

· 综述 ·

晚期肝细胞癌系统治疗的研究进展

李世思, 郭志唐, 陈章彬, 滕毅山

昆明医科大学第二附属医院 肝胆胰外科三病区, 昆明 650101

摘要:肝细胞癌(HCC)是一种常见且预后较差的恶性肿瘤,手术切除是治疗HCC的首选方法,但对晚期HCC的治疗效果有限,而系统治疗在晚期不可切除HCC治疗中发挥重要作用。归纳了近年国内外关于不可切除性肝癌系统治疗的相关进展,包括多种酪氨酸激酶抑制剂,如索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼和卡博替尼,以及阿替唑单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗等免疫检查点抑制剂。分析表明,对于不可切除的HCC患者,系统治疗能一定程度上延长患者的生存时间,而联合治疗方案现已成为新的研究热点,未来将进一步探索个体化系统治疗策略。

关键词:癌, 肝细胞; 药物疗法; 免疫疗法

中图分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1001-5256(2021)12-2943-04

Research advances in systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma

Li Shisi, GUO Zhitang, CHEN Zhangbin, TENG Yishan. (The Third Ward of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor with poor prognosis, and surgical resection is the preferred method for the treatment of HCC, but it has a limited therapeutic effect on advanced HCC, while systemic treatment plays an important role in the treatment of advanced unresectable HCC. This article summarizes the advances in systemic therapy for unresectable liver cancer in China and globally in recent years, including a variety of tyrosine kinase inhibitors (sorafenib, lenvatinib, regorafenib, and cabozantinib) and immune checkpoint inhibitors (atezolizumab, pembrolizumab, and nivolumab). The analysis shows that for patients with unresectable HCC, systemic therapy can prolong the survival time of patients to a certain extent, and combined treatment regimen has become a new research hotspot. Individualized systemic treatment strategies will be further explored in the future.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Drug Therapy; Immunotherapy

目前肝细胞癌(HCC)是全世界第六大常见恶性肿瘤及肿瘤相关死亡的第三大病因,全球每年约有84万新增的肝癌病例,且近年来仍呈上升趋势^[1-2]。目前,HCC的治疗包括肝脏切除术、肝移植、局部消融治疗、放射治疗、介入栓塞治疗、药物治疗等多种方案,而手术治疗(包括肝切除和肝移植)被认为是治疗肝癌最重要、最有效的方法^[3]。然而,在我国,大多数肝癌患者在明确诊断时已经处于晚期,根治性治疗机会丧失,切除率低,切除后肿瘤复发率高。以上原因极大地限制了肝癌的手术治疗,因此,想要提高疗效、延长患者生存期,就必须提高药物治疗的有效性。本文就晚期HCC常用系统治疗药物及其研究进展进行综述。

1 一线治疗

1.1 索拉非尼 索拉非尼是被美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)第一个批准用于治疗晚期肝癌的一线药物,可以靶向作用于肿瘤细胞及血管内皮细胞上的多种激酶,同时发挥抗肿瘤细胞增殖和抗血管生成的双重作用。SHARP试验^[4]显示,服用索拉非尼患者的总生存期(OS)明显长于使用安慰剂组(10.7个月 vs 7.9个月),且随后的多项研

究^[5-6]结果更进一步证实了索拉非尼的有效性。这些令人鼓舞的结果使索拉非尼成为晚期肝癌的一线靶向系统治疗药物。应该注意的是,上述试验中的患者主要是Child-Pugh A级肝硬化,这些结果不应该推广到更高级别的肝硬化患者。一项对3202例患者进行的前瞻性研究显示,索拉非尼可以用于治疗Child-Pugh B级肝癌,且副作用不会显著增加,但使用索拉非尼治疗失代偿性肝硬化患者时应谨慎^[7]。索拉非尼最常见的药物相关不良反应是手足综合征、腹泻、高血压和食欲不振。

目前,尚无可用于评估和预测肿瘤预后效果的有效生物标志物,有研究^[8-9]显示,血管侵犯、高甲胎蛋白(AFP)和高中性粒细胞-淋巴细胞比率是较差OS的强预后因素,使用PROSASH评分可对接受索拉非尼治疗的晚期肝癌患者进行个体化生存分析,评分内容包括血管侵犯、年龄、ECOG-PS评分、ALP、AST、Alb、肌酐、肝外转移和病因,用于预测索拉非尼治疗患者的OS,对临床治疗有一定指导意义。

1.2 仑伐替尼 仑伐替尼也是一种多靶点的受体酪氨酸激酶抑制药物,可靶向作用于血管内皮生长因子受体(VEGFR)1-3、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)1-4、血小板源性生长因子受体(PDGFR)、以及原癌基因RET、KIT。Reflect试验^[10]是一项比较仑伐替尼和索拉非尼治疗晚期肝癌的Ⅲ期临床实验,研究结果显示,仑伐替尼的生存期改善不逊于索拉非尼(13.6个月 vs 12.3个月),而在中位无进展生存期(PFS)、中位疾病

进展时间(TTP)和客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)等几个次级终点方面却有显著改善。即使索拉非尼和仑伐替尼都有相似的靶点,但与索拉非尼相比,仑伐替尼的ORR(24.1% vs 9.2%)很高,这可能与仑伐替尼与VEGFR2复合物结合更快,而解离速率相对较慢有关,而过量的VEGF产生是肿瘤细胞发挥免疫抑制效应的基础^[11]。因此,即使在肝功能基线水平较差或是其他不符合REFLECT纳入标准的患者中,服用仑伐替尼也比使用索拉非尼受益得多,其在角色功能、疼痛、腹泻、身体状态和营养方面出现恶化的时间更晚^[12-14]。而且有研究^[15]表明,将仑伐替尼作为一线治疗与作为二线甚至三线治疗进行对比,Child-Pugh A级患者的PFS在统计学上并没有显著差异。仑伐替尼最常见的各种不良反应有高血压、腹泻、食欲减退和体质量减轻。

多纳非尼为我国泽璟制药企业自主研发的I类创新药物,多纳非尼可抑制VEGFR、PDGFR等多种受体酪氨酸激酶的活性,也可直接作用于各种Raf激酶,并抑制下游的Raf/ERK/MEK信号传导通路,抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管的生成,起到双抑制、多靶点阻断的抗肿瘤作用。针对该药进行的多纳非尼对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌的III期临床研究(ZGDH3研究)^[16]显示:接受多纳非尼治疗的患者有更好的生存预后(12.1个月 vs 10.3个月),死亡风险下降17%,两组的PFS、ORR和DCR无显著性差异;在安全性方面,两组患者的不良反应基本相似,但由多纳非尼引起的不良反应导致减量或暂停用药的不良事件均显著低于索拉非尼组。多纳非尼是多年来在晚期肝癌治疗领域,第一个在大型III期临床试验中生存期优于索拉非尼的分子靶向药物,且安全性及耐受性好。目前泽璟制药已经向国家药品监督管理局新药审评中心提交新药上市申请,预计多纳非尼可能成为晚期HCC的新一线靶向治疗用药。

1.3 阿替唑单抗和贝伐珠单抗 阿替唑单抗是一种程序性死亡受体配体1(PD-L1)抑制剂,通过阻断PD-L1与其配体的结合,来促使活化的T淋巴细胞对肿瘤细胞发挥杀伤作用;贝伐单抗除了通过抑制VEGF而具有抗血管生成的作用外,还可以沉默免疫抑制的肿瘤微环境,从而提高阿替唑单抗的疗效。GO30140研究^[17]显示,阿替唑单抗与贝伐单抗联合治疗可显著延长晚期HCC患者的PFS,并提高患者的ORR。

IMbrave150试验^[18]是对不能切除的晚期肝癌患者进行的III期临床试验,与索拉非尼相比,阿替唑单抗联合贝伐单抗的中位生存期显著延长,在6个月和12个月时,阿替唑单抗+贝伐单抗的总生存率分别为84.8%和67.2%,而索拉非尼组分别为72.2%和54.6%;另外,联合用药组的ORR为33.3%(10.2%完全缓解和23.1%部分缓解),DCR为72.3%,而索拉非尼组的ORR仅为13.3%(1.9%完全缓解和11.4%部分缓解),DCR为55.1%。联合方案最常见的3~4级不良事件包括高血压、AST升高、血小板减少和蛋白尿,且与索拉非尼相比,联合治疗可显著延缓患者报告的因病导致生活质量、角色功能和身体功能恶化的时间,此外,食欲不振、腹泻、疲劳、黄疸和疼痛等症状也较少出现^[18-19]。基于IMbrave150研究,FDA于2020年5月批准阿替唑单抗联合贝伐单抗作为晚期肝癌患者的一线治疗药物。

2 二线治疗

2.1 瑞戈非尼 瑞戈非尼是一种多激酶抑制剂,可阻断多种

参与肿瘤细胞增殖、血管生成和转移的致癌途径,如原癌基因RAF-1/KIT/RET、集落刺激因子1受体(CSF1R)、VEGFR1-3、PDGFR、FGFR。RESORCE研究^[20]显示:与使用安慰剂的对照组相比,瑞戈非尼可有效改善索拉非尼治疗失败后的晚期肝癌患者的OS(10.6个月 vs 7.8个月)、PFS(3.1个月 vs 1.5个月)、TTP(3.2个月 vs 1.5个月)以及DCR(65.2% vs 36.1%)。Finn等^[21]对RESORCE试验进行的探索性分析表明,与安慰剂相比,瑞戈非尼可为索拉非尼治疗后的患者提供临床益处,无论患者在索拉非尼治疗期间疾病进展的速度如何,以及使用索拉非尼剂量如何,索拉非尼继之以瑞戈非尼的序贯治疗可使生存期延长,从索拉非尼开始到死亡的中位生存期,使用瑞格拉非尼为26.0个月(95%CI:22.6~28.1),使用安慰剂为19.2个月(95%CI:16.3~22.8)。在接受瑞格拉非尼治疗的患者中,最常见的不良反应是高血压(13%)、手足综合征(13%)、乏力(6%)、腹泻(2%)和厌食(3%)。54%接受瑞格拉非尼治疗的患者因药物相关不良事件而减量,而只有10%的患者因药物毒性而停药^[20]。

2.2 卡博替尼 CELESTIAL研究^[22]结果显示:对于既往接受过治疗的晚期肝癌患者,使用卡博替尼相比于安慰剂能够明显提高患者的OS及PFS,此外,接受卡博替尼治疗患者的DCR达64%,几乎是安慰剂组的2倍(33.4%)。在Kelley等^[23]的研究中,卡博替尼相较于安慰剂在OS、PFS和ORR分析中均具有明显的统计学优势。68%服用卡博替尼的受试者出现3~4级不良反应,最常见的不良反应是掌跖红肿、AST升高、高血压、腹泻和疲劳,16%的患者因卡博替尼不良反应而停止治疗^[22]。

卡博替尼也被研究用于晚期肝癌的三线治疗药物,研究^[24-25]表明,卡博替尼对治疗后疾病进展或对索拉非尼不耐受的患者都是有益的,其益处与AFP值、肝癌分期、大血管侵犯、肝外疾病、年龄或既往栓塞治疗无关,使用卡博替尼治疗患者的OS和PFS均能得到一定改善。实际上,卡博替尼还与阿替唑单抗联合用于HCC的一线试验(COSMIC-312),目前III期试验正在进行中^[26]。在国内,该药原研药暂未获批上市,但是已有豪森和江苏奥赛康的3类仿制药递交上市申请,预计明年有望获批。

2.3 雷莫芦单抗 雷莫芦单抗是一种VEGFR-2拮抗剂,可抑制VEGFR配体诱导的内皮细胞增殖和迁移。在REACH研究^[27]中,565例晚期肝癌患者被随机分配接受雷莫芦单抗或安慰剂作为二线治疗,结果显示雷莫芦单抗的中位PFS、TTP和ORR均优于安慰剂组,然而,与安慰剂相比,雷莫芦单抗在统计学上并没有显示出OS的显著改善(9.2个月 vs 7.6个月),而根据进一步研究显示,在AFP \geq 400 ng/mL的患者中,雷莫芦单抗显示出更好的疗效。为了进一步探索这个结果,在一线索拉非尼治疗失败且AFP \geq 400 ng/mL的患者中进行了REACH-2研究^[28],结果显示:雷莫芦单抗在中位生存期(8.5个月 vs 7.3个月)、PFS(2.8个月 vs 1.6个月)和DCR(59.9% vs 38.9%)方面均优于安慰剂组。有趣的是,另外一项小型研究结果显示,在12例AFP \geq 400 ng/mL的患者中,雷莫芦单抗被应用于仑伐替尼失败后的二线治疗,其6周时DCR为80%,中位TTP为3.1个月,5例患者在2周时出现AFP下降,其中3例在6周时出现下降^[29],但由于样本量较小,还需要进一步的研究来证

实在仑伐替尼失败后,雷莫芦单抗进行序贯治疗的潜在作用。雷莫芦单抗的耐受性比酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 更好,在 3~4 级不良反应中,仅高血压、低钠血症和 AST 升高比安慰剂组更常见,此外,雷莫芦单抗可延缓患者恶心、疲劳和体质量减轻等症状出现的时间^[28-30]。

2.4 帕博利珠单抗 帕博利珠单抗是一种程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂,通过与 T 淋巴细胞上的 PD-1 受体结合,阻止该受体与肿瘤细胞上的 PD-L1 和 PD-L2 配体之间的相互作用,来发挥抗肿瘤效应。Keynote-224^[31] 是一项针对索拉非尼治疗失败后晚期肝癌患者的 II 期临床试验,结果显示使用帕博利珠单抗的 PFS 为 4.9 个月,OS 为 12.9 个月,ORR 为 17%,DCR 为 64%。尽管进一步的 III 期临床研究 Keynote-240 试验^[32] 的 OS 和 PFS 均没有达到研究的预定值,但是,其在有效性和生存率方面的改善与 Keynote-224 研究结果基本相近,证实了帕博利珠单抗在索拉非尼之后对晚期肝癌患者具有后续治疗效果。

现有资料显示帕博利珠单抗单药治疗效果有限,而联合疗法显示出了更好的抗肿瘤活性,目前开展的帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗晚期肝癌患者的 STUDY-116 研究^[33] 结果显示,联合治疗的 DCR 可达 88%、ORR 为 36%、中位生存期为 22.0 个月、缓解持续时间 (DOR) 为 12.6 个月、中位 PFS 为 8.6 个月,目前该疗法正在更大样本量的患者中进行研究。

2.5 纳武单抗 基于 CheckMate-040 的 I/II 期临床研究结果^[34] 显示,纳武单抗被批准用于晚期肝癌的二线治疗,在该研究中,纳武单抗的 DCR 为 64%、ORR 为 20%、中位生存期为 15.0 个月、PFS 为 4.0 个月、DOR 为 9.9 个月,该药耐受性良好,最常见的 3 级以上不良事件是瘙痒、疲劳以及 ALT 水平升高。进一步的 III 期试验 CHECKMATE 459 研究^[35] 比较了纳武单抗和索拉非尼在晚期肝癌一线治疗中的作用,结果显示纳武单抗的 ORR 是索拉非尼的 2 倍 (15% vs 7%),虽然两组在生存期方面没有统计学差异,但纳武单抗的中位生存期明显更长 (16.4 个月 vs 14.7 个月),并且是单剂药物治疗晚期 HCC 的最长时间,另外,与索拉非尼相比,纳武单抗还显示出了更好的安全性和生活质量,3 级及以上的治疗相关不良事件的报告频率相对较低 (22% vs 49%)。

伊匹木单抗是细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 抑制剂,可与 T 淋巴细胞活性的负性调节因子 CTLA-4 结合,并阻断与其配体 CD80/CD86 的相互作用,增加 T 淋巴细胞的活化和增殖,发挥抗肿瘤作用。最先研究^[36] 结果显示,联合使用纳武单抗 + 伊匹木单抗可使索拉非尼治疗后病情恶化或对索拉非尼不耐受的晚期肝癌患者的 OS 提高到 22.8 个月、ORR 达到 32%。基于这项试验,纳武单抗 + 伊匹木单抗组合被批准用于肝癌二线治疗。

3 小结及展望

目前,肝癌一线治疗方案包括索拉非尼、仑伐替尼以及阿替唑单抗联合贝伐珠单抗。联合治疗是现阶段最具前景的治疗策略,虽目前尚没有 III 期临床试验证实 TKI 联合 PD-1/PD-L1 抗体在生存期上的益处,但“可乐组合”(仑伐替尼 + 帕博利珠单抗)和“双艾组合”(阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗)在单臂 II 期研究 (KEYNOTE-524 和 RESCUE 研究) 中的 ORR 数据

都非常亮眼 (>30%);而最新的 ORIENT-32 研究结果也显示出信迪利单抗 (达伯舒) + 贝伐珠单抗生物类似物 (达攸同) 组成的“双达组合”在 OS 和 PFS 两个终点上也均优于索拉非尼,这些联合治疗方案的疗效在临床实践也已深入人心,相信在未来也可能成为新一线治疗方案。当然,联合治疗仍有许多问题需要探索,比如在具体的临床实践中如何平衡药物治疗有效性和安全性,从而选择最佳的治疗模式? 如何确定用药顺序,是直接联合治疗还是序贯治疗? 以及如何确定各种药物的剂量和用药间隔时限? 最后就是如何准确评估和预测肿瘤治疗的疗效,寻找有效的生物标志物? 在未来,希望有更成功的治疗策略进入临床,个体化精准匹配合适的肝癌患者,并寻找出可识别治疗反应的潜在预测生物标志物,造福患者。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李世思负责收集数据、资料分析、撰写论文;郭志唐、陈章彬拟定写作思路、指导撰写文章;滕毅山修改文章、最后定稿。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [3] Bureau of Medical Administration National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2019 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(2): 277-292. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.007. 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(2): 277-292. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.007.
- [4] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
- [5] CHENG AL, KANG YK, CHEN Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
- [6] BRUIX J, RAOUL JL, SHERMAN M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4): 821-829. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.014.
- [7] VOGEL A, SAVOROWSKI A. Current strategies for the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 82: 101946. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.101946.
- [8] BRUIX J, CHENG AL, MEINHARDT G, et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 999-1008. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.026.
- [9] BERHANE S, FOX R, GARCÍA-FIÑANA M, et al. Using prognostic and predictive clinical features to make personalised survival prediction in advanced hepatocellular carcinoma patients undergoing sorafenib treatment [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(2): 117-124. DOI: 10.1038/s41416-019-0488-4.
- [10] KUDO M, FINN RS, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocel-

- lular carcinoma: A randomised phase 3 non – inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10126): 1163 – 1173. DOI: 10.1016/S0140 – 6736(18)30207 – 1.
- [11] KUDO M, UESHIMA K, CHAN S, et al. Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate – stage hepatocellular carcinoma beyond Up – To – seven criteria and Child – Pugh a liver function: A proof – of – concept study[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1084. DOI: 10.3390/cancers11081084.
- [12] SHO T, SUDA G, OGAWA K, et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(8): 966 – 977. DOI: 10.1111/hepr.13511.
- [13] VOGEL A, FRENETTE C, SUNG MW, et al. Baseline liver function and outcomes in the phase III REFLECT study in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(suppl 4): 524. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.524.
- [14] HATANAKA T, KAKIZAKI S, NAGASHIMA T, et al. Analyses of objective response rate, progression – free survival, and adverse events in hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib: A multicenter retrospective study[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(3): 382 – 395. DOI: 10.1111/hepr.13460.
- [15] MARUTA S, OGASAWARA S, OOKA Y, et al. Potential of lenvatinib for an expanded indication from the REFLECT trial in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(4): 382 – 396. DOI: 10.1159/000507022.
- [16] BI F, QIN S, GU S, et al. Donafenib versus sorafenib as first – line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open – label, randomized, multicenter phase II/III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 4506 – 4506. DOI: 10.1200/JCO.21.00163.
- [17] LEE MS, RYOO BY, HSU CH, 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. DOI: 10.1016/S1470 – 2045(20)30156 – X.
- [18] FINN RS, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894 – 1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [19] GALLE PR, FINN RS, QIN S, et al. Patient – reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): An open – label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 991 – 1001. DOI: 10.1016/S1470 – 2045(21)00151 – 0.
- [20] BRUIX J, QIN S, MERLE P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double – blind, placebo – controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 56 – 66. DOI: 10.1016/S0140 – 6736(16)32453 – 9.
- [21] FINN RS, MERLE P, GRANITO A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 353 – 358. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.
- [22] ABOU – ALFA GK, MEYER T, CHENG AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 54 – 63. DOI: 10.1056/NEJMoa1717002.
- [23] KELLEY RK, RYOO BY, MERLE P, et al. Second – line cabozantinib after sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A subgroup analysis of the phase 3 CELESTIAL trial[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(4): 2020. DOI: 10.1136/esmoopen – 2020 – 000714.
- [24] RIMASSA L, WÖRNS MA. Navigating the new landscape of second – line treatment in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2020, 40(8): 1800 – 1811. DOI: 10.1111/liv.14533.
- [25] DEBAILLON VESQUE A, DECRAECKER M, BLANC JF. Profile of cabozantinib for the treatment of hepatocellular carcinoma: Patient selection and special considerations[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2020, 7: 91 – 99. DOI: 10.2147/JHC.S195570.
- [26] KELLEY RK, W OLIVER J, HAZRA S, et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab versus sorafenib in treatment – naive advanced hepatocellular carcinoma: COSMIC – 312 Phase III study design [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(21): 1525 – 1536. DOI: 10.2217/fo – 2020 – 0283.
- [27] ZHU AX, PARK JO, RYOO BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second – line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first – line therapy with sorafenib (REACH): A randomised, double – blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 859 – 870. DOI: 10.1016/S1470 – 2045(15)00050 – 9.
- [28] ZHU AX, KANG YK, YEN CJ, 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. DOI: 10.1016/S1470 – 2045(18)30937 – 9.
- [29] KUZUYA T, ISHIGAMI M, ITO T, et al. Initial experience of ramucirumab treatment after lenvatinib failure for patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(4): 2089 – 2093. DOI: 10.21873/anticancer.14167.
- [30] ZHU AX, NIPP RD, FINN RS, et al. Ramucirumab in the second – line for patients with hepatocellular carcinoma and elevated alpha – fetoprotein: Patient – reported outcomes across two randomised clinical trials[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(4): e000797. DOI: 10.1136/esmoopen – 2020 – 000797.
- [31] ZHU AX, FINN RS, 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. DOI: 10.1016/S1470 – 2045(18)30351 – 6.
- [32] FINN RS, RYOO BY, 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. DOI: 10.1200/JCO.19.01307.
- [33] FINN RS, IKEDA M, ZHU AX, et al. Phase 1b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960 – 2970. DOI: 10.1200/JCO.20.00808.
- [34] EL – KHOUEIRY AB, 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. DOI: 10.1016/S0140 – 6736(17)31046 – 2.
- [35] YAU T, PARK JW, FINN RS, 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. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.029
- [36] YAU T, KANG YK, KIM TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The checkmate 040 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): e204564. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4564.

引证本文: LI SS, GUO ZT, CHEN ZB, et al. Research advances in systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(12): 2943 – 2946.
李世思, 郭志唐, 陈章彬, 等. 晚期肝细胞癌系统治疗的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(12): 2943 – 2946.

(本文编辑:朱 晶)