

肝細胞癌HCC的全身性治療 與混合型肝細胞癌簡介

根據 NCCN 2025 指引第七、八章重點彙整

晚期肝細胞癌的現代治療之旅

1 

一線治療的典範轉移

從TKI單藥療法到免疫聯合療法的新標竿

2 

後線治療的策略選擇

循證醫學下的TKI、免疫療法與生物標記驅動策略

3 

精準醫療的嶄露頭角

針對罕見分子變異的靶向治療

4 

特殊挑戰：混合型肝癌

診斷困境與治療方針

一線治療首選 (Preferred First-Line Therapies) - Category 1

傳統Sorafenib單藥治療的時代已經過去。基於IMbrave150與HIMALAYA第三期試驗證實整體存活期 (OS) 顯著優於Sorafenib，兩種免疫檢查點抑制劑為基礎的聯合療法成為新標準。



Atezolizumab + Bevacizumab



Tremelimumab + Durvalumab

若病人有Bevacizumab之禁忌症，則可優先考慮雙免疫檢查點抑制劑Tremelimumab + Durvalumab組合。

首選療法 (1): Atezolizumab + Bevacizumab



IMbrave150 第三期試驗

試驗設計與收納族群

不可切除 (Unresectable) 且未接受過全身性治療的HCC患者，肝功能為Child-Pugh A級。

臨床警示與安全性 (Clinical Pearl/Safety)

重要警示：由於Beveracizumab具有出血風險，患者在治療前6個月內必須接受上消化道內視鏡檢查以評估靜脈曲張。

副作用停藥比例：聯合治療組略高 (15% vs 10%)。

Cheng AL, et al. J Hepatol. 2022. (Ref 47)

mOS
19.2 vs. 13.4 個月
(HR: 0.66)

mPFS
6.9 vs. 4.3 個月
(HR: 0.65)

ORR vs. 11.9% **27.3%** vs. 11.9%



首選療法 (2): Tremelimumab + Durvalumab (STRIDE 療法)



Trial Details

HIMALAYA 第三期試驗

試驗設計與給藥策略

不可切除且未經全身性治療的HCC患者。
採用STRIDE給藥策略 (Tremelimumab 300 mg 單劑誘導 + 定期Durvalumab)。

安全性 (Safety Profile)

嚴重治療相關不良事件發生率較高 (17.5% vs. 9.9%)，但因副作用停藥比率並未較高 (8.2% vs. 11.1%)。

Key Results & Visuals

mOS 16.4 vs. 13.8 個月
(HR: 0.78)



其他一線治療建議 (適用於特定情況)

對於具有免疫療法禁忌症（如活性自體免疫疾病）或Bevacizumab禁忌症的患者，存在多種療效不劣於Sorafenib的Category 1替代方案。

藥物/療法	關鍵試驗	核心結論	ICON
Lenvatinib	REFLECT	mOS不劣於Sorafenib，但mPFS與ORR更優。	 MTKI
Sorafenib	SHARP	歷史標竿藥物，確立了全身性治療的療效。	 MTKI
Durvalumab (單藥)	HIMALAYA	mOS不劣於Sorafenib，且耐受性更佳。	
Nivolumab + Ipilimumab	CheckMate 9DW	OS顯著優於TKI，但副作用及停藥率較高，故未列為首選。	

後線治療策略：當一線治療進展後

當一線治療後疾病惡化，建議換用先前未使用過的作用機轉藥物。目前有多種循證醫學支持的選擇，主要包括多激酶抑制劑(TKI)與生物標記驅動療法。

多激酶抑制劑 (Multi-Kinase Inhibitors)



Regorafenib：適用於曾耐受Sorafenib治療的患者。



Cabozantinib：經證實於Sorafenib治療後具效益。

生物標記驅動療法 (Biomarker-Driven Therapy)



Ramucirumab：適用於AFP ≥ 400 ng/mL的患者。

免疫療法 (適用於免疫 naïve 患者)



Pembrolizumab：在亞洲族群中證實有效。



Nivolumab + Ipilimumab：展現持久的反應率。

後線治療關鍵試驗數據總覽

療法 (Regimen)	關鍵試驗 (Trial)	主要存活結果 vs. 安慰劑 (Key OS Result vs. Placebo)	臨床應用情境 (Clinical Context)
Regorafenib	RESORCE	mOS: 10.6 vs. 7.8 個月 (HR: 0.63)	Sorafenib治療後惡化
Cabozantinib	CELESTIAL	mOS: 10.2 vs. 8.0 個月 (HR: 0.76)	Sorafenib治療後惡化
Ramucirumab	REACH-2	mOS: 8.5 vs. 7.3 個月 (HR: 0.71)	Sorafenib治療後惡化，且 AFP ≥ 400 ng/mL
Pembrolizumab	KEYNOTE-394	mOS: 14.6 vs. 13.0 個月 (HR: 0.79)	亞洲族群，全身性治療後

肝癌的精準醫療：針對罕見基因變異

儘管發生率低，但對晚期HCC患者進行分子檢測，可能發現具備可靶向藥物的基因變異，為特定患者帶來治療新希望。



dMMR/MSI-H

Dostarlimab
(GARNET 試驗)

ORR 44.2%



**RET 融合
(RET Fusions)**

Selpercatinib
(LIBRETTO-001 試驗)

ORR 43.9%

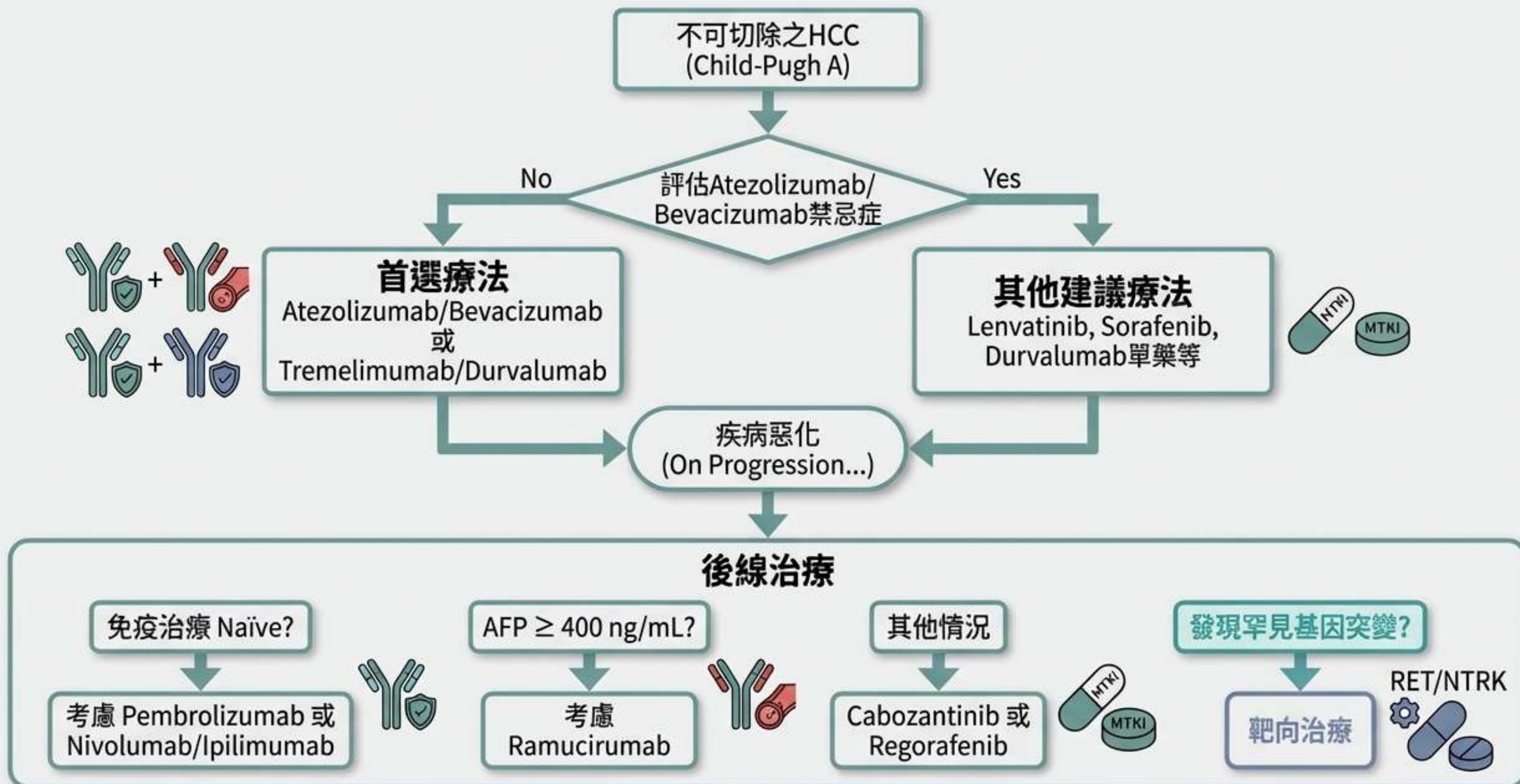


**NTRK 融合
(NTRK Fusions)**

Larotrectinib /
Entrectinib /
Repotrectinib

ORR 高達 54-75%

全身性治療決策流程總結



特殊挑戰：混合型肝細胞-膽管癌 (cHCC-CCA)

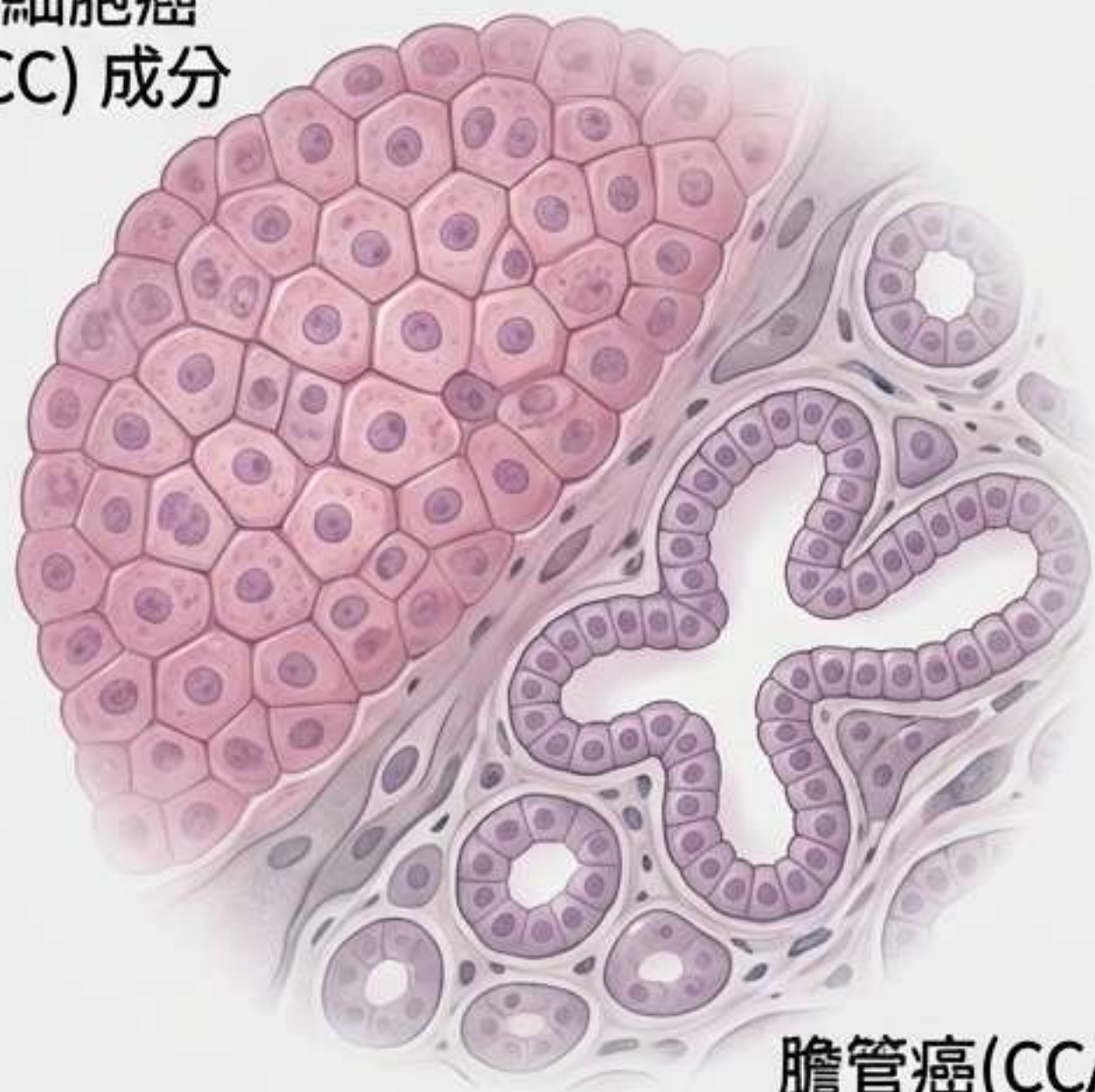
定義

一種罕見 (佔原發性肝癌 1-10%) 且具侵襲性的原發性肝癌，同時具有肝細胞癌 (HCC) 與膽管癌 (CCA) 的病理特徵。

臨床挑戰

1. **診斷困境:** 影像學表現可能模稜兩可，同時呈現HCC的「快進快出」與CCA的「延遲化」。病理確診是黃金標準。
2. **高度侵襲性:** 通常在晚期才被診斷，預後較差。

肝細胞癌
(HCC) 成分



膽管癌 (CCA)
成分

晚期混合型肝癌的治療策略

由於缺乏大型前瞻性試驗，治療策略主要借鑒膽管癌的治療實證，以化療聯合免疫療法為首選。

首選一線療法

Gemcitabine + Cisplatin + Durvalumab (或 Pembrolizumab)



支持證據

引用歐洲多中心回顧性研究，顯示化療合併免疫療法組有改善OS的趨勢 (15.5 vs 5.3 個月， $p=0.052$)，雖未達統計顯著性，但具臨床指導意義。

後線治療選擇

若無可靶向變異，可考慮 Nivolumab + Ipilimumab 或 Regorafenib (此二者在HCC與CCA中均證實有效)。

關鍵建議

所有晚期混合型 HCC-CCA 患者均應考慮進行腫瘤分子分析，以識別可能與 CCA 相關的潛在可靶向基因變異。

肝癌全身性治療：重點回顧

1. **一線治療新標竿**：免疫聯合療法 (Atezolizumab + Bevacizumab, Tremelimumab + Durvalumab) 已取代TKI單藥，成為顯著改善存活的新標準。
2. **後線治療多樣化**：在一線治療失敗後，TKI (Cabozantinib, Regorafenib) 與生物標記導向療法 (Ramucirumab for AFP $\geq$ 400) 提供多重循證選擇。
3. **精準醫療嶄露頭角**：對晚期患者進行分子檢測至關重要，針對罕見突變 (dMMR, RET/NTRK fusions) 的靶向藥物為特定患者帶來希望。
4. **混合型肝癌的應對**：治療策略借鑒膽管癌，以化療聯合免疫為首選，並強調分子檢測的重要性。

討論與交流

(Discussion & Exchange)

BCOP讀書會 & 癌症資訊雜貨店

參考文獻

Cheng AL, et al. J Hepatol. 2022.
(Ref 47)

Rimassa L, et al. J Hepatol. 2025.
(Ref 48)

Llovet JM, et al. N Engl J Med. 2008.
(Ref 49)

Yamashita T, et al. J Gastroenterol.
2020. (Ref 52)

Qin S, et al. JAMA Oncol. 2023.
(Ref 53)

Yau T, et al. Lancet. 2025. (Ref 54)

Abou-Alfa GK, et al. N Engl J Med.
2018. (Ref 56)

Bruix J, et al. Lancet. 2017. (Ref 57)

Zhu AX, et al. Lancet Oncol. 2019.
(Ref 58)

Yau T, et al. JAMA Oncol. 2020.
(Ref 59)

Qin S, et al. J Clin Oncol. 2023.
(Ref 61)

Pomej K, et al. ESMO Open. 2023.
(Ref 68)