

肝癌藥物治療

高雄長庚胃腸肝膽科系 洪肇宏 醫師



高雄長庚紀念醫院
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital

肝癌藥物治療

肝癌的治療方式，早期的病人可藉由如外科手術切除、肝移植、以及局部消融術等方法達到治癒的期望。然而部份病人發現時已非早期，但目前在中期與晚期病人，已發展多種藥物治療。

肝癌藥物治療

- 化學治療
- 標靶治療
- 免疫治療
- 合併治療 (免疫/標靶)

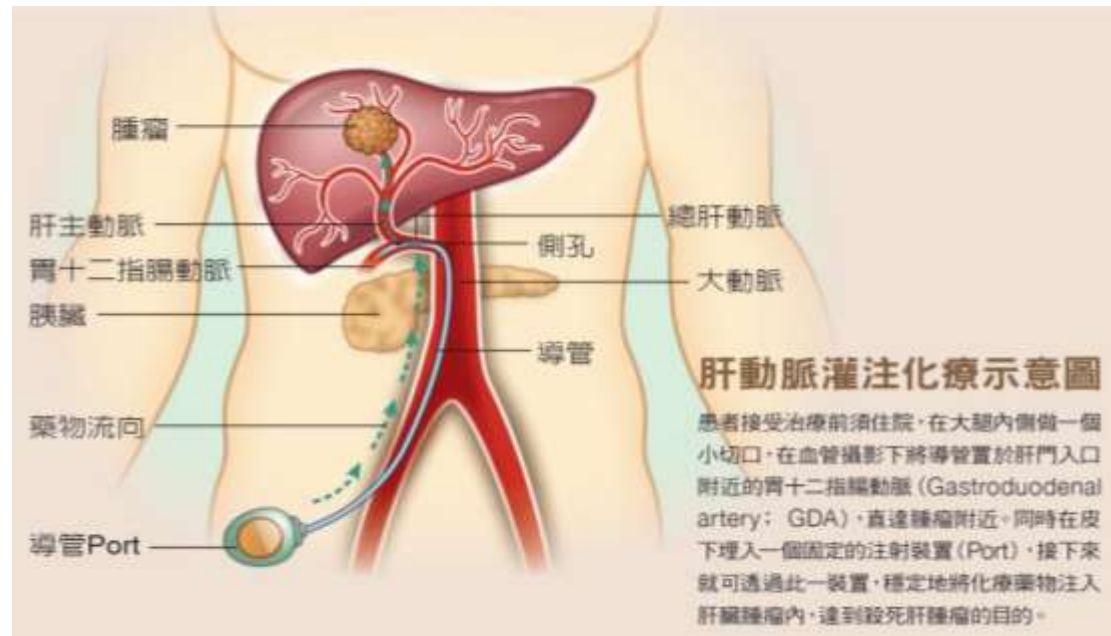
肝癌藥物治療

- 化學治療
- 標靶治療
- 免疫治療
- 合併治療 (免疫/標靶)

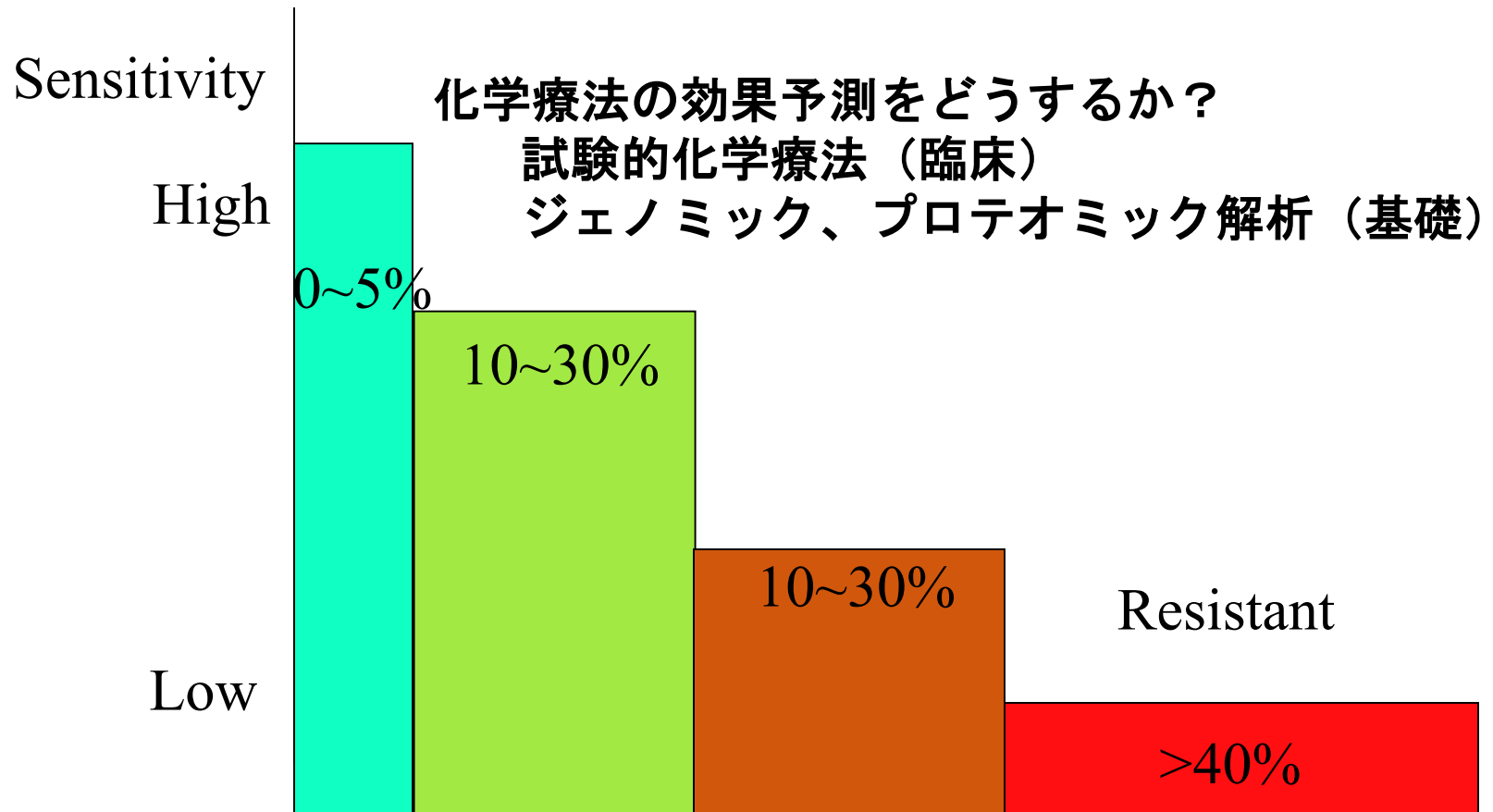
肝癌化學治療

- 化療藥物的治療反應率約在 **10%** 上下，臨床上發現容易有抗藥性的產生
- 且患者本身多合併有慢性肝炎病史，系統性化療對於患者的殘餘肝功能的影響較大

肝動脈灌注化學治療 HAIC



肝動脈灌注化学治療



低容量化学療法 →

高容量化学療法 →
(HAI)

肝癌藥物治療

- 化學治療
- **標靶治療**
- 免疫治療
- 合併治療 (免疫/標靶)

健保已有條件給付。

自2012年8月起將蕾莎瓦有條件的納入健保給付，但使用此藥需事先向健保局申請，並非所有的晚期肝癌患者都適用。2020年1月1日修正之健保給付條件如下：

(1) 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：

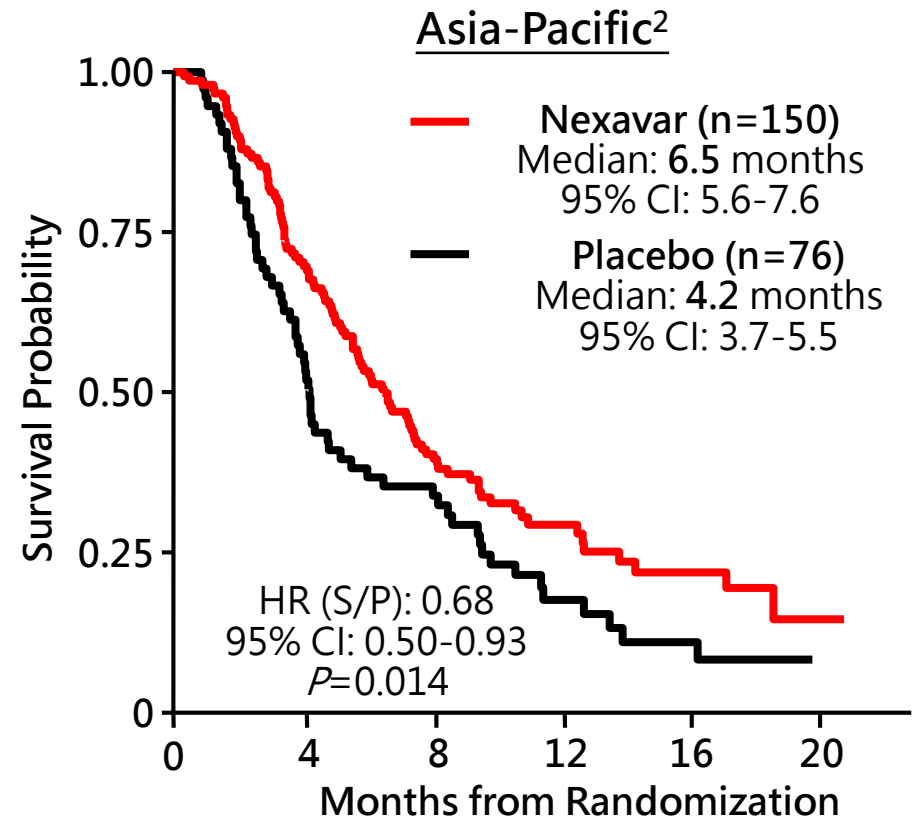
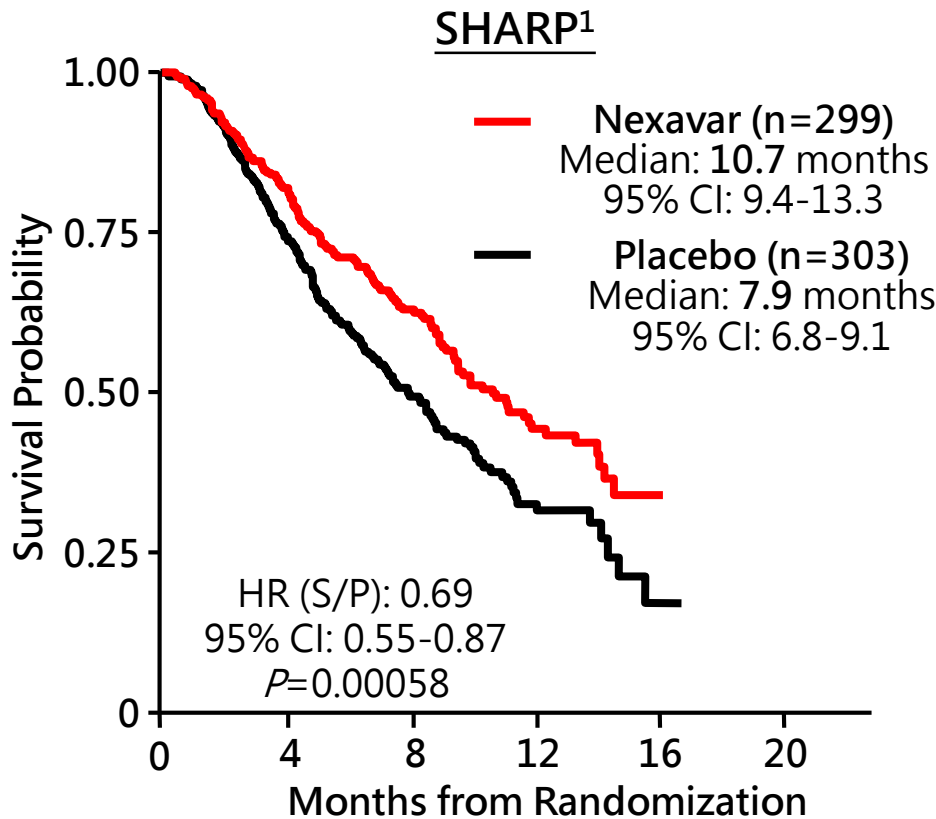
- I. 肝外轉移(遠端轉移或肝外淋巴結侵犯)。
- II. 大血管侵犯(腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支)。
- III. 經導管動脈化學藥物栓塞治療(Transcatheterarterial chemoembolization, TACE)失敗者，需提供患者於12個月內 ≥ 3 次局部治療之記錄。

(2) 需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以3個月為限，之後每2個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

肝癌第一線標靶藥物治療

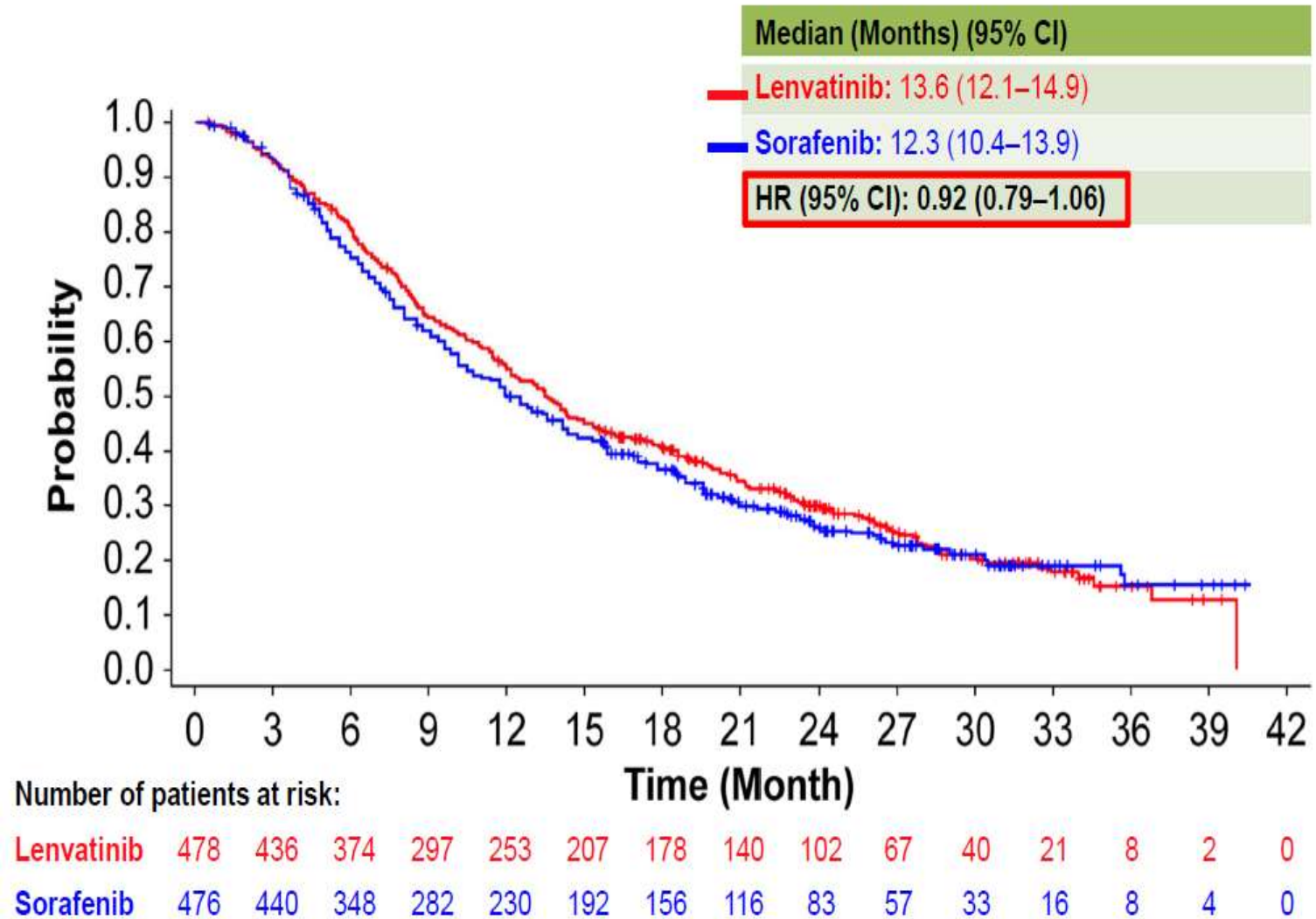
學名 (商品名)	Sorafenib (Nexavar)	Lenvatinib (Lenvima)
中文名稱	蕾莎瓦	樂衛瑪
規格 (顆)	200 毫克	4 毫克 / 10 毫克
給藥途徑		□
健保價 (元 / 顆)	863	1,214
用法用量	400 毫克 一天兩次 (飯前)	> 60 公斤 12 毫克一天一次 < 60 公斤 8 毫克 一天一次
FDA 核准使用 (HCC)	2007.08	2018.08
衛生福利部 核准適應症	<ol style="list-style-type: none"> 轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌。 晚期腎細胞癌。 甲狀腺癌。 	<ol style="list-style-type: none"> 甲狀腺癌。 腎細胞癌。 肝細胞癌：無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌患者。
常見不良反應	高血壓、掉髮、體重減輕、腹痛、腹瀉、血小板低下、出血、疲倦、手足皮膚反應、感染、皮膚疹、食慾降低、噁心、胃腸道疼痛。	高血壓、疲倦、腹瀉、食慾降低、關節痛、肌肉疼痛、噁心、體重減輕、甲狀腺功能異常、手足皮膚反應、蛋白尿、出血。
手術前應停藥	14 天	6 天
避孕 *	14 天	30 天
停止哺乳 *	2 週	1 週

蕾莎瓦 (Sorafenib) 臨床研究



1. Llovet JM, et al. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-390.
2. Cheng AL, et al. *Lancet Oncol*. 2009;10:25-34.

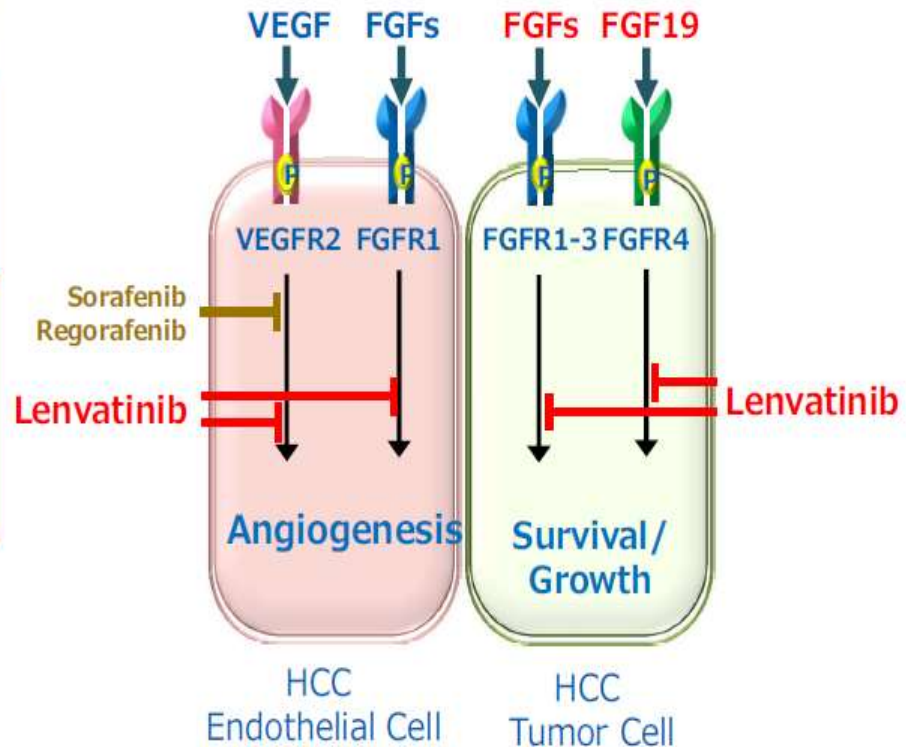
樂衛瑪 (Lenvatinib) 臨床研究





樂衛瑪 (Lenvatinib) 雙重抑制 VEGF(血管內皮生長因子) 及 FGF(纖維細胞生長因子)

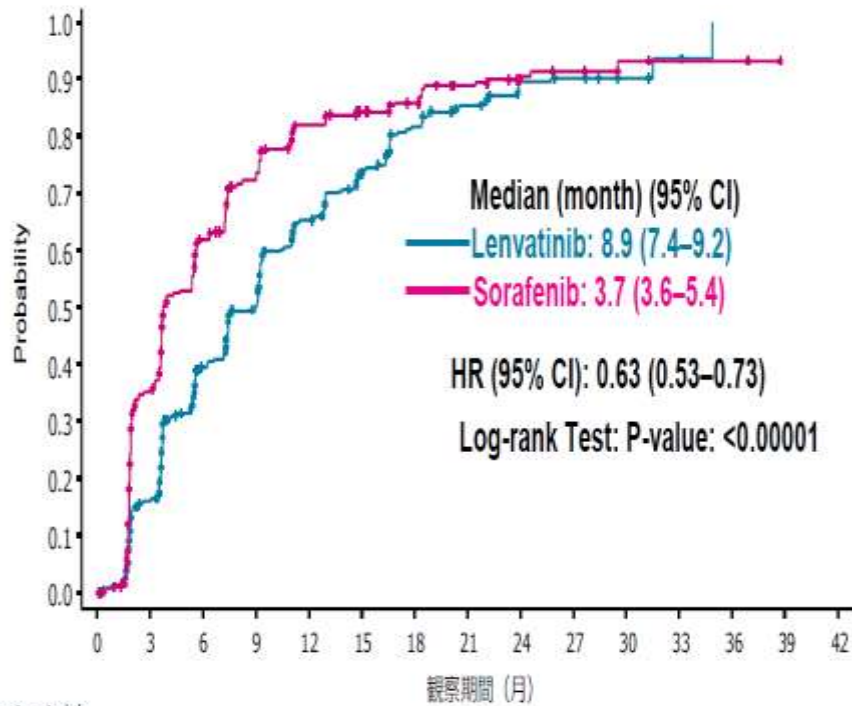
TKR	IC ₅₀ (nmol/L)	
	Sorafenib	Lenvatinib
VEGFR-1	21	4.7
VEGFR-2	21	3
VEGFR-3	16	2.3
FGFR1	340	61
FGFR2	150	27
FGFR3	340	52
FGFR4	3400	43
PDGFR α	1.6	29
PDGFR β	27	160
c-KIT	140	85
RET	15	6.4



c-KIT, receptor for stem cell factor; c-MET, proto-oncogene for hepatocyte growth factor receptor; IC₅₀, 50% inhibitory concentration; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; PTC, papillary thyroid cancer; RET, rearranged during transfection; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TKR, tyrosine kinase receptor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

樂衛瑪 (Lenvatinib) 臨床研究

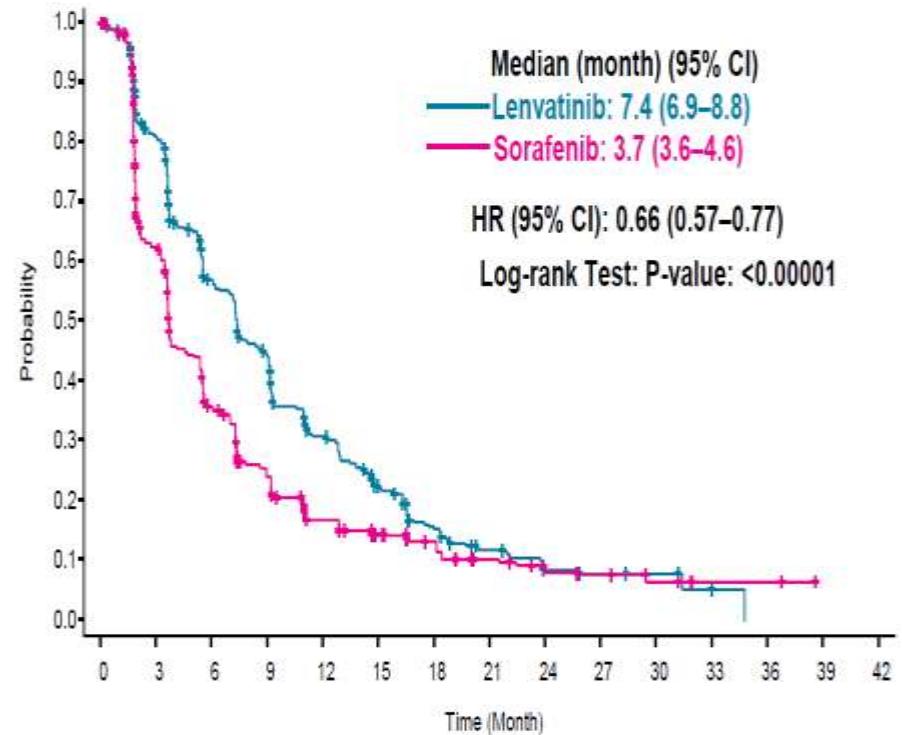
TTP



Patients at risk

Lenvatinib	478	341	218	170	106	69	43	28	14	9	4	2	0	0
Sorafenib	476	258	139	94	55	41	33	22	14	9	4	2	2	0

PFS (ITT)

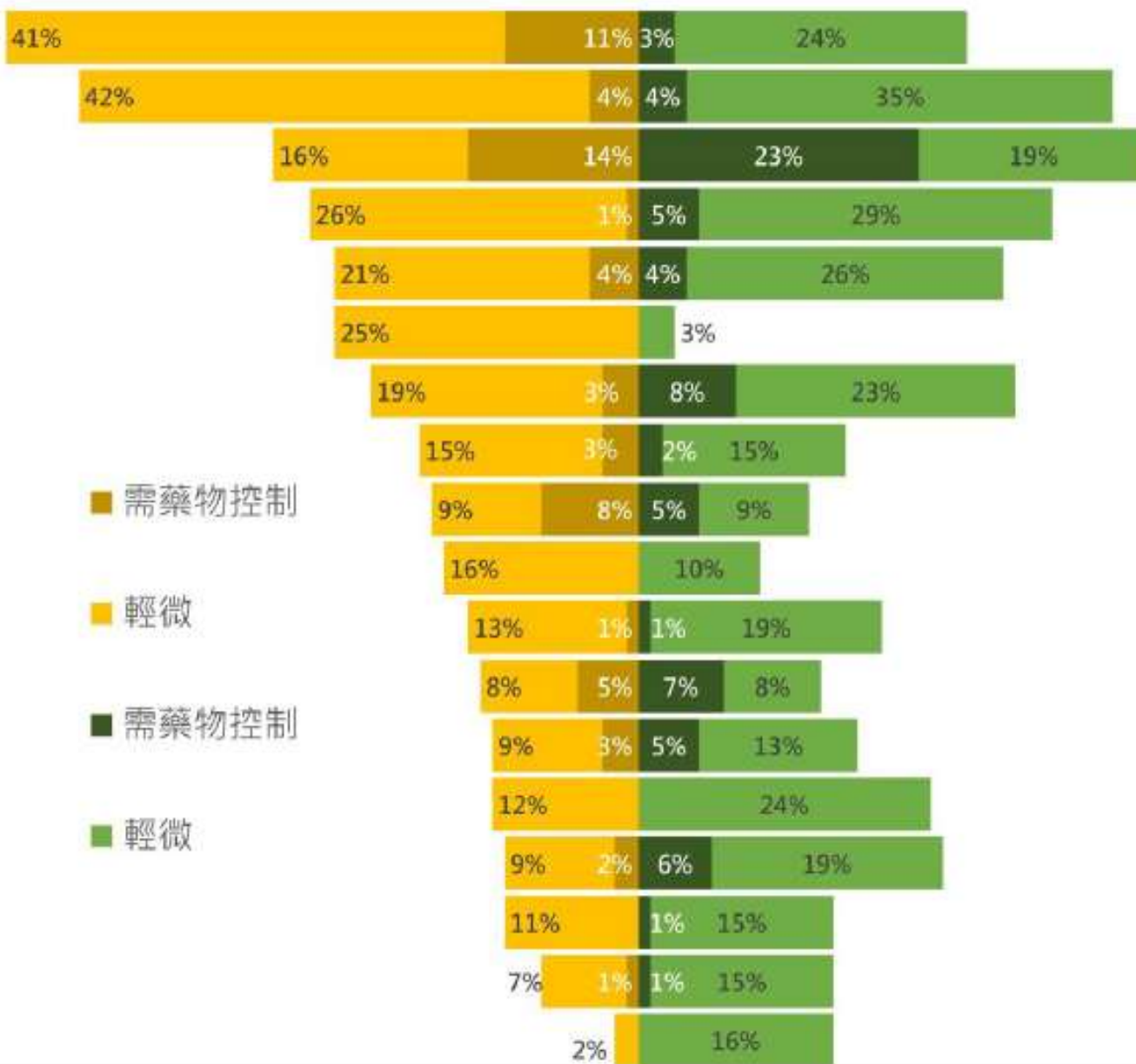


Number of patients at risk:

Lenvatinib	478	345	223	172	106	69	44	28	14	9	4	2	0	0
Sorafenib	476	262	140	94	56	41	33	22	14	9	4	2	2	0

蕾莎瓦 Sorafenib

樂衛瑪 Lenvatinib



手足症候群

腹瀉

高血壓

食慾減退

疲倦

掉髮

體重下降

腹痛

肝指數上升

皮疹

噁心

黃疸上升

血小板低下

聲音沙啞

蛋白尿

便秘

嘔吐

甲狀腺低下

肝癌第二線標靶藥物治療

第二線用藥		
Regorafenib (Stivarga)	Cabozantinib (Cabometyx)	Ramucirumab (Cyramza)
癌瑞格	癌必定	欣銳擇
200 毫克 服	20 毫克 / 40 毫克 /60 毫克	100 毫克 / 500 毫克
890	自費	靜脈注射 自費
160 毫克 一天一次，連續服用 3 週， 停藥一週	60 毫克 一天一次 (飯前)	8 毫克 / 公斤，每兩週輸注一次
2017.04	2019.01	2019.05
1. 大腸直腸癌。 2. 腸胃道間質腫瘤。 3. 肝細胞癌：治療曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌病患。	1. 腎細胞癌。 2. 曾接受過 sorafenib 治療之肝細 胞癌病人。	1 胃癌。 2. 非小細胞肺癌。 3. 大腸直腸癌。 4. 肝細胞癌：單一療法適用於接 受過 sorafenib 治療且 alpha- fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/mL 之肝細胞癌病人。
高血壓、疲倦、手足皮膚反應、胃腸 道疼痛、腹瀉、發燒、肝指數上升、 蛋白尿、感染、食慾降低、體重減 輕、噁心、皮膚疹。	高血壓、疲倦、手足皮膚反應、腹 瀉、噁心、嘔吐、食慾降低。	高血壓、週邊水腫、腹痛、食慾降 低、蛋白尿、噁心、腹水。
14 天	28 天	28 天
60 天	4 個月	3 個月
2 週	4 個月	2 個月

肝癌口服標靶副作用

副作用	預防原則	處理原則
手足皮膚反應 (HFSR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療前先軟化或去除過度角化或老繭皮膚。 2. 使用含 10% 尿素潤膚劑。 3. 避免接觸溫度差距極大的環境（如熱水、冷水）。 4. 避免使用含酒精的洗手液，使用無香料，非皂性的皮膚產品。 5. 避免身體過度暴露日曬。 6. 建議病人穿著棉襪、軟鞋或鞋墊，質地柔軟的鞋，避免身體有單點壓迫及久站 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 繼續預防措施。 2. 使用含有 20-40% 尿素的乳霜。 3. 使用含有水楊酸等的去角質劑。 4. 使用含有硫酸鎂成分手足冷浴，減輕疼痛及軟化老繭。 5. 如為中重度症狀可局部使用類固醇藥膏；假如無改善可再使用口服止痛藥品。 6. 避免感染可每天將龜裂皮膚浸泡等比例醋水 10 分鐘。 7. 如嚴重情況甚至需做傷口清創。
腹瀉	利用飲食習慣養成每日良好排便習慣。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 避免咖啡因，酒精，辛辣或高脂肪，乳製品和不溶性纖維含量高的食物。 2. 香蕉、米飯、馬鈴薯、蘋果醬、土司和益生菌可能有幫助。 3. 應減少平常服用 lactulose 類瀉藥。 4. 補充水分及監測電解質（必要時）。 5. 如飲食改變仍無法改善時應給於止瀉劑（如 loperamide），甚至針對習慣性腹瀉病患可先投予預防性給藥。
疲憊感	—	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平時應規劃常規作息時間表。 2. 當有足夠體力時，日常運動如步行或負重運動是有幫助。 3. 建議營養飲食和適當的水分補充。 4. 當出現甲狀腺低下、男性睪固酮低下、疼痛、睡眠障礙、情緒障礙、憂鬱及貧血狀況，應再評估及適當治療。 5. 治療其他副作用如腹瀉、噁心嘔吐及體重減輕，也有幫助。 6. 對於較嚴重症狀時，可以考慮使用精神興奮劑如咖啡因，methylphenidate 或 modafinil；但是，應該注意 TKIs 與 modafinil 可能發生相互作用。 7. TKIs 晚上服用較早上佳，可減少白天疲憊感。
噁心嘔吐	應避免巧克力、咖啡因、飲酒及抽菸	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可考慮使用止吐劑如 metoclopramide 等。 2. 應小心 5-HT₃ 抑制劑如 Ondansetron 及 granisetron 與 TKIs 會有交互作用。
食慾不佳及體重減輕	<ol style="list-style-type: none"> 1. 小心記錄食慾及體重狀況。 2. 充分攝取飲食營養。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可考慮服用促進食慾藥物如 dronabinol 或 megestrol acetate。 2. 處理噁心狀況。 3. 建議攝取高卡路里食物及保健食品。
高血壓	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療前應先做好血壓控制。 2. 初治療期間（數個月）應常規監測血壓。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可使用血管收縮素轉化酵素抑制劑（ACEI）或血管張力素受體阻斷劑（ARB）或 β-blockers 控制血壓。 2. 也可使用鈣離子管道阻斷劑但應小心與 TKIs 可能有交互作用。 3. 應小心使用 thiazide 利尿劑，會增加腹瀉機會。

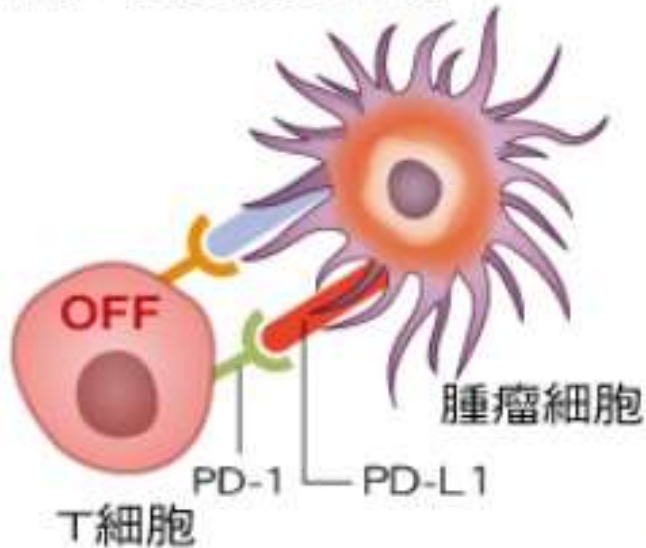
肝癌藥物治療

- 化學治療
- 標靶治療
- 免疫治療
- 合併治療 (免疫/標靶)

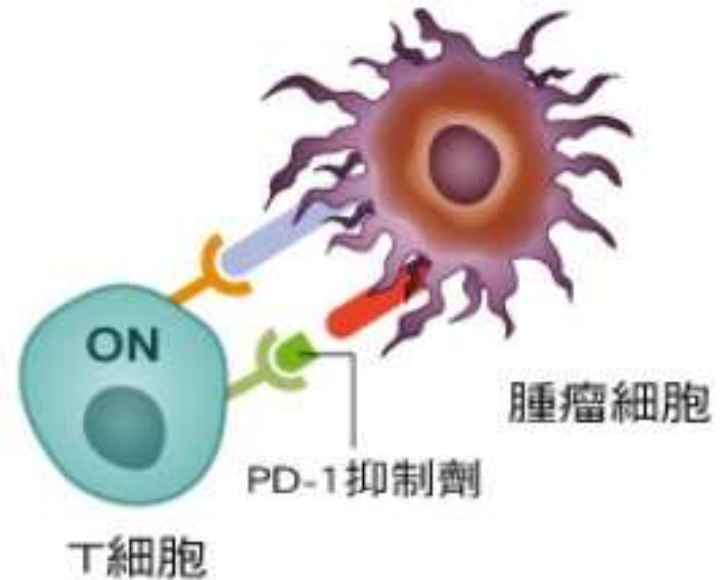
肝癌免疫治療原理

PD-1免疫檢查點抑制劑原理

腫瘤細胞會分泌PD-L1，嵌住免疫檢查點PD-1，使T細胞不活化，無法發揮作用。



利用藥物去抑制PD-1，讓T細胞可以重新啟動，攻擊腫瘤。



肝癌免疫治療

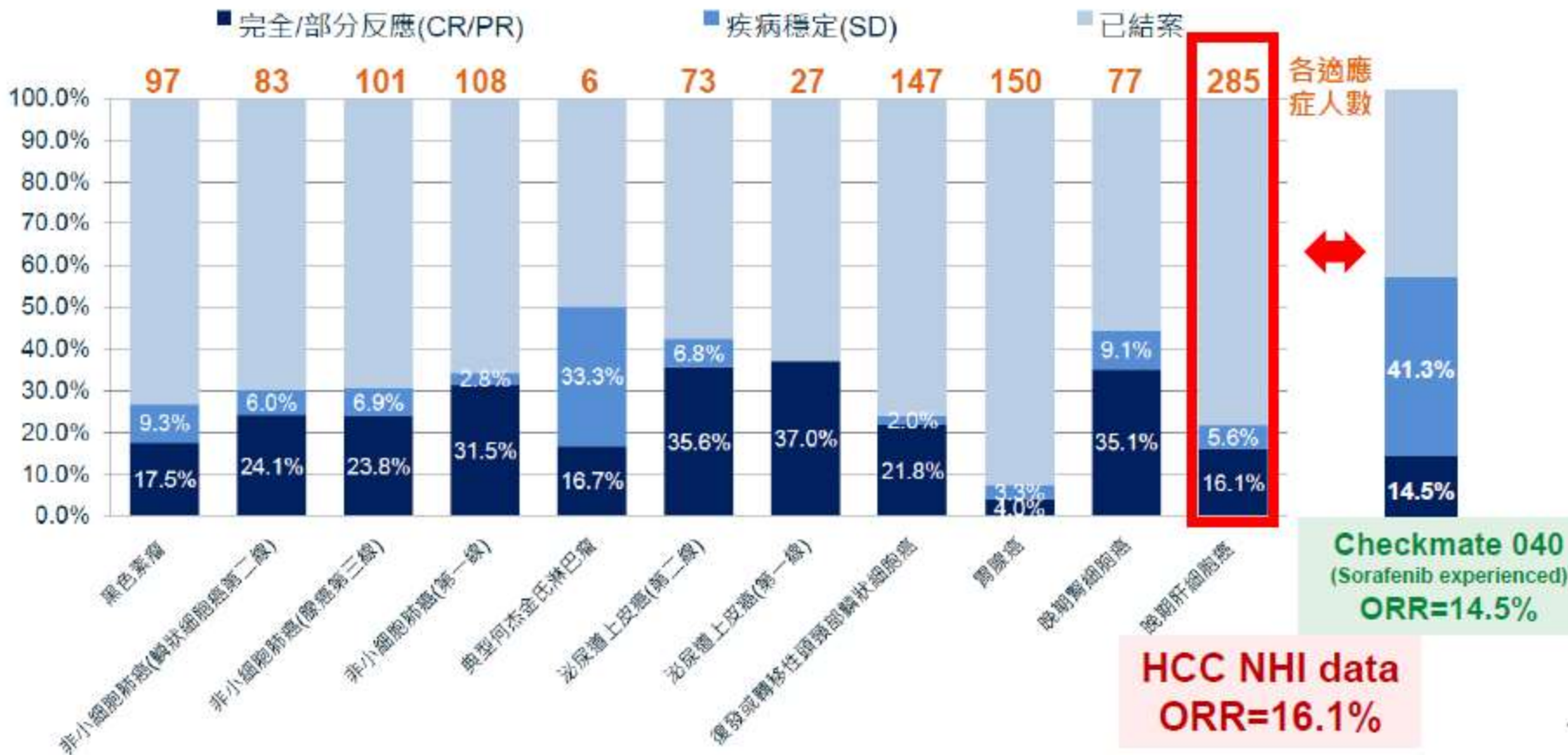
藥品學名	中文名	藥理作用	投藥途徑與週期
Nivolumab	保疾伏	抗PD-1 單株抗體	每2週一次，每二至三個月評估一次療效 除非出現嚴重副作用或疾病持續惡化，否則最多治療兩年
Pembrolizumab	吉舒達	抗PD-1 單株抗體	每3週一次，每二至三個月評估一次療效 除非出現嚴重副作用或疾病持續惡化，否則最多治療兩年
Atezolizumab	癌自癒	PD-L1 抑制劑	每3週一次，採靜脈輸注 治療到疾病惡化或出現無法接受的副作用為止

肝癌免疫治療(保疾伏)



各癌別即時疾病控制情形

- 分析對象：核定可續用、已填報結案者，共1,154人
- 資料截至109/3/31



肝癌肝癌免疫藥物治療

晚期肝癌治療方式
VS.
腫瘤縮小反應率

傳統標靶藥物 縮小腫瘤



抑制腫瘤血管生長

5%至10%

單一免疫治療



活化免疫細胞
對抗癌細胞

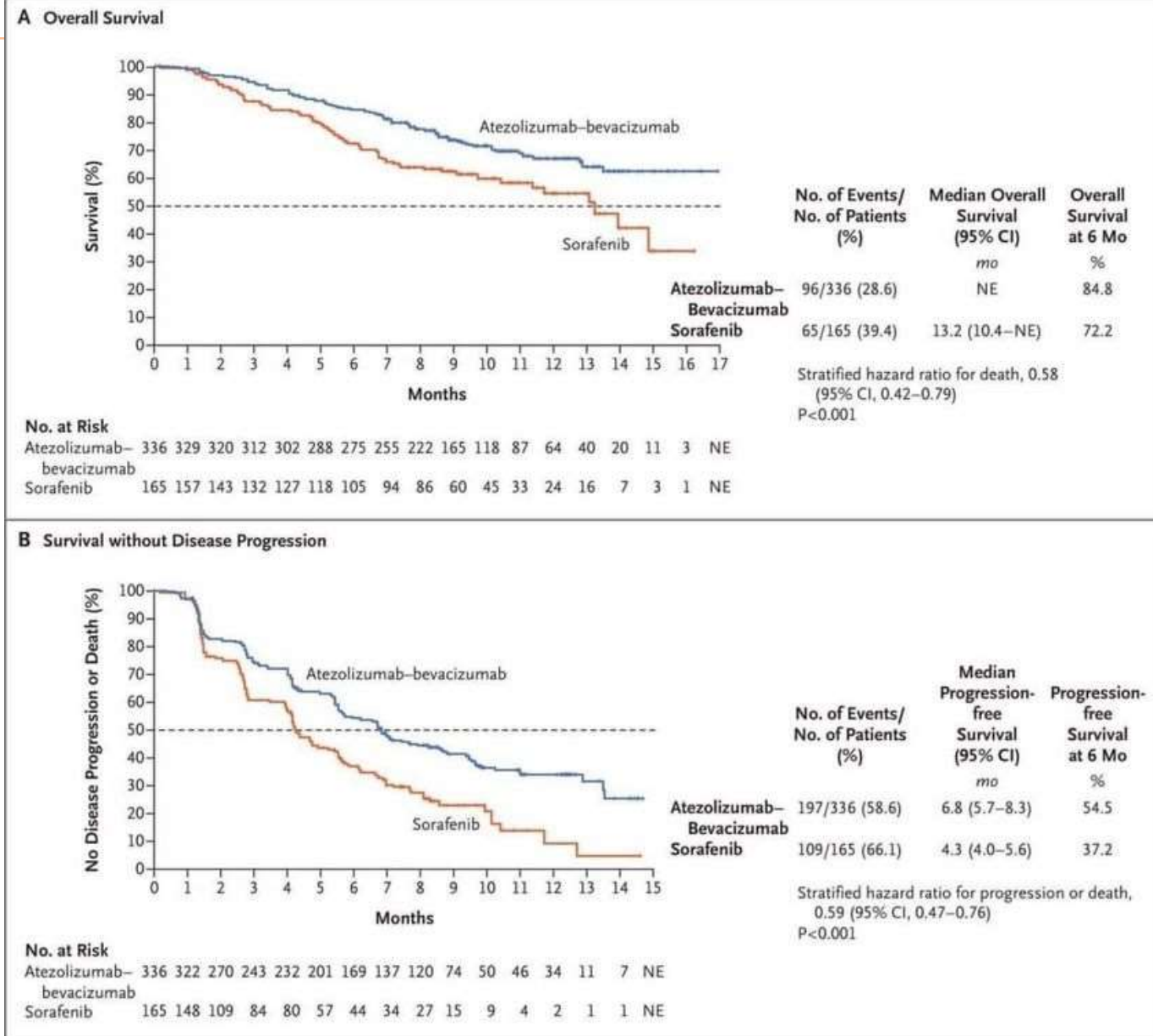
15%

免疫合併 抗血管新生標靶 治療組合



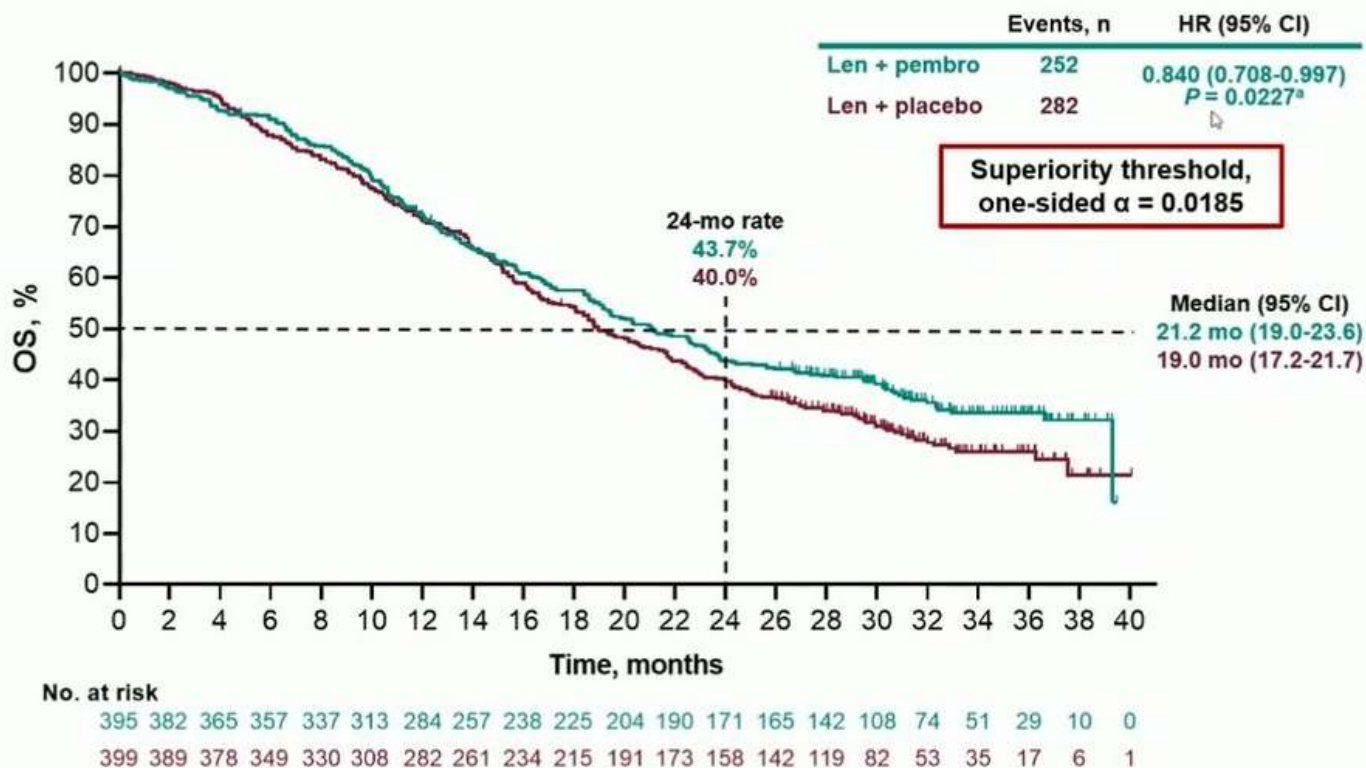
3成 

癌自癒/癌思停(IMbrave150)臨床研究



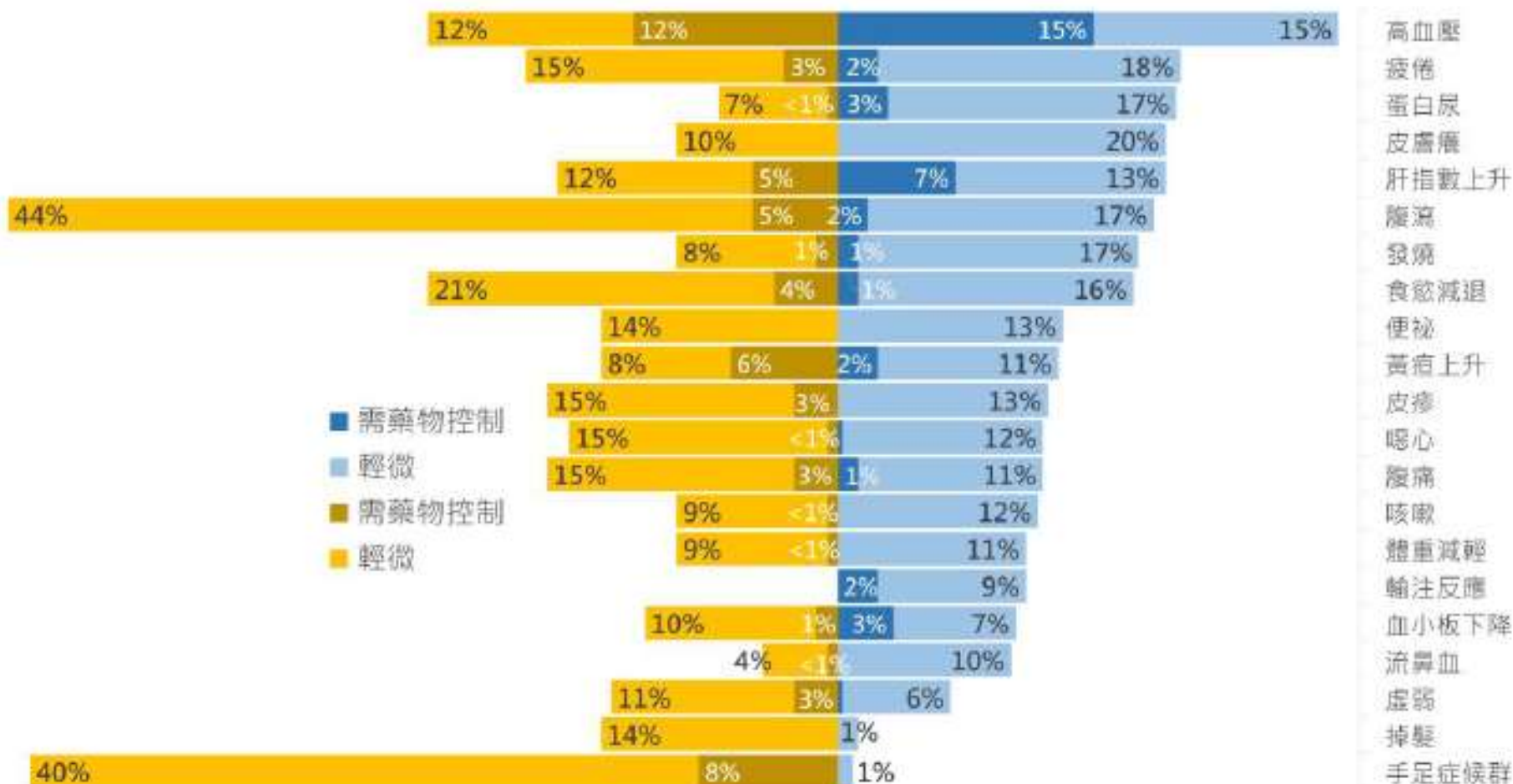
吉舒達/樂衛瑪(LEAP-002)臨床研究

Overall Survival, ITT, FA

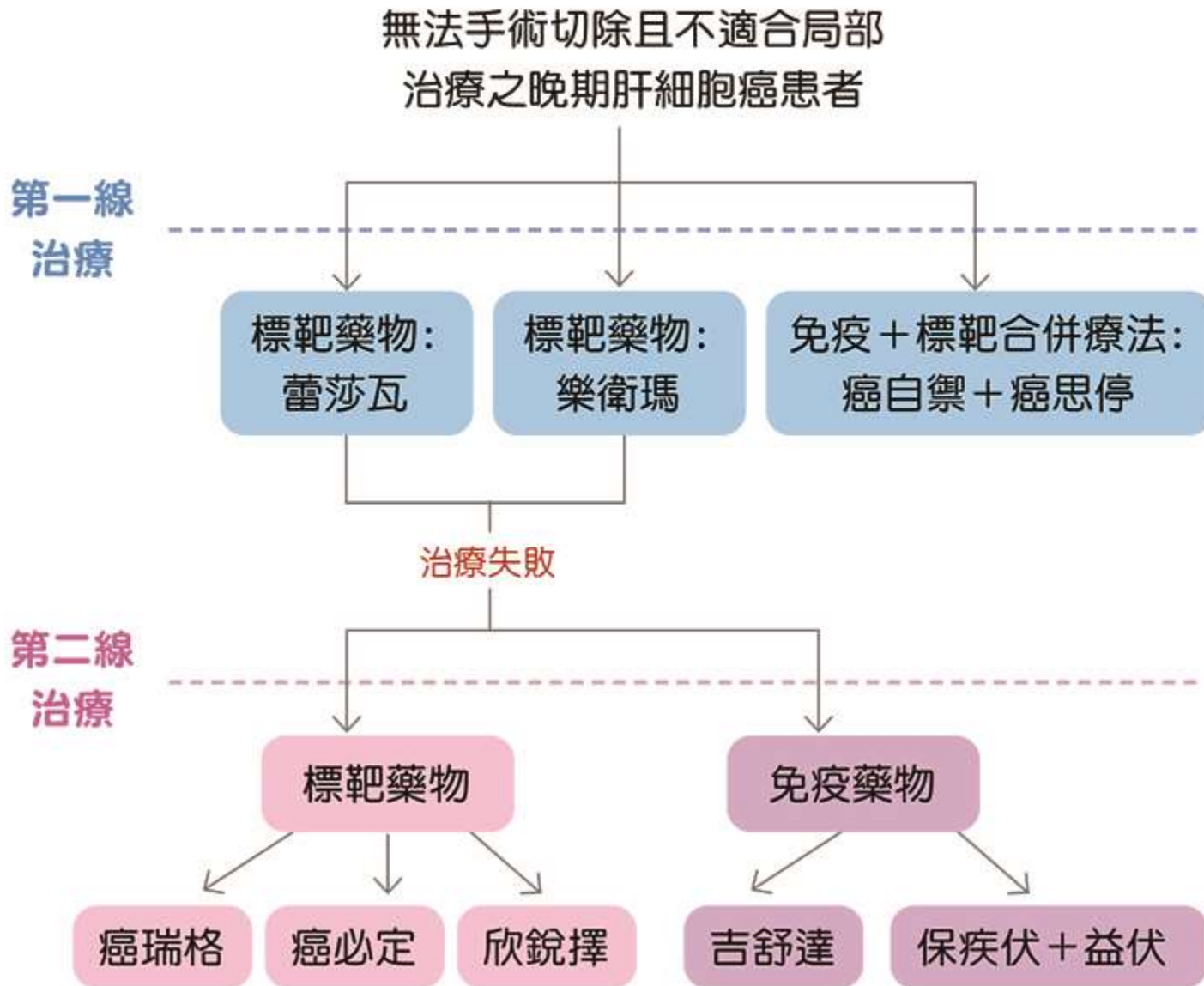


^aDid not reach superiority threshold, one-sided $\alpha=0.0185$.
 Data cutoff date for FA: 21 June 2022, median follow-up: 32.1 months.

Bevacizumab + Atezolizumab



台灣現有標靶藥物及免疫藥物使用之建議：





台灣核准之晚期肝癌藥物表

(更新至2022年11月；以下資料都是來自個別的臨床試驗，由於收案條件都不一樣，所以數據之間無法直接做比較。)

藥名		療效：腫瘤完全消失或縮小的機會	存活期中位數	適應症	是否已經納入健保肝癌治療給付	
第一線藥物	標靶藥物	蕾莎瓦 商品名 Nexavar 學名 Sorafenib	3~9.2%	10.7~13.4個月	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晚期肝細胞癌	是
		樂衛瑪 商品名 Lenvima 學名 Lenvatinib	24.1%	13.6個月	無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌患者	是
	免疫+標靶合併療法	癌自禦+癌思停 商品名 Tecentriq + Avastin 學名 Atezolizumab + Bevacizumab	30% (8%腫瘤完全消失；22%腫瘤縮小)	19.2個月	未曾接受全身性療法且無法切除或轉移之肝細胞癌病人，且肝功能為Child-Pugh A	申請中
第二線藥物	標靶藥物	癌瑞格 商品名 Stivarga 學名 Regorafenib	11%	10.6個月	曾接受蕾莎瓦治療的肝細胞癌病患	是
		癌必定 商品名 Cabometyx 學名 Cabozantinib	4%	10.2個月	曾接受過蕾莎瓦治療之肝細胞癌病人	否
		欣銳擇 商品名 Cyramza 學名 Ramucirumab	5%	8.5個月	接受過蕾莎瓦治療且胎兒蛋白(AFP) ≥ 400 ng/mL之肝細胞癌病人	是
	免疫檢查點抑制劑	保疾伏 商品名 Opdivo 學名 Nivolumab	20%	15.0個月	先前經蕾莎瓦治療的肝細胞癌病人	否 ^(註)
	吉舒達 商品名 Keytruda 學名 Pembrolizumab	17%	12.9個月	先前經蕾莎瓦治療的肝細胞癌病人	否	

註：健保署2019年4月起，原將保疾伏有條件納入健保給付治療晚期肝癌，但自2020年4月起，暫時不再給付晚期肝癌治療。

Thank you for your attention

