

DOI: 10.12037/YXQY.2021.08-01



《2021年欧洲肿瘤内科学会肝细胞癌临床实践指南更新》解读

张德耀, 陈敏山(中山大学肿瘤防治中心 肝脏外科 华南肿瘤学国家重点实验室 肿瘤协同创新中心, 广州 510060)

【摘要】 原发性肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率居所有恶性肿瘤的第6位, 死亡率居第4位。原发性肝癌中90%以上的病例为肝细胞癌(以下简称肝癌)。近几年, 随着各项临床研究的开展, 肝癌的治疗模式由单一的局部治疗转变为多学科综合治疗模式。2021年5月, 欧洲肿瘤内科学会在*Annals of Oncology*杂志发布了《2021年欧洲肿瘤内科学会肝细胞癌临床实践指南更新》。本文将对指南的更新内容进行解读。

【关键词】 原发性肝癌; 肝细胞癌; 免疫治疗; 进展

Interpretation of Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines

Zhang Deyao, Chen Minshan (Department of Liver Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China)

Corresponding author: Chen Minshan, E-mail: chenmsh@sysucc.org.cn

【Abstract】 Primary liver cancer is one of the most common malignancies worldwide. Its incidence ranks sixth, and its mortality ranks fourth. More than 90% of cases of primary liver cancer are hepatocellular carcinoma. In recent years, with the development of various clinical studies, the treatment modality of hepatocellular carcinoma has changed from a single locoregional therapy to a multidisciplinary treatment. In May 2021, the European Society for Medical Oncology (ESMO) published *Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines* in *Annals of Oncology*. This article will interpret the updated content accordingly.

【Keywords】 Primary liver cancer; Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy; Progress

原发性肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率居所有恶性肿瘤的第6位, 死亡率居第4位^[1]。原发性肝癌中90%以上的病例为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。近几年, 随着各项临床研究的开展, HCC的治疗模式由单一的局部治疗转变为多学科综合治疗模式, 即局部联合系统治疗模式, 改善了患者的预后。2021年5月, 欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)在*Annals of Oncology*杂志上发布了其《2021年欧洲肿瘤内科学会肝细胞癌临床实践指南更新》(以下简称新版指南)^[2]。本文将重点介绍新版指南中HCC患者治疗选择的更新要点, 并进行解读。

HCC的准确分期是选择最佳治疗方式的前提, 其中包括评估肿瘤的大小、数目、血管侵犯情况、肝功能、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力活动状态(performance status, PS)评分等。巴塞罗那临床肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期是目前公认的用于预后预测和治疗方式选择的常用分期系统, 新版指南主要对治疗方式的选择进行了更新(表1)。

1 系统治疗

近年来, 多种一线、二线药物获批用于晚期HCC的治疗, 并在ESMO临床实践指南中得到推荐。许多探索性的研究表明, 在肝功能良好的患者

表1 BCLC分期和治疗方案

BCLC分期及其描述	标准治疗	基于肿瘤负荷功能的适应证	可替代治疗
0~A期 单个任意大小肿瘤灶,或 至多3个肿瘤灶≤3cm; 肝功能良好; ECOG PS 评分为0分	切除(Ⅲ, A) 移植(Ⅲ, A) 热消融(Ⅲ, A) TACE(Ⅰ, A)	残肝大小和功能足够 大小≤5cm,数量≤3个 大小≤3cm,不与血管或胆管 相邻 具有手术切除和热消融的禁忌 证;作为等待肝移植的桥梁移植	立体定向体部放疗(Ⅲ, C); 高剂量率近距离放射疗法 (Ⅲ, C);选择性内放射治 疗(Ⅲ, C)
B期 多病灶;肝功能良好; ECOG PS评分为0分	TACE(Ⅰ, A)	5~10cm,可进行超选微导管 插管的肿瘤	移植(Ⅲ, A);切除(Ⅲ, A);系统治疗(不适合局 部治疗的患者)(Ⅰ, A); 选择性内放射治疗(局限 于肝内、肝功能较好、无 系统治疗可用)
C期 门静脉侵犯;肝外转移; 肝功能良好; ECOG PS 评分0~2分	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗(一线治疗) (Ⅰ, A; ESMO-MCBS v1.1评分为5分) 可选择: 索拉非尼(一线治疗)(Ⅰ, A; ESMO- MCBS v1.1评分为4分);仑伐替尼(一 线治疗)(Ⅰ, A) 索拉非尼后的标准治疗: 卡博替尼(Ⅰ, A; ESMO-MCBS v1.1评 分为3分);瑞戈非尼(Ⅰ, A; ESMO- MCBS v1.1评分为4分);ramucirumab(Ⅰ, A; ESMO-MCBS v1.1评分为1分) 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗/仑伐替尼后 的选择: 索拉非尼(V, C);仑伐替尼(V, C); 卡博替尼(V, C);瑞戈非尼(V, C); ramucirumab(V, C)	肝功能Child-Pugh A级 肝功能Child-Pugh A级,索拉非 尼耐药(瑞戈非尼);AFP≥400 μg/L(ramucirumab)	选择性内放射治疗(局限 于肝脏、肝功能较好、无 系统治疗可用)
D期 终末期肝功能; ECOG PS评分3~4分	支持治疗(Ⅲ, A)		

注: BCLC为巴塞罗那临床肝癌; ECOG为美国东部肿瘤协作组; PS为体力活动状态; TACE为经导管动脉化化疗栓塞; ESMO-MCBS为欧洲肿瘤内科学会临床受益量表; AFP为甲胎蛋白。

中,合理使用一线、二线治疗方案的累计中位总生存(overall survival, OS)时间超过20个月,因此,新版指南中强烈推荐按顺序进行系统治疗。

作为首个获批用于晚期肝癌的一线靶向药物,索拉非尼治疗效果毋庸置疑。但目前,仅在一线治疗的研究中评估了索拉非尼的疗效,Ⅳ期/观察性研究中未发现其在肝功能Child-Pugh B级患者中出现新的安全性事件(Ⅰ, A)^[3]。新版指南将仑伐替尼作为一线药物推荐,主要依据是2018年2月发表于*The Lancet*杂志的REFLECT试验结果^[4]。REFLECT试验是一项全球、多中心、随机开放标签的Ⅲ期临床研究,共入组2013年3月1日至2015年7月30日的1492例未经治疗、不可手术切除的晚期肝癌患者,经筛选后将954例患者随机分配至仑伐替尼组(478例)和索拉非尼组(476例)。该研究显示仑伐替尼组患者的OS不差于索拉非尼组,且无进展生存(progress free survive, PFS)时间、进展时间、客观缓解率(objective response rate, ORR)均优于索拉非尼组。在此期间,仑伐替尼也获欧洲

药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准用于晚期肝癌的一线治疗。与索拉非尼相同,目前仅在一线治疗中评估了仑伐替尼的疗效,与其他酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和ramucirumab相比,仑伐替尼显示出更高的应答率(Ⅰ, A)。

对于索拉非尼治疗失败/不耐受后的二线药物选择,新版指南也作出了更新。一方面,瑞戈非尼仍是索拉非尼治疗进展后标准二线治疗药物;另一方面,新版指南更新了在此期间获EMA批准用于晚期肝癌二线治疗的卡博替尼和ramucirumab[甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)≥400 μg/L]。卡博替尼的获批基于一项名为CELESTIAL的Ⅲ期临床试验^[5],该试验旨在评估卡博替尼能否使既往接受过索拉非尼或其他标准全身治疗后进展的晚期HCC患者受益。707例经治晚期HCC患者以2:1的比例随机分配接受60 mg卡博替尼或安慰剂治疗,中期分析结果表明,卡博替尼组患者中位OS时间为10.2个月,安慰剂组为8.6个月。中位PFS时间则增

加了1倍以上,卡博替尼组为5.2个月,安慰剂组为1.9个月。卡博替尼组患者疾病控制率为64%,安慰剂组为33%。并且,卡博替尼疗效和安全性与接受索拉非尼治疗持续时间无关(I,A)。ramucirumab的获批基于一项名为REACH-2的III期临床试验^[6],292例经治晚期HCC且AFP \geq 400 μ g/L患者以2:1的比例随机分配接受8 mg/kg ramucirumab或安慰剂治疗,ramucirumab组患者中位OS时间、PFS时间、疾病控制率分别为8.1个月、2.8个月、60%,安慰剂组分别为5.3个月、1.5个月、39%。但目前的试验结果表明,ramucirumab仅在AFP \geq 400 μ g/L患者中显示出疗效(I,A)。

免疫治疗方面也取得了较大的进展。在单药治疗方面,根据CheckMate 040研究^[7]和KEYNOTE-224研究^[8],2020版ESMO临床实践指南将纳武利尤单抗和帕博利珠单抗作为晚期肝癌的二线治疗。然而,随后的III期临床研究,无论是纳武利尤单抗的CheckMate 459研究^[9]还是帕博利珠单抗的KEYNOTE-240研究^[10]均未达到预定的研究终点,因此新版指南删除了纳武利尤单抗和帕博利珠单抗作为一线治疗失败后的二线治疗推荐。虽然这两项研究终点未达预期,但并不表示这两种药物完全失败。一方面,帕博利珠单抗带给患者的生存获益是确切且显著的;另一方面,CheckMate 459研究中纳武利尤单抗治疗的中位OS时间达16.4个月,为晚期肝癌III期临床研究之最,并且其作为晚期HCC的一线治疗方法显示OS、ORR和完全缓解率均具有临床意义的改善。在联合治疗方面,最为重磅的研究是IMbrave150。该研究在2019年ESMO亚洲年会上公布研究数据,并于2020年6月在*Lancet Oncology*杂志更新发表^[11]。IMbrave150研究是一项全球性III期、多中心、开放性、随机对照临床试验,将501例无法切除的晚期肝癌患者随机分配至联合治疗组(阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗)和索拉非尼组。联合治疗组患者中位OS时间、PFS时间、疾病控制率分别为19.2个月、6.9个月、74%,索拉非尼组分别为13.4个月、4.3个月、55%。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗方案也是近十余年首个疗效优于索拉非尼的治疗方案,是晚期肝癌和免疫治疗的突破性进展,具有重要的意义。因此,新版指南也将该方案作为

线治疗推荐。但该方案也不是完全尽如人意,其中有20%的患者对该联合方案无应答,中位PFS时间仅为6.9个月。因此,亟需可选择的二线治疗方案。然而,目前二线治疗药物仅开展了索拉非尼治疗失败/不耐受的临床研究,暂无III期临床试验数据支持阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗方案失败后如何选择二线治疗方案。大部分ESMO专家组成员推荐联合治疗失败后的二线治疗中可考虑所有经批准的药物(索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼、卡博替尼和ramucirumab),少数专家(3/14)建议二线治疗仅使用索拉非尼或仑伐替尼,三线治疗中使用瑞戈非尼、卡博替尼和ramucirumab。

2 选择性内放射治疗

选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy, SIRT),又称放射性栓塞术,其是将含有放射性元素⁹⁰钪的微型珠子植入肝脏,利用辐射杀死癌细胞。新版指南将SIRT在BCLC B期患者的适应证由经肝动脉化疗栓塞失败后/难治性的患者更改为局限于肝内的肝癌、肝功能较好、无系统治疗可用的患者。SIRT在国外被广泛用于中晚期肝癌患者的治疗,与经导管动脉化疗栓塞相比,SIRT出现疾病进展的时间间隔更长、毒性更轻。2011年,Sangro等^[12]在一项研究中评估不适合手术切除、经导管动脉化疗栓塞或系统治疗的HCC患者的生存情况和安全性,结果显示,BCLC A、B、C期的患者,经SIRT治疗后的中位OS时间可达到24.4、16.9、10.0个月,且安全性良好,因此SIRT在2012年首次被纳入ESMO指南推荐。Chow等^[13]研究证实SIRT的中位OS时间与索拉非尼相近,且治疗毒性低,患者的生活质量更好,故可作为晚期肝癌患者的替代治疗。但该治疗的药物——放射性元素⁹⁰钪微粒尚未在中国大陆上市,因此我国的临床经验相对匮乏。

新版指南的更新主要是基于临床研究数据对肝癌的治疗方式有一定调整。但由于各个国家不同的国情、疾病病因、全程管理模式,因此,对肝癌的治疗方式选择也存在差异。同时,我国的临床研究仍未受到足够的重视,笔者中心石明教授将FOLFOX方案应用于晚期肝癌患者的肝动脉灌注化疗中也取得了较好的疗效^[4],并且近期笔者中心结

合自身经验和前期临床研究结果总结出肝癌转化治疗优选标准的“中肿标准”(SYSU Criterion)^[15],同时也期待今后ESMO指南中能有越来越多来自中国的循证医学证据。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] VOGEL A, MARTINELLI E, ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol, 2021, 32(6):801-805.
- [3] DI MARCO V, DE VITA F, KOSKINAS J, et al. Sorafenib: from literature to clinical practice[J]. Ann Oncol, 2013, 24 Suppl 2:ii30-ii37.
- [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] 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.
- [6] 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.
- [7] 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, 2017, 389(10088):2492-2502.
- [8] 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.
- [9] YAU T, PARK J W, FINN R S, et al. 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 5:874-875.
- [10] FINN R S, RYOO B Y, 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.
- [11] LEE M S, RYOO B Y, HSU C H, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6):808-820.
- [12] SANGRO B, CARPANESE L, CIANNI R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation[J]. Hepatology, 2011, 54(3):868-878.
- [13] CHOW P K H, GANDHI M, TAN S B, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19):1913-1921.
- [14] HE M, LI Q, ZOU R, et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7):953-960.
- [15] 陈敏山, 元云飞, 郭荣平, 等. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的应用——中山大学肿瘤防治中心的经验总结[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3):70-76.

收稿日期: 2021-07-19

本文编辑: 李佳玉