疗的患者的不良事件发生率更低,虽然总的OS没有体现出优越性,但患者功能恶化的时间更长,也就是生活质量更高。一线治疗失败的患者,不能耐受索拉非尼的患者应优先考虑瑞戈非尼,其中AFP $\geq$ 400 ng/mL的患者选择雷莫芦单抗会具有最佳的生存获益;其余患者可视具体情况考虑卡博替尼、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为二线治疗。相对于单药,联合治疗领域展现出了更确切和更显著的疗效,免疫联合方案不但在中晚期HCC治疗中取得了突破性进展,而且在联合局部治疗和围手术期治疗也展现了其巨大前景,包括转化治疗、术前新辅助治疗和术后辅助治疗。这提示免疫联合治疗不应局限于中晚期HCC的治疗,通过与局部治疗的联合,同样可以应用于早中期HCC的治疗,以及贯穿整个HCC的治疗过程。尽管最近几年HCC治疗领域取得了一些进展,但仍有一些充满不确定性和未满足需求的重要领域需要改进,包括适当的治疗顺序以及缺乏足够有力的研究来确定HCC的亚组分型,这些亚组可能比其他亚组从目前可用的治疗方案中受益更多。并且现阶段仍然缺乏有足够说服力的数据来支持目前的治疗方式应用于Child-Pugh B级患者并获得治疗收益,而这部分患者的治疗也许是未来攻克晚期HCC患者治疗所不可或缺的。

### 参考文献

- [1] Lai SW. Risk factors for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2019, 125(3):482. doi: 10.1002/cncr.31802.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [3] Cao M, Li H, Sun D, et al. Cancer burden of major cancers in China: A need for sustainable actions[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(5):205-210. doi: 10.1002/cac2.12025.
- [4] Kaseb AO, Pestana RC, Vence LM, et al. Final results of a randomized, open label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 37(4\_suppl): 185. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4\_suppl.185.

- [5] Sun HC, Zhu XD, Huang C, et al. Initially unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination therapy of tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody followed by resection[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl):e16690. doi:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e16690.
- [6] Zhang W, Hu B, Han J, et al. 174P A real-world study of PD-1 inhibitors combined with TKIs for HCC with major vascular invasion as the conversion therapy: A prospective, non-randomized, open-label cohort study - ScienceDirect[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl\_6):S1307. 10.1016/j.annonc.2020.10.195.
- [7] Li J, Xing J, Yang Y, et al. Adjuvant 131 I-metuximab for hepatocellular carcinoma after liver resection: a randomised, controlled, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(6):548-560. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30422-4.
- [8] Da Costa AC, Sodergren M, Jayant K, et al. Radiofrequency combined with immunomodulation for hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(17):2040-2048. doi: 10.3748/wjg.v26.i17.2040.
- [9] Chu HH, Kim JH, Yoon HK, et al. Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(10):1533-1543. doi: 10.1016/j.jvir.2019.06.006.
- [10] Kim N, Cheng J, Jung I, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 121-129. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.005.
- [11] Wei X, Jiang Y, Zhang X, et al. Neoadjuvant Three- Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24):2141-2151. doi: 10.1200/JCO.18.02184.
- [12] Venerito M, Pech M, Canbay A, et al. NEMESIS: Noninferiority, Individual-Patient Metaanalysis of Selective Internal Radiation Therapy with 90Y Resin Microspheres Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(12): 1736-1742. doi: 10.2967/jnumed.120.242933.
- [13] Shi M, Li Q, He M, et al. 981O - Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX) versus transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): A randomised phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl\_4):S629-644. doi: 10.1016/annonc/annonc278.
- [14] 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. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [15] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. LBA38\_PR - CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(suppl 5):v874-875. doi:10.1093/annonc/mdz394.029.
- [16] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (keynote-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):940-952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
- [17] Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(3):193-202. doi: 10.1200/JCO.19.01307.
- [18] Xu W, Liu K, Chen M, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: recent advances and future perspectives[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 175883591986269. doi: 10.1177/1758835919862692.
- [19] 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. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
- [20] Qin S, Finn RS, Kudo M, et al. RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(16): 1811-1822. doi: 10.2217/fo-2019-0097.
- [21] Deva S, Lee JS, Lin CC, et al. 700A phase Ia/Ib trial of tislelizumab, an anti-PD-1 antibody (ab), in patients (pts) with advanced solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl\_10). doi: 10.1093/annonc/mdy487.042.
- [22] Breitbach CJ, Moon A, Burke J, et al. A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of Pexa-Vec (JX-594) Administered by Intratumoral Injection in Patients with Unresectable Primary Hepatocellular Carcinoma[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1317:343-357. doi: 10.1007/978-1-4939-2727-2\_19.
- [23] Lovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- [24] Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(6):1140-1147. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.020.
- [25] Vogel A, Saborowski A. Current strategies for the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 82:101946. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101946.
- [26] 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. doi: 10.1016/S0140-6736(18)

- 30207-1.
- [27] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [28] Finn RS, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2):353-358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.
- [29] Bruix J, Merle P, Granito A, et al. Hand-foot skin reaction (HFSR) and overall survival (OS) in the Phase 3 RESORCE trial of regorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4\_suppl):412. doi:10.1200/JCO.2018.36.4\_suppl.412.
- [30] 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. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.
- [31] Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 859-870. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9.
- [32] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein following sorafenib (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 282-296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
- [33] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [34] Llovet JM, Shepard KV, Finn RS, et al. A phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Updated results[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Supplement\_5). doi:10.1093/annonc/mdz247.073.
- [35] Llovet JM, Kudo M, Cheng AL, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for the first-line treatment of patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 LEAP-002 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): TPS4152. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS4152.
- [36] U. S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. "FDA grants accelerated approval to nivolumab and ipilimumab combination for hepatocellular carcinoma." U.S. FDA, 11 Mar. 2020, <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma>. Accessed 8 June 2020.
- [37] Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl):4012. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4012.
- [38] He AR, Yau T, Hsu C, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subgroup analyses from CheckMate040[J]. *ClinOncol*, 2020, 38(4\_suppl): 512. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.512.
- [39] Lai ZC, He MK, Shi M, et al. Triple combination therapy of lenvatinib, toripalimab, and hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl\_6): S1306. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.193.
- [40] Abou-Alfa GK, Chan SL, Furuse J, et al. A randomized, multicenter phase 3 study of durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): HIMALAYA study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): TPS4144. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.TPS4144.
- [41] Rimassa L, Cheng AL, Braiteh F, et al. 3833TiP - Phase III (COSMIC-312) study of cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) vs sorafenib (S) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) who have not received previous systemic anticancer therapy[J]. *Ann Oncol* 2019, 30(Supplement 5): v320. doi:10.1093/annonc/mdz247.159.
- [42] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab (C) in combination with apatinib (A) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): An open-label, multi-center, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl\_4):S689. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1099.
- [43] Shen L, Zhang Y, Guo Y, et al. A phase Ib study of the PD-1 antagonist CS1003 plus lenvatinib (LEN) in Chinese patients (pts) with the first-line (1L) unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S690-691. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1103.
- [44] Chen X, Li W, Wu X, et al. Sintilimab plus anlotinib as first-line therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.191.

( 本文编辑 宋涛)

本文引用格式:奉建祁,王志明.中晚期原发性肝癌治疗的新进展[J].中国普通外科杂志,2021,30(7):847-857. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011

Cite this article as: Feng JQ, Wang ZM. Latest developments in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(7):847-857. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011