



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.004

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.004

· 综述与讲座 ·

晚期肝细胞肝癌系统抗肿瘤治疗 不良反应管理

辛海光 谢青

【摘要】 近年来,新型系统抗肿瘤药物酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用,极大提高了中晚期肝细胞肝癌(HCC)患者的生存期,但其引发的各种不良反应也对有效抗肿瘤治疗带来了较大影响。如能早期、准确识别相关不良反应,采取适当措施积极干预,可有效避免因此造成的药物减量或治疗中断,最大化提高抗肿瘤治疗效果,改善患者生存质量及临床转归。目前,抗肿瘤治疗不良反应的鉴别及处理往往基于国际共识和相关指南,尚缺乏高级别循证医学证据,特别是中国人群的数据,给临床治疗带来了挑战。因此,做好系统抗肿瘤治疗过程中不良反应的监测与管理也是保证抗肿瘤治疗效果的重要环节。

【关键词】 中晚期肝细胞肝癌; 系统抗肿瘤治疗; 靶向药物; 免疫检查点抑制剂; 不良反应

[中图分类号] R979.1;R730.5

[文献标识码] A

肝细胞肝癌(HCC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤,其年发病人数约占全球发病人数的45%,且患病率和病死率逐年上升。在我国,约80%的患者确诊时已处于晚期,生存期极短^[1]。有研究报道HCC患者的5年生存率仅约18%,是仅次于胰腺癌后排名第2的致死性肿瘤,远低于欧美等发达国家^[2]。我国肝癌发生的主要病因包括HBV感染、丙型肝炎病毒(HCV)感染、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),其中病毒性肝炎特别是HBV感染是HCC的最主要病

因。中晚期HCC患者因无有效根治性治疗手段,故生存期较短。近年来,新型系统抗肿瘤药物酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和免疫治疗药物免疫检查点抑制剂(ICIs)上市,为晚期HCC患者的生存带来了福音。目前可用于中晚期HCC一线或二线治疗的TKIs包括仑伐替尼、索拉非尼、多纳非尼、瑞戈非尼、阿帕替尼等,ICIs包括阿替利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗等,其他还包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)单抗(Tremelimumab)、针对血管生成的贝伐珠单抗及其类似物、雷莫芦单抗等。尽管上述药物的抗肿瘤疗效已得到证实,但因其较高的不良反应发生率,甚至部分患者因严重不良反应而出现不良后果,为临床医生及患者带来不小挑战。因此,积极识别、监测及管理好系统抗肿瘤治疗相关不良反应,也

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82270618、82070604);上海市临床重点专科资助项目(shslczdk01103);上海交通大学医学院附属瑞金医院临床研究课题(2018CR005)

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科
通讯作者:谢青,E-mail:xieqingjh@163.com

- [22] El-Tawdi AH, Matboli M, Shehata HH, et al. Evaluation of Circulatory RNA-Based Biomarker Panel in Hepatocellular Carcinoma[J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(3):265-277.
- [23] Yuan W, Sun Y, Liu L, et al. Circulating LncRNAs Serve as Diagnostic Markers for Hepatocellular Carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(1):125-132.
- [24] Li Z, Zhou Y, Yang G, et al. Using circular RNA SMARCA5 as a potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chim Acta, 2019, 492:37-44.
- [25] Chen G, Xie D, Zhang P, et al. Circular RNA hsa_circ_0000437 may be used as a new indicator for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Bioengineered, 2022, 13(6):14118-14124.
- [26] Zhang Y, Li J, Cui Q, et al. Circular RNA hsa_circ_0006091 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Bioengineered, 2022, 13(2):1988-2003.
- [27] Zhu K, Zhan H, Peng Y, et al. Plasma hsa_circ_0027089 is a diagnostic biomarker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(3):296-302.

- [28] Cho HJ, Eun JW, Baek GO, et al. Serum Exosomal MicroRNA, miR-10b-5p, as a Potential Diagnostic Biomarker for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma[J]. J Clin Med, 2020, 9(1):281.
- [29] Li Y, Zhao J, Yu S, et al. Extracellular Vesicles Long RNA Sequencing Reveals Abundant mRNA, circRNA, and lncRNA in Human Blood as Potential Biomarkers for Cancer Diagnosis[J]. Clin Chem, 2019, 65(6):798-808.
- [30] Sun XH, Wang YT, Li GF, et al. Serum-derived three-circRNA signature as a diagnostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:226.
- [31] Arbelaz A, Azkargorta M, Krawczyk M, et al. Serum extracellular vesicles contain protein biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2017, 66(4):1125-1143.

(收稿日期:2022-11-12)

(本文编辑:周三凤)

是肝癌治疗过程中的重要环节。

一、系统抗肿瘤治疗相关不良反应概述

1. TKIs 药物不良反应概述

TKIs 药物主要通过抑制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、血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR α)、RET 原癌基因 (RET) 等激酶活性,在肿瘤细胞生长、增殖、分化过程中发挥重要作用。目前临床常用 TKIs 的常见不良反应发生谱相似,常见的不良反应包括高血压、腹泻、手足综合征、乏力、食欲减退、皮疹、蛋白尿、肝功能损害、甲状腺功能减退等,少见不良反应包括声音嘶哑、脱发、出血、血小板计数降低、发热、口腔溃疡等。仑伐替尼最常见不良反应为高血压、腹泻、食欲下降及体重减轻;索拉非尼最常见不良反应为腹泻、皮肤病反应(包括手足综合征、皮疹、瘙痒等)^[3];瑞戈非尼、多纳非尼与索拉非尼不良反应发生谱相似,但多纳非尼与索拉非尼相比, ≥ 3 级的不良反应发生率更低(37.5%比 49.7%)^[4]。在不良反应处理方面,高血压患者应在启动靶向治疗前积极控制血压。需要注意的是,尽管有些不良反应发生率低,但临床仍需定期监测,否则可能造成严重后果,如 QT 间期延长、血小板计数降低、出血等。另外,在进行有创操作或治疗前后需停用 TKIs,以避免术中出血或伤口愈合不良,停药时间取决于药物代谢半衰期,TKIs 药物半衰期多为 1~2 天,因此通常推荐停药 1 周^[5]。

TKIs 药物大多经肝脏代谢,因此,这类药物易引起肝功能异常。现有研究报道的任何级别的转氨酶升高发生率约为 20%~40%,严重肝损害的发生率约为 5%~10%,在治疗过程中需定期监测,同时需与肝脏基础疾病进展、其他药物等引起的肝损害相鉴别。与免疫治疗相关肝脏不良反应不同,TKIs 引起的肝损害在减量或停药后经对症保肝治疗容易更快恢复。

总体而言,不同 TKI 药物的常见不良反应发生率不同,不同患者的个体差异较大。在启动治疗前需要对患者进行全面评估,启动治疗后的前 3 个月,建议对患者密切监测,同时做好宣教,指导其开展自我健康监测,包括每日测量血压、合理饮食、适量运动及定期随访。临床也有提倡启动治疗时从小剂量开始爬坡给药,逐步达到标准剂量,以提高患者对药物耐受性,但这种方法缺乏循证医学证据支持,还需考虑疗效、耐药等问题,仍需进一步探索。积极研究高效、低毒的靶向药物是肝癌治疗未来进一步努力的方向。

2. 抗血管生成靶向药物不良反应概述

用于肝癌治疗的抗血管生成的靶向药物包括贝伐

珠单抗及其类似物、雷莫芦单抗等,其中雷莫芦单抗尚未在我国上市。此类药物通过阻断 VEGF 信号传导通路抑制肿瘤血管的生成从而达到抑制肿瘤生长的目的,但因机体正常的血管生成也会受到一定程度地抑制,进而出现一系列相关不良反应。其中,最常见不良反应包括高血压、乏力、腹泻或腹痛等。高血压、蛋白尿的严重程度呈剂量依赖性,但某些出现高血压的患者也显示出更好的抗肿瘤效果^[6]。需要注意的是,抗血管生成靶向药物较 TKIs 和 ICIs 更易引起严重出血(0.4%~6.9%)、胃肠道穿孔或瘘(0.3%~3.2%)等,部分出血或胃肠道穿孔甚至是致死性的,在临床应用时需加强评估和监测。肝癌合并肝硬化及门脉高压的患者,需在确定使用前行胃镜检查对食管胃底静脉曲张情况进行评估,并根据情况采取相应预防措施,必要时行内镜下治疗,防止用药期间出现消化道大出血,危及患者生命。对于近期(3 个月内)有上消化道出血史的患者不宜使用,发生胃肠道穿孔须永久停用此类药物。对于年龄 >65 岁的老年患者,还应注意动脉血栓及心血管方面的不良反应;既往有动脉血栓、糖尿病、心肌梗死病史的患者需慎用。患者在治疗期间如需进行择期手术,需停用此类药物至少 6 周,术后继续停用 6~8 周方可重新开始治疗。

3. 免疫治疗相关不良反应概述

免疫治疗是通过激活机体内免疫效应细胞对肿瘤细胞的识别而发挥杀伤效应,或通过激活机体内抗肿瘤免疫应答从而抑制肿瘤细胞的发生发展^[7]。目前批准用于肝癌免疫治疗的药物主要是 ICIs,包括程序性死亡受体-1 (PD-1) 单抗(如卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等)、程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 单抗(如阿替利珠单抗、度伐利尤单抗)及 CTLA-4 单抗(曲美木单抗 Tremelimumab)等。目前大多数 ICIs 在我国被批准用于晚期 HCC 的二线治疗,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗被批准用于一线治疗,但多种以 TKIs 或抗血管生成靶向药物与 ICIs 联合治疗的方案正在开展临床研究,部分方案有望成为新的一线推荐方案。ICIs 激活抗肿瘤免疫的同时,也会不可避免的破坏身体原有的免疫稳态,导致过度的免疫激活,对正常组织细胞产生破坏,产生类似自身免疫性疾病的一系列特殊不良反应,即免疫相关不良反应(irAEs)。

irAEs 几乎涉及机体各个系统,最主要影响皮肤、内分泌腺体、肺脏及消化系统等,其他如神经系统、肾脏、血细胞、心脏和肌肉骨骼系统等发生率较低。有 Meta 分析发现,ICIs 治疗后总体不良反应发生率为 54%~76%^[8]。早期最常见的不良反应为皮肤毒性,

中位不良反应发生时间为 2 ~ 16 周,但也有报道在首次用药后数天内发生^[9]。皮肤不良反应以斑丘疹、瘙痒等多见,一般程度较轻,但也有少数患者会迅速发展为中毒性表皮坏死综合征或大疱性皮炎等,需引起重视。内分泌腺毒性表现各异,以甲状腺功能异常(甲状腺功能减退)最为常见,其他少见的包括垂体炎、原发性肾上腺功能不全、I 型糖尿病等。ICIs 相关腺体炎的中位发病时间较晚,甚至可在停用药物后数月发生。ICIs 相关免疫性肺炎也是较为常见且可致严重损害的不良反应,在肺癌、伴慢性肺疾病及非感染性间质性肺炎的患者中发生率更高,需引起足够重视。免疫性肺炎中位发病时间约为开始治疗后 2 ~ 3 个月,主要表现为呼吸困难和干咳,严重者还可伴有发热,肺部影像学检查有助于诊断^[10]。ICIs 相关消化系统不良反应以结肠炎、免疫性肝炎较为常见。水样泻是结肠炎最常见不良反应,但也可合并脓血便、里急后重等症状,肠镜检查对于评估炎症程度、累及范围及鉴别诊断十分重要。免疫性肝炎表现轻重不一,但若不及时发现并进行治疗,往往会造成严重后果。PD-1 单抗相关肝炎通常发生在治疗后 25 ~ 60 天,40 天时达高峰。CTLA-4 单抗相关肝炎通常发生在治疗后 30 ~ 90 天。PD-1 单抗和 CTLA-4 单抗联合应用时肝损伤中位发生时间提前,且 3 级以上发生率增加^[11]。此外,其他少见或罕见的 irAEs 还包括心肌炎、神经系统不良反应(重症肌无力、脊髓炎、脑膜炎、脑炎或格林-巴利综合征等)、血液系统不良反应(免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少等)及风湿性不良反应(肌炎、关节炎)等。总体而言,irAEs 与化疗或其他联合方案治疗的不良事件相比,发生致死性毒性、不良事件和停药不良事件的风险分别下降 61%、52% 和 58%,仍有较好的安全性^[12]。但由于 ICIs 引起的不良反应特别是内分泌腺不良反应起病隐匿,易与患者基础疾病相关症状混淆,若未及时发现,则可能会出现致死性严重后果,因此在用药期间仍需密切监测。

临床还应注意,不同 ICIs 引起的不良反应存在差异,甚至同一类 ICIs 中,不同产品的 irAEs 也会不同。如卡瑞利珠单抗具有一种特殊 irAEs,即反应性毛细血管增生症(RCCEP),且 RCCEP 的不良反应也与抗肿瘤疗效具有一定相关性;CTLA-4 单抗最常见的 irAEs 为胃肠道不良反应、皮疹和肾损害;帕博利珠单抗为关节痛、肺炎和肝脏不良反应;纳武利尤单抗为内分泌系统不良反应;阿替利珠单抗致肺炎发生率低、甲状腺功能减退发生率高^[9]。CTLA-4 单抗相关结肠炎的发生率为 12%,高于 PD-1 单抗^[13]。

尽管 irAEs 的发生一定程度上影响抗肿瘤治疗,

但有 Meta 分析发现,不论肿瘤类型、ICIs 种类及 irAEs 类型,在接受 ICIs 治疗的患者中,irAEs 的发生与肿瘤客观缓解率(ORR)、疾病无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)均呈正相关,3 级或更高的不良反应会获得更好的 ORR,但 OS 缩短^[14]。例如,有临床研究发现,在黑色素瘤患者中,免疫治疗相关皮疹和白癜风的发生与更好的 OS 相关^[15]。胃肠道不良反应(如腹泻或结肠炎)与更好的 OS、PFS 相关,但免疫性肝炎的发生未显示出生存获益^[16]。而在一项伊匹木单抗联合 PD-1 单抗治疗黑色素瘤的研究中却发现皮疹与患者生存获益不但无相关性,反而此类患者病死率更高,这可能是由于双抗联合治疗中不存在白癜风的不良反应(白癜风与更好的生存相关),与双抗联合治疗方式本身有关^[17]。因此,irAEs 与疗效的关系仍受较多因素影响,需要更多循证医学证据支持。

4. 联合治疗相关不良反应概述

近年来,以靶向药物联合 ICIs 的治疗方案在临床逐步显示出两药疗效大于单药的优势。多种联合方案(包括 TKI 联合 ICIs、ICIs 联合抗血管靶向药物及抗 CTLA-4 联合 PD-1/PD-L1 单抗等)目前正在开展 II 期或 III 期临床研究。部分研究中期结果令人鼓舞。但联合治疗是否会增加不良反应发生率,甚至出现新的不良反应,目前不同方案间仍有差异。如仑伐替尼联合帕博利珠单抗的 III 期临床研究(LEAP-002)未发现联合治疗组与仑伐替尼单药组的不良反应发生率比较差异有统计学意义^[18]。但卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的治疗相关不良反应及 3 级以上严重不良反应发生率均高于索拉非尼单药,高血压、AST 升高、血小板计数减少的发生率分别为 37.5% 比 14.9%、16.5% 比 5.2%、11.8% 比 1.5%^[19]。相比于 ICIs 单药治疗,PD-1/PD-L1 单抗与 CTLA-4 单抗联合治疗导致的致命性 irAEs 发生率更高,且在治疗过程的早期迅速发展(发生致命毒性事件平均时间约 14.5 天),而对于接受 ICIs 单药治疗的患者,此类事件的发生往往延迟至 40 天^[20]。纳武利尤单抗和伊匹木单抗(CTLA-4 单抗)联合使用比单独使用纳武利尤单抗提高了黑色素瘤患者的疗效,同时也增加了不良反应,特别是在结肠炎、肝功能异常、甲状腺功能异常等方面发生率明显高于单药组^[21]。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗及信迪利单抗联合贝伐珠单抗的临床研究也显示其出现严重治疗相关不良反应的比例均高于索拉非尼组^[22]。但以度伐利尤单抗联合曲美木单抗与索拉非尼进行对照治疗晚期 HCC 的 HIMALAYA 研究初步报告未出现更高的不良反应发生率^[23]。可见,联合治疗的不良反应也因具体药物及联合方案而定,对于联合治疗方案的不良反

应是否也与患者更好的生存相关,仍缺乏充分的证据。

在联合治疗不良反应发生谱方面,仍以纳差、高血压、腹泻、乏力和皮疹为主,一般及时预防均能有效缓解。与靶向药物联合治疗中常见的 3 级或更高级别不良事件最常见的仍为高血压^[24]。所以建议在联合治疗前后均需监测血压,用药前服用降压药物后 1 周再进行联合治疗,若降压药物无效,可减少联合用药剂量甚至终止治疗。腹泻同样是联合治疗后常见的不良事件^[24]。

对于联合治疗时不良反应存在重叠的情况[如腹泻、蛋白尿和(或)血肌酐升高、皮疹等],治疗以停用可疑药物为主,可先停用半衰期短的药物如靶向药物,对症治疗并观察不良反应恢复情况,同时应做好与 ICI 相关不良反应的鉴别,对糖皮质激素治疗敏感是鉴别 irAEs 的重要条件。

当前,以 ICI 为基础的系统抗肿瘤治疗方案尚处于初始探索阶段,针对相关不良反应仍有很多问题待解决,如 irAEs 何时发生、有无预测 irAEs 的生物标志物、免疫抑制剂(糖皮质激素)治疗 irAEs 是否影响抗肿瘤疗效、糖皮质激素治疗 irAEs 是否出现非预期效应、有 irAEs 潜在风险加重的患者可否使用 ICI、联合治疗的不良反应是否与更好的生存相关等等,这些仍需临床医生不断积累总结。

二、肝癌系统抗肿瘤药物不良反应的管理

在肝癌的系统抗肿瘤治疗过程中,不能及时识别相关不良反应会导致严重并发症,从而被迫中断抗肿瘤治疗,甚至会因此危及生命。所以,加强对肝癌系统抗肿瘤治疗药物不良反应的管理尤为重要。

1. 不良反应的分级标准及处理原则

目前国际通用不良反应的评估标准主要包括 WHO 不良反应评价标准和美国国立癌症研究院的不良反应通用术语标准(NCI-CTCAE),相对于前者,后者更加全面,因此应用较广泛。目前,NCI-CTCAE 已更新到 5.0 版本,我国肝癌指南也据此对不良反应进行分级:1 级为轻度不良反应,通常无需特殊治疗,无需停用相关药物,但需密切观察;2 级不良反应则需暂停相关药物,根据情况采取适当针对性治疗,直至缓解到 1 级以下,可考虑再次使用相关药物;3~4 级不良反应则需立刻停药,启动挽救治疗,对于 irAEs 则需使用类固醇激素治疗;5 级为死亡。由于靶向或免疫药物的不良反应涉及多个器官,因此在处理过程中应及时邀请相应专科医生协助,严重的不良反应需转至专科进行救治。

针对 irAEs 的治疗有别于靶向药物,更为复杂,使

用类固醇激素治疗是主要手段。药物选择上,以静脉注射甲基泼尼松龙、口服泼尼松这类中长效糖皮质激素为首选^[25-26]。通常 2 级 irAEs 可给予口服糖皮质激素进行治疗,3 级以上则需以 1~2 mg/kg 泼尼松等效剂量的糖皮质激素静脉注射作为起始治疗,并根据应答情况调整治疗方案。若在治疗 2~3 天后开始好转,可按此剂量逐步减量直至停药,通常疗程为 4~6 周。对于难治性的 irAEs,在糖皮质激素治疗的基础上可考虑联合使用吗替麦考酚酯、抗肿瘤坏死因子(TNF)单抗或其他免疫抑制单抗如利妥昔单抗、托珠单抗等进行治疗。吗替麦考酚酯可用于治疗类固醇难治性免疫相关肝炎、肾病、胰腺炎和葡萄膜炎等,英孚利昔单抗主要用于严重、难治性的结肠炎、皮炎及类风湿不良反应(关节炎)等,1 次剂量注射即可,无需重复,但需注意防止发生感染或慢性感染(结核)再激活的情况^[27];其他还包括抗整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的单抗维多珠单抗用于代替英夫利西治疗免疫性结肠炎^[28];抗 IL-6 受体抗体托珠单抗及利妥昔单抗在脑炎、肺炎、大泡性皮炎中也显示出一定效果。近年来,国内很多专家共识和指南都对相关不良反应提出了分级管理指导意见,临床实践中可参考执行^[25-26,29]。

2. 系统抗肿瘤治疗不良反应的管理策略

(1) 治疗前评估:在开始抗肿瘤治疗前应对患者进行详细的治疗前评估及处理。具体包括详细询问病史,评估相关不良反应危险因素,如活动性自身免疫性疾病、血栓、慢性阻塞性肺疾病、高血压、糖尿病、结肠炎等;仔细的体格检查;全面的器官功能评估,特别是内分泌腺体功能如甲状腺、垂体、肾上腺、性腺、胰腺等。若合并其他疾病,还需做针对性检查。根据评估结果,结合患者实际制定个体化治疗方案。另外,在治疗前应提前开始合并症治疗,如控制血糖、血压,保护手足皮肤,保障器官功能,以最大限度降低后续不良反应发生风险。

(2) 患者教育:治疗前应 与患者和家属充分沟通病情及用药方案,告知可能发生的风险并签署知情同意书,以得到患者的配合和提高治疗依从性。另外,在治疗过程中需加强患者教育,可通过多种形式如健康教育手册、科普宣传视频等,提高其对抗肿瘤治疗不良反应的正确认识,但也要避免给患者造成心理负担,从而影响治疗依从性。另外,需要根据患者实际情况,指导其开展自我护理及定期医学随访,以便及时发现不良反应并采取措施加以改善。

(3) 监测及处理:系统抗肿瘤治疗的不良反应大多数出现在开始用药的前 6 个月内,建议临床医生在用药初期密切随访,对于具体随访时间因人而异,一般

在前 3 个月建议每 2 周复诊一次,根据个体化情况开展必要的症状评估、实验室及影像学检查。如联合免疫治疗,可在每次免疫治疗期间进行评估和监测。在开始治疗后提前进行必要的不良反应预防也能有效降低或延缓不良反应的发生,如使用护手霜、穿软底鞋减少足底压迫等能够改善手足综合征;高血压患者积极控制血压;适当运动以预防乏力;调整饮食结构预防体重下降等。

对于 2 级以上不良反应,特别涉及不同器官损害的处理,建议邀请相应专科医生协助开展治疗,必要时进行多学科会诊(MDT)确定治疗方案。近年来,MDT 模式在肝癌的诊治中被广泛应用,已被证实能够显著提高患者生存获益。韩国的一项回顾性研究发现,采用 MDT 模式的 HCC 患者 5 年生存率显著高于未采用 MDT 的患者(71.4% 比 58.7%, $P < 0.001$)^[30]。德国的一项大型回顾性研究也发现,不论巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期如何,接受 MDT 模式的患者较单一治疗模式患者的生存期均明显延长,而中晚期 HCC 的中位 OS 从 7 个月延长至 17 个月,差异有统计学意义^[31]。可见,对于 HCC 抗肿瘤治疗过程中出现的不良反应也可通过 MDT 形式加以管理,既有利于提高患者生存获益,也有利于临床医生诊治水平的提高,值得推广。

总之,近十年来,HCC 的系统抗肿瘤治疗显著提高了患者生存和生活质量,但其相关不良反应仍是导致治疗失败甚至治疗相关性死亡的主要原因,应引起重视。目前抗肿瘤治疗相关不良反应的诊断缺乏金标准,临床对其认识、处理仍面临诸多挑战。因此,加强对其科学化监测管理,通过多学科协作的形式,早期发现、正确鉴别、有效治疗,同时不断积累中国人群的数据,才能最大程度使肿瘤患者获得更好的生存和生活质量。

参 考 文 献

- [1] Park JW, Chen MS, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death; the BRIDGE Study [J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2155-2166.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022; profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] 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.
- [4] Qin S, Bi F, Gu S, et al. Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3002-3011.
- [5] Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(8): 465-77.
- [6] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [7] Mishra DK, Rocha HJ, Miller R, et al. Immune cells inhibit the tumor metastasis in the 4D cellular lung model by reducing the number of live circulating tumor cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16569.
- [8] Xu C, Chen YP, Du XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2018, 363: k4226.
- [9] Yoest JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review [J]. *Immunotargets Ther*, 2017, 6: 73-82.
- [10] Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 709-717.
- [11] Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 7-18.
- [12] Man J, Ritchie G, Links M, et al. Treatment-related toxicities of immune checkpoint inhibitors in advanced cancers: A meta-analysis [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(3): 141-152.
- [13] Geukes Foppen MH, Rozeman EA, Wilpe S, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management [J]. *ESMO Open*, 2018, 3(1): e000278.
- [14] Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors-A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 92: 102134.
- [15] Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune related adverse events and association with outcomes [J]. *Clin Can Res*, 2016, 22(4): 886-894.
- [16] Abu-Sbeih H, Ali FS, Qiao W, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis as a predictor of survival in metastatic melanoma [J]. *Can Immunol Immunother*, 2019, 68(4): 553-561.
- [17] Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al. Retrospective study of advanced melanoma patients treated with ipilimumab after nivolumab; analysis of 60 Japanese patients [J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 89(1): 60-66.
- [18] Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [J]. *An Oncol*, 2022, 33 (suppl_7): S808-S869.
- [19] Qin SK, Chan LS, Gu S, et al. Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A randomized, phase III trial [J]. *An Oncol*, 2022, 33 (suppl_7): S808-S869.
- [20] Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 49.
- [21] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1535-1546.
- [22] Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 862-873.
- [23] Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab and durvalumab as first-line therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: HIMALAYA [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 379.
- [24] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase I b Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960-2970.
- [25] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 53.
- [26] 施国明, 黄晓勇, 任正刚, 等. 肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识 (2021 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(12): 1241-1258.
- [27] Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 Suppl 2: S10-S20.
- [28] Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(5): 581-592.
- [29] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2): 143-168.
- [30] Sinn DH, Choi GS, Park HC, et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210730.
- [31] Göbel T, Graf D, Hosnowsky C, et al. Multimodal and sequential treatment improves survival in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Z Gastroenterol*, 2017, 55(3): 251-259.

(收稿日期: 2022-11-22)

(本文编辑: 周三凤)