

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240431

• 专题报道 •

靶向治疗和免疫治疗在肝细胞癌转化治疗中的研究进展

吕玻玮¹, 沈皓², 田湔¹, 夏勇², 沈锋^{1,2,3*}

1. 广东药科大学第一临床医学院, 广州 510006

2. 海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院肝外四科, 上海 200438

3. 海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院临床研究院, 上海 200438

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是一种遍布全球的恶性肿瘤,其发病率和死亡率常年位居前列。由于其发病隐匿,大部分患者确诊时已处于晚期,通过转化治疗改善患者预后、提高生存率已成为当前医学领域的研究热点。近年来,随着生物技术和药物研发的不断进步,以靶向和免疫治疗药物为代表的新型治疗被广泛用于HCC转化治疗。相较其他转化治疗方案,这些药物能有效延长患者无进展生存期、总生存期,且具有不良反应可控等优势。此外,靶向药物与免疫治疗药物的联合治疗在提高HCC患者的生存收益方面也发挥了积极作用。本文旨在综述靶向治疗和免疫治疗在HCC一线和二线治疗中的最新研究进展,并探讨其安全性和未来发展方向。

[关键词] 肝肿瘤; 肝细胞癌; 转化治疗; 分子靶向治疗; 免疫疗法

[引用本文] 吕玻玮, 沈皓, 田湔, 等. 靶向治疗和免疫治疗在肝细胞癌转化治疗中的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(2): 176-181. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240431.

Targeted therapy and immunotherapy in conversion therapy of hepatocellular carcinoma: research progress

LÜ Bowei¹, SHEN Hao², TIAN Hao², XIA Yong², SHEN Feng^{1,2,3*}

1. The First Clinical Medical College, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong, China

2. Department of Hepatic Surgery (IV), The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

3. Clinical Research Institute, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor worldwide, and its incidence and mortality are among the highest for many years. Due to its insidious onset, most patients are already at advanced stages when diagnosed. Improving the prognosis and survival rate of patients through conversion therapy has become a research focus lately. In recent years, with the continuous progress of biotechnology and drug development, new therapies represented by targeted and immunotherapy drugs have been widely used in HCC conversion therapy. Compared with other conversion therapy regimens, these drugs can effectively prolong the progression free survival and overall survival of patients and have advantages such as controllable adverse reactions. In addition, the combination of targeted drugs and immunotherapy drugs also plays a positive role in improving the survival benefit of HCC patients. This article aims to review the latest research progress of targeted therapy and immunotherapy in the first- and second-line treatments of HCC, and to discuss their safety and future development.

[Key words] liver neoplasms; hepatocellular carcinoma; conversion therapy; molecular targeted therapy; immunotherapy

[Citation] LÜ B, SHEN H, TIAN H, et al. Targeted therapy and immunotherapy in conversion therapy of hepatocellular carcinoma: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(2): 176-181. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240431.

根据中国国家癌症中心的统计数据,2022 年中国原发性肝癌新发病例数为 36.77 万例,在所有癌症新发病例数中排第 4 位(仅次于肺癌、结肠癌

和甲状腺癌),发病率居各类癌症的第 5 位(仅次于肺癌、女性乳腺癌、甲状腺癌和结肠癌),原发性肝癌的死亡人数高达 31.65 万,在死亡人数和死

[收稿日期] 2024-06-17 **[接受日期]** 2024-12-26

[基金项目] 国家资助博士后人员项目(GZC20231943),上海市申康医院发展中心示范性研究型病房建设项目(SHDC2023CRW002). Supported by National Funded Postdoctoral Project (GZC20231943) and Demonstration Research Ward Construction Project of Shanghai Hospital Development Center (SHDC2023CRW002).

[作者简介] 吕玻玮,硕士生, E-mail: lbwssy@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875514, E-mail: shenfenghebh@sina.com

亡率方面仅次于肺癌^[1]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌的常见病理类型, 为全球癌症死亡的第 3 大原因, 其 5 年相对存活率约为 18%^[2]。WHO 数据显示, 全球每年新增 HCC 病例约 75 万例, 其中超过 70% 的患者确诊时病情已至晚期, 治疗难度大, 患者预后较差^[3]。

在选择治疗方案和进行预后评估时, 肝癌的分期是非常重要的指标。中国肝癌分期 (China liver cancer staging, CNLC) 分为 CNLC Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb 和 IV 期^[4]。目前, HCC 的主要治疗方法包括手术治疗、消融治疗、血管内介入治疗、放射治疗、系统性抗肿瘤治疗和中医药治疗等。对于肝脏储备功能良好的早期和部分中期 HCC (CNLC Ia 期、Ib 期和 IIa 期) 患者, 手术切除是首选治疗方法, 术后中位总生存期 (overall survival, OS) 可超过 5 年^[5-6]。然而, 对于中晚期 (CNLC IIb 期和 CNLC IIIa 期) HCC 患者, 非手术的局部或全身治疗是主要的治疗方法, 术后复发率高且预后较差^[7-8]。因此, 转化治疗的目的就是将不可切除的 HCC 转化为可手术切除并提高手术切除率及远期生存率, 从而提高患者的总体生存率和生活质量^[9]。

HCC 的转化治疗方式主要包括肝动脉插管化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗 (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、局部消融治疗、分子靶向药物治疗、免疫治疗和体外放射化疗等^[4]。研究表明, 靶向治疗和免疫治疗的快速发展进一步扩大了晚期 HCC 一线治疗的范围^[10]。酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 和血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 等靶向治疗药物通过精确定位和抑制肿瘤细胞的特定分子靶点, 有效抑制肿瘤的生长和血管生成, 在精确杀伤肿瘤的同时减少了对正常组织的伤害^[11]。研究表明, 将 TKI 类 (如索拉非尼、仑伐替尼等) 药物应用于晚期 HCC 的转化治疗, 在肿瘤成功缩小后再进行根治性手术切除或射频消融, 可为患者带来明显的生存益处^[12]。程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂 (如纳武单抗、帕博利珠单抗) 等免疫治疗药物则通过激活肿瘤免疫反应, 利用患者自身的免疫细胞杀伤肿瘤^[13]。

除了单药治疗方案外, 靶向治疗和免疫治疗药物相结合的系统治疗方案已成为不可切除或中晚期 HCC 的关键治疗方案, 同时也是潜在可切除 HCC 转化治疗的重要方式之一^[14]。一项针对晚期不可切除 HCC 患者的前瞻性研究初步评估显示, 患者接受 TKI 与免疫检查点抑制剂联合方案 (仑伐替尼+帕博利珠单抗) 进行转化治疗后, 客观反应率达 46%, 中位 OS 达 22 个月^[15]。本文旨在综述靶向治疗和免疫治疗在 HCC 一线、二线治疗中的最新研究进展, 探讨其在提高患者生存率和生活质量方面的作用。

1 HCC 的一线靶向治疗和免疫治疗

1.1 索拉非尼 索拉非尼是一种能够抑制细胞内和细胞表面多种激酶的多激酶抑制剂, 作为首个获美国 FDA 批准用于晚期 HCC 的一线系统治疗药物, 显著改善了晚期 HCC 患者生存率。Asia-Pacific 试验^[16]证实, 索拉非尼能将不可手术切除的 HCC 转化为可手术切除状态, 成为不可切除 HCC 患者首选治疗方法。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 3 期试验纳入 602 例未接受过系统治疗且肝功能 Child-Pugh A 级的 HCC 患者, 随机分为索拉非尼治疗组和安慰剂组, 结果显示索拉非尼治疗组患者的中位 OS 和疾病进展时间较安慰剂组明显延长 (10.7 个月 vs 7.9 个月, 5.5 个月 vs 2.8 个月)^[17]。在安全性方面, 3~4 级相关不良事件包括手足皮肤反应 (10.7%)、腹泻 (6.0%) 和疲劳 (3.4%) 等^[17-18]。然而, 索拉非尼并非对所有患者有效, 有被其他更具优势的治疗药物或方案所取代的趋势。

1.2 多纳非尼 多纳非尼是低分子量多靶点口服多激酶抑制剂类抗肿瘤药物, 通过抑制肿瘤生长因子 (如 VEGFR、血小板源性生长因子等) 活性发挥抗肿瘤作用。目前, 中国已批准其用于治疗无法手术且此前未接受过全身抗肿瘤治疗的 HCC 患者^[4]。有研究纳入 668 例不可切除或转移、Child-Pugh 评分 ≤ 7 分且无系统治疗史的 HCC 患者, 按 1:1 的比例随机分为多纳非尼治疗组和索拉非尼治疗组, 结果显示多纳非尼治疗组患者中位 OS、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 均优于索拉非尼治疗组 (12.1 个月 vs 10.3 个月、3.7 个月 vs 3.6 个月), 客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate,

DCR)均高于索拉非尼治疗组(4.6% vs 2.7%、30.8% vs 28.7%),且3~4级相关不良事件发生率低于索拉非尼治疗组(38% vs 50%),显示出多纳非尼在安全性与耐受性方面的优势^[19]。

1.3 仑伐替尼 仑伐替尼是一种多靶点激酶抑制剂,适用于不适合手术切除的HCC患者^[4]。一项3期临床试验^[11],分别将478例、476例未接受治疗的晚期HCC患者纳入仑伐替尼治疗组、索拉非尼治疗组,对比两者的治疗效果。该研究结果显示,仑伐替尼治疗组的中位OS优于索拉非尼治疗组(13.6个月 vs 12.3个月);在安全性方面,两个治疗组均出现了如高血压、腹泻、食欲下降、掌跖红斑感觉不良综合征等常见的3~4级相关不良事件,但总体而言,仑伐替尼在耐受性上与索拉非尼具有可比性。另一项3期临床试验(REFLECT研究)^[20]结果显示,对于不可切除的HCC患者,仑伐替尼在提高患者生活质量方面优于索拉非尼。基于以上研究结果,2019年美国国立综合癌症网络发布的指南中,已将仑伐替尼纳为晚期HCC的一线靶向分子治疗推荐药物^[21]。

1.4 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 一项3期临床试验(IMbrave150研究)^[22]纳入了501例符合条件的中晚期HCC患者,随机分为阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗组($n=336$)与索拉非尼治疗组($n=165$),结果显示阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗组患者中位OS(19.2个月 vs 13.4个月)、PFS(6.9个月 vs 4.3个月)均明显长于索拉非尼治疗组(均 $P<0.001$);在安全性方面,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗组与索拉非尼治疗组的3~4级不良事件发生率(43% vs 46%)相似。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗已获批作为未接受过全身系统性治疗的不可切除HCC患者的一线治疗策略^[4]。未来仍需进一步深入研究阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在不同肝癌亚型及个体差异下的精准应用模式,优化该治疗方案的安全性管理策略。

1.5 信迪利单抗联合贝伐珠单抗 信迪利单抗联合贝伐珠单抗已在我国获批用于未经系统抗肿瘤治疗且不可切除或已转移HCC患者的一线治疗策略^[4]。ORIENT-32临床试验^[23]纳入了571例未曾接受过全身治疗、不可切除或转移的HCC患者,随机分为信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗组($n=380$)与索拉非尼单药治疗组($n=191$),研

究结果显示联合治疗组的中位PFS(4.6个月 vs 2.8个月, $P<0.0001$)、中位OS(未达到 vs 10.4个月, $P<0.0001$)均明显优于索拉非尼单药治疗组。从安全性角度分析,联合治疗组与索拉非尼组发生的3~4级不良事件有高血压、掌跖红斑感觉不良综合征,发生率分别为14%(55/380) vs 6%(11/185)、0 vs 12%(22/185),严重不良事件发生率分别为32%(123/380)和19%(36/185)。这种联合治疗方案通过免疫调节与抗血管生成的协同作用机制,改变肿瘤微环境,使得部分原本不可切除HCC的肿瘤生物学行为发生有利转变,实现肿瘤降期甚至转化切除,从而显著改善患者的长期生存预后和生活质量。

2 HCC的二线靶向治疗和免疫治疗

2.1 瑞戈非尼 瑞戈非尼作为一种TKI,已获批用于索拉非尼治疗失败后的晚期HCC患者,是首个在晚期HCC二线治疗中被证实可使中位OS获益的药物^[24]。在国际多中心3期临床试验(RESORCE研究)^[25]中,将索拉非尼治疗后病情进展的HCC患者分组后分别予以安慰剂和瑞戈非尼治疗,结果显示瑞戈非尼治疗组患者的中位OS优于安慰剂组(10.6个月 vs 7.8个月);安全性方面,瑞戈非尼组、安慰剂组患者最常见的3~4级不良事件是高血压(15% vs 5%)、手足皮肤反应(13% vs 1%)、疲劳(9% vs 5%)和腹泻(3% vs 0)。后续研究可着重优化瑞戈非尼与其他治疗方式的联合策略,提升患者耐受性,更好地发挥其在HCC转化治疗中的潜力。

2.2 阿帕替尼 阿帕替尼是口服小分子TKI,其对一线系统性治疗失败或不耐受的晚期HCC患者疗效显著^[4]。一项3期临床试验^[26]结果显示,与安慰剂组相比,阿帕替尼治疗组晚期HCC患者的中位OS长(8.7个月 vs 6.8个月),死亡风险降低21.5%,疾病进展风险降低52.9%,提示阿帕替尼在抗肿瘤活性与转化治疗HCC中具有潜力。在安全性方面,常见3~4级不良事件如高血压、手足综合征、血小板异常在阿帕替尼治疗组的发生率分别为28%、18%、13%,均高于安慰剂组(2%、0、1%),阿帕替尼能通过抑制肿瘤血管生成及相关通路,减轻部分患者肿瘤负荷、改变生物学特性,有望实现肿瘤降期或让患者重获根治性治疗机会。

2.3 卡博替尼 卡博替尼作为TKI,可抑制多个信号通路,进而抑制肿瘤生长与转移。在3期临床试验(CELESTIAL)^[27]中,707例晚期HCC患者被随机分为卡博替尼治疗组和安慰剂组,结果显示,卡博替尼治疗组患者的中位OS[10.2个月vs 8.0个月, $HR=0.76$ (95% CI 0.63~0.92), $P=0.005$]、PFS[5.2个月vs 1.9个月, $HR=0.44$ (95% CI 0.36~0.52), $P<0.001$]、ORR(4%vs<1%, $P=0.009$)均优于安慰剂组。在安全性方面,卡博替尼组与安慰剂组患者最常见的3~4级不良事件是掌跖红斑感觉不良综合征(17%vs 0%)、高血压(16%vs 2%)、天冬氨酸转氨酶水平升高(12%vs 7%)、疲劳(10%vs 4%)和腹泻(10%vs 2%),但卡博替尼能减轻部分晚期HCC患者肿瘤负荷、改变生物学行为,为HCC转化治疗提供了可能。

2.4 纳武利尤单抗 纳武利尤单抗作为免疫检查点抑制剂,能够阻断程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)与PD-L1、程序性死亡受体配体2(programmed death-ligand 2, PD-L2)结合,进而激活机体抗肿瘤免疫反应,发挥治疗肿瘤的作用。一项3期临床试验(CheckMate 459)^[28]结果显示,相较于索拉非尼组,纳武利尤单抗组中位OS更长(16.4个月vs 14.7个月, $HR=0.85$, $P=0.075$),安全性方面,纳武利尤单抗组与索拉非尼组常见的3~4级不良事件是掌跖红斑感觉不良综合征(小于1%vs 14%)、天冬氨酸转氨酶升高(6%vs 4%)和高血压(0vs 7%)。

2.5 雷莫西尤单抗 雷莫西尤单抗是一种人类IgG1单克隆抗体,可与肿瘤细胞表面的CD117受体或VEGFR-2结合,进而抑制肿瘤细胞的增殖和血管的生成^[29]。一项3期临床试验(REACH-2)^[30]结果显示,雷莫西尤单抗对既往接受过索拉非尼治疗且血清甲胎蛋白 ≥ 400 ng/mL的晚期HCC患者疗效显著。雷莫西尤单抗治疗组中位OS为8.5个月,较安慰剂组的7.3个月明显延长;中位PFS达2.8个月,远高于安慰剂组的1.6个月;癌症治疗功能评估-肝胆症状指数8总分恶化中位时间也从2.8个月推迟到3.7个月,充分展现了雷莫西尤单抗在晚期HCC中的治疗潜力。从安全性来看,雷莫西尤单抗治疗组常见的3~4级不良反应有高血压(13%)、低钠血症(6%)等,在临床应用时需密切留意并管控。可见雷莫西尤单抗减轻了部分晚

期HCC患者的肿瘤负荷,延缓了疾病进展,能为HCC转化治疗营造良好条件。

2.6 帕博利珠单抗 帕博利珠单抗作为大分子单克隆抗体,能高选择性结合癌细胞或免疫细胞表面PD-1免疫检查点,阻断免疫抑制信号,抑制肿瘤免疫应答,发挥抗癌作用。KEYNOTE-240 III期临床试验^[31]结果显示,帕博利珠单抗治疗组和安慰剂组的中位OS分别为13.9个月(95% CI 11.6~16.0个月)和10.6个月(95% CI 8.3~13.5个月)[$HR=0.781$ (95% CI 0.611~0.998), $P=0.0238$],PFS分别为3.0个月(95% CI 2.8~4.1个月)和2.8个月(95% CI 1.6~3.0个月)[$HR=0.718$ (95% CI 0.570~0.904), $P=0.0022$],帕博利珠单抗治疗组和安慰剂组3级及以上不良事件发生率分别为52.7%和46.3%,临床应用时需重视不良反应管理。

2.7 卡瑞利珠单抗 卡瑞利珠单抗已获批用于经索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗后的晚期HCC患者^[4]。一项多中心、开放标签、随机2期临床试验^[32]共纳入217例HCC患者,按1:1的比例随机分配接受每2周($n=109$)或每3周($n=108$)1次的静脉注射3 mg/kg卡瑞利珠单抗,结果显示217例患者的ORR为14.7%(95% CI 10.3~20.2),6个月总生存率为74.4%(95% CI 68.0~79.7);在安全性方面,卡瑞利珠单抗治疗后分别有5%和3%的患者发生天冬氨酸转氨酶升高和中性粒细胞减少等常见3~4级不良事件。可见卡瑞利珠单抗对晚期HCC患者疾病控制及生存有益。

2.8 替雷利珠单抗 替雷利珠单抗作为抗PD-1的免疫检查点抑制剂,通过阻断PD-1与PD-L1介导的免疫抑制有效激活T细胞,从而抑制肿瘤生长与扩散。RATIONALE-208是一项多中心、非随机、开放标签的2期临床试验^[33],共纳入249例Child-Pugh分级为A级且巴塞罗那临床肝癌(Barcelona clinic liver cancer)分期为B期或C期的HCC患者,接受静脉注射200 mg替雷利珠单抗治疗(每3周1次),直至疾病进展或发生不可耐受的不良反应。经12.7个月中位随访,患者的ORR为13%(95% CI 9.3~18.1),DCR为53.0%(95% CI 46.6~59.3),患者的中位OS和中位PFS分别为13.2个月(95% CI 10.8~15.0个月)和2.7个月(95% CI 1.4~2.8个

月);在安全性方面,3~4级不良事件的发生率为15%,其中,肝转氨酶升高最常见。

3 展望与挑战

与传统的TACE、HAIC和放射治疗等治疗技术相比,靶向药物和免疫检查点抑制剂具有作用特异性强、疗效持久、不良反应小和全身作用等优点,在HCC转化治疗领域具有广阔的发展前景,但也面临着一些挑战和问题。(1)个体差异性和肿瘤异质性导致一种治疗方式难以针对所有肿瘤患者;(2)药物耐药性问题无法完全避免,这限制了治疗效果的持久性;(3)目前的临床研究多聚焦于晚期HCC治疗后的生存期,缺少转化治疗后的手术率及术后生存数据,晚期HCC的生存期改善是否等同于转化治疗成功?仍缺少高质量临床证据;(4)成本和可及性,新药物通常价格高昂,需解决如何让更多患者负担得起并获得这些治疗。

未来的研究应聚焦于解决当前面临的挑战和问题,进一步提高HCC转化治疗的疗效和安全性。重点方向包括:(1)深入探究HCC的发病机制和肿瘤异质性,发现新的治疗靶点和标志物;(2)解决细胞的耐药机制问题,使治疗能持续有效;(3)通过生物标志物筛选等方法,建立更加精准和个性化的诊断与治疗方案,为患者提供个体化的精准医疗服务;(4)通过开发不同的联合治疗组合,达到疗效和安全性的平衡。通过以上研究方向的不断努力,可以预见靶向药物和免疫检查点抑制剂在HCC转化治疗领域将取得更加引人注目的效果。通过科学研究和临床试验的推进,为HCC患者带来更多的希望和机会。

参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [3] 徐艳玲,郭晓林,王莹莹,等. PD-1抑制剂联合靶向药物治疗不可切除晚期肝癌降期转化的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(17): 4344-4349. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.17.055.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(3): 1-88. DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0304.
- [5] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1301-1314. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [6] QIU G, JIN Z, CHEN X, et al. Interpretation of guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2019 edition) in China[J]. Glob Health Med, 2020, 2(5): 306-311. DOI: 10.35772/ghm.2020.01051.
- [7] WANG K, GUO W X, CHEN M S, et al. Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor Thrombus: a large-scale, multicenter, propensity matching score analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11): e3015. DOI: 10.1097/MD.0000000000003015.
- [8] 夏永祥,张峰,李相成,等. 原发性肝癌10 966例外科治疗分析[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(1): 6-17. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201110-00791.
- [9] SUN H C, ZHOU J, WANG Z, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2022, 11(2): 227-252. DOI: 10.21037/hbsn-21-328.
- [10] YANG C, ZHANG H, ZHANG L, et al. Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(4): 203-222. DOI: 10.1038/s41575-022-00704-9.
- [11] KUDO M, FINN R S, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [12] 曹俊宁,张雯雯,赵海涛,等. 基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. 肝癌电子杂志, 2021, 8(2): 6-15. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20210415-00138.
- [13] FINN R S, 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.
- [14] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 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.
- [15] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, 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.
- [16] CHENG A L, KANG Y K, CHEN Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 25-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7.

- [17] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
- [18] KEATING G M, SANTORO A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Drugs*, 2009, 69(2): 223-240. DOI: 10.2165/00003495-200969020-00006.
- [19] QIN S, BI F, GU S, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II - III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3002-3011. DOI: 10.1200/JCO.21.00163.
- [20] VOGEL A, QIN S, KUDO M, et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(8): 649-658. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00110-2.
- [21] BENSON A B, D' ANGELICA M I, ABBOTT D E, et al. Guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 2.2019[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(4): 302-310. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0019.
- [22] CHENG A L, 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.
- [23] REN Z, XU J, BAI Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (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.
- [24] 邓娜, 栗晓咪, 丁晓燕, 等. 肝细胞癌二线治疗的现状和进展[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024, 16(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.001.
- [25] BRUIX J, QIN S, MERLE P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 56-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [26] QIN S, LI Q, GU S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(7): 559-568. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00109-6.
- [27] ABOU-ALFA G K, MEYER T, CHENG A L, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 54-63. DOI: 10.1056/NEJMoa1717002.
- [28] YAU T, PARK J W, FINN R S, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 77-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5.
- [29] DE LUCA E, MARINO D, DI MAIO M. Ramucirumab, a second-line option for patients with hepatocellular carcinoma: a review of the evidence[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3721-3729. DOI: 10.2147/CMAR.S216220.
- [30] ZHU A X, KANG Y K, YEN C J, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 282-296. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
- [31] FINN R S, RYOO B Y, 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.
- [32] 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.
- [33] REN Z, DUCREUX M, ABOU-ALFA G K, 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(1): 72-84. DOI: 10.1159/000527175.

[本文编辑] 魏学丽