



肝细胞癌系统治疗最新进展

肝细胞癌系统性治疗新进展

▲解放军东部战区总医院全军肿瘤中心 王锋 华海清

目前,HCC系统治疗研究的重点仍是新型免疫、靶向药物的研发,免疫、靶向药物之间的联合,药物疗效预测指标的研究,以及药物与局部治疗的有机结合。总体而言,HCC的系统治疗进展表现在以下四个方面。



王锋 教授



华海清 教授

免疫联合治疗 是未来系统治疗首选

近年来,以免疫检查点抑制剂(ICI)为代表的免疫药物在HCC治疗上取得重大进步,3个PD-1抑制剂相继获得

HCC二线治疗的适应证。在2020ASCO大会上,免疫联合治疗再次引起人们的高度关注,以下是重要的相关研究结果。

摘要号: 4519 KEYNOTE 524 研究

本项研究的主要终点为part1(n=6)的安全性和耐受性以及part2(n=98)的客观缓解率(ORR)和缓解持续时间(DOR),此次公布的样本量扩大到了100例,中位随访时间10.6个月。ORR为46%(其中CR达11%,mRECIST)和36%(RECIST 1.1),mPFS为9.3个月(mRECIST)

和8.6个月(RECIST 1.1),OS也达到了22.0个月。

KEYNOTE 524研究自2018年以来共公布3次研究数据,随着研究样本量扩大,其ORR和PFS等仍然保持了稳定的趋势,可见帕博利珠单抗联合仑伐替尼的组合在一线治疗不可手术的HCC患者中具有有良好的抗肿瘤活性。

摘要号: 4508

该研究观察了Tremelimumab(T药)联合durvalumab(D药)治疗晚期HCC患者的疗效、耐受性和生物活性,纳入332例不耐受或拒绝使用索拉非尼、既往未使用过ICIs的晚期HCC患者,分为四组。

结果显示,T300+D组、T75+D组、单药D组和单药T组的OS分别为18.7月、11.3月、11.7月和17.1个月;ORR分别为22.7%、9.5%、9.6%和7.2%;3/4级不良反应的发生率分别为35.1%、24.4%、17.8%和42.0%。

点评

数十种ICIs联合分子靶向治疗HCC的临床研究正在如火如荼地开展,究竟哪种组合疗效更佳、不良反应更小,是临床最关心的话题。与T75+D或单一疗法相比,T300+D方案的OS和ORR结果最好,T+D方案将可能成为肝癌领域另一个有前景的双免疫组合。值得注意的是,联合治疗中都观察到少数患者出现致命性治疗相关毒性。需要不断提高对不良反应的认知,加强用药

前的风险评估,用药过程中的监测和治疗后的及时随访。尽管免疫药物治疗HCC的相关研究取得巨大成功,但仍面临诸多问题:免疫药物优效人群的选择?免疫药物的疗效预测指标?免疫联合靶向治疗、双免疫联合治疗相关不良反应的监测和管理等。

此外,药物联合治疗的剂量、次序和疗程,药物的经济效益比,对生活质量的影

疗效预测指标方兴未艾

在临床实践中发现,某些患者接受免疫单药治疗即可达到良好的疗效并疗效持久,而联合治疗一方面会增加患者的经济负担,造成资源浪费。另一

方面也会增加不良反应,影响患者生活质量,极少数患者甚至会危及生命。因此,找到预测疗效的临床特征和分子标志物是当务之急。

摘要号: 4584

2012年6月9日至2018年3月14日,来自韩国5个中心接受纳武利尤单抗治疗的262例晚期HCC患者,收集患者包括人口统计学、基线实验室数值、肿瘤负荷、先前治疗、治疗反应、毒性分析6个方面共82个临床病理特征,分析其与生存

期之间的关系,并根据改良RECIST1.1标准评估不同器官的疗效。结果说明,基线肝功能状态、肿瘤范围和肿瘤负荷及血浆淋巴细胞计数水平与疗效密切相关,不同器官对ICI的治疗反应不同,其中肝内病灶对纳武利尤单抗的疗效不如肝外病变。

点评

随着肿瘤与药物基础研究逐步深入,将有助于我们能够筛选出真正

有效的患者接受适当的药物治疗,从而真正实现治疗的精准化和个体化。

药物治疗将贯穿HCC治疗的全程

单一治疗方法对HCC生存的改善不明显,需要根据HCC患者不同的肿瘤分期、肝功能状态、PS评分等,合理、有序地

安排综合治疗手段,方能改善患者的总体生存。本次ASCO大会上,药物与多种局部治疗方法结合的研究引起人们的高度关注。

摘要号: 4584

该研究观察了纳武利尤单抗(A组)或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(B组)作为可切除HCC术前新辅助治疗的安全性和疗效。其中纳武利尤单抗用药同A组,联合伊匹木单抗1mg/kg d1。手术后4周具体用药:A组:纳武利尤单抗480mg 1/4周,共2年;B组:纳武利尤单抗用药

同A组,联合伊匹木单抗1mg/kg 1/6周,共4次。首要终点指标为药物的安全性、耐受性,次要终点指标为ORR,病理完全缓解率(pCR)率和TTP。

研究结果表明免疫单药或双免疫联合新辅助治疗安全性良好,病理缓解率高,值得进一步研究。

点评

可手术HCC的新辅助治疗/辅助治疗的研究同样令人眼前一亮,目前中国多家中心正在组织

开展免疫治疗、免疫联合靶向治疗作为新辅助、辅助治疗的临床研究,希望能够改善总体预后。

靶向药物临床研究获得成功

2007年,索拉非尼开启HCC系统治疗的大门,但随后多个靶向药物的相关研究相继失败。直至2018年,仑伐替尼与索拉非尼对比的非劣效研究达到研究终点,成为HCC一线治疗新的选择。

对于一线治疗失败的患者,尽管国外已批准瑞戈非尼、卡博替尼和雷莫芦单抗3个靶向药物,但是疗效

依旧不尽人意。寻找更高效低毒的新型靶向药物一直是HCC研究的重点。本次ASCO大会,在HCC领域仅有的3项口头报告中,有2项是关于靶向药物的,可喜的是,这2个靶向药物均为中国自主研发,且主要研究者均为东部战区总医院秦叔逵教授,显示了中国学者在肝癌系统治疗领域的国际领先地位。

摘要号: 4506 ZGDH3 研究

这是一项开放标签,随机、多中心Ⅱ/Ⅲ期试验(ZGDH3),旨在评估多纳非尼对比索拉非尼一线治疗晚期HCC的疗效和安全性,共纳入668例既往未接受过全身化疗和/

(或)分子靶向治疗的不可手术或转移性HCC患者,按照1:1的比例随机分为多纳非尼组和索拉非尼组。研究结果显示,多纳非尼可能成为HCC一线治疗又一新的选择。

摘要号 4507 AHELP 研究

这项研究旨在观察和评价阿帕替尼二线治疗晚期HCC患者的有效性和安全性。共纳入393例既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期HCC患者,按2:1随机分为阿帕替尼组和安慰剂组。主要研究终点为OS,次要研究终点

包括PFS、疾病进展时间(TTP)、ORR、DOR、DCR和安全性等指标。结果显示,阿帕替尼中位OS、6个月和12个月OS率及PFS均明显好于安慰剂组,不良反应与既往报道相似。因此,阿帕替尼将可能成为晚期HCC二线治疗的新选择。

点评

ZGDH3、AHELP研究的成功使患者在一、二线治疗中多了新的选择,无疑对于中国,乃至全球的HCC患者带来福音。然而,我们也注意到,ZGDH3研究虽然在主要终点OS方面多纳非尼明显优于索拉非尼,但在PFS、ORR、DCR方面统计学上没有达到显著差异,期待未来能够提供患者后续治疗的相关数据,可能会给出一个合理的解释。近年来,尽管有更多的靶向药物获批肝癌适应证,但我们需要清醒的认识到,迄今为止仍未找到肝癌发生发展过程

中的驱动基因。因此,目前已经批准的多靶点药物单药的有效率仍然较低,生存期改善有限。需要中国学者潜心进行基础研究,并开展高质量的转化研究、临床研究,从而找到更加高效低毒的靶向药物。

另外,靶向与免疫治疗联合研究已经取得较好的结果,联合治疗是未来的发展方向。目前,已经开展了阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗晚期肝癌的大型国际多中心Ⅲ期研究,多纳非尼也在积极筹备联合治疗的相关临床研究,让我们共同期待研究结果。