



# 台灣肝癌藥物治療手冊

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# 序

在全球肝癌治療領域持續發展的背景下，我們欣然迎來了《臺灣肝癌藥物治療手冊》的出版。這本手冊的誕生，是眾多工作人員與各醫學中心肝癌專家共同努力的結晶。在此，我謹代表台灣免疫暨腫瘤學會，向所有參與者致以最誠摯的感謝。

在這本手冊的編撰過程中，我們獲得了中華民國癌症醫學會、台灣臨床腫瘤醫學會及台灣癌症安寧緩和醫學會的大力支持，以及臺大醫院、榮民總醫院、馬偕醫院、成大醫院、奇美醫院及長庚醫院等醫學中心的肝癌專家的積極參與。這種跨機構、跨學科的合作，充分展現了我們對提升台灣肝癌治療水準的共同願景。

本手冊詳細介紹了肝癌的治療現狀，包括目前已被證明有效的藥物，如癌自禦合併癌思停、抑癌寧合併抑佳妥、保疾伏合併益伏、蕾莎瓦、樂衛瑪、癌瑞格、癌必定、欣銳擇等。手冊中也整理了免疫檢查點抑制劑治療肝癌的最新進展以及副作用的診斷及處置。

台灣在肝癌治療方面，仍然面臨諸多挑戰，藥物療效仍有待提升，健保給付也有所限制。然而，隨著全球醫學界的不懈努力，我們在肝癌治療方面看到了諸多希望，新興的免疫治療也為患者帶來了更多選擇。期盼這本手冊能成為健保署在制定藥物給付政策時的重要參考依據，造福更多肝癌患者。

最後，我再次向所有為這本手冊付出心血的專家們表示由衷的感謝。希望我們的工作能夠為台灣的肝癌病患作出一份貢獻。

台灣免疫暨腫瘤學會理事長  
張文震





# CONTENTS

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| 序                                              | 01 |
| 目錄                                             | 02 |
| 肝細胞癌的初診斷                                       | 03 |
| 肝細胞癌的分期                                        | 07 |
| 預測治療反應的因素                                      | 12 |
| 治療反應評估                                         | 15 |
| Atezolizumab ( 癌自禦 ) 與bevacizumab ( 癌思停 ) 合併療法 | 18 |
| Durvalumab ( 抑癌寧 ) 與tremelimumab ( 抑佳妥 ) 合併療法  | 23 |
| Nivolumab ( 保疾伏 ) 與ipilimumab ( 益伏 ) 合併療法      | 27 |
| Sorafenib ( 蕾莎瓦 )                              | 31 |
| Lenvatinib ( 樂衛瑪 )                             | 36 |
| Regorafenib ( 癌瑞格 )                            | 40 |
| Cabozantinib ( 癌必定 )                           | 44 |
| Ramucirumab ( 欣銳擇 )                            | 48 |
| PD-1/PD-L1 blockade monotherapy                | 51 |
| 肝細胞癌免疫治療的特殊考量                                  | 56 |
| 肝細胞癌anti-VEGF治療的特殊考量                           | 59 |
| 免疫治療的副作用與處置                                    | 62 |
| 肝癌新型全身性治療的發展                                   | 67 |
| 台灣健保給付現況與國際治療指引之比較                             | 73 |

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

## 肝細胞癌的初診斷





# 肝細胞癌的初診斷

中國醫藥大學附設醫院 內科部消化系 許偉帆

參照美國肝病學會 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) [1]、歐洲腫瘤內科學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) [2]、歐洲肝臟學會 (European Association for the Study of the Liver, EASL) [3]、日本肝臟醫學會 (Japan Society of Hepatology, JSH) [4] 及台灣肝癌醫學會 (Taiwan Liver Cancer Association, TLCA) [5] 的肝細胞癌治療指引，建立了肝細胞癌的診斷流程，包括篩檢、診斷和分期。

肝細胞癌的診斷方法包括影像學診斷、手術或切片的組織病理分析、肝功能檢驗等。此外，肝癌的致病原因如病毒性肝炎、酒精、脂肪肝等，治療醫師也應加以評估。

## 肝癌篩檢

腹部超音波合併血清學檢查如：胎兒蛋白 [AFP]、Lens culinaris agglutinin reactive AFP [AFP-L3]、protein induced by vitamin K absence or antagonist II [PIVKA-II] 是目前常用的肝癌篩檢方法。TLCA 和 JSH 指引中，除 AFP 外，也將 PIVKA-II 納入作為肝癌篩檢指標之一。

## 影像學診斷

在肝硬化背景下，若超音波發現有超過 1 公分的可疑肝癌結節，或 AFP 達到或超過 20 ng/mL，或 AFP 數值增加超過兩倍，亦或連續兩次測量 AFP 均呈現增加 [1]，應進行電腦斷層掃描 (CT) 或磁振造影 (MRI) 檢查。當至少有一種影像學檢查呈現肝細胞癌的典型血管特徵（即動脈期顯示高血管性，並在靜脈期呈現對比劑消褪現象），應高度懷疑肝細胞癌的可能性。對於非典型病灶，可參考肝臟影像報告與數據系統 (LI-RADS) 進一步分析 [6]，或與放射科醫師討論。使用具有肝細胞特異性的對比劑（如：卜邁維斯® [Primovist®]），透過細胞肝膽相影像 (hepatocyte-phase imaging) 強度降低，有助於提升小肝癌的診斷率 [7]。台灣健保自 2024 年 4 月 1 日起有條件對 Primovist® 給付。

對於具有高風險因子（如：慢性 B 型肝炎、C 型肝炎、肝硬化）且經動態 CT 或 MRI 檢查顯示腫瘤直徑達到或超過 1 公分，並呈現肝細胞癌的典型血管特徵者，可以診斷為肝細胞癌。

## 切片的考量

由於肝癌患者經常伴隨凝血功能異常，且腫瘤沿著切片路徑擴散也是一大顧慮，因此傳統上不要求例行性切片來診斷肝癌。然而，僅依靠影像學診斷有時難以區分轉移性神經內分泌腫瘤或同時存在的膽管癌。Forner 等人於 2008 年發表的研究顯示，對於小於 2 公分的肝腫瘤，僅靠影像學診斷肝細胞癌的敏感性僅有 60% [8]。在精準治療時代，取得組織可輔助精準用藥，因此 EASL 建議對無肝硬化的患者進行例行性肝腫瘤切片 [3]，而 TLCA 也鼓勵沒有禁忌症的患者接受肝臟腫瘤切片 [5]。

根據 2010 年 HALT-C 試驗，肝臟腫瘤切片的併發症發生率約為 1-2% [9]。切片前應評估是否存在禁忌症 [10, 11]，如病人有凝血功能異常（PT INR > 1.6）或血小板低下（< 60,000 / $\mu$ L）。若患者服用抗凝血劑或抗血小板藥物，則需停藥 5-7 天。此外，過去對於肝臟穿刺切片可能導致腫瘤沿切片路徑擴散的擔憂，根據 Silva 等人 2008 年的統合分析顯示，這類擴散的機率極低，約為每年 0.9% [12]。

肝臟切片應由有經驗的病理專家進行判讀。若切片結果為陰性，建議立即重新進行一次肝臟切片。如再次為陰性，則應每 3 至 6 個月以超音波或 CT 追蹤，直到結節消失、變大或顯現肝細胞癌的診斷特徵。如結節變大但仍無典型的肝細胞癌特徵，應再次安排切片檢查。

## 肝功能評估

肝細胞癌診斷後的肝功能評估應包括病毒性肝炎分析、Child-Pugh 分數（包括：肝腦病變、腹水、膽紅素、白蛋白、凝血酶原時間）及患者的行為狀態（performance status, PS）（見表一）。肝腦病變和腹水的臨床評估對不熟悉的醫師來說可能有一定難度，許多臨床研究已經使用 ALBI（albumin-bilirubin）分數來代替 Child-Pugh 分數，避免判斷的誤差 [13]。

表一：Child-Pugh 分級

|              | 1 分        | 2 分           | 3 分        |
|--------------|------------|---------------|------------|
| 肝昏迷程度        | 無          | 1~2 級         | 3~4 級      |
| 腹水           | 無          | 容易控制          | 嚴重或頑固性     |
| 總膽紅素 (mg/dL) | < 2        | 2~3           | > 3        |
| 白蛋白 (g/dL)   | > 3.5      | 2.8~3.5       | < 2.8      |
| 凝血時間延長 / INR | <4 / < 1.7 | 4~6 / 1.7~2.3 | >6 / > 2.3 |

**Total Score :**

5~6 分 — Child A：沒有肝硬化，一年存活率 100%；兩年存活率 85%

7~9 分 — Child B：輕中度肝硬化，一年存活率 81%；兩年存活率 57%

≥10 分 — Child C：嚴重肝硬化，一年存活率 45%；兩年存活率 35%



## 參考文獻

1. Singal AG et al. Hepatology. 2023 Dec;78(6):1922.
2. Ducreux M et al. ESMO Open. 2023 Jun;8(3):101567.
3. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182.
4. Kudo M et al. Liver Cancer. 2021 Jun;10(3):181.
5. Teng W et al. Liver Cancer. 2024, Epub ahead of print, <https://doi.org/10.1159/000537686>.
6. Mitchell DG et al. Hepatology. 2015 Mar;61(3):1056.
7. Komatsu N et al. Hepatol Res. 2014 Dec;44(13):1339.
8. Forner A et al. Hepatology. 2008 Jan;47(1):97.
9. Seeff LB et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct;8(10):877.
10. Rockey DC et al. Hepatology. 2009 Mar;49(3):1017.
11. Bravo AA et al. N Engl J Med. 2001 Feb 15;344(7):495.
12. Silva MA et al. Gut. 2008 Nov;57(11):1592.
13. Johnson PJ et al. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):550.

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

## 肝細胞癌的分期



# 肝細胞癌的分期

中國醫藥大學附設醫院 內科部消化系 許偉帆

目前，肝細胞癌的分期系統有多種，包括美國癌症聯合委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）、巴塞隆納肝癌分期系統（Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC）、日本綜合分期系統（Japan Integrated Staging, JIS）、亞太肝臟研究協會（Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL）等。這些系統各有其特點，主要涵蓋腫瘤相關因子，如腫瘤大小、轉移情況、AFP 數值及肝功能等；部分分期系統也涵蓋病人的行為狀態（ECOG PS）（見表一） [1]。

| 表一：Comparison of HCC staging systems |               |       |     |     |     |               |     |      |     |         |    |
|--------------------------------------|---------------|-------|-----|-----|-----|---------------|-----|------|-----|---------|----|
| System                               | Tumor factors |       |     |     |     | Liver factors |     |      |     |         | PS |
|                                      | Size          | Nodes | Met | PVT | AFP | CTP           | Alb | Bili | ALP | Ascites |    |
| TNM                                  | ✓             | ✓     | ✓   |     |     |               |     |      |     |         |    |
| Okuda                                | ✓             |       |     |     |     |               | ✓   | ✓    |     | ✓       |    |
| BCLC                                 | ✓             |       | ✓   | ✓   |     | ✓             |     | ✓    |     |         | ✓  |
| CLIP                                 | ✓             |       |     | ✓   | ✓   | ✓             |     |      |     |         |    |
| JIS                                  | ✓             | ✓     | ✓   |     |     | ✓             |     |      |     |         |    |
| CUP1                                 | ✓             | ✓     | ✓   |     | ✓   |               |     | ✓    | ✓   | ✓       |    |
| French                               |               |       |     | ✓   | ✓   |               |     | ✓    | ✓   |         | ✓  |

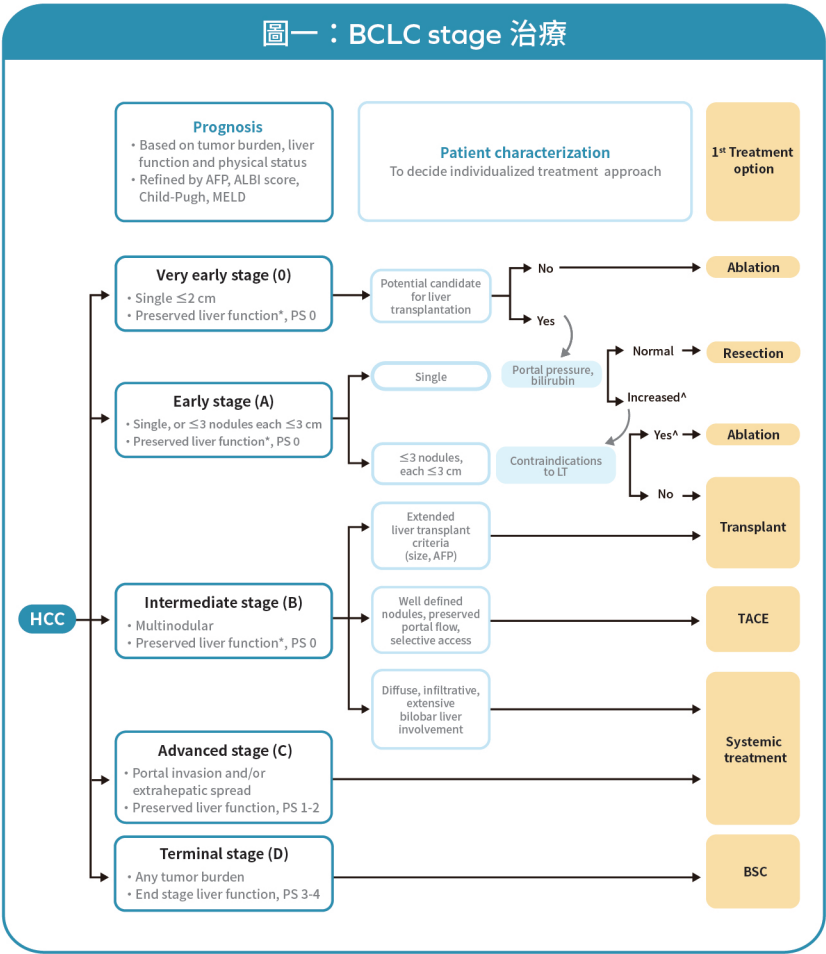
Met : metastases; PVT : portal vein thrombosis; CTP : Child-Turcotte-Pugh; Alb : albumin; Bili : bilirubin; ALP : alkaline phosphatase; PS : performance status

目前較為常用的分期方式是 BCLC 系統 [2]，該系統針對腫瘤的大小、數量及患者的肝功能進行綜合判斷，並作為治療的依據。根據 2022 年版本的 BCLC 分期系統，肝細胞癌分為 0 期、A 期至 D 期：單一腫瘤小於等於 2 公分者為 0 期；單一腫瘤或 3 顆腫瘤以內且每顆腫瘤小於等於 3 公分者為 A 期；多顆腫瘤且肝功能正常者為 B 期；C 期定義為肝門靜脈侵犯或有肝外轉移的情況；D 期則包括行為狀態評分為 3-4 分或末期肝病的患者。根據台灣癌症登錄中心「BCLC 期別摘錄規則 2019 台灣編修版」，一顆腫瘤超過 5 公分的應登錄為 B 期 [3]，這與 2022 年 BCLC 分期系統不同。因此，台灣的分期標準及對於超過特定大小的單顆肝細胞癌對患者預後的影響，仍需要進一步研究。

根據 2022 年版本的 BCLC 分期系統，肝細胞癌的分期對應著不同的治療策略：0 期可考慮腫瘤燒灼術（ablation）或腫瘤切除術（resection）；A 期依據患者狀況，可選擇腫瘤切除術、腫瘤燒灼術、腫瘤微波消融（microwave ablation, MWA）或肝臟移植；B 期可選擇肝臟移植、經肝動脈腫瘤化學栓塞術（trans-arterial chemoembolization,



TACE) 或全身性治療 (systemic treatment) ；C 期建議進行全身性治療；而 D 期則建議安寧治療（見圖一）。在亞洲地區，部分 B 期肝癌患者仍有可能接受手術治療。



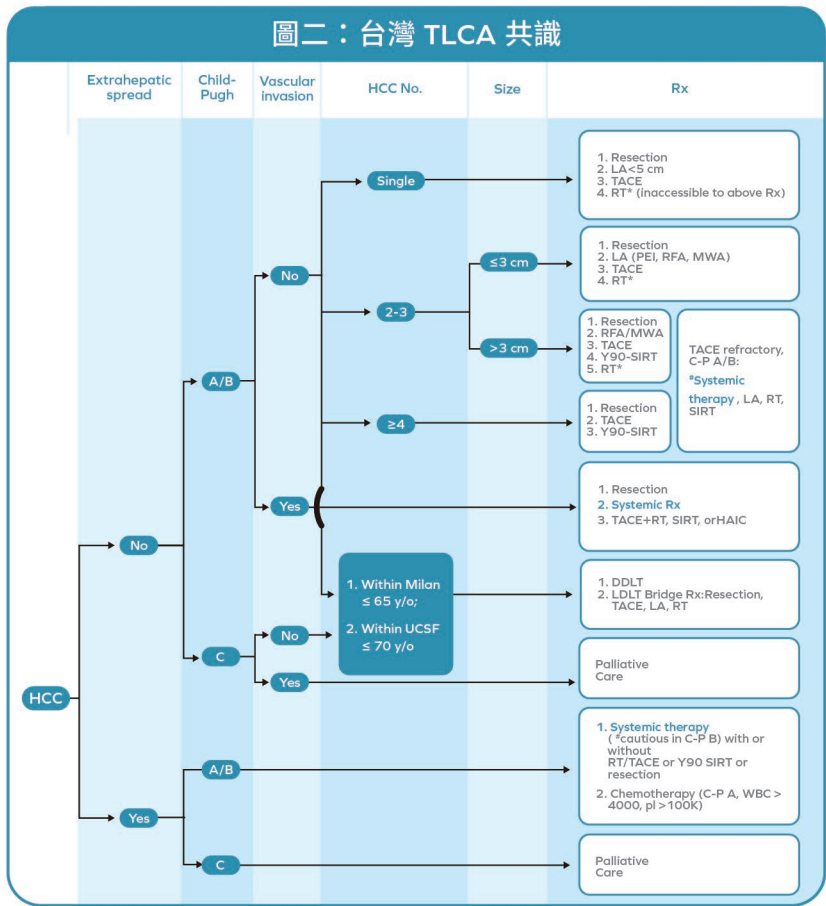
\*Except for those with tumor burden acceptable for transplant

^Resection may be considered for single peripheral HCC with adequate remnant liver volume

TLCA: Taiwan Liver Cancer Association; UCSF: University California of San Francisco; LA: Local ablation; TACE: trans-arterial chemoembolization; RT: radiotherapy PEI: percutaneous ethanol injection; RFA: radiofrequency ablation; MWA: microwave ablation; Y90-SIRT: yttrium-90 selective internal radiation therapy; HAIC: hepatic artery infusion chemotherapy; DDLT: deceased donor liver transplant; LDLT: lived donor liver transplant

根據衛生福利部國民健康署 2021 年癌症統計數據，肝及肝內膽管癌的粗發生率男性為每 10 萬人口中 64.33 人，女性為 28.20 人。其中，肝細胞癌在男性中占 87.20%，在女性中占 80.28%。按照 BCLC 分期統計，0 期患者佔 9.33%，A 期 32.31%，B 期 20.98%，C 期 25.77%，D 期 7.89% [4]。這顯示出有約三成以上的患者在診斷時即需要接受全身性治療。

台灣肝癌學會在 2024 年發表了肝細胞癌的分期與治療系統，這可作為臨床治療的參考（見圖二） [5]。



**\*When the above treatments are infeasible.**

C - P, Child-Pugh; DDLT, deceased donor liver transplantation; EHM, extrahepatic metastasis; HAIC, hepatic arterial infusion of chemotherapy; LA, local ablation (including PEI, RFA, and MWA); LDLT, living donor liver transplantation; MWA, microwave ablation; MVI, macrovascular invasion; PEI, percutaneous ethanol injection; RFA, radiofrequency ablation; RT, radiotherapy; SIRT, selective internal radiation therapy; TACE, transarterial chemoembolization; Tx, therapy; UCSF, University of California, San Francisco.

## 參考文獻

1. Subramaniam S et al. Chin Clin Oncol. 2013;2(4):33.
2. Reig M et al. J Hepatol. 2022 Mar;76(3):681.
3. 台灣癌症登錄中心。BCLC 期別摘錄規則 2019 台灣編修版（癌登第 108006 號）。2019 年 6 月 27 日。
4. 衛生福利部國民健康署。中華民國 110 年癌症登記報告。2023 年 11 月。
5. Teng W et al. Liver Cancer. 2024, Epub ahead of print.

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

## 預測治療反應的因素





# 預測治療反應的因素

中國醫藥大學附設醫院 內科部消化系 許偉帆

## 非侵入性指標

免疫藥物治療後胎兒蛋白（AFP）的下降（即 AFP response） [1]、中性球對淋巴球比率（neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR） [2]，以及合併免疫治療前 C 反應蛋白（CRP）和 AFP 的 CRAFTY 評分 [4]，均可用來預測全身性治療或免疫治療後的療效。

根據第三期 REACH-2 臨床試驗結果，血液中 AFP 濃度大於或等於 400 ng/mL 的患者，使用 ramucirumab 可顯著改善整體存活率 [3]。

## PD-L1 表現量

腫瘤中程序性細胞死亡配體 -1（programmed cell death-ligand 1, PD-L1）的表現量高低，雖然在其他癌症中可作為預測療效的指標，且學理上推測 PD-L1 表現量較高的患者可能對免疫治療反應較好，但 CheckMate 459 的研究結果顯示，PD-L1 的表現量對nivolumab 療效的影響不顯著 [5]。不過，Wang 等人對肝癌免疫治療的統合分析指出，PD-L1 表現量的高低與單用抗 PD-1 的免疫治療反應呈正相關，但與合併抗 PD-1 及抗CTLA-4 的免疫治療反應無關 [6]。

## 基因（MSI-H/dMMR）與 TMB

多項臨床試驗證實，pembrolizumab、nivolumab/ipilimumab、atezolizumab 等對於高度微衛星不穩定性（microsatellite instability-high, MSI-H）或具有 DNA 錯配修復缺陷（deficient mismatch repair, dMMR）的實體腫瘤顯示較佳的反應 [7-10]。腫瘤突變負荷量高（tumor mutational burden-high, TMB-H）與腫瘤新生抗原的數目相關，因此 TMB-H 的腫瘤對免疫治療也有較佳的反應 [11]。然而在肝細胞癌中，MSI-H/dMMR 或 TMB-H 的比例相對偏低 [12, 13]。

其他如影像組學（radiomics）、腸道微生物群（microbiome）、循環腫瘤 DNA 或循環腫瘤細胞（circulating tumor DNA or cells）也是熱門的研究項目 [14]。

## 參考文獻

1. Colloca GA et al. Cancer. 2024 May 15;130(10):1773.
2. Bruix J et al. J Hepatol. 2017 Nov;67(5):999.
3. Zhu AX et al. Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):282.
4. Scheiner B et al. J Hepatol. 2022 Feb;76(2):353.
5. Sangro B et al. Ann Oncol. 2020;31.
6. Wang Z et al. Ann Oncol. 2020;31.
7. Le DT et al. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509.
8. Le DT et al. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):11.
9. Nanda R et al. J Clin Oncol. 2016 Jul 20;34(21):2460.
10. Osipov A et al. Clin Cancer Res. 2020 Sep 15;26(18):4842.
11. Ang C et al. Oncotarget. 2019 Jun 18;10(40):4018.
12. Chiappini F et al. Carcinogenesis. 2004 Apr;25(4):541.
13. Greten TF et al. Nat Rev Clin Oncol. 2023 Nov;20(11):780.

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

## 治療反應評估



# 治療反應評估

中國醫藥大學附設醫院 內科部消化系 許偉帆

目前，評估肝腫瘤治療反應的標準有 RECIST 1.1、mRECIST [1] 以及 iRECIST [2] 標準。一般而言，腫瘤對藥物治療的反應主要根據 RECIST 1.1 進行評估。然而，由於肝細胞癌的特性及其可能合併局部治療的情況，使得單純依據腫瘤大小來判斷治療成效的傳統 RECIST 1.1 標準不易適用 [3]。因此，美國肝病學會（American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD）[4] 和歐洲肝臟學會（European Association for the Study of the Liver, EASL）[5] 均建議使用 mRECIST 作為肝細胞癌接受局治療的成效評估標準。

在肝細胞癌全身性治療（systemic therapy）的臨床試驗中，通常以 RECIST 1.1 為主要評估標準；若合併局部治療（locoregional therapy），則以 mRECIST 為主 [6]。而在免疫治療相關的臨床試驗中，大多也納入 iRECIST 標準作為評估依據 [2]。目前，台灣健保對於使用 atezolizumab 與 bevacizumab 合併治療的續申請標準也是基於 mRECIST。不過，仍建議同時評估 RECIST 1.1 和 mRECIST 的結果，以全面了解治療效果。

## RECIST 與 mRECIST 標準的區別

RECIST 1.1 標準和 mRECIST 標準之間存在三大主要差異：

- 完全緩解（complete response, CR）：在 RECIST 1.1 中，CR 定義為所有病灶完全消失；而在 mRECIST 中，CR 定義為所有目標病灶動脈相增強顯影完全消失。
- 部分緩解（partial response, PR）：在 RECIST 1.1 中，PR 定義為基線期目標病灶長徑總和縮小 30%；而在 mRECIST 中，PR 指目標病灶（動脈相增強顯影）的直徑總和縮小 30%。
- 疾病惡化（progressive disease, PD）：在 RECIST 1.1 中，PD 是指病灶長徑總和增加 20% 或出現新病灶；在 mRECIST 中，PD 則是指目標病灶（動脈相增強顯影）長徑總和增加 20% 或出現新病灶。



- 疾病穩定 (stable disease, SD) : SD 在兩種標準中的定義相同，均指腫瘤縮小未達 PR 標準，或增加未達 PD 標準。

## iRECIST 標準

iRECIST 標準是針對免疫治療效果評估而設計的 [2]。iRECIST 與 RECIST 1.1 的主要差異在於對於 PD 的定義。iRECIST 中將 PD 進一步細分為未確認的進展性疾病 (unconfirmed progressive disease, iUPD) 和確認的進展性疾病 (confirmed progressive disease, iCPD)。當患者達到 RECIST 1.1 中的 PD 標準時，首先根據 iRECIST 判斷為 iUPD。若患者病況穩定，可繼續進行免疫治療，並在 4 至 8 週後再次評估。若仍屬 PD，則判定為 iCPD。這種分層評估方式旨在避免因為假性進展 (pseudo-progression) 而錯誤停止免疫治療。

根據一項評估多癌別患者接受免疫治療時，使用 iRECIST 或 RECIST 1.1 評估結果差異的研究顯示，使用 iRECIST 評估時，患者達到客觀反應率的比例較 RECIST 1.1 略高 (31.5% vs. 30.5%)，且 iRECIST 的無惡化存活期與存活期相比，顯示出較高的相關性 ( $R^2 = 0.28$  vs. 0.26) [7]。

## 參考文獻

1. Lencioni R et al. Semin Liver Dis. 2010 Feb;30(1):52.
2. Seymour L et al. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3).
3. Gonzalez-Guindalini FD et al. Radiographics. 2013 Oct;33(6):1781.
4. Singal AG et al. Hepatology. 2023 Dec 1;78(6):1922.
5. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182.
6. Colloca GA et al. Cancer. 2024 May 15;130(10):1773.
7. Mulkey F et al. J Immunother Cancer. 2020 Feb;8(1)

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# Atezolizumab（癌自禦）與 bevacizumab（癌思停）合併療法



# Atezolizumab（癌自禦）與 bevacizumab（癌思停）合併療法

台北榮民總醫院 腫瘤醫學部 陳三奇  
臺大癌醫中心分院 腫瘤內科部 沈盈君

## 介紹

Atezolizumab 與 bevacizumab 的合併療法 (atez-bev) 在一項 I 期臨床試驗 (GO30140 study) 中展現了突破性的療效，且在另一隨機分組試驗中也成功證明了 atezolizumab 加上 bevacizumab 的協同效果。隨後，atez-bev 組合的 III 期臨床試驗 (IMbrave150) 也獲得成功 [1]，並於 2020 年獲得美國食品藥物管理局 (FDA) 的核准，同年亦獲得台灣食品藥物管理局 (TFDA) 的核准，其適應症為：作為第一線治療，適用於不適合手術切除且未曾接受過任何全身性治療的肝癌患者。Atez-bev 是針對肝細胞癌 (HCC) 第一個獲得 FDA 完整核准的免疫療法配方。以下將介紹 atez-bev 在臨床試驗及真實世界的應用證據。

## 療效

III 期臨床試驗 IMbrave150 在全球共納入 501 名不適合手術切除且未曾接受過任何全身性治療的肝癌患者，並以 2：1 的方式隨機分配至 atez-bev 組或 sorafenib 組 [1]。

- **存活期 (overall survival, OS)**：在第一次分析時，atez-bev 組的 OS 尚未達到，而 sorafenib 組的 OS 為 13.2 個月 ( [HR] : 0.58 [95% CI : 0.42 - 0.79] ,  $p < 0.001$  )，顯示兩組間達到統計學顯著差異。後續的長期存活分析報告顯示，atez-bev 組的 OS 為 19.2 個月 [2]。
- **無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)**：atez-bev 組的 PFS 為 6.8 個月，而 sorafenib 組為 4.3 個月 (HR = 0.59 [95% CI : 0.47 - 0.76] ,  $p < 0.001$ )，同樣顯示統計學顯著差異。此外，atez-bev 組比起 sorafenib 組在治療後 18 個月以上仍未出現惡化 (progressive disease, PD) 的比例達 51%，顯示較長的反應持續時間 (duration of response, DOR)。
- **客觀反應率 (objective response rate, ORR)**：根據 RECIST 1.1 標準，atez-bev 組的 ORR 達 30% (其中完全緩解 [complete response, CR] : 8%)，而 sorafenib 組 ORR 則為 11% (其中 CR : <1%)，兩者療效的差異具有統計學顯著性 ( $p < 0.001$ ) [2]。

綜上所述，atez-bev 組顯著提高了客觀緩解率和疾病控制率，並顯示出更佳的反應持續時間，顯著延長了無惡化存活期，最終達到更長的存活期。這樣的療效在肝癌的藥物治療中是突破性的進展。

## 副作用

在 IMbrave150 的長期追蹤中（中位追蹤期：15.6 個月），治療相關不良事件（treatment-related adverse event, TRAE）的發生率在 atez-bev 組與 sorafenib 組分別為 86% 和 95%。其中，與 bevacizumab 相關且最常見的 TRAE 為蛋白尿（29%）和高血壓（28%），這些副作用與以往對 bevacizumab 的副作用認識一致。

在出血事件方面，atez-bev 組的發生率稍高於 sorafenib 組（分別為 25% 和 17%）。這些出血事件大多僅為第一或第二級的流鼻血（epistaxis），發生率在 atez-bev 組和 sorafenib 組分別為 10% 和 5%；而第三或第四級的出血事件在兩組中均為 6% [1]。由此可見，若患者無高出血風險，接受 atez-bev 的出血風險並未顯著增加，且大多數為輕度的出血事件。此外，atez-bev 組有較長的治療持續時間（duration of treatment），這可能是患者較常發生出血事件的原因之一。

此外，atez-bev 組常見的免疫相關副作用包括肝炎（13.1%）、甲狀腺功能低下（10.9%）及肺炎（1.2%） [1]，其發生率和嚴重程度與以往單一免疫治療相似。因此，使用 atezolizumab 加上 bevacizumab 並不會顯著增加 atezolizumab 的免疫相關副作用。

值得注意的是，相比於 atez-bev 組，sorafenib 組的患者更常出現主觀不良反應，包括腹瀉、手足症候群、食慾不振、掉髮和虛弱等，因此 atez-bev 組的患者反而具有較佳的生活品質。

## 真實世界及 IMBrave150 事後（post-hoc）分析

台灣肝癌醫學會研究組利用 IMbrave150 臨床試驗的數據進行事後分析，將持續超過 6 個月的部分緩解 (partial response, PR) 或疾病穩定 (stable disease, SD) 定義為 durable [3]。數據顯示，這些使用 atez-bev 後在影像上腫瘤持續穩定或部分緩解的患者具有良好的預後，其中，durable SD 與 durable PR 的無惡化存活期分別為 13.2 個月和 23.2 個月；durable SD 與 durable PR 的存活期分別為 23.7 個月和尚未達到 (not reached)。該研究進一步分析來自台灣與日本的真實世界數據，對接受 atez-bev 治療後的 38 個手術切除腫瘤檢體進行檢查，發現 durable SD 與 durable PR 達到病理學完全緩解 (pathological complete response, pCR) 的比率分別為 8.3% 和 55.6%。這

些結果顯示，達到 durable response 的 atez-bev 組患者具有良好的預後，可部分歸因於高比例的病理學完全緩解，也暗示目前評估免疫治療療效的影像工具和標準不夠準確。因此，若能及早確認是否達到病理學完全緩解，可能有助於後續治療的決策。

邵醫師等人從 IMBrave150 的事後分析中發現，20 名（50%）和 13 名（32.5%）患者分別需要中斷 bevacizumab 和 atezolizumab 治療。在治療持續時間達到或超過 6 個月的患者中，50% 的患者需要暫停 bevacizumab。因副作用導致 bevacizumab 劑量中斷的患者共有 20 名（50%），中斷的中位時間為治療開始後 5.3 個月。然而，因副作用暫停 bevacizumab 的患者與從未暫停過 bevacizumab 的患者其預後並無顯著差異 [4]。

Fulgenzi CAM 等人發表的多國多中心真實世界數據顯示，atez-bev 的客觀反應率 (objective response rate, ORR) 為 30.8%，PFS 為 6.9 個月，OS 為 15.7 個月 [5]。韓國 Han JW 等人發表的真實世界數據顯示，atez-bev 的 ORR 為 34.5%，PFS 為 5.7 個月，OS 為 20.0 個月 [5]。這些數據均與臨床試驗的結果一致。

## 健保申請條件

限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

- 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。
- 大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左 / 右靜脈第一或第二分支）。
- 經導管動脈化學藥物栓塞治療（transcatheter arterial chemo embolization, TACE）失敗者，需提供患者於 12 個月內  $\geq 3$  次局部治療之紀錄。

## 注意事項

### 1. 食道靜脈曲張及潰瘍的評估

肝癌患者常合併食道靜脈曲張及潰瘍，治療前建議接受食道、胃及十二指腸內視鏡檢查（esophagogastroduodenoscopy, EGD）。對於具有高度出血風險且無法妥善處置的患者，不建議使用 atez-bev 治療；相反地，若出血風險低則可以考慮使用。對於無法接受上消化道鏡檢查的患者，應在使用前進行審慎評估。食道靜脈曲張及消化性潰瘍的出血風險評估，請參考「肝細胞癌 anti-VEGF 治療的特殊考量」。

### 2. 抗血小板及抗凝藥物的使用

在 IMBrave150 研究中，納入了使用低劑量阿司匹林（ $<325$  mg/ 天）的患者，結果顯示並無顯著的出血風險，因此這類患者接受 atez-bev 治療是安全的。然而，使用高劑量阿司



匹林、雙重抗血小板藥物或抗凝血藥物的患者，未被納入 IMBrave150 研究中，因此其使用 atez-bev 的出血風險尚不明確，使用時須特別謹慎。

### 3. 血小板低下及凝血功能異常

血小板低下或凝血功能異常是肝癌及肝硬化患者常見的併發症，這些併發症會增加出血風險，因此在決定是否使用 atez-bev 時須進行審慎評估。目前尚無明確的共識來決定什麼程度的血小板低下或凝血功能延長不建議 atez-bev 的使用，臨床上應根據個別情況審慎決策。

### 4. 自體免疫疾病及器官移植史

對於中至重度或無法有效控制的自體免疫疾病患者，或曾接受器官移植的患者，不建議使用 atez-bev 治療，因為這些患者可能存在更高的免疫相關風險，增加治療的不確定性。

## 結論

目前，肝癌的全身性治療已經進入合併治療的時代，且已有三個成功的療法配方（atezolizumab 加 bevacizumab、durvalumab 加 tremelimumab、nivolumab 加 ipilimumab）。由於目前尚缺乏可靠的生物標記作為預測治療反應的因子，且這些療法之間尚未有直接比較療效的臨床試驗，因此如何選擇合適的療法並沒有達成統一共識。在臨床治療中，醫師可以根據患者的病情及合併症，考慮不同藥物的副作用，為患者選擇最合適的治療方案。然而，在台灣的醫療環境下，健保是否給付仍是醫師和患者選擇療法時的重要考量因素。

## 參考文獻

1. Finn RS et al. N Engl J Med. 2020;382:1894.
2. Cheng AL et al. J Hepatol. 2022;76(4):862.
3. Shen YC et al. J Clin Oncol. 2024 Aug 28;JCO2400645.
4. Shao YY et al. J Formos Med Assoc. 2022 Dec;121(12):2430.
5. Fulgenzi CAM et al. Eur J Cancer. 2022;175:204.
6. Han JW et al. Front Oncol. 2024;14:1372007.

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# Durvalumab（抑癌寧）與 tremelimumab（抑佳妥）合併療法



# Durvalumab（抑癌寧）與 tremelimumab（抑佳妥）合併療法

奇美醫院 血液腫瘤科 馮盈勳

晚期肝癌在多重激酶抑制劑、免疫治療藥物合併標靶藥物等配方相繼成功後，其預後得到良好的改善，由於血管新生抑制藥物存在出血風險，這時候可能需要考慮其他治療組合。其中雙免疫藥物治療也是一個重要的發展。Durvalumab（抗 PD-L1 單株抗體）及 tremelimumab（抗 CTLA-4 單株抗體），同樣屬於免疫檢查點抑制劑，在 HIMALAYA III 期試驗中，以 sorafenib 作為對照組，評估單次高劑量 tremelimumab 合併 durvalumab (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab, STRIDE 方案) 或單獨使用 durvalumab 作為 1171 名晚期肝細胞癌患者的一線治療，收案病人須符合 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B 期（須符合無法接受局部治療）或 C 期，肝功能為 Child-Pugh Score class A，體能狀態為 ECOG performance status of 0 or 1。與先前 IMbrave 150 臨床試驗不同，HIMALAYA III 期試驗並未納入主要肝門靜脈血栓侵犯的患者。

## 試驗設計

這是一項 III 期臨床試驗，患者被隨機 1：1：1 分配至三組：

- A 組：tremelimumab 300 mg，僅單次靜脈輸注，加上 durvalumab 1500 mg，每四週靜脈輸注一次。
- B 組：durvalumab 1500 mg，每四週靜脈輸注一次。
- C 組：sorafenib 400 mg，口服每日兩次。

三組治療會持續進行，除非出現以下情況之一：疾病惡化、無法耐受的毒性、患者撤回同意，或其他導致試驗終止的原因。主要試驗終點為存活期。

## 療效

本試驗共收錄 1171 名病人，其療效結果如下：

- 客觀反應率 (Objective response rate, ORR)：20.1% (A 組)、17.0% (B 組)、5.1% (C 組)。

- 平均反應持續期 (duration of response, DoR) : 22.3 個月 (A 組) 、16.8 個月 (B 組) 、18.4 個月 (C 組) 。
- 存活期 (overall survival, OS) : 16.40 個月 (95% CI : 14.16 - 19.12) (A 組) 、16.56 個月 (95% CI : 14.06 - 19.12) (B 組) 、13.77 個月 (95% CI : 12.25 - 16.13) (C 組) 。
- 第 36 個月存活率 : 30.7% (A 組) 、24.7% (B 組) 、19.8% (C 組) 。
- 第 48 個月存活率 : 25.2% (A 組) 、19.3% (B 組) 、15.1% (C 組) ;值得注意的是，在 A 組的長期存活者中，有 57% 未曾接受後續抗癌藥物治療。

## 副作用

嚴重不良事件的發生率分別為 41.2% (A 組) 、31.7% (B 組) 、29.7% (C 組) ，其中嚴重治療相關不良事件分別為 17.5% (A 組) 、8.5% (B 組) 、9.6% (C 組) 。在 STRIDE 方案治療 (A 組) 中，最常見的不良反應為腹瀉 (26.5%) ，而常見的嚴重不良反應包括胃腸失調 (12.4%) 和感染 (11.9%) 。有 13.7% 的患者因治療相關不良反應而停藥。在單獨使用 durvalumab 治療 (B 組) 中，最常見的不良反應也是腹瀉 (14.9%) ，常見的嚴重不良反應包括胃腸失調 (6.4%) 和感染 (6.4%) 。有 8.2% 的患者因治療相關不良反應而停藥。

在使用 sorafenib 治療 (C 組) 中，最常見的不良反應為手足症候群 (46.5%) 和腹瀉 (44.7%) ，常見的嚴重不良反應包括胃腸失調 (9.6%) 和感染 (6.4%) 。有 16.8% 的患者因治療相關不良反應而停藥。

需要特別注意的是，在 STRIDE 方案治療 (A 組) 中，有 6 名患者 (1.5%) 因免疫相關不良反應導致死亡，其具體原因包括肺炎 (1 例) 、肝炎 (1 例) 、心肌炎 (1 例) 、重症肌無力 (1 例) 以及免疫相關肝炎 (2 例) 。

## 討論

目前，atezolizumab/bevacizumab 的組合療法 (IMbrave150) ，與 sorafenib 的治療比較，在先前未接受治療的晚期肝癌患者中，可提供更好的存活期 (overall survival, OS) 和無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 。Atezolizumab/bevacizumab 的死亡風險比 (HR) 為 0.58 (95% CI : 0.42 - 0.79) 。而本次 HIMALAYA 試驗旨在比較高起始劑量的 durvalumab 和 tremelimumab 與 sorafenib 的治療效果，結果顯示 STRIDE 治療方案顯著延長了存活期。Tremelimumab 合併 durvalumab 的死亡風險比 (HR) 為 0.76 (95% CI : 0.61 - 0.96) 。這兩種組合的治療方式，都是已被核准的針對晚期肝癌的優先選擇。然而，應該選擇哪種治療方法作為一線治療的標準仍有待確定。

需要考量的關鍵點之一是患者是否適合並能耐受抗 VEGF 治療。VEGF 阻斷療法可能引起的不良事件，包括高血壓、蛋白尿、血栓栓塞、傷口癒合受損和出血（包括胃腸道出血）。IMbrave150 報告指出，最常見的 bevacizumab 相關不良反應是高血壓（31.0%），其次是出血（25.2%）和蛋白尿（21.3%）。由於胃腸道出血是 bevacizumab 的一個潛在不良事件，有時甚至可能導致致命結果。蛋白尿也是一個重要的不良反應考量，因為在第一線治療後病情惡化的患者，後續通常會接受酪氨酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor，例如 sorafenib 或 lenvatinib），這些藥物也會抑制 VEGF 通路。在曾接受 bevacizumab 治療且發生蛋白尿的患者中，可能會導致標靶藥物劑量減少和 / 或必須中斷藥物的情況。因此，對於無法耐受 VEGF 阻斷治療的患者，durvalumab 和 tremelimumab 的組合可能是更適合的選擇。藥物選擇的另一個考量是，atezolizumab/bevacizumab 可能是腫瘤負荷高的患者的首選。在 IMbrave150 試驗中，接受 atezolizumab/bevacizumab 治療的患者，其 PFS 為 6.8 個月，ORR 為 27.3%；而在 HIMALAYA 試驗中，接受 durvalumab 和 tremelimumab 治療的患者，其 PFS 為 3.8 個月，ORR 為 20.1%。此外，主要門靜脈栓塞（Vp4）患者被納入了 IMbrave150 試驗，但在 HIMALAYA 試驗中被排除。在接受 atezolizumab/bevacizumab 治療的患者中，疾病進展的百分比較低（19.6% 對比 39.9%），因此，對於腫瘤負荷高（如 50% 以上肝臟受腫瘤侵犯或主要門靜脈栓塞）的患者，目前只有 atezolizumab/bevacizumab 提供了具有存活優勢的證據。

## 結 論

HIMALAYA 試驗的結果顯示，STRIDE 方案顯著提高了整體存活率（HR = 0.78 [95% CI : 0.65 - 0.93] ; p = 0.004），而單獨使用 durvalumab 治療的存活率並不劣於 sorafenib（HR = 0.86 [95% CI : 0.73 - 1.03]），且毒性較低。

## 參考文獻

1. Abou-Alfa GK et al. NEJM Evid. 2022;1(8).
2. Sangro B et al. Ann Oncol. 2024;35(5):448.
3. Hatanaka T et al. Hepatobiliary Surg Nutr. 2022;11(6):927.



Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# Nivolumab（保疾伏）與 ipilimumab（益伏）合併療法



# Nivolumab（保疾伏）與 ipilimumab（益伏）合併療法

林口長庚醫院 胃腸肝膽科 滕威  
台大醫院癌醫中心分院 腫瘤內科部 許駿

## 介紹

在 Checkmate 040 第一 / 二期臨床試驗中評估單獨使用 PD-1 抑制劑 Nivolumab(保疾伏) 在晚期肝癌一線治療看到初步療效和安全性 [1]，但可惜在後續 Checkmate 459 第三期試驗中比起 sorafenib (蕾莎瓦) 並未能顯著延長存活率 [2]，隨後在 Checkmate 040 cohort 4 中以 Nivolumab(保疾伏) 與 CTLA-4 抑制劑 Ipilimumab(益伏) 雙免疫合併藥物做為第二線晚期肝癌對於先前接受過 sorafenib 治療病人可以看到更好的療效 [3,4]，2024 年 ASCO 在 Checkmate 9DW 第三期試驗的期中報告發現雙免疫合併藥物和 sorafenib 或 Lenvatinib (樂衛瑪) 在不適合手術切除病患作為第一線治療相比有較好的療效和存活率 [5]。以下將介紹 Nivolumab plus Ipilimumab 的臨床試驗。

## 療效

Checkmate 040 是一個 multi-cohort 的第一 / 二期臨床試驗，其中 cohort 4 是 nivolumab 合併 Ipilimumab 組在將 148 位晚期肝癌病人於接受第一線 sorafenib 治療後隨機 1:1:1 分配至三組使用不同劑量的 nivolumab 和 Ipilimumab，包含：

- A 組：nivolumab 1 mg/kg 加 ipilimumab 3 mg/kg，每三週一次，總共 4 次，隨後以 nivolumab 240 mg 每兩週一次。
- B 組：nivolumab 3 mg/kg 加 ipilimumab 1 mg/kg，每三週一次，總共 4 次，隨後以 nivolumab 240 mg 每兩週一次。
- C 組：nivolumab 3 mg/kg 每兩週一次，加 ipilimumab 1 mg/kg 每六週一次。

試驗中位追蹤期達 30.7 個月，Objective response rate (ORR) 在 A 組最好 (32%)，其次是 B 組 (27%) 和 C 組 (29%)，Duration of response (DOR) 在 A 組是未達中位數，在 B 組 15.2 個月和 C 組是 21.7 個月，後續至少追蹤 5 年仍舊顯示，A 組的 ORR 最好 (34%)，其次是 B 組 (27%) 和 C 組 (29%)，DOR 在 A 組是 51.2 個月，在 B 組 15.2 個月和 C 組是 21.7 個月，中位 overall survival (OS) A 組可達 22.2 個月，其次是 B 組的 12.5 個月和 C 組的 12.7 個月。由此研究發現當 CTLA-4 抑制劑 Ipilimumab 的劑量

增加整體療效也會增加，研究團隊根據此一試驗的結果，選擇 4 劑 nivolumab 1 mg/kg 加上 ipilimumab 3 mg/kg，每三週一次，隨後以 nivolumab 240 mg 每兩週一次的處方，進一步開發晚期肝癌的藥物治療。

Checkmate 9DW 是一個第三期臨床試驗，收錄 668 位無法經手術切除肝癌的病人隨機 1:1 分配至第一線接受 nivolumab 合併 ipilimumab 或是 sorafenib/lenvatinib 組，nivolumab 合併 ipilimumab 劑量是根據 Checkmate 040 cohort 4 總共 4 劑 nivolumab 1 mg/kg 加上 ipilimumab 3 mg/kg，每三週一次，隨後以 nivolumab 240 mg 每兩週一次，試驗中位追蹤時間為 35.2 個月：

結果顯示 nivolumab 合併 ipilimumab 組的中位存活期為 23.7 個月，而 LEN/SOR 組為 20.6 個月 (HR: 0.79 [95%CI 0.65-0.96];P=0.0180)，差異有達到顯著性水準，Nivolumab 合併 ipilimumab 組有較高的完全反應率 (7% vs. 2%) 且較持久的反應 (30.4 vs. 12.9 個月)，整體 ORR 為 36% 高於 LEN/SOR 組的 13% (P<0.0001) 這些結果顯示 nivolumab 合併 ipilimumab 組可作為潛在的第一線標準治療選項。

## 副作用

當 CTLA-4 抑制劑的劑量增加時，免疫相關不良事件發生率也會隨之增加，在 Checkmate 040 cohort 4 試驗中當 nivolumab 合併 ipilimumab 追蹤至少 5 年，任何程度治療相關不良事件發生率分別是 94% (A 組)，71%(B 組) 和 81%(C 組)，三組發生治療相關不良事件相似，以皮膚癢和紅疹最常見，最常見第 3 級以上治療相關事件發生率為 AST 上升 (16% vs. 8% vs. 4%) 和 Lipase 上升 (12% vs. 8% vs. 10%)，沒有人發生肝衰竭的情形，其中 A 組發生一例在最後一次給藥 100 天內治療相關的死亡 (第 5 級肺炎)。

在 Checkmate 9DW 試驗中，任何程度治療相關不良事件發生率在 nivolumab 合併 ipilimumab 組和 sorafenib/lenvatinib 組分別為 84% vs. 91%，在 nivolumab 合併 ipilimumab 組最常見是皮膚癢 (28%) 而 sorafenib/lenvatinib 組為高血壓 (41%)，第 3 級以上治療相關事件發生率兩組類似 (41% vs. 42%)，最常見第 3 級以上治療相關事件在 nivolumab 合併 ipilimumab 組 AST 上升 (6%)，在 sorafenib/lenvatinib 組為高血壓 (12%)

## 注意事項

使用雙免疫藥物會有較高的 immune-related adverse effects，使用前需瞭解病患是否有自體免疫疾病史或曾接受過器官移植需長期使用抗排斥藥物，治療過程中也應小心追蹤相關不良反應事件。

## 結論

目前肝癌的第一線全身性治療中除了兩個口服標靶藥物，已經有三個通過第三期臨床試驗案的合併治療（包含兩個雙免疫合併治療），該如何選擇這些藥物因缺乏彼此間互相比較的大型試驗目前沒有共識。臨床醫師可依照病患本身的疾病及共病症，斟酌不同藥物的副作用，挑選對患者最合適的配方。

## 參考文獻

1. 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. *Lancet* 2017; 389(10088): 2492-502.
2. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(1): 77-90.
3. 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. *JAMA Oncol* 2020; 6(11): e204564.
4. Melero I, Yau T, Kang YK, et al. Nivolumab plus ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: 5-year results from CheckMate 040. *Ann Oncol* 2024; 35(6): 537-48.
5. Peter Robert Galle, Thomas Decaens, Masatoshi Kudo, 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. *JCO* 42, LBA4008-LBA4008(2024).

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# Sorafenib ( 蕾莎瓦 )





# Sorafenib (蕾莎瓦)

馬偕紀念醫院 血液腫瘤科 張義芳

## 介紹

肝癌的藥物治療一直面臨困難，尤其對於晚期肝癌病人，系統性治療選擇相當有限。在此背景下，有兩項重要的臨床試驗證實了 sorafenib 對晚期肝癌的療效，一是歐美的 "Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol" (SHARP) 試驗，另一項則是由台灣鄭安理教授領導的針對亞太地區的三期臨床試驗，以評估 sorafenib 對於晚期肝癌族群的療效及安全性。

## 歐美 SHARP 試驗 [1]

### 背景

晚期肝癌缺乏有效的藥物治療，SHARP 試驗旨在評估口服多重激酶抑制劑 sorafenib (針對血管內皮生長因子受體 [VEGFR]、血小板衍生生長因子受體 [PDGF-R] 及 Raf 的抑制) 對晚期肝癌的療效及安全性。

### 方法

這是一項多中心、第三期、隨機雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，共收錄 602 位未曾接受全身性治療的晚期肝癌病人，隨機分配接受每日兩次 sorafenib 400 mg 或安慰劑。主要研究結果包括存活期 (Overall Survival, OS) 和腫瘤惡化時間 (Time to Progression, TTP)，次要結果則包含影像學惡化時間 (Time to Radiologic Progression) 及安全性。

## 試驗結果

- 存活期 (overall survival, OS)：sorafenib 組的 OS 為 10.7 個月，安慰劑組為 7.9 個月，兩組達到統計學顯著差異 (HR = 0.69 [95% CI: 0.55 - 0.87],  $p < 0.001$ )。
- 腫瘤惡化時間 (time to progression, TTP)：sorafenib 組的 TTP 為 4.1 個月，安慰劑組為 4.9 個月，兩組無顯著差異 ( $p = 0.77$ )。
- 影像學惡化時間 (time to radiologic progression)：sorafenib 組的影像學惡化時間為 5.5 個月，安慰劑組為 2.8 個月，達到統計學顯著差異 (HR = 0.58 [95% CI: 0.45 - 0.74],  $p < 0.001$ )。

- 客觀反應率 (objective response rate, ORR) : sorafenib 組有 7 位患者 (2%) 達到部分緩解 (partial response, PR) , 安慰劑組有 2 位患者 (1%) 達到 PR ; 兩組均無患者達到完全緩解 (complete response, CR) 。

## 安全性

Sorafenib 最常見的不良反應包括腹瀉 (39%) 、疲憊 (22%) 及手足症候群 (21%) 。發生三級或四級以上的不良反應中，腹瀉和手足症候群各占 8% 。

## 結論

相較於安慰劑，sorafenib 顯著延長了晚期肝癌患者的中位存活期和影像學惡化時間，延長約三個月。

## 亞太地區三期臨床試驗 [2]

### 背景

在亞太地區，肝細胞癌主要發生於肝炎感染的族群。本次三期臨床試驗旨在確立 sorafenib 對於亞太地區高肝炎感染比例的晚期肝癌患者的療效及安全性。

### 方法

這是一項多中心、第三期、隨機雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，於 2005 年 9 月 20 日至 2007 年 1 月 31 日間共收錄 226 位來自中國、南韓及台灣的未接受系統性治療且 Child-Pugh A 的晚期肝癌患者，隨機分配至每日兩次接受 sorafenib 400 mg 或安慰劑組。研究終點包括存活期、疾病惡化時間、症狀惡化時間、疾病控制率及安全性。

### 試驗結果

在此試驗中，sorafenib 組 150 位患者中有 106 人 (70.6%) 為 B 型肝炎患者，16 人 (10.7%) 為 C 型肝炎患者。安慰劑對照組 76 位患者中有 59 人 (77.6%) 為 B 型肝炎患者，3 人 (3.9%) 為 C 型肝炎患者。

- OS: sorafenib 組的 OS 為 6.5 個月，安慰劑組為 4.2 個月，達到統計學顯著差異 (HR = 0.68 [95% CI : 0.50 - 0.93] , p = 0.01) 。
- TTP: sorafenib 組的 TTP 為 2.8 個月，安慰劑組為 1.4 個月，達到統計學顯著差異 (HR = 0.57 [95% CI : 0.42 - 0.79] , p = 0.0005)

## 安全性

在亞太地區的臨床試驗中，sorafenib 最常見的不良反應為手足症候群（45%）及腹瀉（25.5%），發生率較 SHARP 試驗稍高。最常見的三級或四級藥物相關不良事件為手足症候群（10.7%）、腹瀉（6%）及疲勞（3.4%）。手足症候群（11.4%）和腹瀉（7.4%）是最常見導致藥物減量的不良事件，但極少導致停藥。

## 結 論

Sorafenib 對於亞太地區的晚期肝癌患者是有效且耐受性良好。本臨床試驗連同 SHARP 試驗結果顯示，Sorafenib 是晚期肝癌的適當治療選擇之一。

## 健保申請條件

轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

- 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。
- 大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左 / 右靜脈第一或第二分支）。
- 經 TACE 治療失敗者，需提供患者於 12 個月內至少 3 次局部治療的記錄。  
註：根據 JSH-LCSGJ criteria 2014，經導管動脈化學藥物栓塞治療 (Transcatheter arterial chemo embolization, TACE) 失敗或耐藥的定義包括 [3]：
- 肝內病灶經過適當的 TACE 治療後，1-3 個月的影像學掃描顯示腫瘤仍超過 50% 或腫瘤數量增加。
- 腫瘤標記在 TACE 治療後持續上升。
- 出現血管侵犯或肝外轉移。

## 最佳治療選擇

目前針對 TACE 治療耐藥的最佳治療選擇仍無明確結論。過去兩篇日本的回溯性研究顯示，TACE 耐藥的病人改用 sorafenib 治療可改善存活期，分別為 25.4 個月對 11.5 個月，以及 24.7 個月對 13.6 個月 ( $p = 0.003$  及  $p = 0.002$ ) [4,5]。在前瞻性研究 OPTIMIS trial 中，以傾向評分匹配比較，亦發現 TACE 耐藥的病人改用 sorafenib 治療可顯著改善平均整體存活期 [6]。

## 參考文獻

1. Llovet JM et al. N Engl J Med. 2008;359(4):378.
2. Cheng AL et al. Lancet Oncol. 2009;10(1):25.
3. Kudo M et al. Oncology. 2014;87(Suppl. 1):22.
4. Ogasawara S et al. Oncology. 2014;87(6):330.
5. Arizumi T et al. Liver Cancer. 2015 Dec;4(4):253.
6. Peck-Radosavljevic M et al. J Clin Oncol. 2018 May 20;36(15 Suppl):4018.

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# Lenvatinib (樂衛瑪)





# Lenvatinib (樂衛瑪)

高雄長庚紀念醫院 血液腫瘤科 陳彥豪

高雄長庚紀念醫院 血液腫瘤科 陳彥仰

## 介紹

Lenvatinib 是一種針對多重激酶的抑制劑，作用於 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、FGFR-4、PDGFR $\alpha$ 、RET 及 KIT 等目標。繼 2007 年第一代肝癌標靶藥物 sorafenib 問世後，lenvatinib 在多國、多中心的第三期臨床試驗中被評估作為肝癌患者的一線治療選擇。根據這項第三期臨床試驗（REFLECT 試驗）的結果，lenvatinib 在延長存活期方面與第一代 sorafenib 相當，且安全性良好。因此，目前 lenvatinib 也取得了無法手術切除之肝癌病人的第一線治療適應症及健保給付資格。Lenvatinib 是繼 sorafenib 後第二個被 FDA 核准的肝癌第一線全身性治療藥物。

## 療效

根據第三期臨床試驗 REFLECT 試驗的結果，共收納全球 954 位無法手術切除且未曾接受過全身性治療的肝細胞癌患者，隨機分配至接受 lenvatinib (n=478) 或 sorafenib (n=476) 治療，1：1 比例分配。

- 存活期 (overall survival, OS)：lenvatinib 組的 OS 為 13.6 個月，sorafenib 組為 12.3 個月，兩組間並無達到統計學顯著差異，顯示 lenvatinib 在總存活期上不劣於 sorafenib (HR = 0.92 [95% CI : 0.79 - 1.06])。
- 無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)：lenvatinib 的 PFS 為 7.4 個月，sorafenib 為 3.7 個月，顯著延長且達統計學顯著差異 (HR = 0.66 [95% CI : 0.57 - 0.77]， $p < 0.0001$ )。
- 客觀反應率 (objective response rate, ORR)：根據 mRECIST 標準，lenvatinib 組的客觀緩解率 (ORR) 達到 24.1%，而 sorafenib 組為 9.2%。

上述數據顯示，與 sorafenib 相比，lenvatinib 顯著增加了 PFS 和 ORR，但兩者的 OS 相似。

## 副作用

Lenvatinib 最常見的任何等級不良事件包括高血壓 (42%)、腹瀉 (39%)、食慾減退 (34%) 及體重減輕 (31%)。

## 適合病人

適用於無法手術切除或對局部治療（如肝動脈栓塞化學療法 [TACE]）無效之晚期肝癌病人。

## 注意事項

1. **劑量調整**：lenvatinib 的劑量需根據體重進行調整，以 60 公斤為界，60 公斤以上的患者每日服用 12 毫克，60 公斤以下的患者每日服用 8 毫克。
2. **聲音沙啞**：大約在治療開始兩週左右，部分病人可能會出現聲音沙啞的狀況，應提前告知病人以減少不必要的擔心。
3. **高血壓及蛋白尿**：高血壓及蛋白尿是 lenvatinib 常見的副作用，且在嚴重度不高時通常無臨床症狀。建議治療期間定期追蹤血壓及尿液檢測。特別是蛋白尿，隨著治療時間延長發生率會上升，無特效藥可治療，只能通過停藥或減少劑量來改善。
4. **甲狀腺功能**：長期使用 lenvatinib 可能導致疲倦症狀，建議檢測甲狀腺功能。
5. **劑量調整及停藥**：可根據病人出現的副作用嚴重程度進行適度的劑量調整或停藥。
6. **出血風險**：血小板低下或凝血功能異常是肝癌及肝硬化患者的常見併發症，這些併發症會增加出血風險，因此使用 lenvatinib 時需特別注意。
7. **肝臟代謝功能**：由於 lenvatinib 依賴肝臟代謝，肝臟代謝功能較差的患者使用 lenvatinib 可能會導致血中氨指數上升而引起肝昏迷，需謹慎評估使用。

## 健保申請條件

轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

- 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。
- 大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左 / 右門靜脈第一或第二分支）。
- 經 TACE 治療失敗者，需提供患者於 12 個月內至少 3 次局部治療的記錄。

限制條件：健保只能給付一種第一線全身性治療，即 atezolizumab/bevacizumab、lenvatinib 和 sorafenib 只能擇一使用，不得互換；且 lenvatinib 治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。

## 結 論

對於無法手術切除或對局部治療（如 TACE）無效之晚期肝癌患者，lenvatinib 的整體存活期不劣於 sorafenib。台灣健保亦有給付，且其安全性及耐受性與先前臨床試驗結果一致。然而，由於目前健保僅能擇一給付三種第一線全身性治療且不得互換，且後續治療條件略有不同，因此臨床醫師應根據患者的具體情況，選擇最合適的治療處方。

## 參考文獻

1. Kudo M et al. Lancet. 2018;391(10126):1163.
2. Llovet JM et al. Lancet Oncol. 2023;24(12):1399.

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# Regorafenib ( 癌瑞格 )



# Regorafenib (癌瑞格)

臺中榮民總醫院 胃腸肝膽科 李騰裕

## 前言

Regorafenib 是在 2016 年第一個成功通過第三期臨床試驗的二線肝癌標靶治療藥物 (RESORCE trial) [1]，可以提供一線肝癌藥物治療失敗者延續生命的機會。台灣的健保也在 2019 年 6 月 1 日開始給付 regorafenib，適用於 sorafenib 治療失敗後，肝功能仍保持在 Child-Pugh class A 的晚期肝癌患者。

## 療效

RESORCE trial 是一項隨機雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，共納入 573 位在一線標靶藥物 sorafenib 治療失敗後，肝功能仍在 Child-Pugh A 的肝癌患者，並以 2：1 隨機分配接受 regorafenib 或安慰劑治療。

- **存活期 (overall survival, OS)**：RESORCE trial 患者中，regorafenib 組的 OS 為 10.6 個月，安慰劑組為 7.8 個月，兩組達統計學顯著差異 ( $HR = 0.63$  [95% CI: 0.50 - 0.79],  $p < 0.0001$ )。若自一線藥物 sorafenib 用藥時開始起算，regorafenib 組的存活期可長達 26.0 個月 (安慰劑組為 19.2 個月)。次族群分析顯示，無論是否為亞洲人、胎兒蛋白 (AFP) 的高低、大血管是否侵犯、B 型肝炎病毒感染與否，regorafenib 都能顯著延長病患的存活。
- **無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)**：RESORCE trial 中，regorafenib 組的 PFS 為 3.1 個月，安慰劑組為 1.5 個月，達統計學顯著差異 ( $HR = 0.46$  [95% CI: 0.37 - 0.56],  $p < 0.0001$ )。
- **客觀反應率 (objective response rate, ORR)**：regorafenib 組的 ORR 為 11%，安慰劑組為 4%，兩組達統計學顯著差異 ( $p < 0.005$ )。疾病控制率 (disease control rate, DCR) 在 regorafenib 組為 65%，安慰劑組為 36%，兩組達統計學顯著差異 ( $p < 0.005$ )。

真實世界使用經驗報告：除了第三期臨床試驗的成功，已有許多真實世界的使用經驗報告顯示，regorafenib 的臨床效果和副作用與 RESORCE trial 相近。因此，可以通過 RESORCE trial 的研究結果來了解這個藥物。



## 安全性

在第三期臨床試驗中，與藥物治療相關的較嚴重（第 3/4 級）不良事件發生率在 regorafenib 組與安慰劑組分別為高血壓（15% vs. 5%）、手足症候群（13% vs. 1%）、疲倦（9% vs. 5%）、腹瀉（3% vs. 0%）。其中與試驗藥物相關的死亡率在 regorafenib 組為 2%，在安慰劑組為 1%。總之，regorafenib 常見的不良反應和 sorafenib 類似，大多是標靶藥物常見的副作用，且多數可經由症狀治療、減量或暫停用藥得到緩解。在台灣患者中，手足皮膚反應（40%）及腹瀉（36%）較為常見，有 28% 的患者需要減少 regorafenib 劑量，11% 的患者必須中止 regorafenib 治療 [2]。此外，有研究報告指出，發生不良反應的患者其治療效果較佳，且存活期較長 [3]。

## 注意事項

RESORCE trial 所納入的患者必須能耐受 sorafenib 的副作用，這也是該研究在臨床運用中的一大限制。先前使用 sorafenib 時產生嚴重副作用的患者，若繼續使用 regorafenib，發生相同嚴重副作用的機會也較高 [4]。然而，二線 regorafenib 的治療效果與先前一線 sorafenib 的療效及使用劑量並無顯著相關性 [5]。

## 結論

有充足的第三期臨床試驗證據支持，regorafenib 已被納入肝癌國際治療指引，作為 sorafenib 治療失敗者的第二線標準療法之一。使用 regorafenib 時可能出現一些不良反應，其中手足症候群及腹瀉是台灣患者最常見的副作用，但只有約十分之一的患者因副作用必須停藥。幸運的是，有報告指出，發生藥物不良反應的患者其存活期較長，因此可在副作用得到改善後，鼓勵患者繼續治療。然而，對於先前無法耐受 sorafenib 副作用的患者，需謹慎注意使用 regorafenib 可能會導致相似的副作用。此外，除了應用於 sorafenib 治療失敗的患者，regorafenib 是否可作為其他標靶藥物失敗後的救援療法，目前僅有真實世界的經驗報告支持。例如，當一線 lenvatinib 治療失敗後，日本的經驗報告指出，使用 regorafenib 救援比使用 sorafenib 可能有較高的客觀反應率及無惡化存活期 [6]。

## 目前健保給付條件

適用於曾接受 sorafenib 治療失敗後之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗的 Child-Pugh A 晚期肝細胞癌成人患者。

## 免疫治療時代下的運用

雖然在小型臨床試驗中，regorafenib 加上 nivolumab 作為一線治療藥物顯示出客觀反應率超過 30% 的成果，但由於目前已有多種一線免疫藥物上市，預期 regorafenib 將繼續扮演後線救援的角色。真實世界的經驗報告指出，無論先前使用標靶或免疫藥物，regorafenib 對一定比例的患者有效 [6,7]。也有經驗報告指出，在一線治療失敗後使用 regorafenib 加上 PD-1 抑制劑的合併治療，相較於單用 regorafenib，能提高 ORR 並延長 PFS [8]，可作為臨床選擇時的參考。

## 參考文獻

1. Bruix J et al. Lancet. 2017;389(10064):56.
2. Lin SM et al. ASCO GI Cancers Symposium, San Francisco, 2022.
3. Lee IC et al. Cancers (Basel). 2022 Apr 15;14(8):2014.
4. Terashima T et al. Hepatol Res. 2021 Feb;51(2):190.
5. Finn R et al. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):353.
6. Koroki K et al. Liver Cancer. 2021;10(5):473.
7. Falette-Puisieux M et al. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231189425.
8. Yan T et al. Ann Transl Med. 2023 Jan 31;11(2):109.

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# Cabozantinib ( 癌必定 )



# Cabozantinib (癌必定)

林口長庚紀念醫院 胃腸肝膽科 林伯庭

## 前言

Cabozantinib 是一種作用於 vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) 1, 2, 3、MET 及 AXL 的多重激酶抑制劑。在隨機雙盲的第三期臨床試驗 (CELESTIAL) 中，cabozantinib 對於先前曾接受 sorafenib 治療的晚期肝癌患者，相較於安慰劑顯著延長了存活期及無惡化存活期。因此，Cabozantinib 於 2019 年獲得美國 FDA 核准，適應症為：第一線接受 sorafenib 治療失敗後的晚期肝癌病患。

## 療效

根據第三期臨床試驗 (CELESTIAL) [1]，共納入 707 位先前接受過 sorafenib 治療且至少接受過一種系統性治療但疾病仍惡化的晚期肝癌患者，並以 2：1 隨機分配接受每日一次 cabozantinib 60 mg 或安慰劑。

- 存活期 (overall survival, OS) : cabozantinib 組的 OS 為 10.2 個月，安慰劑組為 8.0 個月，兩組達到統計學顯著差異 (HR = 0.76 [95% CI : 0.63 - 0.92] , p = 0.005) [1]。進一步分析顯示，cabozantinib 作為二線治療時的 OS 為 11.3 個月，安慰劑組為 7.2 個月 (HR = 0.70 [95% CI : 0.55 - 0.88]) [2]。
- 無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) : cabozantinib 組的 PFS 為 5.2 個月，安慰劑組為 1.9 個月，兩組達到統計學顯著差異 (HR = 0.44 [95% CI : 0.36 - 0.52] , p < 0.001) [1]。進一步分析顯示，cabozantinib 作為二線治療的 PFS 為 5.5 個月，安慰劑組為 1.9 個月 (HR = 0.40 [95% CI : 0.32 - 0.50]) [2]。
- 客觀反應率 (objective response rate, ORR) : 根據 RECIST 1.1 標準，cabozantinib 組的 ORR 為 4%，安慰劑組不足 1%，兩組療效達到統計學顯著差異 (p = 0.009) [1]。真實世界使用經驗報告：除了第三期臨床試驗的成功，已有許多真實世界的使用經驗報告顯示，regorafenib 的臨床效果和副作用與 RESORCE trial 相近。因此，可以通過 RESORCE trial 的研究結果來了解這個藥物。
- 疾病控制率 (disease control rate, DCR) : cabozantinib 組達到 64%，優於安慰劑組的 33%；進一步分析顯示，cabozantinib 作為二線治療的 ORR 為 5%，安慰劑組為 0.6%，DCR 在 cabozantinib 組達到 62%，優於安慰劑組的 30% [2]。

根據以上數據，cabozantinib 不論作為二線或二線以後的治療，相較於安慰劑組都顯著增加了客觀反應率和疾病控制率並顯著延長了無惡化存活期，進而達到較長的存活期。

## 副作用

任一級別的不良事件發生率在 cabozantinib 組約為 99%，第 3-4 級不良事件發生率在 cabozantinib 組顯著高於安慰劑組 (68% vs. 36%)。兩組中常見的第 3-4 級不良事件及其發生率包括手足症候群 (17% vs. 0%)、高血壓 (16% vs. 2%)、AST (GOT) 增高 (12% vs. 7%)、疲倦 (10% vs. 4%) 和腹瀉 (10% vs. 2%)。需要減量的主要原因包括手足症候群 (22%)、腹瀉 (10%)、疲倦 (7%)、高血壓 (7%) 和 AST (GOT) 增高 (6%)。

## 適合病人

Cabozantinib 適用於第一線 sorafenib 治療失敗後的晚期肝癌患者。

## 注意事項

- Cabozantinib 在體外為 CYP3A4 的受質，患者應避免攝取葡萄柚、葡萄柚汁及聖約翰草 (St. John's Wort)。
- 肝功能不佳的病人 (Child-Pugh B) 需減量使用，Child-Pugh C 的患者則不建議使用。

對於輕度及中度腎功能不全的患者，無需調整劑量。

## 真實世界資料

韓國真實世界研究：早期使用 cabozantinib 對於肝細胞癌患者的存活效益顯著改善。該研究包括 110 名患者，均在其他全身治療後病情進展，且不可切除，使用 cabozantinib。結果顯示 PFS 為 3.7 個月，OS 為 7.5 個月，DCR 為 66.3%，ORR 為 3.6% [3]。

日本真實世界研究：cabozantinib 在先前接受過 atezolizumab 和 bevacizumab 治療的肝細胞癌患者中展示出潛在的治療效果和良好的安全性。Child-Pugh A 且 ECOG-PS 0/1 組的患者中，ORR 為 9.1%，PFS 為 3.9 個月，顯著優於其他組別 [4]。

香港 phase II 試驗：在先前接受過免疫治療的肝細胞癌患者中，cabozantinib 顯示出一定的治療效果和可接受的安全性，PFS 為 4.1 個月，OS 為 9.9 個月。研究顯示，作為二線治療，cabozantinib 對於接受過免疫治療的患者具有顯著效果 [5]。



## 結 論

對於先前接受 sorafenib 治療的晚期肝癌患者，cabozantinib 作為二、三線或後續治療，相較於安慰劑組顯著延長存活期及無惡化存活期，並顯示出更好的療效。在真實世界的使用情況下，cabozantinib 在常用於二線以上（包含免疫檢查點抑制劑）的進行性肝細胞癌患者中，顯示出與臨床試驗相當的療效，特別是在肝功能良好和一般狀況較佳的患者中，療效和安全性顯著提升。

## 參考文獻

1. Abou-Alfa GK et al. N Engl J Med. 2018;379:54.
2. Kelley RK et al. ESMO Open. 2020 Aug;5(4):e000714.
3. Bang YH et al. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359221097934.
4. Kuzuya T et al. Cancers (Basel). 2023 May 28;15(11):2952.
5. Chan SL et al. J Hepatol. 2024 Aug;81(2):258

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# Ramucirumab ( 欣銳擇 )



# Ramucirumab (欣銳擇)

臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部 姜乃榕

## 前言

Ramucirumab 是一種抗 VEGFR2 的單株抗體，建議劑量為 8 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，每次輸注約 60 分鐘。目前健保給付條件為：適用於曾接受 sorafenib 治療失敗後的轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗的患者，且 AFP  $\geq$  400 ng/mL，Child-Pugh A 晚期肝細胞癌成人患者。

## 三期臨床試驗設計與療效

在 REACH 第三期臨床試驗中，納入一線療法中接受過 sorafenib 治療失敗的患者。一組接受 ramucirumab 加上最佳支持治療，另一組僅接受最佳支持治療 (best supportive care)。研究結果顯示，與僅接受最佳支持治療組相比，雖然接受 ramucirumab 的患者存活期較長，但未達統計學顯著差異。然而，在次族群分析中發現胎兒蛋白指數 (AFP)  $\geq$  400 ng/mL 的患者，使用 ramucirumab 相較於對照組有顯著延長的存活期 [1]。

根據 REACH 試驗的次族群分析結果，進一步設計了 REACH-2 試驗來評估 ramucirumab 用於曾接受過 sorafenib 失敗且 AFP  $\geq$  400 ng/mL 的晚期肝癌病人的療效及安全性。REACH-2 是一個隨機雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，共納入 292 位曾接受過 sorafenib 失敗且 AFP  $\geq$  400 ng/mL 的晚期肝癌病人，以 2:1 隨機分配接受 ramucirumab 或安慰劑。主要療效指標為存活期 (overall survival, OS)，次要療效指標包括無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、客觀緩解率 (objective response rate, ORR) 及安全性 [2]。

## 療效

Ramucirumab 組別相比安慰劑組有顯著較長的 OS (8.5 個月 vs. 7.3 個月，HR = 0.71 [95% CI: 0.53 - 0.95]， $p = 0.02$ ) 和 PFS (2.8 個月 vs. 1.6 個月，HR = 0.45 [95% CI: 0.34 - 0.60]， $p < 0.0001$ )，但 ORR 無顯著差別 (5% vs. 1%， $p = 0.17$ )。

## 安全性

常見的第 3 級以上不良事件在 ramucirumab 組包括高血壓 (13%)、低血鈉 (6%) 和 AST (GOT) 增高 (3%)。

## 注意事項

- 出血：Ramucirumab 會增加出血及胃腸出血的風險，若發生嚴重出血或腸胃穿孔應永久停用。
- 傷口癒合不全：可能影響傷口癒合，建議在排定手術 28 天前停用，重大手術 28 天後且傷口已完全癒合時再繼續使用。
- 動脈血栓栓塞事件：出現嚴重動脈血栓栓塞事件的病患應永久停用。
- 高血壓：若發生嚴重高血壓，請暫時停用，直到血壓控制後再恢復使用。
- 輸注相關反應：若出現第 1-2 級輸注相關反應，請將 ramucirumab 的輸注速度減慢 50%。若出現第 3-4 級輸注相關反應，應永久停用。
- 蛋白尿和腎病症候群：若尿蛋白  $\geq 2\text{g}/24$  小時，請暫停使用；若尿蛋白  $> 3\text{g}/24$  小時或出現腎病症候群，應永久停用。

## 真實世界數據之療效

台灣兩篇多中心研究共納入 31 - 39 位使用 ramucirumab 作為二或三線以上治療的患者，ORR 為 3.2 - 7.7%，PFS 為 2.1 - 4.1 個月，OS 為 6.7 個月。有 33.3% 的患者其 AFP 數值在 12 週內下降超過 20%。"up-to-11" 標準的腫瘤負荷 (HR = 2.95 [95% CI: 1.04 - 8.38]) 和 12 週內估計腎小球濾過率下降超過 10% (HR = 0.31 [95% CI: 0.11 - 0.88]) 是 PFS 的獨立預測因子 [3, 4]。

日本的 R Evolution 前瞻性真實世界研究納 17 位使用 ramucirumab 的患者，其中 7 位使用過 lenvatinib，7 位使用過 atezolizumab 加 bevacizumab (atez-bev)，另外 3 位使用過 lenvatinib 和 atez-bev，其 PFS 和 OS 分別為 3.7 和 12.0 個月 [5]。另一個日本回溯性研究納入 13 位患者，ramucirumab 作為 atez-bev 失敗後的後線治療（包括二線 2 位，三線 10 位，五線 1 位），在治療第 6 週評估 ORR 為 15.4%，腫瘤惡化時間 (time to progression, TTP) 為 3.0 個月 [6]。

這些結果顯示 ramucirumab 用於免疫檢查點抑制劑或其他抗血管新生藥物（除了 sorafenib）治療失敗後，仍有類似 REACH-2 試驗中的療效。

## 參考文獻

1. Zhu AX et al. Lancet Oncol. 2015;16(7):859.
2. Zhu AX et al. Lancet Oncol. 2019;20(2):282.
3. Chen YH et al. Anticancer Res. 2023;43(7):3203.
4. Lin PT et al. Cancer Med. 2023;12(14):14902.
5. Kobayashi K et al. Invest New Drugs. 2024.
6. Kuzuya T et al. Anticancer Res. 2022;42(4):1905.

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# PD-1/PD-L1 blockade monotherapy





# PD-1/PD-L1 blockade monotherapy

臺大醫院 腫瘤醫學部 劉宗灝

臺大癌醫中心分院 腫瘤內科部 沈盈君

## 介紹

晚期肝細胞癌的第一線治療已經進入以免疫治療組合（combination therapy）為主的時代。然而，過去的第三期臨床試驗中，不乏單用免疫治療（PD-1/PD-L1 blockade monotherapy）的資料，包括第二線治療的 pembrolizumab（KEYNOTE-240 與 KEYNOTE-394） [1, 2]，以及第一線治療的 nivolumab（CheckMate 459） [3]、durvalumab（HIMALAYA） [4]、以及 tislelizumab（RATIONALE-301） [5]，這些試驗顯示了單用免疫治療的一致效果及相對於免疫治療組合更少的副作用，並在某些區域 / 國家取得適應症，詳見下表。

## 單用免疫治療 (PD-1/PD-L1 blockade monotherapy) 之肝癌適應症：

|        | Pembrolizumab                       | Nivolumab         | Durvalumab   | Tislelizumab <sup>b</sup> |
|--------|-------------------------------------|-------------------|--------------|---------------------------|
| 治療線數   | 第二線                                 | 第一線               | 第一線          | 第一線                       |
| 臨床試驗   | KEYNOTE-240 [1]；<br>KEYNOTE-394 [2] | CheckMate-459 [3] | HIMALAYA [4] | RATIONALE-301 [5]         |
| 台灣TFDA | 先前經sorafenib<br>治療的肝細胞癌<br>病人       | 無 <sup>a</sup>    | 無            | 無                         |

|       |                                     |                |                   |   |
|-------|-------------------------------------|----------------|-------------------|---|
| 美國FDA | 先前治療（但不含PD-1/PD-L1單株抗體）失敗之HBV相關肝癌病人 | 無 <sup>a</sup> | 無                 | 無 |
| 歐洲EMA | 無                                   | 無              | 晚期或不可切除肝癌患者之第一線治療 | 無 |

- a. TFDA 與美國 FDA 核准於二線與 ipilimumab 合併使用；  
b. 中國 NMPA 核准於一線使用

以上五個含單用免疫治療 (PD-1/PD-L1 blockade monotherapy) 組的第三期臨床試驗結果摘要如下：

### KEYNOTE-240 (第二線治療)

這是一項針對已接受過 sorafenib 的晚期肝癌患者的第三期臨床試驗，對比 pembrolizumab 與安慰劑在療效與安全性上的差異，受試者來自全球。結果顯示：

- 存活期 (overall survival, OS)：pembrolizumab 組為 13.9 個月，安慰劑組為 10.6 個月 (HR = 0.78 [95% CI : 0.61 - 0.99] , p = 0.02) 。
- 無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)：pembrolizumab 組為 3.0 個月，安慰劑組為 2.8 個月 (HR = 0.72 [95% CI : 0.57 - 0.90] , p = 0.002) 。
- 客觀反應率 (objective response rate, ORR)：pembrolizumab 組為 13.7%，安慰劑組為 1.3%。

雖然 pembrolizumab 在各項療效指標上均優於安慰劑，但依其研究設計，未達到統計學顯著差異。

### KEYNOTE-394 (第二線治療)

這是一項針對亞洲晚期肝癌患者的第三期臨床試驗，主要納入第一線 sorafenib 或含 oxaliplatin 的化學治療後疾病惡化或不耐受的患者，其中 79% 為慢性 B 型肝炎患者。結果顯示：

- OS 在 pembrolizumab 組為 14.6 個月，安慰劑組為 13 個月 (HR = 0.79 [95% CI : 0.63 - 0.99] , p = 0.02) ，達統計學顯著差異。

- PFS 在 pembrolizumab 組為 2.6 個月，安慰劑組為 2.3 個月 (HR = 0.74 [95% CI : 0.60 - 0.92] , p = 0.003) 。
- ORR 在 pembrolizumab 組為 18.3%，安慰劑組為 4.4%。

美國 FDA 於 2018 年加速核准 pembrolizumab，適應症為：曾接受 sorafenib 治療之晚期肝癌患者。2024 年則根據 KEYNOTE-394 試驗資料中 79% 為慢性 B 型肝炎病患的結果，正式核准 pembrolizumab，但修正適應症為：前線治療失敗且不包含 PD-1/PD-L1 單抗治療的 HBV 相關肝癌病患。

### CheckMate 459 ( 第一線治療 )

這是一項比較 nivolumab 與 sorafenib 的第三期臨床試驗：

- OS 在 nivolumab 組為 16.4 個月，sorafenib 組為 14.7 個月 (HR = 0.85 [95% CI : 0.72 - 1.02] , p = 0.08) 。
- PFS 在 nivolumab 組為 3.7 個月，sorafenib 組為 3.8 個月 (HR = 0.93 [95% CI : 0.79 - 1.10]) 。
- ORR 在 nivolumab 組為 15%，sorafenib 組為 7%。

雖然 nivolumab 各項療效指標優於 sorafenib，但均未達到統計學顯著差異。

### HIMALAYA ( 第一線治療 )

這是一項比較 tremelimumab/durvalumab 組合、durvalumab 單獨使用與 sorafenib 的第三期臨床試驗，durvalumab 單獨使用與 sorafenib 的比較作為次要研究目的。結果顯示：

- OS 在 durvalumab 組為 16.6 個月，sorafenib 組為 13.8 個月 (HR = 0.86 [95% CI : 0.73 - 1.03]) 。
- PFS 在 durvalumab 組為 3.7 個月，sorafenib 組為 4.1 個月 (HR = 1.02 [95% CI : 0.88 - 1.19])，未達統計學顯著差異。
- ORR 在 durvalumab 組為 17.0%，sorafenib 組為 5.1%。

歐洲 EMA 根據此試驗結果核准 durvalumab 作為晚期肝癌患者的第一線治療。

## RATIONALE-301 (第一線治療)

這是一項比較 tislelizumab 與 sorafenib 的第三期臨床試驗：

- OS 在 tislelizumab 組為 15.9 個月，sorafenib 組為 14.1 個月 (HR = 0.85 [95% CI : 0.71 - 1.02]) 。
- PFS 在 tislelizumab 組為 2.1 個月，sorafenib 組為 3.4 個月 (HR = 1.11 [95% CI : 0.92 - 1.33]) ，未達統計學顯著差異。
- ORR 在 tislelizumab 組為 14.3% ，sorafenib 組為 5.4% 。

## 副作用

單用免疫治療在上述臨床試驗中的第 3 級以上治療相關不良事件發生率約為 18.6 - 37.1%，與其他癌症單用免疫治療的經驗相似。

## 注意事項

中至重度或無法有效控制的自體免疫疾病，或曾接受過器官移植的患者，不建議使用。

## 結論

目前晚期肝細胞癌的全身性治療已進入以免疫治療組合為主的時代。儘管單用免疫治療的適用情境較少，但由於其可能引起的副作用比免疫治療組合或標靶治療少，因此可考慮用於身體較為虛弱、因其他因素（如出血風險或治療費用）無法使用免疫治療組合的患者。

## 參考文獻

1. Finn RS et al. J Clin Oncol. 2020 Jan 20;38(3):193.
2. Qin S et al. J Clin Oncol. 2023 Mar 1;41(7):1434.
3. Yau T et al. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):77.
4. Abou-Alfa GK et al. NEJM Evid. 2022 Aug;1(8).
5. Qin S et al. JAMA Oncol. 2023 Dec 1;9(12):1651.

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# 肝細胞癌免疫治療 的特殊考量





# 肝細胞癌免疫治療的特殊考量

新北市立土城醫院 胃腸肝膽科 林成俊

## ECOG（體能狀態評分）

臨床試驗多數納入功能狀態良好（ECOG 0-1 分）的病人。根據兩篇統合分析結果，ECOG 0 與 1~2 分的固態腫瘤患者接受免疫治療後，兩組的整體存活率無顯著差異 [1,2]。然而，功能狀態較差（ECOG 3-4）的患者接受免疫治療，其預後仍可能較差。

## 年齡

目前並無證據顯示年齡與免疫治療的療效有顯著關聯。根據肝癌免疫治療臨床試驗結果，無論年齡大小，免疫治療都有相似的臨床益處 [3]

## 肝功能

臨床試驗多納入 Child-Pugh A 肝功能良好患者，但這不意味著免疫治療不能用於肝功能較差的患者。有一篇系統性回顧及 meta-analysis 納入 22 篇研究，共計 699 位 Child B 與 2114 位 Child A 患者，分析使用免疫檢查點抑制劑（ICIs）的結果，發現 ICIs 對 Child B 患者的安全性與 Child A 相當 [4]。另有一篇全球跨國多中心回顧性研究，納入 48 位 Child B 患者，使用 atezolizumab plus bevacizumab 治療顯示，免疫相關不良反應、客觀反應率及疾病控制率在兩組間無顯著差異，惟存活期及無惡化存活期在 Child B 患者中因肝臟儲備不足而較 Child A 差 [5]。一般建議 Child B 患者以 score 7 以內較適宜。

## 器官移植（包括肝移植）

器官移植患者，應審慎考慮使用免疫治療。器官移植術後使用免疫治療有很高機會引起排斥反應，一篇系統性回顧研究指出約有四成病人出現排斥反應（11/23 腎臟，4/11 肝臟，1/5 心臟），且不同免疫檢查點抑制劑（anti-CTLA-4, anti-PD-1）的排斥反應發生率相近，平均發生時間約為 21 天。約三成的病人需要永久停用免疫檢查點抑制劑，八成的病人損失移植器官，四成六的病人最終死亡 [6,7]。因此，對於器官移植術後患者，需更多研究來衡量抗腫瘤的效益及器官排斥之間的風險。

## 自體免疫疾病

合併自體免疫疾病的患者應審慎使用免疫治療，並監測自體免疫疾病的活化。研究顯示，合

併自體免疫疾病的肝細胞癌患者有較高機會發生免疫相關不良反應，但嚴重不良反應的發生率並未增加；但自體免疫疾病或是否使用免疫抑制藥物對治療成效無顯著影響 [8-10]。一般臨床試驗不排除因自體免疫引起的甲狀腺功能低下、第一型糖尿病，以及輕微的皮膚自體免疫症患者 [11]。

## HBV/HCV 帶原者

全球約半數的肝細胞癌患者感染 B 型肝炎，三分之一感染 C 型肝炎 [12,13]，在台灣則有高達六成的肝癌患者為 B 型肝炎帶原者。研究顯示，適當控制病毒的患者接受免疫治療後的客觀反應率、肝炎急性發作及嚴重免疫相關不良反應的發生率與非肝炎患者無顯著差異 [14]。台灣本土的回溯性分析顯示，正在服用抗病毒藥物的患者接受免疫治療，無出現 B 型肝炎病毒再活化的情況。若在免疫治療時同時服用抗 B 型肝炎病毒的核苷酸類似物，即使病毒量超過 100 IU/mL，也無再活化風險 [15]。因此，建議 B 型肝炎相關的肝細胞癌患者在接受免疫治療前即接受抗 HBV 藥物治療。對於 C 型肝炎相關的患者，雖目前尚無統一結論，但由於台灣健保給付 C 型肝炎全口服抗病毒藥物，建議治療前皆可使用直接作用抗病毒藥物 (DAA)。

## HIV 病患

HIV 病患常合併感染 B 型或 C 型肝炎，導致肝細胞癌成為 HIV 病患的主要死亡原因之一 [16]。由於 HAART 藥物具有肝毒性，可能導致肝功能惡化，因此 HIV 感染的肝癌患者存活率較差 [17]。雖然 HIV 病患常被排除在臨床試驗之外，但在 HIV 感染的其他惡性腫瘤患者中，免疫治療的療效和安全性與未感染者無顯著差異 [18,19]。

Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# 肝細胞癌anti-VEGF 治療的特殊考量



# 肝細胞癌 anti-VEGF 治療的特殊考量

新北市立土城醫院 胃腸肝膽科 林成俊

## 出血風險

合併使用 VEGF/VEGFR 抑制劑（包括多重激酶抑制劑或單株抗體）可能增加消化道出血的風險 [20]。消化道出血可區分為非靜脈瘤出血（non-variceal bleeding）和靜脈瘤出血（variceal bleeding）。對於準備接受 VEGF/VEGFR 抑制劑的患者，建議治療前六個月內應進行胃鏡檢查，以排除高出血風險的食道靜脈瘤及潰瘍。此外，使用 anti-VEGF 藥物前應評估患者的凝血功能。

- **非靜脈瘤出血風險**：肝硬化患者常見消化性潰瘍，未適當治療可能導致 15% 的死亡率 [21]。Forrest 分類是區分潰瘍出血風險的方法，I、IIa、IIb 類為高風險，需要接受 PPI 治療以降低再出血風險 [22]。
- **靜脈瘤出血風險**：肝硬化患者每年有 5-15% 的風險出現消化道靜脈瘤出血 [21]。所有高風險靜脈瘤患者應接受預防性治療，如使用 nonselective beta-blocker (NSBB) 或食道靜脈瘤結紮術（Endoscopic Variceal Ligation, EVL）。在預防性結紮術後的 14 天內不建議進行 atezolizumab plus bevacizumab 治療 [23]。

## 高血壓

使用 VEGF/VEGFR 抑制劑的患者高血壓發生率較高。建議開始治療前適當控制高血壓，治療期間定期監測血壓。

## 蛋白尿

使用 VEGF/VEGFR 抑制劑的患者蛋白尿發生率較高，應於治療前及治療期間定期監測蛋白尿。若出現腎病症候群，應永久停藥。

## 參考文獻

1. Bersanelli M et al. Med Oncol. 2018;35:132.
2. Butaney M et al. Am J Clin Oncol. 2020;43:193.
3. Kudo M et al. Liver Cancer. 2020;9:640.
4. Xie E et al. JAMA Oncol. 2023;9(10):1423.
5. D'Alessio A et al. Hepatology. 2022;76(4):1000.

6. Munker S et al. United Eur Gastroenterol J. 2018 Aug;6(7):970.
7. d'Izarny-Gargas T et al. Am J Transplant. 2020 Sep;20(9):2457.
8. Cortellini A et al. Oncologist. 2019 Jun;24(6)
9. Danlos FX et al. Eur J Cancer. 2018 Mar;91:21.
10. Leonardi GC et al. J Clin Oncol. 2018 Jul 1;36(19):1905.
11. Bruix J et al. J Hepatol. 2021;75(4):960.
12. Xie Y. Adv Exp Med Biol. 2017;1018:11.
13. Harrod E et al. Hepatoma Res. 2019;2019:28.
14. Shah NJ et al. J Immunother Cancer. 2019 Dec 17;7(1):353.
15. Lee PC et al. J Immunother Cancer. 2020;8(2)
16. Dika IE et al. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12:20.
17. Pinato DJ et al. J Clin Oncol. 2019;37:296.
18. Uldrick TS et al. JAMA Oncol. 2019;5:1332.
19. González-Cao M et al. J Clin Oncol. 2019;39.
20. Hershman DL et al. J Clin Oncol. 2013;31:3592.
21. Hsu C et al. Ther Adv Med Oncol. 2021;13:1.
22. Kamboj AK et al. Mayo Clin Proc. 2019;94(4):697.



Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

## 免疫治療的副作用與處置



# 免疫治療的副作用與處置

臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部 陳三奇

免疫治療可能對多個系統產生免疫相關副作用（immune-related adverse event, irAE），因此正確辨識並在早期介入或暫停免疫檢查點抑制劑的使用至關重要。以下依照副作用分級提出相關處置建議，這些建議僅為一般性處置原則，針對不同器官發生的副作用，仍可能有不同的處置方式，需參考更詳細的治療準則。

## irAE 處置的基本原則

| 副作用分級 | 處 置                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一     | <ul style="list-style-type: none"><li>可繼續治療，並密切監測副作用。</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                               |
| 二     | <ul style="list-style-type: none"><li>幾乎所有副作用皆須暫停免疫檢查點抑制劑，並考慮給予類固醇治療（prednisolone 0.5-1mg/kg/day或同等劑量）。</li><li>當副作用恢復至一級，且 prednisolone劑量降至10mg/day 以下，可考慮再次給予免疫檢查點抑制劑治療。</li></ul>                                                                                                                          |
| 三     | <ul style="list-style-type: none"><li>停止免疫檢查點抑制劑並給予類固醇治療。</li><li>給予 methylprednisolone 1-2 mg/kg/day IV 或 prednisolone 1-2 mg/kg/day PO 或同等劑量。</li><li>若症狀改善，類固醇以4-6週的時間逐漸減量。</li><li>當副作用恢復至一級以下，且prednisolone劑量降至 10mg/day 以下，可考慮再次給予免疫檢查點抑制劑治療。</li><li>若 48-72 小時內未改善，考慮增加其他免疫抑制劑<sup>a</sup>。</li></ul> |

#### 四

- 停止免疫檢查點抑制劑並給予類固醇治療。
- 給予 methylprednisolone 1-2 mg/kg/day IV 或 prednisolone 1-2 mg/kg/day PO 或同等劑量。  
若症狀改善，類固醇以 4-6 週的時間逐漸減量。
- 若 48-72 小時內未改善，考慮增加其他免疫抑制劑<sup>a</sup>。
- 當副作用恢復至一級以下時，是否能再次給予免疫檢查點抑制劑治療，應審慎評估風險及益處。尤其針對心臟、骨髓性、神經、肺臟、肝臟、重症肌無力、皮膚水泡疾病、Stevens-Johnson syndrome、毒性表皮壞死症（toxic epidermal necrolysis）或胰臟炎等副作用，建議考慮永久停止使用。。

如果發生 irAE 而類固醇無效，可以考慮多種免疫抑制劑，具體選擇取決於 irAE 的類型和嚴重程度。常見的治療方式包括：TNF-alpha 抑制劑（如 Infliximab）、Mycophenolate Mofetil (MMF)、mTOR 抑制劑、Azathioprine、Intravenous Immunoglobulin (IVIG)、Cyclophosphamide、Tocilizumab (IL-6 抑制劑)、IL-2 receptor 抑制劑、anti-CD20 (Rituximab)、脈衝式類固醇（pulse steroid therapy），以及 plasmapheresis 等。

#### 不須給類固醇的 irAE

- 甲狀腺副作用：僅須給予抗甲狀腺藥物或補充甲狀腺素。
- 腎上腺機能不足：只需給予生理劑量 cortisone。
- 腦下垂體機能低下症（hypopituitarism）：不須給類固醇，僅需補充生理劑量賀爾蒙。但若引起腦下垂體炎，且合併包括頭痛、視覺改變或其他神經症狀，則應停止使用免疫治療，並使用類固醇治療。直到症狀緩解後才可考慮再次治療。
- 免疫檢查點抑制劑相關的糖尿病。

#### 免疫性肝炎

在肝細胞癌的免疫治療中，肝指數上升相當常見。在 CheckMate 040 中，16% 的受試者出現三或四級的肝臟酵素異常 [2]，而 KEYNOTE-224 中則有 12% 的受試者發生 [3]。免疫治療引起的肝炎需與腫瘤惡化做鑑別診斷，以維持正確的治療策略。

- 症狀：早期通常無症狀，或 ALT、AST 數值升高。
- 發病時間：1-15 週，也可能在數月或數年延遲後發生。

- 發生率：使用 PD-(L)1 抑制劑：5%（1% ≥ 3 級），使用 CTLA-4 抑制劑：5%（2% ≥ 3 級），使用兩種免疫抑制劑組合：19%（9% ≥ 3 級）。
- 檢測：每次治療前應檢查 ALT、AST、bilirubin。
- 鑑別診斷：需排除病毒性肝炎（包括 HBV、HCV、CMV、EBV）、自體免疫性肝炎（可檢測 IgG4、ANA、ASMA、anti-LKM-1、ALC-1、anti-SLA/LP）、其他藥物及酒精引起的肝毒性。
- 治療：參見下表

### 肝炎的副作用分級與治療建議

| 分 級 | ALT/AST                             | 評 估                                                   | 免疫藥物             | 處 置                                                                          |
|-----|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | <3 x ULN or<br>1.5-3.0 x BV<br>(註1) | · 視指數上升的幅度，<br>每1-3周追蹤ALT、<br>AST、bilirubin           | 可考慮<br>繼續或<br>暫停 | 觀 察                                                                          |
| 2   | 3-5 x ULN or<br>3-5 x BV            | · 每3-5天追蹤指數。<br>進行檢測以鑑別診斷<br>(註2)                     | 暫 停              | 考慮prednisolone<br>0.5-1mg/kg/天                                               |
| 3   | 5-20 x ULN<br>or 5-20 x BV          | · 每1-5天追蹤指數，<br>檢測項目同上，考慮<br>腹部掃描，例如<br>liver CT、MRI。 | 暫 停              | Prednisolone（或<br>等效）初始劑量：<br>1–2 mg/kg/天，<br>建議點滴注射，考<br>慮住院照護，會診<br>肝膽專科醫師 |
| 4   | >20 x ULN or<br>>20 x BV            | · 每天追蹤指數，餘同上                                          | 永久<br>暫停         | 住院照護，考慮肝<br>臟切片，餘同上                                                          |

註 1：如果 baseline value (BV) 在檢驗值的正常範圍 (ULN) 內，以 ULN 的倍數作為分級參考；若 BV 超過 ULN，則以 BV 的倍數作為分級參考。

註 2：ALK-P, PT/INR, bilirubin, iron, CK (鑑別診斷：肌炎 / 心肌炎), autoimmune hepatitis panel (antinuclear antibody (ANA), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), anti-mitochondrial antibody (AMA), peripheral ANCA (p-ANCA), and anti-smooth muscle antibody (ASMA))

### 類固醇治療療效評估：

- ALT/AST 預計會在 3-5 天內改善或緩解，10-14 天後改善至  $\leq 1$  級。
- ALT/AST 恢復至  $\leq 1$  級後，應在 4-6 週內逐漸減少皮質類固醇。

### 類固醇抗性肝炎：

#### 定義

- 在 3-5 天內對皮質類固醇治療無反應；ALT 或 AST 在開始使用皮質類固醇後的 10-14 天內未改善至  $\leq 1$  級；在類固醇逐漸減量後再次出現肝毒性。

#### 檢驗

- 重新評估鑑別診斷：應重新檢查肝炎的可能原因，以確定是否存在其他病因。

### 肝臟切片

- 可考慮進行肝臟切片，以診斷類固醇抗性的肝炎，進一步鑑別引起類固醇抗性的原因。

#### 治療

- 加上 mycophenolate mofetil (MMF) (1-2g，每天兩次)。
- 其他可考慮的藥物包括 tacrolimus 和 抗胸腺細胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG)。
- 考慮到 infliximab 具有肝毒性，不推薦用於肝毒性患者。

詳細的免疫治療副作用處置，請參考免疫腫瘤醫學會出版品：「癌症免疫副作用治療指引（醫師專家版）」、「癌症免疫照護指引（護理衛教版）」（<https://www.tsitc.org.tw/guide/taiwan>）。

### 參考文獻

1. Brahmer JR et al. J Immunother Cancer. 2021 Jun;9(6)
2. Couto OFM et al. Dig Dis Sci. 2007;52:3285.
3. El-Khoueiry AB et al. Lancet. 2017 Jun 24;389(10088):2492.
4. Zhu AX et al. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):940.
5. Yau T et al. JAMA Oncol. 2020 Nov 1;6(11)
6. Sangro B et al. J Hepatol. 2020 Feb;72(2):320.



Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

## 肝癌新型全身性治療的發展



# 肝癌新型全身性治療的發展

臺大癌醫中心分院 榮譽院長 鄭安理

## 前言

免疫療法的快速發展為肝細胞癌（HCC）的藥物治療帶來重大的突破，以免疫檢查點抑制劑（ICIs）為基礎的複合處方幾乎已取代標靶藥物成為 HCC 第一線治療的標準處方。然而，仍有許多肝癌病人未能因此獲益，亟需新型治療的研發。許多人寄望已在其他癌症奠定地位的精準醫療也能適用於 HCC 患者，然而 HCC 雖常見許多基因突變（例如：TERT promoter、CTNNB1、AXIN1、RPS6KA3 突變），但這些突變尚無相對應的標靶藥物，使得精準醫療或個人化治療仍難以應用在 HCC 患者 [1]。綜觀當代癌症治療的發展以及近來 HCC 臨床試驗的趨勢，以下將簡介有希望為 HCC 全身性治療帶來下一波突破的三大研發方向以及相關進展。

## （一）典型免疫檢查點抑制劑

典型免疫檢查點抑制劑包括 PD-1/PD-L1、CTLA-4、LAG-3、TIGIT 抑制劑，其中 PD-1/PD-L1 與 CTLA-4 的雙免疫檢查點抑制劑療法—nivolumab-ipilimumab 與 durvalumab-tremelimumab—已分別為 sorafenib 失敗後（第二線）[2] 與未曾使用任何全身性治療時（第一線）[3] 的標準治療之一。最近 Nivolumab-ipilimumab 組合亦在 CM-9DW 試驗中顯示其療效優於 sorafenib 或 lenvatinib[4]。然而雙免疫檢查點抑制劑療法較常伴隨嚴重之免疫相關副作用（immune-related adverse events；irAEs），尤其是 nivolumab-ipilimumab 組合，因為 CTLA-4 抑制劑抑制了週邊組織之調節性 T 細胞（regulatory T cells；Treg），降低免疫系統對正常組織的耐受（tolerance）。目前有以下幾種運用典型免疫檢查點抑制劑的療法，以求增加效果或減少副作用：

### 1. 抗 PD-1/CTLA-4 雙特異性抗體：

腫瘤浸潤 T 細胞相較於週邊調節性 T 細胞更常同時高表達 PD-1 與 CTLA-4，因此抗 PD-1/CTLA-4 雙特異性抗體（例如：cadonilimab、volrustomig）預期可集中作用於腫瘤浸潤 T 細胞，減少抑制週邊之 Treg，進而減少擾人的 irAEs。在一個納入各種治療無效之固態癌患者的早期臨床試驗（COMPASSION-03）中，共有 24 名 HCC 患者使用 cadonilimab，其客觀緩解率（objective response rate, ORR）為 16.7%，無惡化存活期（progression-free survival, PFS）為 3.7 個月，3 至 4 級治療相關不良事件（treatment-related adverse event, TRAE）發生率為 29%，顯示 cadonilimab 雙

特異性抗體雖然稍微降低 TRAE，但其 ORR 則不如預期 [5]。而 Volrustomig 在肝癌的臨床試驗（Gemini-hepatobiliary）主要是與抗血管新生標靶藥物或其他免疫檢查點抑制劑併用，目前仍在進行中。

## 2. 抗 LAG-3 抗體

Relatlimab（抗 LAG-3 抗體）併用 nivolumab 之雙免疫療法已是無法切除或轉移性黑色素瘤的標準治療之一 [6]，且副作用較 ipilimumab-nivolumab 組合少，因此 relatlimab-nivolumab 組合是否可以在晚期 HCC 患者複製其在黑色素瘤的成功經驗備受矚目。RELATIVITY-073 II 期試驗旨在評估 relatlimab-nivolumab 在酪氨酸激酶抑制劑（TKI）治療無效的晚期 HCC 患者中的效果（NCT04567615），試驗結果尚未公布。此外，RELATIVITY-106 I/II 期試驗則是探討 relatlimab-nivolumab 再加上 bevacizumab（triple therapy）對初次治療的晚期 HCC 患者的療效與安全性（NCT05337137）。然而 RELATIVITY-106 的初步結果顯示 triple therapy 的效果不彰，將停止相關臨床試驗。

## 3. 抗 TIGIT 抗體

Tiragolumab（抗 TIGIT 抗體）併用 nivolumab 之雙免疫療法也是一種近來在多種癌症中備受矚目的新型療法。MORPHEUS-liver Ib/II 期試驗曾探討 atezolizumab-bevacizumab（atezo-bev）合併 tiragolumab（tira）對比 atezo-bev 在晚期肝癌患者的療效與安全性。結果顯示：atezo-bev + tira 相較於 atezo-bev 療效更好（ORR：42.5% vs. 11.1%；PFS：11.1 個月 vs. 4.2 個月）且未增加 3 至 4 級 TRAE 發生率（27.5% vs. 33.3%） [7]。後續之第三期臨床試驗（IMbrave152/SKYSCRAPER-14）已在全球完成收案，正在資料分析中。此外，亦有抗 PD-1/TIGIT 雙特異性抗體（例如：rilvegostomig）併用 bev ± volrustomig priming 正在進行臨床試驗。

# （二）新型療法

近來以腫瘤抗原為標靶的新穎治療模式已在其他癌症大放異彩，因此，以 HCC 抗原為標靶的新療法也是相當值得發展的方向。

## 1. 雙特異性 T 細胞銜接抗體（Bi-specific T cell engager）：

這是一種同時結合腫瘤細胞和 T 細胞的新興抗體，從而促進免疫系統直接攻擊腫瘤細胞。ERY974 是一種以 CD3 和 GPC3（HCC 的經典腫瘤抗原）為標靶的雙特異性 T 細胞銜接抗體，預期可吸引 T 細胞到表達 GPC3 的 HCC 細胞旁，增強腫瘤細胞的殺傷效果。

目前，ERY974 與 atezolizumab-bevacizumab 合併使用的 I 期臨床試驗正在進行中 (NCT05022927)。

## 2. 抗體藥物複合體 (Antibody-drug Conjugation, ADC)：

ADC 是結合單株抗體與細胞毒殺藥物為一體的藥物，可將細胞毒殺藥物精準地傳送至癌細胞，造成癌細胞死亡。此種新型療法已在其他癌症奏效，成為標準治療之一，例如：trastuzumab deruxtecan 可用於治療高表現 HER-2 的任何癌症； enfortumab vedotin (針對 Nectin-4 的 ADC) 可用於治療化學及免疫治療無效的泌尿上皮癌 [8]； enfortumab vedotin 與 pembrolizumab 併用可做為晚期泌尿上皮癌的第一線治療 [9]。目前熱門的 ADC 腫瘤抗原標靶包括 claudin-1, 6, 18.2、nectin-4、trop-2 和 FR- $\alpha$ ，其中 nectin-4 表現於 65-70% 的 HCC，且為負向的預後因子 [10]。此外，針對 Claudin-1 的抗體在異種移植的小鼠模型中顯著抑制 HCC 生長和侵襲 [11]。因此，發展以這些抗原或其他肝癌抗原為標靶的 ADC 是值得進一步探索的策略。

## 3. 嵌合抗原受體 T (CAR-T) 或 NK (CAR-NK) 細胞療法：

CAR-T 細胞療法雖然在血液腫瘤療效優越，但在 HCC 等實體腫瘤中仍面臨嚴峻的挑戰，主要阻礙包括抗原表達的腫瘤內異質性 (intratumor heterogeneity)、高腫瘤內壓力、免疫抑制性微環境及 CAR-T 細胞耗竭 (exhaustion)。為克服這些障礙，醫界正在探索增強型 CAR-T (如多標靶設計、結合細胞因子或免疫檢查點抑制等) 及癌症疫苗輔助等策略，已在早期實體腫瘤臨床試驗中展露曙光，例如：(1) 針對 claudin-18.2 之 CAR-T (CT041) 在 37 名消化系統癌症患者顯示良好療效 (ORR：48.6%，DCR：73.0%)，且未觀察到 3 級以上細胞激素釋放症候群 (cytokine-releasing syndrome, CRS) 或神經毒性 [12]；(2) 腦室內注射的 CARv3-TEAM-E T 細胞，在 EGFR 變異 III 的腦膠質母細胞瘤患者中顯示顯著但短暫的腫瘤縮小 [13]；(3) 臨床前研究發現 Claudin-6 RNA 疫苗可增強 claudin-6 CAR-T 的擴展和活性 [14]，因此 BNT-211 I/II 期試驗運用此策略，以 claudin-6 amplifying RNA 疫苗輔助 claudin-6 CAR-T 細胞，初步結果顯示：在 22 位患者中，ORR 達 33%，DCR 達 67%，且疫苗的確延長了 CAR-T 的持續性 [15]。綜合而言，選擇合適的肝原抗原、改變 CAR-T 細胞的設計或採用輔助增強策略都是突破肝癌 CAR-T 細胞療法障礙的重要關鍵。

CAR-NK 療法則是利用自然殺傷細胞 (NK Cell) 具備良好的抗腫瘤效果且較少免疫耗竭風險的特性，嵌合抗原受體可增強 NK 細胞抗腫瘤效果的特異性，且較 CAR-T 細胞安全，並且可以使用異體來源之 NK 細胞，實現“off-the-shelf” (現成品，非客製化) 的目標。因此，CAR-NK 療法也是未來值得發展的方向。



#### 4. 腫瘤新抗原 (neoantigen) 疫苗

針對傳統腫瘤相關抗原的疫苗多半沒有顯著的療效，主要是因為腫瘤相關抗原通常也存在正常細胞，在免疫中央耐受性 (immune central tolerance) 的調控機制下，不易引起有效的免疫反應清除癌細胞。相反的，根據個別病人腫瘤基因突變與其人類白血球抗原 (HLA) 基因型預測可被免疫系統辨識的 neoantigens，則具有高度專一性，可以誘發特異性免疫反應，成為癌症疫苗研發的新方向。最近在一個早期臨床試驗中針對 36 位晚期 HCC 患者給予 neoantigen 疫苗與 pembrolizumab，ORR 可達 30.6%，其中 CR 達 8.3%，且能偵測針對 neoantigen 的特異性免疫反應 [16]，為 HCC 疫苗帶來一線希望。

### (三) 其他免疫調節劑

免疫抑制性的腫瘤微環境可促進 HCC 的生長、侵襲和轉移，是肝癌免疫逃逸 (immune escape) 的主要原因之一，其組成包括：(1) 免疫抑制細胞，如調節性 T 細胞、髓源性抑制細胞 (myeloid-derived suppressive cells, MDSC)、腫瘤相關巨噬細胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 及腫瘤相關纖維母細胞 (tumor-associated fibroblasts, CAF)，可抑制抗腫瘤的免疫反應；(2) T 細胞表達免疫檢查點分子而進入耗竭 (exhaustion)，阻斷 T 細胞的活化，進一步削弱抗腫瘤免疫；(3) 可溶性免疫抑制性細胞激素（如 IL-6、TGF- $\beta$  等），吸引抑制性免疫細胞以抑制抗腫瘤免疫反應；(4) 免疫抑制性的代謝微環境，例如缺氧、乳酸積聚、葡萄糖缺乏及免疫抑制性的代謝物（例如：kynurenine、arginine）。因此，透過免疫調節劑改變腫瘤微環境以提升免疫治療效果是一個潛在可行的策略。舉例來說，MORPHEUS-liver 臨床試驗有幾個組別旨在探討 atezo-bev 合併抗 IL-6 抗體 (tocilizumab)、pan-TGF $\beta$  抑制劑 (SAR439459) 或 PPAR $\alpha$  拮抗劑 (TPST-1120；拮抗 PPAR $\alpha$  可改變腫瘤細胞的脂質代謝，降低其增殖能力) 的療效與安全性，但 atezo-bev 合併 tocilizumab 效果不如預期，已停止進一步試驗。此外，Wnt/ $\beta$ -Catenin 抑制劑與 Toll 樣受體 (Toll-like receptor, TLR) 促進劑預期可促進抗腫瘤免疫效應，目前也有相關臨床試驗正在進行。

### 結論

儘管 HCC 的治療面臨眾多挑戰，但雙特異性免疫檢查點抗體、雙特異性 T 細胞銜接抗體、抗體藥物複合體、CAR-T 細胞及疫苗等新型療法為 HCC 治療帶來了希望。同時，深入了解腫瘤微環境對免疫逃逸的影響，發展相應的免疫調節策略，以促進抗腫瘤免疫反應，也是重要的輔助治療。HCC 治療策略正朝向多靶點、協同治療的方向發展，期許今日的研究可以再次締造下一個重大突破。



## 參考文獻

1. Ye L et al. Liver Cancer. 2023 Apr 24;13(1):6.
2. Yau T et al. JAMA Oncol. 2020 Nov 1;6(11).
3. Abou-Alfa GK et al. NEJM Evid. 2022 Aug;1(8).
4. Galle PR et al. J Clin Oncol. 2024;42.
5. Gao X et al. Lancet Oncol. 2023 Oct;24(10):1134.
6. Sorrentino FS et al. World J Clin Oncol. 2024;15(1):23.
7. Finn RS et al. J Clin Oncol. 2023;41:4010.
8. Yu EY et al. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):872.
9. Hoimes CJ et al. J Clin Oncol. 2023 Jan 1;41(1):22.
10. Ma J et al. Onco Targets Ther. 2016 Jan 6;9:183.
11. Roehlen N et al. J Hepatol. 2023 Feb;78(2):343.
12. Qi C et al. Nat Med. 2022 Jun;28(6):1189.
13. Choi BD et al. N Engl J Med. 2024 Apr 11;390(14):1290.
14. Reinhard K et al. Science. 2020 Jan 24;367(6476):446.
15. Mackensen A et al. Nat Med. 2023 Nov;29(11):2844.
16. Yarchoan M et al. Nat Med. 2024 Apr;30(4):1044.

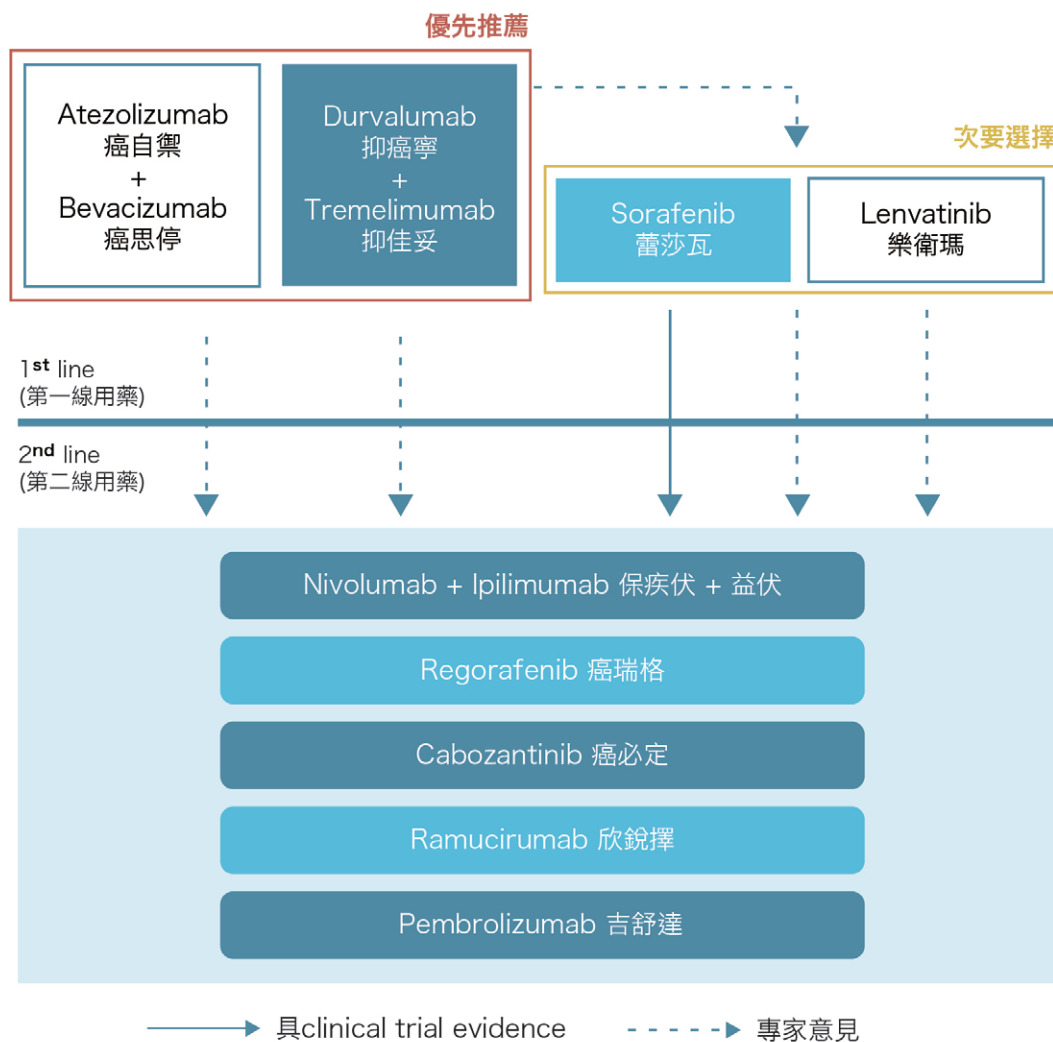
Consensus of systemic therapy  
for hepatocellular carcinoma in Taiwan

# 台灣健保給付現況 與國際治療指引之比較



# 台灣健保給付現況與國際治療指引之比較

台北榮民總醫院 腫瘤醫學部 陳三奇



- 健保尚未給付
- 健保給付一線使用sorafenib惡化之後，二線可以申請regorafenib或ramucirumab(擇一)使用
- 健保給付一線使用，惡化後無二線藥物給付

根據目前的國際肝癌治療指引，第一線治療較推薦癌自禦（atezolizumab）與癌思停（bevacizumab）或抑癌寧（durvalumab）與抑佳妥（tremelimumab）等合併療法，而標靶藥物如蕾莎瓦（sorafenib）與樂衛瑪（lenvatinib）僅列為次要選擇。關於二線藥物的選擇，若一線治療使用蕾莎瓦，根據現有的臨床試驗證據，可考慮使用癌瑞格（regorafenib）、癌必定（cabozantinib）、欣銳擇（ramucirumab）、吉舒達（pembrolizumab）或保疾伏（nivolumab）合併益伏（ipilimumab）（實線箭頭）。然而，針對癌自禦與癌思停、抑癌寧與抑佳妥、樂衛瑪治療無效後的患者，雖然目前缺乏明確的臨床試驗數據支持上述二線藥物，但根據專家意見，這些藥物作為二線治療仍為合理的選擇（虛線箭頭）。

在台灣現有的健保給付中，第一線給付藥物包括癌自禦與癌思停、蕾莎瓦和樂衛瑪。然而，根據上述臨床證據，健保規定只有一線治療使用蕾莎瓦失敗者，方可申請二線藥物如癌瑞格或欣銳擇，且患者肝功能須維持在 Child-Pugh 分數 5-6 分。此外，欣銳擇的申請還需符合胎兒蛋白（AFP）數值超 400 ng/mL 的條件。這兩者僅可擇一申請給付，不得互換。

針對一線的健保給付藥物，患者可申請使用癌自禦與癌思停或樂衛瑪，惟癌自禦與癌思停須符合以下條件：六個月內的胃鏡檢查顯示無高出血風險的食道靜脈曲張或潰瘍，肝腎功能、心肺功能正常，ECOG 體能狀態為 0-1 分，且未接受過器官移植或免疫抑制劑治療。若這些藥物治療無效，則不能再申請其他二線藥物。

從圖中可以看出，台灣健保給付的藥物選擇相較於國際指引仍然有限，包括第一線治療中的抑癌寧與抑佳妥，以及非蕾莎瓦一線治療失敗者所使用的二線藥物均無法獲得給付。這使得台灣的癌症治療與國際指引之間仍有差距，也顯示健保在未來仍需努力進步的方向。

# 台灣肝癌藥物治療手冊

## 出版代表人

|     |             |     |
|-----|-------------|-----|
| 張文震 | 台灣免疫暨腫瘤學會   | 理事長 |
| 陳仁熙 | 中華民國癌症醫學會   | 理事長 |
| 賴俊良 | 台灣臨床腫瘤醫學會   | 理事長 |
| 蕭惠樺 | 台灣癌症安寧緩和醫學會 | 理事長 |

## 執行編輯

張義芳 馬偕紀念醫院 血液腫瘤科  
陳三奇 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部

## 共同作者 (依姓氏筆劃排列)

李騰裕 臺中榮民總醫院 胃腸肝膽科  
沈盈君 臺大癌醫中心分院 腫瘤內科部  
林成俊 新北市立土城醫院 胃腸肝膽科  
林伯庭 林口長庚紀念醫院 胃腸肝膽科  
姜乃榕 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部  
陳三奇 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部  
陳彥仰 高雄長庚紀念醫院 血液腫瘤科  
陳彥豪 高雄長庚紀念醫院 血液腫瘤科  
許駿 臺大癌醫中心分院 腫瘤內科部  
許偉帆 中國醫藥大學附設醫院 內科部消化系  
張義芳 馬偕紀念醫院 血液腫瘤科  
馮盈勳 奇美醫院 血液腫瘤科  
滕威 林口長庚紀念醫院 胃腸肝膽科  
劉宗灝 臺大醫院 腫瘤醫學部  
鄭安理 臺大癌醫中心分院 榮譽院長



# 台灣肝癌藥物治療手冊

出版單位：台灣免疫暨腫瘤學會

版權所有：台灣免疫暨腫瘤學會、中華民國癌症醫學會、台灣臨床腫瘤醫學會  
台灣癌症安寧緩和醫學會

版次：初版 2024 年 12 月

ISBN：978-986-98100-8-1 (平裝)

贊助單位：台灣小野藥品工業股份有限公司、台灣必治妥施貴寶股份有限公司  
衛采製藥股份有限公司、羅氏大藥廠股份有限公司



台灣免疫暨腫瘤學會 (TSITC)

地址：33305 桃園市龜山區復興街5號

信箱：taiwanimmunotherapy@gmail.com

官網：www.tsitc.org.tw



中華民國癌症醫學會 (TOS)

地址：100229 台北市常德街一號台大景福館二樓204室

信箱：cos.pub@msa.hinet.net

官網：http://www.taiwanoncologysociety.org.tw/ehc-tos/s/index.htm



台灣癌症安寧緩和醫學會 (TSCPM)

地址：10455 台北市中山區松江路65號6樓611 室

信箱：tscpm1@gmail.com

官網：https://www.wecare.org.tw/



台灣臨床腫瘤醫學會 (TCOS)

地址：112062 台北市北投區石牌路二段114號3樓

信箱：tcos801229@gmail.com

官網：http://www.tcos.org.tw/#/



台灣免疫暨腫瘤學會  
Taiwan Society for Immunotherapy of Cancer

