

共识（ 版）

分子靶向药物是治疗中晚期肝癌的主要手段，近年来，肝癌分子靶向药物研究取得众多新进展。为了更好地指导临床合理、有效、安全地应用靶向药物，中国医师协会肝癌专业委员会组织相关领域专家，根据相关临床研究及用药经验，结合循证医学证据等级，历经多次讨论和修改，对肝细胞癌分子靶向药物临床应用（临床治疗推荐、使用方法等）中国专家共识进行了完善和更新。

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，我国 2020 年肝癌发病患者数 410 038 例，死亡人数达到 391 152 例，居于中国恶性肿瘤所致死亡的第 2 位，其中肝细胞癌

（hepatocellular carcinoma，HCC）占到 85%~90%以上^[1]，严重威胁我国人民的生命和健康^[2]。本共识仅讨论 HCC 的分子靶向治疗。HCC 起病隐匿、恶性程度高且进展迅速，我国 HCC 患者在确诊时，多已处于局部晚期或伴有远处转移^[3]，对于该部分患者，国内外指南均推荐患者接受系统性治疗。根据《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》^[4]推荐：中晚期肝癌患者可用靶向药物治疗；而美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN 临床

2021 年 V5 版）^{〔5〕}推荐的系统性治疗方案与国内相比种类更多。众多的靶向药物，针对不同的治疗目的，在不同的患者人群，应该如何选择才能使患者得到最大的获益，之前缺乏权威指南进行解读。中国医师协会肝癌专业委员会组织相关领域专家，根据相关临床研究及用药经验，历经多次讨论和修改，编写了《肝细胞癌分子靶向药物临床应用中国专家共识（2020 版）》。这两年，HCC 分子靶向药物研究取得了众多新进展，国家药品监督管理局（National Medical Products Administration），NMPA 基于更新证据批准了多种新的肝癌靶向治疗药物。为了更好地指导临床实践，中国医师协会肝癌专业委员会完善和更新了《肝细胞癌分子靶向药物临床应用中国专家共识（2022 版）》，以供临床医师参考。

本共识中的推荐意见共分 5 个级别，分别基于 6 个证据等级，肝癌分期参照《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》。见表 1、2。

表1 循证医学证据等级	
证据级别	描述
Ia	证据源于对多项随机对照研究的meta分析结果
Ib	证据源于至少一项设计良好的随机对照研究结果
IIa	证据源于至少一项设计良好的前瞻性非随机对照研究结果
IIb	证据源于至少一项设计良好的其他类型干预性临床研究结果
III	证据源于设计良好的非干预性研究，如描述性研究、相关性研究等
IV	证据源于专家委员会报告或权威专家的临床经验报道

表2 专家推荐意见级别	
证据级别	描述
A	良好的科学证据提示该医疗行为带来明确获益；建议医师对患者实施该医疗行为
B	现有证据表明该医疗行为可带来中度获益，超过其潜在风险；医师可建议或对患者实施该医疗行为
C	现有证据表明该医疗行为可能获益较小，或获益与风险接近；医师可根据患者个体情况有选择地向患者建议和实施该医疗行为
D	现有证据表明该医疗行为无获益，或其潜在风险超过获益；医师不宜向患者实施该医疗行为
I	缺乏科学证据，或现有证据无法评价该医疗行为的获益与风险；医师应帮助患者理解该医疗行为存在的不确定性

一、临床治疗推荐

（一）我国已获批的 HCC靶向治疗药物

1. 一线治疗：（1）甲苯磺酸索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂，两项大型、随机对照、国际多中心的III期临床试验证明，索拉非尼能够延缓肿瘤进展，延长晚期 HCC患者的生存期 [6-7]。而近期的一项研究表明，尽管所有晚期 HCC患者接受索拉非尼治疗均能获益，且丙肝患者和无肝外转移患者获益更佳 [8]。2008 年 8 月 NMPA正式批准索拉非尼用于晚期 HCC一线治疗,也是我国首个获批的肝癌靶向治疗药物(表 3)。（2）甲磺酸仑伐替尼是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），REFLECT研究

效率获得突破性进展^[9]。该研究分析发现，仑伐替尼在中国人群中的疗效较全球人群更佳^[10-11]。仑伐替尼于2018年9月在我国获批用于晚期HCC一线治疗（表3），本共识所提仑伐替尼证据均源于乐卫玛。（3）贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗：贝伐珠单抗是靶向血管内皮生长因子（VEGF）的单克隆抗体，联合阿替利珠单抗有相互协同抗肿瘤的作用，IMbrave150研究（III期临床研究）^[12]证实，同索拉非尼相比，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗可显著延长患者中位总生存期（mOS）；此外，联合治疗组患者的中位无进展生存期（mPFS）、客观缓解率（ORR）也显著改善，且安全性可耐受。基于该研究，NMPA于2020年10月批准了贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗晚期HCC一线治疗的适应证（表3）。（4）多纳非尼是一种新型氘代小分子TKI，ZGDH3研究^[13]证实多纳非尼组患者的mOS优于索拉非尼组，且确认的ORR有优于索拉非尼组的趋势。基于该研究，多纳非尼于2021年6月8日在我国获批用于晚期HCC的一线治疗（表3）。（5）IBI305是一种贝伐珠单抗生物类似药，ORIENT-32研究^[14]证实IBI305联合程序性细胞死亡（programmed death-1，PD-1）单抗（信迪利）一线治疗不可切除乙型肝炎病毒（HBV）相关HCC患者较索拉非尼显著改善总生存期（OS）和无进展生存期（PFS），且安全性可接受。基于该研究，NMPA于2021

6月25日批准IBI305联合信迪利单抗用于晚期HCC一线治疗（表3）。

项目	药物	主要靶点	分子性质	mOS (月)	mPFS (月)	TTP (月)	DCR (%)	ORR (%)	获批时间
一线治疗	索拉非尼 (SHARP) [6]	BRAF、c-KIT、FLT-3、VEGFR2/3、PDGFR-α/β	小分子TKI	10.7	NA	5.5	43.0	2 (IIR, RECIST)	NMPA: 2008年8月
	仑伐替尼 (总人群) [9]	VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR-α、RET、KIT	小分子TKI	13.6	7.4 (IR, mRECIST)	8.9 (IR, mRECIST)	75.5	40.6 (IIR, mRECIST)	NMPA: 2018年9月
	仑伐替尼 (中国内地+台湾+香港人群) [10]			15.0	8.4 (IIR, mRECIST)	9.2 (IIR, mRECIST)	NA	43.8 (IIR, mRECIST)	
	多纳非尼ZGDH3研究 [13]	BRAF、c-KIT、FLT-3、VEGFR2/3、PDGFR-β	小分子TKI	12.1	3.7 (RECIST v1.1)	3.7 (RECIST v1.1)	30.8 (RECIST v1.1)	4.6 (RECIST v1.1)	NMPA: 2021年8月8日
一线联合治疗	贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗 (IMbrave150) [12]	VEGF、PD-L1	抗VEGF单克隆抗体、抗PD-L1单克隆抗体	19.2	6.9 (IIR, vR1E.1C) IST	NA	73.6	27.3 (IIR, RECIST v1.1)	NMPA: 2020年10月
	IBI305联合信迪利单抗 [14]	PD-1; VEGF	抗PD-1单克隆抗体、抗VEGF单克隆抗体	未达到	4.6 (IIR, mRECIST)	NA	73.0	24 (IIR, mRECIST)	NMPA: 2021年6月25日
二线治疗	瑞戈非尼 [15]	VEGFR1-3、TIE-2、FGFR1-2、KIT、RAF、RET、PDGFR2-β、CSF1R	小分子TKI	10.6	3.1 (IR, mRECIST)	3.2 (IR, mRECIST)	65.0	11 (IR, mRECIST)	NMPA: 2017年12月
	阿帕替尼 [16]	VEGFR-2	小分子TKI	8.7	4.5	4.7	61.0 (IR, RECIST v1.1)	11 (IR, RECIST v1.1)	NMPA: 2020年12月
	卡博替尼 [17]	VEGFR-1/3、C-MET、AXL、KIT、RET、FLT3、TIF-2	小分子TKI	10.2	5.2 (IR, RECISTv1.1)	NA	64.0 (IR, RECIST v1.1)	4.0 (IR, RECIST v1.1)	

注: NA为缺乏相关数据; IR为研究者评估的结果; IIR为独立影像委员会评估的结果; RECIST v1.1为实体瘤评价标准1.1版本; mRECIST为修订的实体瘤评价标准; mOS为中位总生存期; mPFS为中位无进展生存期; TTP为疾病进展时间; DCR为疾病控制率; ORR为客观缓解率; BRAF为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; C-KIT为酪氨酸激酶受体; FLT-3为Fms样酪氨酸激酶3; c-KIT为干细胞生长因子受体; VEGFR2、3为血管内皮细胞生长因子受体2/3; PDGFR-α/β为血小板衍生生长因子受体-α/β; RET为原癌基因; FGFR1-4为FGFR1-4基因; VEGF为血管内皮生长因子; PD-L1为程序性细胞死亡配体1; PD-1为程序性细胞死亡受体1; TKI为酪氨酸激酶抑制剂; NMPA为国家药品监督管理局

二线治疗：（1）瑞戈非尼是一种多激酶抑制剂，瑞戈非尼的获批是基于III期临床研究（RESORC研究）^[15]结果，该研究结果提示同安慰剂组相比，瑞戈非尼组患者的 mOS和 mPFS均显著延长。2017 年 4 月、12 月，瑞戈非尼分别被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）和 NMPA批准用于索拉非尼治疗失败的晚期 HCC二线治疗（表 3）。（2）阿帕替尼是一种小分子多激酶抑制剂。AHELP 研究（III期临床研究）^[16]评估了阿帕替尼对比安慰剂在晚期 HCC二线治疗中的有效性和安全性，结果表明阿帕替尼组患者的 mOS和 mPFS均显著延长。基于该研究的数据，NMPA于 2020 年 12 月正式批准阿帕替尼用于晚期 HCC的二线治疗（表 3）。（3）苹果酸卡博替尼也是一种小分子 TKI。CELESTIAL 研究^[17]结果显示，在既往经治的晚期 HCC中，卡博替尼组较安慰剂组显著延长 mOS和 mPFS 卡博替尼最初由美国 Exelixis 生物制药研发，2019 年 1 月获美国 FDA批准用于 HCC的二线治疗。

推荐意见 1：晚期 HCC的一线靶向药物为索拉非尼、仑伐替尼、贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗、多纳非尼、IBI305 联合信迪利单抗（I b，A）；二线靶向药物为瑞戈非尼、阿帕替尼和卡博替尼（I b，A）。

（二）以靶向治疗为基础的治疗方案推荐（图 1）

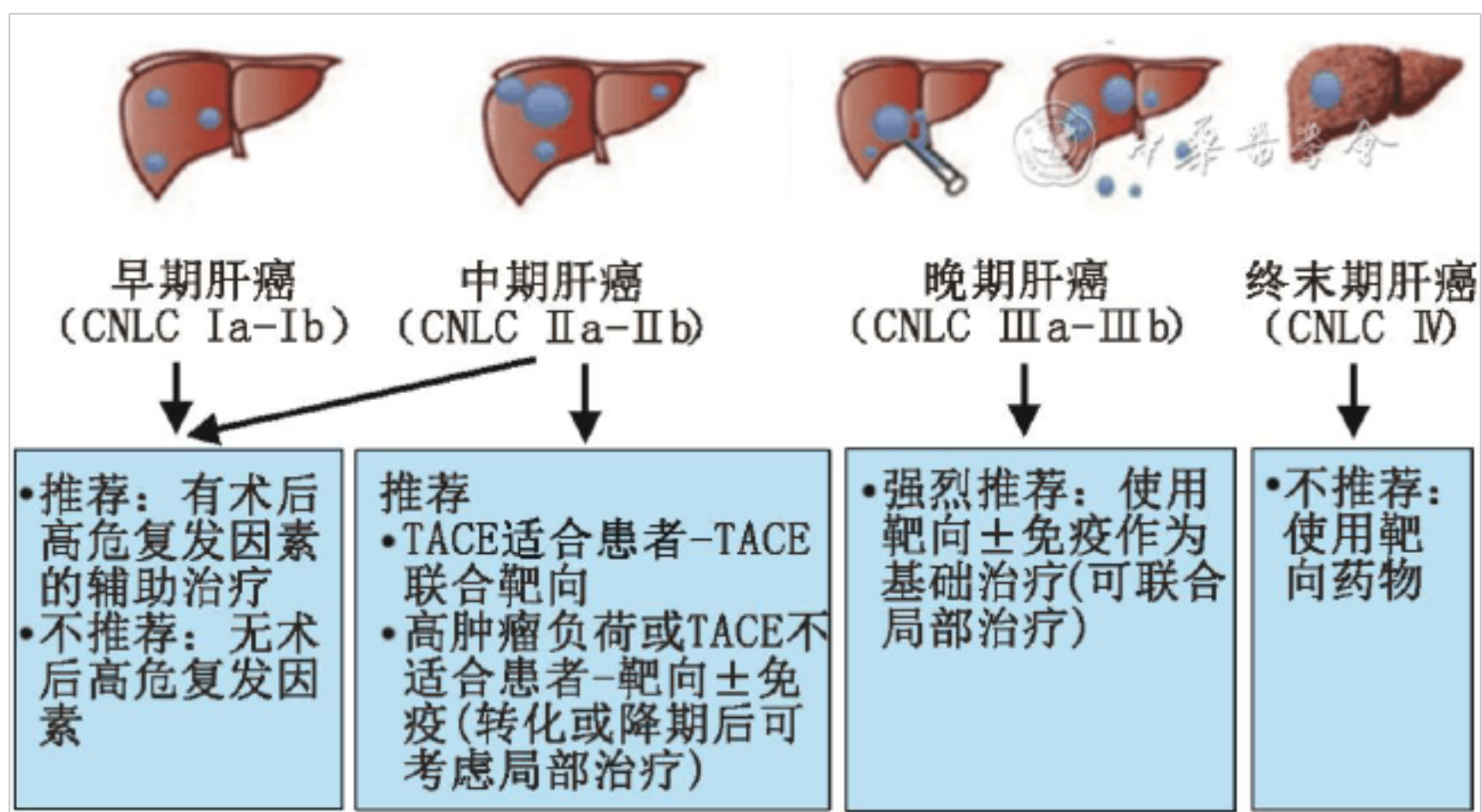


图 1 靶向药物在不同分期肝细胞癌治疗中的推荐

对于早期 HCC[中国肝癌分期方案 (China liver cancer staging , CNLC I a~ I b)] 患者, 手术是主要的治疗手段, 合并高危复发因素者, 推荐靶向药物作为辅助治疗; 针对中期 HCC(CNLCII a~ II b) 患者, 国内指南推荐以手术或者介入治疗为主, 对于合并术后高危复发因素的患者可加用靶向药物作为辅助治疗; 而对于晚期 HCC(CNLCIII a~ III b) 患者, 国内指南推荐以系统性治疗为主。近年来, 由于药物客观有效率不断提高, 初始不可切除患者有望通过药物治疗达到肿瘤明显缩小、癌栓降期的治疗效果, 从而获得根治性治疗机会。在肝功能较差患者中靶向药物应用也积累了一定的使用经验, 可供临床参考。

1. 靶向药物作为辅助治疗的推荐: 靶向药物作为 HCC患者辅助治疗的作用尚存争议。虽然 STORM研究未达到研究预

[18]，但近年来又有多项研究证实合并有高危复发风险（微血管侵犯，存在卫星结节）的早期 HCC 及中期 HCC 患者，分子靶向药物作为术后辅助治疗可以降低术后复发风险 [19-23]。2021 年欧洲肿瘤学会（European Society for Medical Oncology，ESMO）报道的 LANCE 研究表明，对于切除后复发风险较高的患者，仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE 较单用 TACE 显著延长 PFS（17.0 与 9.0 个月， $P=0.0028$ ）[24]。病例对照研究结果显示肝移植后仑伐替尼辅助治疗在延长高风险 HBV 相关 HCC 患者无病生存率（DFS）和减少复发方面具有潜在获益，且安全性可耐受 [25]。辅助治疗时间尚无统一标准，不同研究标准不一致。

推荐意见 2：对于手术后高复发风险的早期肝癌患者（合并微血管侵犯、存在卫星结节等），可使用分子靶向药物作为辅助治疗，预防复发（IIb，B）；此外，对于可手术的中期患者，推荐使用分子靶向药物作为辅助治疗，预防术后复发（IIb，B）。

2. 靶向药物作为转化治疗的推荐：目前有关转化治疗的研究多见于小样本回顾性临床报道，转化切除率约在 10%~30% [26-28]。临床实践中，针对潜在可切除的肝癌患者究竟选择何种系统抗肿瘤治疗方案尚无定论。从转化切除的角度考察系统性治疗方案，除外基础肝病和患者意愿，最重要的考量因

ORR和缓解方式，包括肿瘤进展率、到达缓解时间和病灶缓解持续时间。从目前肝癌一线系统抗肿瘤治疗的临床研究数据分析，仑伐替尼较索拉非尼可能具有更高的 ORR^{9]}，而靶向治疗联合免疫^[12, 14, 29-30]治疗不可切除肝癌时可能较单药治疗具有更强大的转化潜力。目前缺乏不同药物组合之间的比较研究，在选择药物或组合时一方面需要考虑药物抗肿瘤的效果，另一方面也要考虑其在安全性和可及性的特点。

转化治疗的手术时机还应考虑手术的安全性，不同治疗手段后转化手术的时机也各不相同。目前少有研究明确术前需停药的时间，根据已有的文献报道，分子靶向药物应停药1~2周以上^[31-33]，贝伐珠单抗术前一般需要停药4~6周以上以保证肝切除的安全性^[34]。目前，对于抗血管生成药物联合PD-1抑制剂治疗对于术后肝脏功能以及手术安全性影响的研究结果较少，仍需要积累更多数据以确定合理的术前评估策略。

推荐意见 3: 针对具有转化可能的不可手术的中晚期 HCC 患者，可行以分子靶向药物为基础的联合治疗方案，并建议入组临床试验（IIb, A）。转化成功后，术前分子靶向药物应停药1~2周以上，贝伐珠单抗应停药4~6周以上(III, A)。

3. 靶向药物作为新辅助治疗的推荐：系统抗肿瘤治疗在肝癌新辅助治疗中仍处于探索阶段。目前，分子靶向药物联合TACE或免疫治疗作为肝癌新辅助治疗的探索性试验已取

b 期研究，评估了新辅助卡博替尼和纳武利尤单抗在 HCC 患者中的可行性，在入组的 15 例患者中，12 例（80%）成功实现切缘阴性切除，5/12（42%）患者实现主要病理缓解^[35]。一项单臂的 II 期研究^[36]评估了新辅助西米普利单抗在可切除 HCC 患者中的应用，结果发现疾病控制率（disease control rate，DCR 为 100%，ORR 为 35%，限于随访时间还没有披露远期效果。另一项研究^[37]评估了肝移植前 PD-1 抑制剂联合仑伐替尼新辅助治疗 HCC 患者的疗效和安全性，结果显示 8 例患者（80%）达到部分缓解（partial remission，PR），DCR 为 100%，表明新辅助免疫治疗+仑伐替尼在移植受者中可能有效。目前的相关研究仍较少，建议将高危复发风险的肝癌患者积极纳入相关临床试验。

推荐意见 4：目前靶向药物作为新辅助治疗手段尚在探索阶段，建议将高危复发风险的肝癌患者积极纳入相关临床试验（IV，B）。

4. 靶向药物联合局部治疗的推荐：临床实践中，CNLCII 期患者按照合并脉管癌栓类型和是否有肝外转移可采用放疗、TACE 或肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy，HAIO）作为联合治疗手段，分子靶向药物应作为 CNLCII 期患者的单药或联合治疗的基本选择^[38]。

TKI 或 VEGF 抗体）可能会延迟 TACE 后肿瘤血管重建和复发^[39]。虽然国外几项大型研究显示索拉非尼联合 TACE 治疗未能延长患者 PFS^[40-41]，但是考虑到临床实践中 TACE 治疗的疗效评估以及实施频率的个体化的特点，采用至疾病无法治疗的进展时间（time to TACE progression），TTUP 作为研究终点的 TACTICS 研究最终 OS 分析证实了在无血管侵犯、无肝外转移、不可切除的中期 HCC 患者中，TACE 联合索拉非尼可显著提高患者的 mPFS 但不能提高 OS^[42]。但回顾性研究显示仑伐替尼联合 TACE 可以改善中期 HCC 患者的预后^[43]。

推荐意见 5：分子靶向药物应作为 CNLC II 期患者治疗的基本药物（I b，A），同时推荐根据肝功能水平，可选择联合局部治疗加强肝内病灶控制或联合其他药物加强全身病灶控制（II b，B）。

5. 靶向药物联合免疫治疗推荐：靶向药物联合免疫治疗理论上具有协同作用，VEGF 抑制剂可将免疫抑制性肿瘤微环境重新编程为免疫刺激性环境，在这种情况下给予 PD-1/程序性细胞死亡-配体 1（programmed cell death-ligand 1，PD-L1）抗体可增强 T 细胞的抗肿瘤活性^[44]。目前贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗、贝伐珠单抗类似物（IBI305）联合信迪利单抗均已经在我国获批晚期 HCC 一线治疗的适应证，尚

疗效（附件 1，扫描本文首页二维码查看）。

Meta 分析显示贝伐珠单抗增加动脉和静脉不良事件的风险，接受高剂量贝伐珠单抗治疗会增加这些风险^[45]。

IMbrave 150 研究中，阿替利珠单抗-贝伐珠单抗组中 25.2% 的患者发生了贝伐珠单抗引起的任何级别的出血，而索拉非尼组 17.3% 的患者发生了出血^[46]。因此，靶、免联合应用前建议伴有高出血风险的食管胃底静脉曲张的患者评估食管胃底静脉曲张情况并进行预处理。

推荐意见 6：对于 Child A 或 Child B7 的肝癌患者，建议靶向药物联合免疫治疗，并建议积极入组临床试验探索最佳的组合方式（I b，A）。

6. 靶向药物治疗肝功能较差患者：目前靶向药物的 III 期临床研究均针对 Child-Pugh A 级的患者，根据国内外指南推荐，Child-Pugh 评分 ≤ 7 分的患者可以使用分子靶向治疗。但部分真实世界研究报道显示 Child-Pugh B 期患者使用靶向药物的安全性整体上同 Child-Pugh A 级患者相似，并可获得一定的生存获益^[8, 47]，但仍需谨慎使用且需大规模临床试验观察。

推荐意见 7：针对肝功能不全（Child-Pugh B8-9）的患者，推荐根据个体情况，谨慎使用分子靶向药物进行挽救性治疗，同时需密切监测肝功能情况，避免严重肝功能损害的

C)。终末期 HCC 患者，不推荐进行分子靶向药物治疗（III，D）。

7. 靶向药物治疗肾功能损害患者：轻度、中度或不需要透析的重度肾功能损害的患者无需调整索拉非尼剂量。尚未进行透析患者应用索拉非尼的研究。对于可能有肾损害危险的患者，建议对其体液平衡和电解质平衡进行监测。对于轻度或中度肾功能不全患者，无需根据肾功能调整仑伐替尼剂量。目前尚无重度肾功能不全患者的研究数据，重度肾功能不全患者不建议服用仑伐替尼。如果发生肾病综合征，应停用仑伐替尼^[10]。现有临床数据表明^[48]，轻度、中度或重度肾损伤患者与肾功能正常患者相比，瑞戈非尼及其代谢产物 M-2 和 M-5 的暴露量相似，轻度、中度或重度肾损伤患者不必调整剂量；在轻度或中度肾功能不全的个体中应谨慎使用卡博替尼，不建议对轻度或中度肾功能不全的患者进行剂量调整，没有在严重肾功能损害或需要透析的患者中使用卡博替尼的经验。

推荐意见 8：针对肾功能损害的患者，推荐根据个体情况，谨慎使用分子靶向药物进行治疗，同时需密切监测肾功能情况，避免严重肾功能损害的发生。一般轻度、中度肾功能损害患者无需调整剂量（III，B）。

二、使用方法

（一）剂量选择

索拉非尼用法：为 400 mg，2 次/d，持续治疗直至患者不能临床受益或出现不可耐受的不良反应。随机对照的III期临床研究以及上市后真实世界研究均显示：索拉非尼按照标准剂量应用耐受性好 [6, 7, 49-50]。

2. 仑伐替尼是首个根据患者千克体重调整药物使用剂量的靶向药物：参照说明书推荐：体重 ≥ 60 kg 患者 12 mg/d，体重 < 60 kg 患者 8 mg/d [10]。然而由于 HCC患者通常存在基础肝病，临床实践中常常会以低剂量起始使用，一项多中心的真实世界研究中显示，对于体重 ≥ 60 kg 患者，平均剂量强度为 8.4 mg/d，也可获得满意的疗效 [51]。而中国 HCC患者由于疾病原因通常体重下降迅速以及基础肝功能不足，故而在临床治疗中常选择较低剂量（8 mg/d）作为治疗剂量，同样也证实具有满意的疗效。

3. 贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗用法：首先静脉输注阿替利珠单抗，推荐剂量为 1 200 mg 然后静脉输注贝伐珠单抗 15 mg/kg。该方案每 3 周给药 1 次。治疗直至临床获益消失或出现不可接受的毒性。根据说明书规定：如果在预定日期漏用了本品，应尽快给药，并应调整给药计划，使两次给药之间间隔 3 周；不建议调整本品的用药剂量；对于免疫相关不良反应，给予暂停给药、永久停药或联合其他辅助治疗。

4. 多纳非尼：推荐用法用量为 200 mg，口服，2 次/d，连续服用 [1]，建议每天同一时段服药，持续至患者不能获得

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/618110124064006061>