

一线治疗方案比较：仑伐替尼+PD-1抑制剂 vs 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗

临床疗效比较（ORR、PFS、OS）

2025 年
一线

阿替利珠单抗+贝伐珠单抗（Atezolizumab + Bevacizumab, 简称“A+T”）：在划时代的IMbrave150 III期研究中，A+T联合方案相对于索拉非尼显著提高了客观缓解率（ORR：RECIST1.1标准下30.0% vs 11.0%）、延长了中位无进展生存期（PFS, HR 0.65, P=0.0009）并改善了总生存期（OS, HR 0.66, P=0.0001）^①。研究更新数据显示A+T组ORR可达30%，mOS约19.2个月，对照组索拉非尼组约13.4个月^①。在中国亚组中疗效更加突出：联合方案mOS达到24.0个月，远高于索拉非尼组的11.4个月^②。基于IMbrave150结果，国际指南将A+T列为不可切除HCC一线标准方案，并在2020年被FDA批准用于晚期HCC一线治疗。

2021 年

仑伐替尼+PD-1抑制剂（如帕博利珠单抗Pembrolizumab或信迪利单抗等）：早期临床研究显示TKI联合免疫疗法同样具有显著抗肿瘤活性。在KEYNOTE-524 Ib期研究中，仑伐替尼联合帕博利珠单抗用于晚期HCC的一线治疗取得ORR 26.9%，中位PFS约9.7个月^③。扩大入组100例患者的更新分析显示ORR提升至36.0%，疾病控制率（DCR）达88%，中位PFS约8.6个月，中位OS达到22.0个月^③。这一结果令人鼓舞，FDA曾据此授予仑伐替尼+帕博利珠单抗“突破性疗法”资格（2019年）^③。此外，中国的ORIENT-32 III期研究证明了PD-1抑制剂联合抗VEGF抗体（信迪利单抗+贝伐珠单抗生物类似物）相较索拉非尼可显著降低死亡风险43%、降低疾病进展风险44%，显著延长PFS和OS^④。这些研究共同支持了“TKI+免疫”的疗效潜力。不过需要注意的是，最新的全球III期研究（LEAP-002）中仑伐替尼+帕博利珠单抗虽延长了患者生存，但未能达到统计学显著优势，与仑伐替尼单药相比OS改善有限，这提示联合方案疗效仍有争议，需要进一步研究和合理选择适应人群。

副作用发生率和类型比较

A+T方案副作用（阿替利珠单抗为PD-L1抑制剂，贝伐珠单抗为VEGF单抗）：总体耐受性良好，但抗血管生成治疗和免疫治疗相关的不良反应均需关注。IMbrave150研究显示A+T最常见的治疗相关不良事件（TRAEs）包括：蛋白尿（约29%）、高血压（28%）、转氨酶升高和乏力（各约16%）^⑤。多数为1-2级，≥3级不良反应主要是高血压（约12%）^⑤。免疫相关不良反应方面，PD-L1单抗可能引起肝炎、肺炎、皮疹、内分泌紊乱等，但总体发生率不高且多可管理。A+T组罕见的5级（致死）不良事件发生率约2%，主要为出血、胃肠穿孔、严重肝损伤或感染等^⑤。**出血风险**尤其值得注意：由于贝伐珠单抗可能加重肝硬化患者的消化道出血倾向，在开始A+T治疗前须对有门脉高压的患者进行胃食管静脉曲张筛查和预防处理^{⑤⑥}。总体而言，在Child-Pugh A代偿期肝功能患者中，A+T方案安全性可接受，但IMbrave150中约59%的患者曾因不良反应需要减量或暂停治疗，最终有22%因不良反应而停药^⑦。常见需要干预的副作用包括：

- **高血压、蛋白尿**：VEGF抑制剂常见不良反应。定期监测血压和尿蛋白，必要时给予降压药和减量停药措施^⑤。
- **出血风险**：尤其是消化道出血（如食管胃底静脉曲张出血）。需在治疗前处理静脉曲张，治疗中密切观察黑便、呕血等症状。
- **肝功能损伤**：免疫治疗或贝伐珠单抗均可能导致转氨酶升高或肝功能恶化，需定期抽血监测肝功能。
- **免疫相关不良反应**：如免疫性肺炎、皮疹、甲状腺功能减退等。Atezolizumab可引发类似PD-1抑制剂的irAE，但发生率低于20%，严重irAE更少见，仍需早期识别和干预。

仑伐替尼+PD-1方案副作用（多靶点TKI联合PD-1抑制剂）：此组合的不良反应来自TKI的药理作用叠加免疫激活效应，整体毒性相对偏高。在KEYNOTE-524研究中，有高达67%的患者出现了≥3级治疗相关不良事件（Grade ≥3 TRAE），3%的患者发生治疗相关死亡（Grade 5）⁸。**仑伐替尼常见不良反应**包括高血压、蛋白尿、手足综合征、腹泻、食欲下降、甲状腺功能减退等，与其他TKI类似⁹。免疫治疗部分则可能引发各种免疫介导的不良反应。组合方案中需重点监测和管理：

- **肝功能损伤**：仑伐替尼在肝硬化背景患者中可能导致转氨酶升高、胆红素升高甚至肝衰竭风险；PD-1抑制剂也可引发免疫性肝炎。治疗中应严密监测肝功能指标，出现明显异常及时停药并给予糖皮质激素等治疗。
- **高血压和蛋白尿**：仑伐替尼抗血管作用导致的高血压发生率与A+T方案相近（任何级别约30-40%，≥3级约15-20%），需每日自测血压并规范使用降压药控制在安全范围。定期检查尿常规，若蛋白尿≥2+需减量或暂停TKI⁵。
- **消化道症状**：仑伐替尼常致食欲减退、恶心、腹泻等，部分患者体重下降明显。可对症给予营养支持、止泻药等，并少食多餐、清淡饮食以缓解症状。
- **免疫相关不良反应（irAE）**：PD-1抑制剂可能出现肺炎、皮疹、甲状腺功能减退、肾上腺功能不全、结肠炎等。总体发生率约15%~55%不等（视具体毒性种类）¹⁰。需教育患者和家属密切留意咳嗽气急、皮肤异常、发热、腹泻等征象，一旦出现应及时就医评估。重度irAE经常需要暂停免疫治疗并给予全身激素甚至免疫抑制剂干预¹¹¹⁰。

副作用对比：总体来说，两个方案的毒副作用谱有重叠亦有侧重。**抗VEGF相关毒性**（高血压、蛋白尿、出血）在两方案中均常见，因为仑伐替尼和贝伐珠单抗均作用于VEGF通路。但贝伐珠单抗作为抗体，选择性更高，不良反应应以高血压和出血风险为主；仑伐替尼作为小分子多靶点TKI，还作用于FGFR等多条通路，因而胃肠道反应、乏力厌食、甲减等全身反应发生率更高。**免疫相关毒性**方面，两个方案均含免疫检查点抑制剂，需警惕类似的irAE风险（如免疫性肺炎在既往研究中发生率约2%~5%，但在有慢性肺病患者中可能后果更严重）。值得注意的是，本患者曾于2021年尝试过仑伐替尼+PD-1治疗但因不良反应中止，提示其对该联合方案耐受性较差。因此在副作用角度，A+T方案可能相对更可控一些：一方面贝伐珠单抗不涉及全身多靶点抑制，患者或可避免之前TKI引起的严重乏力等症状；另一方面需加强对免疫治疗的不良反应监测，无论PD-1还是PD-L1单抗均有风险，但PD-L1单抗理论上激活T细胞略少，可能免疫毒性频率略低。不过，两方案都需要严密管理副作用，实现“带药生存”。

患者适合人群分析（既往TACE有效、无远处转移、慢性肺病）

针对62岁男性患者（乙肝肝硬化、Child-Pugh A，无远处转移、肺功能中度阻塞，既往多次TACE治疗效果良好）的具体情况，需综合考虑疗效和安全性来选择方案：

- **疾病控制需求**：患者目前肝内多灶HCC（S8 4.4cm主灶+S5 1.2cm结节），属进展期但仍局限于肝脏。既往TACE有效提示肿瘤对局部治疗敏感、进展相对缓慢，此次复发仍局限，无转移。A+T和仑伐+PD-1在提高肝癌客观缓解率方面均优于索拉非尼等传统疗法¹³。A+T作为目前指南推荐的一线方案，在控制肿瘤生长和延长生存上已有确证优势¹。仑伐+PD-1虽然单臂研究结果亮眼（ORR可达36%³），但缺乏III期随机对照数据支持，疗效重现性略存疑。**倾向**：从循证依据和一线标准角度，阿替利珠单抗+贝伐珠单抗为优选方案。
- **肝功能和耐受性**：患者Child-Pugh评分A，肝功能尚可，但有门脉高压征象（脾大、静脉曲张）。A+T在代偿期肝硬化患者中应用安全可行，但贝伐珠单抗要求**严格控制静脉曲张风险**⁵。需在治疗前行内镜检查并处理高危静脉曲张，降低出血风险⁵。仑伐替尼单药在Child A肝硬化中也可使用，但其肝毒性和全身副作用更明显，且本患者曾因该方案不良反应停药，提示耐受性差。综合考虑，**A+T方案在该患者中的耐受性可能更好**：贝伐珠单抗不直接加重疲乏、食欲差等症状，患者或能维持治疗更长时间；同时应做好出血预防。

- **慢性肺病考量：**患者肺功能中度阻塞，提示可能有慢性阻塞性肺疾病（COPD）等基础肺部情况。免疫治疗相关肺炎（irAE肺炎）虽发生率不高，但一旦出现对肺储备差的患者威胁大。PD-1抑制剂（如帕博利珠单抗、信迪利单抗）和PD-L1抑制剂（阿替利珠单抗）均可能诱发免疫性肺炎，需警惕呼吸症状变化。没有明确证据显示PD-L1抑制剂在肺毒性上更安全，但一些回顾性分析提示PD-L1抗体可能略低的严重肺炎发生率。不过差异不大，因此免疫药物的选择需更加慎重监测。本患者既往曾接受PD-1治疗且未能耐受，不明确是否发生过肺相关不良反应。如果以前出现过免疫性肺炎，再次使用任何免疫检查点抑制剂都要非常谨慎。在这种背景下，**A+T方案的优势在于可避免TKI对肺的间接不良影响（如乏力导致活动耐力下降），同时只需关注免疫相关肺炎本身。**总的来说，对于有中度COPD的患者，两个方案在免疫毒性方面风险相近，但应倾向选择患者之前相对能耐受的方案。由于患者未能忍受仑伐替尼+PD-1，上一次可能出现了严重不良反应（如无法排除肺部毒性或肝功能恶化），因此改用机制不同的A+T方案更为稳妥。
- **患者意愿和依从性：**A+T已于2023年进入中国医保，一线可及性好，经济负担较仑伐替尼联合进口PD-1低，患者更易坚持治疗。A+T为静脉给药（每3周静脉输注），仑伐替尼为口服每日服药+PD-1每2~3周输注。鉴于该患者此前因副作用放弃了口服TKI，现在重启口服仑伐替尼依从性和信心可能不足。而A+T方案由医疗团队定期给药，监测更密切，患者依从性或更高。在2025年国内多数肿瘤中心也将A+T作为HCC首选一线方案，医生经验更加丰富。综上，在疗效相当甚至更优、耐受性和依从性可能更好的情况下，**阿替利珠单抗+贝伐珠单抗方案更适合此患者。**

副作用管理及家属护理建议

无论选择哪种方案，再次启动**免疫联合抗血管治疗**时都必须加强不良反应的监测和管理，以提高治疗持续性和安全性。以下是主要副作用的管理策略及家属可参与的护理要点：

- **肝功能监测：**患者有乙肝肝硬化背景，用药过程中需每2周检查肝功能（ALT、AST、胆红素等）。家属应督促患者定期抽血复查。如果发现肝功能指标明显升高或出现黄疸、乏力加重，应及时通知医生。轻度肝炎可在医生指导下暂缓用药、应用保肝药物；如怀疑免疫性肝炎则尽早予以糖皮质激素治疗¹⁰。家属在日常可协助患者戒酒戒烟，避免自行服用对肝脏有损药物或保健品，保证充分休息。
- **高血压和心血管管理：**家属应每日为患者测量血压并做好记录。抗VEGF治疗常在起始数周内就导致血压升高，目标是将血压控制在140/90 mmHg以下。如果血压连续数天高于此水平，应告知医生调整降压药物剂量。常用的降压药如钙离子拮抗剂或ACEI可有效控制TKI/贝伐引起的高血压⁵。患者平日饮食宜低盐清淡，家属协助避免高盐、高咖啡因饮食，以降低高血压风险。
- **蛋白尿监测：**建议每2~4周留晨尿进行尿常规检查。如果出现尿蛋白2+及以上，说明肾脏受损风险增高。医生可能会暂时停药或减量，并给予护肾治疗。家属应留意患者有无泡沫尿、下肢水肿等表现，如有及时就医评估肾功能。
- **出血预防：**对于选择A+T方案的患者，**最重要的是预防消化道出血。**治疗开始前应在医生指导下做胃镜检查并处理静脉曲张（如结扎）。治疗期间家属需密切观察患者有无呕血、黑便、头晕乏力等消化道出血迹象。一旦出现，应立即送医。日常饮食上，患者应少食粗糙坚硬食物和刺激性食物，避免增加胃肠粘膜损伤风险。若患者合并凝血功能异常，遵医嘱补充维生素K或凝血因子制剂。同时监测血常规中血红蛋白水平，定期复查腹部超声以了解脾脏和腹水情况。
- **免疫相关不良反应监控：**家属在患者治疗全程中扮演“观察哨”角色。**肺炎方面：**由于患者有慢性肺病史，更需警惕免疫性肺炎的早期症状，例如新出现的咳嗽、气短、胸闷或发热。家属若发现患者呼吸较治疗前明显

恶化，或出现无法用常规感冒解释的咳嗽发热，应立刻联系医生进行胸部影像检查。免疫相关肺炎一经诊断，多需立即停用免疫药并给予糖皮质激素冲击治疗，因此早期识别至关重要¹¹¹⁰。**皮肤方面**：留意患者皮肤有无新的皮疹、瘙痒或色素改变，尤其是免疫药物常引起的斑丘疹样皮疹、白癜风样改变等。轻度皮疹可在医生指导下外用糖皮质激素乳膏或口服抗组胺药，严重时需报告医生。**内分泌方面**：定期随访患者的甲状腺功能和血糖等。PD-1/PD-L1抑制剂可能导致甲减或甲亢、甚至I型糖尿病和垂体炎。家属应注意患者有无怕冷乏力、心慌多汗、多饮多尿等症状，如有及时就诊检查相关激素水平。**消化道方面**：观察患者大便性状和频率。免疫性结肠炎通常表现为严重腹泻（一天>4-6次水样便）、腹痛甚至便血；TKI也可致腹泻但程度较轻。若腹泻明显加重且伴随腹痛发热，应怀疑免疫相关性肠炎，立即就医。总之，“早识别、早报告、早干预”是管理irAE的关键¹²。家属应与医疗团队保持畅通联系，一旦出现可疑症状及时沟通，不可自行拖延处理。

- **一般生活护理和支持**：患者在系统治疗期间可能食欲下降、体力变差。家属可通过调整饮食和生活方式帮助患者度过治疗难关。**饮食方面**：推荐高蛋白、高维生素且易消化的饮食，例如鱼禽蛋白、豆制品、蔬果等，少量多餐以增加总摄入。避免生冷硬辣食物，戒烟酒。对于因TKI出现味觉改变或口腔黏膜溃疡的患者，可提供清淡爽口的食物并确保口腔清洁。**体力活动**：鼓励患者根据体能适度活动，如每日散步，以保持心肺功能和肌肉力量，但避免过度劳累。慢性肺病患者可在家属陪同下进行呼吸功能锻炼（如缩唇呼吸、腹式呼吸）提高肺通气。**心理支持**：系统治疗是一个长期过程，患者难免出现焦虑抑郁或治疗倦怠。家属应多给予陪伴和安慰，必要时可联系肿瘤科心理咨询师协助。**复诊随访**：家属应协助安排好患者每次输液和复查的时间，陪同就医以确保患者正确理解医生建议。随访项目包括每周期的血常规、生化、甲状腺功能，以及每2-3个月复查影像评估疗效。家属可准备一个记录本，详细记录患者每天的用药情况、不良反应及体征变化，在门诊复诊时提供给医生参考。

总而言之，针对该患者的情况，**阿替利珠单抗+贝伐珠单抗方案在疗效确切的同时，安全性管理上可通过规范预防和监测来降低风险，更加符合患者需求**。在充分告知患者和家属两种方案的利弊后，倾向推荐A+T方案作为首选一线治疗。治疗过程中严格执行个体化的副作用监测与处理措施，并发挥家属支持作用，有望提高患者对治疗的耐受性和依从性，实现更好的疗效和生存获益。

参考文献：

1. Cheng A-L, et al. IMbrave150研究 – Atezolizumab联合Bevacizumab一线治疗晚期HCC的结果¹
2. Ren Z, et al. ORIENT-32研究 – 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物一线治疗HCC的疗效⁴
3. 《2022年生命科学》：免疫检查点抑制剂治疗晚期肝癌研究进展 – 包括KEYNOTE-524结果（仑伐替尼+帕博利珠单抗ORR 36%，mOS 22个月）³
4. Finn RS, et al. **JCO 2020** – 仑伐替尼+帕博利珠单抗Ib期研究报告（ORR 36%，mPFS ~8.6月，mOS 22月；≥3级不良反应发生率67%）⁸
5. Spencer K, et al. **ASCO Daily News 2023** – HIMALAYA vs IMbrave150研究解读（A+T方案ORR ~30%，显著延长OS/PFS；常见副作用：高血压28%，蛋白尿29%，≥3级高血压12%）⁵
6. Spencer K, et al. 同上资料 – 提示A+T治疗前需筛查并处理食管胃静脉曲张，以降低出血风险⁵
7. ESMO临床实践指南 2022 – 建议有门脉高压患者在开始A+T前行内镜检查，积极预防食管胃底静脉曲张出血⁶
8. 闵茜等. 《**肿瘤综合治疗**》2025 – 免疫相关不良反应管理策略综述（强调irAE发生率可达15%~55%，需高危筛查、早期识别和分级干预，多学科合作管理）¹⁰¹¹
9. CSCO原发性肝癌指南2022更新 – 推荐阿替利珠单抗+贝伐珠单抗为晚期HCC一线标准方案；卡瑞利珠单抗+阿帕替尼“双艾方案”在中国证据下也提升为I级推荐¹³¹⁴（佐证本患者可从免疫联合抗血管方案中获益）。

1 5 7 www-search.liangyihui.net

<https://www-search.liangyihui.net/doc/117875>

2 3 lifescience.sinh.ac.cn

https://lifescience.sinh.ac.cn/webadmin/upload/20220616095346_3390_3595.pdf

4 肝细胞癌伴门静脉癌栓的综合治疗进展 - 汉斯出版社

<https://www.hanspub.org/journal/paperinformation?paperid=79006>

6 ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow ...

<https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-75342500073-0/fulltext>

8 Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma - PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716739/>

9 Results from LENVIMA® (lenvatinib) plus KEYTRUDA ... - Eisai

<https://www.eisai.com/news/2020/news202023.html>

10 11 壹生资讯-免疫相关不良反应管理策略 | 免疫治疗7大关键问题

<https://www.cmtopdr.com/post/detail/7f73fa59-f8b9-4090-8fd1-27a763fb6f3f.html>

12 大咖谈 | 免疫相关不良反应管理-MedSci.cn

https://www.medsci.cn/article/show_article.do?id=873e89822579

13 14 恒瑞医药

<https://www.hengrui.com/media/detail-193.html>