

基于药物治疗新进展的肝癌外科治疗策略

長谷川潔, 市田晃彦

东京大学医学部附属病院肝胆胰外科/人工脏器移植外科, 东京 113-8655

摘要: 目前, 针对肝细胞癌的药物疗法手段获得长足发展。本文简要回顾近年来日本常用的肝细胞癌药物疗法方案, 包括: 仑伐替尼单药方案、联合阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗方案以及联合度伐利尤单抗 + 曲美木单抗方案的临床疗效和不良反应特征, 比较三种药物疗法方案与传统肝癌靶向药物索拉非尼单药方案的临床疗效。进一步展望药物联合肝动脉化学栓塞以及外科手术疗法策略的发展趋势。

关键词: 肝细胞癌, 药物治疗, 仑伐替尼, 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗, 度伐利尤单抗 + 曲美木单抗

Surgical strategies to treat liver cancer based on new advances in drug therapy

Kiyoshi Hasegawa, Akihiko Ichida

Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division and Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 1138655, Japan.

Abstract: Over the past few years, significant progress has been made in drug therapy for hepatocellular carcinoma. This article summarizes the efficacy of three drug treatment regimens that have been commonly used in Japan over the past few years, including lenvatinib, a combined atezolizumab + bevacizumab regimen, and a combined durvalumab + tremelimumab regimen, in comparison to the conventional drug sorafenib that targets liver cancer. This article also summarizes the characteristics of the three aforementioned regimens and adverse reactions to them. Further prospects for drug therapy combined with hepatic artery chemoembolization and surgery are also presented.

Keywords: hepatocellular carcinoma, drug therapy, lenvatinib, atezolizumab + bevacizumab, durvalumab + tremelimumab

1. 引言

近年来, 针对肝细胞癌的药物疗法手段获得长足发展。既往, 针对不可切除肝细胞癌的首选药物主要为索拉非尼。在日本, 2018年3月仑伐替尼(Lenvatinib)获批进入临床, 2020年9月联合应用阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗(Atezolizumab + Bevacizumab)方案获批, 2022年12月联合应用度伐利尤单抗 + 曲美木单抗(Durvalumab + Tremelimumab)方案获批, 丰富了传统药物疗法方案。此外, 针对二线及后线药物疗法, 瑞戈非尼(Regorafenib)、雷莫芦单抗(Ramucirumab)以及卡博替尼(Cabozantinib)可供选择。可以预见, 随着药物疗法疗效的发展, 初始不可切除肝细胞癌经过转化治疗

后变为可切除的病例将明显增多。因此, 外科医生还需要掌握主要肝细胞癌药物疗法方案的特点, 并能熟练应用。本文简要回顾仑伐替尼、联合应用阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗以及联合应用度伐利尤单抗 + 曲美木单抗三种药物疗法方案的临床疗效; 其较高的有效率, 使三种方案在今后肝细胞癌一线、二线治疗中起主要作用。虽然, 不同国家内首选药物疗法方案可能存在差异, 但药物疗法和外科疗法策略的合理配合将是世界范围内需要持续关注的重要课题。

2. 仑伐替尼方案

2018年3月, 口服多激酶抑制剂仑伐替尼在日本获批。REFLECT III期临床试验中, 仑伐替尼显示出与索拉非尼相当的总体生存率, 并在有效率及无进展生存期具备优势⁽¹⁾。仑伐替尼组中位生存期13.6个月, 索拉非尼组12.3个月。按mRECIST标准, 仑伐替尼组独立评价有效率为40.6%, 索拉非尼组有效率为12.4% ($P < 0.0001$); 依据RECIST 1.1标准, 仑伐替尼组和索拉非尼组的有效率分别为18.8%和6.5% ($P < 0.0001$); 判定为疾病进展(progressive disease, PD)的病例在仑伐替尼组和索拉

收稿日期: 2023-11-3; 修回日期: 2024-1-27

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 長谷川潔/Kiyoshi Hasegawa,

E-mail: HASEGAWA-2SU@h.u-tokyo.ac.jp

本文编辑: 周迪 吴田田

本文翻译: 周迪, 李俊

非尼组中分别占18%和32%。仑伐替尼组无进展中位生存期为7.3个月，索拉非尼组为3.6个月，劣于仑伐替尼组 ($P<0.0001$)。与治疗相关3级以上不良事件的发生率，仑伐替尼组和索拉非尼组分别为57%和49%。依据早期强化部位的直径大小作为评价指标的mRECIST标准，血流减少是仑伐替尼有效的特征之一。

起效快是仑伐替尼的另一特点。REFLECT研究中⁽¹⁾，仑伐替尼治疗开始后每隔8周进行动态CT或MRI评估，至出现有效应答的中位时间为8周。也有报道显示，40位患者接受仑伐替尼治疗2周后的CT疗效评估中，有效率达57.5%⁽²⁾。

对于初始不可切除的肝细胞癌使用仑伐替尼治疗后，转化为可外科切除的病例报道或单中心研究报告较多。2022年ASCO-GI会议上，多中心前瞻性临床研究LENS-HCC (编号jRCTs031190057) 结果发表⁽³⁾。该研究中，不仅纳入技术上不可切除病例，还纳入包含脉管侵袭、肝外转移、多发肿瘤等预后不良因素的病例；另外也将肿瘤学不可切除的病例纳入。仑伐替尼治疗8周后判定是否转化为可切除，并对技术上可切除病例进行外科手术治疗。入组49例患者中，作为主要研究终点的外科切除率为67.3%，未发生手术相关死亡。治疗1年后生存率为75.9%，中位无进展生存期为7.2个月。仑伐替尼治疗前中位ICG-R15留滞率为14.5%，治疗后17.3%，未造成显著影响。仑伐替尼相关不良事件几乎随停药消失，没有发现与仑伐替尼治疗相关的外科术后并发症。LENS-HCC试验确认了外科治疗前给予仑伐替尼的安全性，但本研究的中位观察时间仅为9.3个月，今后还需要进行长期预后分析。

3. 联合运用阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗方案

2020年9月，日本医疗保险批准联合抗PD-L1阿替利珠单抗和抗VEGF抗体贝伐珠单抗进入临床。III期IMbrave150临床研究中，该方案较索拉非尼显著延长总体生存和无进展生存期，死亡风险降低42%⁽⁴⁾。治疗开始12个月阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组生存率为67.2%、索拉非尼组54.6%。依据mRECIST标准，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组和索拉非尼组有效率分别为33.2%和13.3% ($P<0.001$)。依据RECIST 1.1标准，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组和索拉非尼组有效率分别为27.3%和11.9% ($P<0.001$)；阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组中PD病例占19.6%，索拉非尼组中占24.5%。阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组和索拉非尼组的中位无进展生存期分别为6.8和4.3个月，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组优势显著 ($P<0.001$)。治疗相关3级以上不良事件发生率，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组与索拉非尼组分别为56.5%和55.1%。阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗联合方案的最大特征是高效，根据RECIST 1.1标准，完全缓解率达5.5%。

与仑伐替尼类似，初始不可切除肝细胞癌采用阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗治疗后进行外科手术治疗的前瞻性多中心RACB试验 (编号jRCTs051210148) 正在进行，病例入组登记截至2023年3月。

近期，贝伐珠单抗的停药问题成为热点。出血、消化道穿孔、创伤治愈延迟等是贝伐珠单抗特有的副作用，治疗过程中可能出现给药困难。有研究认为，这种情况

下，即使中止贝伐珠单抗治疗，同时继续阿替利珠单抗单药治疗，对生存率不造成影响⁽⁵⁾。在难以继续贝伐珠单抗的情况下，不需要过渡到二线药物治疗，可以应用阿替利珠单抗单药继续治疗。

4. 联合运用度伐利尤单抗 + 曲美木单抗方案

2022年12月，在日本获批的抗PD-L1度伐利尤单抗和抗CTLA-4曲美木单抗联合方案被称为STRIDE方案 (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab)。III期HIMALAYA临床研究中，STRIDE方案较索拉非尼显著延长总体生存期，降低22%死亡风险⁽⁶⁾。STRIDE组中位生存期为16.4个月，索拉非尼组为13.8个月 ($P=0.0035$)。依据RECIST 1.1标准，STRIDE组和索拉非尼组有效率分别为20.1%和5.1%；PD病例分别占35.9%和30.3%。STRIDE组和索拉非尼组3或4级不良事件发生率分别为50.5%和52.4%。STRIDE组频率较高的不良事件为腹泻 (26.5%)、瘙痒症 (22.9%) 以及皮疹 (22.4%) 等。STRIDE方案结合两种免疫检查点抑制剂。在肝细胞癌治疗领域，尚无其他类似公认的方案，因此STRIDE方案具备崭新的作用机制。关于给药时机，曲美木单抗只在第一次给药300 mg，度伐利尤单抗每4周给药1500 mg。一般认为，通过抗CTLA-4抗体治疗，巨噬细胞诱导活化抗肿瘤T细胞，通过免疫记忆效应获得持久的抗肿瘤免疫。因此，曲美木单抗单次给药即可。需要注意免疫检查点抑制剂特有的不良反应，随着治疗例数的增加，其有效性和不良事件的特征将日趋显著。

5. 总结

迄今为止，新型抗肿瘤药物显著拓展初始判定为不可切除、预后不良肝细胞癌的可选治疗方案。随着仑伐替尼、联合阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗以及联合度伐利尤单抗 + 曲美木单抗方案临床应用日益增加，其有效性和不良事件的特征也将逐步明显。如何科学运用不同药物治疗方案，如何将这些药物治疗案与肝动脉化学栓塞以及外科手术合理结合，如何获得更好的临床疗效，需要今后深入的研究来探索回答。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. 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. *Lancet.* 2018;391:1163-1173.
2. Kazuya T, Ishigami M, Ito T, *et al.* Favorable radiological antitumor response at 2 weeks after starting lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2020;50:374-381.
3. Tada M, Ichida A, Arita J, *et al.* Multicenter prospective study to

- evaluate the efficacy of lenvatinib to achieve conversion surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma: LENS-HCC trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):458.
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al*. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1894-190.
 5. Kudo M, Tsuchiya K, Shao YY, *et al*. IMbrave150: Exploratory analysis to examine the association between Bevacizumab (bev) ever being skipped and bev never being skipped in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with Atezolizumab + bev in a global phase III study. *J Clin Oncol*. 2023;41(44_suppl) 538-538. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.538
 6. G.K. Abou-Alfa, G. Lau, M. Kudo, *et al*. Tremelimumab plus Durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid*. 2022;1. DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
- 引用本文 / Article Citation:
- 長谷川潔, 市田晃彦. 基于药物治疗新进展的肝癌外科治疗策略. *医学新视角*. 2024;1(1):3-5. doi:10.5582/npjm.2023.01221
- Kiyoshi Hasegawa, Akihiko Ichida. Surgical strategies to treat liver cancer based on new advances in drug therapy. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(1):3-5. doi:10.5582/npjm.2023.01221