

# 2024 年肝细胞癌重要临床研究进展

陈子德, 陈晓明

(微创介入科, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080)

[关键词] 肝细胞癌; 靶向治疗; 免疫治疗; 系统治疗

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202412028

**Important Clinical Research Advances in Hepatocellular Carcinoma in 2024** // CHEN Zi-de, CHEN Xiao-ming

**Key words:** hepatocellular carcinoma; molecular targeted therapy; immunotherapy; systemic treatment

**Authors' address:** Department of Interventional Radiology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China

众所周知,随着靶向治疗和免疫治疗的蓬勃开展和深入研究,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC, 以下简称肝癌)的治疗正在由过去的单一治疗方式向综合治疗模式转变。2024 年,无论是肝癌的全身系统治疗,还是局部治疗,都取得了长足的进步。以下围绕 2024 年肝癌临床研究中的重要进展,尤其是有可能改变临床实践的大型 III 期临床研究数据进行介绍,以期对肝癌的临床治疗能够提供指导和帮助。

## 1 晚期肝癌一线治疗重要研究进展

### 1.1 CheckMate 9DW 研究

2024 年,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)大会首次公布了

[基金项目] 国家自然科学基金(82302319);广东省区域联合基金项目(2022A1515110534);广州市科技计划项目(2023A04J0535);广东省中医药局科研项目(20231002);广州市科技计划项目(202201010841)。

[作者简介] 陈子德(1988-),男,广东潮州人,科研型博士后,研究方向为肝癌介入治疗, E-mail: doctorzidechen@qq.com。

[通讯作者] 陈晓明, E-mail: cjr.chenxiaoming@vip.163.com。

CheckMate 9DW 的研究结果<sup>[1]</sup>。这是一项全球多中心、随机、开放标签、III 期临床研究,旨在评估与仑伐替尼或索拉非尼相比,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于一线不可切除 HCC 患者的疗效与安全性。主要研究终点为总生存(overall survival, OS),次要研究终点包括客观反应率(objective response rate, ORR)、疾病缓解持续时间(duration of response, DOR)[由盲态独立中心评估(blinded independent central review, BICR)根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST v1.1)评估]以及至症状恶化时间;关键探索终点为无疾病进展生存(progression-free survival, PFS)(BICR, RECIST v1.1)和安全性。主要入组标准为:不可切除的 HCC;根据 RECIST v1.1 标准至少有一个可测量病灶;未接受过系统治疗;Child-Pugh 5 或 6 分;东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)0 或 1 分;无门静脉主干侵犯(Vp4)。所有患者按照 1:1 比例随机分为治疗组和对照组,治疗组给予纳武利尤单抗 1 mg/kg IV+伊匹木单抗 3 mg/kg IV Q3W(最多 4 个周期),随后纳武利尤单抗 480 mg IV Q4W;对照组由研究者选择仑伐替尼 8 mg 或 12 mg,口服 QD,或索拉非尼 400 mg,口服 BID;治疗直至疾病进展、不可耐受的毒性、撤销知情同意(所有组),或最长治疗时间为 2 年(纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组)。最终 668 例患者入组,其中治疗组 335 例,对照组 333 例。在 325 例接受仑伐替尼或索拉非尼治疗的患者中:275 例(85%)接受仑伐替尼治疗,50 例(15%)接受索拉非尼治疗。截至 2024 年 1 月 31 日,中位随访时间(范围)为 35.2(26.8~48.9)个月。

在可以评估的 422 个事件(治疗组 194,对照组 228)中,治疗组和对照组的中位 OS 分别为 23.7 个月[95% 可信区间(confidence interval, CI)18.8~29.4]和 20.6 个月(95%CI 17.5~22.5);风险比(hazard



的不可切除 HCC 中的作用。主要研究终点为 D+B+TACE(B组) vs. TACE+安慰剂(C组)的 PFS(BICR 根据 RECIST 1.1 评估);关键次要终点包括 A组(D+TACE)vs. C组的 PFS, OS 和生存质量(quality of life, QoL);其他次要终点包括 ORR 和至疾病进展时间(time to progression, TTP)。该研究入组人群标准如下:诊断为 HCC 的成年人;不适合根治性治疗,如手术切除、消融、移植;无肝外疾病;Child-Pugh A~B7; ECOG PS 0/1; mRECIST 可测量的疾病;排除 Vp3 和 Vp4 癌栓;既往未行系统治疗或 TACE。

616 例患者按照 1:1:1 比例随机分为 A、B、C 三组。所有入组患者前 16 周接受 1~4 次 TACE,研究者决定 TACE 次数和时间,可以选择载药微球 TACE(drug-eluting bead TACE, DEB-TACE)或传统 TACE(conventional TACE, cTACE)。A 组(D+TACE) TACE 期间每 4 周给予度伐利尤单抗 1 500 mg,首次 TACE 后至少 7 天给予度伐利尤单抗;最后一次 TACE 后至少 14 天给予度伐利尤单抗 1 120 mg+安慰剂维持治疗,每 3 周一次。B 组(D+B+TACE)在 TACE 期间每 4 周给予度伐利尤单抗 1 500 mg,首次 TACE 后至少 7 天给予度伐利尤单抗;最后一次 TACE 后至少 14 天给予度伐利尤单抗 1 120 mg+贝伐珠单抗(15 mg/kg)维持治疗,每 3 周一次。C 组(安慰剂+TACE)在 TACE 期间每 4 周给予安慰剂,首次 TACE 后至少 7 天给予安慰剂;最后一次 TACE 后至少 14 天给予安慰剂+安慰剂维持治疗,每 3 周一次。所有患者治疗持续至肿瘤进展或出现不可耐受的毒性反应。大多数患者接受了 1 或 2 次 TACE 联合或不联合度伐利尤单抗治疗。

研究结果:PFS 统计结果显示, D+TACE 组(A组)、D+B+TACE 组(B组)与安慰剂+TACE 组(C组)3 组的 PFS 分别为 15.0、10.0 和 8.2 个月, D+B+TACE 组与安慰剂+TACE 组相比,延长了 6.8 个月的中位 PFS(15.0 m vs. 8.2 m, HR=0.77, 95%CI 0.61~0.98,  $P=0.032$ ) (主要终点), 而 D+TACE 组未能显著改善 PFS。根据 RECIST v1.1 评估的 ORR, D+TACE 组(A组)、D+B+TACE 组(B组)与安慰剂+TACE 组(C组)3 组的 ORR 分别为 41.0%、43.6% 和 29.6%, 与安慰剂+TACE 组相比, D+TACE 组和 D+B+TACE 组均显著改善 ORR。TTP 统计结果显示, D+B+TACE、D+TACE 及安慰剂+TACE 3 组的 TTP 分别为 22、

11.5 和 10 个月,与安慰剂+TACE 相比, D+B+TACE 改善中位 TTP 达 12 个月。3 组不良反应事件与度伐利尤单抗、贝伐珠单抗和 TACE 的已知安全性一致。

EMERALD-1 研究达到了主要研究终点,是全球首个证明免疫治疗联合 TACE 在治疗中期 HCC 患者中带来具有统计学意义 PFS 改善的大型 III 期研究,安全性可控。这一研究的意义可能为中期肝癌的治疗决策带来了新的思路,度伐利尤单抗+贝伐珠单抗联合 TACE 有望成为中期 HCC 新的治疗模式。

## 2.2 LEAP-012 研究

在 2024 年 ESMO 年会上,首次公布了 LEAP-012 的研究结果<sup>[4]</sup>,这是一项随机、多中心、双盲的 III 期临床试验,评估了仑伐替尼+帕博利珠单抗+TACE 与双安慰剂+TACE 在中期 HCC 中的疗效。主要研究终点为根据 RECIST v1.1 由 BICR 评估的 PFS 和 OS,次要研究终点包括 ORR, DOR, TTP 和安全性。主要入组标准为不适合治愈性治疗的 HCC 患者,Child-Pugh A 级,无门静脉侵犯或肝外转移, ECOG PS 评分为 0 或 1。所有入组患者按 1:1 随机分配至治疗组和对照组。治疗组采用仑伐替尼(体重 $\geq 60$  kg 每日口服 12 mg, 体重 $< 60$  kg 每日口服 8 mg)+帕博利珠单抗(每 6 周静脉注射 400 mg)+TACE 治疗模式,对照组采用安慰剂口服+安慰剂静脉注射+TACE 治疗模式。帕博利珠单抗或安慰剂静脉注射持续最多 2 年,仑伐替尼或安慰剂口服治疗持续至疾病进展或停药。第一次 TACE 在系统治疗开始后 2~4 周进行,每个肿瘤最多进行 2 次治疗(共 4 次),每月不超过一次。随机分配按研究中心、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、ECOG PS、白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)等级和肿瘤负担进行分层。

480 例患者被随机分配至治疗组( $n=237$ )或对照组( $n=243$ )。在第一次数据分析时,从随机分配到数据截止(2024 年 1 月 30 日)的中位随访时间为 25.6 个月(范围, 12.6~43.5)。在 286 个事件中(治疗组 132, 对照组 154),治疗组的 PFS 显著改善(HR=0.66, 95%CI 0.51~0.84;  $P=0.0002$ ; 显著性阈值,  $P=0.025$ );治疗组中位 PFS 为 14.6 个月(95%CI 12.6~16.7),对照组为 10.0 个月(95%CI 8.1~12.2)。在 151 个事件(治疗组 69, 对照组 82)中, OS 尚未成熟,未达到显著性阈值(HR=0.80;

95%CI 0.57~1.11;  $P = 0.0867$ ; 显著性阈值,  $P = 0.0012$ )。由 BICR 根据 RECIST 1.1 评估的 ORR, 治疗组和对照组分别为 46.8% 和 33.3%; 由 BICR 根据 mRECIST 评估的客观缓解率, 治疗组和对照组分别为 71.3% 和 49.8%。治疗组有 71.3% 的患者出现 3~5 级治疗相关不良事件 (treatment-related adverse events, TRAEs), 而对照组为 31.5%; TRAEs 导致 8.4% 的患者停用两种研究药物, 而对照组为 1.2%。

LEAP-012 研究达到了预设的主要终点, 仑伐替尼+帕博利珠单抗+TACE 在中期 HCC 患者中显示出统计学显著且临床意义重大的 PFS 改善, 并且在 OS 上出现早期改善趋势, 较安慰剂+TACE 更为有效, 不过 OS 在未来的分析中还需重新检验。不良事件的发生情况与仑伐替尼、帕博利珠单抗和 TACE 的已知安全性特征一致。LEAP-012 研究是继 EMERALD-1 研究后第二个证明系统治疗联合 TACE 疗效优于单一 TACE 治疗的大型 III 期临床研究, 这些研究预示着中期肝癌未来的治疗方式将会由目前的单一局部治疗向联合治疗转变。

### [参 考 文 献]

- [1] GALLE P R, DECAENS T, KUDO M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): first results from CheckMate 9DW[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17S): LBA4008. doi: [10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA4008](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4008).
- [2] ZHOU J, FAN J, JIAO S C, et al. LBA40 primary results from the phase III ALTN-AK105-III-02 study: anlotinib plus penpulimab versus sorafenib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S2): S1231. doi: [10.1016/j.annonc.2024.08.2280](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2280).
- [3] LENCIONI R, KUDO M, ERINJERI J, et al. EMERALD-1: a phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(3S): LBA432. doi: [10.1200/JCO.2024.42.3\\_suppl.LBA432](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA432).
- [4] LLOVET J, FINN R S, REN Z, et al. LBA3 transarterial chemoembolization (TACE) with or without lenvatinib (len) + pembrolizumab (pembro) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): phase III LEAP-012 study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S2): S1229. doi: [10.1016/j.annonc.2024.08.2277](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2277).

[收稿日期] 2024-12-12