

肝癌靶向治疗有了中国专家共识

● 本报记者 张思玮

肝癌在全球常见恶性肿瘤中排名第五，同时也是我国发病率与病死率最高的恶性肿瘤之一。据统计，2015年中国肝癌患病人数为37.0万，死亡人数为32.6万，是第二位主要的肿瘤死因。

“肝癌具有起病隐匿、进展快、复发早和预后差等临床特点，临床上发现时大部分已至晚期。”中国医学科学院肿瘤医院副院长蔡建强表示，随着对肝癌分子信号通路和肿瘤微环境研究的不断深入，靶向治疗在晚期肝癌的治疗方面已表现出明显优势并占据重要地位。

为了更好地协助医生、患者、医疗服务机构及健康保障政策制定者对肝癌的靶向治疗及综合治疗进行决策，中国医学科学院肿瘤医院消化道肿瘤多学科协作组对我国肝癌靶向治疗在使用规范等方面取得的共识，以《肝癌靶向治疗专家共识》(以下简称共识)为题发表于 *Liver Cancer*。

据此，该共识以结合全球高质量证据、全面汇集肝癌靶向治疗精粹，立足中国人群特点、打造中国特色共识，多学科诊疗团队(MDT)多学科参与、制定最优治疗策略三大特点为突出优势，针对新型分子靶向药物的合理使用，包括剂量、联合策略、在不同期别肝癌与多学科手段的联合、不良反应管理以及疗效评估和晚期肝细胞癌(HCC)治疗的预测等方面，协助指导临床医生对肝癌靶向治疗进行决策。

蔡建强表示，共识的发布只是一个新的开始，希望各位医界同道能在临床治疗中落实共识内容，尽早实现将我国肝癌患者5年生存率提高15%的目标，尽早达成《健康中国2030规划纲要》中对临床工作者提出的要求。

靶向 + 免疫成为一线优选

“靶向治疗仍然是晚期HCC系统治疗的基本策略。”中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科副主任周爱萍介绍，自2007年11月索拉非尼被美国食品药品监督管理局批准用于晚期肝癌的治疗以来，国际上共有7个肝癌的靶向药物获批，在中国获批的有5个，其中2个为本土研发药物。

此次共识着重在晚期肝癌的靶向单



《肝癌靶向治疗专家共识》启动仪式合影。

受访者供图

药治疗、靶向与其他药物联合、靶向药物剂量选择、疗效评价/预测及不良反应处理等多个方面进行了阐述。

周爱萍说，目前，一线靶向单药治疗仍以索拉非尼、仑伐替尼和多纳非尼为主，推荐等级和证据水平都为1级。索拉非尼失败后的二线治疗推荐包括瑞戈非尼和阿帕替尼，证据水平都为1级。而仑伐替尼失败后尚未确立最佳二线靶向策略。

自2017年以来，免疫治疗成为晚期肝癌的又一重大突破。但是，免疫检查点抑制剂单药治疗的疗效欠佳，而与抗血管生成靶向药物的联合使用则进一步提高了晚期肝癌的疗效，也成为了此次共识推荐的一线治疗优选。

比如，贝伐珠单抗联合阿特珠单抗或贝伐珠单抗(类似物)联合信迪利单抗(PD-1)作为I级推荐。此外，共识还提到其他的策略包括瑞戈非尼、仑伐替尼、阿帕替尼等的靶向药物联合PD-1的组合研究结果也取得了类似的疗效。

鉴于多个研究表明靶向药物的剂量与疗效存在相关性，共识对于适合一线分子靶向治疗的剂量进行了详细的推荐。此外，共识还提示应关注靶向用药过程中的疗效评价和不良反应防治，二者对于改善患者整体治疗预后同样重要。

周爱萍说，靶向药物疗效预测目前仍需进一步探索，一些血清标志物如FGF、CXCL1可能成为靶向治疗的预测因子。

术后靶向治疗有重要作用

“在靶免联合浪潮下，如何制定精准个体化方案尤为关键。”中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科副主任赵宏表示，未来还需要进一步探索疗效更优的靶向联合的方案、时机、人群等，充分发挥靶向药物的优势。

谈到靶向治疗在肝癌术后辅助和肝

移植术后的应用要点，赵宏指出，对于低危复发患者，共识不推荐根治术后行靶向辅助治疗。而对于高危复发患者，共识推荐根治术后使用索拉非尼或仑伐替尼进行辅助治疗。

多项研究证实，高危复发患者根治术后索拉非尼靶向治疗显著降低复发风险、延长生存。除此之外，瑞戈非尼联合免疫治疗晚期肝癌客观缓解率(ORR)达到31%。对于肝移植术后复发的患者，共识推荐靶向药物如索拉非尼、瑞戈非尼等联合局部治疗，并推荐以西罗莫司基础方案作为优选的免疫抑制方案。

赵宏说，研究证实对于HCC肝移植术后复发不可切除患者，索拉非尼改善患者生存。而对于索拉非尼治疗失败后，使用瑞戈非尼患者仍可生存获益。

此外，近年获批肝癌治疗靶向药物仑伐替尼对进展期HCC有疗效，但在肝癌肝移植术后复发疗效上尚缺乏临床试验研究支持。

消融治疗不可忽视

除了内科与外科，消融治疗是早期肝癌的根治性方法之一，其具有对肝功能影响少、创伤小、疗效确切、可重复性的优点。虽然晚期肝癌的姑息消融治疗目前处于探索阶段，但共识依然从局部消融联合靶向治疗、外照射放疗联合靶向治疗、TACE联合靶向治疗等三个方面给出靶向联合局部治疗的专家意见。

中国医学科学院肿瘤医院介入治疗科主任杨正强表示，对于早期HCC患者，共识不推荐局部消融后行辅助分子靶向治疗；对于不可手术的BCLC B期或C期且无肝外转移患者，共识推荐可考虑放疗后序贯索拉非尼；而对于肝癌寡转移的患者，共识推荐添

加SBRT。研究已经证实，放疗联合索拉非尼可改善CLIP0-1患者生存，而对于肝功能良好的患者，共识推荐TACE联合靶向治疗。

大型回顾性研究表明，TACE联合瑞戈非尼二线治疗可显著改善患者生存；TACE联合索拉非尼序贯瑞戈非尼相比仅TACE也能显著提高患者OS和PFS。对于肝癌合并门静脉癌栓的晚期患者，肝动脉持续灌注化疗(HAIC)联合分子靶向药物优于单纯使用分子靶向药物。

杨正强强调，临床医生需要在充分评估患者个体化情况的基础上，选择适合患者的综合治疗策略，将靶向药物的疗效最大化。

MDT 应贯穿治疗始终

此外，中国医学科学院肿瘤医院教授唐玉提出，虽然放疗在临床实践显示有获益，但其在肝癌治疗中仍急需高质量、高证据等级的研究，临床医生也需要更加规范的肝癌放疗指导。“相信放疗将在肝癌综合治疗中发挥更大的作用、产生更大的价值”。

中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科蒋力明则特别强调，影像在肝癌全程管理的多个环节中扮演着不可或缺的角色，包括早筛、早诊、疗效评估、随访监测等等。他表示，提高肝癌MDT活动中影像科医生的参与度，助力肝癌患者诊疗水平再提高。

目前，恶性肿瘤的多学科综合诊疗已成为国内外临床肿瘤治疗的重要模式。建立肝癌MDT有助于避免单学科治疗的局限性，从全局把握诊疗方向，为患者制定最合理的个体化治疗方案。MDT诊疗模式要贯穿于患者的整个诊疗过程。

“相信随着医学技术和研究的进一步发展，以及国家医保政策的大力扶持、大型医药企业的积极研发、广大科研人员对肝癌发病机制和靶向通路的不断探索，肝癌的治疗方案将会不断推陈出新，使更多患者获得长期生存。”蔡建强说。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1159/000521596>