



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.012
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(7):948-957.

· 文献综述 ·

不可切除肝细胞癌的治疗机制及相关治疗新进展

梁夏宜, 黎乐群, 王小波, 陈洁

(广西医科大学附属肿瘤医院 肝胆外科, 广西南宁 530021)

摘要

肝细胞癌(HCC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一,随着医疗水平的提升,对HCC进行早期诊断及治疗极大地降低了早期HCC的漏诊率及病死率。然而,大部分不可切除肝细胞癌(uHCC)在确诊时已不能进行根治性治疗,这是HCC掠夺患者生命健康及其病死率长期居高不下的主要原因。随着局部治疗、药物治疗、免疫治疗及多维联合治疗等治疗模式的提出,促进uHCC患者实现了降期转化治疗并提高生存获益。为了打破uHCC的治疗僵局,不少学者基于HCC的疾病进展机制、治疗及相关抗肿瘤机制等研究,拓展对uHCC的抗肿瘤机制及创新性诊治模式的探索。因此,笔者回顾当前uHCC的免疫周期、抗肿瘤机制及相关治疗的新成果,并作一综述。

关键词

癌,肝细胞;免疫调节;药物疗法,联合;肿瘤辅助疗法;肿瘤治疗方案;综述
中图分类号:R735.7

New advances in therapeutic mechanism and relevant treatments for unresectable hepatocellular carcinoma

LIANG Xiayi, LI Lequn, WANG Xiaobo, CHEN Jie

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the common malignant tumors of the digestive system. With the development of medical level, early diagnosis and treatment of HCC has greatly reduced the underdiagnosis and mortality rate of early HCC. However, most unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) have no possibility for radical resection at diagnosis, which is the main reason for HCC posing a serious threat to patients' health and lives as well as for its perennially high mortality rates. With the proposal of various treatment modalities such as local therapy, drug therapy, immunotherapy and multidimensional combination therapy, the achievement of tumor downstaging in patients with uHCC has been accelerated with improved survival benefits. In order to break the current deadlock in uHCC treatment, many scholars have expanded their research based on those regarding the disease progression mechanism, treatment and relevant anti-tumor mechanisms for HCC to explore the anti-tumor mechanisms, innovative diagnostic and treatment modalities for uHCC. Therefore, the authors review the current new achievements in immune cycle, anti-tumor mechanisms and relevant treatments for uHCC.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81860512; 81960534)。

收稿日期:2022-04-29; 修订日期:2022-06-15。

作者简介:梁夏宜,广西医科大学附属肿瘤医院硕士研究生,主要从事肝胆胰腺恶性肿瘤外科治疗及基础等方面的研究。

通信作者:陈洁, Email: chenjie@gxmu.edu.cn

Key words Carcinoma, Hepatocellular; Immunomodulation; Drug Therapy, Combination; Neoadjuvant Therapy; Antineoplastic Protocols; Review

CLC number R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占原发性肝癌的90%以上,是全球第四大常见恶性肿瘤和第二大癌症相关死亡原因^[1]。各型肝炎病毒、黄曲霉毒素及饮酒等高危因素可引起肝细胞出现不可逆性损伤,逐渐发展为肝硬化甚至癌变^[2]。随着医疗技术的发展,提高了HCC的检出率,早期和中期HCC大多能得到根治性治疗,而不可切除的肝细胞癌 (unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC) 由于肿瘤侵袭性强、体积大及易转移等劣势,其治疗仍处在瓶颈阶段^[1,3]。2021年,中国抗癌协会将uHCC分为两种类型^[4]: (1) 外科学不可切除 (患者对手术耐受能力差、切缘阳性、剩余肝脏体积小且肝功能差等) 是指临床无法予以安全的癌灶根治性手术治疗^[5]; (2) 肿瘤学不可切除 (肿瘤无残留性切除、剩余肝脏体积充足及肝功能良好) 是指具备技术可切除性,但选择非手术治疗比肝癌切除术的疗效更具优势。为了提高uHCC患者的生存获益,目前治疗方式主要包括局部治疗、靶向治疗、免疫治疗及多模式联合治疗等,它们主要是通过阻断肿瘤组织供血供养、调节肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的异常信号传导通路、增强免疫系统抗肿瘤功能并抑制免疫逃逸等方式,可对外科学或肿瘤学不可切除HCC实现降期转化、延长患者的生存周期及生存获益等目标^[6-9]。基于uHCC治疗中存在的创新性及优缺点,本文将对uHCC的免疫周期、抗癌机制及各种治疗方式的新进展作一综述。

1 uHCC的免疫周期及相关治疗机制

1.1 uHCC的免疫周期

uHCC的免疫周期与HCC类似,主要包括:癌细胞增殖或坏死释放出癌症抗原;树突状细胞 (dendritic cells, DC) 捕获提呈抗原,DC消化识别抗原;主要组织相容性复合体 I 类 (major histocompatibility complex class I, MHC-I) 分子组合癌症抗原肽并呈递给 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs); T 细胞迁移至

HCC, 浸入肿瘤病灶,通过 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 识别 HCC 细胞,共刺激受体 CD28 和 CD137 分别与 DC 上的配体 CD80/CD86 和 CD137L 结合; T 细胞杀死 HCC^[10-11]。异常的免疫周期和紊乱的 TME 成分,可引起患者出现免疫抑制^[12]。

1.2 uHCC的治疗机制

1.2.1 阻断癌细胞内异常生长因子信号的传导 酪氨酸激酶调节表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGFR)、血小板衍生因子受体 (platelet derived factor receptor, PDGFR)、血管生长因子受体 (vascular growth factor receptor, VEGFR) 及成纤维生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 等与细胞相关的通路转导。若这些受体被异常激活将会引起细胞发生功能紊乱并产生不正确的有丝分裂信号^[2,13]。而酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 可通过阻断上述受体及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 等信号通路,激活免疫系统的内在清除行为,以降低癌细胞的存活率^[7,14]。

1.2.2 促进血管正常化并提升药物的输送 抑制血管生长因子 (vascular growth factor, VEGF) /VEGFR 信号通路后,肿瘤供血血管会出现剪接、加重肿瘤缺氧、改善药物输送、增强免疫细胞的附着和外渗,可获得更高效的肿瘤免疫监视功能^[15]。

1.2.3 免疫活性调节 主要包括促肿瘤免疫和抗肿瘤免疫调节两方面。VEGF作为一种有效的免疫调节因子,抗VEGF治疗可通过减少髓系抑制细胞 (myeloid suppressor cells, MDSC) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的渗透和活性,降低 M2 巨噬细胞极化以抑制肿瘤生长^[16];且VEGF是TME重新编程为免疫抑制环境的关键“枢纽”^[17]。在抗肿瘤免疫方面,可通过增强DC的募集和/或激活、N1中性粒细胞的丰度、影响T细胞的活化及其表面程序性死亡 (programmed death 1, PD-1) / 程序性死亡配体1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 表达水平以发挥抗癌效应^[18]。

1.2.4 免疫检查点抑制 (immune checkpoint inhibition, ICI) (1) PD-L1 和 PD-1 之间的相互作用

使T细胞功能障碍^[19]，若阻断这两个免疫检查点，可恢复CD8⁺T细胞的功能以增强抗肿瘤力度^[20]；抗PD-1/PD-L1抗体还能增加DC和自然杀伤细胞的募集和/或激活，增强肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophages, TAMs）的吞噬活性并促进M1巨噬细胞极化^[16]；(2)细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, CTLA4），CTLA4抑制通过促进B7共刺激配体与CD28的非对抗性相互作用^[7]。其作用于T细胞抗原呈递细胞免疫突触，增强激活初始的CD4⁺和CD8⁺T细胞，并增加HCC患者外周血中CD4⁺和CD8⁺T细胞的丰度^[21]；此外，CTLA4抑制还能减少外周T细胞的克隆性并重新平衡TME内的效应器^[22]。

2 治疗方式

2.1 局部治疗

2.1.1 经导管动脉栓塞化疗术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) TACE是uHCC的首选疗法^[23]，常规TACE与药物洗脱微粒TACE主要是通过使用栓塞剂或微球阻断肿瘤供血、供氧及营养供应、延长化疗药物暴露的局部通过时间，提高肿瘤部位的血药浓度以对癌细胞产生强烈的毒性作用^[24-25]。超过20%的uHCC患者在第1次TACE后达到完全缓解（complete response, CR），且肝功能良好、肿瘤负荷在“up-to-7”标准内、肿瘤范围局限于单叶、甲胎蛋白（AFP）处于低水平的uHCC患者，在TACE治疗后更易获得CR，患者的中位总生存期（overall survival, OS）明显延长^[26]。Zhao等^[27]对322例接受TACE和索拉非尼治疗的uHCC患者的疗效进行比较，发现美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）体力状态评分1分、无血管侵犯或肝外扩散的BCLC分期C期患者经TACE治疗后比索拉非尼组患者的1、3、5年OS率分别为12.1%、21.9%、18.4%，这表明TACE可为uHCC患者提供更好的预后。TACE还能作为uHCC的转化治疗方法，通过阻断肿瘤供血血管，杀死或缩小治疗区域的肿瘤病灶，使uHCC转化为可切除HCC^[28]。与肝癌术后TACE的疗效相比，术前TACE可使肿瘤组织出现大面积不可逆性坏死并更早地中断局部肿瘤微血管侵袭和转移过程，因此患者具有更长的OS（ $P=0.001$ ）、无复发生存期（recurrence free survival, RFS）（ $P<0.001$ ）

和更低的复发风险^[29]。肝癌切除术后患者剩余肝脏体积变小、肝功能和可抑制肿瘤进展的免疫功能会出现急剧恶化。虽然术后TACE可破坏肿瘤周边残留的隐匿性肝内疾病、发现影像学或手术过程中未发现的相邻卫星病变，但肝功能和剩余肝体积仍是肝癌预后良好的重要前提^[30]。因此，需严格筛选行术后TACE的患者，且需更多临床研究进一步证实TACE对uHCC患者的实际疗效。

2.1.2 肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC） HAIC是伴随门静脉瘤栓（portal vein tumor thrombus, PVTT）uHCC的治疗方式之一。HAIC通过将导管插入供血动脉协助化疗剂直接注入肝肿瘤，避开肝内的首过效应，将高剂量的化疗药物直接输送到高度血管化的HCC，可产生更强的治疗效果并减少损伤正常细胞^[31]。与无治疗患者相比，HAIC组患者的中位OS可提高至14个月（ $P<0.0001$ ）^[32]，Terashima等^[33]发现与接受索拉非尼治疗的患者相比，HAIC治疗4周后有更多患者的肝功能得到改善（ $P=0.006$ ），这可能与HAIC使正常肝细胞的损伤最小化并成功降低肿瘤负荷相关。此外，国内一项比较辅助门静脉灌注化疗与新辅助HAIC在可切除BCLC分期B/C期HCC围手术期疗效的研究^[34]中，新辅助HAIC组患者的耐受性及生存优势更好、术前可缩小肿瘤体积、保留更多的肝脏体积且降低癌症复发率；同时，新辅助HAIC还可帮助确定BCLC分期B/C期患者中潜在受益于肝切除术的亚组，指导筛选出能进行HAIC治疗的患者。

2.1.3 射频消融（radiofrequency ablation, RFA） RFA是通过电极进行热疗，使肿瘤部位产生组织坏死区域并保护周围健康组织。RFA是目前小肝癌（肿瘤直径 <2 cm）治疗中最有希望和最广泛的选择^[35]。Rajyaguru等^[36]比较了RFA和立体定向放疗对HCC的疗效，结果显示RFA治疗的HCC患者具有更高的5年OS（ $P<0.001$ ）。Xu等^[37]在比较HCC患者RFA与肝切除术利弊的Meta分析中发现，RFA组和肝切除术组患者1、3年的OS相近，但RFA组患者5年OS低于手术切除组；同时，AFP <20 ng/mL、Child-Pugh A级和白蛋白-胆红素评分为1的患者，RFA治疗后的生存获益较为理想，以上3个指标可作为肝癌RFA治疗的预后评估靶标。但RFA治疗HCC患者（病灶 ≥ 2 cm）的客观缓解率（objective response rate, ORR）仅为20%~40%，伴高疾病进

展率和局部复发率仍是 RFA 的重大挑战^[35]。

2.1.4 选择性内放疗术 (selective internal radiation therapy, SIRT) SIRT 是将放射性颗粒选择性注射到肿瘤供血动脉,从而阻断血流并发出射线,起到局部杀伤肿瘤的作用。Kolligs 等^[38]比较 SIRT 和 TACE 治疗 uHCC 效果的随机对照研究显示, SIRT 组较 TACE 组具有更高的 ORR (30.8% vs. 13.3%),并且可使 15.4% 的患者降期接受肝移植或射频消融。Gabr 等^[39]在 HCC 患者接受 SIRT 后行肝移植治疗的回顾性研究中发现,有 45% (94 例)、29% (60 例)和 26% (53 例)的患者在组织病理学上分别显示为完全、广泛和部分肿瘤坏死,其 3、5、10 年 OS 率分别为 84%、77% 和 60% ($P < 0.000 1$);另一项研究^[40]中, SIRT 治疗 Child-Pugh A 级合并 PVTT 的 HCC 患者的部分缓解率 (partial response, PR) 为 40%,而 Child-Pugh B 级 HCC 患者中 PR 率仅为 25%。因此, SIRT 治疗 uHCC 具有一定的疗效,但是仍需进一步的临床研究来证实。

2.2 抗肿瘤治疗

2.2.1 一线治疗 (1) TKI 药物:最早被国际指南批准应用于 uHCC 的一线治疗 TKI 药物是索拉非尼 (VEGFR1-3、PDGFR、RAF 及 KIT)^[1,7]。在 2007 年的 SHARP 试验^[41]中,索拉非尼组患者的 OS 比安慰剂组高 2.8 个月。随后在亚太地区的 ORIENTAL 试验^[42]中也得到了类似的结果。在对 HCC 患者应用索拉非尼的异质性探索中发现, HCC 病灶局限于肝脏 (无肝外扩散)、丙型肝炎病毒或中性粒细胞-淋巴细胞比率较低的患者使用索拉非尼可得到更好临床反馈。这些异质性因素可协助预测索拉非尼治疗中患者的预后、设计测试新药物与索拉非尼的试验提供参考^[43]。第 2 个一线 TKI 药物是仑伐替尼 (VEGFR1-3、PDGFR、FGFR1-4、RET)^[44]。Ikeda 团队^[45]率先对仑伐替尼治疗 uHCC 的疗效进行评估,发现使用仑伐替尼治疗 (12 mg/d) 的 uHCC 患者具有显著的生存获益,疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 78%,中位 OS 为 18.7 个月且无严重不良事件。随后在 REFLECT III 期研究^[46]中,与索拉非尼组相比,仑伐替尼组 uHCC 患者的中位 OS 并无明显劣势 (13.6 个月 vs. 12.3 个月)。但仑伐替尼治疗失败的 HCC 候选药物中,索拉非尼组的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 仅为 1.8 个月,DCR 仅为 20.8%^[47]。意外的是,在一项开放标签、随机 II-III 期试验^[48]

中,比较了多纳非尼 (VEGFR、PDGFR 及 RAF) 与索拉非尼作为中国 uHCC 或转移性 HCC 一线治疗药物的效果,结果显示与索拉非尼相比,多纳非尼治疗组患者的不良事件发生率更低,并具有更良好的 OS (12.1 个月 vs. 10.3 个月)、ORR (4.6% vs. 2.7%) 及 DCR (30.8% vs. 28.7%)。因此, Qin 等^[48]建议将多纳非尼作为“中国晚期 HCC 患者的新一线标准治疗药物”。(2) 免疫联合疗法 PD-L1 在肿瘤浸润性免疫细胞和肿瘤细胞上广泛表达,能与共刺激分子 B7.1 及相关的免疫细胞的跨膜蛋白 (PD-1) 相结合^[49]。阿替利珠单抗是结合 PD-L1 的人源化单克隆抗体,能阻断 PD-L1 与 B7.1 和 PD-1 受体相互作用以激活 T 细胞的抗肿瘤行为^[7];同时抗 VEGF 会影响 DCs 成熟,增强细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤作用,并下调免疫抑制性细胞^[16]。评估抗血管生成药物和 ICI (PD-L1/PD-1 抑制剂) 组合对 uHCC 患者的影响时:在 Imbrave150 实验^[3]中,相对于索拉非尼,PD-L1 单抗阿替利珠单抗 (T 药) + 贝伐珠单抗 (A 药) 组的 uHCC 患者在生活质量、功能和疾病症状方面具有更显著的临床获益。这与 GO30140 实验中“T+A”治疗组具有更长的 PFS 结果类似,甚至在另一项涉及 uHCC 的 Ib 期试验中,“T+A”治疗后患者具有更好的 1 年 OS 率 (67.2% vs. 54.6%)、中位 PFS (6.8 个月 vs. 4.3 个月),“T+A”联合治疗是 uHCC 管理的突破,并成为全球 uHCC 的首个一线联合药物方案^[50]。基于“T+A”联合所取得的巨大成效,研究者们继续对 PD-1 抑制剂与抗血管生成药的组合进行探索,信迪利单抗在国内已被批准用于治疗霍奇金淋巴瘤及晚期 HCC^[51]。Ren 等^[50]对 HBV 相关的 uHCC 患者选用信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物 (IBI305) 组合与索拉非尼进行治疗,前者的中位 PFS 可延长至少 1.8 个月、OS 更长且安全性可控,这种联合方案值得临床医师治疗 uHCC 的青睐,为今后创新性治疗探索提供指导。

2.2.2 二线治疗 (1) 瑞戈非尼、阿帕替尼及卡博替尼:瑞戈非尼 (VEGF 1-3、PDGFR、FGFR1-2 和 RAF) 比索拉非尼具有更强的 TKI 抑制活性^[1],瑞戈非尼是第一个被美国食品及药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准作为索拉非尼治疗后的晚期 HCC 患者的二线治疗药物。Bruix 等^[52]在 RESORCE III 期试验中指出,瑞戈非尼比安慰剂对 uHCC 患者更有效,中位 OS 更

长 (10.6 个月 vs. 7.8 个月), 且瑞戈非尼可将病死率降低 37%。在 uHCC 患者中接受仑伐替尼治疗失败的二线治疗上, 瑞戈非尼比索拉非尼展现出对患者更好的临床效益^[47]。在阿帕替尼治疗晚期 HCC 的 III 期临床研究^[53]中, 与安慰剂相比, 阿帕替尼改善了接受过治疗的晚期 HCC 患者的 OS (8.7 个月 vs. 6.8 个月)。随后, 中国食品药品监督管理局于 2020 年底批准阿帕替尼作为晚期 HCC 的二线治疗药物。此外, 阿帕替尼联合 PD-1 抑制剂在一线和二线治疗晚期 HCC 患者中均显示出良好的疗效和可控的安全性, 250 mg 的阿帕替尼甚至被作为晚期 HCC 联合疗法的推荐剂量^[54-55]。在一项随机安慰剂对照的 III 期试验 (NCT01908426)^[56]中, 与单用索拉非尼相比, 卡博替尼 (VEGFR2、MET 和 RET) 治疗后, uHCC 患者的中位 OS 延长了 2.2 个月。单独使用索拉非尼治疗 uHCC 患者后, 再应用卡博替尼治疗的中位 OS 为 11.3 个月, 这表明卡博替尼作为二线治疗在提高患者生存率方面具有优势^[41]。因此, 卡博替尼被批准作为 uHCC 患者的第 3 个二线 TKI 药物。(2) PD-1 单克隆抗体卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗均是 PD-1 单克隆抗体, 已在我国获批用于晚期 HCC 患者的二线治疗。这两者主要是通过阻断 PD-1 途径, 激活肿瘤抗原特异性 T 细胞来抑制肿瘤细胞发生免疫逃逸, 从而达到抗癌效益^[57]。Qin 等^[58]的研究结果显示, 患者接受卡瑞利珠单抗治疗后, 14.7% 出现了客观反应, 6 个月的 OS 率为 74.4%, 22% 的患者在治疗过程中出现的相关不良事件可通过对症治疗处理。卡瑞利珠单抗在中国晚期 HCC 患者中显示出良好的抗肿瘤活性^[59]。在替雷利珠单抗联合 TACE 治疗的研究中, 肿瘤体积显著缩小, 患者成功地降期至获得抢救性切除, 术后 6 个月无复发。病理检查发现肿瘤完全坏死, 肿瘤-非肿瘤界面大量淋巴细胞浸润, 周围非肿瘤肝脏广泛肉芽肿性炎症^[60]。在替雷利珠单抗治疗晚期实体瘤临床研究^[61]中, 50 例 HCC 患者的 ORR 为 12.2%, DCR 为 51%。同时, 另一项将替雷利珠单抗与索拉非尼作为晚期 HCC 的一线治疗的 II 期临床试验 (RATIONALE 301)^[62]比较正在进行中, 若结果理想, 替雷利珠单抗将可能跻身成为 uHCC 的一线治疗药物。

2.3 联合治疗

2.3.1 局部联合治疗 局部治疗的联合作用可以通过抑制肿瘤新生血管的生成, 阻断肿瘤供血、供

氧, 并促进血管生长因子和促炎症因子及抗原的释放以实现抗肿瘤效应^[17, 63]。TACE 联合 RFA 可最大限度地提高肿瘤 ORR 并降低局部复发率, Kim 等^[64]通过 TACE+RFA 联合治疗, 促使 HCC 病灶在 TACE 阻断肝动脉血流的前提下, 允许 RFA 进行更大范围的消融治疗, 减少了由 RFA 的“散热”效应引起的治疗不佳, 还能通过横断面成像显示出常规影像无法察觉卫星结节或微血管侵犯, 联合组 1、6 个月和 1 年的肿瘤反应优于 TACE 治疗组。与 TACE 单独治疗相比, 张浩等^[65]发现 TACE+RFA 联合治疗可延长中晚期的 HCC 患者的生存期。甚至在进一步亚组分析中, 发现, AFP \leq 400 μ g/L 及肿瘤为单发的肝癌患者, TACE+RFA 联合治疗组的生存率存在更明显的优势。此外, 与单独 TACE 治疗相比, TACE+RFA 联合治疗的 uHCC 患者的 DCR 升高了 18%、ORR 提升了 25% ($P<0.05$) 且 PFS 率明显升高 ($P<0.001$)^[66]。这意味着 TACE 联合 RFA 治疗大型 uHCC 存在更好的肿瘤缓解率和 OS 率。

2.3.2 局部治疗+药物治疗 局部治疗与药物的联合治疗主要有两种: (1) 局部治疗+TKI, Kudo 等^[67]对 uHCC 患者使用了 TACE+索拉非尼治疗后, 患者的中位 PFS 显著长于单独 TACE 组 (25.2 个月 vs. 13.5 个月, $P=0.006$), 其 1 年和 2 年的 OS 率达到 96.2% 和 77.2%, 无新增安全性问题。联合治疗的患者出现血管侵袭、癌症阶段进展的时间和治疗时间间隔延长且 ORR 较高 (71.3% vs. 61.8%), 这意味着 TACE+索拉非尼联合治疗能阻止中晚期的 HCC 进展并不易促使肝功能恶化; 同时, 肝移植前患者使用该联合治疗方案后, uHCC 患者具有良好的耐受性、5 年 DFS 达到 100%, OS 有所提高^[68]。此外, Jin 等^[69]发现 RFA+索拉非尼联合治疗的 uHCC 患者具有更长的 OS ($P<0.05$), 射频间隔更长 ($P<0.000 1$) 并且降低 2 年复发率 ($P=0.02$), 但也伴随高风险的不良事件, 因此有必要评估联合治疗的安全性并密切关注患者发生的不良反应。(2) 局部治疗+ICIs, Duffy 等^[70]联合替西木单抗与 RFA 或 TACE, 中位进展时间和 OS 分别为 7.4 个月和 12.3 个月, 甚至有 26% 的 HCC 患者在消融区域之外的病灶中, 也获得了更强的免疫应答水平, 考虑与 RFA 直接杀死肿瘤可激活免疫系统以识别和杀死遗留下来的癌细胞相关。在使用 TACE 联合替雷利珠单抗治疗后, uHCC 患者实现了降期转化并最终得到抢救性切除治疗^[60]。这种治疗中的叠

加效应引起的激活免疫反应并给患者提供了极佳的临床疗效,但仍需继续分析不同联合方案的效用及安全性。

2.3.3 药物联合治疗 TKI-ICIs的组合已在uHCC患者的I/II阶段试验中进行测试,Finn等^[71]在仑伐替尼+帕博利珠单抗的Ib期试验中发现:uHCC患者经联合药物治疗后,ORR为46%,中位PFS为9.3个月,中位OS为22.0个月,且该方案与仑伐替尼单一疗法比较的第3阶段试验(LEAP-002;NCT03713593)也在进行中;随后,Torrens等^[72]探索这种双联免疫调节的原理时发现,与其他疗法相比,仑伐替尼+帕博利珠单抗组的肿瘤消退及反应时间更短($P<0.001$),他们证实该联合治疗组可诱导DC与T细胞的浸润(激活免疫通路)、降低Treg细胞比例并抑制TGF β 通路相关的免疫($P<0.05$);此外,阿帕替尼+卡瑞利珠单抗联合作为一线治疗和二线治疗中,也分别获得了较好的ORR(34.3% vs. 22.5%)和2个月的OS(74.7% vs. 68.2%)^[54]。这种联合治疗方式,也是目前uHCC患者极具重要性的治疗方向,其与索拉非尼的比较正在进行第3阶段测试(NCT03764293)。目前VEGF-ICIs及ICIs-ICIs两个国际上公认的VEGF-ICI组合已正式在国内批准用于uHCC患者一线治疗^[63]。其他类似这种组合的相关药物作为uHCC的治疗方案正在进行验证。ICIs-ICIs也逐渐展露出在治疗uHCC上的锋芒。CHECKMATE 040研究^[73]中,促使纳武利尤单抗(O药)和伊匹木单抗(Y药)阻断PD-1和CTLA4双重免疫治疗首次被FDA批准用于索拉非尼治疗后的晚期肝癌患者,相对于对照组,纳武利尤单抗(1 mg/kg)和伊匹木单抗(3 mg/kg)在12周内给药4次后,每2周给药240 mg纳武单抗,患者的ORR达到32%,中位OS为23个月,这意味着“O+Y”方案具有可控的安全性、良好的客观反应率和更持久的反应。且该联合策略与索拉非尼或仑伐替尼作为晚期HCC患者的一线治疗的第3阶段试验(Checkmate 9DW; NCT04039607)正在进行中。在另一项索拉非尼治疗后的uHCC的I/II期试验^[45]中,探索了抗PD-L1抗体度伐利尤单抗(I药)与替西木单抗合的治疗效果,单次启动剂量为300 mg的替西木单抗与1 500 mg/次,每4周1次的度伐利尤单抗相结合,ORR为24%,中位OS为18.7个月,具有可观的耐受性和临床活性。随后进行的III期HIMALAY A试验

(NCT03298451)^[74-75]中提示,与索拉非尼相比,I药+替西木单抗组合作为晚期HCC患者的一线治疗药物具有更好的疗效。

2.3.4 三维治疗的探索 基于上述二维联合治疗在uHCC上所取得的效果,不少学者开始试探性验证三维治疗,Zhang等^[76]使用血管生成抑制剂、抗PD-1抗体和HAIC的三联疗法治疗uHCC患者,最佳ORR为96.0%;48.0%患者完全缓解,48.0%部分缓解,4.0%疾病稳定,中位缓解时间为50.5 d;手术转化率达到60%;在25例完成治疗评价的患者中,56.0%接受了手术切除,28.0%病理完全缓解,这意味着这种三联治疗方案在uHCC患者中具有显著的疗效和极高的手术转化率。同时,在另一项TACE+ICIs+TKI三联模式治疗uHCC的研究^[77]中,53例患者的肿瘤进展时间为8.0个月,PFS为8.5个月。ORR为52.8%,DCR为81.1%。Wu等^[78]将仑伐替尼+PD-1+TACE组合应用于uHCC患者后,患者显示出较高的肿瘤缓解率和手术转化率。目前三联疗法主要是通过融合不同抗瘤治疗的抗瘤机制达到“1+1+1>3”的查杀效应,可能的抗瘤机制是重塑TME成分、克服肿瘤对免疫检查点阻断的内在抵抗力、阻断异常的生长因子信号转导通路、促使肿瘤血管正常化并调节免疫活性,使免疫“冷”肿瘤可能会转变为“热”肿瘤^[7,12,63]。虽然三联疗法可促使uHCC患者治疗后有更好的肿瘤反应和生存结果,但有关研究尚且缺乏经验和大数据样本进行验证,其联合方案选择、作用机制和临床安全性等问题尚未得到解决,仍需今后进行相关的探索性研究。

3 总结与展望

近年来,国内肝癌诊治指南中与uHCC相关的内容得到了极大补充,增强了临床对uHCC的认识。大量的临床研究发现,基于uHCC的免疫周期、治疗机制探索出更具靶向性的单药或者联合治疗模式,发挥出双重抗肿瘤效应并降低不良事件发生率,通过传统的非手术治疗对uHCC患者进行预防治疗或新辅助治疗,使肝癌实现降期转化,部分uHCC具有可切除性的可能,最终患者可获得根治性手术切除。甚至在进行肝癌切除术后,可相应地予以辅助治疗,能降低患者术后的复发率并提高预后获益。

uHCC 的治疗宗旨始终是提高患者的临床获益, 需根据患者的身体状态、肿瘤体积、剩余肝脏体积及切缘和肝功能等进行评估, 区分出 uHCC 的类型。局部治疗、系统药物治疗、局部与药物联合治疗、三维治疗模式等治疗方式不仅能作为 uHCC 的单独治疗选择, 还能作为潜在可切除的 uHCC 围手术期前的新辅助治疗或预处理, 促使肿瘤缩小或降期至获得根治性切除的标准, 最终延长 uHCC 患者的生存期。此外, 还需根据医师的诊治经验, 协助患者选择更好的治愈性或姑息性治疗。在今后的 uHCC 治疗研究中, 需要在总结现有的治疗基础上, 评估其他联合方案、确定新的靶点、探索新的免疫疗法并开发预测生物标记物等方面进行研究, 以探索出最适合 uHCC 的治疗策略。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.
- [2] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15):1450-1462. doi: 10.1056/nejmra1713263.
- [3] Galle PR, Finn RS, Qin SK, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):991-1001. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00151-0.
- [4] 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]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(6):600-616. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223. Alliance of Liver Cancer Conversion Therapy, Committee of Liver Cancer of the Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(6):600-616. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223.
- [5] 肖亮, 周乐柱. 肝癌外科治疗理念的革新与挑战[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(7): 753-760. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.001. Xiao L, Zhou LD. Concept innovations and challenges in surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(7): 753-760. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.001.
- [6] Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 1-61. doi: 10.1016/bs.acr.2020.10.001.
- [7] Llovet JM, de Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 293-313. doi: 10.1038/s41575-020-00395-0.
- [8] Yegin EG, Oymaci E, Karatay E, et al. Progress in surgical and nonsurgical approaches for hepatocellular carcinoma treatment[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(3):234-256. doi: 10.1016/s1499-3872(16)60097-8.
- [9] 奉建祁, 王志明. 中晚期原发性肝癌治疗的新进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(7): 847-857. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011. Feng JQ, Wang ZM. Latest developments in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(7): 847-857. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.011.
- [10] Chew V, Lai LY, Pan L, et al. Delineation of an immunosuppressive gradient in hepatocellular carcinoma using high-dimensional proteomic and transcriptomic analyses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(29):E5900-5909. doi: 10.1073/pnas.1706559114.
- [11] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [12] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18):4557-4566. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [13] da Fonseca LG, Reig M, Bruix J. Tyrosine kinase inhibitors and hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis*, 2020, 24(4):719-737. doi: 10.1016/j.cld.2020.07.012.
- [14] Luo XY, Wu KM, He XX. Advances in drug development for hepatocellular carcinoma: clinical trials and potential therapeutic targets[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):172. doi: 10.1186/s13046-021-01968-w.
- [15] Huinen ZR, Huijbers EJM, van Beijnum JR, et al. Anti-angiogenic agents-overcoming tumour endothelial cell anergy and improving immunotherapy outcomes[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(8): 527-540. doi: 10.1038/s41571-021-00496-y.
- [16] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.29.
- [17] Ma LC, Hernandez MO, Zhao YM, et al. Tumor cell biodiversity drives microenvironmental reprogramming in liver cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(4): 418-430. doi: 10.1016/j.

- ccell.2019.08.007.
- [18] Mizukoshi E, Yamashita T, Arai K, et al. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1448–1457. doi: 10.1002/hep.26153.
- [19] Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(6): 1201–1217. doi: 10.1084/jem.20112741.
- [20] Ahn E, Araki K, Hashimoto M, et al. Role of PD-1 during effector CD8 T cell differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(18):4749–4754. doi: 10.1073/pnas.1718217115.
- [21] Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(8):1717–1725. doi: 10.1084/jem.20082492.
- [22] Agdashian D, ElGindi M, Xie CQ, et al. The effect of anti-CTLA4 treatment on peripheral and intra-tumoral T cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(4):599–608. doi: 10.1007/s00262-019-02299-8.
- [23] O'Leary C, Mahler M, Soulen MC. Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2021, 10(1): 8. doi: 10.21037/cco-20-51.
- [24] Namur J, Wassef M, Millot JM, et al. Drug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(2): 259–267. doi: 10.1016/j.jvir.2009.10.026.
- [25] de Baere T, Plotkin S, Yu R, et al. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(9): 1425–1431. doi: 10.1016/j.jvir.2016.05.015.
- [26] Peng CW, Teng W, Lui KW, et al. Complete response at first transarterial chemoembolization predicts favorable outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(10):4956–4965.
- [27] Zhao SJ, Dou WJ, Fan QL, et al. Identifying optimal candidates of transarterial chemoembolization (TACE) vs. sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(9):587. doi: 10.21037/atm.2020.02.123.
- [28] Chen XY, Lai L, Ye JZ, et al. Downstaging therapies for unresectable hepatocellular carcinoma prior to hepatic resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 740762. doi: 10.3389/fonc.2021.740762.
- [29] Wang XH, Yuan Y, Wang JC, et al. Preoperative versus postoperative transarterial chemoembolization on prognosis of large hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2021, 12(20): 6231–6241. doi: 10.7150/jca.55806.
- [30] Wang Z, Ren ZG, Chen Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(9):2074–2081. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2899.
- [31] Hendi M, Mou YP, Lv JM, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy is a feasible treatment option for hepatocellular carcinoma: a new update[J]. *Gastrointest Tumors*, 2021, 8(4):145–152. doi: 10.1159/000516405.
- [32] Nouse K, Miyahara K, Uchida D, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(7):1904–1907. doi: 10.1038/bjc.2013.542.
- [33] Terashima T, Yamashita T, Arai K, et al. Beneficial effect of maintaining hepatic reserve during chemotherapy on the outcomes of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2017, 6(3):236–249. doi: 10.1159/000472262.
- [34] Pan YX, Mei J, Chen JB, et al. Comparison between portal vein perfusion chemotherapy and neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for resectable intermediate to advanced stage hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(3):2016–2029. doi: 10.1245/s10434-021-10903-4.
- [35] Jiang YQ, Wang ZX, Deng YN, et al. Efficacy of hepatic resection vs. radiofrequency ablation for patients with very-early-stage or early-stage hepatocellular carcinoma: a population-based study with stratification by age and tumor size[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 113. doi: 10.3389/fonc.2019.00113.
- [36] Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: analysis of the national cancer database[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(6):600–608. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3228.
- [37] Xu XL, Liu XD, Liang M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Radiology*, 2018, 287(2): 461–472. doi: 10.1148/radiol.2017162756.
- [38] Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2015, 35(6): 1715–1721. doi: 10.1111/liv.12750.
- [39] Gabr A, Kulik L, Mouli S, et al. Liver transplantation following yttrium-90 radioembolization: 15-year experience in 207-patient cohort[J]. *Hepatology*, 2021, 73(3): 998–1010. doi: 10.1002/hep.31318.
- [40] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization

- for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1):52–64. doi: [10.1053/j.gastro.2009.09.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.006).
- [41] 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857).
- [42] 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7).
- [43] Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions[J]. *Semin Liver Dis*, 2012, 32(4):348–359. doi: [10.1055/s-0032-1329906](https://doi.org/10.1055/s-0032-1329906).
- [44] Capozzi M, de Divitiis C, Ottaiano A, et al. Lenvatinib, a molecule with versatile application: from preclinical evidence to future development in anti-cancer treatment[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:3847–3860. doi: [10.2147/CMAR.S188316](https://doi.org/10.2147/CMAR.S188316).
- [45] 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](https://doi.org/10.1200/JCO.20.03555).
- [46] 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
- [47] Koroki K, Kanogawa N, Maruta S, et al. Posttreatment after lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(5):473–484. doi: [10.1159/000515552](https://doi.org/10.1159/000515552).
- [48] Qin SK, Bi F, Gu SZ, 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](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00163).
- [49] McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 749–757. doi: [10.1038/s41591-018-0053-3](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0053-3).
- [50] Ren ZG, Xu JM, Bai YX, 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7).
- [51] Wang JT, Li J, Tang GJ, et al. Clinical outcomes and influencing factors of PD-1/PD-L1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4):279. doi: [10.3892/ol.2021.12540](https://doi.org/10.3892/ol.2021.12540).
- [52] 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
- [53] 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](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00109-6).
- [54] Xu JM, Shen J, Gu SZ, 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](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2571).
- [55] Mei KM, Qin SK, Chen ZD, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in second-line or above therapy for advanced primary liver cancer: cohort A report in a multicenter phase Ib/II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002191. doi: [10.1136/jitc-2020-002191](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002191).
- [56] 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002).
- [57] Ren ZG, Qin SK, Meng ZQ, et al. A phase 2 study of camrelizumab for advanced hepatocellular carcinoma: two-year outcomes and continued treatment beyond first RECIST-defined progression[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(5):500–509. doi: [10.1159/000516470](https://doi.org/10.1159/000516470).
- [58] Qin SK, Ren ZG, Meng ZQ, 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30011-5).
- [59] Chen ZG, Lu XH, Koral K. The clinical application of camrelizumab on advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(11):1017–1024. doi: [10.1080/17474124.2020.1807939](https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1807939).
- [60] Chao JS, Zhu Q, Chen DS, et al. Case report: transarterial chemoembolization in combination with tislelizumab downstages unresectable hepatocellular carcinoma followed by radical salvage resection[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 667555. doi: [10.3389/fonc.2021.667555](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.667555).
- [61] Desai J, Deva S, Lee JS, et al. Phase IA/IB study of single-agent tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, in solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1):e000453. doi: [10.1136/jitc-2019-000453](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000453).

- [62] Qin SK, Finn RS, Kudo M, et al. RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(16): 1811–1822. doi: [10.2217/fon-2019-0097](https://doi.org/10.2217/fon-2019-0097).
- [63] Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3):151–172. doi: [10.1038/s41571-021-00573-2](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00573-2).
- [64] Kim W, Cho SK, Shin SW, et al. Combination therapy of transarterial chemoembolization (TACE) and radiofrequency ablation (RFA) for small hepatocellular carcinoma: comparison with TACE or RFA monotherapy[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(6):2283–2292. doi: [10.1007/s00261-019-01952-1](https://doi.org/10.1007/s00261-019-01952-1).
- [65] 张浩, 仲富瑞, 程宜立, 等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(1): 35–42. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.005](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.005).
Zhang H, Zhong FR, Cheng HL, et al. Efficacy analysis of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(1):35–42. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.005](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.005).
- [66] Liu WW, Xu HH, Ying XH, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for patients with medium-to-large hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of long-term outcome[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e923263. doi: [10.12659/MSM.923263](https://doi.org/10.12659/MSM.923263).
- [67] 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](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318934).
- [68] Abdelrahim M, Victor D, Esmail A, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib compared to TACE alone in transplant recipients with hepatocellular carcinoma: an institution experience[J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 650. doi: [10.3390/cancers14030650](https://doi.org/10.3390/cancers14030650).
- [69] Jin MD, Yu Q, Liu YH, et al. Safety and efficacy of physical thermal ablation combined sorafenib for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(2):149–159. doi: [10.14218/JCTH.2020.00125](https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00125).
- [70] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3):545–551. doi: [10.1016/j.jhep.2016.10.029](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.029).
- [71] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, 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](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00808).
- [72] Torrens L, Montironi C, Puigvehí M, et al. Immunomodulatory effects of lenvatinib plus anti-programmed cell death protein 1 in mice and rationale for patient enrichment in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2652–2669. doi: [10.1002/hep.32023](https://doi.org/10.1002/hep.32023).
- [73] 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](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564).
- [74] Cammarota A, Zanuso V, D'Alessio A, et al. The dual checkpoint blockade in unresectable hepatocellular carcinoma: opportunities emerging in clinical trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(4):425–435. doi: [10.1080/13543784.2022.2042253](https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2042253).
- [75] Saung MT, Pelosof L, Casak S, et al. FDA approval summary: nivolumab plus ipilimumab for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib[J]. *Oncologist*, 2021, 26(9):797–806. doi: [10.1002/onco.13819](https://doi.org/10.1002/onco.13819).
- [76] Zhang JL, Zhang XH, Mu H, et al. Surgical conversion for initially unresectable locally advanced hepatocellular carcinoma using a triple combination of angiogenesis inhibitors, anti-PD-1 antibodies, and hepatic arterial infusion chemotherapy: a retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:729764. doi: [10.3389/fonc.2021.729764](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.729764).
- [77] Yang F, Xu GL, Huang JT, et al. Transarterial chemoembolization combined with immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: efficacy and systemic immune response[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:847601. doi: [10.3389/fimmu.2022.847601](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.847601).
- [78] Wu JY, Yin ZY, Bai YN, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 1233–1240. doi: [10.2147/JHC.S332420](https://doi.org/10.2147/JHC.S332420).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:梁夏宜,黎乐群,王小波,等.不可切除肝细胞癌的治疗机制及相关治疗新进展[J].中国普通外科杂志,2022,31(7):948–957. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.012)

Cite this article as: Liang XY, Li LQ, Wang XB, et al. New advances in therapeutic mechanism and relevant treatments for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(7):948–957. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.012)