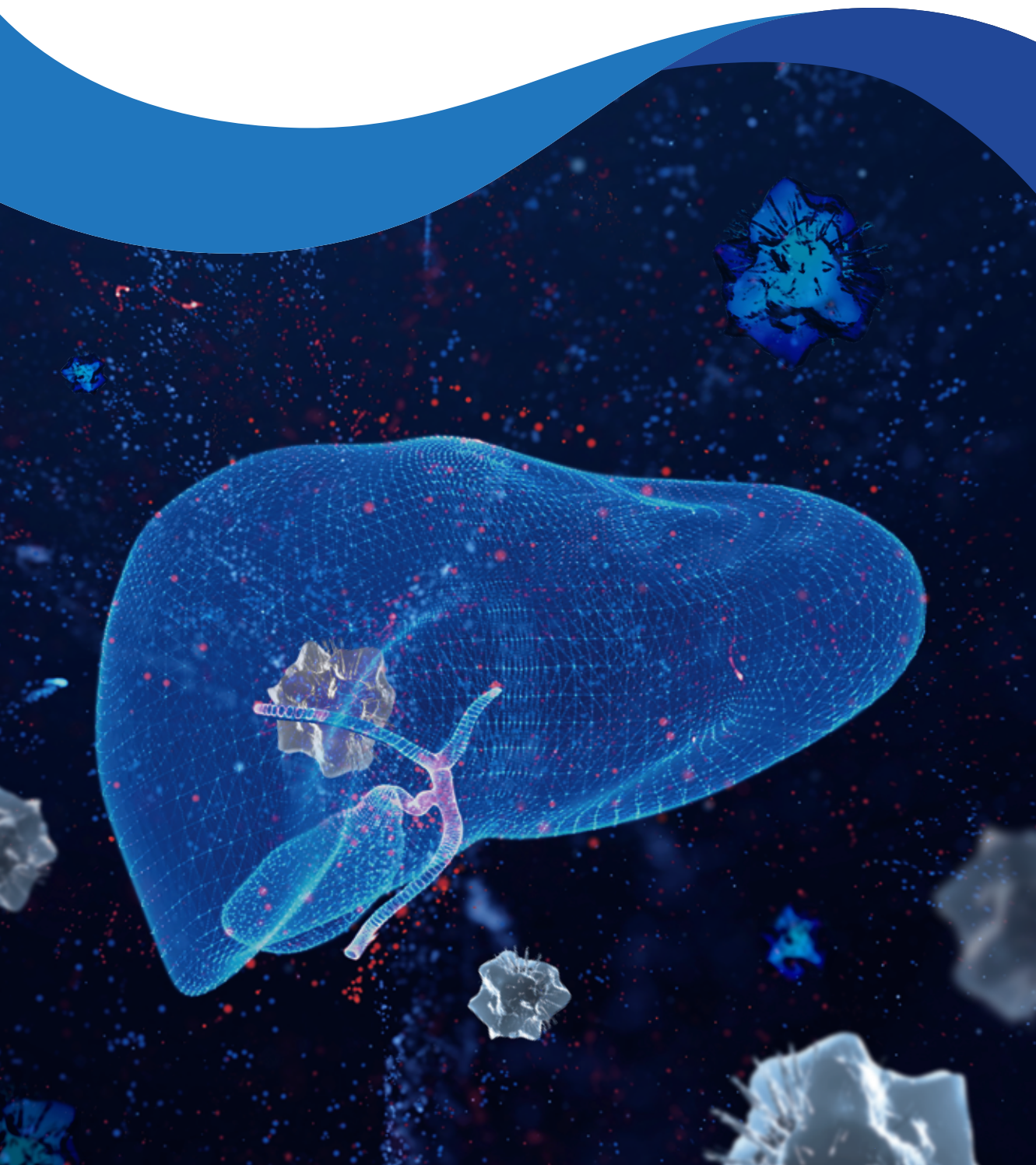


# 肝癌藥物治療專家共識

Consensus of systemic therapy for  
hepatocellular carcinoma in Taiwan



# 目錄

<b>1. 序</b>	<b>01</b>
<b>2. 摘要</b>	<b>06</b>
<b>① 肝細胞癌的診斷</b>	<b>06</b>
<b>② 肝細胞癌的分期</b>	<b>08</b>
<b>③ 預測治療反應的因素</b>	<b>11</b>
<b>④ 治療反應評估</b>	<b>12</b>
<b>3. 肝癌免疫藥物建議</b>	<b>13</b>
<b>① 藥物個論</b>	<b>13</b>
3-1-1 Atezolizumab (癌自禦) 與bevacizumab (癌思停) 合併療法	13
3-1-2 Sorafenib (蕾莎瓦)	15
3-1-3 Lenvatinib (樂衛瑪)	17
3-1-4 Regorafenib (癌瑞格)	19
3-1-5 Cabozantinib (癌必定)	21
3-1-6 Ramucirumab (欣銳擇)	23
3-1-7 Pembrolizumab (吉舒達)	25
3-1-8 Nivolumab (保疾伏) 與ipilimumab (益伏) 合併療法	27
<b>② 肝細胞癌治療的特殊考量</b>	<b>29</b>
3-2-1 肝細胞癌免疫治療的特殊考量	29
3-2-2 肝細胞癌anti-VEGF的特殊考量	30
<b>③ 免疫治療的副作用與處置</b>	<b>31</b>
<b>4. 結語與未來展望</b>	<b>33</b>
<b>5. 常見英文縮寫中文對照表</b>	<b>36</b>

## 1. 序

---

近年來肝癌的治療有著顯著的進步，除了 B 型肝炎疫苗的普及，讓帶原者大幅下降之外，最大的進展應該要算是藥物的進步。上一波藥物是血管抑制劑等標靶藥物，這一波就是免疫治療及合併多種藥物的療法。這些研究也不乏是由本國的研究者發起、參與、主導而完成的，顯示台灣的醫療及研究水準均是世界級的。

隨著治療方法增加，病患有越來越多的選擇，同時健保給付的需求也越來越迫切。本刊物的出版，集合了國內治療肝癌的眾多專家，也請到中華民國癌症醫學會、台灣臨床腫瘤醫學會、台灣肝癌醫學會、台灣癌症安寧緩和醫學會等學會鼎力支持，讓本刊物能夠順利發行，感謝所有參與者的協助，希望這些共識結論能夠提供大家參考，並期待健保當作給付的參考，早日嘉惠國內肝癌病患。

台灣免疫暨腫瘤學會 理事長

張文震

肝癌是全球常見的癌症，也是死亡率相當高的癌症。究其原因，因為肝癌的好發對象，除非有定期追蹤檢查才可以診斷早期肝癌，進一步接受存活率較高的手術或消融治療，大部分的肝癌患者初診斷時已經是中期或晚期，此時只能接受肝動脈栓塞、放射治療、全身性藥物治療或合併治療。有鑑於肝癌的治療日新月異以及進展迅速，自從 2008 年雷莎瓦 (Sorafenib) 被證實是第一個可以延長晚期肝癌存活率的口服藥物以來，陸續又有第二代的口服標靶藥物、靜脈注射的免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor) 或是靜脈注射的血管新生抑制劑單株抗體問世，特別是 2020 年肝癌劃時代的免疫檢查點抑制劑合併血管新生抑制劑被證實可以大幅的改善晚期肝癌的存活率、腫瘤治療反應率以及維持良好的生活品質，一直至今仍然陸續有新的免疫治療或雙免疫治療問世。因此以實證醫學為基礎，並透過肝癌治療專家的共識會議，及時的更新肝癌診療指引以及肝癌治療共識，對於診療肝癌病人的醫療人員甚至病人及其親友家屬，必有相當大的助益。

本會（台灣肝癌醫學會）與相關的學會也在 2018 及 2021 年先後發表台灣版的肝癌診療指引，對於即將出版的【肝癌藥物治療專家共識手冊】，相信必將有助於肝癌最新治療的進一步認識與臨床治療參考。

台灣肝癌醫學會 理事長

林錫銘

肝癌是台灣連續多年來蟬聯癌症死因前幾名的重大疾病，令人畏懼的是肝細胞癌常無聲無息地在肝臟內滋長，而肝癌的早期並無特殊症狀，所以往往容易被忽略，其中有許多患者是青壯年，對家庭、社會影響甚鉅。

以往的肝癌治療方法有限，患者若對治療的敏感度不佳，病情便很快惡化，使得總存活率偏低。現今多元化的醫療技術大幅度的提升進步，新型治療相繼面世，不論是標靶藥物或免疫療法近來都有很大的進展，選擇治療方法愈來愈多，效果也愈來愈好，對肝癌患者而言死亡的威脅也相對緩解許多。

在台灣及東南亞國家，導致肝癌的主因為慢性病毒性肝炎感染，而西方國家因脂肪肝炎引發肝癌較為顯著。成因不同之下，治療的方針及療效反應實有差異。由台灣免疫暨腫瘤學會發起出版「肝癌藥物治療專家共識手冊」，這本手冊是從事肝癌診治的專家醫師們以多年實戰經驗及治療心得而撰寫，可因應於台灣病況做為掌握及治療的實用參考。相信在專家積極研究之下，未來能造福更多的肝癌病患。

中華民國癌症醫學會 理事長

楊志新

肝癌是台灣的國病，雖然近年肝癌發生率沒有上升，但仍是癌症發生率第四名，我國十大死亡癌症第二名（僅次於肺癌），回憶 30 年前，我於住院醫師的訓練時期，就時常照顧年輕的 B 肝帶原的肝癌病患，那時並無適當的評估、診斷及治療方式，病患往往在一診斷時就已經是肝癌末期，存活期很短暫，當時沒有適當的藥物治療，許多復發或轉移的肝癌病患面臨無藥可醫的困境，只能選擇緩和醫療，對年輕的病患而言，家庭所面臨的打擊真的是無可言喻。但自從 2007 年，有肝癌標靶藥物經過臨床試驗的療效證實，肝癌病患的生命得以延續，給予病患莫大的希望，隨著時代的演變，醫療不斷的進步，各種標靶、免疫及血管新生抑制劑如雨後春筍般的增加，提高肝癌治療的成效，讓末期肝癌病患生命不再短暫，有更多的日子可以和家人相處。

感謝台灣免疫暨腫瘤學會出版「肝癌藥物治療專家共識」，讓專業的醫療人員可以在短時間就獲得相關的專業知識，增加對肝癌病患照顧的信心以及醫病共享決策的共識，讓台灣肝癌的治療網前更進一步邁進。

台灣癌症安寧緩和醫學會 理事長

何景良

醫療的進步，真正是日新月異！以前對這個成語沒有什麼特別的感覺，但進入經準醫療的時代後，才知道要趕上最新式的治療，維持最及時的知識，都是非常辛苦，甚至說是吃力的，醫療知識的半衰期越來越短，特別是癌症領域，相較於二、三十年前，現今肝癌治療方式不僅大幅進步且多樣化，無論是外科方式，還是肝癌的標靶藥物或腫瘤免疫治療，治療的複雜度正反應著生命的增長，此時能有一本最新的共識手冊，無疑對醫師們是最重要的。

台灣免疫暨腫瘤學會出版的「肝癌藥物治療專家共識手冊」，匯集各種實證醫學的知識，對於忙碌且需要快速取得醫療資訊的醫療人員而言是一本非常值得參考的手冊，實用且與時俱進的更新知識，期望本手冊能對肝癌醫學有所貢獻。

台灣臨床腫瘤醫學會 理事長

賴俊良

## 2. 摘要 — ① 肝細胞癌的初診斷

參酌美國肝病學會 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)<sup>1</sup>、歐洲腫瘤內科學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO)<sup>2</sup>、歐洲肝臟學會 (European Association for the Study of the Liver, EASL)<sup>3</sup>、日本肝臟醫學會 (Japan Society of Hepatology, JSH)<sup>4</sup>、台灣肝癌醫學會 (Taiwan Liver Cancer Association, TLCA)<sup>5</sup> 之肝細胞癌治療指引，建立肝細胞癌診斷流程，包含篩檢、診斷、分期。

肝細胞癌之診斷建立方法包含影像學診斷、經手術或切片之組織病理分析、肝功能檢驗等。另外尚包含肝細胞癌可能的致病原因，如病毒性肝炎。

### 影像學診斷

在背景為肝硬化之肝臟中，若經超音波發現有疑似肝細胞癌之大於 1 公分之結節，則需進行電腦斷層檢查或磁振造影檢查，至少有一種影像學檢查呈現典型肝細胞癌之典型血管特徵（動脈相呈高血管性合併在靜脈相有顯影劑消褪現象），即可比照肝細胞癌治療。

具有高風險因子，例如：慢性 B 型肝炎、C 型肝炎帶原、酒精性肝硬化患者，經動態電腦斷層或磁振造影檢查，大於或等於 1 公分的腫瘤，同時合併至少有一種影像學檢查呈現肝細胞癌之典型血管特徵，可診斷肝細胞癌。

### 切片的考量

由於肝癌病人常常合併凝血功能異常，且腫瘤沿著切片路徑擴散亦為顧慮之一，因此傳統上肝癌的診斷並不需要例行性的切片。然而僅由影像學診斷肝癌，不易區分轉移性的神經內分泌腫瘤，或同時合併膽管

癌。且在 Forner 於 2008 在 *Hepatology* 上發表的研究顯示，在小於 2 公分的肝腫瘤，診斷肝細胞癌的敏感性僅有 6 成<sup>6</sup>；此外，在今日精準治療的年代，獲取組織能更有機會輔助精準的用藥。因此 EASL 2018 guideline 亦建議無肝硬化病患的肝臟腫瘤，除了預計接受手術者以外，建議進行例行性的切片，尤其在不完全符合典型影像學特徵（缺乏典型血管特徵）且非具高風險因子的病患<sup>3</sup>。

而肝臟腫瘤切片的併發症，根據 2010 年 HALT-C Trial 發生率約為 1 ~ 2%<sup>7</sup>，執行切片前則須評估是否有禁忌症<sup>8,9</sup>，病患是否有凝血功能 INR 值異常 (PT INR < 1.6)、血小板有無 > 60,000 / $\mu$ L、若服用抗凝血劑或抗血小板及血栓溶解劑則需先停藥<sup>5 ~ 7</sup>天，若不適合經皮肝臟切片，亦可考慮經頸靜脈肝臟切片。此外，過往擔心肝臟穿刺切片可能會造成腫瘤延切片路徑擴散，根據 MA Silva 2008 的統合分析研究顯示，這樣擴散機率極低，約為每年 0.9%<sup>10</sup>。

肝臟切片檢查應由深具經驗之病理專家判讀，若切片檢查結果為陰性，建議立即再施行肝臟切片檢查一次。若仍為陰性，則建議每 3 至 6 個月以超音波或電腦斷層追蹤 1 次，直至結節消失、變大或是具備肝細胞癌之診斷特徵。若結節變大，但仍無典型肝細胞癌之診斷特徵，建議重新安排切片檢查。

### 肝功能評估

肝細胞癌診斷後之肝功能評估應包含病毒性肝炎之分析、Child-Pugh 分級所包含之項目（肝腦病變、腹水、膽紅素、白蛋白、及凝血酶原時間）及病患之行為狀態 (performance status, PS) (表一)。



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. Marrero JA et al. Hepatology 2018; 68: 723-50.
2. Vogel A et al. Ann Oncol. 2019 May 1; 30 (5): 871-873
3. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2018; 69: 182-236.
4. Kokudo N et. al. Hepatol Res 2019; 49: 1109-13.
5. SN Lu et. al. J Formos Med Assoc. 2018 May; 117 (5): 381-403.
6. Forner A et. al. Hepatology. 2008 Jan; 47 (1): 97-104.
7. Seeff LB et. al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct; 8 (10): 877-883.
8. Rockey DC et. al. Hepatology. 2009 Mar; 49 (3): 1017-44.
9. Bravo AA et. al. N Engl J Med 2001; 344: 495
10. Silva MA et. al. Gut. 2008 Nov; 57 (11): 1592-6.

## 2. 摘要 — ② 肝細胞癌的分期

肝細胞癌目前有數個分期系統，如 American Joint Committee on Cancer (AJCC)、Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)、The Japan Integrated Staging (JIS)、The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 等，各有不同特點，主要包括腫瘤相關因子，如大小、轉移、 $\alpha$ -胎兒蛋白，以及肝功能，部分分期系統會涵蓋功能狀態<sup>1</sup>（表一）。

目前較常使用的分期方式為 BCLC<sup>2</sup>，針對腫瘤的大小、數量及病人的肝功能進行綜合判斷，並依此作為治療的根據。依 BCLC 分期系統 2022 年版本，肝細胞癌分成 0 期、A-D 期。單一腫瘤小於等於 2 公分者，為 0 期；單一腫瘤或者 3 顆腫瘤以內且每顆腫瘤 3 公分以內者，為 A 期，多顆腫瘤且肝功能正常者為 B 期；C 期則為肝門靜脈侵犯或者有肝外轉移；D 期則為病患之行為狀態 3-4 或末期肝病者。

根據 2022 年版本 BCLC 分期系統，肝細胞癌分期有其對應的治療方式。0 期可考慮腫瘤燒灼術（ablation）或腫瘤切除術

（resection）；A 期則按照不同狀態可選擇腫瘤切除術（resection）、腫瘤燒灼術（radio frequency ablation, RFA）、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 期治療建議全身性治療；D 期則建議安寧治療（圖一）。

根據衛生福利部國民健康署統計 2019 年癌症統計，肝及肝內膽管癌粗發生率男性約每 10 萬人口 66.27 人，女性為 29.54 人。其中肝細胞癌佔男性 88.32%、女性 82.65%。而依照 BCLC 分期統計，0 期佔其中 9.96%、A 期 33.62%、B 期 21.68%、C 期 23.99%、D 期 7.71%<sup>3</sup>，顯示有約三成以上的患者一開始就需要全身性治療。

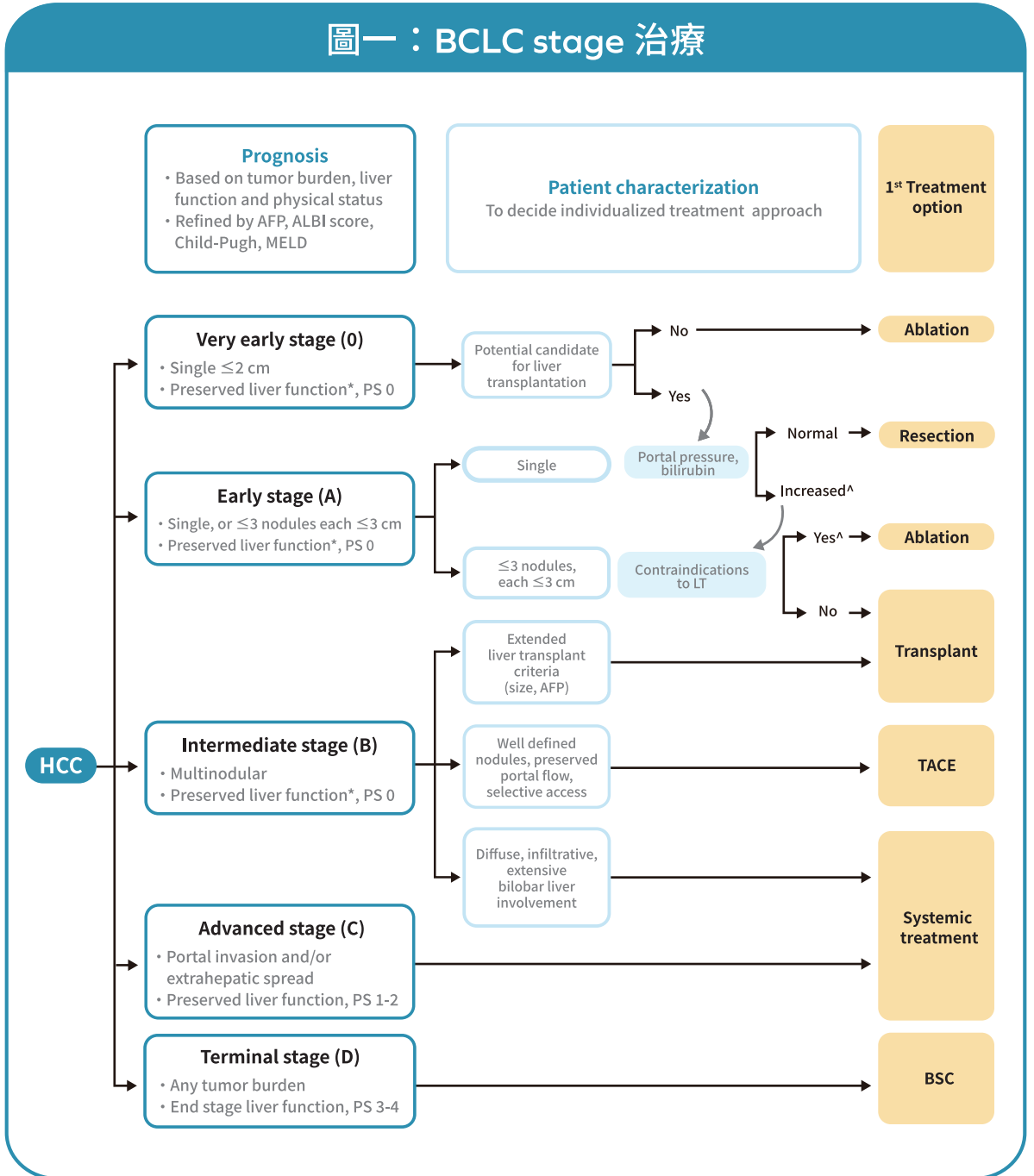
台灣肝癌學會則在 2018 年發表分期與治療的系統如下，可做為台灣處理肝細胞癌的參考<sup>4</sup>（圖二）。

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	✓	✓	✓			✓					
CUPI	✓	✓	✓		✓			✓	✓	✓	
French				✓	✓			✓	✓		✓

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

圖一：BCLC stage 治療

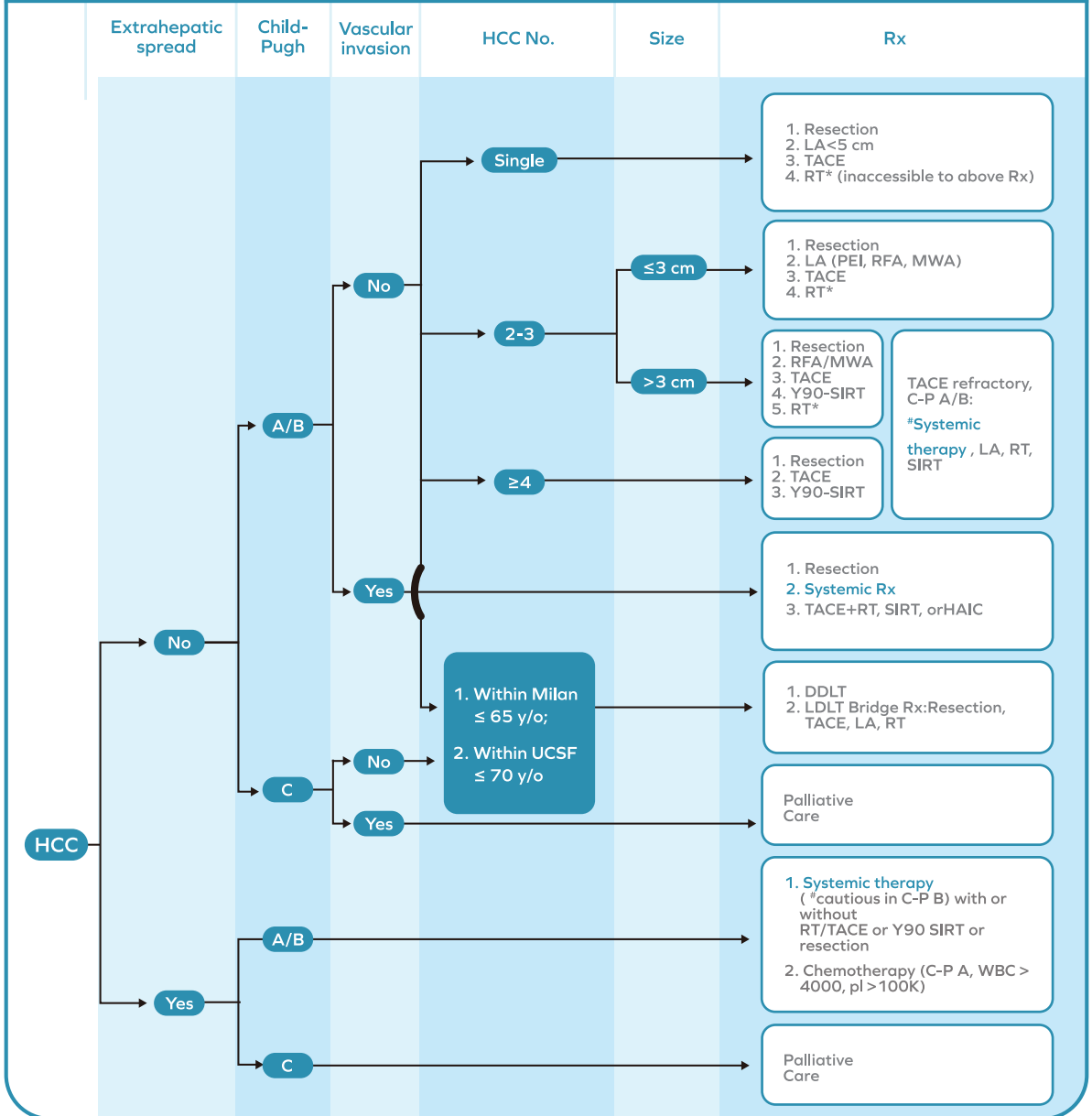


\*Except for those with tumor burden acceptable for transplant

<sup>^</sup>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

圖二：台灣 TLCA 共識



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

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): 681-693.
3. 衛生福利部國民健康署。中華民國 108 年癌症登記報告。2021 年 12 月。
4. 衛生福利部國民健康署。中華民國 108 年癌症登記報告。2021 年 12 月。
5. Surveillance group; Diagnosis group; Staging group; J Formos Med Assoc. 2018; 117 (5): 381-403.

## 2. 摘要 — ③ 預測治療反應的因素

### α-胎兒蛋白 (alpha-fetal protein, AFP)

根據第三期 REACH-2 臨床試驗，血液中 AFP 數值大於或等於 400 ng/mL 的病人中，使用 ramucirumab 可以顯著改善整體存活率<sup>1</sup>。

治療前血液中 AFP 數值高低對於免疫治療的反應，在次族群分析中目前仍是未定論，包括：KEYNOTE-240<sup>2</sup>，CheckMate 459<sup>3</sup> 和 IMbrave150<sup>4</sup>。

### PD-L1 表現量

腫瘤中 programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 表現量的高低，雖然在其他癌症是一個可幫助預測療效的生物指標，而學理上也認為表現高可能對於免疫治療療效較佳，但就 CheckMate 459 臨床試驗結果而言，對於 nivolumab 療效的差別並不大<sup>3</sup>。不過 Wang Z 一篇針對肝癌免疫治療的統合分析指出，表現量的高低與單用 anti-PD-1 免疫治療的反應是有正相關，但與合併 anti-PD-1 及 anti-CTLA-4 免疫治療的反應則無關<sup>5</sup>。

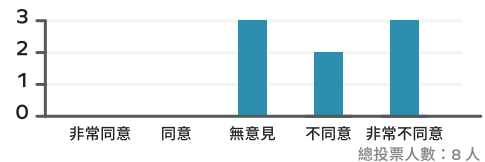
### 基因 (MSI-H/dMMR)，TMB

多個臨床試驗證實 pembrolizumab、nivolumab/ipilimumab、atezolizumab... 對於高度微衛星不穩定性 (microsatellite

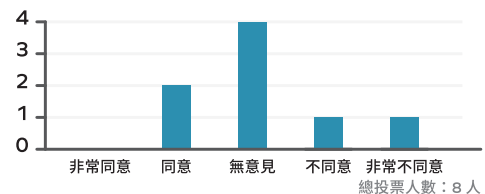
instability-high, MSI-H) 或特殊的 DNA 配對修復缺陷的基因變異 (deficient mismatch repair, dMMR) 的實體腫瘤有較佳的反應<sup>6-9</sup>。高腫瘤突變負荷量 (tumor mutational burden-high, TMB) 與腫瘤新生抗原的數目相關，也因此高腫瘤突變負荷量的腫瘤對於免疫治療有較佳的反應<sup>10, 11</sup>。然而肝細胞癌中，有 MSI-H/dMMR 或 TMB-H 的比例偏低<sup>12, 13</sup>。

### 專家意見調查

Q: 你贊成使用 PD-L1，或 CPS 的表現量來決定是否使用免疫治療嗎？



Q: 你是否同意根據病人的 HCC 不同的致病因子，來作為用藥選擇上的依據嗎？



### 參考文獻

- Zhu AX et al. Lancet Oncol 2019; 20: 282-96.
- Finn RS et al. J Clin Oncol 2020; 38: 193-202.
- Sangro B et al. Ann of Oncol 2020; 31: S241-2.
- Finn RS et al. N Engl J Med 2020; 382: 1894-905.
- Wang Z et al. Ann Oncol 2020; 31: S694.
- Le DT et al. N Engl J Med 2015; 372: 2509-20.
- Le DT et al. J Clin Oncol 2020; 38: 11-19.
- Nanda R et al. J Clin Oncol 2016; 34: 2460-7.
- Marabelle A et al. J Clin Oncol 2020; 38: 1-10.
- Kim JY et al. Cancers 2019; 11: 1798.
- Osipov A et al. Clin Cancer Res 2020; 26: 4842-51.
- Ang C et al. Oncotarget 2019; 10: 4018-25.
- Chiappini F et al. Carcinogenesis 2004; 25: 541-547.

## 2. 摘要 — ④ 治療反應評估

評估肝腫瘤治療反應的標準有 RECIST 1.1、mRECIST 以及 iRECIST criteria。一般而言，腫瘤對藥物治療的反應是根據 RECIST 1.1 criteria 做判斷，然而肝細胞癌及其局部治療的特性，導致不易用傳統 RECIST 單純以腫瘤大小作為治療成效的評估<sup>2</sup>，因此 European Association for the Study of the Liver (EASL) 和 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 皆以 mRECIST 作為肝細胞癌治療成效的評估標準<sup>3,4</sup>，不過仍建議可同時評估 RECIST 1.1 以及 mRECIST 兩者。目前肝細胞癌的臨床試驗以 RECIST 1.1 為主，而免疫治療相關的臨床試驗，大多也納入 iRECIST criteria 作為評估標準。

**RECIST 標準和 mRECIST 標準主要存在三大區別：**

- **Complete response (CR)：**  
前者是所有病灶都消失，後者是所有目標病灶動脈相增強顯影均消失。
- **Partial remission (PR)：**  
前者是基線期的病灶長徑總和縮小  $\geq 30\%$ ，後者是目標病灶（動脈相增強顯影）的直徑總和縮小  $\geq 30\%$ 。
- **Progressive disease (PD)：**  
前者是病灶長徑總和增加  $\geq 20\%$  或出現新病灶，後者是目標病灶（動脈相增強顯影）長徑總和增加  $\geq 20\%$  或出現新病灶。

### 參考文獻

1. Lencioni R et al. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60.
2. Gonzalez-Guindalini FD, et al. *Radiographics* 2013; 33: 1781–800.
3. Llovet JM et al. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:698–711.
4. Vincenzi B et al. *PLoS One* 2015; 10:e0133488-e.
5. Seymour L et al. *Lancet Oncol.* 2017 Mar; 18 (3): e143-e152.
6. Mulkey F et al. *J Immunother Cancer.* 2020 Feb; 8 (1): e000146.

只有 stable disease (SD) 是一致的，兩者均是縮小未達 PR 或增加未達 PD。

### iRECIST 標準

iRECIST 評估標準是針對免疫治療療效的評估標準<sup>5</sup>。此評估標準與 RECIST 1.1 差異主要在於 PD 又區分出 unconfirmed progressive disease (iUPD) 和 confirmed progressive disease (iCPD) 的族群。當病人出現 RECIST 1.1 的 PD 時，iRECIST 會先將病人判斷為 iUPD，若病人病況穩定可繼續進行免疫治療，經過 4-8 周後再次進行評估，若仍屬 PD 則判斷為 iCPD，因此病人接受免疫治療時可能出現 pseudo-progression 的狀況。

一個評估多種癌別及免疫治療方式接受 iRECIST 和 RECIST 1.1 評估標準的差異研究顯示<sup>6</sup>，病患以 iRECIST 評估較 RECIST 1.1 有較多的族群會被評估為 objective response (31.5% vs. 30.5%)，而 iRECIST 的 iPFS 也比 RECIST 1.1 的 progression-free survival 和 overall survival 有較高的相關性 ( $R^2 = 0.277$  vs. 0.260)。

### 3. 肝癌免疫藥物建議 — 1-1

臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部 陳三奇

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

Atezolizumab 與 bevacizumab 合併療法 (A+B) 在一個第一期的臨床試驗 (GO30140 STUDY) 中，展現突破性的療效，且在同一研究中的另一隨機的分組中也成功證明 atezolizumab 加上 bevacizumab 的協同效果，後來 A+B 組合的第三期臨床試驗 (IMbrave150) 也獲得成功，所以在 2020 年獲得美國 FDA 核准，同年也得到台灣 TFDA 核准，適應症為：第一線不適合手術切除且未曾接受過任何全身性治療的肝癌病患。A+B 是 HCC 第一個獲得 FDA 完整核准 (full approval) 的免疫療法配方。

#### 療效

根據第三期臨床試驗 IMbrave150 的結果，於全球一共收納 501 位不適合手術切除且未曾接受過任何全身性治療的肝癌病患，以 2:1 方式隨機分派到 A+B 或是 sorafenib 組<sup>1</sup>。

- Overall survival (OS) :  
在第一次分析時，A+B 的 median OS (mOS) 尚未達到，而 sorafenib 的 mOS 為 13.2 個月 (HR : 0.58 [95% CI 0.42-0.79] ,  $p < 0.001$ )，達統計學顯著差異。後續的長期存活分析報告顯示 A+B 組的 mOS 為 19.2 個月。
- Progression-free survival (PFS) :  
A+B 的 median PFS (mPFS) 為 6.8 個月，Sorafenib 為 4.3 個月 (HR : 0.59 [95% CI 0.47-0.76] ,  $p < 0.001$ )，也達到統計學顯著差異。此外，A+B 比起 sorafenib 也有較長的 duration of response (DOR)， $\geq 18$  個月尚未 progressive disease (PD) 的比例達 51%。

- Objective response rate (ORR) :  
在 NEJM 中 IMbrave150 study 根據 RECIST 1.1 criteria，A+B 組的 ORR 達 27.3% (含 complete remission : 5.5%)，Sorafenib 組為 11.9%，兩者療效達到統計學顯著差異 ( $p < 0.001$ )<sup>1</sup>。

由上述資料顯示，A+B 顯著增加 ORR、disease controlled rate (DCR)，且有較佳的 DOR，顯著延長了 PFS，進而達到較長的存活期。在後續分析中更高達 30% 以上的 ORR，及 19.2 個月的 mOS，這樣的療效在肝癌的藥物治療是突破性的進展。

#### 副作用

在 IMbrave150 的長期追蹤中 (median follow-up : 15.6 個月)，整體 treatment-related AE (TRAЕ) 發生比例在 A+B 與 sorafenib 組分別是 86% 及 95%，其中與 bevacizumab 相關且最常見的 TRAЕ 是蛋白尿 (29%) 及高血壓 (28%)，與過往熟知 bevacizumab 的副作用一致<sup>2</sup>。

在出血事件方面，A+B 比起 sorafenib 組的發生率稍高 (分別是 25% 及 17%)，這些出血事件大多僅是第一或二級的流鼻血 (epistaxis)，在 A+B 及 sorafenib 組分別為 10% 及 5%；第三或第四級的出血事件在兩組則相當，皆是 6%<sup>1</sup>。由此可見，若患者若不具高出血風險，則接受 A+B 的出血風險並沒有比較高，且多數為輕度的出血事件。且 A+B 組有較長的 duration of treatment 可能是病人發生出血事件的原因之一。

此外，A+B 常見的免疫副作用包括：肝炎（13.1%），甲狀腺功能低下（10.9%），肺炎（1.2%）<sup>1</sup>，其發生率及嚴重度也與過往單一免疫治療相似。因此，使用 atezolizumab 加上 bevacizumab，並不會增加 atezolizumab 免疫副作用的發生。

值得注意的是，Sorafenib 相對 A+B 組，有較多的主觀副作用，包括腹瀉、手足症候群、食慾不振，掉髮、虛弱等，因此 A+B 組反而有較佳的生活品質。

### 注意事項

1. 肝癌患者常合併發生食道靜脈曲張及潰瘍，治療前建議接受 esophagogastro-duodenoscopy (EGD) 檢查，若有高度出血風險且無法妥善處置的病人不建議使用。反之，若為低度出血風險則可以使用。至於無法接受上消化道鏡檢查的病患，在使用上仍須審慎評估<sup>3</sup>。
2. 正在使用高劑量阿斯匹靈，雙重抗血小板藥物或抗凝血藥物之病人，不建議使用。然而，使用低劑量阿斯匹靈的患者，仍可以使用。
3. 血小板低下或凝血功能異常，為肝癌、肝硬化患者常見的併發症，這些併發症都會

讓病患增加出血的風險，故須審慎評估 A+B 的使用。但對於血小板低下或凝血功能異常到什麼程度不建議使用，目前並沒有一定的共識。

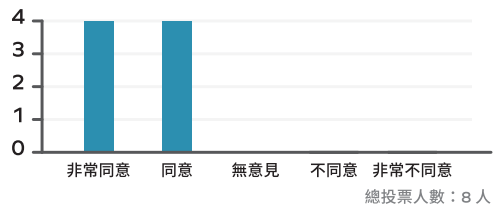
4. 中至重度或無法有效控制之自體免疫疾，或曾接受過器官移植患者，不建議使用。

### 結論

目前肝癌的全身性治療中，A+B 組合展現最佳的療效，所以除了有特殊風險考量之外，A+B 組合應為肝癌第一線藥物治療的首選。

### 專家意見調查

Q: 在現有 evidence 之下，如果沒有經濟以及禁忌症的考量之下，你贊成所有的病人應該一線使用 atezolizumab 與 bevacizumab 合併療法嗎？



### 參考文獻

1. Finn RS et al. N Engl J Med 2020; 382: 1894-1905.
2. Cheng AL et al. J Hepatol. 2022; 76 (4): 862-873.
3. Hsu C et al. Ther Adv Med Oncol. 2021 Jul 29; 13: 17588359211031141.



### 3. 肝癌免疫藥物建議

1-2

## Sorafenib (蕾莎瓦)

藥物的治療對於肝癌一直是力有未逮之處，特別是對於晚期的肝癌病人更是缺乏有效的系統性治療。在這樣的氛圍下，有兩個重要的臨床實證提供了 sorafenib 在晚期肝癌的療效，一個是歐美的 the Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP) 試驗，另一個是由台灣鄭安理教授引導完成的三期臨床試驗，特定於亞太地區 sorafenib 對於晚期肝癌族群的療效及安全性。

#### 歐美 SHARP 試驗<sup>1</sup>

##### 背景

晚期肝癌缺乏有效的藥物治療，SHARP 試驗旨在評估抑制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 的口服多重激酶抑制劑 sorafenib 對於晚期肝癌的療效及安全性。

##### 方法

多中心、第三期、隨機雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，將 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。主要結果為整體存活期及症狀惡化時間，次要結果包含影像學惡化時間及安全性。

##### 試驗結果

- Overall survival (OS) : median OS (mOS) 在 sorafenib 組為 10.7 個月，安慰組為 7.9 個月，兩組達統計學顯著差異 (HR : 0.69 [95% CI 0.55-0.87] ,  $p < 0.001$ ) 。
- Time to progression (TTP) : median TTP (mTTP) 在 sorafenib 組為 4.1 個月，安慰組為 4.9 個月，兩組

無統計學顯著差異 ( $p = 0.77$ ) 。

- Time to radiologic progression : 中位影像學惡化時間在 Sorafenib 組為 5.5 個月，安慰組為 2.8 個月，兩組達統計學顯著差異 (HR : 0.58 [95% CI 0.45-0.74] ,  $p < 0.001$ ) 。
- Objective response rate (ORR) : 部分緩解在 sorafenib 組為 7 位 (2%)，安慰組為 2 人 (1%)；兩組均無受試者達完全緩解。

##### 安全性

Sorafenib 常見的副作用有腹瀉 (39%)、疲憊 (22%)、手足症候群 (21%)。而發生 3/4 級以上的不良反應最多為腹瀉 (8%)、手足症候群 (8%)。

##### 結論

相較於安慰劑，Sorafenib 顯著延長晚期肝癌病人的中位存活期及影像學惡化時間將近 3 個月。

#### 亞太地區三期臨床試驗<sup>2</sup>

##### 背景

在亞太地區，肝細胞癌好發在有肝炎感染的族群。此三期臨床試驗旨在確立 sorafenib 對於亞太地區晚期肝癌高肝炎感染的族群其療效及安全性。

##### 方法

多中心、第三期、隨機雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，2005/9/20-2007/1/31 共收錄 226 位來自中國、南韓及台灣，未曾接受系統性治療且 Child-Pugh A 的晚期肝癌病人，以 2:1 隨機分配接受每日兩次 sorafenib 400 mg 或安慰劑。試驗終點包含整體存活期、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，150 個 sorafenib 組有 106 人 (70.6%) 為 B 型肝炎者，有 16 人 (10.7%) 為 C 型肝炎者。而安慰對照組 76 人中有 59 個 (77.6%) 為 B 型肝炎者，有 3 個 (3.9%) 為 C 型肝炎者。

- Overall survival (OS) :  
mOS 在 sorafenib 組為 6.5 個月，安慰組為 4.2 個月，兩組達統計學顯著差異 (HR : 0.68 [95% CI 0.50-0.93] ,  $p=0.014$ ) 。
- Time to progression (TTP) :  
mTTP 在 sorafenib 組為 2.8 個月，安慰組為 1.4 個月，達統計學顯著差異 (HR : 0.57 [95% CI 0.42-0.79] ,  $p=0.0005$ ) 。

### 安全性

在亞太區的臨床實驗中，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 study 稍多，而第 3/4 級藥物相關不良事件最多為手足症候群 (10.7%)、腹瀉 (6%) 及疲勞 (3.4%)。最常見導致藥物減量的不良事件為手足症候群 (11.4%) 及腹瀉 (7.4%)，但很少會引此導致停藥。

### 結論

Sorafenib 對於亞太地區晚期肝癌病人是有效且耐受性良好。本臨床試驗連同 SHARP 試驗結果，Sorafenib 是晚期肝癌合適的治療選擇之一。

### 目前健保給付如下

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 晚期肝癌成人患者，並符合下列條件之一：

1. 肝外轉移 (遠端轉移或肝外淋巴結侵犯)。
2. 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)。
3. 經導管動脈化學藥物栓塞治療 (trans-arterial chemoembolization, TACE) 失敗者，需提供患者於 12 個月內  $\geq 3$  次局部治療之記錄。註：根據 JSH-LCSGJ criteria 2014，TACE failure/refractory 的定義包括<sup>3</sup>：
  - 肝內病灶經過適當的 TACE 治療後一到三個月的電腦斷層或是核磁共振掃描，即便已更換化療藥物以及重新分析其供應動脈，腫瘤仍然  $> 50\%$  或腫瘤顆數增加
  - 經過適當的 TACE 治療後，腫瘤標記仍連續爬升
  - 出現血管侵犯
  - 出現肝外轉移

對於目前 TACE refractory 的最佳治療，目前未完全有定論。過去有兩篇日本的回溯性研究顯示：TACE refractory 的病人改以 sorafenib 治療可以改善平均整體存活率分別為 25.4 個月對 11.5 個月及 24.7 個月對 13.6 個月，( $p=0.003$  及  $p=0.002$ )<sup>4,5</sup>。前瞻性研究中 OPTIMIS trial 以傾向評分匹配也發現 TACE refractory 的病人改以 sorafenib 治療可以改善平均整體存活率<sup>6</sup>。

### 參考文獻

1. Llovet JM et al. N Engl J Med. 2008; 359 (4): 378-390.
2. Cheng AL et al. Lancet Oncol. 2009; 10 (1): 25-34.
3. Kudo M et al. Oncology 2014, 87 (Suppl. 1), 22-31.
4. Ogasawara S et al. Oncology. 2014; 87 (6): 330-41.
5. Arizumi T et al. Liver Cancer. 2015 Dec; 4 (4): 253-62.
6. Peck-Radosavljevic M et al. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15\_suppl (May 20, 2018) 4018-401.

### 3. 肝癌免疫藥物建議

1-3

高雄長庚醫院 血液腫瘤科 陳彥仰

#### Lenvatinib (樂衛瑪)

Lenvatinib 是一種 VEGFR-1, 2, 3、FGFR-1, 2, 3, 4、PDGFR $\alpha$ 、*RET* 及 *KIT* 的多重激酶抑制劑，繼 2007 年，第一代肝癌標靶藥物 sorafenib 問世後，另一個標靶藥物 lenvatinib 在多國、多中心、第三期的人體試驗中，使用於肝癌病人第一線的治療，根據此第三期臨床試驗 REFLECT trial 的結果，Lenvatinib 在長期的存活期上與第一代 sorafenib 不分軒輊，且安全性相當。所以，目前也取得對於無法手術切除之肝癌病人，第一線治療的適應症及健保給付。是繼 sorafenib 後第二個被 FDA 核准的肝癌第一線全身性治療<sup>1</sup>。

#### 療效

根據第三期臨床試驗 REFLECT trial 的結果，於全球一共收納 954 位無法手術切除之肝細胞癌且先前未曾接受過全身性治療的病人，以 1:1 隨機分配接受 lenvatinib (n=478) 或 sorafenib (n=476) 的治療。

- Overall survival (OS) :  
REFLECT trial 患者的 median OS (mOS) 在 lenvatinib 組為 13.6 個月，在 sorafenib 組為 12.3 個月，兩組並無達統計學顯著的差異，Lenvatinib 不劣於 sorafenib (HR : 0.92 [95% CI 0.79-1.06])。
- Progression-free survival (PFS) :  
Lenvatinib 的 median PFS (mPFS) 為 7.4 個月，Sorafenib 為 3.7 個月，達到統計學顯著差異 (HR : 0.66 [95% CI 0.57-0.77] ,  $p < 0.0001$ )。
- Objective response rate (ORR) :  
REFLECT trial 根據 mRECIST criteria，Lenvatinib 的 objective response rate (ORR) 在 lenvatinib 組達到 24.1%，在

sorafenib 組為 9.2%。

由上述資料顯示，lenvatinib 相對於 sorafenib 顯著增加 PFS 和 ORR，但兩者的 OS 相似。

#### 副作用

Lenvatinib 最常見之任何等級不良事件為高血壓 (42%)、腹瀉 (39%)、食慾減退 (34%) 及體重減輕 (31%)；Sorafenib 則為手足症候群 (52%)、腹瀉 (46%)、高血壓 (30%) 及食慾減退 (27%)。

#### 適合病人

無法手術切除之肝癌病人。

#### 注意事項

1. Lenvatinib 的劑量使用需根據體重做調整 (以 60 公斤為界，以上每天服用 12 毫克，以下每天服用 8 毫克)。
2. 實際使用上，大約兩週左右，病人常會有聲音沙啞的狀況，使用前可先告知病人，減少病人的擔心。
3. 高血壓及蛋白尿為 lenvatinib 很常見的副作用，且在嚴重度不高時往往沒有臨床症狀，建議在服藥後要定期追蹤血壓及尿液檢測。
4. 長期的使用下，如病人有疲倦的症狀，建議檢測甲狀腺機能。
5. 劑量的使用上，可以依據病人產生的副作用的嚴重度來做適度的調整及停藥。
6. 血小板低下或凝血功能異常，為肝癌、肝硬化患者常見的併發症，這些併發症都會讓病患增加出血的風險，故使用 lenvatinib 時需注意此併發症。

7. 由於 lenvatinib 依賴肝代謝，肝臟代謝功能較差的患者，使用 lenvatinib 可能會導致氨指數上升而造成肝昏迷，須仔細評估使用。

### 目前健保給付如下

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：

1. 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。
2. 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）。
3. 經導管動脈化學藥物栓塞治療 (TACE) 失敗者，需提供患者於 12 個月內  $\geq 3$  次局部治療之記錄。

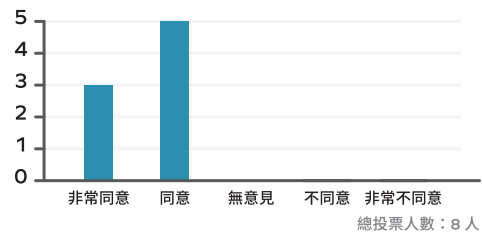
### 結論

對於無法手術切除之肝細胞癌，Lenvatinib 之整體存活期不劣於 sorafenib，兩者台灣健保皆有給付，且給付條件相同。安全性及耐

受性則與先前試驗結果一致。在藥物的合併治療方面，前期臨床試驗結果令人振奮，但仍需等待後期就大規模的人體試驗來證實合併治療的療效，及相對帶來的副作用，綜合討論後，在對臨床治療提出建議。

### 專家意見調查

Q: 因為 lenvatinib 為肝代謝，少數病人會產生肝腦病變，你是否贊成在肝功能不良的病人先使用較低的“起始”劑量，再逐步往上調整劑量？



### 參考文獻

1. Kudo M et al. Lancet. 2018 Mar 24;391 (10126):1163-1173.

### 3. 肝癌免疫藥物建議

1-4

臺中榮民總醫院 胃腸肝膽科 李騰裕

#### Regorafenib (癌瑞格)

2007 年 sorafenib 是第一個成功通過第三期臨床試驗的一線肝癌標靶治療藥物，而 regorafenib 則是在 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)<sup>1</sup>，可提供一線肝癌藥物治療失敗者一個延續生命的機會。台灣的健保也在 2019 年 6 月 1 日開始給付 regorafenib，可以使用於 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

除了 RESORCE trial 的成功，已有許多真實世界的使用經驗報告，其結果指出 regorafenib 的臨床效果和副作用和 RESORCE trial 都很接近。因此，可以透過 RESORCE trial 的研究結果，來了解這個藥物。

RESORCE trial 是一個隨機雙盲、安慰劑對照、第三期臨床試驗，共收錄 573 位經 sorafenib 治療失敗後之 Child-Pugh A 肝癌患者，以 2 : 1 隨機分配接受 regorafenib 或安慰劑。

- Overall survival (OS) :  
RESORCE trial 患者的 median OS (mOS) 在 regorafenib 組為 10.6 個月，在安慰組為 7.8 個月，兩組達統計學顯著的差異 (H : 0.63 [95% CI 0.50-0.79]， $p < 0.0001$ )。如果存活期自一線藥物 sorafenib 用藥時開始起算，Regorafenib 組可長達 26.0 個月 (安慰組為 19.2 個月)。在次族群的分析當中，不論是否為亞洲人、 $\alpha$ -胎兒蛋白 (AFP) 的高低、大血管是否侵犯、hepatitis B Virus (HBV) 感染的有無，Regorafenib 都對延長病患的存活有顯著的幫助。
- Progression-free survival (PFS) :

RESORCE trial 患者的 median PFS (mPFS) 在 regorafenib 組為 3.1 個月，在安慰組為 1.5 個月，兩組達統計學顯著的差異 (HR : 0.46 [95% CI 0.37-0.56]， $p < 0.0001$ )。

- Objective response rate (ORR) :  
RESORCE trial 患者的 ORR 在 regorafenib 組為 11%，在安慰組為 4%，兩組達統計學顯著的差異 ( $p < 0.005$ )。Disease control rate (DCR) 在 regorafenib 組為 65%，在安慰組為 36%，兩組達統計學顯著的差異 ( $p < 0.005$ )。

#### 安全性

常見第 3/4 級治療相關不良事件發生率在 regorafenib 及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%)。88 位病人死亡 (regorafenib 組 13%、安慰劑組 20%)，其中與試驗藥物相關死亡佔 regorafenib 組 2%、安慰劑組 1%。總之，藥物造成常見的不良反應和 sorafenib 很類似，大多是標靶藥物常見的副作用，多數可以經由症狀治療、藥物減量、或藥物暫停得到緩解。台灣人常見的不適以手足皮膚反應 (40%) 及腹瀉 (36%) 較常見，有 28% 的患者需要減低 regorafenib 的劑量，有 11% 的患者必須中止 regorafenib 治療<sup>2</sup>。然而，有報告指出，有藥物不良反應者的藥物治療效果較佳，患者的存活期較長<sup>3</sup>。

#### 注意事項

RESORCE trial 所納入的都是可以耐受 sorafenib 副作用的患者，這也是這個研究在臨床運用時一個重要的限制。先前使用 sorafenib 有嚴重副作用的患者，若接續使

用 regorafenib，其產生相同嚴重副作用的機會較高<sup>4</sup>。然而，二線 regorafenib 的治療效果，和先前一線 sorafenib 的療效及使用劑量，並沒有明顯的相關性<sup>5</sup>。

### 結論

因為有第三期臨床試驗充份的證據支持，Regorafenib 已為肝癌國際治療指引所普遍接受，建議為 sorafenib 治療失敗者的二線標準療法之一。使用 regorafenib 時常產生一些不良反應，其中手足症候群及腹瀉是台灣人最常見的副作用，但只有大約十分之一的人因為副作用而必需停藥。慶幸的是，有報告指出，有藥物不良反應者的患者，其存活期較長；因此可以在副作用處理改善之後，鼓勵患者繼續服藥。然而，必需注意的是，先前無法耐受 sorafenib 副作用的患者，必需謹慎注意接續使用 regorafenib 產生相同副作用的機會較高。此外，除了應用於 sorafenib 治療失敗的患者，Regorafenib 是否可以運用於其它肝癌藥物失敗後的救援

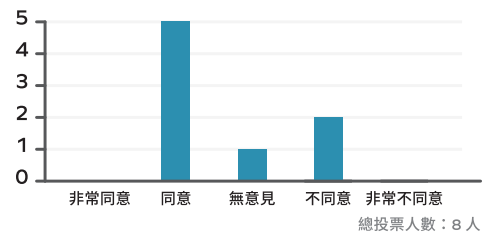
療法，或是否可以合併免疫療法以取得更佳的療效，則仍有待將來進一步的研究。

### 目前健保給付如下

適合於曾經接受 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之 Child-Pugh A 晚期肝細胞癌成人患者。

### 專家意見調查

Q: 你是否同意依據病人對 sorafenib 的耐受性，來決定二線是否使用 regorafenib 嗎？



### 參考文獻

1. Bruix J et al. Lancet. 2017;389 (10064):56-66.
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):190-200.
5. Finn R et al. J Hepatol. 2018 Aug; 69 (2):353-358.

### 3. 肝癌免疫藥物建議

1-5

林口長庚紀念醫院 胃腸肝膽科 滕威

#### Cabozantinib (癌必定)

Cabozantinib 是一個作用於 vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) 1, 2, 3、MET 及 AXL 的多重激酶抑制劑，在一個隨機雙盲的第三期臨床試驗 (CELESTIAL) 對於先前曾接受 sorafenib 治療之晚期肝癌患者，Cabozantinib 相較於安慰劑顯著延長整體存活期及無惡化存活期。所以在 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) 共收錄 707 位先前曾接受 sorafenib 治療後且曾接受至少 1 種系統性治療疾病仍惡化之晚期肝癌患者，2:1 隨機分配接受每日一次 cabozantinib 60 mg 或安慰劑<sup>1</sup>。

- Overall survival (OS) : median OS (mOS) 在 cabozantinib 組為 10.2 個月，安慰組為 8.0 個月，兩組達統計學顯著差異 (HR : 0.76 [95% CI 0.63-0.92] ,  $p=0.005$ )<sup>1</sup>; 進一步分析，Cabozantinib 做為二線治療 mOS 為 11.3 個月，安慰組為 7.2 個月 (HR : 0.70 [95% CI 0.55- 0.88])<sup>2</sup>，且之前 sorafenib 使用越久整體存活率越長。
- Progression-free survival (PFS) : median PFS (mPFS) 在 cabozantinib 組為 5.2 個月，安慰組為 1.9 個月，兩組達統計學顯著差異 (HR : 0.44 [95% CI 0.36-0.52] ,  $p<0.001$ )<sup>1</sup>; 在進一步分析，Cabozantinib 做為二線 mPFS 為 5.5 個月，安慰組為 1.9 個月 (HR : 0.40 [95% CI 0.32-0.50])<sup>2</sup>。
- Objective Response Rate (ORR) :

根據 RECIST 1.1 criteria，Cabozantinib 組整體為 4% 而安慰組不到 1%，兩者療效達到統計學顯著差異 ( $p=0.009$ )<sup>1</sup>。

- Disease control rate (DCR) : Cabozantinib 組達到 64% 優於安慰組的 33%；再進一步分析，Cabozantinib 做為二線 ORR 為 5%，安慰組為 0.6%<sup>2</sup>，DCR 在 cabozantinib 組達到 62% 優於安慰組的 30%。

由上述資料顯示，Cabozantinib 不論做為二線或二線以後比起安慰組都顯著增加 ORR 和 DCR，顯著延長了 PFS，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 約 99%，第 3-4 級不良事件發生率 cabozantinib 高於安慰劑 (68% vs. 36%)。常見的第 3-4 級不良事件及發生率在兩組分別為手足症候群 (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%)。任一級別的不良事件發生導致 cabozantinib 需要減量主要有手足症候群 (22%)，腹瀉 (10%)，疲倦 (7%)，高血壓 (7%) 和 AST (GOT) 增高 (6%)。

##### 適合病人

第一線接受 sorafenib 治療失敗後的晚期肝癌病患。

##### 注意事項

1. 此藥在體外為 CYP3A4 的受質，病患應避免攝取葡萄柚、葡萄柚汁及聖約翰草 (St. John's Wort)。

2. 肝功能不佳的病人 (Child-Pugh score B)  
使用需減量，Child C 的病患則不建議服用。輕度及中度腎功能不全者，無須調整劑量。

#### 結論

對於先前曾接受 sorafenib 治療之晚期肝癌患者，Cabozantinib 做為二線或二線以後的治療相較於安慰劑顯著延長 OS 及 PFS，且有較好的療效。

#### 參考文獻

1. Abou-Alfa GK et al. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379 (1):54-63.
2. Kelley RK et al. ESMO Open. 2020 Aug; 5 (4):e000714.



### 3. 肝癌免疫藥物建議

1-6

臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部 姜乃榕

#### Ramucirumab (欣銳擇)

在 REACH 第三期臨床試驗中是收錄在一線療法中接受過 sorafenib 治療的患者，一組接受 ramucirumab 加上最佳支持治療，另一組只接受最佳支持治療用於二線治療，研究結果顯示與最佳支持治療組相比，雖然接受 ramucirumab 治療的組別整體存活期較長，但無統計學顯著差異<sup>1</sup>。然而在次族群分析中觀察到， $\alpha$  胎兒蛋白指數 (AFP)  $\geq 400$  ng/mL 的患者使用治療較安慰組有明顯較長的整體存活期。因此根據 REACH 試驗的次族群分析結果，進一步設計 REACH-2 試驗來評估 ramucirumab 用於曾接受過 sorafenib 且 AFP  $\geq 400$  ng/mL 之晚期肝癌病人的療效及安全性<sup>2</sup>。

#### 方法

REACH-2 是一個隨機雙盲、安慰劑對照、第三期臨床試驗，總共收錄 292 位曾接受過 sorafenib 且 AFP  $\geq 400$  ng/mL 之晚期肝癌病人，2:1 隨機分配接受 ramucirumab 或安慰劑。主要療效指標為 overall survival (OS)，次要療效指標包括 progression-free survival (PFS)、objective response rate (ORR)、症狀惡化時間、日常體能狀態 (ECOG) 惡化時間和安全性<sup>2</sup>。

#### 療效

- OS :  
median OS (mOS) 在 ramucirumab 組為 8.5 個月，安慰組為 7.3 個月，兩組療效達統計學顯著差異 (HR : 0.71 [95% CI 0.531-0.949] ,  $p=0.0199$ ) 。
- PFS :  
median PFS (mPFS) 在 ramucirumab 組為 2.8 個月，安慰組為 1.6 個月，兩組

療效達統計學顯著差異 (HR : 0.452 [95% CI 0.339-0.603] ,  $p<0.0001$ ) 。

- ORR :  
Ramucirumab 組 5%，安慰組 1%，無統計學顯著差異 ( $p=0.1697$ ) 。
- Time to progression (TTP) :  
median TTP 在 ramucirumab 組為 3.7 個月，安慰組為 2.8 個月，無統計學顯著差異 (HR : 0.79 [95% CI 0.545-1.171] ,  $p=0.238$ ) 。
- 日常體能狀態惡化時間 :  
兩組無顯著差異 (HR : 1.082 [95% CI 0.639-1.832] ,  $p=0.77$ ) 。

#### 安全性

常見第 3 級以上不良事件發生率在 ramucirumab 及安慰劑組分別為高血壓 (13% vs 5%)，低血鈉 (6% vs 0%)，AST (GOT) 增高 (3% vs 5%)。嚴重不良事件發生率在 ramucirumab 組：35%、安慰劑組：29%。

#### 適用族群

Ramucirumab 是一種 anti-VEGFR2 的單株抗體，目前可作為晚期肝癌第二線藥物的選擇之一。

Ramucirumab 於 2019 年 5 月獲美國 FDA 核准以單一藥物治療用於 AFP  $\geq 400$  ng/mL，且無法接受或是在接受 sorafenib 治療後疾病惡化的晚期肝癌細胞癌患者，將能使他們的整體存活期延長。Ramucirumab 的建議劑量為 8 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，每次輸注約 60 分鐘。持續使用，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。

### 注意事項

1. 出血：會增加出血及胃腸出血的風險，發生嚴重出血或腸胃穿孔的病患應永久停用。
2. 傷口癒合不全：Ramucirumab 是一種抗血管新生的抑制藥物，可能對傷口癒合產生不良影響。請於排定的手術 28 天前停用；若接受重大手術 28 天後且傷口已完全癒合時再繼續使用。
3. 動脈血栓栓塞事件：出現嚴重動脈血栓栓塞事件的病人應永久停用。
4. 高血壓：出現嚴重高血壓時，請暫時停用，直到病情獲得控制為止。
5. 輸注相關反應：出現第 1-2 級輸注相關反應時，請將 ramucirumab 的輸注速度減慢 50%。出現第 3-4 級輸注相關反應的病人應永久停用。
6. 蛋白尿包含腎病症候群：當尿蛋白  $\geq 2$  g / 24 小時，請暫停使用。當尿蛋白  $> 3$  g / 24 小時或出現腎病症候群時，應永久停用。

### 目前健保給付如下

適合於曾經接受 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，且 AFP  $\geq 400$  ng/mL 之 Child-Pugh A 晚期肝細胞癌成人患者。

### 結論

REACH-2 試驗是第一個以腫瘤標記選擇肝癌族群接受治療，REACH-2 試驗有達到試驗主要指標，單獨使用 ramucirumab 相較於安慰劑在曾接受過 sorafenib 且 AFP  $\geq 400$  ng/mL 之晚期肝癌病人可以顯著改善整體存活期，此外試驗結果也顯示 ramucirumab 耐受性良好且安全性可接受。

### 參考文獻

1. Zhu AX et al. Lancet Oncol. 2015 Jul; 16 (7):859-70.
2. Zhu AX et al. Lancet Oncol. 2019 Feb; 20 (2):282-296.

### 3. 肝癌免疫藥物建議

1-7

臺大醫院 腫瘤醫學部 沈盈君

#### Pembrolizumab (吉舒達)

Pembrolizumab 在一個針對曾接受 sorafenib 治療且不耐受或治療後惡化之晚期肝癌患者的第二期臨床試驗 (KEYNOTE-224) 中<sup>1</sup>，展現不錯的療效，因此在 2018 年獲得美國 FDA 的加速核准，適應症為：曾接受 sorafenib 治療之晚期肝癌患者。

之後有兩個國際性第三期隨機分配 (2:1) 雙盲的臨床試驗 (KEYNOTE-240 與 KEYNOTE-394)，比較 pembrolizumab + 最佳支持性治療相較於安慰劑 + 最佳支持性治療在第一線標準治療失敗的晚期肝癌患者的療效與安全性。這兩個試驗的主要差別在於：KEYNOTE-240 納入全球已接受過 sorafenib 之晚期肝癌患者；而 KEYNOTE-394 則納入第一線 sorafenib 或含 oxaliplatin 之化學治療後疾病惡化或不耐受之亞洲晚期肝癌患者。以上三個臨床試驗的結果摘要如下：

##### 療效

- Overall survival (OS) :  
在 KEYNOTE-240 trial 中，median OS (mOS) 在 pembrolizumab 組為 13.9 個月，安慰劑組為 10.6 個月 (HR : 0.781 [95% CI 0.611-0.998]， $p=0.0238$ )，但依其研究設計未達統計學顯著差異<sup>2</sup>。而在 KEYNOTE-394 試驗中，mOS 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]， $p=0.0180$ )，有統計學顯著差異<sup>3</sup>。
- Progression-free survival (PFS) :  
在 KEYNOTE-240 trial 的最終分析，median PFS (mPFS) 在 pembrolizumab 組為 3.0 個月，安慰劑組為 2.8 個月

(HR 0.718 [95% CI 0.570-0.904]， $p=0.0022$ )，依其研究設計未達統計學顯著差異<sup>2</sup>。而在 KEYNOTE-394 試驗中，mPFS 在 pembrolizumab 組為 2.6 個月，安慰劑組為 2.3 個月，兩組達顯著差異 (HR : 0.74 [95% CI 0.60-0.92]， $p=0.0032$ )；12 個月的無惡化存活率為 15.9% (pembrolizumab) vs 1.4% (安慰劑)<sup>3</sup>。

- Objective response rate (ORR) :  
在 KEYNOTE-224 trial 中，pembrolizumab 的 ORR 為 17%<sup>1</sup>。在 KEYNOTE-240 試驗中，ORR 在 pembrolizumab 組為 13.7%，而安慰劑組為 1.3%<sup>2</sup>。而在 KEYNOTE-394 試驗中，ORR 在 pembrolizumab 組為 18.3%，而安慰劑組為 4.4%<sup>3</sup>。

由上述資料顯示，Pembrolizumab 相較於安慰劑改善了 OS、PFS 以及 ORR，且在兩個試驗中的效果相當接近也與 KEYNOTE-224 一致，但因試驗設計之故，KEYNOTE-240 在主要療效指標未達統計學顯著差異。

##### 副作用

在 KEYNOTE-224 試驗中，第 3 級以上治療相關不良事件發生率為 24%<sup>1</sup>。在 KEYNOTE-240 試驗中，第 3 級以上治療相關不良事件發生率在 pembrolizumab 組分為 18.6%，安慰劑組為 7.5%。沒有 B 或 C 型肝炎急性肝炎發作<sup>2</sup>。在 KEYNOTE-379 試驗中，第 3 級以上治療相關不良事件發生率在 pembrolizumab 組分為 14.4%，安慰劑組為 5.9%<sup>3</sup>。

##### 適合病人

曾接受 sorafenib 治療之晚期肝癌患者。

### 注意事項

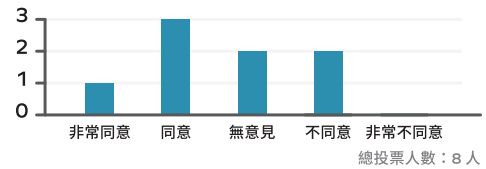
1. 中至重度或無法有效控制之自體免疫疾，或曾接受過器官移植患者，不建議使用。

### 結論

對於接受第一線 sorafenib 治療後疾病惡化的晚期肝細胞癌患者，Pembrolizumab 相較於安慰劑可延長 OS 與 PFS，且無過多的嚴重副作用，不失為一個不錯的第二線治療選項。

### 專家意見調查

Q: KEYNOTE-240 在多國多中心的臨床試驗沒有達標，但 KEYNOTE-394 在亞洲族群的臨床試驗有達標，所以你是否贊成 pembrolizumab 更適合使用在亞洲族群的病人呢？



### 參考文獻

1. Zhu AX et al. Lancet Oncol. 2018 Jul; 19 (7):940-952.
2. Finn RS et al. J Clin Oncol. 2020 Jan 20; 38 (3):193-202.
3. Qin S et al. Journal of Clinical Oncology. 2022 Jan; 40 (4\_suppl):383-383.

### 3. 肝癌免疫藥物建議 — 1-8

臺大癌醫中心醫院 腫瘤內科部 許駿

## Nivolumab (保疾伏) 與 ipilimumab (益伏) 合併療法

晚期肝癌繼多重激酶抑制劑、免疫治療藥物且合併標靶治療等多種系統性治療後，仍持續追求更多可能性的治療組合。其中雙免疫藥物治療也是一個重要的研究方向。

首先在 CheckMate 040 第一 / 二期臨床試驗中評估 PD-1 抑制劑 nivolumab 單獨使用治療晚期肝癌看到初步的療效和安全性<sup>1</sup>，但很可惜在第三期試驗 CheckMate 459 比起 sorafenib 並未能顯著延長病患總體存活期<sup>2</sup>。隨後，CheckMate 040 中以 nivolumab + ipilimumab 作為二線晚期肝癌治療的 cohort 則於先前已接受過 sorafenib 治療病人，看到似乎有更好的療效，也因此目前有一項以此雙免疫藥物組合的第三期臨床試驗 CheckMate 9DW (NCT04039607) 正在進行中<sup>3</sup>。

#### 試驗設計

CheckMate 040 是一個 multicohort 的 phase I/II 臨床試驗，其中 nivolumab 合併 ipilimumab 組是將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 及 ipilimumab：

- A 組：  
nivolumab 1 mg/kg 加上 ipilimumab 3 mg/kg，每三周一次，總共四次，隨後以 nivolumab 240 mg 每兩周一次。
- B 組：  
Nivolumab 3 mg/kg 加上 ipilimumab 1 mg/kg，每三周一次，總共四次，隨後以 nivolumab 240 mg 每兩周一次。
- C 組：  
Nivolumab 3 mg/kg 每兩周一次 另加上 ipilimumab 1 mg/kg 每六周一次。

主要試驗終點為 objective response rate (ORR) 及安全性。

CheckMate 459 是一個隨機的開放性第三期臨床試驗，收錄亞洲、澳洲、歐洲及北美共 22 個國家之未接受過手術、局部治療或系統性藥物治療之第一線晚期肝癌病人，符合 Child-Pugh Class A、日常體能狀態 (ECOG) 為 0 或 1 且無論是否有病毒性肝炎。將病人 1:1 隨機分配接受每 2 周 nivolumab 240 mg 或是 sorafenib 每日 2 次 400 mg 治療。主要療效指標為 overall survival (OS)，同時也評估其藥物安全性。

#### 療效

CheckMate 040 收錄一共 148 位病人，中位追蹤期達 30.7 個月時<sup>1</sup>

- ORR：  
32% (arm A)、27% (arm B)、29% (arm C)。
- Duration of rate (DOR)：  
median DOR 分別為未達到 (arm A)、15.2 個月 (arm B)、21.7 個月 (arm C)。

#### CheckMate 459

- OS：  
median 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]， $p=0.075$ )，未達到設定的顯著性水準 ( $p=0.0419$ )。

#### 副作用

在 CheckMate 040 試驗，當 nivolumab 合併 ipilimumab 時，中任何等級治療相關不良事件發生率分別為 94% (arm A)、71% (arm B)、79% (arm C)，

其中 arm A 發生 1 例治療相關死亡（第 5 級肺炎）。

在 CheckMate 459，Nivolumab 單獨使用時，中，最常見的第 3 級以上治療相關不良事件發生率在 nivolumab 和 sorafenib 分別為手足症候群 (<1% vs 14%)、AST 升高 (6% vs 4%) 和高血壓 (0% vs 7%)。Nivolumab 和 sorafenib 組分別有 12% 和 11% 嚴重治療相關不良事件，其中分別有 4 例和 1 例死於治療相關不良事件<sup>1</sup>。

### 特殊考量

使用雙免疫 (IO) 會有較高的 immune-mediated adverse events，使用前須了解病患是否有自體免疫疾病的病史，治療過程中也應小心追蹤相關不良事件的發生。

### 結論

雖然尚為有 nivolumab 併用 ipilimumab 隨機分派的第三期臨床試驗結果，但由於肝癌是常見且高度惡性的腫瘤，雙免疫合併療法即是未來潛在的選擇。2020 年由 ORR 獲得美國 FDA 之加速核准於先前處方過 sorafenib 之晚期肝癌病人，其核准劑量為 nivolumab 1 mg/kg 加上 ipilimumab 3 mg/kg，每三周一次，總共四次，隨後以 nivolumab 240 mg 每兩周一次。隨後也在台灣獲得 TFDA 之加速核准，可作為晚期肝癌 sorafenib 治療之後之二線選擇之一，但其明確療效有待 CheckMate 9DW 的結果來進一步證實。

### 參考文獻

1. El-Khoueiry AB et al. Lancet 2017; 389: 2492–502.
2. Yau T et al. Lancet Oncol 2022; 23: 77–90.
3. Yau T et al. JAMA Oncol. 2020; 6 (11):e204564.

### 3. 肝癌免疫藥物建議 — 2-1

#### 肝細胞癌免疫治療的特殊考量

##### ECOG

一般而言，臨床試驗多是招收功能狀態良好 (ECOG 0-1 分) 的病人，根據兩篇統合分析的結果，ECOG 0 與 1~2 分的固態腫瘤患者，使用免疫治療，兩組的整體存活率無顯著差異<sup>1,2</sup>。然功能狀態較差的患者 (ECOG 3-4) 接受免疫治療，其預後仍可能較差。

##### 年齡

目前並無證據顯示，年齡大小與免疫治療的療效有關，根據肝癌免疫治療臨床試驗的結果，無論年紀大小，免疫治療都有相似的臨床益處<sup>3</sup>。

##### 器官移植 (包括肝移植)

宜審慎考慮使用，器官移植術後病人使用免疫治療有很高的機會引起移植器官排斥反應，在一篇系統性回顧研究指出約有四成病人會出現排斥反應 (11/23 腎臟、4/11 肝臟、1/5 心臟)，器官排斥反應的發生率在兩種不同的免疫檢查點抑制劑 (anti-CTLA-4、anti-PD-1) 是差不多的，平均發生排斥反應的時間約為 21 天，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後的器官，四成六的病人最後死亡，因此對於器官移植術後病人使用免疫檢查點抑制劑，仍需更多的研究來評估抗腫瘤效益最大化及保存移植後的器官之間的平衡<sup>4,5</sup>。

##### 自體免疫疾病

合併自體免疫疾病之病人宜審慎使用，並監測自體免疫疾病的活化。過去研究顯示自體免疫疾病併肝細胞癌的患者有較高機會發生免疫相關不良反應，但嚴重不良反應發生率並未增加；且自體免疫疾病或有無使用免疫抑制藥物與治療成效無關<sup>6-8</sup>。

##### HBV/HCV 帶原者

在全世界肝細胞癌的病患中，約有二分之

一的人感染 B 型肝炎，三分之一感染 C 型肝炎<sup>9,10</sup>，而在臺灣，根據國健署統計，更是有高達 7 成的病患為 B 型肝炎帶原者。研究顯示在病毒性肝炎經適當控制的病人接受免疫治療的總緩解率、肝炎急性發作及嚴重免疫相關不良反應之機率與非肝炎患者皆無不同<sup>11</sup>。根據台灣本土的回溯性分析，正在服用抗病毒藥物的病人接受免疫治療，並無出現 B 型肝炎病毒再活化的情況；此外，如果在接受免疫治療時，同時服用抗 B 型肝炎病毒的核苷酸同質物，即使 B 型肝炎病毒量大於 100 IU/mL 也是安全的<sup>12</sup>。

HBV 相關的肝細胞癌患者使用免疫療法前，是否要使用抗病毒藥物目前尚無定論。但接受免疫治療後，若發生 ICI-related hepatitis，難以與急性 B 型肝炎發作鑑別診斷，因此建議在接受免疫治療之前就接受抗 HBV 藥物治療。HCV 相關的肝細胞癌患者使用免疫療法前，是否要使用抗病毒藥物也無定論，而目前的研究對於存活率、總緩解率是否有幫助，也尚無定論。但由於臺灣健保全面給付 C 肝全口服抗病毒藥物，因此建議 HCV 相關的肝細胞癌患者治療前皆可使用直接作用抗病毒藥物 (DAA) 治療。

##### HIV 病患

HIV 病患常合併感染 B 型或 C 型肝炎，導致肝細胞癌成為現代 HIV 病患重大的死亡原因之一<sup>13</sup>，值得注意的是，高效能抗愛滋病毒治療 (HAART) 的藥物亦有肝毒性，可能導致惡化肝功能，所以整體上，感染 HIV 的肝細胞癌病患的存活率是較差的<sup>14</sup>。傳統上 HIV 病患時常被排除在臨床試驗之外，因此目前尚無免疫治療在感染 HIV 的肝細胞癌病患的研究，但在 HIV 感染的其他惡性腫瘤患者，接受免疫治療的療效和安全性都與沒感染的病患沒有顯著差異<sup>15,16</sup>。

### 3. 肝癌免疫藥物建議 — 2-2

#### 肝細胞癌 anti-VEGF 的特殊考量

##### 出血

合併使用 VEGF/VEGFR 抑制劑，包括多重激酶抑制劑，或單株抗體都有可能增加食道靜脈曲張、潰瘍出血風險<sup>17</sup>。故建議開始治療前須有 6 個月內胃鏡檢查報告，以排除高出血風險的食道靜脈曲張及潰瘍。此外，在使用 anti-VEGF 藥物前也需評估病人的凝血功能，包括 PT/INR、血小板數量、有無使用抗凝血劑、抗血小板藥物，以及先前或未來是否接受侵入性治療。

##### 高血壓

以使用 VEGF/VEGFR 抑制劑治療之病人的高血壓發生率較高。臨床安全性數據顯示，

高血壓發生率可能與劑量有關。在開始給予 VEGF/VEGFR 抑制劑治療前，應適當控制已存在之高血壓。建議在使用 VEGF/VEGFR 抑制劑治療期間監測病人的血壓。

##### 蛋白尿

在臨床試驗中，併用 VEGF/VEGFR 抑制劑與化學療法的病人發生蛋白尿的機率較單獨使用化學療法者高。建議在開始治療前及治療期間，以尿液試紙監測蛋白尿。有部分使用 VEGF/VEGFR 抑制劑治療的病人觀察到有 4 級蛋白尿（腎病症候群）。若產生腎病症候群，則應永久停用 VEGF/VEGFR 抑制劑。

##### 參考文獻

1. Bersanelli M et al. *Med Oncol* 2018; 35:132.
2. Butaney M et al. *Am J Clin Oncol* 2020; 43:193-202.
3. Kudo M et al. *Liver Cancer* 2020; 9:640-62.
4. Munker S et al. *United European Gastroenterol J.* 2018 Aug; 6 (7):970-973.
5. d'Izarny-Gargas T et al. *Am J Transplant.* 2020 Sep; 20 (9):2457-2465.
6. Cortellini A et al. *Oncologist.* 2019 Jun; 24 (6):e327-e337.
7. Danlos FX et al. *Eur J Cancer.* 2018 Mar; 91:21-29.
8. Leonardi GC et al. *J Clin Oncol* 2018 Jul 1; 36 (19):1905-1912.
9. Xie Y. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1018:11-21.
10. Harrod E et al. *Hepatoma Res* 2019; 2019:28.
11. Shah NJ et al. *J Immunother Cancer.* 2019 Dec 17; 7 (1):353.
12. Lee PC et al. *J Immunother Cancer.* 2020; 8 (2):e001072.
13. Dika IE et al. *Curr Opin HIV AIDS* 2017; 12:20-5.
14. Pinato DJ et al. *J Clin Oncol* 2019; 37:296-304.
15. Uldrick TS et al. *JAMA Oncol* 2019; 5:1332-9.
16. González-Cao M et al. *J Clin Oncol* 2019; 39.
17. Hershman DL et al. *J Clin Oncol* 2013; 31:3592-9.



### 3. 肝癌免疫藥物建議 — ③ 免疫治療的副作用與處置

過去研究顯示，肝細胞癌病人多死於肝臟衰竭或其他因素而非腫瘤本身<sup>1</sup>。使用免疫藥物治療的病人常見的副作用為肝臟酵素異常但不影響到肝臟功能<sup>2-4</sup>。三或四級的肝臟酵素異常在 CheckMate 040 中佔 16%<sup>2</sup>，而 KEYNOTE-224 中有 12% 的受試者發生<sup>3</sup>。

目前並沒有前瞻性研究指出免疫藥物引起的肝炎比例，若病患發生肝炎反應，應

先排除其他原因；若肝臟功能受到影響應考慮暫停使用免疫藥物<sup>5</sup>。

除了肝臟副作用以外、心臟、腎臟、神經、肺臟、胰臟、皮膚、內分泌系統都有可能產生相關副作用，正確的辨識並在早期介入或者暫停免疫檢查點抑制劑使用是至關重要的。以下依照副作用分級提出相關處置建議（表一）。

表一：irAE 的處置原則

副作用分級	處置
1	繼續治療並密切監測副作用
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>幾乎所有副作用都需暫停免疫檢查點抑制劑並考慮給予類固醇治療</li> <li>Prednisolone 0.5-1 mg/kg/day 或同等劑量</li> <li>當副作用恢復至一級可再次給予</li> </ul>
3	<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>Methylprednisolone 1-2 mg/kg/day IV 或 prednisolone 1-2 mg/kg/day PO 或同等劑量</li> <li>48-72 小時內未改善，考慮增加其他免疫抑制療法 (如下)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>類固醇以 4-6 周的時間減量</li> <li>待恢復至一級副作用後可考慮再次治療，同時並用 prednisolone 10 mg/day</li> </ul> </li> </ul>
4	<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>Methylprednisolone 1-2 mg/kg/day IV 或 prednisolone 1-2 mg/kg/day PO 或同等劑量</li> <li>48-72 小時內未改善，考慮增加其他免疫抑制療法 (如下)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>類固醇以 4-6 周的時間減量</li> <li>再次給予應審慎評估治療的益處與風險再使用，但心臟、肝臟、肺臟、神經、皮膚水泡疾病、Stevens-Johnson syndrome、毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrosis) 或胰臟副作用等應停止使用</li> </ul> </li> </ul>

\* 當發生神經性、骨髓性、心臟副作用則一律暫停給予免疫檢查點抑制劑

\* 不須給類固醇的時機：

- 甲狀腺副作用
- 腎上腺機能不足 (只需給予生理劑量)
- 腦下垂體炎 (但合併其他症狀，如頭痛、視覺改變，或其他神經症狀例外，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

## 肝炎

- 症狀：早期通常是無症狀的，或 ALT、AST 數值 升高。
- 發病時間：1-15 週，也可能在數月或數年的延遲後發生。
- 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 ICI 輸注前應檢查 ALT、AST。
- 診斷：須排除病毒性肝炎（包括：HBV、HCV、CMV、EBV），autoimmune hepatitis（可檢測 IgG4、ANA、ASMA、anti-LKM-1、ALC-1、anti-SLA/LP），其他藥物、酒精造成的肝毒性。
- 治療：參見下表（表二）。

表二：肝炎的評估與治療

分級	ALT/AST	評估	免疫藥物	處置
1	<3 x ULN or 1.5-3.0 x BV (註)	• 視指數上升的幅度，每 1-3 周追蹤 ALT、AST、bilirubin	可考慮暫停	觀察
2	3-5 x ULN or 3-5 x BV	• 每 3-5 天追蹤指數 • 檢測：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))	暫停	考慮 prednisolone 0.5-1 mg/kg/ 天
3	5-20 x ULN or 5-20 x BV	• 每 1-5 天追蹤指數 • 檢測項目同上 • 考慮腹部掃描，例如 CT、MRI	暫停	• Prednisolone (或等效) 初始劑量：1-2 mg/kg/ 天，建議點滴注射 • 考慮住院照護 • 會診肝膽專科醫師
4	>20 x ULN or >20 x BV	• 每天追蹤指數 • 餘同上	永久停用	• 住院照護 • 考慮肝臟切片 • 餘同上

\* 註：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。

### 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 ≤1 級。
- ALT/AST 恢復至 ≤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沒有反應；ALT 或 AST 在皮質類固醇開始後 10-14 天內沒有改善至 ≤1 級；在類固醇逐漸減量後肝毒性再次出現。
- 檢驗：
  - 應重新評估肝炎的鑑別診斷。
  - 肝臟切片：用於診斷類固醇抗性的肝炎，以鑑別診斷類固醇抗性的原因。
- 治療：
  - 加上 mycophenolate mofetil (MMF) (1-2 g，每天兩次)。
  - 其他可以考慮的藥物包括 tacrolimus and antithymocyte globulin (ATG)。
  - 考慮到 infliximab 具有肝毒性，不用於肝毒性患者。

## 參考文獻

1. Couto OFM, Dvorchik I, Carr BI, et al. Causes of death in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2007; 52:3285-9.
2. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. *Lancet*. 2017 Jun 24;389 (10088):2492-2502.
3. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. *Lancet Oncol*. 2018 Jul; 19 (7):940-952.
4. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. *JAMA Oncol*. 2020 Nov 1; 6 (11):e204564.
5. Sangro B, Chan SL, Meyer T, et al. *J Hepatol*. 2020 Feb; 72 (2):320-341.

## 4. 晚期肝細胞癌全身性治療的未來展望

臺大醫院附設癌醫中心分院 榮譽院長 鄭安理

現今對於晚期肝癌的治療已進展到以合併用藥治療為主，其中以免疫檢查點抑制劑合併抗血管生長因子 (Anti-VEGF) 的單株抗體這個組合最為成功<sup>1</sup>。另外，合併使用雙重免疫檢查點抑制劑，研究顯示有不錯的療效。至於免疫檢查點抑制劑合併多重激酶抑制劑 (MKI)，則尚未有成功的組合。為什麼呢？以下我們將一一探討。

### 免疫治療合併 MKI

在 COSMIC-312 研究中，Atezolizumab 合併 cabozantinib 治療，雖然比起 sorafenib 有較長的無惡化存活期，但中位總體存活期卻未能達到統計學上的顯著差異<sup>2</sup>。根據研究，Cabozantinib 可以透過對 VEGF 及 MET 途徑的抑制而進行免疫調節，而 AXL 的抑制也可以抑制癌細胞上皮細胞間質轉化 (epithelial-mesenchymal transition)，理論上合併免疫治療應該有潛在的好處，但是臨床試驗的數據卻無法支持這個說法，原因我們尚不清楚。以 sorafenib 為例，在低劑量的時候能活化免疫細胞，但高劑量時則會抑制免疫細胞。至於其他 MKI 包括 regorafenib，Lenvatinib 等等，都有除 VEGF 途徑以外的作用機轉，也各自有研究報告其免疫調節的效應。然而，我們尚不清楚 MKI 在合併免疫治療時的最適劑量，若使用不適合的劑量合併治療，即可能產生不理想的結果。在本文截稿前，LEAP-002 也在今年 (2022) ESMO 大會發表最終的分析結果，Lenvatinib 合併 pembrolizumab 相較於單獨使用 lenvatinib<sup>3</sup>，無法達到顯著存活期差異終而宣告失敗。因此，如何使用 MKI 合併免疫治療，仍有待更多的研究。

### 雙重免疫治療

目前已經成功的雙重免疫治療組合為 anti-PD (L)-1 合併 anti-CTLA-4。在 HIMALAYA 研究的主要發現，STRIDE 組當中，使用了 durvalumab 合併 tremelimumab 雙重免疫治療，在存活期顯著優於 sorafenib<sup>4</sup>；而 durvalumab 的單一治療，其療效則不亞於 sorafenib。值得討論的是，HIMALAYA study 中，有一組使用 durvalumab 合併低劑量的 tremelimumab (75 mg，共四次)，因療效不佳被提前終止，而 STRIDE 組只接受一次較高劑量的 tremelimumab 300 mg，即可達到較好的療效。此外，在 CheckMate-040 裡雙重免疫治療的組別當中，也顯示較高劑量的 ipilimumab 有較好的療效，雖然也帶來較高機會的免疫副作用<sup>5</sup>。因此，合併 anti-PD-L1 及 anti-CTLA-4 時，anti-CTLA-4 的最佳給藥時機和劑量，仍需更多數據來探討。

除了傳統以 PD1、PD-L1、CTLA-4 作為標的之外，雙重免疫治療也包括了一些新型的標的，包括 LAG-3 與 TIGIT。Anti-LAG-3 可以促進免疫系統辨識癌細胞的功能，Nivolumab 合併 relatlimab (anti-PD1 合併 anti-LAG-3) 這個組合在黑色素細胞瘤展現顯著的療效，已

於近期通過適應症的核可，成為標準治療。目前，這個組合也在晚期肝癌進行第二線，隨機分配的第二期臨床試驗，後續的研究結果值得令人期待。

至於 anti-TIGIT，在一個非小細胞肺癌的第二期臨床試驗 (CITYSCAPE study) 中，以 atezolizumab 合併 tiragolumab 相對於 Atezolizumab 單獨使用，可顯著提高客觀反應率及無惡化存活期，因此被加速核可使用於非小細胞肺癌<sup>6</sup>。然而，Tiragolumab 在另一個小細胞肺癌的第三期研究中 (SKYSCRAPER-02) 宣告失敗<sup>7</sup>。正在進行中的 MORPHEUS-Liver study，即是探討 atezolizumab 合併 tiragolumab 的組合在晚期肝癌的療效。目前我們對這些新型的免疫檢查點抑制劑的療效尚不清楚，還需要更多臨床試驗來證實。

### 其他探索性研究

- 雙特異性 T 細胞銜接系統 (BiTE)

BiTE 之原理是以雙特異性抗體 (Bi-specific antibody) 的一端接上癌症細胞，另一端接上 T 細胞，如此便可以增加 T 細胞辨認及毒殺癌細胞的效果，此療法目前已知於白血病患者上有療效。以 ERY974 在肝癌為例，其抗體一端接上了常表現的癌症細胞標誌 GPC3，另一端則接上了 T 細胞的表面抗原 CD3。因而可藉由同時活化 T 細胞並辨識癌細胞來促使 T 細胞的胞殺作用。若再合併舊有的 atezolizumab + bevacizumab 治療，可望能增進療效。

- CAR-T 與 CAR-NK

目前研究成功證實 CAR-T 在白血病及淋巴癌上的療效，但尚無治療實質腫瘤 (solid tumor) 成功的結果。為此針對 GPC3-CAR-T 治療肝細胞癌進行進一步的分析，在十幾個分別使用第一代到第三代 CAR-T 相關試驗中，得出為何 CAR-T 在 solid tumor 上沒有療效的原因。第一可能是腫瘤抗原 (tumor antigen) 的異質性，第二可能因腫瘤內部壓力過高，導致 CAR-T/CAR-NK 細胞不容易進入腫瘤內部，第三是腫瘤內有免疫抑制的環境，可能不利於 CAR-T/CAR-NK 細胞毒殺腫瘤細胞，第四是 CAR-T 在免疫抑制的環境中可能會衰竭，同樣無法成功毒殺腫瘤細胞。因此未來需探討如何克服 CAR-T 治療實質腫瘤的困境，也許合併 ICIs 或其他免疫治療是可行的方式。

- Antibody-drug conjugation (ADCs)

目前受 FDA 核准的抗體藥物複合體 ADCs 至少有十種以上，包含了早期使用在 Hodgkin lymphoma 上的藥物、用於乳癌的 anti-HER2，以及用於泌尿道上皮癌 (UC) 的 anti-TROP2。ADCs 主要原理是藉由單株抗體來結合化療藥物跟癌細胞，以協助辨認癌細胞並直接造成毒殺效果。目前數種藥物療效的展望都不錯，這樣的治療方式再合併 ICI 免疫治療可能可以加強毒殺效果跟免疫細胞的辨認，達到更好的療效。

### 細胞激素相關藥物

細胞激素 (cytokine) 免疫調節相關的新藥物發展，包括了 classcial ICIs 以及 highly exploratory targets。其中 Morpheus-Liver study 研究了 atezolizumab + bevacizumab 合併 anti-IL6、Pan-TGF $\beta$  inhibitor、PPAR $\alpha$  antagonist 等與免疫相關的細胞激素，期待藉由阻斷免疫抑制 (Immunosuppressive) 的環境來加強免疫調節的效果。

### 癌症疫苗

目前癌症疫苗過去不管在早期或晚期的治療都尚未成功。目前的方式主要是以 mRNA 來製作疫苗再合併 CAR 治療。另外還有稱作 neo-antigen 的癌症疫苗製作方式，原理是先分析患者的癌細胞並取出 neo-antigen 去訓練個體 T 細胞，使之可以辨認 neo-antigen，最後再回輸到患者體內進行癌症治療。雖然癌症疫苗的治療方式仍在 phase I 的實驗中，但已知病人的腫瘤對藥物有所反應，故期待未來有更多的研究結果發表。

### 總結

晚期肝癌已經進入到合併治療的時代，免疫檢查點抑制劑合併不同機轉的藥物為目前主流的研究方向，許多不同機轉的免疫治療，包括細胞治療正在研究中，希望這些治療能帶給病人更佳的治療效果！

### 參考文獻

1. Finn RS et al. N Engl J Med. 2020 May 14;382 (20):1894-1905.
2. Kelley RK et al. Lancet Oncol. 2022 Aug; 23 (8):995-1008.
3. Kelley RK et al. ESMO VIRTUAL PLENARY ABSTRACT. 2022 Jan 33 (1):114-116.
4. Abou-Alfa GK et al. Journal of Clinical Oncology. 2022 Feb 40; 4\_suppl 379-379.
5. Yau T et al. JAMA Oncol. 2020 Nov 1; 6 (11):e204564.
6. Cho BC et al. Lancet Oncol. 2022 Jun; 23 (6):781-792.
7. Rudin CM et al. Journal of Clinical Oncology 40, no. 17\_suppl (June 10, 2022) LBA8507-LBA8507.

## 5. 常見英文縮寫中文對照表

(依 A-Z 排序)

anti-CTLA-4 : anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 細胞毒殺性 T 淋巴球相關抗原 4  
 anti-PD-1 : anti-programmed cell death protein 1 抗細胞程式死亡受體 -1  
 anti-PD-L1 : anti-programmed cell death ligand-1 抗細胞程式死亡配體 -1  
 AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases 美國肝臟研究學會  
 ADC : antibody-drug conjugate 抗體藥物複合體  
 AE : adverse event 不良事件  
 AFP : alpha-fetal protein  $\alpha$ - 胎兒蛋白  
 ALC-1 : Anti liver cytosolic antigen type 1 抗第一號肝臟細胞溶質抗體  
 Anti-LKM : anti-liver kidney microsome antibody 抗肝腎微粒體抗體  
 Anti-SLA/LP : anti-soluble liver antigen/liver-pancreas 抗可溶性肝臟抗原 / 抗肝胰腺抗體  
 ANA : antinuclear antibody 抗細胞核抗體  
 AMA : anti-mitochondrial antibody 抗粒腺體抗體  
 APASL : The Asian Pacific Association for the Study of the Liver 亞太肝病學會  
 ASMA : anti-smooth muscle antibody 抗平滑肌抗體  
 AJCC : American Joint Committee on Cancer 美國癌症聯合委員會  
 BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer 巴塞隆納臨床肝癌分期  
 BiTE : bi-specific T- cell engager 雙特异性抗體  
 BV : baseline value 基準值  
 CAR-T : chimeric antigen receptor-T cell 嵌合抗原受體 T 細胞  
 CAR-NK : chimeric antigen receptor-nature killer cell 嵌合抗原受體自然殺手細胞  
 CPS: combined positive score  
 CMV : cytomegalovirus 巨細胞病毒  
 CPS : combined positive score 綜合陽性分數  
 CR : complete response 完全緩解  
 CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 細胞毒性 T 淋巴細胞相關抗原 4  
 dMMR : deficient mismatch repair 基因錯配修復功能缺陷  
 DAA : direct-acting antiviral agent 直接作用抗病毒藥物  
 DCR : disease control rate 疾病控制率  
 DOR : duration of response 反應持續時間  
 EASL : European Association for the Study of the Liver 歐洲肝臟研究學會  
 EBV : Epstein-Barr virus EB 病毒  
 ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group 美國東岸癌症臨床研究合作組織  
 EGD : esophagogastroduodenoscopy 上消化道內視鏡  
 FDA : Food and Drug Administration 美國食品藥物管理局  
 FGFR : fibroblast growth factor receptor 纖維母細胞生長因子受體  
 GPC3 : glypican 3 磷脂肌醇聚糖 3  
 HAART : highly active antiretroviral therapy 高效能抗反轉錄病毒療法  
 HBV : hepatitis B virus B 型肝炎病毒  
 HCC : hepatocellular carcinoma 肝細胞癌  
 HCV : hepatitis C virus C 型肝炎病毒  
 HIV : human immunodeficiency virus 人類免疫缺乏病毒  
 HR : hazard ratio 風險比  
 iUPD : immunotherapy unconfirmed progressive disease 免疫治療不確定性疾病惡化

iCPD : immunotherapy confirmed progressive disease 免疫治療確定性疾病惡化  
ICI : immune checkpoint inhibitor 免疫檢查點抑制劑  
IgG : immunoglobulin G 免疫球蛋白 G  
IL : interleukin 介白素  
JIS : The Japan Integrated Staging 日本整體分期評分  
LAG-3 : lymphocyte-activation gene 3 淋巴細胞活化基因 3  
mTTP : median time to progression 中位症狀惡化時間  
MKI : multikinase inhibitor 多重激酶抑制劑  
MMF : mycophenolate mofeti 黴酚酸酯  
MSI-H : microsatellite instability-high 高度微衛星不穩定性  
OS : overall survival 整體存活期  
ORR : objective response rate 經確認的客觀反應率  
pANCA : peripheral anti-neutrophil cytoplasmic antibody 核周圍型抗嗜中性球細胞質抗體  
PD : progressive disease 疾病進展  
PD-1 : programmed cell death protein 1 細胞程式死亡受體 -1  
PDGF-R: platelet-derived growth factor receptor 血小板衍生生長因子受體  
PD-L1 : programmed cell death-ligand 1 細胞程式死亡配體 -1  
PFS : progression free survival 疾病無惡化存活期  
PPAR $\alpha$  : peroxisome proliferator activated receptor alpha 過氧化物酶體增植物活化受體 $\alpha$   
PR : partial remission 部分緩解  
PS : performance status 病患之行為狀態  
RECIST : the response evaluation criteria in solid tumors 固體腫瘤的療效評價標準  
RFA : radiofrequency ablation 腫瘤燒灼術  
SD : stable disease 疾病穩定  
TACE : trans-arterial chemoembolization 經導管動脈化學藥物栓塞治療  
TFDA : Taiwan Food and Drug Administration 台灣食品藥物管理局  
TGF $\beta$  : transforming growth factor beta 轉化生長因子 - $\beta$   
TIGIT : T cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-base inhibitory motif domain T 細胞免疫球蛋白及免疫受體酪氨酸抑制基序  
TMB-H: tumor mutational burden-high 高腫瘤突變負荷量  
TRAE : treatment-related AE 治療相關的不良事件  
TTP : time to progression 疾病惡化時間  
TTSP : time to symptomatic progression 症狀惡化之時間  
UC : urothelial carcinoma 泌尿上皮癌  
ULN : upper limit normal 正常值上限  
VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor 血管內皮生長因子受體

## 肝癌藥物治療專家共識

### Consensus of systemic therapy for hepatocellular carcinoma in Taiwan

#### 發行單位及代表人：

- 張文震 台灣免疫暨腫瘤學會 理事長  
林錫銘 台灣肝癌醫學會 理事長  
楊志新 中華民國癌症醫學會 理事長  
何景良 台灣癌症安寧緩和醫學會 理事長  
賴俊良 台灣臨床腫瘤醫學會 理事長

#### 執行編輯：

- 陳三奇 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部

#### 編審委員（依姓氏筆畫排序）：

- 陳三奇 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部  
張義芳 馬偕紀念醫院 血液腫瘤科  
謝耀宇 雙和醫院 血液腫瘤科

#### 共同作者（依姓氏筆畫排序）：

- 李騰裕 臺中榮民總醫院 胃腸肝膽科  
姜乃榕 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部  
沈盈君 臺大醫院 腫瘤醫學部  
陳三奇 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部  
陳彥仰 高雄長庚醫院 血液腫瘤科  
張義芳 馬偕紀念醫院 血液腫瘤科  
許駿 臺大癌醫中心醫院 腫瘤內科部  
滕威 林口長庚紀念醫院 胃腸肝膽科  
鄭安理 臺大醫院附設癌醫中心分院 榮譽院長

#### 出版單位：

- 台灣免疫暨腫瘤學會



版權所有 ©2023 台灣免疫暨腫瘤學會 / 台灣肝癌醫學會 / 中華民國癌症醫學會 / 台灣癌症安寧緩和醫學會 / 台灣臨床腫瘤醫學會



**台灣免疫暨腫瘤學會 (Tsitc)**

聯絡地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號  
電 話：0905-911-325  
E-mail：taiwanimmunotherapy@gmail.com  
網 址：www.tsitc.org.tw



**台灣肝癌醫學會 (TLCA)**

聯絡地址：333 桃園市龜山區復興街 5 號 胃腸肝膽科系辦公室  
電 話：0979-459-248  
傳 真：03-3272-236  
網 址：<http://www.tlcaweb.org.tw/>



**中華民國癌症醫學會 (TOS)**

聯絡地址：100229 台北市常德街一號台大景福館二樓 204 室  
電 話：02-2375-3867  
傳 真：02-2375-3868  
網 址：<http://www.taiwanoncologysociety.org.tw/ehc-tos/s/index.htm>



**台灣癌症安寧緩和醫學會 (TSCPM)**

聯絡地址：10455 台北市中山區松江路 65 號 6 樓 611 室  
電 話：0988-332-184  
E-mail：tscpm1@gmail.com  
網 址：<https://www.wecare.org.tw/>



**台灣臨床腫瘤醫學會 (TCOS)**

聯絡地址：112062 台北市北投區石牌路二段 114 號 3 樓  
電 話：02-2828-5502  
傳 真：02-2828-5503  
E-mail：tcos801229@gmail.com  
網 址：<http://www.tcos.org.tw/#/>

版權所有。本刊物未經發行者的書面許可，不得進行複製、儲存於可檢索系統，或以任何形式包括但不限於以電子、機械、影印、錄製或其他方式傳送。

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means including but not limited to electronic, mechanical, photocopying, or recording without written permission of the publisher.



#### 台灣免疫暨腫瘤學會 (TSITC)

聯絡地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號

電話：0905-911-325

E-mail：taiwanimmunotherapy@gmail.com

網址：www.tsitc.org.tw



#### 台灣肝癌醫學會 (TLCA)

聯絡地址：333 桃園市龜山區復興街 5 號 胃腸肝膽科系辦公室

電話：0979-459-248

傳真：03-3272-236

網址：http://www.tlcaweb.org.tw/



#### 中華民國癌症醫學會 (TOS)

聯絡地址：100229 台北市常德街一號台大景福館二樓 204 室

電話：02-2375-3867

傳真：02-2375-3868

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



#### 台灣癌症安寧緩和醫學會 (TSCPM)

聯絡地址：10455 台北市中山區松江路 65 號 6 樓 611 室

電話：0988-332-184

E-mail：tscpm1@gmail.com

網址：https://www.wecare.org.tw/



#### 台灣臨床腫瘤醫學會 (TCOS)

聯絡地址：112062 台北市北投區石牌路二段 114 號 3 樓

電話：02-2828-5502

傳真：02-2828-5503

E-mail：tcos801229@gmail.com

網址：http://www.tcos.org.tw/#/