

DOI : 10.12151/JMCM.2024.01-03



# 2023年度肝癌治疗研究现状与问题

孙翎洋, 潘扬勋, 陈敏山 (中山大学肿瘤防治中心 肝脏外科, 广州 510060)

**【摘要】** 原发性肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其中约85%为肝细胞癌(简称肝癌)。近年来国内外专家学者进行了大量的临床工作, 提出了一系列有潜力的治疗药物和方案, 有望进一步提高肝癌患者的疗效和长期生存。本文从外科手术期治疗领域、系统药物治疗及多学科联合治疗3个大方向对2023年度肝癌治疗研究现状展开综述。

**【关键词】** 肝细胞癌; 外科学; 系统治疗; 综合治疗

## Research status and problems of liver cancer treatment in 2023

Sun Liyang, Pan Yangxun, Chen Minshan (Department of Liver Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Corresponding author: Chen Minshan, E-mail: chenmsh@sysucc.org.cn

**【Abstract】** Primary liver cancer is one of the most common malignancies worldwide and hepatocellular carcinoma (HCC) represents about 85%. Recent years have witnessed extensive clinical trials by international experts and scholars, which yielding numerous promising drugs and therapeutic strategies for HCC, which are expected to further improve the efficiency and long-term survival of patients. This paper summarizes the progression of HCC treatment from the perspectives of perioperatively surgical interventions, systemic therapy, and multidisciplinary comprehensive treatment in 2023.

**【Keywords】** Hepatocellular carcinoma; Surgery; Systemic therapy; Comprehensive treatment

原发性肝癌高发是我国面临的严重公共卫生问题, 其中肝细胞癌(简称肝癌)约占85%, 是我国排名第2的常见恶性肿瘤, 也是排名第2的肿瘤致死病因<sup>[1]</sup>。近年来在国内外专家学者的共同努力下, 肝癌临床治疗已经发生了显著变革, 涌现了多种新的治疗方法, 极大地提升了治疗效果。以疾病为中心、以外科手术切除为主导的多学科诊疗制度更是得到了国内诸多中心的广泛认可, 并在临床实践中不断地推广和完善。本文旨在对2023年度肝癌治疗研究现状与问题进行回顾与总结。

## 1 外科治疗领域

外科手术切除作为治疗效果最佳的治疗方式, 在肝癌综合治疗模式中处于核心地位。在我国指南中对于手术切除的推荐几乎涉及肝功能Child-Pugh A、B级且无肝外转移的所有分期<sup>[2]</sup>。2023年美国肝病研究学会肝癌诊疗指南<sup>[3]</sup>和2023年美国国家综合癌症网络肝癌诊疗指南<sup>[4]</sup>首次扩大了肝癌手术切除适应证, 使超巴塞罗那临床肝癌分期(Barcelona

clinic liver cancer, BCLC) A期标准的多发病灶患者、部分BCLC B期和Vp1、Vp2型门静脉癌栓患者或经严格筛选的肝功能Child-Pugh B级的患者, 均可在经验丰富的肝脏中心经多学科讨论后考虑行手术切除。然而, 外科手术适应证的扩大并非一帆风顺, 需要联合其他治疗才能保证疗效。随着介入治疗与药物治疗的进步, 肝癌的转化治疗、新辅助治疗及术后辅助治疗的深入探索和多学科综合治疗模式成为2023年的研究热点。

### 1.1 转化治疗

我国肝癌患者初诊时大多为中晚期, 无法行I期根治性切除, 初始可手术切除率仅为15%~30%。转化治疗为部分术前评估初始不可切除的肝癌患者带来了希望, 成功转化并实现手术切除治疗的患者5年生存率明显提高。

既往多项研究结果显示, 局部介入治疗+靶向治疗和免疫治疗的联合方案疗效更佳<sup>[5-9]</sup>, 是目前转化治疗中最常用的方案。2023年欧洲肿瘤内科学会

(European Society for Medical Oncology, ESMO) 年度会议上发布了一项来自天津医科大学肿瘤医院的前瞻性 II 期临床试验 (NCT05166772), 主要内容为肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC) 联合 donafenib 和信迪利单抗一线治疗不可切除肝癌的初步结果<sup>[10]</sup>, 该研究基于修正的实体瘤疗效评价标准 (modified response evaluation criteria in solid tumor, mRECIST), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 82.1%, 转化成功率达 64.3% (18/28), 中位无进展生存 (progress free survive, PFS) 时间为 10.2 个月。在晚期肝癌转化治疗方面, 现阶段已有诸多局部介入治疗联合一线药物治疗的临床研究正在进行, 但无论与何种药物组合, 局部治疗均在其中发挥着不可替代的作用。

同样于 2023 年 ESMO 年度会议上报道的一项解放军总医院前瞻性 II 期临床研究 (ChiCTR1900023914) 结果, 信迪利单抗联合仑伐替尼一线治疗不可切除肝癌具有良好的疗效及安全性, 在可评估疗效的 100 例患者中根据 mRECIST 评价的 ORR 达 54%, 转化成功率为 51%, 47% 患者接受了肝切除术<sup>[11]</sup>。表明这是一种合理且有前景的转化治疗方案, 尤其为肝硬化门静脉高压症严重、有消化道出血史或出血高风险的患者提供了新的选择。

鉴于我国肝癌患者就诊时大多数已经无法手术切除, 因此通过转化治疗使得手术切除率提高, 从而提高疗效成为目前我国肝癌的临床研究热点。随着 HAIC 治疗的广泛应用, 以及靶向治疗和免疫治疗效果的提升, 转化治疗已成为我国肝癌临床治疗的特色, 大量临床研究和方法领先于国际。然而转化治疗最终目的是提高肝癌的预后, 并非单纯实现根治性切除, 因此对于部分转化效果好、分期下降达到技术上和肿瘤学可切除标准的患者, 如何决策下一步治疗方案是现阶段亟需循证的问题。目前正在进行的 TALENTop 研究拟评估肝切除在阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗后合并大血管侵犯的肝癌患者中的有效性和安全性<sup>[12]</sup>, 以探索肝切除在中晚期肝癌患者转化治疗后的价值和意义, 结果值得期待。

## 1.2 新辅助治疗

新辅助治疗是指对于技术上可切除 ( $R_0$  切除、

剩余肝脏体积足够) 但具有高危复发风险因素的患者, 在术前先进行系统治疗或局部治疗等使肿瘤缩小, 尽早消灭不可见微小病灶或增加手术切缘, 从而降低手术风险及术后复发率。方案选择的要求是既能获得又快又好的治疗效果, 又能保持患者的肝功能条件, 以完成预期手术。

2023 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年度会议上公布了一项由笔者中心牵头在国内 7 家中心开展的 III 期、前瞻性、随机对照临床试验 (NCT03851913) 的最终结果, 研究旨在探讨术前新辅助 FOLFOX 方案 (亚叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂) 化疗 + HAIC 对于可手术切除的超出米兰标准的 BCLC A、B 期肝癌患者的疗效及安全性<sup>[13]</sup>。该研究共 392 例患者符合入组标准, 其中治疗组 (肝切除术前新辅助 FOLFOX + HAIC 组) 195 例, 对照组 (直接手术组) 197 例, 并纳入意向性分析 (intention to treat, ITT) 人群分析; 最终治疗组 181 例患者和对照组 184 例患者接受了计划中的后续治疗, 并纳入符合方案 (per-protocol, PP) 人群分析, 其中 ITT 人群中治疗组和对照组的中位 PFS 时间分别为 17.4 个月和 9.8 个月, PP 人群中治疗组和对照组的中位 PFS 时间分别为 22.7 个月和 10.2 个月; 安全性分析显示, 新辅助 FOLFOX 方案 + HAIC 的依从性和安全性良好, 两组手术相关不良事件相似 ( $P = 0.265$ ), 意味着新辅助 FOLFOX 方案 + HAIC 治疗并没有增加手术并发症发生的风险。该研究从循证医学的角度, 提供了高水平的证据证明了术前新辅助 FOLFOX 方案 + HAIC 能为超米兰标准的可切除 BCLC A、B 期肝癌患者带来生存益处, 为手术疗效欠佳的患者探索出了一种安全有效的治疗策略, 更新了术前新辅助治疗的理念。期待在未来的临床实践中能够进一步优化 HAIC 治疗的给药方案和流程、探索更为精准的新辅助获益人群, 为更多的肝癌患者带来新希望。另外, 目前已有替雷利珠单抗联合仑伐替尼<sup>[14]</sup>、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼<sup>[15]</sup>用于可切除、高复发风险的肝癌围手术期治疗的前瞻性 II 期临床研究, 都展现出了令人鼓舞的疗效和良好的耐受性。2023 年 ESMO 年度会议上还报道了一项立体定向放射治疗 (简称放疗) 联合替雷利珠单抗新辅助治疗可切

除肝癌的 Ib 期研究 (Notable-HCC) 的中期结果, 入组的 10 例患者全部完成新辅助治疗并接受了手术切除, 未发生手术延期, ORR 为 30% (RECIST v1.1 标准评估) 和 60% (mRECIST 评估)<sup>[16]</sup>。这为新辅助治疗增加了一项潜在可行的选择。

### 1.3 辅助治疗

肝癌低切除率、高复发率的特点推动了诸多专家学者对于术后辅助治疗的探索。随着介入治疗和药物治疗手段的进步, 术后辅助治疗的效果得到显著提升。同时辅助治疗的应用也存在一系列争议, 尚无公认的辅助治疗方案, 国内外指南推荐具有差异, 尚需要进一步循证。

2022 年 ASCO 年度会议上公布了一项来自中山大学肿瘤防治中心郭荣平教授团队的 FOLFOX 方案 + HAIC 用于合并微血管侵犯肝癌术后辅助治疗的多中心 III 期研究的初期结果, 最终在 2023 年发表于 *Journal of Clinical Oncology*<sup>[17]</sup>。该研究表明术后辅助 FOLFOX 方案 + HAIC 显著改善了微血管侵犯肝癌患者的无病生存时间。另一项备受瞩目的针对术后辅助治疗的多中心、随机对照、III 期临床研究 (IMbrave050) 结果于 2023 年 10 月发表于 *Lancet*<sup>[18]</sup>。该研究从全球 26 个国家或地区的 134 家医疗机构中招募了共 668 例根治性手术或消融术后高复发风险的肝癌患者, 按 1 : 1 随机分配至 T + A 组 (阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗组) 或积极监测随访组; 两组中位随访时间分别为 17.4 个月和 17.6 个月, 肿瘤复发或死亡在 T + A 组有 110 例 (33%), 在积极监测随访组有 133 例 (40%); 独立审查机构的评估显示两组中位无复发生存时间均未达到, 12 个月无复发生存率分别为 78% 和 65% ( $P = 0.012$ ); 研究者评估的无复发生存情况同样观察到类似的改善, 并且这种获益在关键临床亚组中基本一致; 安全性分析显示, T + A 组和积极监测随访组的不良事件发生率分别为 98% 和 62%, 大多为 1 ~ 2 级, 3 ~ 4 级不良事件发生率分别为 41% 和 13%。以上结果表明, 在根治性切除或消融术后复发风险较高的患者中, 接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗辅助治疗能显著改善患者的无复发生存状态, 且安全性可控。IMbrave050 研究为首个报道阳性结果的肝癌术后辅助药物治疗相关的 III 期临床研究, 其研究结

果的公布大大推动了肝癌术后辅助治疗的进展。但研究结果仅仅是无复发生存率存在显著差异, 其总生存 (overall survival, OS) 率仍有待于日后公布。因此, 术后是否应该常规采用此方案进行辅助治疗仍有很大的争议, 需要更全面地评估治疗所得益处、费用和 risk, 临床上仍无充足的理由常规应用其他靶向治疗和免疫治疗进行辅助治疗。但无论如何, IMbrave050 研究开创了肝癌术后药物辅助治疗研究的先河。

## 2 系统药物治疗

即便近年来肝癌治疗的药物临床研究捷报频传, 局部介入治疗 + 系统药物治疗的联合方案也取得了前所未有的疗效, 但肝癌对于我国乃至全球的负担仍然是沉重的。因此探索新药物、新模式、新方案的研究也一直在持续进行中, 广泛获益、更低毒性、更少经济负担也一直是广大专家学者们共同追求的目标。

2023 年发表在 *Lancet* 上的一项 III 期临床试验结果显示, 针对不可切除的肝癌患者采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼比索拉非尼在改善 PFS 时间和 OS 时间方面表现出显著优势, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的中位 PFS 时间达 5.6 个月, 中位 OS 时间达 22.1 个月, 1 年 OS 率为 76.5%, 并且具有良好的安全性, 有望开启中晚期肝癌一线药物治疗新格局<sup>[19]</sup>。

除此之外, 靶向治疗和免疫治疗联合免疫增敏药物的临床研究也不断涌现, 其中 tiragolumab 是一种人源性抗 TIGIT (淋巴细胞上表达的抑制性受体) 单克隆抗体, 当与其他免疫治疗 [如程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂] 联合应用时可能会增强其抗肿瘤效应。2023 年 ASCO 年度会议上公布了 MORPHEUS-Liver 研究的部分结果<sup>[20]</sup>。该 Ib/III 期研究旨在评估 tiragolumab 联合阿替利珠单抗加贝伐珠单抗治疗不可切除肝癌的有效性及其安全性, 结果显示, 在阿替利珠单抗和贝伐珠单抗基础上加用 tiragolumab 可获得更高的 ORR 和更长的 PFS, 且未观察到新的安全信号。三联药物治疗或可成为中晚期肝癌一线治疗的新选择。

在免疫治疗方面, 2023 年 ESMO 亚洲年度会议上更新了 III 期 HIMALAYA 研究的 4 年 OS 率<sup>[21]</sup>。该研

究结果显示, tremelimumab (细胞毒T淋巴细胞相关抗原4抑制剂)联合度伐利尤单抗(PD-L1抑制剂)的4年OS率(25.2%)高于索拉非尼(15.1%),其中疾病控制人群3年OS率接近45%,4年OS率接近36%;对长期生存者( $\geq 36$ 个月)的基线资料评估发现STRIDE(单次高启动剂量tremelimumab+度伐利尤单抗)组的长期生存者在人口统计学特征、临床特征、后续治疗和tremelimumab再激发等方面与总体基本一致,表明长期生存者不来自任何特定的亚组,提示不同的不可切除肝癌患者均有可能通过STRIDE方案在长期生存中获益,并且未观察到新的严重不良事件。HIMALAYA研究显示了III期研究中前所未有的3年和4年OS率,以及迄今为止III期不可切除肝癌研究中最长的随访时间,进一步强化了临床对双免疫方案有效性和安全性的认知,已于2022年10月被美国药品监督管理局批准用于晚期肝癌的一线治疗,成为首个获批肝癌一线治疗的双免疫治疗方案。

另外,卡度尼利单抗为首个获批上市的国产靶向(也是全球首款)程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)、细胞毒T淋巴细胞相关抗原4的双抗药物。一项评估卡度尼利单抗联合仑伐替尼一线治疗晚期肝癌的疗效和安全性的Ib、II期单臂临床试验(COMPASSION-08)结果于2023年发表在*Frontiers in Immunology*<sup>[22]</sup>。该研究入组59例患者,分为每2周6 mg/kg卡度尼利单抗联合仑伐替尼治疗(队列A, 31例)或每3周15 mg/kg卡度尼利单抗联合仑伐替尼治疗(队列B, 28例);中位随访时间为27.4个月,队列A的ORR为35.5%,队列B为35.7%;队列A和队列B中位PFS时间分别为8.6个月和9.8个月,队列A的中位OS时间为27.1个月,而队列B未达到;66.1%患者 $\geq 3$ 级治疗相关不良事件,39.0%患者发生了严重的治疗相关不良事件。以上结果提示,卡度尼利单抗联合仑伐替尼一线治疗晚期肝癌具有良好的抗肿瘤活性和尚可接受的安全性,这种新的组合方式也值得进一步探索。

近年来肝癌免疫治疗的应用提升了肝癌药物治疗效果,经过几年的努力,以免疫治疗为核心的双药联合治疗取得长足的进步,但疗效似乎快达到“天花板”了。tiragolumab的加入使得肝癌药物治疗进

入三药联合时代,这是否将会出现新的进步仍需进一步探索。最近国内学者采用化疗联合靶向治疗和免疫治疗肝癌,小样本研究取得一定的疗效,这可能也是一个肝癌药物治疗的新方向。

### 3 多学科联合治疗

#### 3.1 消融联合药物治疗

一项由中山大学肿瘤防治中心陈敏山教授团队开展的旨在评估经皮热消融联合替雷利珠单抗治疗BCLC A、B期肝癌患者的安全性、耐受性及初步疗效的前瞻性II期临床试验(NCT04652440),在2023年ESMO亚洲年度会议上公布了安全性的相关结果<sup>[23]</sup>。该研究纳入了30例初治或复发的伴1个或2个大小为2~5 cm病灶的肝癌患者,分为两个阶段:第1阶段纳入6例患者进行剂量限制性毒性观察,只有当小于2例患者出现剂量限制性毒性时才会进入第2阶段并纳入其他24例患者;入组患者在经皮热消融前1天静脉注射第1程替雷利珠单抗,每3周输注1次,共4个疗程;前6例患者中均未观察到剂量限制性毒性,共计26例入组患者完成了治疗,并定期接受随访;最常见不良事件是消融后第1天谷丙转氨酶(15例)和谷草转氨酶(19例)升高,大多数患者经过支持性治疗后得到缓解;10例患者出现1、2级免疫相关不良事件,最常见的不良事件为皮疹(8例)、瘙痒(5例)和厌食症(4例),未观察到3级免疫相关不良事件。经皮热消融联合替雷利珠单抗显示出了可接受的安全性和耐受性,相关疗效评估结果将在未来公布。

#### 3.2 介入联合药物治疗

中山大学肿瘤防治中心赵明教授牵头的FOLFOX方案+HAIC联合度伐利尤单抗治疗伴严重门静脉癌栓(Vp3、Vp4)的晚期肝癌患者的前瞻性单臂II期试验(DurHope研究)在2023年ESMO年度会议上公布了中期结果<sup>[24]</sup>。该研究不仅收获了良好的安全性,而且取得了预期的临床效果,ORR达47.4%(9/19),8例患者部分缓解,1例患者完全缓解,中位PFS时间达5.5个月;同时在2023年ESMO年度会议上公开的一项HAIC联合瑞戈非尼和PD-1抑制剂对比瑞戈非尼联合PD-1抑制剂二线治疗晚期肝癌的多中心、随机对照试验结果显示,相较于瑞戈非尼联合PD-1抑制剂,HAIC的加入有效提高了

ORR, 并显著延长了接受二线治疗患者的OS时间<sup>[25]</sup>。

EMERALD-1研究(NCT 03778957)是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心III期研究,拟在中晚期不可切除肝癌患者中评估经导管动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)联合度伐利尤单抗士贝伐珠单抗治疗的有效性和安全性<sup>[26]</sup>。该研究跨越18个国家和地区,已纳入616例患者,按1:1:1随机分为3个组:A组为TACE加度伐利尤单抗治疗,末次TACE后给予度伐利尤单抗治疗;B组为TACE加度伐利尤单抗治疗,末次TACE后给予度伐利尤单抗加贝伐珠单抗;C组为TACE加安慰剂治疗,末次TACE后给予安慰剂治疗。结果显示,与单独使用TACE相比,度伐利尤单抗加TACE加贝伐珠单抗的联合治疗显著改善了受试者的PFS时间,OS时间作为次要终点需要更长的随访时间。EMERALD-1研究是迄今为止首个探索免疫药物、大分子抗血管生成靶向药物联合TACE治疗不可切除中晚期肝癌且取得阳性结果的大规模III期临床研究,为临床实践提供了高级别的循证医学证据,期待更多研究数据的发布,让这一新的联合方案造福更多肝癌患者。

### 3.3 放疗联合药物治疗

2023年发表在*Clinical Cancer Research*的一项前瞻性研究结果显示,立体定向放疗联合卡瑞利珠单抗和阿帕替尼一线治疗伴门静脉癌栓的肝癌具有较好的疗效及安全性<sup>[27]</sup>。另一项发表在*Frontiers in Immunology*的多中心前瞻性研究表明,调强放疗联合阿替利珠单抗加贝伐珠单抗为肝癌合并门静脉癌栓的患者带来更高的缓解率<sup>[28]</sup>。越来越多研究证据提示,放疗在伴有门静脉癌栓的肝癌治疗中的有效作用,尤其联合系统药物治疗后或能为标准治疗增添新选项。

对于晚期肝癌,肝内肿瘤的治疗的控制仍然是最重要的,而局部治疗(包括介入治疗、消融治疗和放疗)快速有效,因此即使出现肝外转移需要药物治疗,但肝癌的局部治疗仍然是必不可少。基于局部治疗+全身治疗为不能手术切除的中晚期肝癌的治疗模式,我国学者进行了大量的临床治疗研究和探索,为中晚期肝癌的治疗发掘出很多有效、切实可行的治疗方案,证实了肝癌多学科治疗的意义。

## 4 总结

转化治疗与围手术期治疗近年来的快速发展给肝癌患者的长期生存带来了福音,但肝癌的治疗方法繁多,不同分期的肝癌患者选择的治疗模式不尽相同,不同的治疗模式又涉及不同学科交叉协作。从免疫单药时期到如今靶向治疗和免疫治疗联合局部治疗,以及免疫增敏药物的新进展,凸显了肝癌综合治疗理念的多样性。中晚期肝癌在治疗选择上需要综合评估患者病情和个体差异,考虑多学科、多方法的平衡,集中力量解决中晚期肝癌疗效不佳的难题。同时,通过临床试验研究进一步探索潜在获益人群,提高治疗效果,切实可行地改善患者预后和生活质量,推动我国肝癌临床诊疗水平的有效提升。

## 参考文献

- [1] QI J, LI M, WANG L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data[J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(12):e943-e955.
- [2] 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(2022年版)[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(2): 16-53.
- [3] SINGAL A G, LLOVET J M, YARCHOAN M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6):1922-1965.
- [4] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hepatocellular Carcinoma. Version 1.2023[DB/OL]. (2023-10-10)[2023-11-12]. [https://medfind.link/wp-content/uploads/2023/07/肝细胞癌\\_2023.V1\\_EN.pdf](https://medfind.link/wp-content/uploads/2023/07/肝细胞癌_2023.V1_EN.pdf).
- [5] HE M, LI Q, ZOU R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7):953-960.
- [6] 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*, 2022, 41(1):117-127.
- [7] ZHENG K, ZHU X, FU S, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: a randomized trial[J]. *Radiology*, 2022, 303(2):455-464.
- [8] XIAOYUN Z, ZHU X, FENG X, et al. The safety and efficacy of lenvatinib combined with TACE and PD-1 inhibitors (LentAP) versus TACE alone in the conversion resection for initially unresectable hepatocellular carcinoma: interim results from a multicenter prospective cohort study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7):S323-S330.

- [9] LIU M M, MU H, LIU C F, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) combined with sintilimab and bevacizumab biosimilar (IBI305) for initial unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): a prospective, single-arm phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 16):4073.
- [10] ZHANG W, GAO W, LIU C, et al. Donafenib combined with hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) and sintilimab for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a prospective, single-arm phase II trial (DoHAICs study)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34 (Suppl 2):S613.
- [11] LU S, ZHANG W, LI J, et al. Sintilimab plus lenvatinib as conversion therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective, non-randomized, open-label, phase II, expansion cohort study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34 (Suppl 2): S594-S595.
- [12] SUN H C, SHEN F, LIU L, et al. TALENTop: a multicenter, randomized study evaluating the efficacy and safety of hepatic resection for selected hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion after initial atezolizumab plus bevacizumab treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 16): TPS4175.
- [13] WEI W, LI S H, ZHAO R C, et al. Neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16): 4023.
- [14] SONG T Q. A prospective, single-arm, phase II clinical study of tislelizumab in combination with lenvatinib for perioperative treatment of resectable primary hepatocellular carcinoma with high risk of recurrence[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16): e16218.
- [15] ZHOU J, FAN J, GU F M, et al. A phase II/III study of camrelizumab plus apatinib as perioperative treatment of resectable hepatocellular carcinoma at intermediate-high risk of recurrence: primary results of major pathologic response from phase II stage[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(Suppl 16):4126.
- [16] LI M M, YUE J B, ZHANG B, et al. Interim report of Notable-HCC: a phase I b study of neoadjuvant PD-1 with stereotactic body radiotherapy in patients with resectable HCC[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S598-S599.
- [17] LI S H, MEI J, CHENG Y, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter, phase III, randomized study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10):1898-1908.
- [18] QIN S, CHEN M, CHENG A L, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10415):1835-1847.
- [19] QIN S, CHAN S L, GU S, et al. Camrelizumab plus rivoce-
- ranib 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.
- [20] FINN R S, RYOO B Y, HSU C H, et al. Results from the MORPHEUS-liver study: phase I b/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(Suppl 16):4010.
- [21] CHAN S L, SANGRO B, KELLEY R K, et al. Four-year overall survival (OS) update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34 (Suppl 4):S1520-S1555.
- [22] QIAO Q, HAN C, YE S, et al. The efficacy and safety of cadonilimab combined with lenvatinib for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (COMPASSION-08): a phase I b/II single-arm clinical trial[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1238667.
- [23] XU L, NGAI S, PAN Y, et al. Ablation combined with tislelizumab in treating hepatocellular carcinoma: a phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34 (Suppl 4):S1529.
- [24] ZHAO M, LYU N, ZHONG S, et al. 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 (Suppl 2):S608.
- [25] YOU N, PENG X, LI J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with regorafenib and PD-1 inhibitors versus regorafenib combined with PD-1 inhibitors for second-line treatment hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34 (Suppl 2):S605.
- [26] RICCARDO L, MASATOSHI K, JOSEPH E, et al. EMERALD-1: a phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 3):LBA432.
- [27] HU Y, ZHOU M, TANG J, et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy combined with camrelizumab and apatinib in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(20):4088-4097.
- [28] WANG K, XIANG Y J, YU H M, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with systemic atezolizumab and bevacizumab in treatment of hepatocellular carcinoma with extrahepatic portal vein tumor thrombus: a preliminary multicenter single-arm prospective study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1107542.

收稿日期: 2023-12-24