

·指南与共识·

肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023 版)

国际肝胆胰协会中国分会 中华医学会外科学分会肝脏外科学组 中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会

通信作者:陈孝平,华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心,武汉 430030, Email:chenxpchenxp@163.com;夏锋,陆军军医大学第一附属医院肝胆外科,重庆 400038, Email:frankfxia@163.com

【摘要】 基于免疫节点抑制剂(ICIs)的肝细胞癌免疫联合治疗在临床研究和临床实践中已取得显著的疗效,且已成为目前不可切除肝细胞癌治疗的最常用和最主要的疗法。为了更好地帮助临床医师合理、有效、安全地应用免疫联合治疗药物和方案,编委会组织了本领域的多学科专家团队共同进行研讨,采用“德尔菲(Delphi)”共识形成方法,在 2021 版基础上修订完成了《肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023 版)》。该共识主要聚焦于 ICIs 联合疗法临床应用的原则和方法,结合最新的研究进展和专家经验,总结归纳出临床应用的推荐意见,旨在为肝癌治疗专业人员提供临床应用依据。

【关键词】 肝细胞癌; 免疫治疗; 联合治疗; 免疫节点抑制剂; 多学科诊疗; 共识

Chinese multidisciplinary expert consensus on combined immunotherapy for hepatocellular carcinoma (2023 version)

The Chinese Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association; Group of Liver Surgery, Surgical Society of Chinese Medical Association; Expert Committee on Liver Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology

Corresponding authors: Chen Xiaoping, Department of Hepatobiliary Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China, Email: chenxpchenxp@163.com; Xia Feng, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China, Email: frankfxia@163.com

【Abstract】 Immune checkpoint inhibitors (ICIs)-based immunotherapy combined with other treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) has achieved significant efficacy in clinical research and practice, and has become the most commonly used and mainstay therapy for the treatment of unresectable HCC. In order to help clinicians administrating immunotherapy drugs and regimens rationally, effectively and safely, the committee organized a multidisciplinary expert team to adopt the "Delphi" consensus formation method, and finally revised and completed the "Chinese Multidisciplinary Expert Consensus on Combined Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma (2023 Version)" on the basis of the 2021 version of consensus. This consensus mainly focuses on the principles and methods of clinical application of ICIs-based combination therapy, aiming to summarize the recommendations for clinical application based on the latest research and expert experience, and provide application guidance for clinicians.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy; Combination therapy; Immune checkpoint inhibitors; Multi-disciplinary team; Consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230310-00103

收稿日期 2023-03-10

引用本文:国际肝胆胰协会中国分会,中华医学会外科学分会肝脏外科学组,中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会. 肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22 (3): 293-315. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230310-00103.



原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一。国家癌症中心最新数据统计表明原发性肝癌的发病率位列我国常见恶性肿瘤的第四位、病死率的第二位^[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的 75%~85%(本共识中的“肝癌”仅指 HCC)。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的肝硬化是我国肝癌最为重要的危险因素,但近年来非酒精性脂肪性肝病导致的肝癌呈逐渐上升趋势。目前,外科根治性治疗仍然是肝癌最有效的治疗手段,早期肝癌患者适合于手术切除、局部消融、肝移植等根治性治疗,中位生存期可超过 5 年。然而由于肝癌起病隐匿,导致我国肝癌患者初诊时 70% 以上已处于中晚期,失去了外科根治的机会。并且,肝癌术后复发率较高,5 年内总复发率高达 70% 左右,复发后大多失去再次手术治疗机会。因此,目前系统抗肿瘤治疗,尤其是基于免疫节点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的联合治疗,已成为不可切除肝癌最常用和最主要的治疗手段^[2]。

2007 年,索拉非尼成为肝癌首个获批的一线治疗靶向药物。自 2018 年后,更多靶向药物如仑伐替尼、阿帕替尼和多纳非尼等陆续上市。近年来,随着对肿瘤免疫学的深入探索,ICIs 的临床应用开辟了肿瘤治疗新局面。以 ICIs 为基础的联合治疗模式在肝癌治疗中不断获得新的突破,进一步提升了肝癌患者的临床获益^[3]。ICIs 包括程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)抗体、程序性死亡[蛋白]配体-1(PD-L1)抗体、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抗体等。其中 PD-1 抗体包括纳武利尤单抗克隆抗体(简称单抗, Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、信迪利单抗(Sintilimab)、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)、替雷利珠单抗(Tislelizumab)、特瑞普利单抗(Toripalimab)、派安普利单抗(Penpulimab)等;PD-L1 抗体包括阿替利珠单抗(Atezolizumab)、度伐利尤单抗(Durvalumab)、恩沃利单抗(Envafolimab)等;CTLA-4 抗体包括伊匹木单抗(Ipilimumab)和替西木单抗(Tremelimumab)。

《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[2]和 2022 版中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)《原发性肝癌诊疗指南》^[4]中均对肝癌免疫治疗进行了推荐。然而,因篇幅所限,论述相对简略,难以完全满足临床应用的需要。《肝细胞癌

免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023 版)》(以下简称本共识)以 ICIs 为核心,聚焦于 ICIs 联合治疗的肝癌临床应用原则与方法,包括治疗方案选择、围手术期应用、转化治疗、适宜/禁用人群选择、疗效评估及不良反应管理等方面。在《基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2021 版)》^[5]的基础上,结合最新研究进展和专家经验,总结归纳出翔实的临床应用细则,最终修订完成了本共识,旨在为 ICIs 在肝癌治疗中的全程管理提供参考。

一、方法学

本共识参考国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗指南(2022 版)》^[2],采用 GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)证据评价和推荐意见分级系统,分为 5 个证据级别(1~5)和 3 个推荐强度[强推荐(A 级)、中等强度推荐(B 级)和弱推荐(C 级)]。同时针对目前缺乏临床研究证据,但临床实践中经常遇到和亟待解决的问题使用 Delphi 法得出专家共识强度来确定推荐意见。Delphi 法,又名专家意见法,采用函询调查的形式,依据系统的程序,采用匿名发表意见的方式,通过多轮次调查专家关于共识有关问题的看法,再反复征询、归纳、修改和统计处理,最后汇总成专家意见作为结果^[6]。本共识 Delphi 流程如下:(1)汇总共识草案中缺乏临床证据的问题。(2)组建专家团队。(3)第一轮讨论:确定争议问题(电子邮件等方式)。(4)第二轮讨论:回顾汇总问题,开始形成共识;前两轮讨论通过定性分析,为后续讨论提供依据,并通过开放式问题或李克特量表对问题进行澄清。(5)第三轮讨论:要求专家组修正/回顾判断,在本轮讨论后形成共识。(6)第四轮讨论(视前三轮讨论结果而定该议题是否进行第四轮讨论):要求专家小组对前述讨论中的异议做出最终判断,并说明理由。(7)得出最后结论:使用标准统计分析工具进行分析,总结共识结果。有效性受到应答率影响,一致意见的程度应 $\geq 75\%$,最终形成共识结论^[7]。此外,本共识针对专家关于临床实践的偏好进行了补充调研,调研采用选择题形式。

二、肝癌的 ICIs 治疗方案

(一)免疫治疗一线方案

1. 免疫治疗联合抗血管生成药物:IMbrave 150 研究是一项国际多中心 III 期临床研究,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗中位总生存期(median overall

survival, mOS) 可达到 19.2 个月, 中位疾病无进展生存期 (median progress-free survival, mPFS) 达到 6.9 个月, 客观缓解率 (overall response rate, ORR) 为 30%^[8]。在中国亚组人群更具疗效优势, 联合治疗组 OS 达到 24.0 个月 (表 1)^[9]。基于该研究, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration of China, NMPA) 分别于 2020 年 5 月和 10 月批准阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗既往未接受过系统治疗的不可切除 HCC^[10]。目前该方案为 CSCO、美国肝病学会 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)、欧洲肿瘤学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO)、美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》^[2] 等各大学会和指南的优先一线系统治疗推荐 (证据等级 2, 推荐 A)。

ORIENT-32 研究是一项国内开展的多中心 III 期临床研究。信迪利单抗联合 IBI305 (贝伐珠单抗类似物) 的 mOS 虽尚未达到, 但 mOS 显著优于索拉非尼组, mPFS 达到 4.6 个月, ORR 为 21% (RECIST 1.1)^[11] (表 1)。基于该研究, NMPA 于 2021 年 6 月批准信迪利单抗联合 IBI305 一线治疗不可切除或转移性 HCC, 该联合治疗方案被《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》^[2]、2022 版 CSCO《免疫检查点抑制剂临床应用指南》^[12] 以及 2022 版 CSCO《原发性肝癌诊疗指南》^[4] 纳入一线治疗推荐 (证据等级 2, 推

荐 A)。

目前, 亦有多项 HCC 一线免疫联合治疗的 III 期临床研究正在开展, 详见附录 1。

2. 免疫治疗联合酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI): 多项免疫联合靶向治疗组合在肝癌一线治疗中开展临床探索。Study 117 研究^[13] (仑伐替尼联合纳武利尤单抗) 及 Keynote 524 研究^[14] (仑伐替尼联合帕博利珠单抗) 均证实 ICIs 联合仑伐替尼在一线治疗中有较好的肿瘤应答。Keynote 524 研究结果显示, 基于 mRECIST 和 RECIST 1.1 标准的客观缓解率分别达到 46.0% 和 36.0%, mPFS 分别为 9.3 个月和 8.6 个月, mOS 为 22 个月, 基于此研究进一步开展了该联合治疗策略的 III 期确证性探索 (Leap-002 研究)^[15], 2022 年 ESMO 会议 Leap-002 结果公布, 未达到预设的主要研究终点 OS 和 PFS。COSMIC-312 研究发现, 卡博替尼联合阿替利珠单抗治疗相较于索拉非尼可显著延长肝癌患者的 mPFS (6.8 个月与 4.2 个月, $HR=0.63$, $P=0.0012$), 而 mOS 差异无统计学意义 ($HR=0.90$, $P=0.438$) (证据等级 3, 推荐 C)^[16]。III 期 SHR-1210-III-310 研究证实, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗不可切除或转移性 HCC, 达到主要终点, 2022 年 ESMO 会议公布基于 RECIST 1.1 评估的 mOS 和 PFS 分别为 22.1 个月和 5.6 个月, ORR 为 25.4%, 均明显优于对照组, 同时正在中国及美国同步申请相关适应证 (证据等级 2, 推荐 A)。2022 年 CSCO 肝癌指南将阿帕替尼联

表 1 肝细胞癌一线免疫联合治疗 III 期临床研究的疗效比较

方案类别	一线方案	研究名称	研究类型	用法用量		
免疫+靶向	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	IMbrave 150 ^[10]	Ⅲ	阿替利珠单抗:1 200 mg 每3周1次;贝伐珠单抗:15 mg/kg, 每3周1次		
	信迪利单抗+IBI305(贝伐珠单抗类似物)	ORIENT-32 ^[11]	Ⅲ	信迪利单抗:200 mg, 每3周1次;IBI305:15 mg/kg, 每3周1次		
	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	SHR-1210-Ⅲ-310 ^[19]	Ⅲ	卡瑞利珠单抗:200 mg, 每2周1次;阿帕替尼:250 mg, 1次/d		
免疫+免疫	替西木单抗+度伐利尤单抗	HIMALAYA ^[17]	Ⅲ	替西木单抗:300 mg 单剂;度伐利尤单抗:1 500 mg, 每4周1次		

方案类别	联合组病例数	中位总生存期 (月)	中位疾病无进展 生存期(月)	应答率 (RECIST 1.1, %)	应答率 (mRECIST, %)	获批时间
免疫+靶向	336	19.2	6.9	30	35	FDA:2020.05 NMPA:2020.10
	380	NR	4.6	21(IRRC评估) 20(研究者评估)	24(IRRC评估)	NMPA:2021.06
	272	22.1	5.6	25.4	33.1	—
免疫+免疫	393	16.4	3.8	20.1	—	FDA:2022.10

注: NR 为未达到; RECIST 1.1 为实体肿瘤疗效评估标准 1.1; mRECIST 为改良实体肿瘤疗效评估标准; IRRC 为独立影像评审委员会; FDA 为美国食品药品监督管理局; NMPA 为国家药品监督管理局; “—”为此项无

合卡瑞利珠单抗作为晚期 HCC 一线治疗推荐,将仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗作为Ⅲ级专家推荐^[4]。以上一线免疫联合治疗Ⅰ期/Ⅱ期研究/小样本临床研究的疗效数据详见附录 2。

3. 双免疫联合治疗: HIMALAYA 研究是全球多中心、开放Ⅲ期研究,既往未接受过系统治疗的不可切除肝癌受试者接受替西木单抗联合度伐利尤单抗双免疫治疗,ORR 为 20.1%(基于 RECIST 1.1),mPFS 达到 3.8 个月,OS 达到 16.4 个月^[17](表 1)。2022 CSCO 肝癌指南将度伐利尤单抗联合替西木单抗(STRIDE 方案)作为Ⅰ级专家推荐(证据等级 2,推荐 B)^[4]。Ⅲ期 RATIONALE 301 研究证实,在不可切除 HCC 一线治疗中替雷利珠单抗 OS 不劣于索拉非尼,mOS 分别为 15.9、14.1 个月($HR=0.85$, $P=0.039$),OS 未满足优效性检验,mPFS 分别为 2.1、3.4 个月,ORR 分别为 14.3%、5.4%^[18]。

4. 系统治疗联合局部治疗: 局部治疗是中晚期肝癌治疗的重要手段。多项指南推荐局部治疗联合系统抗肿瘤治疗,包括分子靶向药物、免疫治疗等,以进一步提高临床疗效。现已达成共识(89.32%),认为中晚期不可切除肝癌患者一线治疗推荐选择系统治疗联合局部治疗。目前,多项以 ICI 为基础、联合局部治疗的研究正在开展,可大致分为 3 类: (1) 免疫治疗单药联合局部治疗。(2) 免疫治疗、靶向治疗联合局部治疗。(3) 双免疫联合局部治疗(详见附录 1)。

推荐意见 1: 免疫药物联合抗血管生成药物,如阿替利珠单抗+贝伐珠单抗/信迪利单抗+IBI305/卡瑞利珠单抗+阿帕替尼联合方案可作为不可切除 HCC 的一线治疗方案(证据等级 2,推荐 A); 双免疫疗法替西木单抗联合度伐利尤单抗可作为备选方案(证据等级 2,推荐 B); 帕博利珠单抗联合仑伐替尼可作为替代方案(证据等级 3,推荐 C)。

中晚期不可切除肝癌患者也可以系统治疗联合局部治疗作为一线治疗,如经动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)+系统治疗(专家共识度 97.83%)和肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)+系统治疗(专家共识度 83.70%)。

(二) 免疫治疗二线及后线方案

1. 肝癌系统治疗已获批二线方案: 目前,国内外已获批的肝癌二线靶向药物有: 瑞戈非尼、卡博替尼、阿帕替尼、雷莫西尤单抗^[2]。在 ICI 二线治

疗方案中,基于Ⅱ期临床研究,卡瑞利珠单抗在我国被批准用于既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期 HCC 患者(证据等级 4,推荐 A)^[20]。基于 RATIONALE 208 研究,替雷利珠单抗被批准用于至少经过一次系统抗肿瘤治疗肝癌患者的治疗(证据等级 4,推荐 A)^[21]。基于 Keynote 224 研究,FDA 于 2018 年 11 月附条件批准帕博利珠单抗用于晚期 HCC 的二线治疗(证据等级 3,推荐 B)^[22]。随后的确证性Ⅲ期研究 Keynote 240,OS 和 PFS 差异无统计学意义,但从疗效和安全性数据看,帕博利珠单抗治疗在 Keynote 240 和 Keynote 224 保持了较好的一致性,仍具有一定的临床意义^[23]。且Ⅲ期研究 Keynote 394 证实帕博利珠单抗在亚洲人群中相较于安慰剂可显著延长患者的 mOS^[24]。综合以上数据,FDA 保留帕博利珠单抗用于 HCC 二线治疗的适应证获批决定。同时,2022 年 10 月基于 Keynote 394 研究的结果,NMPA 批准了帕博利珠单抗单药用于既往接受过索拉非尼或含奥沙利铂化疗的 HCC 患者的治疗(证据等级 3,推荐 A)。CheckMate 040 研究中,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗亚组数据显示: 该联合方案为肝癌患者带来明显的生存获益,FDA 附条件批准该联合治疗方案用于既往索拉非尼治疗进展或无法耐受索拉非尼的肝癌患者(证据等级 4,推荐 B)^[25]。以 ICI 为基础,现有的二线治疗临床研究汇总见表 2。

此外,多项免疫联合靶向和双免疫联合的肝癌二线治疗研究正在开展,包括纳武利尤单抗联合瑞戈非尼(GOING 研究)^[26]、替雷利珠单抗联合 Sitravatinib(BGB-900-104 研究)^[27]及信迪利单抗联合 IBI310(Ⅰb 期研究)^[28]等。

2. 二线治疗调研结果: 一线免疫联合治疗方案失败的患者,二线临床方案的选择目前尚无大型Ⅲ期临床试验证据,现有的Ⅰ/Ⅱ期二线系统治疗相关临床研究入组标准多为一线索拉非尼或 FOLFOX4 治疗进展后的患者。随着免疫联合治疗临床研究和临床实践的开展,以及患者 OS 的不断延长,需要区别对待疾病进展的方式以及可能的免疫分型,在多学科会诊(multi-disciplinary treatment, MDT)模式下个体化地实施后线治疗方案,在兼顾后线治疗疗效的同时,还应考虑二线治疗方案的安全性和耐受性。

目前,还没有明确的免疫治疗疗效预测的生物标志物,部分肝癌患者在一线治疗中未能获得良好

表 2 肝细胞癌二线免疫/免疫联合治疗研究的疗效比较

方案类别	研究类型	二线方案	研究名称	用法用量
免疫单药	Ⅲ	帕博利珠单抗	Keynote 240 ^[23]	帕博利珠单抗:200 mg, 每3周1次
	Ⅲ	帕博利珠单抗	Keynote 394 ^[24]	帕博利珠单抗:200 mg, 每3周1次
	I/Ⅱ	纳武利尤单抗	CheckMate 040 ^[29]	纳武利尤单抗:3 mg/kg, 每2周1次
	I/Ⅱ	度伐利尤单抗	NCT01693562 ^[30]	度伐利尤单抗:10 mg/kg, 每2周1次
	Ⅱ	替雷利珠单抗	Rationale 208 ^[31]	替雷利珠单抗:200 mg, 每3周1次
	Ⅱ	卡瑞利珠单抗	NCT02989922 ^[20]	卡瑞利珠单抗:3 mg/kg, 每2/3周1次
	Ⅱ	替西木单抗	NCT01008358 ^[32]	替西木单抗:15 mg/kg, 每90天1次
免疫+靶向	Ⅱ	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	RESCUE ^[33]	卡瑞利珠单抗:200 mg (体质量≥50 kg)或3 mg/kg(体质量<50 kg), 每2周1次;阿帕替尼:250 mg, 1次/d
	I/Ⅱa	纳武利尤单抗+瑞戈非尼	GOING NCT04170556 ^[26]	前2周期:瑞戈非尼 160 mg/d, 服用3周/停1周;第3周期增加纳武利尤单抗 240 mg, 每2周1次
	I/Ⅱ	Sitratavinib+替雷利珠单抗	BGB-900-104 NCT03941873 ^[27]	Sitratavinib: 120 mg, 1次/d;替雷利珠单抗:200 mg, 每3周1次
免疫+免疫	Ib	信迪利单抗+IBI310(anti-CTLA4 mAb)	NCT04401813 ^[28]	信迪利单抗:200 mg, 每3周1次;IBI310:3,2或1 mg/kg, 每3周1次
	I~Ⅱ	纳武利尤单抗(N)+伊匹木单抗(I)	CheckMate 040 NCT01658878 ^[34]	组A:N(1 mg/kg)+I(3 mg/kg), 每3周1次(4剂次);组B:N(3 mg/kg)+I(1 mg/kg), 每3周1次(4剂次);随后N 240 mg, 每2周1次;组C:N(3 mg/kg)+I(1 mg/kg), 每6周1次
方案类别	病例数	中位总生存期(月)	中位疾病无进展生存期(月)	应答率(%)
免疫单药	278	13.9	3.0	18.3
	300	14.6	2.6	13.7
	145	15.6	—	19.0(研究者评估) 14.0(盲态独立中心评估)
	40	13.2	—	10.3
	111	12.4	2.7	13.0
	217	13.8	2.1	14.7
	20	8.2	6.5	17.6
免疫+靶向	120	NR	5.5	RECIST 1.1 22.5(独立影像评估) 27.5(研究者评估) mRECIST 25.0(独立影像评估)
	51	—	—	—
	40	NR	组B(既往未接受PD-1/PD-L1治疗):6.8 组C(PD-1/PD-L1难治/耐药):4.8	组B: 9.5 组C: 10.5
免疫+免疫	29	NR	3.9	17.2
	148	组A、B、C分别为 22.8、12.5、12.7	—	组A、B、C分别为 32.0、27.0、29.0

注:CTLA-4为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4;N为纳武利尤单抗克隆抗体;I为伊匹木单抗克隆抗体;NR为未达到;“—”为此项无;PD-1为程序性死亡[蛋白]-1;PD-L1为程序性死亡[蛋白]配体-1;RECIST 1.1为实体肿瘤疗效评估标准1.1;mRECIST为改良实体肿瘤疗效评估标准

的疗效甚至出现超进展的情况,对于这部分患者,应调整治疗思路,但超进展患者后续应避免ICIs治疗,更换其他方案。既往接受ICIs联合TKI方案的患者可考虑选择系统化疗;既往接受ICIs联合抗血管生成治疗药物的患者可考虑使用仑伐替尼或瑞戈非尼。对于缓慢进展的病例,建议根据治疗后进展的方式区别对待:(1)肝外病灶稳定,仅肝内病灶进展,建议针对肝内病灶行局部治疗,如TACE、HAIC、射频消融等。(2)肝内出现新病灶或肝外病

灶进展,建议调整为二线治疗方案,选择作用机制不同的组合或单药方案。(3)新出现门静脉或肝静脉癌栓或原有脉管癌栓进展,而其他靶病灶稳定,建议针对门静脉癌栓进行放疗。肝癌疾病演进过程复杂,且进展较快,因此,对二线治疗的患者可缩短评估间隔时间、密切随访,同时注意患者症状、一般状况、肝功能指标、肿瘤标志物等的变化。如条件允许,患者在一线治疗后可考虑行肝活检,明确肿瘤性质变化,有利于判断前线治疗失败的原因及

二线方案的选择。

推荐意见 2:对于肝癌二线治疗方案的选择,在一线免疫联合治疗失败后,需区别对待疾病进展的方式以及一线具体方案的应用,在兼顾二线治疗方案的抗癌机制和疗效证据以及安全性和耐受性的前提下合理选择相应的新方案(专家共识度 100%)。

3. 后线治疗:目前,对于肝癌后线治疗,尚无大样本 III 期临床试验证据,肝癌诊疗指南中对于二线以后的治疗策略仍缺乏明确推荐。目前的机制研究表明,治疗方式与肿瘤的生物学特征和免疫微环境变化呈现相互影响相互演化的关系,后线治疗可能面临更为复杂的局面。对于病情缓慢进展的患者,在二线免疫联合治疗失败后,需区别对待疾病进展方式、一线和二线具体方案构成,在 MDT 模式下按照 HCC 不同治疗方式的协同机制合理选择后线治疗策略仍可使患者获益。根据目前肝癌治疗方案中的作用机制,若前线治疗未使用免疫联合抗血管治疗策略或双免疫联合治疗策略,可考虑选择既往未曾使用过的联合治疗方案;若前线治疗已充分接受免疫联合治疗,可考虑使用仑伐替尼、索拉非尼、瑞戈非尼等(既往未曾使用)的靶向治疗或奥沙利铂为主的系统化疗(既往未曾使用);此外,对于部分符合要求的后线治疗患者可考虑参与肝癌新药临床试验。肝癌后线治疗的目标,在尽可能保证患者生活质量的基础上,最大程度地使患者临床获益。同时,也可以考虑行基因检测,发现有意义的基因突变,以便应用相应的治疗药物。

推荐意见 3:各肝癌指南对于二线以后的治疗策略仍缺乏明确推荐,需区别对待疾病进展方式、一线和二线具体方案构成,在 MDT 模式下按照肝癌不同治疗方式的协同机制合理选择后线治疗策略(专家共识度 100%)。

(三)免疫治疗在肝癌转化治疗中的应用

1. 转化治疗概念:转化治疗是指对评估为不可切除 HCC 患者经干预手段转化为可切除,既包括将外科学意义上的不可切除转化为可切除,也包括将切除后疗效较差的患者[中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC) II b 和 III a 期]转化为切除后疗效可能更好的患者(即肿瘤学意义上的转化)^[35]。

2. HCC 转化治疗存在争议:目前,转化治疗的研究多为小样本临床试验,多数转化治疗的回顾性研究存在较大的选择偏倚,对不可切除肝癌的定

义、转化治疗方案、转化治疗周期、手术切除的时机选择等未有统一标准,从而影响生存数据及转化切除率的可比性。因此,转化治疗适宜人群的选择、转化治疗方式、不同治疗策略及药物组合对肝脏和后续手术安全性的影响、可能出现的并发症、风险获益比及转化治疗后后续治疗方案等还有待进一步临床研究的探索。

3. 转化治疗方案:根据《肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)》^[35],转化治疗领域已有相关证据支持及经验累积,在临床实践中可综合患者情况进行转化治疗。建议采取高强度、多模式的抗肿瘤治疗策略进行肝癌的转化治疗,系统性抗肿瘤治疗是转化治疗的主要方式之一。多项回顾性及真实世界研究发现靶向治疗联合免疫治疗作为肝癌转化治疗方式,转化切除率可达到 10.2%~15.9%^[36-38]。一项单中心、单臂、开放的 II 期研究中,信迪利单抗联合仑伐替尼作为转化治疗方案,ORR 达到 38% (RECIST 1.1),转化切除率达到 34%^[39]。另外一项 Ib 期研究使用卡博替尼联合纳武利尤单抗转化治疗,转化切除率达到 80%^[40]。

系统治疗联合 TACE、HAIC 等局部治疗手段也可作为初始不可切除的肝癌患者创造潜在的手术切除机会,并改善患者的生存获益。系统性抗肿瘤治疗联合局部治疗有望获得更高的肿瘤缓解率及更高的转化切除率。两项回顾性研究结果提示,系统性抗肿瘤治疗联合局部治疗的 ORR 分别达到 59.2% 和 84.0% (RECIST 1.1),转化切除率分别为 12.7% 和 56.0%^[41-42]。一项前瞻性多中心研究发现仑伐替尼与抗 PD-1 抗体联合 TACE 的 ORR 可达到 84.2% (mRECIST),转化切除率达到 50.0%^[43]。目前,已有多项以免疫治疗为基础的转化治疗研究正在开展,详见附录 3。

4. 转化治疗调研结果:临床实践中,针对潜在可切除肝癌患者转化治疗的方案选择尚无定论。从目前肝癌一线系统治疗的临床研究数据分析,仑伐替尼较索拉非尼具有更高的 ORR;而以仑伐替尼联合帕博利珠单抗、贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗、贝伐珠单抗类似物联合信迪利单抗、阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗为代表的靶免疫联合方案,治疗不可切除肝癌时 ORR>20%,较单药治疗具有更好的转化潜力(转化治疗相关研究疗效数据详见附录 3)。目前,缺乏不同药物组合之间的比较研究,并且由于入组标准、手术时机等偏倚,导致现有研究

缺乏可比性。在挑选转化治疗方案时,一方面需要考虑缩瘤的效果,另一方面也要考虑其在安全性和可及性上的特点。在潜在可切除肝癌患者中进行转化治疗现已达成共识(99.03%)。

推荐意见 4:对潜在可切除肝癌患者,通过免疫联合方案转化治疗下行根治性手术,可使患者生存获益。推荐对于潜在可切除肝癌患者进行转化治疗(专家共识度 99.03%)。目前,对于潜在可切除患者的诊断标准、转化治疗的潜在优势方案、手术时机的选择以及后续辅助治疗建议等,需经 MDT 共同讨论决策,以 OS 为主要终点指标进行合理选择。

(四)肝癌免疫治疗围手术期方案

目前,肝癌新辅助和辅助治疗高级别证据有限,新辅助及辅助治疗在肝癌患者选择标准方面仍然存在争议,在多个指南中对肝癌的新辅助及辅助治疗的免疫治疗方案未有明确推荐。现阶段进行了多项新辅助治疗及辅助治疗的初步探索,具体内容见附录 4。

新辅助治疗的目标是降低术后复发率,延长术后生存期。结合中国指南及具体国情,对于初始可切除(包括 CNLC Ia~IIIa 期/BCLC A 期,或超出 BCLC 标准但仍可切除),同时存在术后高危复发因素的患者,在术前均可考虑行新辅助治疗。高危复发风险因素需符合以下任一定义:(1)有以下 2 个或以上特征:最大肿瘤直径>5 cm;≥3 个病灶;血管侵犯;病理低分化;术前血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)≥400 μg/L。(2)有癌栓。由于目前肝癌新辅助治疗高级别证据有限,CNLC Ia 期、Ib 期和部分 II a 期可直接实现 R₀切除的患者不建议在临床实践中进行新辅助治疗。对于可行手术切除但存在高复发风险的肝癌患者是否进行新辅助治疗仍存在争议,52.43%的专家认为在该群肝癌患者中应行新辅助治疗,45.63%的专家认为根据临床研究结果可选择性地进行,另外,有 1.94%的专家反对在可行手术切除但存在高复发风险的肝癌患者中行新辅助治疗。因此,若综合考虑患者情况后(明确术后高危复发因素、无法保证 R₀切除)可行新辅助治疗,建议通过伦理审查后于临床试验中开展。CNLC IIb 期、IIIa 期技术可切除患者因存在明确高危复发因素,建议新辅助治疗后行手术治疗,以达到减少术后复发的目的。一项随机、开放的 II 期研究,探索了围手术期(包括新辅助及辅助治疗)使用纳武利尤单抗单药($n=13$)或纳武利尤单

抗联合伊匹木单抗($n=14$)(NCT03222076),联合治疗组 mPFS 为 19.5 个月,单药治疗组为 9.4 个月。20 例患者接受手术切除,其中 9 例单药治疗患者中有 3 例(33%)出现主要病理缓解,而 11 例联合治疗患者中有 3 例(27%)出现主要病理缓解;这些患者与未出现主要病理缓解的患者相比,无复发生存率显著提高^[44]。

辅助治疗通常是手术后给予的治疗,以消灭体内任何残余的肿瘤细胞,从而降低肿瘤复发或转移的可能性。然而随着 STORM 研究的失败,肝癌的术后辅助治疗一直缺乏公认的治疗手段。对于 STORM 研究失败的原因分析,该研究入组患者的基线情况仅 53%~55% 为中高风险,而早期肝癌患者的复发和转移率偏低,因而 STORM 研究得出索拉非尼与安慰剂对根治性手术或消融术后肝癌患者的无复发生存期相当的结果并不意外^[45]。CSCO 指南结合我国肝癌诊疗现状,明确提出肝癌术后辅助治疗以减少复发为主要目标。对于具有高危复发因素的患者,临床上应给予高度重视,常采取积极的辅助治疗措施。现已达成共识(96.12%),认为肝癌切除术后高复发风险患者需行辅助治疗。对于具有高危复发风险的患者,两项随机对照研究证实术后 TACE 治疗具有减少复发、延长生存期的效果^[46-47]。对于 HBV 感染的肝癌患者,核苷(酸)类似物抗病毒治疗不仅能够控制基础肝病,还有助于降低术后肿瘤复发率。术后用免疫治疗、靶向药物、免疫调节剂、HAIC 单独或联合应用的策略正在积极探索中^[2]。以免疫治疗为基础的肝癌相关辅助治疗研究详见附录 4。

推荐意见 5:肝癌新辅助及辅助治疗的疗效目前仍缺乏高级别临床研究证据,尚无明确推荐方案。对于术后高危复发风险患者推荐行辅助治疗(专家共识度 96.12%)。免疫治疗作为肝癌术后高危复发患者的新辅助/辅助治疗尚无成熟的 III 期临床试验证据,建议肝癌术后高危复发患者的免疫新辅助/辅助治疗方案于临床试验中开展。

三、肝癌 ICI 治疗的全程管理

(一)免疫治疗的优势人群

肝炎病毒感染是肝癌最重要的病因,在世界范围内导致肝癌的病因类型中,HBV 占 54%,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)占 31%。而我国 HBV 相关性肝癌患者占总体肝癌的 63.9%~90.0%^[48-49]。

在肝癌系统性治疗的临床研究中,根据病因学

分层,多项研究显示 ICI 治疗在 HBV 和/或 HCV 感染人群中具有疗效优势。ORIENT 32 研究 OS 亚组分析显示,信迪利单抗联合 IBI305 治疗在 HBV 相关人群中有更好的生存获益($HR=0.58$, 95%CI 为 $0.43\sim 0.76$)^[11]。Imbrave 150 研究 OS 亚组分析显示,阿替利珠单抗与贝伐珠单抗的联合治疗策略在 HBV ($HR=0.51$, 95%CI 为 $0.32\sim 0.81$) 及 HCV ($HR=0.43$, 95%CI 为 $0.22\sim 0.87$) 相关人群中均有更好的 OS 获益^[10]。HIMALAYA 研究 OS 亚组分析,替西木单抗与度伐利尤单抗的双免疫联合治疗策略在 HBV 相关人群中有更好的生存获益($HR=0.64$, 95%CI 为 $0.48\sim 0.86$)^[17,50]。基于以上研究的亚组分析,ICIs 在 HBV 或 HCV 感染人群中可能具有疗效优势,但对于肝炎病毒感染是否为免疫治疗的优势人群,还有待进一步临床数据的验证。目前,已经开展了多项针对肝炎病毒感染相关肝癌的临床研究,详见附录 5。对于合并肝炎病毒感染的肝癌患者,临床管理中需定期监测病毒学指标,在抗肿瘤治疗的同时抗病毒治疗应贯穿治疗全过程。HBV 再激活是 HBV 相关肝癌患者常见并发症,合理的抗病毒治疗及定期监测同样有助于预防免疫治疗导致的 HBV 再激活。

同时,从患者特征和疾病情况分析,Imbrave 150 研究 OS 亚组分析也显示,阿替利珠单抗与贝伐珠单抗的联合治疗策略在男性($HR=0.64$, 95%CI 为 $0.49\sim 0.83$)、BCLC C 期($HR=0.63$, 95%CI 为 $0.48\sim 0.82$)、AFP $<400\text{ }\mu\text{g/L}$ ($HR=0.58$, 95%CI 为 $0.42\sim 0.81$)、大血管侵犯和/或肝外转移($HR=0.64$, 95%CI 为 $0.49\sim 0.85$)、PD-L1 表达阳性($HR=0.52$, 95%CI 为 $0.32\sim 0.87$)和既往未接受过局部治疗($HR=0.61$, 95%CI 为 $0.44\sim 0.86$)相关人群也有更好的 OS 获益^[9]。

目前,尚未发现明确的生物标志物能够预测肝癌免疫治疗疗效。PD-L1 表达、肿瘤突变负荷、微卫星高度不稳定性/错配修复缺陷等在其他肿瘤类型中作为 ICI 治疗优势人群的选择依据已有相关报道和临床应用,但在肝癌中的研究较少或者因发生频率较低等原因而并不具备很好的临床转化价值,肝癌中对于 ICI 治疗的优势人群仍需进一步研究和临床试验的探索。

推荐意见 6: ICI 在 HBV 感染的肝癌患者中具有疗效优势(专家共识度 95.15%),对于 HCV 感染、男性、BCLC C 期、AFP $<400\text{ }\mu\text{g/L}$ 、大血管侵犯和/或肝外转移等特征的优势倾向仍有待进一步临

床试验数据的验证。

(二) ICI 治疗的适宜人群

目前,ICI 治疗主要应用于无外科手术指征的晚期肝癌患者,随着临床试验的进一步探索,免疫治疗在可手术切除且伴有高危复发风险的肝癌患者中也可能被应用于新辅助及辅助治疗,并且在潜在可切除患者中作为转化治疗手段。ICIs 同样适用于肝癌患者的后线治疗,多个 ICI 单药已获批用于肝癌二线治疗(NMPA 或 FDA)。

结合免疫治疗临床研究入组标准及近来的临床研究和应用成果,并且参考目前的肝癌诊疗指南,建议计划采用 ICI 治疗的肝癌患者应满足以下条件(专家共识度 90.29%):(1)经组织学/细胞学确诊,或经询问病史、影像学、血液生物化学检查后被临床确诊的局部晚期或晚期肝癌患者。(2)无法实施根治性治疗(如手术、消融或移植)。(3)具有高复发风险的肝癌切除患者可考虑免疫治疗相关的新辅助治疗或辅助治疗。(4)具有良好的肝功能和体能评分。(5)治疗前甲状腺功能基本正常,促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(T3)或游离 T3 和游离甲状腺素(T4)在正常范围内或接近正常。(6)血液学和脏器功能良好(表 3)。

推荐意见 7: ICI 的临床应用主要针对无外科手术指征的晚期 HCC 患者,并同时具备良好的肝脏功能和体能评分。治疗前应尽可能完善相关血液生物化学指标、心肺功能的检测和评估,以预防药物不良反应的发生(专家共识度 95.21%)。

(三) ICI 治疗的慎用、禁用人群

根据 ICI 的临床应用文献报道和专家经验,结合机制研究的推论,总结归纳了具有以下情况的患者应慎用、禁用 ICI:

1. 对计划接受或已接受器官移植或骨髓移植的患者,优先使用分子靶向治疗等其他治疗方式,ICIs 的应用应作为“最后的选择”。接受过肝移植的患者建议进行肝活检,检测 PD-L1 的表达量,高表达者应禁用 PD-1/PD-L1 抑制剂。使用过程中应逐步降低免疫抑制药物的使用量,同时进行密切监测。

2. 罹患自身免疫性疾病,包括但不限于重症肌无力、肌炎、自身免疫性肝炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎性肠病、抗磷脂抗体综合征、韦格纳肉芽肿、Sjögren 综合征、格林-巴利综合征或多发

表 3 适于免疫节点抑制剂治疗的肝细胞癌患者的血液生物化学指标及其范围

检测指标	建议范围
血常规	
血红蛋白(Hb)	≥90 g/L
中性粒细胞绝对计数(ANC)	≥1.5×10 ⁹ /L
血小板计数(PLT)	≥50×10 ⁹ /L
血生物化学	
白蛋白(Alb)	≥30 g/L
丙氨酸转氨酶(ALT)	<5×ULN
天冬氨酸转氨酶(AST)	<5×ULN
总胆红素(TBil)	<3×ULN
肌酐≤1.5×ULN或肌酐清除率≥50 mL/min(使用Cockcroft-Gault公式进行计算)	
凝血功能	
国际标准化比值(INR)	≤2×ULN
尿蛋白	<++或24 h尿蛋白定量<1.0 g

注:ULN为正常值上限

性硬化等,正处于活动期或正在接受治疗的患者不建议使用ICIs。疾病控制良好的患者可在密切观察下谨慎使用,但其疾病一旦复发后可导致严重后果的患者仍不建议使用。

3. 伴随出血或有高出血风险的未经治疗或未完全治疗的胃底静脉曲张患者,在使用免疫联合抗血管生成治疗前,必须接受食管胃十二指肠镜检查评估胃底静脉曲张的情况,并依据诊断标准进行预处理,待病情稳定后方可使用(专家共识度95.15%)。

4. 建议老年患者慎用CTLA-4抑制剂进行单药或联合治疗;近期的一项多中心回顾性研究发现,不同年龄组(<65、65~74、≥75岁)的晚期或转移性肿瘤患者经PD-1抗体和/或CTLA-4抗体治疗后,不良事件的发生率差异无统计学意义,但荟萃分析的结果显示,老年患者(≥65岁)经CTLA-4抑制剂治疗后的生存获益更少,而经PD-1和PD-L1抑制剂治疗后不同年龄组的生存获益相似^[51]。考虑到CTLA-4抑制剂有较高的3~4级毒性,因此,建议老年患者慎重选择CTLA-4抑制剂治疗^[52]。

5. 超进展指标阳性的患者应谨慎使用ICIs;MDM2/MDM4扩增和血管内皮生长因子受体突变可能是潜在的预测超进展发生的分子标志物。但这些超进展相关指标目前尚处于研究阶段,仍需大量的临床数据验证^[53]。

6. 特发性肺纤维化、机化性肺炎(例如闭塞性细支气管炎)、药物性肺炎或特发性肺炎,或在近期

胸部计算机断层扫描(CT)图上可见活动性肺炎证据的患者应谨慎使用ICIs。

7. 重大心脑血管疾病(如在开始治疗之前3个月内有纽约心脏学会Ⅱ级或更严重心脏病、心肌梗死或脑血管意外),不稳定型心律失常或不稳定型心绞痛的患者应谨慎使用ICIs。

8. 曾对嵌合或人源化抗体或融合蛋白出现重度变态/过敏反应的患者应谨慎使用ICIs。

9. 中、重度腹水患者和严重感染患者建议治疗改善后再酌情使用。

10. 针对人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者,在近来发表的资料中显示HIV感染者无严重并发症发生,也未明显影响其疗效的产生,建议在密切随访的情况下可谨慎使用^[54]。

11. 初步报道提示非酒精性脂肪性肝病患者和高表达Wnt/β-catenin的HCC患者可能疗效不佳,应谨慎选择。

推荐意见 8:基于临床经验和ICIs的作用机制,ICIs临床应用需特别关注慎用人群和禁用人群,防止以上患者在使用过程中发生严重不良事件(专家共识度100%)。以上ICIs临床慎用和禁用指征是近年来临床应用的经验总结,及结合ICIs作用机制可能导致潜在不良事件的推论,仍有待更多临床研究证据的支持。

(四)ICIs疗程中的评估和随访

ICIs阻断T淋巴细胞负性调控信号解除免疫抑制、增强T淋巴细胞抗肿瘤效应的同时,也可能同时异常放大自身的免疫反应,导致免疫耐受失衡,累及到正常组织时表现出自身免疫病样的炎症反应,称为免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)。在开始ICIs药物治疗前,临床医师必须进行基线检查以评估患者发生irAEs的易感性和可能性,并对接受治疗的患者进行irAEs相关的患者教育。参考CSCO《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》^[55],推荐进行以下项目的基线检查:

1. 病史询问:询问患者有无自身免疫性疾病、内分泌疾病及感染性疾病(HBV、HCV或HIV等感染)病史以及既往接受抗肿瘤治疗的情况和基线用药情况,此外,还应了解患者的吸烟史、家族病史、妊娠状况和排便习惯。

2. 体格检查,包括心、肺、神经系统等重要脏器、系统的功能检查。

3. 影像学检查:包括胸、腹和盆腔 CT 检查,及心电图和心脏彩色多普勒超声检查;若有症状,也应对特定部位进行检查,如胰腺影像学检查、脑 MRI、全身骨扫描和 24 h 动态心电图等。

4. 血液学检查:包括血常规,生物化学指标(包括血糖、血脂、心肌酶谱等),感染性疾病指标筛查[HBV DNA、HCV RNA、HIV 抗体和 HIV 抗原(p24)等];巨细胞病毒抗体、T 细胞斑点、心肌梗塞标志物(如肌钙蛋白 I 或 T 等)、脑钠肽或氨基末端 B 型脑钠肽前体;如果血糖升高,可行糖化血红蛋白检测。基因检测目前在部分中心已有开展,但相关指标的临床意义尚不明确,有条件的情况下可以开展,作为临床决策参考并有利于临床研究的资料收集。

5. 皮肤黏膜检查:尤其针对有自身免疫性皮肤病史患者。

6. 甲状腺、垂体和肾上腺功能检查:包括 TSH、游离甲状腺素、T3 和 T4、早晨 8 点血浆皮质醇和促肾上腺皮质激素等垂体功能指标(I 级推荐);黄体生成素、卵泡刺激素和睾酮等激素,如果 TSH 高,查抗甲状腺过氧化物酶抗体,如果 TSH 低,查促甲状腺激素受体抗体。

7. 肺功能:既往有肺部疾病的患者,可行肺功能检查和 6 min 步行试验,以及静息或活动时血氧饱和度。

8. 类风湿性/骨骼肌检查:对既往有相关疾病的患者,酌情行关节检查/功能评估;对怀疑有自身免疫性疾病患者,行自身抗体、红细胞沉降率等检查。

推荐意见 9:ICI 每个周期治疗前的相关病史、体征、血液生物化学指标、基本脏器功能评估应作为必要条件。根据患者的症状和体征定期和不定期复查实验室指标和评估脏器功能,以避免不良反应的发生(专家共识度 100%)。

9. 肝炎病毒载量监测:我国 HCC 患者大多数都存在基础肝病,其中病毒性肝炎是我国 HCC 的主要病因,大多数是 HBV 感染引起,少数是 HCV。因此,同一患者往往同时存在 HCC 以及基础肝病,在治疗时需要统筹兼顾、全程管理。在做好抗肿瘤治疗的同时,做好基础肝病的管理,其中肝炎患者的抗病毒治疗是重要环节。对 HBsAg 阳性患者,无论 HBV DNA 是否阳性,均建议抗病毒治疗,首选恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯或富马酸丙酚替诺福韦片。如规范抗病毒治疗 24 周 HBV DNA > 2 000 IU/mL,

须及时请肝病科医师会诊,调整抗病毒治疗方案。HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者,若 HBV DNA 阳性,需要积极抗病毒治疗;若 HBV DNA 阴性,可每 1~3 个月监测 HBV DNA 和 HBsAg,一旦 HBV DNA 或 HBsAg 转为阳性,应立即启动抗病毒治疗^[56-63]。对抗-HCV 阳性患者,应采用灵敏度高的实时定量 PCR 试剂检测 HCV RNA(检测下限 < 15 IU/mL),如果高敏的 HCV RNA 检测不可及,可使用非高敏 HCV RNA 检测(检测下限 < 1 000 IU/mL)。如果基线 HCV RNA 阳性,建议检测 HCV 基因型并在肝病科医师指导下应用无干扰素方案的直接抗病毒药物(direct anti-virus agents, DAAs)抗病毒治疗。如病情允许,建议在抗病毒治疗 2 周后或 HCV RNA 检测阴性后开始 ICI 的治疗。DAAs 治疗期间定期监测 HCV RNA 和肝功能,在第 4 周、治疗结束时、治疗结束后 12 或 24 周检测 HCV RNA。如果基线 HCV RNA 阴性,建议 ICI 起始治疗后每 12 或 24 周检测 HCV RNA^[64]。

推荐意见 10:对于合并 HBV 感染的肝癌患者进行 ICI 治疗,最好在肝癌系统性治疗前 1 周,或至少同时开始抗病毒治疗,并定期监测 HBV DNA、HBsAg 和抗-HBc(专家共识度 95.15%)。对于合并 HCV 感染者进行 ICI 治疗,HCV RNA 应 < 103 拷贝/mL,需在 ICI 治疗的同时接受 DAAs 或干扰素抗病毒治疗,但仍需定期监测 HCV RNA 水平(专家共识度 97.09%)。

10. 肿瘤影像学评估:建议开始治疗后每 6~8 周评估 1 次;1 年后可每 12~24 周评估 1 次,直至出现影像学疾病进展,或不再有临床获益。在使用 ICI 治疗期间,建议每 3~6 周随访 1 次,以及时发现并评估 ICI 药物引起的不良反应。

推荐意见 11:用药后患者的监测和随访是必要的方案,建议设立随访电话随时与患者沟通不良反应发生的情况;常规随访检查间隔可为 3~6 周 1 次,影像学疗效评估建议 6 周 1 次。

(五) ICI 治疗相关 irAE 及其处理

ICI 带来的 irAEs 为免疫系统激活所导致,irAEs 常累及皮肤、结肠、内分泌器官、肝脏和肺脏等。大多数 irAEs 为 G1/2,但极少数情况下比较严重,甚至危及生命(< 1%),如间质性肺炎和免疫性心肌炎等。

免疫治疗常见不良反应主要包括以下几个方面:(1)皮肤:皮疹、黏膜炎。(2)心血管:血压升高、

免疫性心肌炎。(3)消化道:恶心、呕吐、腹胀、腹泻、肠炎。(4)内分泌异常:甲状腺炎、甲状腺功能异常、肾上腺功能异常、脑垂体炎。(5)肺部:免疫性肺炎。(6)肾脏:肾功能异常或不全。(7)肝脏:转氨酶或胆红素升高、肝功能异常。HCC 患者 ICI 治疗后 irAEs 的整体发生率与其他肿瘤患者无明显的差异,但免疫性肝炎发生率有所增加。

irAEs 的处理原则:关于免疫治疗相关毒性的管理,目前已有多个国内外指南和共识,包括 CSCO《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》^[55]、NCCN《免疫疗法相关毒性管理》^[65]、ESMO《免疫治疗毒性管理》^[66]等。对于 irAEs,针对累及的器官、不良事件的等级及严重程度,对 ICI 治疗进行分级剂量调整,包括剂量暂停、减量或终止,并给予对应的治疗措施。

糖皮质激素是大部分 irAE 治疗的主要手段,在需要使用时应早期给予,延迟使用(>5 d)可能会影响部分 irAEs 的转归。为了防止 irAEs 的反复,激素减量需缓慢进行,一般需>4 周,有时持续 6~8 周或更长。对于心脏、肺、肝和神经系统毒性,有时来势凶险,则首先使用高剂量糖皮质激素。对于甲状腺功能减退、糖尿病等一些内分泌毒性,采用激素替代治疗。G2 的皮肤和内分泌毒性可继续 ICI 治疗。糖皮质激素治疗无效的情况下可考虑其他免疫抑制剂,包括麦考酚酯、他克莫司及抗胸腺细胞球蛋白等。英夫利昔单抗有潜在的肝脏毒性,在免疫性肝毒性患者中不考虑使用。不同类型 irAEs 的具体管理措施请参考指南,此处不做详细陈述。

推荐意见 12:ICI 不良反应发生率较高,大部分较轻微,但因目前的常用治疗策略均为联合治疗方案,不良反应相应叠加,发生率显著升高;发生较严重的不良反应后应尽早尽快处理,同时建议咨询专科医师进行 MDT 诊疗(专家共识度 100%)。

对于 ICI 肝癌治疗相关的特殊 irAE,需密切观察和有效处理:

1. ICI 所致肝炎:首次使用 ICI 后的任意时间均可能发生药物相关的肝脏毒性,其中出现频率最高的时间段为用药后 8~12 周。在使用 ICI 对 HCC 患者进行治疗前,确保患者的肝功能基本正常,且病毒得到有效控制,治疗期间需常规定期监测患者的肝功能。对于转氨酶或胆红素升高的患者,需进一步明确是肝功能失代偿引起还是由肝脏肿瘤本身进展导致。ICI 相关的肝脏损伤通常预后良好,

较少情况下可能引起肝衰竭和死亡。多数患者经过对症治疗并停药 1~3 个月后肝功能恢复至基线状态。根据《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》^[55],可将肝脏毒性分为 4 级(表 4)。

表 4 免疫节点抑制剂肝脏毒性分级

分级	AST 或 ALT(×ULN)	总胆红素(×ULN)
G1	<3	<1.5
G2	3~5	1.5~3.0
G3	5~20	3.0~10.0
G4	>20	>10.0

注:ALT 为丙氨酸转氨酶;AST 为天冬氨酸转氨酶;ULN 为正常值上限

(1)肝脏毒性为 G1 的患者:建议继续行 ICI 治疗,并每周监测 1 次肝功能,如果肝功能稳定,可适当降低监测频率。

(2)肝脏毒性为 G2 的患者:建议暂停 ICI 治疗,并口服泼尼松 0.5~1.0 mg/kg,如果肝功能好转,泼尼松缓慢减量至≤10 mg/d(总疗程≥4 周);当肝脏毒性≤1 级,可再次启用 ICI 治疗,期间每 3 d 检测 1 次肝功能,可考虑肝活检。

(3)肝脏毒性为 G3 的患者:建议停用 ICI 治疗,口服泼尼松或静脉使用甲基泼尼松龙(1~2 mg/kg),期间每 1~2 d 检测 1 次肝功能。待肝脏毒性降至 G2 后,可等效改换口服的泼尼松并继续缓慢减量。若肝功能无好转,考虑加用麦考酚酯(500~1 000 mg, 2 次/d)。泼尼松剂量减至≤10 mg/d,且肝脏毒性≤G1,经 MDT 讨论后可再次启用 ICI 治疗。如果麦考酚酯效果仍不佳,可加用他克莫司,请肝病专家会诊,进行肝脏 CT 或超声检查,或考虑肝活检。

(4)肝脏毒性为 G4 的患者:建议永久停用 ICI 治疗,静脉使用甲基泼尼松龙(1~2 mg/kg),待肝脏毒性降至 G2 后,可等效改换口服的泼尼松并继续缓慢减量,总疗程至少 4 周;3 d 后若肝功能无好转,考虑加用麦考酚酯(500~1 000 mg, 2 次/d),不推荐使用英夫利昔单抗。可考虑住院治疗。

2. ICI 所致肺炎(immune checkpoint inhibitors induced pneumonitis, CIP):其主要症状表现为 ICI 治疗后新出现的咳嗽、气短、呼吸困难、发热、胸痛等,或在原有症状的基础上突然加重,其中气促及呼吸困难最常见,其次是咳嗽,发热和胸痛相对少见,部分患者可能没有任何症状,其主要靠影像学检查发现^[39]。CIP 在影像学上表现各异,肺部 CT 表

现为以靠近外周的磨玻璃和网格状模糊阴影多见,也可发展成肺实变,部分患者也可出现肉瘤样肉芽肿或胸腔积液。病变累及下叶较累及中叶、上叶更常见,且以多种形态混合和多部位累及为主要特点。同时符合以下 3 条可考虑 CIP 诊断:(1)患者接受过 ICIs 治疗;(2)影像学表现:新出现的肺部阴影;(3)需排除肺部感染、肺部肿瘤进展及其他原因引起的肺间质性疾病、肺血管炎、肺栓塞、肺水肿等。临床中还需进一步除外 CIP 合并感染、肿瘤进展等复杂情况。ICIs 所致肺炎按严重程度分为 5 级:

G1:无症状,仅为胸部 CT 发现炎症局限于一个肺叶或不超过肺实质 25%。

治疗方案:无需治疗,考虑在 3~4 周后复查胸部 CT 及肺功能。如影像学好转,密切随访并恢复治疗;如影像学进展,升级治疗方案,暂停 ICIs 治疗;如影像学无改变,考虑继续治疗并密切随访直至出现新的症状。

G2:出现新的症状/或症状恶化,包括呼吸短促、咳嗽、胸痛、发热和缺氧。涉及多个肺叶且达到 25%~50% 的肺实质,影响日常生活,需要使用药物干预治疗。

治疗方案:暂停 ICIs 治疗,直至降至≤G1。静脉滴注甲基泼尼松龙,1~2 mg/(kg·d),治疗 48~72 h 后,如症状改善,激素在 4~6 周内按照每周 5~10 mg 逐步减量;若症状无改善,按照 G3~G4 反应治疗;如不能完全排除感染,需考虑加用经验性抗感染治疗。3~4 周后复查胸部 CT,临床症状和影像学缓解至≤G1,免疫药物可在评估后使用。

G3:严重的新发症状;累及所有肺叶或超过 50% 肺实质;日常生活不能自理;低氧血症,需要吸氧,需要住院治疗。

治疗方案:永久停用 ICIs,住院治疗。如果尚未完全排除感染,需经验性抗感染治疗,必要时请呼吸科或感染科医师会诊;静脉滴注甲基泼尼松龙 2 mg/(kg·d),酌情行肺通气治疗;激素治疗 48 h 后,若临床症状改善,继续治疗至症状改善至≤G1,然后 4~6 周逐步减量;若无明显症状改善,考虑接受英夫利西单抗(5 mg/kg),静脉滴注(在 14 d 后可重复给药),或吗啡麦考酚 1~1.5 g/次、2 次/d,或静脉注射免疫球蛋白。

G4:危及生命的呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征;需要气管切开或插管等紧急治疗。

G5:死亡。

3.ICIs 相关心肌炎:其发病率不高,但严重心肌炎的预后较差,病死率较高。在用药后出现的疑似心肌炎体征或症状,如呼吸困难、胸痛、心悸、疲劳、运动耐量下降或晕厥等的任何患者,均应该首先拟诊有免疫相关心肌炎。免疫相关心肌炎需与病毒感染、缺血事件、原有心律失常、原有心脏状况加重或恶性肿瘤进展所致心肌炎进行区分。ICIs 所致心肌炎按严重程度分为 4 级:

G1:仅心脏损伤生物标志物升高,无心血管症状、心电图、超声心动图改变。

治疗策略:主动监测策略、心血管科会诊并完善心脏损伤指标检查。若心脏损伤生物标志物轻度异常且保持稳定,可继续 ICIs 治疗;若心脏损伤生物标志物进行性升高,应暂停 ICIs 治疗,必要时给予糖皮质激素治疗。

G2:轻微心血管症状,伴心脏损伤生物标志物和/或心电图异常。

治疗策略:立即停用 ICIs 治疗,卧床休息、心血管科医师会诊、心电监护并完善心脏损伤指标检查。立即给予甲基泼尼松龙(初始剂量 1~4 mg/(kg·d),连续 3~5 d,后逐渐减量,恢复基线水平后继续激素治疗 2~4 周。若糖皮质激素治疗不敏感,酌情加予其他免疫抑制剂,恢复基线水平后慎重再次使用 ICIs。

G3~G4:明显的心血管症状或危及生命,需要住院紧急处理。

治疗策略:永久停用 ICIs,卧床休息,MDT(心血管科、危重症医学科等)会诊,重症监护室级别监护,完善心脏损伤指标检查。立即给予甲基泼尼松龙冲击治疗,500~1 000 mg/d,持续 3~5 d,后逐渐减量,待心功能恢复基线水平后,继续激素治疗 4 周左右。心律失常患者必要时安装起搏器,危重症患者及时给予循环、呼吸支持。

4. 免疫性胰腺炎及其他不良反应:免疫治疗相关的消化道不良事件中较特殊的为免疫性胰腺炎,当患者出现急性腹痛伴有淀粉酶和脂肪酶升高,需尽早明确急性胰腺炎的诊断。部分患者在使用 ICIs 治疗期间可能出现内分泌毒性,包括甲状腺功能异常、垂体炎等。此时应尽可能在内分泌专科医师指导下进行干预。此外,使用 ICIs(如卡瑞利珠单抗)时需加强皮肤的查体及对皮肤状态的监测,并在皮肤专科医师的指导下进行用药。

推荐意见 13:因 HCC 患者大多伴有肝功能损

害, ICI 使用后常常可加重肝功能的损伤, 应密切监测肝功能的变化; 免疫性心肌炎和肺炎的发生率虽然较低, 但其预后较差, 病死率高, 应引起高度重视, 需持续关注患者心脏损伤生物标志物和肺部影像学变化(专家共识度 100%)。

5. ICI 治疗再挑战: ICI 治疗再挑战是既往曾出现 irAE 的患者再次开启 ICI 治疗。一项观察性、横断面、药物警戒队列研究检索了来自世界卫生组织数据库 VigiBase 的个案安全性报告, 该数据库包含来自 130 多个国家的病例报告。在 VigiBase 中记录的 20 471 248 例安全性事件中, 有 24 079 例(0.1%)为至少与一种 ICI 使用相关的 irAE, 其中 6 123 例(25.4%)与 ICI 再挑战相关。在 6 123 例与 ICI 再挑战相关的 irAE 中有 452 例(7.4%)记录了复发状态, 如是否是相同 irAE 的复发, 其中 130 例(28.8%, 95%CI 为 24.8%~33.1%)为初始发生 irAE 的复发^[67]。另一项关于因 irAEs 停药再次使用 ICI 的回顾性研究系统性地分析了 2004—2011 年在 MSKCC 接受 ICI 治疗的 482 例晚期非小细胞肺癌患者, 这些患者中有 68 例(14%)出现了严重的 irAE, 需要中断治疗, 对其中 38 例(56%)重新启用 ICI 治疗, 30 例(44%)终止治疗; 结果显示, 大部分(58%)复发/新发的 irAE 为 1~2 级且其中 84% 可好转或缓解至 1 级 irAE, 最初发生 irAE 需要住院治疗的患者出现复发/新发 irAE 的可能性更大; 在首次发生 irAE 前未观察到部分缓解的患者中, 重新启用 ICI 治疗组的 PFS 和 OS 显著长于终止治疗组, 说明在 irAE 发生前无治疗反应的患者重新启用治疗可能会带来益处^[68]。依据 2020 年 NCCN《免疫疗法相关毒性管理》^[65]推荐, 在出现较严重 irAE 后再次使用免疫治疗需要十分谨慎, 应密切随访以监测相关器官 irAE 的再次发生, 如果再次发生 irAE, 需要永久停药。在再次使用免疫治疗前应评估患者的肿瘤状态。如果 ICI 治疗达到客观缓解(完全或部分), 鉴于毒性复发风险不建议恢复免疫治疗, 医师应与患者讨论重新开始免疫治疗的风险/获益。此外, 由一类免疫治疗引起的严重 irAE 需要永久停止同种类型的免疫治疗, 中度 irAE 也需要谨慎。如患者由于使用伊匹木单抗治疗引起 3/4 级 irAE, 在毒性恢复后可考虑使用 PD-1/PD-L1 抑制剂类单药治疗。除一些特殊情况外, 2 级 irAE 在毒性恢复到 ≤ 1 级时, 可考虑重新开始免疫治疗。因为 irAE 而停药的, 建议在咨询相关器官疾病专家后重新开始治疗。CSCO《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指

南》^[55]中对此部分补充说明: 在此情况下, 极少数患者不能完全停止服用糖皮质激素, 只要泼尼松每日使用剂量 ≤ 10 mg(或等效剂量)且同时没有服用其他免疫抑制剂, 即可开始重启 ICI 治疗。

推荐意见 14: 既往出现过 irAE 的患者再次开启 ICI 治疗的标准目前仍不确定。如发生 G3 及以上免疫不良反应需永久终止免疫治疗。若发生 G2 及以下的免疫不良反应, 经治疗后缓解至 ≤ G1, 可在 MDT 讨论(从风险和获益两个角度出发, 结合初始免疫治疗 irAEs 的类型、严重程度和疗效, 有无其他肿瘤替代治疗方法等)后, 在密切监护和随访下恢复免疫治疗(专家共识度 90.5%)。

(六) ICI 治疗疗效评估

1. 影像学评估: 疗效评估以影像学检测为准, 其他症状、体征、血清学检测作为参考以及佐证。应用动态增强 CT 或 MRI 为影像学检查测量 HCC 大小、评估疗效(为准确评估肿瘤活性病灶大小, 要求有高质量的动脉期、门静脉期成像, 延迟期成像不强制要求)。为避免遗漏微小活性病灶, 必要时可行薄层扫描或肿瘤特异性对比剂 MRI 检查(专家共识度 98.06%)。RECIST 1.1 是临床上常用的实体肿瘤治疗疗效的评价标准。但由于该标准没有区分肿瘤坏死和活性部分, 对一些复杂肿瘤如 HCC 综合治疗后的疗效评价存在缺陷。mRECIST 可应用于造影增强的影像学检查, 重点评估动脉期强化病灶(即活性肿瘤)的情况, 相较于 RECIST 1.1 可以更加有效地评估 HCC 治疗疗效, 是 HCC 疗效评估的一种有效补充标准(专家共识度 98.06%)。为了更加准确地测量 HCC 大小, 评估活性, 推荐根据 HCC 影像学表现的特点灵活选择合理的疗效评估标准及靶/非靶病灶: 对典型动脉期强化、边界清晰的 HCC, 建议优先使用 mRECIST 标准作为靶病灶疗效评估标准并测量其活性肿瘤最长直径(建议于动脉期测量增强部分最长直径, 避免肿瘤坏死部分; 每次测量均应寻找活性肿瘤最长直径, 而不是针对基线扫描平面最长直径); 对于动脉期强化不典型和/或边界模糊的 HCC, 可建议使用 RECIST 1.1 标准作为非靶病灶并测量肿瘤占位最长直径, 或使用 mRECIST 标准作为非靶病灶评估疗效。可尝试将肿瘤体积代替肿瘤直径作为疗效评估标准。目前, 大部分专家认为以下影像学特点病灶可确认为新发 HCC: 活性直径 > 1 cm 且动态增强 CT/MRI 中表现为典型“快进快出”强化方式的病灶; 总直径 > 1 cm 但影像学“快进快出”不典型病灶, 在随访中直

径至少增大 1 cm(该病灶确认为新发病灶后,新发病灶时间为首次发现时间;专家共识度 99.03%)。

不同免疫治疗方案的 HCC 适应证逐步获批,免疫相关疗效评价在 HCC 中越来越重要。免疫治疗相较于传统治疗,其疗效存在长拖尾效应,此外,在免疫治疗初期现存病灶的增大和新病灶的出现可能是假性进展,传统 RECIST 1.1 标准下易误判为疾病进展。因此,出现了以 RECIST 1.1 为基础的免疫治疗疗效评估新标准,如 iRECIST(immune RECIST)等。目前 iRECIST 应用较多,在 RECIST 1.1 基础上引入了待证实的疾病进展和已证实的疾病进展概念,该标准提出了循环反复评价的模式,将免疫治疗中的非典型缓解类型如假性进展考虑在内,避免对疾病进展的误判。

推荐意见 15: HCC 疗效评估以影像学检测为准。对于动脉期强化不典型和/或边界模糊的 HCC,可建议使用 RECIST 1.1 作为靶病灶并测量肿瘤占位最长直径,或使用 mRECIST 作为非靶病灶的疗效评估;对于典型动脉期强化、边界清晰的 HCC,建议优先使用 mRECIST。由于存在 HCC 免疫治疗假性进展可能,可考虑将 iRECIST 作为探索性评价标准,在 mRECIST(RECIST 1.1)的基础上综合 iRECIST 评估 HCC 患者疗效(专家共识度 99.03%)。

2. ICI 治疗血清学疗效评估:血清学检查结果可作为疗效评价的参考佐证,不可单独作为疗效评价的依据。血清肿瘤标志物常用于 HCC 患者筛查、诊断、监测与随访。临床应用最广泛的以及特异性最强的肿瘤标志物主要是 AFP 以及 AFP 异质体(alpha-fetoprotein L3, AFP-L3)、血清异常凝血酶原复合物 II (protein induced by vitamin K absence or antagonist II, PIVKA-II)。在通过肿瘤标志物检测进行疗效评估时需确保病程中连续动态监测,须使用同一检测系统进行,以保证检测结果的可比性。检测频率以 1~2 个月检测 1 次为宜。近来研究表明标志物水平的早期迅速下降是治疗效果显著的表现。

推荐意见 16: 在 AFP 升高的肝癌患者中,应将 AFP 和/或 AFP-L3、PIVKA-II 作为疗效评估的指标进行动态监测(每 4~8 周),且如果 AFP 水平在基线时超过正常值上限,用于评价完全缓解时必须回到正常水平,同时结合影像学检查结果(专家共识度 92.23%)。

四、ICIs 疗法的 MDT 管理

ICIs 治疗的适应证、禁忌证、用药方案、疗效评

估、不良反应监测与防治等均涉及 MDT 的管理,MDT 管理也是国家癌症中心制订中国肝癌诊疗质量控制标准的要求。MDT 团队应及时根据最新循证医学证据、患者病情、意愿和医疗资源可及性,通过相关临床专业团队通力合作,根据不同的肿瘤学评估和治疗目标,通过分层管理,制订最适当的治疗策略。HCC 免疫治疗 MDT 管理模式的推行,既是肿瘤治疗的国际发展趋势,更是有效实行 HCC 规范化治疗、确保医疗质量与安全的重要制度保证。因此,有必要强调 HCC 免疫治疗临床应用的 MDT 管理要点:(1)以肝胆外科、血管介入科、肿瘤内科、放射科、放疗科为核心科室,初步评估患者一般情况、肿瘤分期,排查免疫治疗的适应证和禁忌证,建立患者免疫治疗前的基础档案。(2)以肿瘤内科、心内科、呼吸科、内分泌科、肝病内科、消化内科、皮肤科、重症监护室、病理科为核心科室,监测免疫治疗过程中出现的药物相关不良反应,并制订治疗措施。(3)建议 HCC MDT 医护人员具备药物临床试验质量管理规范资质,承接以临床需求为导向的临床研究,同时在 MDT 框架下对涉及免疫治疗的超适应证应用加强管理。

推荐意见 17: 在 ICIs 临床应用,MDT 团队应全程参与 ICIs 治疗的用药方案、疗效评估、不良反应监测与防治等。MDT 团队应及时根据最新循证医学证据、患者病情和医疗资源可及性,通过相关临床专业团队通力合作,根据不同的肿瘤学评估和治疗目标,通过分层管理,制订最适当的治疗策略(专家共识度 99.03%)。

五、展望

ICIs 是近年来肿瘤治疗的热点,国内外多个剂型已经被批准用于 HCC 的治疗。基于 ICIs 的联合治疗方案显著提高了 HCC 患者的疗效。然而,如何界定不同免疫治疗方案的获益人群,如何与其他系统性治疗及局部治疗方式联合,以及如何预防和控制不良反应的发生等课题仍然是未来探索的重要方向。除了针对晚期患者的治疗,ICIs 在肝癌围手术期也进行了积极的探索并取得了一定的疗效数据。目前,还有如抗 LAG3(Relatlimab)和 TIGIT 的抗体等新型免疫治疗药物的联合治疗方案正处于临床探索中。ICI 联合治疗策略使得肝癌 ORR 有了较高的提升,也为不可切除肝癌提供了转化治疗的机会。但 ORR 与 OS 的相关性仍然存在争议,

基于生活质量的 OS 必须是 HCC 治疗的终极目标。免疫治疗打破了肝癌系统治疗的僵局,为患者带来了新的希望。HCC 的治疗需要多学科领域专家的深度合作,应该根据肝癌患者的具体病情制订个体化的治疗方案,实现精准治疗。同时,在实现全程管理、提高治疗疗效的同时尽可能降低不良反应的发生率、提高患者的生活质量,以上领域将成为 HCC 治疗不断探索的方向。

推荐意见 18:虽然免疫联合治疗显著提高了肝癌患者的生存获益,但肝癌相关免疫联合治疗仍处于起步阶段,有关疗效预测的生物标志物和/或临床病理学特征,免疫联合方案的选择和临床耐药性的产生等的研究仍在不断探索中,建议肝癌患者积极参加临床研究,以获得更好的生存获益。

《肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023 版)》编审委员会

主任委员:

陈孝平 华中科技大学同济医学院附属同济医院

夏 锋 陆军军医大学第一附属医院

副主任委员:

朱秀轩(Andrew Zhu) 哈佛大学医学院麻省总医院

秦叔逵 南京金陵医院

沈 锋 海军军医大学东方肝胆外科医院

执 笔:

夏 锋 陆军军医大学第一附属医院

刘秀峰 南京金陵医院

陆荫英 中国人民解放军总医院第五医学中心

周伟平 海军军医大学东方肝胆外科医院

彭 涛 广西医科大学第一附属医院

周 杰 南方医科大学南方医院

毕华强 陆军军医大学第一附属医院

委员会专家(按姓氏拼音排序):

毕华强 陆军军医大学第一附属医院

毕新宇 中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科

曹景玉 青岛大学医学院附属医院

陈进宏 上海华山医院

陈亚进 中山大学孙逸仙纪念医院

陈拥军 上海交通大学附属瑞金医院

戴朝六 中国医科大学附属盛京医院

杜成友 重庆医科大学附属第一医院

杜锡林 空军军医大学唐都医院

耿小平 安徽医科大学第一附属医院

郭荣平 中山大学肿瘤防治中心

韩 风 河南省肿瘤医院

韩国宏 西安国际医学中心

华向东 辽宁省肿瘤医院

黄 平 重庆医科大学第一附属医院

黄志勇 华中科技大学同济医学院附属同济医院

蒯卫东 中国科学技术大学附属第一医院

匡 铭 中山大学第一附属医院

李 秋 四川大学华西医院

李德宇 河南省人民医院

李 靖 陆军军医大学第二附属医院

李 强 天津医科大学肿瘤医院

李相成 江苏省人民医院

刘 斌 昆明医科大学第一附属医院

刘连新 中国科学技术大学附属第一医院

刘 荣 中国人民解放军总医院

刘秀峰 南京金陵医院

卢实春 中国人民解放军总医院第一医学中心

陆荫英 中国人民解放军总医院第五医学中心

马宽生 陆军军医大学第一附属医院

毛先海 湖南省人民医院

毛一雷 北京协和医院

潘耀振 贵州医科大学肿瘤医院

彭 创 湖南省人民医院

彭 涛 广西医科大学附属第一医院

秦叔逵 南京金陵医院

沈 锋 海军军医大学东方肝胆外科医院

宋天强 天津医科大学肿瘤医院

孙惠川 复旦大学附属中山医院

谭 广 大连医科大学附属第一医院

王 鲁 复旦大学附属肿瘤医院

王文涛 四川大学华西医院

王志明 中南大学湘雅医院

文天夫 四川大学华西医院

吴 泓 四川大学华西医院

吴力群 青岛大学医学院附属医院

向邦德 广西医科大学附属肿瘤医院

邢宝才 北京大学肿瘤医院

杨 威 西安交通大学第一附属医院

杨欣荣 复旦大学附属中山医院

袁响林 华中科技大学同济医学院附属同济医院

袁玉峰 武汉大学中南医院

张必翔 华中科技大学同济医学院附属同济医院

张大志 重庆医科大学附属第二医院

张雷达 陆军军医大学第一附属医院

张志伟 华中科技大学同济医学院附属同济医院

曾 甜 陆军军医大学第一附属医院

周 杰 南方医科大学南方医院

周伟平 海军军医大学东方肝胆外科医院

朱秀轩 哈佛大学医学院麻省总医院

左 石 贵州医科大学附属医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

附录 1: HCC 一线免疫联合治疗正在进行的 III 期临床研究

方案类别	注册号	一线方案	研究名称
免疫+靶向	NCT04523493	特瑞普利单抗(JS001)联合仑伐替尼	特瑞普利单抗联合仑伐替尼治疗晚期 HCC 的 III 期临床研究
	NCT04344158	AK105+安罗替尼	AK105 联合安罗替尼与索拉非尼治疗晚期 HCC 的 III 期临床研究
	NCT04723004	特瑞普利单抗+贝伐珠单抗	评估特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗与索拉非尼治疗 HCC 的疗效和安全性
	NCT04465734	HLX10(PD-1)+HLX04(Beva)	评估 HLX10(PD-1)+HLX04(贝伐珠单抗)与索拉非尼一线治疗晚期、转移性 HCC 的疗效和安全性
	NCT04194775	CS1003+仑伐替尼	CS100 联合仑伐替尼与安慰剂联合仑伐替尼作为一线治疗晚期 HCC 的有效性和安全性
	NCT04777851	瑞戈非尼+纳武利尤单抗	瑞戈非尼联合纳武利尤单抗与 TACE 治疗中期 HCC(超出“up-to-seven”标准)(RENOTACE)
免疫+免疫	NCT04039607	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	评估纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与索拉非尼或仑伐替尼一线治疗晚期 HCC (CheckMate 9DW)
	NCT04720716	IBI310+信迪利单抗	评估 IBI310 联合信迪利单抗与索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的疗效和安全性
免疫+(靶向/免疫)+局部	NCT03605706	SHR-1210+FOLFOX4	评估 SHR-1210 联合 FOLFOX4 与安慰剂治疗既往未接受系统治疗的晚期 HCC
	NCT04268888	纳武利尤单抗+TACE/TAE	纳武利尤单抗联合 TACE/TAE 治疗中期 HCC
	NCT05198609	卡瑞利珠单抗、阿帕替尼+HAIC+贝伐珠单抗	卡瑞利珠单抗、阿帕替尼联合 HAIC 与卡瑞利珠单抗、阿帕替尼治疗门静脉侵犯 HCC
	NCT03778957	TACE+度伐利尤单抗+贝伐珠单抗	TACE 联合度伐利尤单抗或度伐利尤单抗和贝伐珠单抗治疗局部 HCC(EMERALD-1)
	NCT05301842	度伐利尤单抗+曲美木单抗+/-仑伐替尼+TACE	HCC 评估度伐利尤单抗联合曲美木单抗+/-仑伐替尼+TACE 治疗局部 HCC(EMERALD-3)
	NCT04246177	仑伐替尼+帕博利珠单抗+TACE	评估仑伐替尼+帕博利珠单抗+TACE 治疗无法根治性/非转移 HCC 的疗效和安全性(MK-7902-012/E7080-G000-318/LEAP-012)
方案类别	研究组患者数(例)	用法用量	
免疫+靶向	519	特瑞普利单抗:240 mg, 静脉注射, 每 3 周 1 次; 仑伐替尼:12 mg(体质量≥60 kg)或 8 mg(体质量<60 kg), 口服, 1 次/d	
	648	AK105:200 mg, 静脉注射, 每 3 周 1 次; 安罗替尼:10 mg/kg, 口服, 1 次/d, 21 d 为 1 个周期(第 15~21 天不用药)	
	280	特瑞普利单抗:240 mg, 静脉注射, 每 3 周 1 次; 贝伐珠单抗:15 mg/kg, 静脉注射, 每 3 周 1 次	
	477	—	
	525	CS1003:静脉注射, 每 3 周 1 次; 仑伐替尼:口服, 1 次/d	
	496	瑞戈非尼:90 mg, 口服, 28 d 为 1 个周期, 第 1~21 天, 每天服药; 纳武利尤单抗:480 mg, 静脉注射, 每 4 周 1 次	
免疫+免疫	728	4 剂次纳武利尤单抗 1 mg/kg 联合伊匹木单抗 3 mg/kg, 每 3 周 1 次, 随后纳武利尤单抗 240 mg, 每 2 周 1 次	
	490	IBI310:静脉注射, 每 6 周 1 次; 信迪利单抗:静脉注射, 每 3 周 1 次	
免疫+(靶向/免疫)+局部	396	SHR-1210:3 mg/kg, 静脉注射, 每 2 周 1 次; FOLFOX4:每 2 周 1 次	
	522	—	
	214	卡瑞利珠单抗:200 mg, 静脉注射, 每 2 周 1 次; 阿帕替尼:250 mg, 口服, 1 次/d	
	724	—	
	525	—	
	950	帕博利珠单抗:400 mg, 静脉注射, 每 6 周 1 次; 仑伐替尼, 12 mg(体质量≥60 kg)或 8 mg(体质量<60 kg), 口服, 1 次/d	

注:HCC 为肝细胞癌;单抗为单克隆抗体;PD-1 为程序性死亡[蛋白]-1;FOLFOX4 为静脉滴注氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂;TACE 为经导管动脉化疗栓塞术;TAE 为经动脉肿瘤栓塞术;HAIC 为肝动脉灌注化疗;“—”为此项无

附录 2:HCC 一线免疫联合治疗 I 期/II 期研究/小样本临床研究的疗效对比

方案类别	研究类型	一线方案	研究名称	临床分期	用法用量
免疫+靶向	II 期	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	RESCUE NCT03463876 ^[33]	II	卡瑞利珠单抗:200 mg(体质量≥50 kg)或 3 mg/kg(体质量<50 kg),静脉注射,每2周1次;阿帕替尼:250 mg,口服,1次/d
		AK104(PD-1/CTLA-4)+仑伐替尼	NCT04444167 ^[69]	II	AK104:6 mg/kg,静脉注射,每2周1次或15 mg/kg,静脉注射,每3周1次;仑伐替尼:12 mg(体质量≥60 kg)或8 mg(体质量<60 kg),口服,1次/d
		KN046(PD-L1/CTLA-4)+仑伐替尼	NCT04542837 ^[70]	II	KN046:5 mg/kg,每3周1次;仑伐替尼:12 mg(体质量≥60 kg)或8 mg(体质量<60 kg),口服,1次/d
		特瑞普利单抗+贝伐珠单抗	NCT04605796 ^[71]	II	特瑞普利单抗:240 mg,静脉注射,每3周1次;贝伐珠单抗:15 mg/kg,静脉注射,每3周1次
		替雷利珠单抗+仑伐替尼	NCT04401800 ^[72]		替雷利珠单抗:200 mg,静脉注射,每3周1次;仑伐替尼:12 mg(体质量≥60 kg)或8 mg(体质量<60 kg),口服,1次/d
		安罗替尼+派安普利单抗	NCT04344158 ^[73]	Ib/II	派安普利单抗:200 mg,静脉注射,每3周1次;安罗替尼:8 mg,口服,2周服用/1周停药
		瑞戈非尼+纳武利尤单抗	RENOBATE NCT04310709 ^[74]	II	瑞戈非尼:80 mg,1次/d,3周服用/1周停药,4周为1个周期;纳武利尤单抗:480 mg,静脉注射,每4周1次
		Ociperlimab(OCI)+替雷利珠单抗+BAT1706	AdvanTIG-206 NCT04948697 ^[75]	II	OCI:900 mg,静脉注射,每3周1次;替雷利珠单抗:200 mg,静脉注射,每3周1次;BAT1706:15 mg/kg,静脉注射,每3周1次
	I 期/ Ib 期	仑伐替尼+纳武利尤单抗	Study 117 ^[13]	Ib	仑伐替尼:12 mg(体质量≥60 kg)或8 mg(体质量<60 kg),口服,1次/d;纳武利尤单抗:240 mg,静脉注射,每2周1次
		仑伐替尼+帕博利珠单抗	Keynote 524 ^[15]	Ib	仑伐替尼:12 mg(体质量≥60 kg)或8 mg(体质量<60 kg),口服,1次/d;帕博利珠单抗:200 mg,静脉注射,每3周1次
		瑞戈非尼+帕博利珠单抗	NCT03347292 ^[76]	Ib	瑞戈非尼:120 mg(可降低至80 mg,或增加至160 mg),3周服用/1周停药,4周为1个周期;帕博利珠单抗:200 mg,静脉注射,每3周1次
		Avelumab+Axitinib	VEGF Liver 100 NCT03289533 ^[77]	Ib	Avelumab:10 mg/kg,静脉注射,每2周1次;Axitinib:5 mg,口服,2次/d
免疫+免疫	I 期/ Ib 期	HBM4003+特瑞普利单抗	NCT05149027	I	—
免疫+化疗	II 期	卡瑞利珠单抗+FOLFOX4	NCT03092895 ^[78]	II	卡瑞利珠单抗:3 mg/kg,静脉注射,每2周1次
方案类别	联合组患者数(例)	中位总生存期(月)	中位无进展生存期(月)	应答率(RECIST 1.1,%)	应答率(mRECIST,%)
免疫+靶向	70(1L)	NR (12个月 OS 率 74.7%)	5.7	34.3(IRC) 34.3(研究者评估)	45.7(IRC)
	30	NR	NR	44.4	—
	30	—	—	57.1	76.2
	54	NR	9.9	32.7	46.2
	64	NR	9.6	38.7	46.8
	31	—	7.6	31.0	—
	42	NR	5.5	31.0	35.7
	60	—	—	—	—
	30	—	7.39	54.2	66.7
	100	22.0	8.6	36.0	46.0
	29	—	—	30.0	—
	22	14.1	5.5(RECIST 1.1), 3.8(mRECIST)	13.6	31.8
免疫+免疫	67	—	—	—	—
免疫+化疗	34	7.4	11.7	26.5	—

注:HCC为肝细胞癌;单抗为单克隆抗体;PD-1为程序性死亡[蛋白]-1;PD-L1为程序性[蛋白]配体-1;CTLA-4为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4;FOLFOX4为静脉滴注氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂;NR为未达到;OS为总生存;“—”为此项无;IRC为独立评审委员会;RECIST 1.1为实体肿瘤疗效评估标准1.1;mRECIST为改良实体肿瘤疗效评估标准

附录 3: HCC 免疫/免疫联合治疗在转化治疗中的研究进展

方案类别	研究类型	治疗方式	研究来源
免疫+靶向	前瞻性研究	TKI(仑伐替尼)+PD-1(帕博利珠单抗/信迪利单抗/特瑞普利单抗)	Zhang 等(2020) ^[38]
	回顾性研究	TKI(仑伐替尼/阿帕替尼)+PD-1(帕博利珠单抗/信迪利单抗/卡瑞利珠单抗/纳武利尤单抗)	Zhu 等(2021) ^[79]
	真实世界研究	TKI(仑伐替尼)+PD-1(帕博利珠单抗/信迪利单抗/卡瑞利珠单抗/纳武利尤单抗/特瑞普利单抗)	Sun 等(2020) ^[80]
	II 期研究	仑伐替尼+信迪利单抗	Wang 等(2022) ^[39]
	Ib 期研究	卡博替尼+纳武利尤单抗	Ho 等(2021) ^[40]
免疫+靶向+局部	前瞻性研究	TACE+仑伐替尼+PD-1	Zhang 等(2022) ^[43]
	回顾性研究	HAIC+TKI+PD-1	Zhang 等(ASCO 2021) ^[81]
	回顾性研究	仑伐替尼+特瑞普利单抗+HAIC	He 等(2021) ^[42]

方案类别	用法用量	联合组病例数(例)	应答率(%)	转化切除率(%)
免疫+靶向	TKI: 仑伐替尼 12 mg(体质量≥60 kg)或 8 mg/d(体质量<60 kg), 口服, 1 次/d; PD-1: 静脉注射, 每 3 周 1 次(帕博利珠单抗/信迪利单抗/特瑞普利单抗)	33	45.5	30.3
	TKI: 仑伐替尼 12 mg(体质量≥60 kg)或 8 mg(体质量<60 kg), 口服, 1 次/d; 阿帕替尼: 250 mg, 口服, 1 次/d; PD-1: 静脉注射, 每 2 周 1 次(卡瑞利珠单抗/纳武利尤单抗)或每 3 周 1 次(帕博利珠单抗/信迪利单抗)	63	—	15.9
	仑伐替尼: 12 mg(体质量≥60 kg)或 8 mg(体质量<60 kg), 口服, 1 次/d; PD-1: 静脉注射(帕博利珠单抗/信迪利单抗/卡瑞利珠单抗/纳武利尤单抗/特瑞普利单抗)	59	37.3(RECIST 1.1) 55.9(mRECIST)	10.2
	TKI: 仑伐替尼 12 mg(体质量≥60 kg)或 8 mg(体质量<60 kg), 口服, 1 次/d; 信迪利单抗: 200 mg, 静脉注射, 每 3 周 1 次	29	38.0(RECIST 1.1)	34.0
	卡博替尼: 40 mg, 口服, 1 次/d, 用药 8 周; 纳武利尤单抗: 240 mg, 静脉注射, 每 2 周 1 次, 用药 8 周	15	—	80.0
免疫+靶向+局部	TKI: 仑伐替尼 12 mg(体质量≥60 kg)或 8 mg(体质量<60 kg), 口服, 1 次/d; PD-1: 卡瑞利珠单抗/信迪利单抗, 200 mg, 静脉注射, 每 3 周 1 次	38	84.2(mRECIST)	50.0
	TKI: 口服, 阿帕替尼 250 mg/d, 仑伐替尼 8 mg/d 或索拉非尼 400 mg 2 次/d; PD-1: 卡瑞利珠单抗/信迪利单抗, 200 mg, 静脉注射, 每 3 周 1 次	34	84.0(RECIST 1.1) 96.0(mRECIST)	56.0
	仑伐替尼: 12 mg(体质量≥60 kg)或 8 mg(体质量<60 kg), 口服, 1 次/d; 特瑞普利单抗: 240 mg, 静脉注射, 每 3 周 1 次	71	59.2(RECIST 1.1) 67.6(mRECIST)	12.7

注: HCC 为肝细胞癌; TKI 为酪氨酸激酶抑制剂; PD-1 为程序性死亡[蛋白]-1; 单抗为单克隆抗体; TACE 为经导管动脉化疗栓塞术; HAIC 为肝动脉灌注化疗; “—”为此项无; RECIST 1.1 为实体肿瘤疗效评估标准 1.1; mRECIST 为改良实体肿瘤疗效评估标准

附录 4:HCC 免疫/免疫联合治疗在新辅助及辅助治疗中的研究进展

方案类别		分期	注册号	研究代号	方案
新辅助	免疫+靶向	II	NCT04615143	RHCC2020	替雷利珠单抗±仑伐替尼
		II	NCT04297202	2019-SR-332	SHR-1210+阿帕替尼
新辅助/辅助	免疫+免疫	I	NCT04658147	J20121	纳武利尤单抗±Relatlimab
	免疫+靶向+局部	III	NCT05250843	—	TACE/HAIC+仑伐替尼+信迪利单抗
	免疫单药	II	NCT03630640	NIVOLEP	纳武利尤单抗
	免疫+免疫	II	NCT03222076	—	纳武利尤单抗±伊匹木单抗
辅助	免疫单药	III	NCT03383458	CheckMate 9DX	纳武利尤单抗
		III	NCT03867084	Keynote 937	帕博利珠单抗
	免疫+靶向	II / III	NCT03859128	JUPITER 04	特瑞普利单抗
		III	NCT04682210	DaDaLi	信迪利单抗+贝伐珠单抗
		III	NCT04102098	IMbrave050	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗
		II	NCT03722875	—	SHR-1210+阿帕替尼
		III	NCT03847428	EMERALD-2	度伐利尤单抗±贝伐珠单抗
		III	NCT04639180	SHR-1210- III -325	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼
		II	NCT04663035	B2020-195-01	消融+替雷利珠单抗

方案类别		研究名称			患者数(例)
新辅助	替雷利珠单抗或替雷利珠单抗联合仑伐替尼作为新辅助治疗复发可切的 HCC				80
	SHR-1210联合阿帕替尼在 HCC 围手术期治疗 HCC(HCC-009)				20
	纳武利尤单抗联合或不联合 Relatlimab 治疗潜在可切 HCC 的可行性和疗效				20
	TACE/HAIC+仑伐替尼+信迪利单抗作为新辅助治疗中期 HCC				90
新辅助/辅助	电消融 HCC 患者接受纳武利尤单抗作为新辅助和辅助治疗(NIVOLEP)				43
	纳武利尤单抗联合或不联合伊匹木单抗治疗可切除肝癌患者				30
辅助	纳武利尤单抗辅助治疗根治性肝切除术或消融术后复发风险高的 HCC				545
	帕博利珠单抗与安慰剂作为辅助治疗术后或消融完全缓解 HCC 的疗效和安全性(MK-3475-937/Keynote 937)				950
	特瑞普利单抗或安慰剂作为术后根治 HCC 辅助治疗				402
	信迪利单抗联合贝伐珠单抗作为根治性术后高复发风险 HCC 的辅助治疗				246
	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗与主动监测作为根治性术后或消融的高复发风险 HCC 的辅助治疗				668
	SHR-1210 联合阿帕替尼作为 HCC 患者辅助治疗				45
	度伐利尤单抗单独或联合贝伐珠单抗作为根治性治疗后高复发风险 HCC 的辅助治疗(EMERALD-2)				877
	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼作为根治性术后或消融的高复发风险 HCC 的辅助治疗				674
	消融联合替雷利珠单抗与消融治疗早期 HCC 肝内复发				120

注:HCC 为肝细胞癌;单抗为单克隆抗体;TACE 为经导管动脉化疗栓塞术;HAIC 为肝动脉灌注化疗;“-”为此项无

附录 5:针对肝炎病毒感染相关肝癌的临床研究

注册号	研究设计	研究类型	样本量(例)
NCT04294498	度伐利尤单抗治疗活动性慢性 HBV 感染晚期 HCC	II	43
NCT04044651	仑伐替尼+纳武利尤单抗与仑伐替尼治疗晚期 HBV 感染 HCC	II/III	-
NCT04180072	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗晚期 HBV 感染相关 HCC	-	48
NCT03419481	帕博利珠单抗在 HBV 相关 HCC 患者中的研究	II	30
NCT04680598	高 HBV DNA 和低 HBV DNA 载量患者接受 ICI 和同时抗病毒预防 HBV 再活化的比较: 一项前瞻性观察研究	观察性研究	800

注:HCC 为肝细胞癌;单抗为单克隆抗体;TACE 为经导管动脉化疗栓塞术;HAIC 为肝动脉灌注化疗;HBV 为乙型肝炎病毒;ICI 为免疫检查点抑制剂;“-”为此项无

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [2] 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]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193.
- [3] Pinter M, Jain RK, Duda DG. The current landscape of immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: a review[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(1):113-123. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.3381.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 原发性肝癌诊疗指南[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2022.
- [5] 国际肝胆胰协会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组, 中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会. 基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2021 版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7):636-647. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20210604-00261.
- [6] Mcpherson S, Reese C, Wendler MC. Methodology update: Delphi studies[J]. Nurs Res, 2018, 67(5):404-410. DOI:10.1097/NNR.0000000000000297.
- [7] Gholami S, Perry LM, Denbo JW, et al. Management of early hepatocellular carcinoma: results of the Delphi consensus process of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association[J]. HPB (Oxford), 2021, 23(5):753-761. DOI:10.1016/j.hpb.2020.09.013.
- [8] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20):1894-1905. DOI:10.1056/NEJMoa1915745.
- [9] 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. DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.030.
- [10] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo)+bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3_suppl):267. DOI:10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267.
- [11] Ren Z, Fan J, Xu J, et al. Sintilimab plus a bevacizumab bio-similar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7):977-990. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
- [12] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 免疫检查点抑制剂临床应用指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2022.
- [13] Kudo M, Ikeda M, Motomura K, et al. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus nivolumab (NIV) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): study 117[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(4_suppl):513. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.513.
- [14] Finn R, Ikeda M, Zhu A, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(26):2960-2970. DOI:10.1200/jco.20.00808.
- [15] Llovet JM, Kudo M, Cheng AL, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for the first-line treatment of patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): phase 3 LEAP-002 study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl):TPS4152. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl. TPS4152.
- [16] Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(8):995-1008. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00326-6.
- [17] Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. NEJM Evid, 2022, 1(8):1-12. DOI:10.1056/EVIDoa2100070.
- [18] Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. LBA36-Final analysis of RATIONALE-301: randomized, phase 3 study of tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ann Oncol, 2022, 33(Suppl 7):S1402-S1403. DOI:10.1016/j.annonc.2022.08.033.
- [19] Qin S, Chan LS, Gu S, et al. LBA35-Camrelizumab plus rivo-ceraniib vs. sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized, phase 3 trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33(Suppl 7):S808-S869.
- [20] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4):571-580. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
- [21] Edeline J, Merle P, Fang W, et al. Clinical outcomes associated with tislelizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib (SOR) or lenvatinib (LEN) in RATIONALE-208[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl):4072. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4072.
- [22] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(7):940-952. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
- [23] Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(3):193-202. DOI:10.1200/JCO.19.01307.
- [24] Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): phase 3 KEYNOTE-394 study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4_suppl):383. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.383.
- [25] Yau T, Kang Y, Kim T, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol,

- 2020,6(11):e204564. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.4564.
- [26] Zamparelli MS, Matilla A, Lledó JL, et al. Early nivolumab addition to regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma progressing under first-line therapy (GOING trial), interim analysis and safety profile[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(4_suppl):428. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.428.
- [27] Zhang F, Bai Y, Fang W, et al. Safety, tolerability, and preliminary antitumor activity of sitravatinib plus tislelizumab (TIS) in patients (pts) with unresectable locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(4_suppl):418. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.418.
- [28] Zhou J, Shi YH, Liu B, et al. A phase Ib, multicenter, open-label study to assess the safety, tolerability, and preliminary efficacy of sintilimab plus IBI310 (anti-CTLA4 mAb) in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(4_suppl):421. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.421.
- [29] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017,389(10088):2492-2502. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [30] Powles T, O'donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study[J]. *JAMA Oncol*, 2017,3(9):e172411. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.2411.
- [31] Ren Z, Ducreux M, Abou-Alfa G, et al. Tislelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (RATIONALE-208): a multicenter, non-randomized, open-label, phase 2 trial[J]. *Liver Cancer*, 2023,12:72-84. DOI:10.1159/000527175.
- [32] Sangro B, Gomez-Martin C, De La Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2013,59(1):81-88. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.022.
- [33] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021,27(4):1003-1011. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-2571.
- [34] He AR, Yau T, Hsu C, et al. Nivolumab (NIVO)+ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): subgroup analyses from CheckMate 040 [J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(4_suppl):512. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.512.
- [35] 孙惠川, 谢青, 姜卫东, 等. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2021,41(6):618-632. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02.
- [36] Huang X, Xu L, Ma T, et al. Lenvatinib plus immune checkpoint inhibitors improve survival in advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2021,11:751159. DOI:10.3389/fonc.2021.751159.
- [37] Sun HC, Zhu XD, Huang C, et al. Combination therapy with lenvatinib and anti-PD-1 antibodies for unresectable or advanced hepatocellular carcinoma: a real-world study[J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(15_suppl):e16610.
- [38] Zhang WW, Hu BY, Han J, et al. A real-world study of PD-1 inhibitors combined with TKIs for HCC with major vascular invasion as the conversion therapy: a prospective, non-randomized, open-label cohort study[J]. *Ann Oncol*, 2020,31(Suppl 6):S1307. DOI:10.1016/j.annonc.2020.10.195.
- [39] Wang L, Wang H, Cui Y, et al. Sintilimab plus lenvatinib as conversion therapy in patients with unresectable locally intermediate to advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, single-center, open-label, phase 2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(4_suppl):449. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.449.
- [40] Ho WJ, Zhu Q, Durham J, et al. Neoadjuvant cabozantinib and nivolumab converts locally advanced HCC into resectable disease with enhanced antitumor immunity[J]. *Nat Cancer*, 2021,2(9):891-903. DOI: 10.1038/s43018-021-00234-4.
- [41] Song T, Lang M, Lu W, et al. Conversion of initially unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with triple-combination therapy (lenvatinib, anti-PD-1 antibodies, and transarterial therapy): a retrospective analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(4_suppl):413. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.413.
- [42] He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021,13:17588359211002720. DOI:10.1177/17588359211002720.
- [43] Zhang X, Zhu X, Liu C, et al. The safety and efficacy of transarterial chemoembolization (TACE)+lenvatinib+programmed cell death protein 1 (PD-1) antibody of advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(4_suppl):453. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.453.
- [44] Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022,7(3):208-218. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00427-1.
- [45] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015,16(13):1344-1354. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
- [46] Wang Z, Ren Z, Chen Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. *Clin Can Res*, 2018,24(9):2074-2081. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-17-2899.
- [47] Wei W, Jian PE, Li SH, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative resection for hepatocellular carcinoma patients with solitary tumor and microvascular invasion: a randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Cancer Comm*, 2018,38(1):61. DOI:10.1186/s40880-018-0331-y.
- [48] Chan SL, Wong VW, Qin S, et al. Infection and cancer: the

- case of hepatitis B[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(1):83-90. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.5724.
- [49] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(12):938-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
- [50] Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC[J]. *Nature*, 2021, 592(7854):450-456. DOI: 10.1038/s41586-021-03362-0.
- [51] Lichtenstein M, Nipp RD, Muzikansky A, et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(3): 547-552. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.011.
- [52] Shan Q, Lu H. Immune checkpoint inhibitors in special populations[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330 338211036526. DOI: 10.1177/15330338211036526.
- [53] Somarouthu B, Lee SI, Urban T, et al. Immune-related tumour response assessment criteria: a comprehensive review[J]. *Brit J Radiol*, 2018, 91(1084):20170457. DOI: 10.1259/bjr.20170457.
- [54] Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer: a systematic review[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7):1049-1054. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6737.
- [55] 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]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [56] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(2): 137-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn1147 98-20201218-01262.
- [57] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(12): 962-979. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1007-3418.2019.12.008.
- [58] European Association for the Study of the Liver: EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2):461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- [59] Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. *Cancer*, 2015, 121(20):3631-3638. DOI: 10.1002/cncr.29537.
- [60] Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(1):56-66. DOI: 10.1097/sla.0000000000000858.
- [61] Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2017, 66(5):1444-1453. DOI: 10.1002/hep.29320.
- [62] Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3):185-195. DOI: 10.1016/s2468-1253(16)30024-3.
- [63] Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3):196-206. DOI: 10.1016/s2468-1253(16)30107-8.
- [64] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. *Europ J Can*, 2016, 54: 139-148. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- [65] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230-241. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0012.
- [66] Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12):1217-1238. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- [67] Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 865-871. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0726.
- [68] Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of retreatment with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9):1093-1099. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-17-0755.
- [69] Bai L, Sun M, Xu A, et al. Phase 2 study of AK104 (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) plus lenvatinib as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):4101. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4101.
- [70] Xing B. KN046 (an anti-PD-L1/CTLA-4 bispecific antibody) in combination with lenvatinib in the treatment for advanced unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC): preliminary efficacy and safety results of a prospective phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5):S818-S828. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.158.
- [71] Hao C, Du C, Peng B, et al. Toripalimab plus bevacizumab as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl):435. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.435.
- [72] Xu L, Chen J, Yang L, et al. Efficacy and safety of tislelizumab (TIS) plus lenvatinib (LEN) as first-line treatment in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a single-arm, multicenter, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 16(suppl_1):100104. DOI: 10.1016/iotech/iotech100104.
- [73] Jiao SC, Bai L, Dong J, et al. Penpulimab (Anti-PD-1) combined with anlotinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): updated results from a phase Ib/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3_suppl):306. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.306.
- [74] Yoo C, Ryoo BY, Kim HD, et al. Regorafenib plus nivolumab as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): multicenter phase 2 trial (RENOBATE)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl):415. DOI: 10.1200/JCO.2022.

- 40.4_suppl.415.
- [75] Fan J, Ren Z, Hsu C, et al. AdvanTIG-206: anti-TIGIT monoclonal antibody (mAb) ociperlimab (BGB-A1217; OCI) plus anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) mAb tislelizumab (TIS) plus BAT1706 versus (vs) TIS plus BAT1706 as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4_suppl):TPS488. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.TPS488.
- [76] El-Khoueiry AB, Kim RD, Harris WP, et al. Phase Ib study of regorafenib (REG) plus pembrolizumab (PEMBRO) for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(4_suppl):564. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.564.
- [77] Kudo M, Motomura K, Wada Y, et al. Avelumab in combination with axitinib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from the phase 1b VEGF liver 100 trial[J]. Liver Cancer, 2021, 10(3):249-259. DOI:10.1159/000514420.
- [78] Chen X, Qin S, Gu S, et al. Camrelizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy for advanced biliary tract cancer: a multicenter, phase 2 trial[J]. Int J Cancer, 2021, 149(11):1944-1954. DOI:10.1002/ijc.33751.
- [79] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. Liver Cancer, 2021, 10(4):320-329. DOI:10.1159/000514313.
- [80] Sun HC, Zhu XD, Huang C, et al. Combination therapy with lenvatinib and anti-PD-1 antibodies for unresectable or advanced hepatocellular carcinoma: a real-world study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl):e16610. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e16610.
- [81] Zhang T, Zhang J, Zhang X, et al. Triple combination therapy comprising angiogenesis inhibitors, anti-PD-1 antibodies, and hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl):e16124. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e16124.

本刊加入中国临床试验注册与发表协作网申明

2004年10月,世界卫生组织领导建立全球临床试验注册制度,并启用国际临床试验注册平台,倡导所有涉及人体的试验均需在世界卫生组织一级注册机构登记注册,应公开研究者、研究实施单位、研究目的、干预措施等试验信息。这是提高医学试验公信力、提高临床试验质量的有效措施。

中国48家医学期刊与中国临床试验注册中心、中国循证医学中心于2006年组织成立中国临床试验注册与发表协作网,提出各成员期刊优先发表经注册的临床试验成果,逐渐过渡至只发表经注册的临床试验成果,旨在推动我国临床试验注册制度和临床试验透明化,提高医学研究整体水平和社会公信力。

为履行期刊引领学术和规范研究责任,促进临床试验信息透明化,助力我国医学事业发展,经《中华消化外科杂志》编辑委员会讨论决定,本刊自2021年1月1日起正式加入中国临床试验注册与发表协作网。本刊提倡凡涉及人体试验均应在中国临床试验注册中心(www.chictr.org.cn)申请注册。已注册的临床试验报告投稿时请注明注册编号,本刊将优先录用发表。