

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/optimizing-care-for-patients-with-advanced-hepatocellular-carcinoma-current-standards-and-future-directions-with-immunotherapy/14482/>

Released: 11/14/2022

Valid until: 11/15/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Optimizing Care for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Current Standards and Future Directions with Immunotherapy

主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。本次活动的主题是“优化晚期肝细胞癌患者的治疗：免疫疗法的当前标准和未来方向”，由 Prova Education 举办。

在这项活动开始之前，请务必回顾机构与商业支持披露声明以及学习目标。

Finn 医生：

最近，免疫疗法彻底改变了肝细胞癌 (HCC) 的治疗。确定合适的患者和了解药物的顺序至关重要，特别是对于联合疗法而言。怎样才能最好地利用联合疗法来改善 HCC 患者的预后？

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Richard Finn 医生。今天在我身旁的这位嘉宾是 Peter Galle 医生。

Galle 医生：

嗨，Richard，很高兴能够与你进行讨论。

Finn 医生：

谢谢你的加入，Peter。让我们开始吧。

为了给这个分成若干部分的课程做下铺垫，让我们讨论下肝癌的诊断以及肝癌诊断和分期对患者管理及其治疗的影响。我们知道，肝癌大多由肝脏疾病引发。影像学检查可以用于诊断肝癌，但越来越多的医生开始考虑采用活检，这样也许可以通过生物标志物更好地了解肿瘤生物学。你对此有何想法？

Galle 医生：

嗯，我认为要了解这一问题，需要回看大约 20 年。当时的指南确实建议在存在肝硬化的情况下，单纯根据影像诊断 HCC。这在当时可能是正确的，因为当时基本上没有可供选择的全身疗法。但问题是，如果你不在临床常规程序中定期进行活检，也不会临床试验中进行。因此，在接下来的几年里，有过许多成功的试验和一些不成功的试验，但这些试验没有以活检为指导，因此对预测性生物标志物的认识也没有增加。

我们今天掌握了描述性特征、生物标志物概况，它们是预后性的，但就其预测性价值而言，无法以前瞻性方式控制。那么我们今天做的怎样呢？我想说，与肺癌相比，我们做的非常差。我们基本基于临床试验做决定。我们根据肿瘤负荷和肝功能决定该怎么做。所以我们最后会对所有患者采取这种治疗方法。我认为，Richard，你会同意我们需要在这一方面做得更好。

Finn 医生：

由于我们有了更多可用的治疗方案，所以我们可以根据临床参数之外的一些方法对患者进行分类，正如你提到的，就像基于生物标志物处理肺癌或处理乳腺癌的做法一样。甲胎蛋白怎么样？

Galle 医生：

这是拥有预后价值的一种标志物。如果它很高，就不太好。这种标志物可用于评估治疗反应。无论你做了什么，只要患者甲胎蛋白下降，都是在传递一个信息，也就是你所做的工作可能正在起作用。但是，有一种例外情况。如果对于甲胎蛋白高的患者，已经有证据表明，雷莫芦单抗治疗对他们特别有利。那么，你不能选择甲胎蛋白作为标志物。但这是我们使用预测性生物标志物的唯一例外。

Finn 医生：

鉴于现在我们掌握的一些联合疗法在肝癌治疗中的采纳率非常高，例如已获得全球批准的阿替利珠单抗和贝伐珠单抗的组合，许多人预计曲美木单抗和度伐利尤单抗的组合最终将获得批准。伊匹单抗和纳武单抗目前在研发 3 期，并在美国被批准为二线药物。最近，我们看到仑伐替尼和帕博利珠单抗取得了喜人的数据。

现在，当我们查看 NCCN 全身治疗患者选择指南时，阿替利珠单抗和贝伐珠单抗看起来仍然是 [类别] 1。但就生物标志物而言，我们还不能如其他疾病那样，发现与双 CTLA-4 或 IO [免疫治疗] 方案相比，接受该方案最有利的患者。NCCN 指南中同样有趣的是，仍然将纳武单抗列为 Child-Pugh B 患者的一种治疗方案。你对此有什么看法吗，Peter？

Galle 医生：

是的，嗯，我的意思是，Child-Pugh B 是一个研究不足的领域。我们有一些粗略的数据表明，在某些患者中你可以使用它，但肝功能受到的影响越大，抗肿瘤作用就越不明显。这是一个简单的事实。

在这里，免疫疗法可能是一个不错的选择，因为它通常不会损害肝功能。但同样，最终受益的只是一部分肝功能不佳的患者。在这方面，我们希望可以基于任何标志物进行更好的区分。

Finn 医生：

因此，概况来说，对于晚期肝癌患者，应该越来越多地考虑进行活检，以帮助我们更好地了解肿瘤生物学并确认诊断。尽管如此，仍可以使用 LI-RADS [肝脏报告和数据库] 标准对符合这些标准的患者进行肝癌诊断，且具有很高的特异性。NCCN 指南仍然建议我们基于临床特征，其中包括肝功能和肿瘤负荷，对患者进行一线治疗，而不是基于生物标志物。那是指肝脏外的肿瘤、侵入肝脏脉管系统的肿瘤或单纯的肝脏内大肿瘤负荷。联合免疫疗法是一种一线选择。目前，除非患者有禁忌症，否则将使用阿替利珠单抗和贝伐珠单抗。

谢谢。在第 2 部分，我们将讨论免疫疗法当前在 HCC 治疗中的作用。请继续关注。

Finn 医生：

欢迎回来。我们刚才讨论了 HCC 中缺乏生物标志物评估及其对治疗的影响。现在我们将深入探讨免疫疗法当前在 HCC 治疗中的作用。

Peter，你能介绍一下免疫疗法目前在 HCC 的治疗中是如何使用的吗？然后我们可以讨论一些相关数据。那么，让我们首先讨论在肝癌治疗中使用免疫治疗的基本原理。

Galle 医生：

好的，免疫系统是一个受到严格控制的系统。如果不是这样，人体会崩溃。身体充满 T 细胞，到处是炎症。所以你需要降低免疫反应，而且有生理方法可以做到这一点。但是，问题就在这里，包括 HCC 在内的肿瘤很聪明，而 HCC 尤其聪明，会恰好使用那些控制机制检查点来减少 T 细胞数量，逃避肿瘤免疫反应。

这是理论背景。自 2011 年以来，基于免疫疗法的黑色素瘤治疗取得了成功。对于它在肝细胞癌治疗中发挥的作用，我们一直非常期待。我们之所以对肿瘤治疗持乐观态度，是因为它通常是一种炎症性疾病。炎症有很多种。肝脏有炎症会导致肝硬化。可能存在病毒复制。这是采用免疫疗法的适当背景。

然后我们看到了数据。特别是，利用 IMbrave150 进行的最成熟的一线治疗，而你是《新英格兰杂志》中该论文的第一作者。我刚才查了一下；到目前为止，它已经被引用 2,000 次。这是一个突破。祝贺你。作为其作者之一，你认为 IMbrave150 的作用是什么？

Finn 医生：

嗯，我认为 IMbrave150 研究确实将我们带入了现代肝癌治疗时代。我们已经看到，对于单药免疫治疗药物，无论是帕博利珠单抗还是纳武单抗，确实对肝癌有活性，但实际上缓解率很稳定，都在 15% 到 20% 左右。在单药随机研究中，我们从未能够延长生存期，而生存期对晚期肝癌患者而言是最终终点。

这让我们思考，也许我们延长生存期的方法本质上就是改善这些客观缓解率。因此，我们认识到结合 PD-1 或 PD-L1 轴靶向 VEGF 轴可能会产生协同作用。这点最初在贝伐珠单抗和阿替利珠单抗的 1B 期研究中进行了测试，客观缓解率为 36%。

这是一个非常强烈的信号，推动我们继续开展一项名为 IMbrave150 的全球大型 3 期研究。这项研究以非常稳健的方式达到了终点。具体而言，我们延长了总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS)，风险比分别为 0.58 和 0.59。在更新数据中，我们看到阿替利珠单抗/贝伐珠单抗的中位生存期现在刚刚超过 19 个月。

现在，我们需要平衡生存期数据与安全数据。此外，很重要的一点是，这种方案的耐受性似乎非常好。我们知道贝伐珠单抗可能与出血事件相关，因此患者需要在开始试验后 6 个月内进行上消化道内镜检查。如果他们存在高风险特征、大静脉曲张或近期出血的静脉曲张，则需要在开始使用此方案之前对这些特征进行管理。但是，它的活性非常高。在后续数据中，我们发现客观缓解率为 30%。现在我们可以无比高兴地将这样的方案用于患者。

现在，在取得该进展后，我们做的怎样？是否正确？免疫治疗在二线治疗中或对于在一线治疗中未接受免疫治疗的患者的作用如何？不符合 IMbrave 150 条件的患者有哪些选择？

Galle 医生：

有几项指南已经阐述了这一问题。但是，这基本上是基于经验的，因为对于二线治疗方案或在无法使用阿特珠单抗/贝伐珠单抗时而使用的替代药物，我们确实缺乏完整数据集。

在存在贝伐珠单抗等的禁忌症的情况下，如果你想使用激酶抑制剂，可以采用旧标准，即索拉非尼或仑伐替尼。目前，仑伐替尼的使用可能时间更近、更频繁。但在二线治疗中，这基本上取决于可用方案，并且没有太多数据可以给出明确的建议。

Finn 医生：

是的，所以我们确实有许多已被证明可以在特定环境下延长肝癌患者的生存期的可用药物。最近阿特珠单抗/贝伐珠单抗组合已成为一线治疗方案，但我认为这并不意味着我们要停止使用已被证明可以延长患者生存期的药物。就像在其他疾病中一样，取得的进展需要结合我们已有的知识和我们治疗疾病的可用方案。

我认为免疫治疗的影响非常显著。我们看到，即使使用单药免疫治疗，患者也有反应。我们看下 KEYNOTE-240，这是一项帕博利珠单抗与安慰剂对比的二线研究，可以发现，这项研究只是没有统计显著性。但我们也看到，单药免疫治疗在二线治疗中耐受性良好，客观缓解率约为 17%。最近，我们看到了一项在亚洲进行的配套研究 KEYNOTE-394，它确实达到了延长生存期这一终点。因此，对于那些可能不适合在一线治疗中使用阿特珠单抗/贝伐珠单抗的患者，可以在一线治疗中使用仑伐替尼等，并且在取得进展后，可能适合帕博利珠单抗 [这是对于之前接受过索拉非尼治疗的 HCC 患者而言] 等单药免疫治疗。

Peter，你如何看待在二线治疗中使用伊匹单抗和纳武单抗等方案？

Galle 医生：

你们非常幸运，该方案在美国获得加速批准。我们在欧洲无法使用这种组合。但 CTLA-4 抑制与 PD-1 和 PD-1 配体抑制的组合自然也有意义，因为它确实可以在免疫反应的不同时间点介入并且可能取得协同作用。

正如我们从度伐利尤单抗/曲美木单抗的数据中看到的那样，HIMALAYA 试验中这种类似组合是有效的。我们看到了伊匹单抗/纳武单抗的早期阶段数据，这些数据非常有前景，缓解率达到 30%，而且我不得不说，在二线治疗中的总生存期非常长。所以这些数据很有前景，我们将基于 CheckMate 9DW 分析获得伊匹单抗/纳武单抗的完整结果，正在热切地等待这些数据。这可能是未来另一个不错的治疗方案。

但同样，我们拥有的选择越多，越需要做出明智的选择。这将需要生物标志物。它们又回到了我们第一次宣讲的主题。

Finn 医生：

好的，非常感谢你贡献的想法，Peter。我认为，简而言之，这个领域变化非常快。免疫疗法现已成为我们的一线选择。实际上，阿替利珠单抗和贝伐珠单抗的组合对于适合该疗法的患者来说是最有效的。但如果他们通过这个方案取得进展，回头采用我们过去十年使用的激酶抑制剂测序也可以。对于不符合在一线治疗中接受二联治疗的标准患者而言，在取得进展后采用序列激酶抑制剂甚至是单药 PD-1 抑制可能合适。

在第 3 部分中，我们将讨论最近和新出现的 HCC 治疗方法。请继续关注。

Finn 医生：

刚刚进入的听众朋友们，你正在收听的是 ReachMD CME。我是 Richard Finn 医生，今天在我身旁的这位嘉宾是 Peter Galle 医生。我们正在讨论免疫肿瘤学在晚期肝细胞癌患者治疗中的作用。

欢迎回来。我们刚才探讨了免疫疗法当前在 HCC 治疗中的作用。现在让我们换个话题，谈谈最近和新出现的治疗方法。

Peter，最近在 ESMO，我们看到了许多肝癌 3 期研究的结果。我之前展示了 LEAP-002 数据。你对此有何看法？

Galle 医生：

是的，LEAP-002 真的是一个惊喜。这是有史以来结果最好的阴性试验。总生存期达到 21 个月。LEAP-002 的问题在于对照组，即单独使用仑伐替尼与使用仑伐替尼和帕博利珠单抗的对比。单独使用仑伐替尼的表现非常好，超出预期范围。我们应该记得在 REFLECT 试验中，我们的总生存期在大约 13 个月左右。而现在，这一总生存期延长了将近半年。我是说，我们已经看到，在过去的几年乃至几十年里，结果变得越来越好，其中原因很多，很可能是选择了最相关的患者。

但我不得不说，非常遗憾的是，我们采用和认为存在活性的药物组合所依据的只是一次阴性试验。

我们绝对不应该忘记，如果我们现在进行一线治疗，那么在研究后药物治疗方面会出现很多因素，掩盖对总体生存期的任何影响。但老实说，我有点困惑。我本以为在那种情况下，无进展生存期会有所不同。但是，它几乎是一样的。你对无进展生存期没有变化、总生存期有细微差别有什么看法？为什么会这样？

Finn 医生：

是的，这个发现令人失望。我的意思是，治疗组在很多方面的表现都符合预期。从单臂 1B 期研究开始，我们的生存期在 21 个月内，我们在 3 期研究中看到的也是这样。该组合的客观缓解率为 26%。没有新的安全性信号。但正如你提到的，对照组表现非常好。这可能

反映出存在相当数量的交叉。许多开始接受仑伐替尼治疗的患者在取得进展后继续接受免疫治疗。正如我们之前讨论的那样，单药免疫治疗接下来对于这些患者而言可能是活性药物。此外，可能还有一些其他纳入标准和统计设计问题限制了它显示总生存期延长的能力。

你知道，这种未改善无进展生存期的想法也一直是一些研究的挑战。我认为，总生存期最终是最重要的指标。我认为我们在这项研究中没有纳入最高风险人群这一事实可能导致了这一点。也就是说，我们没有纳入有门静脉主干侵犯的患者，这一群体预后不良，可能最有可能通过这种双重免疫治疗、TKI 或 VEGF 方法获益。

ESMO 还展示了 RATIONALE-301 的数据。这是一项重要的研究，因为它是第一项确定单药免疫治疗在一线治疗中的作用的 3 期研究。该研究是替雷利珠单抗与索拉非尼对照的非劣效性研究，并且是开放标签研究。而且与 CheckMate 459 不同，它对比了纳武单抗与索拉非尼，其结果看起来非常相似，CheckMate 459 设计具有优势。但 RATIONALE-301 设计具有非劣效性。通过这样做，它们确实达到了非劣效的统计阈值。替雷利珠单抗是一种 PD-1 抗体，生存期在 15 个月内，查看置信区间，我们可以发现，虽然它在统计上并不优于索拉非尼，但置信区间的上限在非劣效阈值内。

该研究证实了我们在其他单药 PD-1 抑制剂上观察到的结果。这些药物对肝癌患者非常安全，尤其是 Child-Pugh A 患者。正如我们在第 1 部分提到的，NCCN 指南仍然认为对于 Child-Pugh B 患者，可以考虑单药 PD-1 抑制剂，因为它们耐受性高且确实有一定活性。无论基础性肝病是何种类，它们的活性看起来确实相同。

但在使用 RATIONALE-301 时，没有发现这些抗体的新安全性信号，特别是替雷利珠单抗。与免疫相关的不良事件发生率相当低。特别是当我们观察肝毒性时，同样相当低。而且它看起来比索拉非尼的耐受性更好。

今年早些时候提出、最近发布的 HIMALAYA 研究中也对比了单药度伐利尤单抗与索拉非尼。这些结果同样看起来与 RATIONALE-301 非常相似，因为与索拉非尼相比具有非劣效性。

在这一点上，我们需要看看监管机构如何看待这些数据集。他们确实为单药免疫治疗提供了证据。但是，考虑到我们正在进行的交叉研究比较，单药免疫治疗的生存期仍然不如我们在阿替利珠单抗和贝伐珠单抗等二联方案中看到的结果。

现在有人提出了另一个二联方案，呈现出非常趣的数据。阿帕替尼与卡瑞利珠单抗的组合具有相当强的疗效。Peter，你熟悉这项研究吗？

Galle 医生：

是的，不得不说，它给我留下了深刻印象。这种差异，曲线的分离，让人印象深刻。这是另一个阿帕替尼和抗血管生成 TKI 以及检查点抑制剂可以构成活性非常强的组合的示例。它的原理与 IMbrave150 基本相同，但使用了不同物质。因此，无论是总生存期还是无进展生存期的风险比水平都较好，并且客观缓解率积极，令人信服。所以我认为这无疑是我希望可以批准长期执行以增加我们的治疗选择的的试验。

而且，正如你所知，Richard，还有更多项目要执行。包括 CheckMate 9DW 和其他正在进行的试验。所以项目将非常多，并不是每个项目都能进行下去。我们已经看到 COSMIC 试验显示，只有无进展生存期有差异，但总生存期没有差异。它研究的是阿替利珠单抗和卡博替尼。所以并非所有这些组合都有效，但有些组合有效。通过 IMbrave150、HIMALAYA、卡瑞利珠单抗与阿帕替尼的组合、RATIONALE 单药，我们可以大量增加可用的治疗方案。

Finn 医生：

是的，我同意。我认为，卡瑞利珠单抗和阿帕替尼（现在称为 rivoceranib）的数据确实令人印象深刻。该组合的生存期为 22 个月，相比之下索拉非尼为 15 个月，这提高了客观缓解率，我们看到这种组合的客观缓解率达到约 25%。不过，这项研究主要是在亚洲进行的，参加的西方患者不多。我认为不到 20%。但也出现了 3/4 级不良事件，与治疗相关的不良事件达到 80%。所以，我们需要看看监管机构如何看待这些数据。它的功效当然令人印象深刻，但毒性也可能比我们过去看到的更大。

今年的 ESMO 上有很多令人兴奋的数据。有些消极，有些积极，有些介于两者之间。此时，我们需要跟踪这些新研究以及今年提出和发表的 HIMALAYA 研究是如何通过监管网络的，以便尽快向我们的患者提供。

感谢大家的收听。在第 4 部分中，我们将讨论 HCC 检测和治疗中的区域性考虑因素。请继续收听，我们将很快回来。请继续关注。

Finn 医生：

欢迎回来。我们刚刚回顾了最近和新出现的 HCC 治疗方法，现在我们将讨论检测和治疗中的区域性考虑因素。我来自美国。Peter，你在欧洲执业。你的肝癌患者群体与我的有何不同，与我们在亚洲的同仁有何不同？

Galle 医生：

区域性差异在肝细胞癌治疗中非常重要。首先是疾病负担，在亚洲和非洲要高得多。其次，全球范围内的情况也不同。在非洲和亚洲，它主要是由乙型和丙型肝炎导致的；在西方，由于饮酒性脂肪肝或非饮酒性脂肪肝导致的病例越来越多。

此外，治疗方案的可用性也差异很大，例如，能否进行高端肝移植。但即使在欧洲内部，我们发现可用性也有很大差异。例如，并非所有国家都可以使用过去用于治疗 HCC 的所有 TKI 疗法。所以这肯定会导致差异，我们一直在许多指南中讨论这一点。

指导方针可以提供指导，但在现实中，这在很大程度上取决于地区差异，可用性、批准状态、成本可能存在很大差异。此外，治疗肝病的方法也加剧了这一差异。我们的患者肯定经常出现并发症。这些并发症的处理方式全球并不相同。

Finn 医生：

是的，我们面临的一个共同问题是，我们 90% 的肝癌患者都有基础性肝病。

目前，这些患者的就诊方式可能千差万别。与丙型肝炎或非酒精性脂肪性肝炎患者相比，乙型肝炎患者通常不会出现肝硬化或失代偿肝硬化。

我们迄今为止所有的临床研究都包括了所有这些患者和研究。事实上，无论病因如何，它们对这些药物的反应似乎都非常一致。对于病毒相关疾病的表现可能与非病毒相关肝癌不同，存在一些疑问。但我认为在这一点上，目前还没有获得充分数据，还不能真正影响我们的治疗决定。

此外，对患者的肝病进行何种密切程度的关注可以发现肝癌？他们是否要接受静脉曲张筛查、上消化道内窥镜检查？对于患有基础肝病的患者来说，这点非常重要。现在这点尤其重要，因为我们正在使用阿替利珠单抗和贝伐珠单抗等药物，而开始使用这些药物治疗前需要进行上消化道内窥镜检查。

同样，出血风险可能与患者的肝硬化程度有关，无论他们是否患有门静脉侵犯和门静脉高压。

好了，Peter，这真是一场精彩纷呈的对话。非常感谢你的参与。在本节，我们探讨了在治疗肝癌患者时考虑基础肝病的重要性。让乙肝患者接受乙肝病毒抑制治疗非常重要。丙型肝炎现在可以治愈，对这些患者进行治疗很重要。此外，非酒精性脂肪性肝炎日益成为肝硬化和肝癌人群的未满足的一项重大治疗需求。

遗憾的是，我们今天只有这么多时间。谢谢我们的听众。也感谢 Peter Galle 医生的参与，给大家分享了宝贵的见解。今天和你谈话很愉快。谢谢，晚安。

Galle 医生：

谢谢你，Richard。非常荣幸和你讨论 HCC。谢谢观众，晚安。

主持人：

您收听到的是 ReachMD CME。本活动由 Prova Education 举办。

要获得免费的 CME 学分，或下载本活动，请前往 ReachMD.com/Prova。感谢您的收听。