

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH241127

## 晚期肝细胞癌的系统治疗

徐家豪<sup>1</sup>, 尹东旭<sup>1,2</sup>, 李宇辰<sup>3</sup>, 陈富杰<sup>3</sup>, 王明达<sup>1</sup>, 杨田<sup>1,2,3</sup>

1 海军军医大学第三附属医院(上海东方肝胆外科医院)肝脏外科, 上海 200438

2 杭州医学院公共卫生学院, 杭州 310063

3 蚌埠医科大学基础医学院, 安徽 蚌埠 233000

通信作者: 杨田, yangtian6666@hotmail.com (ORCID: 0000-0003-1544-0976)

**摘要:** 肝细胞癌是全球范围内发病率和死亡率前列的恶性肿瘤。随着分子生物学和肿瘤免疫学的进步,以酪氨酸激酶抑制剂(如索拉非尼、仑伐替尼等)为代表的分子靶向药物和以程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1单抗为代表的免疫治疗为晚期肝细胞癌患者带来福音。免疫治疗联合抗血管生成治疗可进一步提高疗效。此外,立体定向放疗、局部治疗与系统治疗的优化整合有望使得患者获益最大化。未来,深入理解肝细胞癌异质性,发展精准分子分型和个体化治疗,建立多学科协作诊疗体系,系统治疗有望实现晚期肝细胞癌的长期管理。本文就晚期肝细胞癌系统治疗的研究现状和进展作一综述。

**关键词:** 癌, 肝细胞; 精准医学; 治疗学

**基金项目:** 国家自然科学基金(81972726); 上海市自然科学基金(22ZR1477900)

### Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma

XU Jiahao<sup>1</sup>, YIN Dongxu<sup>1,2</sup>, LI Yuchen<sup>3</sup>, CHEN Fujie<sup>3</sup>, WANG Mingda<sup>1</sup>, YANG Tian<sup>1,2,3</sup>. (1. Department of Hepatobiliary Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, The Third Affiliated Hospital of Navy Medical University, Shanghai 200438, China; 2. School of Public Health, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310063, China; 3. School of Basic Medical Sciences, Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui 233000, China)

Corresponding author: YANG Tian, yangtian6666@hotmail.com (ORCID: 0000-0003-1544-0976)

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies with high morbidity and mortality rates worldwide. With the advances in molecular biology and tumor immunology, molecular-targeted agents represented by tyrosine kinase inhibitors (such as sorafenib and lenvatinib) and immunotherapy represented by PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies have brought hope for patients with advanced HCC. The combination of immunotherapy and anti-angiogenic therapy can further improve the treatment outcome of patients. In addition, the optimization and integration of stereotactic body radiotherapy, local treatment, and systemic treatment may maximize the benefits of patients. In the future, through a deep understanding of the heterogeneity of HCC, the development of precision molecular subtyping and individualized treatment, and the establishment of a multidisciplinary collaborative diagnosis and treatment system, systemic therapy is expected to achieve long-term management of advanced HCC. This article reviews the current status and advances in systemic therapy for advanced HCC.

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Precision Medicine; Therapeutics

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (81972726); Natural Science Foundation of Shanghai (22ZR1477900)

肝细胞癌(HCC)是最常见的原发性肝癌,在全球位列所有癌症发病率和死亡率的前列。据统计,2020年新发

HCC约90万例,死亡约83万例,而我国新发病例占全球45.3%<sup>[1]</sup>。尽管外科手术、局部消融和肝移植等治疗手

段可以根治部分早期HCC患者,但由于缺乏有效的筛查手段,大多数HCC患者在诊断时已属中晚期,失去了根治性治疗的机会<sup>[2-3]</sup>。晚期HCC患者的预后极差,5年生存率不足10%<sup>[4]</sup>。

近20年来,随着分子生物学和肿瘤免疫学等学科的迅猛发展,以分子靶向药物和免疫治疗为代表的新型治疗手段不断涌现,为晚期HCC患者的系统治疗带来曙光<sup>[5-6]</sup>。本文将对晚期HCC系统治疗的研究现状和进展作一综述,为临床实践提供参考(晚期HCC系统治疗发展历程见图1)。

## 1 晚期HCC的分子靶向治疗

肝细胞发生恶性转化过程中,多条信号通路被异常激活,其中血管内皮生长因子(VEGF)通路、血小板源性生长因子(PDGF)通路、成纤维细胞生长因子(FGF)通路、表皮生长因子受体(EGFR)通路和肝细胞生长因子(HGF)/c-MET通路的异常在HCC的发生发展和复发转移中发挥关键作用<sup>[7]</sup>。针对这些关键通路和分子靶点,多种酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)被开发出来,为晚期HCC患者带来生存获益。

**1.1 索拉非尼** 索拉非尼是第一个被批准用于治疗晚期HCC的TKI药物,能够抑制VEGFR、PDGFR、c-KIT、FLT-3、RET等多个激酶的活性。2007年,一项名为SHARP的全球多中心随机对照临床试验<sup>[8]</sup>首次证实,与安慰剂相比,索拉非尼可使晚期HCC患者的中位总生存时间(OS)延长近3个月[10.7个月 vs 7.9个月,风险比(HR)=0.69]。此后,一项在亚太地区进行的随机对照试验进一步验证了索拉非尼的生存获益(中位OS:6.5个月 vs 4.2个月,HR=0.68)<sup>[9]</sup>。基于这两项里程碑式的研究,

索拉非尼被批准成为治疗晚期HCC的标准一线治疗方案。

**1.2 仑伐替尼** 仑伐替尼是一种新型的多靶点TKI药物,除抑制VEGFR和PDGFR外,还能抑制FGF通路。2018年,一项名为REFLECT的全球多中心随机对照临床试验<sup>[10]</sup>在晚期HCC患者中对比了仑伐替尼和索拉非尼的疗效和安全性。结果显示,仑伐替尼在OS方面不劣于索拉非尼(中位OS:13.6个月 vs 12.3个月,HR=0.92),且无进展生存时间(PFS)(中位PFS:7.4个月 vs 3.7个月,HR=0.66)和客观缓解率(ORR)(24.1% vs 9.2%,OR=3.13)显著提高。基于这一研究,仑伐替尼被FDA批准用于晚期HCC的一线治疗。

**1.3 卡博替尼** 卡博替尼是一种口服多靶点TKI药物,能够抑制VEGFR、c-MET和AXL等激酶活性。CELESTIAL试验<sup>[11]</sup>纳入了707例既往接受索拉非尼和/或其他全身治疗进展的晚期HCC患者,按2:1随机分配接受卡博替尼或安慰剂治疗。结果显示,与安慰剂组相比,卡博替尼组的中位OS(10.2个月 vs 8.0个月,HR=0.76)和中位PFS(5.2个月 vs 1.9个月,HR=0.44)均显著延长,ORR也显著提高(4% vs 0.4%)。基于这一研究,卡博替尼被批准用于索拉非尼治疗失败的晚期HCC二线治疗。

**1.4 瑞戈非尼** 瑞戈非尼是一种索拉非尼的类似化合物,也是一种多靶点TKI药物,对VEGFR、PDGFR、FGFR、TIE2和KIT等激酶有抑制作用。RESORCE试验在573例索拉非尼治疗期间或停药后进展的晚期HCC患者中,比较了瑞戈非尼和安慰剂的疗效和安全性。结果显示,瑞戈非尼组的中位OS(10.6个月 vs 7.8个月,HR=0.63)、中位PFS、疾病控制率(DCR)和ORR均显著优于安慰剂

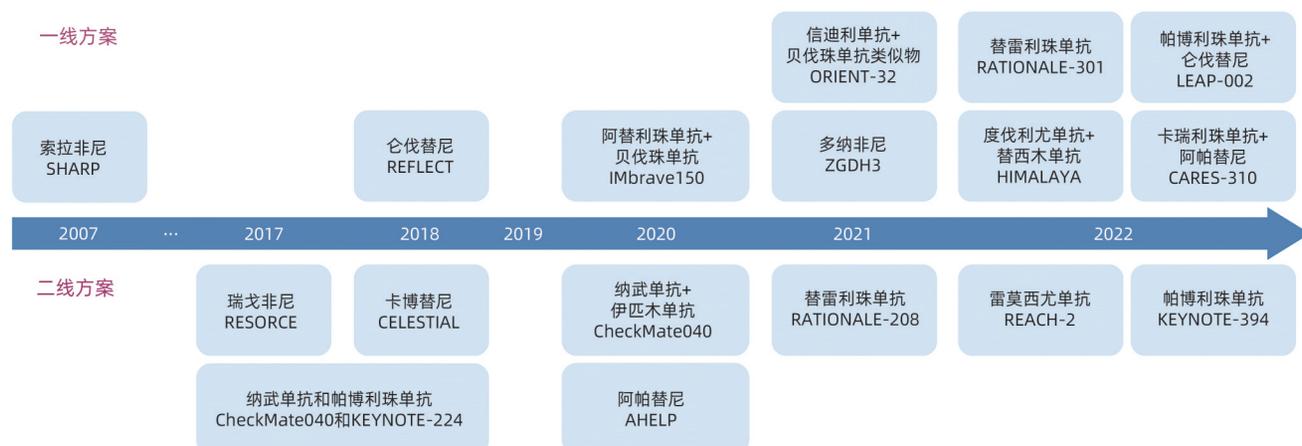


图1 晚期HCC系统治疗代表性临床研究

Figure 1 Representative clinical studies of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma

组<sup>[12]</sup>。这一研究使瑞戈非尼成为索拉非尼治疗进展后二线治疗的重要选择。

由于篇幅所限,其他一些针对HCC的小分子靶向药物,如阿帕替尼<sup>[13]</sup>、多纳非尼<sup>[14]</sup>等的临床研究不再赘述。总之,分子靶向治疗显著改善了晚期HCC患者的长期预后,从SHARP研究的10.6个月到RESORCE研究序贯治疗的26个月,靶向治疗在晚期HCC治疗中占据着重要地位。然而,分子靶向治疗的缓解率偏低,获益人群有限,耐药是难以回避的问题,临床上亟需新的治疗手段。

## 2 晚期HCC的免疫治疗

肿瘤免疫治疗近年来异军突起,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为代表的免疫治疗药物在多种实体瘤中展现出显著的抗肿瘤活性和持久的疗效,在一定程度上改变了肿瘤的治疗模式和预后<sup>[15]</sup>。HCC是一种免疫原性较高的肿瘤,其肿瘤微环境中免疫细胞成分丰富,PD-L1表达增高,提示免疫治疗可能获益<sup>[16]</sup>。目前,ICI单药、ICI联合治疗以及ICI与靶向治疗联合等多种策略已在HCC的诸多临床试验中得到评估。

### 2.1 程序性死亡受体1(PD-1)及其配体1(PD-L1)单抗

PD-1/PD-L1在肿瘤免疫逃逸中起关键作用。抗PD-1/PD-L1单克隆抗体通过阻断PD-1/PD-L1通路,恢复T淋巴细胞的抗肿瘤免疫功能,在多种恶性肿瘤中显示出良好疗效。目前针对HCC开展了多项ICI单药的临床试验。

CheckMate 040是一项纳入晚期HCC患者的多队列、开放标签的I/II期临床试验<sup>[17]</sup>,旨在评估PD-1抑制剂(Nivolumab, O药)的抗肿瘤活性和安全性。结果显示,接受纳武单抗治疗的患者ORR为15%~20%,DCR为58%~64%,中位缓解持续时间为17个月,中位OS为15~16个月。基于该研究,纳武单抗于2017年被FDA批准用于索拉非尼治疗失败后的晚期HCC。此外,有研究首次在Child-Pugh B级肝硬化的HCC患者中评估了纳武单抗的疗效和安全性,发现ORR为12%,其药物毒性可控<sup>[18]</sup>。这一发现拓展了ICI在肝功能受损患者中的应用前景。

RATIONALE-301是一项替雷利珠单抗单药对比索拉非尼一线治疗不可切除HCC的全球多中心随机对照III期临床研究<sup>[19]</sup>,研究纳入674例晚期HCC患者,按照1:1比例随机分配至替雷利珠单抗治疗组或索拉非尼治疗组。结果显示,替雷利珠单抗的中位OS为15.9个月,索拉非尼的中位OS为14.1个月,HR为0.85,达到了OS

非劣效性的主要研究终点。肿瘤缓解方面,替雷利珠单抗的ORR为14.3%,而对照组索拉非尼的ORR为5.4%,中位持续缓解时间则分别为36.1个月与11.0个月。接受替雷利珠单抗治疗的患者中75例(22.2%)有3级或更高级别的治疗相关不良事件(adverse event, AE)。基于此项研究,中国国家药品监督管理局于2024年1月批准了替雷利珠单抗单药用于不可切除或转移性HCC患者的一线治疗适应证。

Keynote-224是一项评估PD-1抑制剂帕博利珠单抗二线治疗晚期HCC疗效和安全性II期临床研究<sup>[20]</sup>。该研究纳入104例接受过索拉非尼治疗的晚期HCC患者,给予帕博利珠单抗单药治疗,ORR为17%,DCR为62%,中位PFS和OS分别为4.9个月和12.9个月。3级以上AE发生率为24%。基于该研究,帕博利珠单抗获得FDA批准用于索拉非尼治疗进展的晚期HCC二线治疗。随后的Keynote-240 III期试验纳入了413例接受过索拉非尼治疗的晚期HCC患者。结果显示,与安慰剂组相比,帕博利珠单抗组的OS(HR=0.78)和PFS(HR=0.72)均有改善趋势,但未达到预设的统计学标准<sup>[21]</sup>,但帕博利珠单抗组的ORR(18.3% vs 4.4%, $P<0.001$ )显著高于安慰剂组。

基于Keynote-224研究与Keynote-240研究,双盲III期研究Keynote-394研究应运而生。该研究在亚洲患者中开展,共纳入453例既往接受索拉非尼或奥沙利铂治疗进展或治疗不耐受的晚期HCC患者,以2:1随机分配到帕博利珠单抗联合最佳支持治疗组,或安慰剂联合最佳支持治疗组。结果显示,主要研究终点帕博利珠单抗组的中位OS较安慰剂组更长(14.6个月 vs 13.0个月);帕博利珠单抗组的中位PFS为2.6个月,ORR为12.7%。安全性方面,帕博利珠单抗组的治疗相关AE发生率为66.9%,其中3级或更高级别的治疗相关AE发生率为14.3%<sup>[22]</sup>。基于这项III期研究,中国国家药品监督管理局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患者的适应证。

### 2.2 ICI联合分子靶向治疗

既往大量研究<sup>[23]</sup>表明,VEGF通路在肿瘤免疫逃逸中起重要作用,抑制VEGF通路可增强ICI的抗肿瘤免疫效应。因此,将ICI与抗血管生成药物联合有望产生协同增效作用。IMbrave150是一项开创性的全球多中心、开放标签的III期临床试验,旨在评估PD-L1单抗阿替利珠单抗(Atezolizumab)联合抗VEGF单抗贝伐珠单抗(Bevacizumab)一线治疗晚期HCC的疗效和安全性。该研究共纳入501例未接受全身治疗

的晚期HCC患者,按2:1随机分配至阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组或索拉非尼组。结果显示,与索拉非尼相比,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗显著延长了患者的中位OS(19.2个月 vs 13.4个月,  $HR=0.66$ )和中位PFS(6.9个月 vs 4.3个月,  $HR=0.59$ ),提高了ORR(27% vs 12%,  $P<0.001$ )和完全缓解率(6% vs <1%)<sup>[24]</sup>。在PD-L1阳性(肿瘤比例评分 $\geq 1\%$ )的患者中,联合治疗组的ORR更是高达41%。两组3~4级AE发生率相当(57% vs 55%),但联合治疗组因不良反应停药的比例更低(16% vs 10%)。最常见的3~4级不良反应是高血压(15%)和蛋白尿(6%)。基于该研究,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗于2020年获得FDA批准,成为Child-Pugh A级、ECOG PS评分为0~1的晚期HCC患者的一线治疗新标准。但需要注意的是,贝伐珠单抗有导致出血的风险,而胃食管静脉曲张出血是肝硬化和肝癌患者常见并且可能危及生命的并发症,因此在用药前需要接受胃镜检查,评估是否存在胃食管静脉曲张以及其他胃肠道出血风险。根据《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》<sup>[25]</sup>,如用药前6个月内发生胃肠道出血和内镜检查显示高危出血的患者,则应在贝伐珠单抗或其类似物治疗前充分治疗胃食管静脉曲张,或使用其他治疗方案。2023年更新的肝癌指南和共识<sup>[25-28]</sup>均将阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗作为系统抗肿瘤治疗的首选一线方案进行推荐。

ORIENT-32研究是我国学者开展的一项II~III期临床试验(NCT03794440),旨在评估PD-1单抗信迪利单抗(Sintilimab)联合贝伐珠单抗生物仿制药IBI305一线治疗晚期HCC的有效性与安全性。结果表明,与索拉非尼相比,信迪利单抗联合IBI305在中期分析时即显著延长了OS(尚未达到 vs 10.4个月,  $HR=0.57$ )和PFS(4.6个月 vs 2.8个月,  $HR=0.56$ )<sup>[29]</sup>。提示ICI联合抗血管生成治疗可能是晚期HCC的普遍适合的治疗模式。

CARES-310是一项开放标签、国际多中心的III期随机对照研究,旨在评价PD-1单抗卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)联合阿帕替尼(Apatinib或Rivoceranib)一线治疗不可切除HCC的有效性与安全性。总计543例不可切除或转移性HCC患者,按照1:1随机分配至卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗组或者索拉非尼治疗组。结果显示,联合方案在PFS与OS两方面均显示出了改善的优势,其中位PFS为5.6个月,中位OS为22.1个月。安全性方面,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组中3级或以上治疗相关AE发生率为81%<sup>[30]</sup>。基于此项研究,中国国家药品监督管理局批准了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于不可切除或转移性HCC患者的一线治疗适应证。

Leap-002研究是一项全球多中心III期双盲随机对照试验,旨在评估帕博利珠单抗联合仑伐替尼对比仑伐替尼一线治疗晚期HCC的有效性与安全性。研究纳入794例晚期HCC患者,按照1:1随机分配至帕博利珠单抗联合仑伐替尼或仑伐替尼联合安慰剂进行治疗。研究采纳OS与PFS双终点设置。结果显示,帕博利珠单抗联合仑伐替尼组中位OS为21.2个月,仑伐替尼组为19.0个月( $HR=0.84$ ,分层Log-rank检验,  $P=0.023$ ),帕博利珠单抗联合仑伐替尼组中位PFS为8.2个月,仑伐替尼组为8.0个月( $HR=0.87$ ,分层log-rank检验,  $P=0.047$ ),PFS与OS均未达到优效性临界值<sup>[31]</sup>。本研究虽未达到主要研究终点,但是是唯一对照组为仑伐替尼的研究(其他研究对照组均为索拉非尼),且为双盲对照的III期研究(其他研究均为开放标签)。2024年,亚太肝病学会(APASL)公布了本项研究的中国亚组的数据:在总计150例中国患者中,帕博利珠单抗联合仑伐替尼组的中位OS为32.3个月,仑伐替尼组为26.0个月,  $HR$ 为0.76。两组的中位OS均显示出改善的趋势<sup>[32]</sup>。

COSMIC-312是一项全球多中心、开放标签的III期临床研究,主要评估卡博替尼联合阿替利珠单抗与索拉非尼在晚期HCC患者中的疗效与安全性。试验共纳入837例患者,随机分配至卡博替尼联合阿替利珠单抗组、索拉非尼组或单药卡博替尼组。结果显示,卡博替尼联合阿替利珠单抗组的中位PFS为6.8个月,而索拉非尼组为4.2个月( $HR=0.63$ ,  $P=0.0012$ ),表明联合治疗显著延缓了疾病进展。然而,联合治疗在OS方面与索拉非尼组差异不显著(15.4个月 vs 15.5个月,  $HR=0.90$ ,  $P=0.44$ )。该研究表明,卡博替尼与阿替利珠单抗联合治疗在延长疾病控制方面具有潜力,但对总体生存期的影响仍需进一步研究和评估<sup>[33]</sup>。

2.3 双免治疗 两种ICI联合可发挥不同机制的协同抗肿瘤作用,与单药相比疗效可能更好。细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)是另一个肿瘤免疫治疗的重要靶点。在晚期HCC中,CTLA-4单抗伊匹木单抗(Ipilimumab)与纳武单抗联合应用,初步显示出良好的抗肿瘤活性和可控的安全性。CheckMate 040研究<sup>[34]</sup>纳入148例晚期HCC患者,接受纳武单抗和伊匹木单抗联合治疗,ORR高达31%,其中4例(2.7%)获得完全缓解,DCR为49%,24个月OS率为40%,而3~4级AE发生率为37%。基于这些数据,FDA于2020年批准了纳武单抗联合伊匹木单抗用于索拉非尼治疗失败的晚期HCC患者。2024年3月,III期Checkmate-

9DW 试验<sup>[35]</sup>被宣布达到主要研究终点,该研究评估伊匹木单抗联合纳武利尤单抗作为一线治疗既往未接受过全身治疗的晚期HCC的有效性与安全性,初步结果显示在既往未经治疗的不可切除HCC中,纳武单抗联合伊匹木单抗对比单用仑伐替尼或者索拉非尼,OS获益具有统计学意义,并且ORR更高,反应持久,安全性可控。这些结果支持这种组合作为不可切除HCC潜在的新一线治疗方案。

除前述纳武单抗联合伊匹木单抗外,度伐利尤单抗(Durvalumab)(PD-L1单抗)联合替西木单抗(Tremelimumab,CTLA-4单抗)是另一个备受关注的组合。一项I/II期临床试验(Study 22)对该组合一线治疗晚期HCC进行了初步评估,结果显示度伐利尤单抗(1500mg)联合替西木单抗每4周1个周期,治疗4个周期后,单用度伐利尤单抗维持,取得了24%的ORR和64%的DCR,中位OS达18.7个月<sup>[36]</sup>。随后开展的一项全球多中心随机对照的III期临床试验(HIMALAYA)进一步验证了这一疗效。该研究共纳入1171例晚期HCC患者,按1:1:1比例随

机分为3组,分别接受单次替西木单抗联合度伐利尤单抗治疗后继续以度伐利尤单抗维持治疗组、度伐利尤单抗单药治疗组和索拉非尼单药治疗组。结果显示,与索拉非尼相比,度伐利尤单抗联合替西木单抗显著延长了中位OS(16.4个月 vs 13.8个月,HR=0.78),且3~4级治疗AE发生率相当(50.5% vs 52.4%)<sup>[37]</sup>。这项研究确立了度伐利尤单抗联合替西木单抗作为晚期HCC一线治疗的新选择。同时,该研究还首次证实了度伐利尤单抗单药在OS方面的疗效不劣于索拉非尼(中位OS:16.6个月 vs 13.8个月,HR=0.86),为不适合联合治疗的患者提供了新的选择。基于此项研究,2023年更新的AASLD/NCCN/JSH等肝癌指南和共识,将度伐利尤单抗克隆抗体与替西木单抗克隆抗体的联合治疗推荐为晚期HCC的首选一线方案<sup>[26-28]</sup>。该方案已在欧盟、美国和日本获得批准用于晚期HCC一线治疗,其优势在于不增加由门静脉高压引起的出血风险<sup>[25]</sup>。ICI在晚期HCC一线治疗的应用总结见表1。

表1 ICI联合治疗在晚期HCC一线治疗中的III期临床研究结果汇总

Table 1 Summary of phase III clinical trial results of ICI-combined regimen in advanced HCC first-line treatment

类别	IO+大分子单抗		IO+小分子TKI			IO+IO
	IMbrave 150 <sup>[24]</sup>	ORIENT-32 <sup>[29]</sup>	SHR-1210-III-310 <sup>[30]</sup>	LEAP-002 <sup>[31]</sup>	COSMIC-312 <sup>[33]</sup>	HIMALAYA <sup>[36]</sup>
ICI药物种类	PD-L1抑制剂	PD-1抑制剂	PD-1抑制剂	PD-1抑制剂	PD-L1抑制剂	PD-L1、CTLA-4抑制剂
药物	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗 vs 索拉非尼	信迪利单抗+IBI305 vs 索拉非尼	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 vs 索拉非尼	帕博利珠单抗+仑伐替尼 vs 仑伐替尼	阿替利珠单抗+卡博替尼 vs 索拉非尼	度伐利尤单抗+替西木单抗 vs 索拉非尼
研究设计	全球、多中心、开放标签、随机对照,III期	多中心、开放标签、随机对照,II/III期	全球、随机、开放标签、III期	全球、随机、双盲、安慰剂对照、III期	全球多中心、开放标签、随机、III期	全球、多中心、开放标签、随机对照,III期
入组人数(例)	501	571	543	794	837	782
特有入组标准	内镜检查,排除出血或高出血风险	Child-Pugh评分≤7分		随机化后3个月内的内静检查;无门静脉主干侵犯(Vp4)		无门静脉主干侵犯(Vp4)
中位OS(月)	19.2 vs 13.4 HR=0.66	NR vs 10.4 HR=0.57	22.1 vs 15.2 HR=0.62	21.2 vs 19.0 HR=0.840	15.4 vs 15.5 HR=0.90	16.4 vs 13.8 HR=0.78
中位PFS(月)	6.9 vs 4.3 HR=0.65	4.6 vs 2.8 HR=0.56	5.6 vs 3.7 HR=0.52	8.2 vs 8.1 HR=0.834	6.8 vs 4.2 HR=0.63	3.78 vs 4.07 HR=0.90
ORR	30% vs 11%	21% vs 4%	25.4% vs 5.9%	26.1% vs 17.5%	11% vs 4%	20.1% vs 5.1%
DCR	74% vs 55%	72% vs 64%	78.3% vs 53.9%	81.3% vs 78.4%	78% vs 65%	60.1% vs 60.7%
PD	19% vs 25%	27% vs 33%	16.2% vs 36.5%	12.2% vs 15.0%	14% vs 20%	20.6% vs 6.7%
任何级别AE发生率	86% vs 95%	89% vs 94%		96.5% vs 95.7%	93% vs 90%	76% vs 85%
≥3级AE发生率	45% vs 47%	34% vs 36%	81% vs 52%	63% vs 58%	55% vs 33%	26% vs 37%
所有级别出血发生率	25% vs 17.3%	4.7% vs 4.9%			1% vs 1%	1.8% vs 4.8%
G3/4出血发生率	6.3% vs 5.8%	3.4% vs 2.7%			0.5% vs 1%	0.5% vs 1.6%

注:IO,肿瘤免疫疗法;PD,疾病发展;NR,未达到。

总之,ICI为晚期HCC带来全新治疗模式,无论是一线还是二线治疗,均显示出优于既往治疗标准的疗效,且毒副作用可控。ICI联合治疗更是将晚期HCC的中位OS提高到了将近20个月,这在以往是难以想象的。未来的方向是进一步优化ICI的联合策略,筛选优势人群,探索有效的序贯治疗模式,并将ICI扩展到术后辅助治疗等更多的临床应用场景中。

### 3 局部治疗与系统治疗的优化整合

HCC异质性高,不同分子分型、不同病理分期、不同肝功能背景的患者对各种治疗的应答差异很大。因此,HCC的诊疗需要多学科协作,综合运用手术、介入、放疗、系统治疗等多种手段,采取个体化的治疗策略。近年来,随着TACE、肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、射频消融、立体定向放疗等局部治疗技术的进步,中晚期HCC患者的预后获得明显改善。TACTICS试验证实,对于BCLC B期HCC患者,TACE联合索拉非尼较单纯TACE可显著延长中位PFS(25.2个月 vs 13.5个月,HR=0.59)<sup>[38]</sup>。国内学者开展的一项随机对照临床试验<sup>[39]</sup>(LAUNCH)则发现,对于初治或复发的晚期HCC患者,TACE联合仑伐替尼较单用仑伐替尼可显著延长OS(17.8个月 vs 11.5个月,HR=0.45)和PFS(10.6个月 vs 6.4个月,HR=0.43)。

此外,HAIC在晚期HCC的治疗中也初露锋芒。2023年欧洲肿瘤内科学会会议中,一项名为DurHope的研究由国内学者公布了相关结果<sup>[40]</sup>。该研究是一项单臂、II期临床试验,旨在评估FOLFOX-HAIC联合度伐利尤单抗一线治疗合并Vp3/4型门静脉癌栓的HCC患者的有效性和安全性,患者接受每21天为1个周期的HAIC FOLFOX方案(奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>、亚叶酸钙200 mg/m<sup>2</sup>、氟尿嘧啶400 mg/m<sup>2</sup>和氟尿嘧啶2 400 mg/m<sup>2</sup>),第1~3天进行治疗,同时在每个周期的第7天(±2天)静脉注射度伐利尤单抗(1 120 mg),联合治疗共进行8个周期,随后进行每28天1次的度伐利尤单抗(1 500 mg)的维持治疗,直至疾病进展、不能接受的毒性反应或死亡。研究结果显示,ORR为47.4%(9/19)。至缓解中位时间为1.3个月(95%CI: 1.3~2.7),中位缓解持续时间为5.4个月(95%CI: 3.7~5.8)。13例(68.4%)患者发生了3/4级AE。2例(10.5%)患者发生了4级以上消化道出血。这些研究为晚期HCC治疗中的局部治疗与系统治疗的优化整合提供了新思路。

此外,立体定向放疗联合系统治疗有望进一步提高

疗效。一项随机对照的III期临床试验(RTOG 1112)旨在比较立体定向放疗联合索拉非尼与单独索拉非尼治疗不可切除的HCC,但因标准治疗的变化而提前终止<sup>[41]</sup>。未来需要开展更多立体定向放疗联合ICI、联合靶向治疗的临床试验。正在进行的局部联合系统治疗不可切除肝癌的III期临床研究总结见表2。

### 4 晚期HCC系统治疗的未来与展望

随着科技的进步和生物医学的发展,未来晚期HCC的系统治疗将会朝着更个性化、精准化的方向发展。生物标志物在肿瘤治疗中扮演着极为重要的角色,特别是在预测药物疗效和监测疾病进展方面。对于晚期HCC,研究者正在努力找到可以预测治疗反应的标志物。除了以AFP为代表的传统外周血生物标志物外,PD-L1表达水平、TMB、MSI/dMMR等在免疫治疗中与患者的反应性的相关性也是一大研究热点。此外,基因表达谱、循环肿瘤DNA、游离DNA的变化也正在被研究,以期找到能够准确预测患者对特定治疗方案反应的生物标志物<sup>[42-43]</sup>。

此外,一些新型药物也是研究热点。双特异性抗体是一种新型疗法,通过同时靶向两种不同的肿瘤相关分子,如PD-1/LAG-3及PD-1/CTLA-4等,以增强抗肿瘤免疫反应。目前已有一些研究显示了双特异性抗体在晚期HCC治疗中的有效性<sup>[44-45]</sup>,并且有一些正在进行的有关双抗治疗晚期HCC的研究等待相关数据结果的披露。TIGIT抑制剂是免疫检查点抑制剂的另一个类别,针对T淋巴细胞免疫球蛋白和ITIM域。这类抑制剂通过激活NK细胞和T淋巴细胞,增强抗肿瘤免疫反应。TIGIT与PD-L1协同作用,其抑制剂有望改善HCC患者的生存率。MORPHEUS-Liver研究<sup>[46]</sup>是一项旨在评估TIGIT抑制剂替瑞利尤单抗(Tiragolumab)联合阿替利珠单抗和贝伐珠单抗治疗不可切除、局部晚期或转移性肝癌患者的I b/II期随机研究,研究结果显示,在阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的基础上,加上替瑞利尤单抗可以提高显著提高ORR(42.5% vs 11.1%)以及PFS(11.1个月 vs 4.2个月)。然而另外一项针对晚期HCC患者的AdvanTIG-206的研究<sup>[47]</sup>结果显示,在替雷利珠单抗与贝伐珠单抗类似物的基础上添加TIGIT抑制剂Ociperlimab,并没有提高在总入组人群中的ORR与PFS。因此在免疫治疗的基础上联合TIGIT抑制剂的获益有待进一步验证。

随着数据科学和计算能力的飞速发展,人工智能(AI)和机器学习正在变革HCC的诊断和治疗。AI可以

表2 正在进行的局部联合系统治疗不可切除HCC的III期临床研究

Table 2 Ongoing phase III clinical trials of locoregional therapy combined with systemic therapy in patients with unresectable HCC

研究编码	研究状态	研究类型	入组人数(例)	干预措施	主要终点	入组条件
NCT03778957 (EMERALD-1)	活跃,未招募	III期 RCT	600	TACE+度伐利尤单抗+安慰剂; TACE+度伐利尤单抗+贝伐珠单抗; TACE+安慰剂+安慰剂	PFS	适用于TACE, Child-Pugh≤7分, PS 0/1分
NCT05301842 (EMERALD-3)	招募中	III期 RCT	725	TACE+曲美木单抗+度伐利尤单抗+仑伐替尼; TACE+曲美木单抗+度伐利尤单抗; TACE	PFS	适用于TACE, Child-Pugh A级, PS 0/1分
NCT04246177 (LEAP-012)	活跃,未招募	III期 RCT	450	TACE+仑伐替尼+帕博利珠单抗; TACE	OS和PFS	不适用于根治性治疗
NCT04268888	招募中	II/III期 RCT	522	TACE+纳武利尤单抗; TACE/TAE	OS和TTTP	不适用于外科切除或肝移植, Child-Pugh≤6分
NCT04712643	活跃,未招募	III期 RCT	342	TACE+阿替利珠单抗+贝伐珠单抗; TACE	OS和PFS	适用于TACE, Child-Pugh A级, PS 0/1分, 无PVTT
NCT05738616	招募中	III期 RCT	168	TACE+卡瑞利珠单抗+仑伐替尼; TACE	CRR和OS	BCLC C, Child-Pugh A/B级, PS 0/1分, 初治
NCT05320692	招募中	III期 RCT	360	TACE+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼; TACE	PFS	Child-Pugh A级, PS 0/1分
NCT05608213	招募中	III期 RCT	183	仑伐替尼+I-125放射性粒子植入; 仑伐替尼	OS	由JSH判定TACE抵抗, Child-Pugh A/B级, PS 0/1分, 无PVTT
NCT05608200	招募中	III期 RCT	427	仑伐替尼+信迪利单抗+TACE; 仑伐替尼+TACE	OS	BCLC C, 或CNL C III a and III b, Child-Pugh A级, PS 0/1分, 初治, 无PVTT
NCT05985798	招募中	III期 RCT	258	信迪利单抗+贝伐珠单抗+TACE; 仑伐替尼+TACE	OS	BCLC C, Child-Pugh A级, PS 0/1分, 初治, 无PVTT
NCT04387695	招募中	III期 RCT	54	序贯SBRT+TACE+索拉非尼; 索拉非尼	PFS	BCLC C, 合并PVTT, Child-Pugh≤7分, PS≤2分, 初治
NCT05313282	招募中	III期 RCT	140	mFOLFOX7-HAIC+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗; 阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	PFS	BCLC C, Child-Pugh A级, PS 0/1分, 初治
NCT05198609	招募中	III期 RCT	214	mFOLFOX7-HAIC+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗; 阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	OS	合并PVTT, 初治

帮助解析大量的生物信息学数据,从而识别出新的药物靶点或预测病人对特定治疗的反应。此外,机器学习模型能够通过分析历史治疗数据来优化治疗方案,实现个性化医疗<sup>[48]</sup>。

晚期HCC的治疗正在迎来多个新的研究方向和治疗策略。从生物标志物的发现到新型药物的开发,再到利用AI技术优化治疗决策,每一步都为患者带来了新的希望。尽管面临诸多挑战,但这些创新方法预示着未来HCC治疗的广阔前景。

## 5 结语

晚期HCC曾经是一个进展缓慢的诊疗领域,但近年来随着分子分型的深入和新药的涌现,尤其是TKI和ICI的出现,晚期HCC的系统治疗已取得了长足进步,患者的总生存时间从1年左右延长到将近2年,生活质量也得到

明显改善。未来,深入理解HCC的分子机制,开发新的治疗策略和药物,优化联合治疗和序贯治疗模式,发展精准医学和个体化治疗,将是推动晚期HCC治疗不断向前的关键所在。同时,积极开展前瞻性的头对头临床试验,并将疗效标志物研究贯穿其中,建立规范的多学科协作诊疗体系,形成循证的诊疗指南和规范,将使越来越多的晚期HCC患者从系统治疗中获益,最终实现长期管理,甚至临床治愈。这一目标需要肿瘤学、肝病学、影像学、病理学和基础研究等多学科通力合作,在临床实践中不断积累证据,优化诊疗流程。相信在不久的将来,晚期HCC将不再是“不治之症”,而是一种可防可控的慢性病。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 徐家豪、尹东旭负责查阅文献,撰写论文;李宇辰、陈富杰负责收集数据,查阅文献;王明达、杨

田负责指导论文写作, 审校定稿。徐家豪和尹东旭对本文贡献等同, 同为第一作者。

志谢: 感谢默沙东医学事务部HBC团队孙忠涛在文献检索与资料整理方面提供的学术支持。

#### 参考文献:

- [1] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [2] YANG T, WANG MD, XU XF, et al. Management of hepatocellular carcinoma in China: Seeking common grounds while reserving differences[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 342-344. DOI: 10.3350/cmh.2023.0106.
- [3] YANG T, ZHANG H, LAU WY, et al. Liver disease in China: A long way to go[J]. *Hepatology*, 2015, 62(5): 1640. DOI: 10.1002/hep.27769.
- [4] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450-1462. DOI: 10.1056/nejmra1713263.
- [5] WANG MD, DIAO YK, YAO LQ, et al. Emerging role of molecular diagnosis and personalized therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *iLIVER*, 2024, 3(1): 100083. DOI: 10.1016/j.iliver.2024.100083.
- [6] YANG C, ZHANG HL, ZHANG LM, 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.
- [7] ZHU AX, DUDA DG, SAHANI DV, et al. HCC and angiogenesis: Possible targets and future directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(5): 292-301. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.30.
- [8] LLOVET JM, 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.
- [9] CHENG AL, KANG YK, CHEN ZD, 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.
- [10] KUDO M, FINN RS, QIN SK, 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.
- [11] ABOU-ALFA GK, MEYER T, CHENG AL, 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.
- [12] BRUIX J, QIN SK, 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.
- [13] QIN SK, LI Q, GU SZ, 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.
- [14] QIN SK, BI F, GU SZ, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: A randomised, open-label, parallel-controlled phase II-III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3002-3011. DOI: 10.1200/JCO.21.00163.
- [15] PINTER M, SCHEINER B, PECK-RADOSAVLJEVIC M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: A focus on special subgroups[J]. *Gut*, 2021, 70(1): 204-214. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321702.
- [16] LLOVET JM, MONTAL R, SIA D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 599-616. DOI: 10.1038/s41571-018-0073-4.
- [17] 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.
- [18] KUDO M, MATILLA A, SANTORO A, et al. Checkmate-040: Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4\_suppl): 327. DOI: 10.1200/jco.2019.37.4\_suppl.327.
- [19] QIN SK, KUDO M, MEYER T, et al. Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: A phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(12): 1651-1659. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4003.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] QIN SK, CHEN ZD, LIU Y, et al. A phase II study of anti-PD-1 antibody camrelizumab plus FOLFOX4 or GEMOX systemic chemotherapy as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma or biliary tract cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): 4074. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15\_suppl.4074.
- [23] FINN RS, IKEDA M, ZHU AX, et al. Phase I b 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.
- [24] FINN RS, QIN SK, 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.
- [25] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.  
中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
- [26] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hepatocellular carcinoma. Version 2. 2024 [EB/OL]. [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_g20gls/pdf/hcc.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_g20gls/pdf/hcc.pdf).
- [27] SINGAL AG, LLOVET JM, YARCHOAN M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1922-1965. DOI: 10.1097/HEP.000000000000466.
- [28] HUANG DX, CHEN Y, ZENG QL, et al. Blood supply characteristics of pedunculated hepatocellular carcinoma prior to and following transcatheter arterial chemoembolization treatment: An angiographic demonstration[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3383-3389. DOI: 10.3892/ol.2018.7844.
- [29] REN ZG, XU JM, BAI YX, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI\_05) 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.
- [30] QIN SK, CHAN SL, GU SZ, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): A randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133-1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3.

- [31] LLOVET JM, KUDO M, MERLE P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): A randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399-1410. DOI: 10.1016/S1473-2045(23)00469-2.
- [32] QIN SK, XUR R, PAN HM, et al. First-line lenvatinib±pembrolizumab for advanced hepatocellular carcinoma: LEAP-002 China subgroup. APASL 2024, Abstr 100797[EB/OL]. [https://www.apasl2024kyoto.org/docs/info/Accepted\\_Regular\\_Abstracts-APASL\\_2024\\_Kyoto-as\\_of\\_2023\\_12\\_18.pdf](https://www.apasl2024kyoto.org/docs/info/Accepted_Regular_Abstracts-APASL_2024_Kyoto-as_of_2023_12_18.pdf).
- [33] 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/S1473-2045(22)00326-6.
- [34] YAU T, KANG YK, KIM TY, 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.
- [35] GALLE PR, DECAENS T, KUDO M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17\_suppl): LBA4008. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA4008.
- [36] KELLEY RK, SANGRO B, HARRIS W, et al. Safety, efficacy, and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Randomized expansion of a phase I/II study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 2991-3001. DOI: 10.1200/JCO.20.03555.
- [37] ABOU-ALFA GK, LAU G, KUDO M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8): EVIDoa2100070. DOI: 10.1056/EVIDoa2100070.
- [38] KUDO M, UESHIMA K, IKEDA M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial [J]. *Gut*, 2020, 69(8): 1492-1501. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318934.
- [39] PENG Z, FAN W, ZHU B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117-127. DOI: 10.1200/JCO.22.00392.
- [40] ZHAO M, LYU N, ZHONG S, et al. 983P Safety and efficacy of durvalumab plus hepatic artery infusion chemotherapy in HCC with severe portal vein tumor thrombosis (Vp3/4)-the DurHope study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S608. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2128.
- [41] DAWSON LA, WINTER KA, KNOX JJ, et al. NRG/RTOG 1112: Randomized phase III study of sorafenib vs. stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4\_suppl): 489. DOI: 10.1200/jco.2023.41.4\_suppl.489.
- [42] YANG X, HU Y, YANG KY, et al. Cell-free DNA copy number variations predict efficacy of immune checkpoint inhibitor-based therapy in hepatobiliary cancers [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e001942. DOI: 10.1136/jitc-2020-001942.
- [43] ZAPPASODI R, WOLCHOK JD, MERGHOUB T. Strategies for predicting response to checkpoint inhibitors [J]. *Curr Hematol Malign Rep*, 2018, 13(5): 383-395. DOI: 10.1007/s11899-018-0471-9.
- [44] REN ZG, GUO YB, BAI YX, et al. Tebotelimab, a PD-1/LAG-3 bispecific antibody, in patients with advanced hepatocellular carcinoma who had failed prior targeted therapy and/or immunotherapy: An open-label, single-arm, phase 1/2 dose-escalation and expansion study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4\_suppl): 578. DOI: 10.1200/jco.2023.41.4\_suppl.578.
- [45] XING BC, DA X, ZHANG YQ, et al. A phase II study combining KN046 (an anti-PD-L1/CTLA-4 bispecific antibody) and lenvatinib in the treatment for advanced unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC): Updated efficacy and safety results [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 4115. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16\_suppl.4115.
- [46] FINN RS, RYOO BY, HSU CH, et al. Results from the MORPHEUS-liver study: Phase Ib/II randomized evaluation of tiragolumab (tira) in combination with atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in patients with unresectable, locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): 4010. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16\_suppl.4010.
- [47] REN Z, HUANG Y, GUO Y, et al. 945MO AdvanTIG-206: Phase II randomized open-label study of ociperlimab (OCI) +tislelizumab (TIS) +BAT1706 (bevacizumab biosimilar) versus TIS+BAT1706 in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S594. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2091.
- [48] LU MY, WILLIAMSON DFK, CHEN TY, et al. Data-efficient and weakly supervised computational pathology on whole-slide images [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(6): 555-570. DOI: 10.1038/s41551-020-00682-w.

收稿日期: 2024-03-31; 录用日期: 2024-05-30

本文编辑: 林蛟

引证本文: XU JH, YIN DX, LI YC, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(11): 2306-2314.

徐家豪, 尹东旭, 李宇辰, 等. 晚期肝细胞癌的系统治疗 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(11): 2306-2314.