

肝细胞癌二线治疗的现状和进展

邓娜, 栗晓咪, 丁晓燕, 陈京龙 (首都医科大学附属北京地坛医院 肿瘤内科, 北京 100015)

摘要: 目前晚期肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的治疗手段主要包括分子靶向治疗、免疫治疗和系统化疗等。晚期HCC的一线治疗手段包括以索拉非尼、仑伐替尼等为代表的分子靶向治疗以及以阿替利珠单抗、信迪利单抗等为代表的免疫治疗。无论是分子靶向治疗还是免疫治疗, 由于缺乏特异性的靶点标志物, 其治疗效果都有限, 且进展及复发率高, 因此晚期HCC的后线治疗显得尤为必要。本文就晚期HCC二线治疗的现状及进展进行综述。

关键词: 肝细胞癌; 靶向治疗; 免疫治疗; 二线治疗

Current status and progress of second-line treatment for hepatocellular carcinoma

Deng Na, Li Xiaomi, Ding Xiaoyan, Chen Jinglong (*Department of Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China*)

Abstract: At present, the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) mainly includes molecular targeted therapy, immunotherapy and systemic chemotherapy. The first-line systemic regimens of advanced HCC include molecular targeted therapy represented by sorafenib and lenvatinib, and immunotherapy represented by atezolizumab and sintilimab. Whether molecular targeted therapy or immunotherapy, due to the lack of specific biomarkers, the efficacy is limited, and the rate of progression and recurrence is high, so the post-line treatment of advanced HCC is particularly necessary. This article reviewed the current status and progress of second-line treatment for advanced HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Targeted therapy; Immunotherapy; Second-line therapy

原发性肝癌是全球第6大常见癌症和第3大癌症死亡原因, 2020年约有90.6万新发病例和83万死亡病例^[1]。原发性肝癌中肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占75%~85%, 肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 占10%~15%, 另外还有较少见的混合型肝细胞癌-胆管癌 (combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)。HCC的主要危险因素包括慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 或丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染、黄曲霉毒素污染的食品、酗酒、肥胖、吸烟和2型糖尿病等^[2]。HCC发病较隐匿, 约80%患者确诊HCC时疾病已发展至晚期阶段, 失去手术切除、肝脏移植等外科治

疗机会。对于晚期HCC者而言, 系统治疗如分子靶向治疗、免疫单药治疗以及靶向联合免疫治疗、免疫联合治疗等手段显得尤为重要。在过去的十多年, 多激酶抑制剂索拉非尼 (sorafenib) 是唯一一个对晚期HCC患者具有生存获益的药物, 并由此开启了晚期HCC的靶向治疗时代^[3]。近5年, 随着许多新药III期临床试验的开展, 2018年酪氨酸激酶抑制剂仑伐替尼 (lenvatinib) 被批准用于晚期HCC的一线治疗^[4]。2017年来免疫治疗成为晚期HCC治疗的又一大突破, 纳武利尤单抗 (nivolumab)^[5]和帕博利珠单抗 (pembrolizumab)^[6]先后被美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于治疗索拉非尼经治的晚期HCC患者。瑞格非尼 (regorafenib)^[7]、卡博替尼 (cabozantinib)^[8]和雷莫芦单抗 (ramucirumab)^[9]也陆续被批准用于索拉非尼经治患者的治疗。2021年

贝伐珠单抗 (bevacizumab) 联合阿替利珠单抗 (atezolizumab)^[10], 2022年贝伐珠单抗联合信迪利单抗 (sintilimab)^[11]及多纳非尼 (donafenib)^[12]被指南推荐用于中晚期HCC的一线治疗。但一线治疗难以避免的是耐药问题, 无论是一线靶向治疗还是一线靶向免疫治疗, 中位无疾病进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 均在2.6~8个月^[3,4,10-12], 后线治疗显得尤为重要。本文就晚期HCC二线治疗的现状及进展进行综述。

1 分子靶向治疗

1.1 瑞格非尼 瑞格非尼是首个在晚期HCC二线治疗中观察到总生存期 (overall survival, OS) 获益的药物, 作为一个小分子酪氨酸激酶抑制剂, 其可同时抑制血管内皮细胞生长因子1-3 (vascular endothelial growth factor receptor1-3, VEGFR1-3)、血管生成素受体2、血小板衍生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β)、成纤维生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR)、KIT、RET及RAF基因进而发挥抗肿瘤活性。RESORCE^[7]是一项随机、双盲安慰剂对照的III期临床试验, 旨在评估瑞格非尼对一线索拉非尼治疗后进展的HCC患者的有效性和安全性。与安慰剂组相比, 瑞格非尼组患者的OS显著改善, 瑞格非尼组和安慰剂组患者的中位生存时间 (median overall survival, mOS) 分别为10.6个月 (95%CI: 9.1~12.1) 和7.8个月 (95%CI: 6.3~8.8), HR 为0.63 (95%CI: 0.50~0.79, $P < 0.0001$), mPFS分别为3.1个月 (95%CI: 2.8~4.2) 和1.5个月 (95%CI: 1.4~1.6)。常见的3级和4级治疗相关不良事件 (treatment related adverse event, TRAE) 包括高血压 (15%、5%)、手足皮肤症 (13%、1%)、乏力 (9%、5%)、腹泻 (3%、0%) 等。基于该研究结果, 瑞格非尼于2017年被国家食品药品监督管理总局 (China food and drug administration, CFDA) 批准用于索拉非尼治疗后进展的晚期HCC的二线治疗。

一项回顾性、多中心、真实世界队列研究探索了瑞戈非尼和其他酪氨酸激酶抑制剂对阿替利珠单抗和贝伐珠单抗治疗后进展的晚期HCC患者的有效性及安全性, 研究结果显示, 瑞戈非尼组相比其他酪氨酸激酶抑制剂组 (索拉非尼组、仑伐替尼组及卡博替尼) 的OS有统计学获益, 分别为15.8个月和7.0个月 ($HR = 0.40$, 95%CI: 0.20~0.79, $P = 0.023$), 与其他酪氨酸激酶抑制剂相比, 瑞戈非尼

的总全球生存率 (overall global survival, OGS) 有所改善, 分别为18.6个月和15.0个月 ($HR = 0.42$, 95%CI: 0.22~0.84, $P = 0.036$), 提示与其他酪氨酸激酶抑制剂相比, 瑞戈非尼有更好的OS和OGS^[13]。

1.2 卡博替尼 卡博替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 主要针对的靶点包括VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、转化生长因子 (mesenchymal to epithelial transition factor, MET) 及anexelekto (AXL) 等, 这些靶点能够介导HCC的进展及索拉非尼耐药。CELESTIAL^[8]是一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验, 其目的是评估卡博替尼对接受过治疗的晚期HCC患者的疗效。该研究的主要终点是OS, 次要终点是PFS和客观反应率 (objective response rate, ORR)。卡博替尼组和安慰剂组的mOS分别为10.2个月和8个月 ($HR = 0.76$, 95%CI: 0.63~0.92, $P = 0.005$), 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分别为4%和 $< 1\%$ ($P = 0.009$)。3级和4级不良反应发生率分别为68%和36%, 最常见的3级和4级不良反应为手足综合征、高血压、天门冬氨酸氨基转移酶水平升高、乏力和腹泻。该研究结果表明对于经过治疗的晚期HCC患者而言卡博替尼可延长OS和PFS。

1.3 阿帕替尼 阿帕替尼是一个具有高选择性的酪氨酸激酶抑制剂, 其作用靶点是VEGFR2, 2014年阿帕替尼被国家药品监督管理局 (national medical products administration, NMPA) 批准用于晚期胃癌或胃食管交界性腺癌三线及后线治疗。AHELP是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验^[14], 目的是评估阿帕替尼对索拉非尼或系统化疗后耐药或无效的晚期HCC患者的疗效和安全性, 该研究的主要终点是OS, 次要研究终点是6个月、12个月OS率以及PFS率。阿帕替尼组与安慰剂组的中位OS分别为8.7个月 (95%CI: 7.5~9.8) 和6.8个月 (95%CI: 5.7~9.1, $P = 0.048$), 两组的6个月OS率分别为70%和56.1%, 12个月OS率分别为36.8%和28.9%, 中位PFS分别为4.5个月 (95%CI: 3.9~4.7) 和1.9个月 (95%CI: 1.9~2.0), HR 为0.471 (95%CI: 0.369~0.601, $P < 0.0001$), ORR分别为10.7%和1.5%。常见的3、4级TRAE包括高血压 (28%、2%)、手足综合征 (18%、0)、血小板计数减少 (13%、1%)。该研究结果显示阿帕替尼可以显著提高既往接受过至少一种系统性治疗后耐药或无效的晚期HCC患者的OS、PFS

和ORR, 并且安全性也是可控的。基于AHELP的研究结果, 2020年12月31日阿帕替尼被NMPA批准用于晚期HCC患者的二线治疗。

1.4 雷莫芦单抗 雷莫芦单抗是一种针对VEGF-2的人源性IgG1单克隆抗体^[15], 其作用机制是通过阻断VEGF-2与VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D的结合从而抑制VEGF-2活化, 达到抑制血管内皮的生成、迁移、存活来抑制肿瘤血管生成, 从而发挥抗肿瘤的作用。REACH^[16]是一项随机、安慰剂对照、双盲、多中心的III期临床试验, 旨在研究雷莫芦单抗在经过一线索拉非尼治疗后疾病进展的晚期HCC患者中的疗效和安全性, 主要的研究终点是OS和潜在的治疗人群, 最终结果显示雷莫芦单抗组和安慰剂组的中位OS分别为9.2个月和7.6个月, 差异无统计学意义($P = 0.14$)。3级及以上不良反应包括腹水、高血压、乏力、恶性肿瘤进展、天门冬氨酸氨基转移酶水平升高、血小板减少症、高胆红素血症和血液胆红素升高。该研究结果表明, 雷莫芦单抗并不能显著提高晚期HCC患者的生存率。Zhu等^[16]通过Child-Pugh评分对REACH的研究结果进行分析发现, 雷莫芦单抗能显著提升AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 的患者中Child-Pugh评分为5分($P = 0.01$)、6分($P = 0.04$)患者的OS, 研究结果支持了后续的REACH-2试验。晚期HCC患者若合并AFP水平升高预示着预后较差, REACH-2试验^[9]正是一项旨在评估雷莫芦单抗在AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 的晚期HCC患者中疗效的III期临床试验, 其研究结果显示雷莫芦单抗组和安慰剂组的中位OS分别为8.5个月和7.3个月($P = 0.0199$), 两组PFS分别为2.8个月和1.6个月($P < 0.0001$), 3级以上不良反应包括高血压(13%、5%)、低钠血症(6%、0%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(3%、5%), 该研究结果显示雷莫芦单抗能够提高经索拉非尼治疗且AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 的晚期HCC患者的OS, 并且其安全性可耐受, REACH-2是晚期HCC患者在生物标志物选择中第一个获得阳性结果的III期临床试验。该项研究结果也为传统认为预后极差的合并AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 的晚期HCC患者的治疗带来希望, 并于2019年在美国获批HCC二线治疗适应证, 2022年10月通过NMPA批准上市。

2 免疫单药治疗

2.1 卡瑞利珠单抗 卡瑞利珠单抗是首个用于晚期肝癌二线治疗的国产程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂。Qin等^[17]在中国开展了一项多中心、开放标签、平行组、随机的II期

临床试验, 旨在评估PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗针对中国的晚期HCC患者的安全性和有效性。与CheckMate-040、KEYNOTE-224和KEYNOTE-240试验中标准一线治疗失败后的晚期HCC患者相比, 本研究人群基线特征较差, 该研究将接受卡瑞利珠单抗治疗的217例受试者按1:1的比例随机分为2周方案组及3周方案组。该研究的中位随访时间为12.5个月, ORR为14.7%(95%CI: 10.3~20.2), mOS为13.8个月, 6个月OS率为74.4%(95%CI: 68.0~79.7), 12个月OS率为55.9%(95%CI: 48.9~62.2), 2周方案组和3周方案组的mOS分别为14.2个月(95%CI: 11.5~未监测到)和13.2个月(95%CI: 9.4~17.0), mPFS分别为2.3个月(95%CI: 1.9~3.2)和2.0个月(95%CI: 2.0~3.2)。在所有级别的TRAE中最常见的是反应性皮肤血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP, 67%)。3级及4级以上不良反应发生率为22%, 其中最常见的有天门冬氨酸氨基转移酶水平升高(5%)和中性粒细胞计数下降(3%)。该研究结果提示卡瑞利珠单抗具有抗肿瘤活性, 即便是对于HBV感染比例较高的晚期HCC患者, 卡瑞利珠单抗也可成为二线和越线治疗的选择。在最新的数据分析中, 经过至少2年的随访, 卡瑞利珠单抗显示出了持久的客观反应及生存获益(中位OS为14.2个月; 24个月OS率为33.7%)。在第1次进展(progressive disease, PD)后继续使用卡瑞利珠单抗的晚期HCC患者中, 23.5%的患者在PD后靶病灶较基线减少 $> 30\%$, 中位OS为16.9个月, 24个月OS率为38.8%, 证明了疾病进展后继续使用卡瑞利珠单抗的患者仍可获益^[18]。

2.2 帕博利珠单抗 KEYNOTE-224^[6]是一项非随机、多中心、开放标签的II期临床试验, 该研究纳入了104例晚期HCC患者, 受试者每3周静脉输注帕博利珠单抗200 mg持续2年或至疾病进展为止, 研究的ORR为17%(95%CI: 11~26), 其中1例(1%)达到完全缓解(complete responses, CR), 17例(16%)达到部分缓解(partial responses, PR), mPFS为4.9个月, mOS为12.9个月。之后开展的KEYNOTE-240^[19]是一项旨在研究帕博利珠单抗联合最佳支持治疗(best supportive care, BSC)与安慰剂联合BSC治疗晚期HCC患者的随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验, 帕博利珠单抗组的mOS为13.9个月(95%CI: 11.6~16.0), 安慰剂组mOS为10.6个月(95%CI: 8.3~13.5), HR为0.781(95%CI: 0.611~0.998, $P = 0.0238$), 两组

mPFS分别为3.0个月和2.8个月($HR = 0.718$, $P = 0.0022$), 在这项研究中, 帕博利珠单抗组未达到其预先设定的改善OS和PFS的统计学双终点(预设的OS统计学显著性界值为 < 0.00174 , PFS统计学显著性界值为 < 0.0020)。吸取了KEYNOTE-240的失败经验后, KEYNOTE-394^[20]以2:1比例将患者随机分为帕博利珠单抗 + BSC组和安慰剂 + BSC组; 主要研究终点为OS, 次要研究终点包括PFS、ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR)、缓解持续时间(duration of response, DoR)和安全性等。KEYNOTE-394研究达到了预期的优效结局, 与对照组相比, 帕博利珠单抗可显著延长患者的中位OS(14.6个月比13.0个月, $HR = 0.79$, $P = 0.0180$)。另外, 帕博利珠单抗组的2年OS率达到34.3%, 高于对照组的24.9%。两组mPFS分别为2.6个月和2.3个月, 2年PFS率分别为11%和0%, 而ORR分别为12.7%和1.3%。KEYNOTE-394研究是全球第1个PD-1单抗单药在HCC治疗中获得预期优效性结果的随机、对照的关键性III期临床试验, 2022年10月, 基于该研究的优效结果, NMPA新批准了帕博利珠单抗单药用于既往接受过索拉非尼或含奥沙利铂化疗的HCC患者的治疗。

2.3 纳武利尤单抗 Checkmate040是一项开放标签、非对比性、剂量爬坡和扩增的I/II期临床研究^[5], 是最早报道的PD-1单抗治疗HCC的临床研究。该研究将纳入的262例患者分为剂量爬坡组(48例)和剂量扩增组(214例), 剂量爬坡组静脉输注纳武利尤单抗0.1~10 mg/kg, 每2周1次, 剂量扩增组静脉注射纳武利尤单抗3 mg/kg, 每2周1次, 剂量爬坡组的主要研究终点为安全性及耐受性, 剂量扩增组的主要研究终点为ORR。剂量爬坡组未达到最大耐受剂量, 48例患者中有12例(25%)发生3级、4级治疗相关不良事件, ORR为15% (95%CI: 6~28), 剂量扩增组的ORR为20% (95%CI: 15~26)。2017年9月, 纳武利尤单抗获得FDA批准用于HCC的二线治疗^[21]。然而一项旨在研究纳武利尤单抗对比索拉非尼一线治疗晚期HCC的III期临床研究(CheckMate-459)^[22]结果显示, 纳武利尤单抗组与索拉非尼组的OS分别为16.4个月和14.7个月($HR = 0.85$, $P = 0.075$), 提示与索拉非尼相比, 纳武利尤单抗并不能提升晚期HCC患者的生存时间。基于此结果, 纳武利尤单抗二线治疗晚期HCC的适应证被撤回。目前纳武利尤单抗联合局部治疗的多项临床研究正在开展。

2.4 替雷利珠单抗 RATIONALE 208^[23]是替雷利珠

单抗用于晚期HCC二线及以上治疗的全球、多中心、II期临床研究, 在全球范围入组249例受试者, 其中中国患者122例, 中位随访时间为12.4个月, ORR为13.3% (95%CI: 9.3~18.1), 包括3例CR, DCR为53.0% (95%CI: 46.6~59.3), mOS为13.2个月 (95%CI: 10.8~15.0), mPFS为2.7个月 (95%CI: 1.4~2.8)。研究揭示替雷利珠单抗单药治疗的总体安全性良好, 各类免疫相关不良事件(immune related adverse events, irAEs)发生率处于同类药物较低区间, 2021年6月22日, NMPA正式批准替雷利珠单抗单药用于至少接受过一种全身治疗HCC患者的治疗。

3 免疫联合治疗

3.1 免疫联合免疫治疗 纳武单抗联合依匹木单抗 Check-mate040^[24]是一项多中心、开放标签、多队列I/II期试验。该研究将148例研究对象按照1:1:1的比例随机分配为3个队列, 队列A为纳武利尤单抗1 mg/kg + 依匹木单抗3 mg/kg (每3周1次), 连用4个周期后序贯纳武利尤单抗240 mg (每2周1次); 队列B为纳武利尤单抗3 mg/kg + 依匹木单抗1 mg/kg (每3周1次), 连用4个周期序贯纳武利尤单抗240 mg (每2周1次); 队列C是纳武利尤单抗3 mg/kg (每2周1次) + 依匹木单抗1 mg/kg (每6周1次)。结果表明队列A、B、C的ORR分别为32% (95%CI: 20%~47%)、27% (95%CI: 15%~41%)、29% (95%CI: 17%~43%), DoR分别是未监测到、15.2个月、21.7个月, mOS分别为22.8个月 (95%CI: 9.4~未测出)、12.5个月 (95%CI: 7.6~16.4)、12.7个月 (95%CI: 7.4~33.0), 队列A的12个月OS率为61% (95%CI: 46%~73%), 24个月OS率为48% (95%CI: 34%~61%), TRAE发生率分别为94%、71%及79%, 其中三组队列分别有5例、2例及1例出现3级和4级TRAE, 在最后一剂次研究药物的100 d内, 队列A的1例患者死于严重的TRAE(5级肺炎)。基于混合模型的重复测量分析, 与队列B和队列C相比, 队列A的获益更大。本研究结果与PD-1/程序性死亡蛋白配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)通路在负向调节免疫活性中具有不同但互补的作用是一致的。基于该项研究, FDA于2020年3月批准纳武利尤单抗联合依匹木单抗(A组剂量)用于晚期HCC二线治疗, 但目前依匹木单抗尚未在国内上市。

3.2 免疫联合靶向治疗

3.2.1 卡瑞利珠联合阿帕替尼 RESCUE^[25]是一项针对未接受过治疗或一线治疗后耐药、无效的晚期HCC患者的非随机、开放标签、多中心的II期临床试验,该试验共纳入190例患者,其中卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼作为一线治疗组纳入了70例,作为二线治疗组纳入120例,主要的研究终点是ORR,次要研究终点包括DCR、PFS等。一线治疗组的ORR为34.3% (95%CI: 23.3~46.6),二线治疗组的ORR为22.5% (95%CI: 15.4~31)。两组的DCR分别为77.1% (95%CI: 65.6~86.3)和75.8% (95%CI: 67.2~83.2),两组的mPFS分别为5.7个月 (95%CI: 5.4~7.4)和5.5个月 (95%CI: 3.7~5.6)。常见的TRAE包括高血压、天门冬氨酸氨基转移酶升高、蛋白尿及高胆红素血症。该研究表明对于晚期HCC患者的一线治疗和二线治疗来说,免疫联合靶向治疗都是一种合适的新型选择。

3.2.2 瑞格非尼联合信迪利单抗 Huang等^[26]开展了一项针对瑞格非尼联合信迪利单抗对比瑞格非尼二线治疗晚期HCC疗效和安全性的多中心回顾性研究,结果显示瑞格非尼联合信迪利单抗组与瑞格非尼单药组的ORR分别为36.2%和16.4% ($P=0.017$),PFS分别为5.6个月和4.0个月 ($P=0.045$),OS分别为13.4个月和9.9个月 ($P=0.023$)。单药瑞格非尼、Child-Pugh B级和中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) > 3.6是OS预后不良的独立危险因素。因此,对索拉非尼或仑伐替尼一线治疗发生进展的晚期HCC,尤其是NLR ≤ 3.6的患者,瑞格非尼联合PD-1单抗的靶免联合方案可使患者获得更佳OS,同时安全性良好。

4 系统治疗联合局部治疗

多项研究证实系统治疗(靶向、免疫单药治疗或靶向联合免疫治疗等)联合经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)治疗晚期HCC的疗效优于TACE或酪氨酸激酶抑制剂单独治疗^[27-30]。一项旨在探讨瑞格非尼联合TACE治疗不可切除且一线治疗失败的晚期HCC患者疗效和安全性的多中心回顾性研究^[31]结果表明mPFS为7.4个月,mOS为14.3个月,中位至疾病进展时间(time-to-progression, TTP)为3.2个月,与单药瑞格非尼治疗相比(mPFS为3.1个月,mOS为10.6个月,mTTP为3.2个月),TACE联合瑞格非尼可能会产生更长的PFS和OS,但这还有待证实。目前系统治疗联合局部治疗的多项临床研究正在开展中。

5 结语和展望

近年来,分子靶向治疗、免疫治疗的问世和临床应用为晚期HCC患者带来了生存获益,然而由于HCC的分子生物学特性,靶向药物或一线靶免联合治疗后,由于肿瘤免疫原性下降等其他原因,一线治疗后出现耐药难以避免。目前二线治疗的选择日益增多,但绝大多数临床研究选择的人群为索拉非尼治疗进展的中晚期HCC患者,在一线靶向联合治疗作为中晚期HCC治疗主流方向的现实世界中,二线治疗的选择有限,瑞格非尼和双免治疗是迄今为止循证医学证据最充足,专家推荐最多的方案。能否增加小分子酪氨酸激酶抑制剂或免疫药物来逆转耐药需要更多基础研究和临床研究数据的支持,期待在分子标志物指导下有更多符合临床的前瞻性、多中心研究来解决这一临床难题,最终给患者带来更多获益。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] YANG W S, ZENG X F, LIU Z N, et al. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence[J]. Br J Nutr, 2020, 124(3): 330-340.
- [3] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- [4] KUDO M, FINN R S, 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.
- [5] EL-KHOUEIRY A B, 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, 2018, 391(10088): 2492-2502.
- [6] ZHU A X, FINN R S, 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.
- [7] 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.
- [8] ABOU-ALFA G K, MEYER T, CHENG A L, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 54-63.
- [9] ZHU A X, KANG Y K, YEN C J, 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.

- [10] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*,2020,382(20):1894-1905.
- [11] 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.
- [12] 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 II-III trial[J]. *J Clin Oncol*,2021,39(27):3002-3011.
- [13] FALETTE-PUISIEUX M, NAULT J C, BOUATTOUR M, et al. Beyond atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: overall efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in a real-world setting[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023,15:17588359231189425.
- [14] 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.
- [15] SYED Y Y. Ramucirumab: a review in hepatocellular carcinoma[J]. *Drugs*,2020,80(3):315-322.
- [16] ZHU A X, BARON A D, 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*,2017,3(2):235-243.
- [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, QIN S, MENG Z, et al. A Phase 2 study of camrelizumab for advanced hepatocellular carcinoma: two-year outcomes and continued treatment beyond first RECIST-defined progression[J]. *Liver Cancer*,2021,10(5):500-509.
- [19] KUDO M, LIM H Y, CHENG A L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of Asian patients in the phase 3 KEYNOTE-240 trial[J]. *Liver Cancer*,2021,10(3):275-284.
- [20] 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.
- [21] US Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to nivolumab for HCC previously treated with sorafenib[EB/OL]. (2017-09-25) [2023-06-19]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-hcc-previously-treated-sorafenib>.
- [22] YAU T, PARK J W, FINN R S, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2022,23(1):77-90.
- [23] REN Z, DUCREUX M, ABOU-ALFA G K, et al. Tislelizumab in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2022,23(1):77-90.
- [24] YAU T, KANG Y K, KIM T Y, 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.
- [25] XU J, SHEN J, GU S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*,2021,27(4):1003-1011.
- [26] HUANG J, GUO Y, HUANG W, et al. Regorafenib combined with PD-1 blockade immunotherapy versus regorafenib as second-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *J Hepatocellular Carcinoma*,2022,9:157-170.
- [27] KUDO M, UESHIMA K, IKEDA M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. *Gut*,2020,69(8):1492-1501.
- [28] PENG Z, FAN W, ZHU B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH)[J]. *J Clin Oncol*,2023,41(1):117-127.
- [29] WANG H, XIAO W, HAN Y, et al. Study on efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with regorafenib and PD-1 antibody versus continued TACE combined with regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma after failed second-line treatment with regorafenib[J]. *J Gastrointest Oncol*,2022,13(4):1907-1914.
- [30] ZHU H D, LI H L, HUANG M S, et al. Transarterial chemoembolization with PD-(L)1 inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001)[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2023,8(1):58.
- [31] HAN Y, CAO G, SUN B, et al. Regorafenib combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world study[J]. *BMC Gastroenterol*,2021,21(1):393.

收稿日期: 2023-07-04

邓娜, 栗晓咪, 丁晓燕, 等. 肝细胞癌二线治疗的现状和进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024,16(1): 1-6.