

2018 ESMO 肝细胞癌指南解读

李广欣, 张钰, 黎功(北京清华长庚医院 放疗科, 北京 102218)

【摘要】2018年欧洲临床肿瘤协会(European Society for Medical Oncology, ESMO)发布了最新版肝细胞癌治疗指南,就肝细胞癌流行病学特征、发病前的监测、诊断、分期、治疗、疗效评估等内容进行了详细阐述,其中不乏内容的更新和补充。本文就2018版ESMO肝细胞癌指南进行解读。

【关键词】肝细胞癌;指南;欧洲临床肿瘤协会;解读

Interpretation of 2018 ESMO guidelines for hepatocellular carcinoma

LI Guang-xin, ZHANG Yu, LI Gong (Department of Radiotherapy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 102218, China)

Corresponding author: LI Gong, E-mail: dr_gongli@163.com

【Abstract】In 2018, European Society for Medical Oncology (ESMO) issued the latest edition of the guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma, which elaborated on the epidemiological characteristics of hepatocellular carcinoma, pre-morbidity monitoring, diagnosis, staging, treatment, efficacy evaluation, and so on, including many new content updates and supplements. This article will interpret the 2018 ESMO guidelines for hepatocellular carcinoma.

【Key words】Hepatocellular carcinoma; Guideline; European Society for Medical Oncology; Interpretation

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤,严重威胁我国国民健康。有统计数据表明,几乎每2例HCC患者,就有1例来自于中国。因此,加强HCC的预防、监测及治疗,在我国具有十分重要的意义。随着新型靶向药物以及免疫治疗在HCC治疗领域的不断成功,HCC治疗药物种类日益丰富,治疗策略不断更新,同时也为HCC治疗带来了新的机遇与挑战。如何为不同的HCC患者制订更为优化的治疗方案,从而使更多的HCC患者从中获益,是肿瘤科医师所要思考的问题。

2018年欧洲临床肿瘤协会(European Society for Medical Oncology, ESMO)发布了最新版HCC治疗指南(以下简称指南),对HCC的流行病学特征、HCC高危患者的监测、HCC诊断依据、HCC不同分期系统评价等内容进行了详细梳理,同时着重对近期HCC治疗领域的研究进展进行了细致阐述。指南针对目前研究热点——免疫治疗以及新

型靶向药物治疗HCC的临床数据进行了系统展示。本文就指南相关内容进行解读,重点阐述不同分期HCC患者的治疗方法,以及最新靶向药物仑伐替尼和免疫检查点抑制剂治疗HCC的疗效及不良反应。这两类药物在我国临床应用时间较短,希望通过对指南的解读,给临床医师以帮助,在不断积累临床经验及广泛交流的基础上,进一步深入研究新型HCC治疗药物的适宜人群、治疗疗效、不良反应等热点问题。

1 肝细胞癌流行病学特征

在该部分内容中,指南就HCC的发病现状进行了总结,并对HCC未来发展趋势做出了预测,概括为下述内容。

(1)在过去20年中,HCC发病率在世界范围内不断上升,预计到2030年,包括美国在内的一些国家HCC患者数量将明显增加,而其他国家,如中国、日本,HCC发病率则开始下降^[1-3]。

(2) HCC的发病地区与乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎的地理分布十分接近,说明HCC的发病与肝炎病毒感染有明确的相关性,加强对乙型病毒性肝炎与丙型病毒性肝炎的预防和治疗对于控制HCC的发病具有重要意义。

(3) 从性别、年龄的角度观察,男性更易罹患HCC,且随着年龄增长,HCC的发病率逐渐上升。

(4) 目前,在大多数西方国家,酒精性肝硬化导致的HCC是其发病的最主要原因。但在过去的几十年中,肥胖人群和2型糖尿病发病率大大增加,导致非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的发病率上升,这类疾病可导致肝纤维化和肝硬化,并最终发展为HCC。预计未来与NAFLD/NASH相关的HCC发病率会逐年上升,并成为世界某些地区HCC发病的主要原因。

2 肝细胞癌的监测

指南指出,早期发现和早期治疗对降低HCC死亡率意义重大。因此,对所有肝硬化患者进行HCC监测十分必要,其中对肝炎患者的监测更为重要。指南引用了一项针对亚洲乙型病毒性肝炎患者的研究,该研究发现,与病毒载量较低的患者相比,血清HBV-DNA高于10 000 copies/ml的人群,HCC发病风险更高($> 0.2\%/y$)。丙型肝炎病毒感染和晚期肝纤维化患者,即使在抗病毒治疗并获得持续病毒学应答后,仍然存在较高的HCC发病风险。同时,另一项来自日本的队列研究表明,腹部超声可检测的肝脏肿瘤直径为(1.6 ± 0.6) cm,直径 > 3 cm的肿瘤,漏诊率 $< 2\%$ 。使用增强CT或增强MRI进行监测的数据目前尚未明确。一项针对美国人群的数据显示,血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)测定可以使早期HCC检出率增加6%,但存在一定的假阳性率。来自我国的一项针对慢性乙型肝炎病毒感染者的随机对照研究显示,与对照组相比,监测AFP的一组人群HCC相关死亡风险降低了37%。关于AFP监测的间隔时间目前仍无定论,一项比较3~6个月监测AFP的随机研究未能发现任何差异^[4]。基于以上循证医学证据,该指南推荐,对于存在HCC风险的患者,应每6个月进行腹部超声检

查,同时联合或不联合AFP检测。

3 肝细胞癌的诊断

如何诊断HCC?该指南从下述两方面进行了系统阐述。

3.1 影像学诊断 对于有肝硬化病史,同时具有特定影像学成像特点的患者,指南认为,病理学诊断并不是强制性的,临床医师可根据肿瘤增强成像特点做出HCC影像学诊断。对于直径 > 1 cm的肝内结节,多时相的增强CT或者增强MRI表现出“快进快出”的特点,即可确诊。与增强CT相比,增强MRI诊断HCC的敏感性相对更高。此外,PET-CT不推荐用于HCC的诊断。

3.2 病理诊断 指南强调,HCC的病理诊断是基于肿瘤的穿刺组织或手术标本。对于非肿瘤肝脏的伴随分析可能有助于确定其状态和潜在的致病性疾病。穿刺和切除标本的评估遵循TNM分期,包括对切除肿瘤组织边缘的评估。病理报告通常需对肿瘤分级进行描述,但目前世界上尚无统一分级方案,关于独立预后的数据也不确定。

指南对肝脏肿瘤组织病理学诊断进行了严格限定以及系统说明,具体表述如下:肿瘤活组织检查的组织病理学诊断是基于标准和特殊染色剂以及免疫组化的结果。形态学上,高分化的HCC必须区别于良性/癌前病变(发育异常的结节、肝细胞腺瘤、局灶性结节性增生);而低分化的HCC应区别于肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocellular carcinoma, ICC)、HCC/ICC的混合癌、某些转移癌及特殊类型肿瘤(如肺癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、神经内分泌肿瘤)。基于此,组织学分析可以通过免疫组化补充谱系特异性标志物。此外,细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)高表达已被认为是HCC预后不良的标志。

在高分化的HCC中,活组织检查通常不存在明确的恶性肿瘤迹象(间质或血管侵犯),因此需要进一步的组织学标准(骨小梁改变——超过2个细胞广泛小梁,假性腺体,网状蛋白丢失,荚膜形成)和细胞学标准(细胞核/细胞质比率增加,即“核拥挤”,细胞质嗜碱性粒细胞增多等)来支持HCC的诊断^[5]。对于仍无法明确的病例,应进行免疫组

化检测,如使用CD34评估血窦的毛细血管化。进一步的免疫组化标记已被证明对提高高分化HCC的诊断率有帮助,如谷氨酰胺合成酶、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3、应激蛋白、zeste同源增强剂及热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP 70)。其中谷氨酰胺合成酶、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3及HSP 70的组合已被诊断小组所推荐(2/3标志物阳性对HCC诊断的敏感度为70%,特异度为100%),同时使用其他标志物可进一步增加诊断的敏感度^[6]。此外,指南还定义了HCC的组织学亚型(如纤维板状型、嫌色细胞型等),这些亚型与肿瘤的临床特点和分子特征相关^[7,8],可能会影响未来的临床实践。

指南特别指出,肿瘤活检导致肝脏肿瘤出血和针道播种转移的潜在风险很低,易于控制,不会影响疾病进展或患者的整体生存(overall survival, OS),因此,不应将其视为不行肿瘤活检的理由。指南引用的一篇荟萃分析表明肝活检后肿瘤种植的风险为2.7%,活检和种植的中位时间间隔为17个月^[9],在经验丰富的医疗机构,肿瘤种植的风险预计可能更低。此外,针道种植是有效的治疗方法(如切除或放射治疗),且不影响肿瘤患者的OS。另一篇关于出血风险的荟萃分析显示,轻度出血并发症的发生率为3%~4%,而需要输血的严重出血并发症发生率仅为0.5%。

4 肝细胞癌分期和风险评估

指南认为,HCC分期对于制订最佳治疗方案和评估预后具有重要意义。同时强调,对于HCC患者的评估应重点包括:肿瘤范围、AFP水平、肝功能、门静脉压力及临床表现状态(performance status, PS)。

评估肿瘤范围(包括结节数量和大小、血管有侵犯、肝外有无周围组织受侵等)的相关技术包括增强MRI或增强CT。进行胸部、腹部及骨盆CT检查以排除肝外转移。是否需要常规术前骨显像检查目前尚无足够的临床数据。此外,指南特别指出,虽然有证据表明示踪剂的高摄取与肿瘤细胞分化程度、肿瘤大小、血清AFP水平及微血管侵犯存在相关性,但由此而进行FDG-PET扫描并作为分期依据尚无明显临床获益^[10,11]。

指南认为,通过肝功能Child-Pugh评分系统(血清胆红素、血清白蛋白、腹腔积液、凝血酶原时间及肝性脑病)对肝功能进行评估十分必要。指南就此专门做出了循证医学方面的阐述:在Child-Pugh A组中,测量白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)评分(仅包含血清白蛋白和胆红素水平的模型)能够将该组分为预后良好(ALBI 1)和预后不良(ALBI 2)两类人群,中位存活时间分别为26个月和14个月。此外,食管静脉曲张和(或)脾大、血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 时,临床提示可能存在门静脉高压,也可通过经颈静脉血管侵入性测量(肝静脉压力梯度 $> 10 \text{ mmHg}$)来明确。门静脉高压对于HCC治疗方案的确定的患者的OS均有影响。

指南列举了目前存在的多种HCC分期系统,包括TNM分期、Okuda分期、意大利HCC诊疗计划、日本综合分期评分及巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期,认为每个系统均有各自的优缺点。最近发布的第8版TNM分期系统对T分期有了新变化,该分期系统中对于原发肿瘤的分期包括了微血管侵犯这一内容,由于微血管侵犯只能从病理学角度进行评估,因此其在临床实践中的实用性并不强。BCLC分期是根据随机对照试验和队列研究结果制定的,该分期系统将肿瘤分期、肝功能、癌症相关症状及PS与基于证据的治疗方式联系起来,将HCC患者分为早期(0期和A期)、中期(B期)、晚期(C期)以及终末期(D期)。按照BCLC分期系统,未接受治疗的HCC患者生存期分别为:早期 > 5 年,中期 > 2.5 年,晚期 > 1 年,终末期为3个月。在该分期系统中,HCC患者同时存在的肝脏基础疾病的病因目前并未被确定为影响HCC的独立预后因素。然而,治疗肝脏基础疾病与HCC预后可能密切相关,例如,在患有乙型肝炎的情况下进行抗病毒治疗,在患有自身免疫性肝炎的情况下使用皮质类固醇治疗或停止酒精摄入可以明显改善患者的肝功能和预后。

指南特别指出,肝功能失代偿(包括黄疸、静脉曲张性出血、腹腔积液或肝性脑病)应被视为任何可能诱发亚临床肝损伤的局部治疗的禁忌证,这些局部治疗包括手术切除、经皮消融治疗或经肝动

脉介入治疗等。同时，肝功能失代偿患者能否从全身治疗中获益目前仍无定论。

5 早期、中期肝细胞癌的治疗

早期、中期HCC治疗手段主要包括肝切除术、原位肝移植及局部消融治疗[包括射频消融术(radio-frequency ablation, RFA)或微波消融术(microwave ablation, MWA)]等, 指南对上述治疗方法进行了系统说明。

5.1 肝切除术 单个肿瘤且肝功能良好是实施肝切除术的主要指征。这样既可保证R0切除, 又可避免残余肝脏储备不足所致的术后肝功能衰竭。实施肝切除术前, 需要进行详细的术前检查以评估肝功能和未来肝脏残余量。两个变量的组合决定了肝功能衰竭的围术期风险和相关并发症。肝功能Child-Pugh A级且无明显门静脉高压的患者被认为是接受肝切除术的最佳人群。肝功能Child-Pugh C级患者不适合手术治疗。最近的一项荟萃分析表明, 门静脉高压或肝功能Child-Pugh B级可能不是肝切除术的绝对禁忌证。因此, 严格筛选的肝功能Child-Pugh B级和(或)伴有门静脉高压的肝癌患者, 也可作为肝切除术的适宜人群。

与开腹肝切除术相比, 腹腔镜肝切除术可减少术中出血量, 患者术后恢复更快, 并且不会降低治疗效果。对于伴有肝硬化的肝切除术, 应首选腹腔镜肝切除术。对于肿瘤负荷过大或者有大血管受侵犯的肝硬化HCC患者, 目前尚无高级别证据推荐进行手术切除。

肝切除术后5年肿瘤复发率为50%~70%, 包括肝内转移(通常在术后2年内)或出现新的原发肿瘤病灶(更多发生在2年以后)。亚临床病灶的微转移以及原发肿瘤的血管侵犯是造成肿瘤复发的主要原因, 因此手术术式的选择, 即解剖切除(anatomical resection, AR)与非解剖楔形切除术(non-anatomical wedge resection, NAR)是目前争论的焦点。理论上, 通过AR系统性切除肝段被认为在肿瘤清除和根除微转移方面更有效。然而, 这在肝硬化HCC患者中无法实施, 在这部分患者中, 最大限度保留组织的NAR是降低术后肝功能衰竭风险的首选方法。目前, 两种方法的优劣比较尚缺乏高级别

临床证据, 因此无法给出明确的建议。

5.2 原位肝移植 肝移植为HCC患者提供了治愈肿瘤和潜在肝脏疾病的可能。米兰标准(1个病灶直径 $< 5\text{ cm}$; 或者最多3个病灶, 每个病灶直径 $< 3\text{ cm}$; 无肝外转移; 无大血管受侵的证据)是目前HCC患者选择肝移植的最佳标准。对于符合米兰标准的患者, 建议进行原位肝移植, 预计复发率 $< 10\%$, 5年生存率为70%。在其他适应证相对更宽的标准(即超米兰标准)中, 进行了前瞻性研究的加州大学旧金山分校标准(1个肿瘤直径 $< 6.5\text{ cm}$; 最多3个结节, 单个结节最大直径 $< 4.5\text{ cm}$ 且各个结节直径之和 $< 8\text{ cm}$)也得出相似结果。因此, 对于超米兰标准的HCC患者, 也可考虑进行原位肝移植^[12-14]。

肝移植目前存在的最大障碍在于, 肝移植候选者经常面临长时间等待肝源的问题, 出现这一问题的原因在于目前肝移植的标准往往超过了米兰标准, 而这部分患者更容易出现疾病进展。当预计等待时间 > 3 个月时, 可以为患者提供切除、局部消融或经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)等桥梁治疗, 从而最大限度地降低肿瘤进展风险, 为肝移植赢得时间。

5.3 热消融治疗 RFA或MWA可被推荐作为非常早期疾病的一线治疗。在非常早期的HCC患者(肿瘤直径 $< 2\text{ cm}$)中, RFA已显示出与肝切除术相似的结果, 因此可以推荐作为一线治疗。对于早期HCC患者(最多3个病灶, 肿瘤直径 $< 3\text{ cm}$), 荟萃分析证实RFA与手术具有类似的生存获益, RFA已被采用作为替代的一线选择而不必过多考虑肝功能。迄今为止, 与RFA相比, MWA尚未得到充分验证, 其在直径3~5 cm肿瘤中的潜在优势或相邻大血管的冷却效应是否明显降低治疗疗效, 目前尚无定论。两种方法在外生性肿瘤以及靠近胆囊、肝门或邻近肠道等部位的使用均存在局限性, 可以通过腹腔镜手术辅助解决。化学消融方法(如乙醇注射)在指南中并不推荐, 因为指南认为热消融已被证明具有更好的疾病控制效果。

5.4 辅助治疗 肝切除术、肝移植或局部消融后, 不推荐对HCC患者进行辅助治疗。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制

剂(西罗莫司)作为免疫抑制剂可以预防免疫系统对移植肝脏的排斥,但最近发表的III期临床研究中显示其未能提高无复发生存率^[15]。同样,索拉非尼在肝切除术或局部消融后未提高HCC患者的中位无复发生存率^[16]。

5.5 高适形高剂量率放射性消融(立体定向放射治疗、高剂量率近距离放射治疗) 高适形高剂量率(high conformal high dose rate, HDR)放射性消融和立体定向放射治疗(radio ablation and stereotactic body radiotherapy, SBRT)可被视为消融肿瘤的替代方案,由于肿瘤位置的原因,并非所有部位的HCC均适合热消融治疗,或者说热消融后局部失败的风险很高。近年来,SBRT或HDR技术已经发展为热消融的替代方案。与经典的分次照射方案相比,HDR照射技术(如SBRT或CT引导的HDR近距离放射治疗)已被证实有良好疗效。单中心研究结果显示,SBRT治疗直径<5 cm的肿瘤或HDR治疗直径<12 cm的肿瘤,1年疾病控制率均>90%^[17-20]。然而,最近的一项头对头研究表明,对于直径<3 cm的肿瘤,RFA效果优于SBRT^[21]。与热消融相反,HDR放射性不受肿瘤与大血管毗邻、外生生长或中心位置的限制。SBRT和HDR近距离放射治疗均表现出极佳的安全性。此外,外照射放疗可用于骨转移患者的止痛治疗。任何消融治疗方法的选择,建议经由多学科讨论,根据患者肝功能、肿瘤大小、肿瘤位置及治疗中心能提供的医学专业能力最终决定。

5.6 经动脉治疗 对于HCC患者,可经供应肿瘤的动脉血管进行单独动脉化疗,或与造影剂碘油混合,也可注射栓塞物质(如线圈、明胶海绵片或聚乙烯醇校准的颗粒)或含有钇-90(⁹⁰Y)的微小放射性粒子。

经动脉治疗的绝对禁忌证是失代偿性肝硬化、广泛的肿瘤负荷、门静脉血流减少、肾衰竭或经动脉治疗的任何技术禁忌证。重要的相对禁忌证包括胆管闭塞或乳头功能不全、PS降低、肝功能受损(肝功能Child-Pugh B级)、重度食管静脉曲张、任何类型的门静脉血栓形成。

5.7 经动脉化疗栓塞 共有7项随机试验研究了TACE的疗效。其中,仅2项研究结果认为与最佳支

持治疗相比,治疗组具有生存获益。研究认为,对于无症状的HCC患者,TACE在延长OS中具有统计学差异,这些患者具有较好的肝功能,属于BCLC A期或B期,肿瘤负荷较小但不适合手术或局部消融治疗,其预期中位OS(median OS, mOS)为30~45个月。目前认为,TACE不一定能够使肝功能Child-Pugh B级、门静脉侵犯、肿瘤负荷大或肝功能恶化患者获益。肝癌动脉栓塞预后(hepatoma arterial-embolisation prognostic, HAP)评分可作为预测能否从TACE中获益的方法。该评分已在前瞻性试验和多个大型国际数据集中得到验证。HAP评分能够定义关于OS的4个不同的预后组,且在未来可用作TACE试验的分层因子。

传统基于碘油的TACE是目前的标准治疗,但使用阿霉素洗脱珠(drug-eluting beads, DEB)-TACE可以最大限度地减少化疗导致的全身不良反应。在随机对照试验中,与常规TACE相比,DEB-TACE组与阿霉素渗漏至体循环相关的不良反应明显减少,并提供了更为标准化的TACE方法。截至目前,没有任何前瞻性试验证明传统TACE与DEB-TACE孰优孰劣。

目前,尚未确定TACE治疗的最佳持续时间和频率。如果在第2次治疗后未达到明显的肿瘤坏死,或后续治疗未能在最初TACE治疗部位引起肿瘤缓解,则不应再次重复TACE治疗。此外,TACE治疗后肝功能受损的患者,如果再次接受TACE,需重新评估接受TACE治疗是否适合。

TACE与索拉非尼等全身治疗药物(序贯进行或同步进行)的组合不推荐用于临床实践。对于全身治疗(索拉非尼、布立尼布或Orantinib)与TACE联合或在TACE治疗后续贯进行全身治疗的5项随机试验未显示临床获益。

5.8 选择性内照射 选择性内照射(selective internal radiotherapy, SIRT)是将载有释放 β 射线的⁹⁰Y微球注射到肝动脉循环中,且没有或有极小的缺血效应。II期临床研究显示,SIRT具有较高的客观缓解率和疾病控制率。但仍不建议将SIRT作为中晚期HCC患者的一线治疗方法。最近的两项III期临床试验[法国的SARAH试验(459例)和亚太

地区的SIRveNIB试验(360例)],将患有肝外转移并保留肝功能的患者随机分为使用树脂微球的SIRT组和索拉非尼组。两项试验的主要研究终点OS均未超过索拉非尼组^[22,23];索拉非尼组的存活率为9.9~10.2个月,而⁹⁰Y的存活率为8~8.8个月($HR = 1.12 \sim 1.15$)。亚组分析没有产生任何生存优势。

在III期临床研究中,与索拉非尼相比,SIRT具有更高的反应率和更低的不良反应(adverse events, AE)发生率,并能延缓肿瘤进展。因此,在特殊情况下,对于既不能进行TACE也不能进行全身治疗的肝脏局限性疾病和肝功能保留的患者,可考虑使用SIRT。另外,可以考虑使用SIRT代替TACE来治疗等待肝移植患者中的小肿瘤作为桥梁治疗手段。

6 晚期肝细胞癌的全身治疗

针对晚期HCC的全身治疗,指南对既往40年内众多有关晚期HCC临床试验的治疗药物进行了梳理,并就近期在晚期HCC治疗中显示出良好应用前景的5种药物进行了详细介绍,这是指南的一大亮点。

6.1 化疗 指南指出,尚未在随机试验中证实化疗可以提高HCC患者的生存率,因此不推荐化疗作为标准治疗方法。

迄今为止,已经报道了4项临床试验,观察组分别是PIAF(顺铂/干扰素/多柔比星/氟尿嘧啶)、微管蛋白结合剂T138067、诺拉曲塞及FOLFOX(甲酰四氢叶酸/氟尿嘧啶/奥沙利铂)^[24-26],尽管FOLFOX的反应率更高(8.2%:2.7%, $P = 0.0233$),长期随访也可见中位生存期的微小益处(6.4个月:5.0个月, $P = 0.0425$),但这些方案与多柔比星相比并未改善患者生存。一项临床试验将索拉非尼与索拉非尼和多柔比星的组合进行了比较,但未显示联合治疗可提高存活率。总之,化疗在HCC治疗中的临床获益尚未确定。

6.2 有针对性的一线治疗方法 索拉非尼是HCC晚期和中期(BCLC B期)患者的标准治疗方案,此类患者不符合或无法进行局部治疗。该药物推荐用于肝功能较好且东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分的晚期

HCC患者。

与索拉非尼相比,仑伐替尼显示出非劣性,可以考虑用于无门静脉主干受侵的晚期HCC患者和ECOG 0~1分患者的一线全身治疗。

(1) 索拉非尼:索拉非尼是一种多激酶抑制剂,可阻断40种激酶,包括血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)2和BRAF基因。根据10年前的临床研究结果,当时诸多国际肝癌治疗指南将索拉非尼作为标准的HCC全身治疗方案。索拉非尼适用于肝功能储备良好(Child-Pugh A级)和晚期(BCLC C期)或中期(BCLC B期)肿瘤在局部治疗进展的患者。在SHARP III期试验中,与安慰剂相比,索拉非尼可提高生存率(7.9~10.7个月, $HR = 0.69, P = 0.001$)。该试验的目标人群主要是晚期HCC患者(占80%,其中35%有大血管侵犯,50%有肝外扩散)。SHARP试验结果随后在亚太地区III期试验中得到证实。该药物的客观反应率(objective response rate, ORR)很低,按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),ORR仅为2%,改良RECIST(modified RECIST, mRECIST) $< 10\%$ 。最近对2项随机对照试验测试索拉非尼个体数据进行的荟萃分析显示,尽管索拉非尼对所有患者都有益,但其对丙型肝炎相关HCC患者和仅患肝脏疾病患者具有更好的效果。目前尚无预测索拉非尼反应性的生物标志物。

索拉非尼的推荐每日剂量为800 mg,中位治疗持续时间为5~6个月,但早期预防毒性可以增强药物使用的耐受性。常见不良反应为腹泻、手足皮肤反应、疲劳及高血压等。大约15%的患者对索拉非尼无法耐受,另外35%的患者需要减少剂量。治疗相关的肝功能衰竭或危及生命的并发症很少。考虑索拉非尼在肝功能衰竭方面的限制性适应证(主要是肝功能Child-Pugh A级),据估计仅50%的晚期HCC患者适合这种治疗。如果患者伴有血管疾病(如冠状动脉疾病或外周血管疾病)且有明确临床症状,则被认为是使用该药物的绝对禁忌证。

(2) 仑伐替尼:在已进行的旨在挑战索拉非尼一线治疗地位的数项III期试验中,舒尼替尼、布立

尼布、厄洛替尼、利尼伐尼及多柔比星均铩羽而归,但仑伐替尼却表现出非劣效的临床疗效。仑伐替尼是一种口服多激酶抑制剂,其靶向VEGFR 1~3与成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1~4等。在涉及晚期HCC患者的开放III期多中心非劣效性试验中,仑伐替尼与索拉非尼相比显示出非劣效性结果(不包括主要门静脉侵犯、明确胆管侵犯及肿瘤体积超过肝脏体积的50%)。该研究符合OS非劣效性的主要终点(mOS 仑伐替尼与索拉非尼相比, 13.6个月: 12.3个月, $HR = 0.92$, 95%CI: 0.79~1.06)。对于次要研究终点,如无进展生存期(progression-free survival, PFS)、肿瘤进展时间及OS, 仑伐替尼明显优于索拉非尼。与索拉非尼相比, 仑伐替尼相关最常见不良反应为高血压(42%: 30%)、腹泻(39%: 45%)及手足皮肤反应(27%: 52%)。因此, 仑伐替尼可作为晚期HCC一线治疗的选择。

6.3 有针对性的二线治疗 瑞戈非尼是晚期HCC患者的标准二线治疗方法, 这些患者对索拉非尼耐受或有疾病进展的晚期HCC。使用该药物建议患者有良好的肝功能且ECOG评分为0~1分。对于肝功能保存良好且ECOG评分为0~1分的一种或两种全身治疗后存在疾病进展的患者, 可考虑使用卡博替尼, 目前正等待欧洲医药管理局(European Medicines Authority, EMA)批准。同时, 雷莫芦单抗(Ramucirumab, RAM)也可用于二线治疗的患者, 适用人群为基线AFP水平 < 400 ng/ml、保留良好肝功能且ECOG评分为0~1分, 目前等待EMA批准。

(1) 瑞戈非尼: 最近, 一项III期临床研究比较了瑞戈非尼与安慰剂对经索拉非尼治疗进展的晚期HCC患者, 已报道存活率有益(mOS 7.8~10.6个月, $HR = 0.62$, $P < 0.0001$), 提高了所有亚组患者的生存率。在该试验中, 88%的患者为BCLC C期, 12%为BCLC B期, 所有患者均对索拉非尼耐受且有进展。约30%的患者出现大血管侵犯, 70%的患者出现肝外扩散, 45%患者AFP水平 > 400 ng/ml。根据mRECIST, 肿瘤反应率为10%。药物使用方法为160 mg/d, 连续使用3周, 休息1周。治疗中位时间为3.5个月。AE导致51%的患者减少剂量, 10%的患

者缓和中止治疗。应该注意的是, BCLC B-C期的大多数患者并非标准治疗(TACE/索拉非尼/瑞戈非尼)的适应人群, 通常不适合进入临床试验。这些患者以及BCLC D期患者应接受最佳支持治疗或姑息治疗, 主要包括对疼痛、营养及心理支持的管理。

(2) 卡博替尼: 卡博替尼是一种批准用于甲状腺癌和肾癌的针对MET、VEGFR2、AXL及RET等靶点的多靶点抑制剂。CELESTIAL试验是一项全球III期随机临床试验, 将既往接受过索拉非尼治疗的晚期HCC患者给予卡博替尼治疗, 并与安慰剂进行比较。与瑞戈非尼相比, 该试验允许纳入对索拉非尼不耐受且在一种或两种全身治疗中患有进行性疾病的患者。在该试验中, 30%的患者出现血管侵犯, 78%的患者出现肝外扩散, 42%的患者出现AFP水平 > 400 ng/ml。治疗剂量为60 mg/d, 治疗中位时间为3.8个月。与安慰剂相比, OS结果有利于卡博替尼(mOS 10.2个月: 8.0个月, $HR = 0.76$, 95%CI: 0.63~0.92, $P = 0.0049$)。根据RECIST v1.1, 卡博替尼的反应率为4%。与安慰剂相比, 卡博替尼最常见的3/4级AE为手掌红斑疼痛(17%: 0%)、高血压(16%: 2%)、谷草转氨酶水平增加(12%: 7%)、疲劳(10%: 4%)及腹泻(10%: 2%)。由于无法耐受的AE, 62%入组患者减少使用剂量, 16%入组患者中止治疗。

(3) RAM: RAM是一种人免疫球蛋白G1 (immunoglobulin, IgG1) 单克隆抗体, 可抑制VEGFR2的配体激活。REACH试验在第3阶段中, 总体人群mOS无显著差异, 但在基线AFP水平 < 400 ng/ml的亚组患者中观察到有意义的改善。基于这些数据, III期临床试验REACH-2分析了RAM对索拉非尼治疗后基线AFP水平升高患者的疗效。与安慰剂相比, RAM治疗明显改善, mOS分别为7.3个月和8.5个月($HR = 0.710$, 95%CI: 0.531~0.949, $P = 0.0199$), mPFS分别为1.6个月和2.8个月($HR = 0.452$, 95%CI: 0.339~0.603, $P < 0.0001$)。在REACH-2研究中观察到的安全性与既往观察结果一致, 较为严重的不良反应为高血压(12.2%: 5.3%)和低钠血症(5.6%: 0%)。

7 免疫治疗

免疫治疗是目前肿瘤治疗领域的研究热点,指南详细介绍了免疫检查点抑制剂在HCC治疗中的临床试验数据。

指南指出,迄今为止,应用前景最为广阔的免疫治疗方法为使用免疫检查点抑制剂。一项关于Tremelimumab(CTLA-4抗体)的小型单臂II期试验的初步结果显示,反应率为17%,进展时间为6.5个月。最近报道的程序性死亡蛋白1(programmed cell death protein, PD-1)抑制剂Nivolumab的大型单臂I/II期试验(CheckMate040)^[27]共治疗262例患者,其中48例处于剂量递增状态,214例处于剂量扩展状态。在剂量递增期间,显示每2周3 mg/kg的剂量是可耐受的,并且用于剂量爬坡(患者需满足肝功能Child-Pugh A级和ECOG评分1分)。在剂量爬坡中,未发现与治疗相关的死亡,并且3级和4级谷草转氨酶和谷丙转氨酶水平升高发生率分别为4%和2%。任何等级中,最常见的AE是疲劳(23%)、瘙痒(21%)及皮疹(15%)。ORR为20%(RECIST v1.1),PFS为4.0个月,9个月OS率为74%。未发现程序性死亡蛋白配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)在肿瘤细胞膜上的表达具有疗效预测性。总体而言,扩大队列中的145例患者既往接受了索拉非尼治疗,延长随访时间后,其PFS为15.6个月(13.2~18.9个月)。这一数据优于既往报道的HCC中所有III期二线试验,其中观察组患者mOS仅为7.6~10.6个月。在此基础上,美国食品和药物管理局批准在既往用索拉非尼治疗的患者中使用Nivolumab,条件是需要进一步确认Nivolumab在HCC患者中的临床获益。比较索拉非尼与Nivolumab的一线III期试验CheckMate 459预计将于近期公布,如果结果是阳性,Nivolumab将被作为一线治疗选择。

同时,最近还有关于抗PD-1抗体Pembrolizumab作为二线治疗(KEYNOTE-224)的II期试验报道^[28]。在所包括的104例患者中观察到16.3%的ORR(RECIST v1.1)和78%的疾病控制率(disease control rate, DCR)。6个月OS与使用Nivolumab结果一致。mPFS为4.9个月(95%CI: 3.4~7.2),mOS为12.9

个月(95%CI: 9.7~15.5)。

8 疗效评估及随访

在HCC疗效评估及随访环节,指南建议使用mRECIST标准对局部区域治疗的反应/进展进行评估。指南指出,RECIST主要用于评估细胞毒性药物,mRECIST则是基于对靶病变的活肿瘤组分直径的测量。mRECIST除评价肿瘤自身大小变化外,还评估包括血管侵犯、淋巴结、积液及新病变等内容。指南回顾了mRECIST的发展历程,在肯定mRECIST评价体系的同时,也客观指出mRECIST在评估HCC全身治疗中的价值尚未确定,认为mRECIST需要进一步的前瞻性验证,但可用于日常临床实践,以便更准确地预测OS。

同时指南指出,放射性栓塞后的反应评估具有挑战性,应通过多阶段MRI或CT进行,每隔2~3个月1次。放射性栓塞后早期影像与治疗后肿瘤的炎性表现十分相似,均可表现为肿瘤边缘或者肿瘤内部的强化,因此可能被错误地标记为浸润性肿瘤。这些发现通常在6个月后得到解决。前瞻性放射学-病理学研究表明,EASL标准和mRECIST标准较WHO标准或RECIST标准能更好地评价放射性栓塞后3个月的疗效。

指南认为,在免疫治疗的背景下,疗效评估也极具挑战,因为在HCC中也描述了假性进展。免疫RECIST(immune-modified response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST)有可能成为未来免疫治疗的疗效评价标准。

9 结语

近年来,有关HCC的基础研究以及临床治疗均有明显进展,各类指南更新速度日益加快。相信随着各类临床试验数据的日臻完善,在各类HCC诊疗规范的指导下,HCC的临床治疗将更加规范,更多的HCC患者将从中获益。

参考文献

- [1] Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, et al. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15):1787-1794.
- [2] White DL, Thrift AP, Kanwal F, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 through