

# 靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识

中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会, 中国医疗保健国际交流促进会免疫学分会, 《靶免联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》协作组

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是严重威胁我国人民健康的疾病之一, 其发病率居恶性肿瘤第4位, 病死率居恶性肿瘤第2位。虽然手术切除是 HCC 患者获得长期生存的最佳手段, 但由于我国 HCC 患者在诊断时大多已经是中晚期, 仅有 15%~30% 的患者适合手术切除, 更多的患者仅适合非手术治疗, 5 年生存率仅为 14.1%。

传统不可手术的中晚期 HCC 患者的治疗方式如经肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、放化疗等疗效欠佳, 近年来以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为代表的免疫治疗推动 HCC 系统治疗进入了崭新的时代。以靶向及免疫药物为基础的靶向免疫联合治疗已经成为中晚期 HCC 系统治疗的优选方案, 联合治疗的客观反应率 (objective response rate, ORR) 不断提升, 患者的中位总生存 (overall survival, OS) 期也从索拉非尼时代的 10 个月, 提升为目前的 20 个月以上; 部分不可切除 HCC 患者通过系统治疗降期转化后获得根治性手术治疗机会, 远期生存与初诊可切除患者类似。

通过不同治疗方式的联合, 探索 ORR 更高的治疗方法, 是提高中晚期 HCC 转化率, 改善生存的关键。靶向联合免疫治疗 (简称靶免) 可使 ORR 从单药的不足 20%, 提升到联合治疗的 20%~30%; 而靶免再联合局部治疗如 TACE、肝动脉灌注化疗 (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、放射治疗 (简称放疗) 等更能进一步使 ORR 提升至 60% 以上, 可以使约 50% 的中晚期 HCC 患者获得转化手术的机会。需要指出的是, 靶免联合局部治疗虽然在初期的研究中取得了一些疗效, 但仍缺乏高级别循证医学证据。对于靶免联合局部治疗的组合方案, 适用的人群、联合的时机和顺序、不良反应的管理等问题仍缺乏共识, 不同医疗机构的方案和经验差异较大, 治疗水平参差不齐。

为进一步规范中晚期 HCC 靶免联合局部治疗的临床实践, 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会、免疫学分会邀请国内 HCC 领域知名专家, 梳理现有循证医学证据, 结合我国 HCC 诊疗的具体现状, 制定本共识。拟通过明确靶向药物、免疫药物以及局部治疗等不同方式的联合在中晚期 HCC 治疗中的应用现状和挑战, 总结当前的临床研究成果, 推荐靶免联合局部治疗的最佳实践; 助力临床医生在处理复杂的 HCC 病例时作出更好的决策, 提高治疗效果和患者的生存质量。同时期望本共识能够促进中国在 HCC 治疗领域临床研究的创新, 推动靶免联合局部治疗在 HCC 治疗中的应用, 提高我国 HCC 治疗的整体水平, 提高 HCC 患者的治疗效果和生存期。

本共识参考国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗

指南 (2022 年版)》, 采用证据评价和推荐意见分级系统, 采用《牛津循证医学中心分级 2011 版》(OCEBM Levels of Evidence) 作为辅助工具来具体执行证据分级, 分为 5 个证据级别 (1~5 个) 和 3 个推荐强度 [ 强推荐 (A 级)、中等强度推荐 (B 级) 和弱推荐 (C 级) ]。

## 1 HCC 靶免及靶免联合局部治疗的概述

共识 1: HCC 靶免联合局部治疗的定义。

靶免联合局部治疗主要指在靶向药物 [ 多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 或抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 单克隆抗体 ] 与 ICIs 联合的基础上, 同时结合介入、放疗等局部治疗手段, 以提高中晚期 HCC 治疗有效率的综合治疗。

靶向药物 (多靶点 TKIs 或抗 VEGF 单克隆抗体) 与 ICIs 联合治疗 HCC 已经取得较大进展, 目前已有多项 III 期随机对照临床试验证实了靶免联合治疗在 HCC 系统抗肿瘤治疗中获益, 并且靶免联合治疗已在《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》中被推荐为一线抗肿瘤治疗的标准方案。多项全球多中心 III 期研究结果显示, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗<sup>[1]</sup>, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物<sup>[2]</sup>, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼<sup>[3]</sup> 等方案与索拉非尼组相比, 联合治疗组死亡风险、疾病进展风险大幅下降, ORR 达 30% [IMBrave150: 27.3% (RECIST 1.1), 33.2% (mRECIST); ORIENT32: 21% (RECIST 1.1), 24% (mRECIST); SHR-1210-III-310: 25.4% (RECIST 1.1), 33.1% (mRECIST)]。与单靶点 ICIs 相比, 2022 年 6 月上市的全局首款双靶点 ICIs——卡度尼利单抗 [ 程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) / 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 双特异性抗体 ] 联合仑伐替尼似乎进一步提升了 ORR [AK104-206: 44.4% (RECIST 1.1)], 但尚需在 III 期研究中进一步验证。

靶免联合局部治疗主要指以靶向药物 (多靶点 TKIs 或抗 VEGF 单克隆抗体) 与 ICIs 联合为基础的系统治疗联合介入、放疗等局部治疗手段, 以提高中晚期 HCC 治疗有效率的综合治疗。抗血管生成药物主要分为两类: 一类是多靶点 TKIs, 如多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼、阿帕替尼; 另一类为抗 VEGF 单克隆抗体, 如贝伐珠单抗及贝伐珠单抗生物类似物。ICIs 为 PD-1/PD-L1 抑制剂, 如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗等。相关局部治疗包括 TACE、HAIC、射频消融 (radiofrequency ablation, RFA)、微波消融 (microwave ablation, MWA)、冷冻消融 (cryoablation, Cryo-A)、调强放疗 (intensity-modulated

radiation therapy,IMRT)、立体定向放疗 (stereotactic body radiation therapy,SBRT)、射波刀、钇90等。

靶向药物联合局部治疗应用于中晚期 HCC 已有回顾性研究以及小样本量的前瞻性研究显示出治疗获益。Zhu 等<sup>[4]</sup> 全国多中心、回顾性队列研究报道,经倾向性评分匹配后共纳入 456 例中晚期 HCC 患者,试验组经靶向联合 TACE 治疗,对照组为单独 TACE 治疗,试验组 ORR 达 60.1%,对照组为 32.0%;中位无进展生存 (progression free survival,PFS) 期试验组优于对照组 (9.5 个月: 8.0 个月,校正的  $HR=0.70, P=0.002$ ),中位 OS 期试验组也显著优于对照组 (19.2 个月: 15.7 个月,校正的  $HR=0.63, P=0.001$ )。

对于初始无法手术切除,或拒绝接受外科手术治疗的中晚期 HCC 患者,根据患者疾病特征及器官功能等进行综合评估,在可耐受情况下合理选择靶向药物联合局部治疗方案,为患者带来更大的治疗获益。

## 2 HCC 靶向联合局部治疗的适用人群及管理

共识 2: CNLC 分期为 I b、II a、II b、III a 期无法接受或拒绝接受根治性治疗的 HCC 患者,可在肝脏局部治疗的基础上联合靶向治疗。CNLC 分期为 III b 期 (有肝外转移) 的 HCC 患者、主要肿瘤负荷在肝脏或寡转移患者、广泛转移的 HCC 患者为缓解症状、改善生活质量、维持脏器功能、解除危及生命的因素等,均可在靶向治疗的基础上联合局部治疗 (证据等级 2, 推荐 A)。(参考结肠癌肝转移的寡转移定义为转移部位  $\leq 2$  个,总的转移数量  $\leq 5$  个,转移部位主要在内脏器官,包括肝、肺、淋巴结、卵巢等)

共识 3: 根据肿瘤分期、患者一般情况、器官功能综合评估,经过多学科协作诊疗 (multidisciplinary treatment,MDT) 讨论,确定靶向联合局部治疗的应用时机;每 6~8 周复查增强 CT 或增强 MRI,结合血清学肿瘤标志物、血生化等指标,根据疾病状态动态调整治疗方案及周期;转化成功的患者,建议及时进行根治性手术 (证据等级 2, 推荐 A)。

对于 CNLC 分期为 I b、II a、II b、III a 期无法接受或拒绝接受根治性治疗的中晚期 HCC 患者,可在肝脏局部治疗的基础上联合靶向治疗。CNLC 分期为 III b 期 (有肝外转移) 的患者,主要肿瘤负荷在肝脏或者寡转移的患者,可在靶向治疗的基础上联合局部治疗。对于广泛转移的 HCC 患者,在特定情况下可慎重应用局部治疗。

根据肿瘤分期、患者一般情况、器官功能综合评估,经过 MDT 讨论确定靶向联合局部治疗的应用时机。治疗期间每 6~8 周复查增强计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 或增强磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) + 肿瘤标志物 [血清甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein,AFP) 和异常凝血酶原 (protein induced by vitamin K absence/antagonist- II, PIVKA-II)],根据疾病状态动态调整治疗方案及周期。同时,酌情检查骨骼发射型计算机断层成像 (emission computerized tomography, ECT) 扫描、头颅 MRI

甚至正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography and computed tomography, PET/CT) 扫描,以全面评估肿瘤的发展状况。

目前多项研究表明<sup>[5-9]</sup>,靶向联合局部治疗方案一线治疗晚期 HCC 的 ORR 在 60%~80%,疾病控制率 (disease control rate,DCR) 在 80%~90%,具有快速缩瘤的特点,从而提高转化治疗的成功率、延长患者生存时间 (详见附录 1)。

## 3 HCC 靶向联合局部治疗方式的选择

对于靶向联合局部治疗的方式,目前尚无统一推荐。结合《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》推荐:临床实践中医生最常选择抗血管生成靶向药物 (多靶点 TKIs、抗 VEGF 单克隆抗体) + ICIs 作为系统治疗组合,同时结合疾病分期及患者一般情况、经济情况等因素,选择联合 TACE、HAIC、局部消融 (RFA、MWA、Cryo-A)、放疗 (IMRT、SBRT、射波刀、钇 90) 等局部治疗。

3.1 HCC 靶向联合 TACE 治疗 共识 4: CNLC 分期 III a ~ III b 期不适合根治性手术的 HCC 患者在初始治疗时可进行靶向联合 TACE 治疗;CNLC 分期 I b ~ II b 期不适合根治性手术的 HCC 患者经过 2~3 次 TACE 治疗后,肿瘤仍继续进展,应考虑联合靶向治疗<sup>[10-11]</sup> (证据等级 3, 推荐 B)。

TACE 是应用最为广泛的治疗 HCC 的局部治疗手段。在中国的 CNLC 规范和 CSCO 指南中,CNLC 分期 I b ~ III b 期的 HCC 患者可采用 TACE 作为单一或联合的治疗方法。新的系列研究认为,TACE 作为中期 HCC 的标准治疗,预期生存期可达 20~37 个月,中位 OS 期 30 个月<sup>[12-15]</sup>。由于 HCC 的异质性普遍存在,以及 TACE 抵抗或 TACE 难治概念 (两次 TACE 治疗不能获得好的效果) 的提出,虽然尚存有争议但临床上普遍接受,即如果经过 2~3 次 TACE 治疗后仍然不能控制肿瘤的生长,需要更换治疗方法或者联合系统治疗或其他局部治疗,如消融、放疗等<sup>[10-11]</sup>。至于进展期 HCC (CNLC 分期 III a ~ III b 期),初始治疗时 TACE 应联合系统治疗。由于靶向、免疫治疗成为 HCC 系统治疗中的一线方案,临床上 TACE 与系统治疗联合时越来越多地采用与靶向联合治疗<sup>[16-21]</sup> (详见附录 2)。

总之,对难治性的中晚期 HCC 患者,在肝功能与体能状况允许的情况下,TACE 联合靶向治疗或者 TACE 联合免疫治疗正成为一种新的探索与发展趋势。而与 TACE 联合的靶向治疗方案或者免疫药物的选择,以及与 TACE 联合的时机和顺序,正是目前尚未达成共识,需要临床研究来明确的问题。

3.2 HCC 靶向联合 HAIC 治疗 共识 5: 肿瘤负荷大和边界不清的 CNLC 分期 II b 期 HCC、伴有门静脉癌栓 (尤其 Vp3/Vp4 型) 和 / 或肝静脉癌栓的 CNLC 分期 III a 期 HCC、肿瘤主要局限于肝内的 CNLC 分期 III b 期 HCC 患者可考虑采用靶向联合 HAIC 治疗。晚期 HCC 一线靶向联合治疗或一

线靶向治疗后续进展、一线 TACE 治疗后续进展患者推荐靶免联合 HAIC 治疗作为挽救治疗方式（证据等级 3，推荐 B）。

HAIC 技术推荐采用改良式肝动脉药盒植入方式，也可以采用一次性留管方式，术中均需完成肝内血流再分布术和肝外血流再分布术；保护胃肠道黏膜的同时，保证全肝的药物灌注。推荐采用奥沙利铂和氟尿嘧啶持续灌注 48~72 h，一般每 3~4 周治疗 1 次，连续 4~6 个周期或至肿瘤进展；及时根据患者不良反应（adverse events, AEs）情况调整治疗周期数和给药剂量<sup>[22]</sup>。

靶向药物联合 HAIC 治疗伴有门静脉癌栓的晚期 HCC 得到两项随机对照临床研究证实，索拉非尼联合 HAIC 比索拉非尼生存期显著延长，即王晓东小组的中位 OS 期为 16.3 个月：6.5 个月<sup>[23]</sup>，石明小组的中位 OS 期为 13.37 个月：7.13 个月<sup>[24]</sup>。Lai 等<sup>[25]</sup>报道了前瞻性、单中心临床研究的 36 例中晚期不可手术 HCC 患者接受仑伐替尼、特瑞普利单抗联合 FOLFOX-HAIC 治疗结果，ORR 为 66.7%（mRECIST），DCR 为 88.9%，中位 PFS 期达 10.4 个月。Gao 等<sup>[26]</sup>前瞻性临床研究报道的多纳非尼、信迪利单抗联合 FOLFOX-HAIC 治疗不可手术的中晚期 HCC 患者的 ORR 达 78.3%（mRECIST），DCR 为 95.7%，中位 PFS 期为 10.2 个月。

**3.3 HCC 靶免联合放疗 共识 6：CNLC 分期 II a、II b、III a 期 HCC 患者可对原发病灶及门脉癌栓/肝静脉癌栓进行放疗同时联合靶免治疗；CNLC 分期 III b 期 HCC 伴肝门和/或腹膜后淋巴结转移的患者，可针对原发灶、转移淋巴结及引流区行放疗同时联合靶免治疗；CNLC 分期 III b 期寡转移患者，可针对转移灶行根治性放疗，可同时联合靶免治疗；对于上述患者已行靶免治疗有效者，酌情可在 3 个月内联合局部放疗，提高根治率和延长 PFS（证据等级 3，推荐 B）。**

**共识 7：SBRT 的剂量分割次数可根据正常器官与肿瘤的位置关系选择 3、5、9、10 次；对于剩余肝体积足够的患者建议采用常规分割同期加量放疗技术，即大体肿瘤体积 50~60 Gy 分 20~25 次、计划靶体积 40~50 Gy 分 20~25 次，尽量给予更高的治疗剂量甚至根治性剂量（证据等级 3，推荐 B）。**

靶免联合治疗较既往索拉非尼单药治疗显著改善了不可手术切除 HCC 的 PFS 和 OS，但总体而言靶免联合治疗的有效率仅为 20%~30%，而中位 PFS 期多数仅为 4~6 个月，尤其对于瘤栓患者疗效更差<sup>[27]</sup>。Imbrave 150 研究亚组分析中，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗伴 Vp4 型门静脉癌栓患者甚至统计学上并未显著优于索拉非尼<sup>[28]</sup>。放疗除了对瘤栓敏感，可以补足靶免治疗对瘤栓疗效不佳的不足外，与靶免联合治疗还可从多种机制上发挥协同抗肿瘤作用：放疗增强肿瘤微环境中抗肿瘤免疫细胞的浸润，但可以诱导免疫检查点分子（如 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4）和 VEGF 的表达上调；抗血管生成药物促进血管形成正常化，提高放疗疗效、进一步促进细胞毒性 T 细胞向肿瘤微环境的浸润，但增加 CD4<sup>+</sup>T 细胞的 PD-1 表达；ICIs 的加入可提高放疗、抗血管生成药物的疗效<sup>[29]</sup>；ICIs 可显著提高放疗的远

隔效应，同时增强 ICIs 的疗效。因此，靶免联合放疗可潜在提高不可手术切除 HCC 患者的疗效。靶免联合放疗目前多数临床研究结果为 I 期临床研究和回顾性研究<sup>[30-37]</sup>（详见附录 3），目前缺乏前瞻性大样本研究，且诸多问题尚待解决：分割模式是否对联合治疗有影响；放疗联合靶向与放疗联合免疫两者疗效与 AEs 有无差异；放疗、靶向、免疫治疗方式的联合应用是否可提高疗效。

总之，前期研究及临床观察已经证实放疗与靶向治疗联合的安全性，放疗与免疫联合的安全性，但放疗与靶向及免疫三联同步治疗的 AEs 显著增加。在选择三联治疗的人群时应考虑多方面因素：一方面应考虑有效性，三联治疗的人群首选远处转移高危人群或存在未包括在放疗野内的野外病灶，以保证患者的受益率；另一方面需要仔细评估患者自身状况，以决定患者耐受性，在必要时需调整靶向治疗药物的剂量。

#### 4 HCC 靶免联合局部治疗转化为可根治性治疗的策略

**4.1 HCC 靶免联合局部治疗转化为可根治性手术切除治疗 共识 8：靶免联合局部转化治疗后的 HCC 切除手术，需要充分评估患者可能的获益和手术耐受能力；术中应尽可能保留更多具有功能的肝体积，并保证安全切缘。在技术成熟的中心，可以采用腹腔镜肝切除、机器人肝切除等微创肝切除手术（证据等级 2，推荐 C）。**

HCC 根治性切除率低和术后复发率高是限制生存率提高的瓶颈，在此基础上转化治疗应运而生，成为降低复发和创造手术机会的重要途径。研究结果显示，经过转化切除的患者，术后 5 年 OS 率可达 50%~60%<sup>[38-40]</sup>。

《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》已将转化治疗列为不可切除 HCC 的主要治疗方式之一。目前转化治疗主要采用的是 PD-1+TKIs 联合局部治疗（TACE、HAIC、SBRT、门静脉栓塞术、联合肝脏分割和门静脉结扎二步肝切除术等）的多维度联合、多模式序贯<sup>[41]</sup>。

不可切除的 HCC 转化治疗后再切除手术适应证与常规 HCC 肝切除术手术适应证一样<sup>[42-43]</sup>，但是肿瘤转化成功后需选择合适的手术时机。考虑 HCC 患者接受联合治疗可能导致的肝损伤以及长时间用药可能出现的药物耐药性，大部分研究者认为针对因技术原因无法切除的患者一旦达到外科学可切除的标准，就应尽早切除。转化后治疗一般按照 RECIST 1.1/mRECIST 进行评估，达到以下标准后建议尽早手术：疗效评估为完全缓解（complete response, CR）/部分缓解（partial response, PR）；手术切除后残留肝体积能达到标准肝体积 40%，以维持肝脏正常功能；可达到根治性切除标准；无其他手术禁忌证<sup>[44]</sup>。

转化治疗后的 HCC 切除手术需要充分考虑此类患者的特殊性。转化成功的 HCC 患者经过系统联合局部治疗后肿瘤负荷得到有效控制、肿瘤体积较前缩小、脉管瘤栓失活退缩，同时多维度联合治疗可能导致患者肝脏储备功能受损、手术耐受能力下降、创口愈合能力下降，而这部分患者往往肿瘤体积较大、切除范围较大、

手术创伤较大<sup>[45]</sup>。在完整切除肿瘤(R0切除)、保证安全切缘的前提下,如何降低手术创伤、提高手术的安全性是转化后手术的重要内容。

手术的决策应该考虑以下几条原则:术中应尽可能保留更多具有功能的肝体积,并保证安全切缘,而不要盲目追求大范围肝切除而导致正常肝组织的大量损失<sup>[46-48]</sup>。尤其对于转化治疗后获得深度缓解的病例,“窄切缘”甚至“零切缘”切除仍可能使患者获益,且可以大大提高手术安全性。长时间联合治疗导致的肝损伤有可能带来比常规肝切除手术更多的术中出血和术后并发症。因此,手术应更多的采用包括三维可视化技术、术中超声、荧光腹腔镜辅助、机器人辅助等手段,使手术更加微创、精准,降低手术创伤,加速术后恢复。

微创手术(腹腔镜肝切除、机器人辅助腹腔镜肝切除等)在转化成功的HCC患者手术中具有较好的临床价值。首先,如前所述,转化治疗后HCC切除患者的手术耐受性下降、肝储备功能下降,手术并发症(术中出血、术后切口延迟愈合、术后胆漏等)可能高于同类常规手术。在具有成熟技术储备的中心,微创肝切除(腹腔镜肝切除、机器人肝切除)有可能降低手术创伤,加速术后康复。对于可能获得CR的病例,其临床价值更加明显。其次,接受微创切除手术的患者有可能术后更早的恢复靶向治疗,具有进一步改善预后的潜在优势<sup>[49-50]</sup>。

转化后手术不是转化治疗的终点,提高HCC患者整体生存时间才是治疗的最终目标。鉴于HCC的高度异质性,对于转化后顺利完成手术的患者,及时回归到HCC的术后辅助治疗中仍是必要的。一般建议转化成功后行R0切除的HCC患者应根据患者的体力状况、AEs及治疗耐受情况,酌情序贯靶向联合治疗。切除后病理提示肿瘤完全坏死的HCC转化治疗后手术患者,酌情选择原方案或原方案中的部分药物辅助治疗>6个月。连续两次影像学检查无肿瘤复发转移,肿瘤标志物保持正常持续3个月可考虑停药<sup>[51]</sup>。

4.2 HCC 靶向联合治疗转化为可根治性消融治疗(射频消融、微波消融、冷冻消融等) 共识9: 靶向联合治疗后瘤栓(如果有)退缩消失、肿瘤缩小至直径 $\leq 5$  cm、肿瘤数目 $\leq 3$ 个、肝功能Child-Pugh A/B级者<sup>[52-53]</sup>,可联合消融治疗(证据等级1,推荐A)。消融治疗一般间隔1~2周,具体视患者肝功能、体能状况及治疗反应而定。

HCC局部消融治疗可通过经皮、腹腔镜、开腹3种方式实施,包括冷(Cryo-A)、热(RFA或MWA)、高压短脉冲[不可逆电穿孔(irreversible electroporation,IRE)]或化学物质[经皮无水酒精注射(percutaneous ethanol injection,PEI)]消融等。RFA和MWA是目前最常用的消融方法,它们均具有操作方便、住院时间短、疗效确切、消融范围可控性好、并发症发生率低、住院时间较短的优点,尤其适用于高龄、合并其他疾病、严重肝硬化、肿瘤位于肝脏深部或中央型HCC的患者<sup>[54-62]</sup>。临床实践证明冷冻消融与热消融疗效无明显差别,但出血风险稍高<sup>[63]</sup>。IRE可用于邻近食管、膈肌、肝门区等特殊部位HCC,是冷热消融的有

益补充,且已可实现非全身麻醉下实施,因此更具应用前景<sup>[64]</sup>。总之,操作者可根据患者及病灶特点、应用经验及消融设备的可及性自行选择消融方法。

## 5 HCC 靶向联合局部治疗肿瘤进展的治疗策略

共识10: HCC 靶向联合局部治疗肿瘤进展患者,根据肝功能及一般情况,在可耐受的基础上(Child-Pugh  $\leq$  B级7分或ECOG  $\leq$  1分)更换二线系统抗肿瘤治疗方案,同时在MDT指导下继续局部治疗控制非广泛进展病灶(证据等级4,推荐B)。对于肝功能及一般情况不佳(Child-Pugh  $\geq$  B级8分或ECOG  $\geq$  2分)患者,给予最佳支持治疗及中医中药治疗(证据等级2,推荐A),肝功能改善后再行抗肿瘤相关治疗。(Child-Pugh: 肝硬化患者肝脏储备功能量化评估的分级标准; ECOG: 美国东部肿瘤协作组的身体状况评分标准)

在临床实践中大量患者会选择靶向联合局部治疗,以争取最大的转化效率及临床获益,但受限于疗效差异、残肝体积及肝功能情况,45%~80%的患者无法接受转化根治性治疗,而在随后出现肿瘤进展。对于这些患者,首先要评估其一般情况及肝功能情况。对于Child-Pugh B级8分及以上的患者建议在最佳支持治疗的基础上<sup>[10, 65-66]</sup>,可联合有HCC适应证的现代中药制剂或传统中医辨证论治<sup>[67-73]</sup>,其中阿可拉定已被证实可有效抗肿瘤的同时改善患者生活质量<sup>[74]</sup>。对于肝功能Child-Pugh B级7分及以下患者首要建议更换系统治疗方案,调整为瑞戈非尼<sup>[75]</sup>、帕博利珠单抗<sup>[76-78]</sup>、阿帕替尼<sup>[79]</sup>、雷莫芦单抗<sup>[80]</sup>等二线治疗方案。同时可根据患者肿瘤进展范围,再次展开MDT适当予以联合介入、放疗等局部治疗,控制局部进展病灶。

## 6 HCC 靶向联合局部治疗肿瘤缓解后再进展的治疗策略

共识11: HCC 靶向联合局部治疗CR、PR后再进展的患者,如果仍处于靶向药物治疗阶段,策略同共识10;如果处于减量或停药阶段,可选择恢复原方案或更换二线方案;针对局部进展及新发病灶,在MDT指导下联合局部治疗,必要时新发病灶建议行活检获得病理结果(证据等级4,推荐B)。

对于靶向联合局部治疗后影像学CR或转化后达到病理性完全缓解(pathological complete response,pCR)的患者都会在随后治疗中进入减量或停药阶段。对于此类再进展的患者目前无临床试验结果或指南推荐其标准治疗,但可在与患者充分沟通的基础上再次启动标准剂量的原靶向治疗方案,亦可更换为二线系统治疗方案。同时建议针对新发病灶积极行外科手术、介入、放疗等局部处理。对于条件允许的中心建议对新发病灶行病理穿刺活检明确肿瘤诊断排除异质性干扰。

总之,对于治疗后缓解但仍接受靶向治疗的患者建议在更换二线治疗方案的基础上,根据肿瘤进展范围启动MDT讨论局部治疗方案。

## 7 HCC 靶免联合治疗及 HCC 靶免联合局部治疗常见 AEs 管理

共识 12: 靶免联合治疗前需进行必要的基线评估和筛查。对于接受免疫治疗的患者, 常规进行病史询问、基础疾病的管理, 并全面完善基线筛查, 包括血常规、肝功能、肾功能、甲状腺功能、下丘脑-垂体激素轴、心肌酶、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、尿常规、心电图、胸部 CT 等筛查。对于病史评估存在明确基础性疾病的患者, 推荐 MDT 综合评估。建议充分管理基础疾病或合并症后再启动免疫治疗。对于 HBV 患者筛查基线病毒 DNA 并常规抗病毒治疗 (证据等级 2, 推荐 A)。

共识 13: 靶免联合治疗时需全程管理监测 AEs。需要警惕有无发热、皮疹、肌无力、腹泻、呼吸困难、胸闷心悸、视力改变、手脚麻木、意识改变、下肢水肿等症状; 需要常规监测血压, 定期复查血常规、肝功能、肾功能、胰功、心肌酶、脑钠肽、甲状腺功能、心电图、胸部 CT (证据等级 2, 推荐 A)。

共识 14: 靶免联合治疗出现 AEs 的诊治要点为建议根据 AEs 的临床表现、实验室检查、结合所用药物毒性谱判断其相关性及其严重程度分级; 根据 AEs 的相关性及严重程度决定是否停用靶向药物和 / 或 ICIs, 以及是否启用糖皮质激素治疗; 对于难以判定的或 3~4 级 AEs, 建议 MDT 综合评估管理 (证据等级 2, 推荐 A)。

共识 15: HCC 靶免联合局部治疗常见 AEs 管理: 靶免联合局部治疗出现 AEs 时需注意 AEs 与用药及局部治疗的时间相关性, 局部治疗相关 AEs 以对症处理为主; 靶免联合治疗如出现 AEs, 需待 AEs 好转、脏器功能恢复至可耐受状态再考虑行局部治疗 (证据等级 2, 推荐 A)。

## 8 靶向治疗的 AEs 及其特点

以多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼、阿帕替尼为代表的分子 TKIs, 以及抗 VEGF 单克隆抗体药物贝伐珠单抗, 是目前 HCC 靶向治疗中的主要药物。靶向药物的常见 AEs 包括高血压、蛋白尿、皮疹、手足综合征、腹泻、恶心、呕吐、腹胀、食欲下降、甲状腺功能减低、出血及血小板减少等<sup>[81-82]</sup>。

8.1 ICIs 治疗的 AEs 及其特点 ICIs 在解除了 T 细胞的功能抑制、诱导肿瘤免疫反应的同时, 对于机体的免疫应答具有普遍的激活作用。在 ICIs 治疗后, 过于激活的免疫系统会导致机体自身耐受的丧失和错误的非肿瘤自身免疫反应, 从而导致免疫相关 AEs (immune-related AEs, irAEs)<sup>[2, 54, 82-84]</sup>。irAEs 潜在的疾病谱非常广泛, 可累及全身各个系统器官, 临床表现多样, 而且个体免疫治疗后 irAEs 是否发生、发生部位、发生时间及严重程度均不确定。但具体落实到某一种特定器官的 irAEs 则发病率较低, 且大部分为轻到中度。由于炎症损伤机制明确, irAEs 对于激素的敏感性较好, 因此大部分 irAEs 在治疗后可得到恢复。

发生 irAEs 的常见器官或系统包括皮肤、内分泌系统、胃肠道、肝脏、肺部、心脏、血液系统、神经系统、肾脏和肌肉关节等。irAEs 的总体管理原则包括 MDT、用药前筛查风险因素、做好基线评估、irAEs 相关宣教, 用药后严密监测 irAEs, 发生 irAEs 后早诊断、早治疗以及合理的使用激素和 / 或免疫抑制剂, 以及对患者进行全程管理等。不同系统肿瘤应用免疫治疗后出现 irAEs 的一般分级原则和处理推荐类似, 具体可参考 CSCO 的 irAEs 管理指南以及 NCCN 的 irAEs 管理指南<sup>[84-87]</sup>。

8.2 HCC 局部治疗的 AEs 及其特点 局部介入治疗可导致介入相关的 AEs, 包括疼痛、发热、局部炎症反应、感染以及血管狭窄、血管栓塞等, 均与局部治疗具有明确的时间相关性, 程度多为轻到中等。

灌注化疗使用的化疗药物可引起化疗相关 AEs, 如奥沙利铂可引起中等程度的骨髓抑制、中等程度的致吐作用、神经系统 AE 和过敏反应 (均为剂量累积毒性, 多于用药 5~6 个周期后出现); 氟尿嘧啶的 AEs 包括中等程度的骨髓抑制、中等程度的致吐作用, 偶见口腔黏膜炎、腹泻等, 偶见神经系统、心血管 AE。它们的肝肾毒性均较轻。

射频消融可能出现消融后综合征, 包括发热、疼痛、消耗症状、感染 (肝脓肿)、出血 (消化道或腹腔内出血)、肝功能不全、肝功能衰竭, 以及邻近的胆囊、胃肠、胆管、膈肌等损伤。

HCC 放疗相关的 AEs 包括骨髓抑制 (白细胞、血小板下降)、肝脏损伤 (放射性肝炎等)、骨损害 (如骨质疏松)、免疫力下降、皮肤和肌肉损伤, 以及消化道的恶性呕吐、食欲不振等。

8.3 靶免联合治疗常见 AEs 管理 由于 irAE 主要为一类炎症性的疾病, 以某个脏器的炎症损伤作为病理生理基础从而产生某一特定的 irAEs, 大部分具有明确的临床特点, 如免疫性肺炎、免疫性皮疹等, 临床易于鉴别。但 irAEs 和靶向药物也存在一些共同的脏器损伤, 对于 >2 级的 irAEs 都需要使用糖皮质激素等免疫抑制剂的治疗 (内分泌系统 AEs 除外), 但靶向药物的 AEs 则以对症处理为主, 严重者需要停药。因此靶免联合治疗中出现靶向药物和 ICIs 均可能相关的 AEs 时, 需尽量判断 AEs 的相关性及准确的分级, 再给予有针对性的治疗。

靶免治疗中靶向药物的 AEs 谱相对比较窄, 而 irAEs 多种多样, 疾病谱广泛, 治疗过程中出现其他临床表现或实验室检查异常, 建议 MDT 团队开展临床诊治。

靶免联合治疗中需要特别注意鉴别诊断的 AEs 特点和要点详见附录 4。

8.4 靶免联合局部治疗 AEs 管理 靶免治疗及局部治疗后出现的发热、疼痛、出血、恶心、呕吐及血常规异常等时, 根据其发生与局部治疗的时间相关性及其具体表现, 临床上多可进行相对明确的诊断。靶免联合局部治疗时需要重点关注和充分鉴别诊断的包括肝功能损伤、发热、血小板降低等, 其具体的临床特点和要点详见附录 5。

## 9 展望

靶免联合治疗及靶免联合局部治疗是近年来中晚期 HCC 治疗的热点, 基于 ICIs 为基础的联合治疗方案显著提高了中晚期 HCC 患者的疗效。然而, 随着靶免联合局部治疗的普及, 如何筛选免疫治疗的优势人群, 采用何种联合方式, 联合的时机以及如何有效预防和控制联合治疗的 AEs 亟需解决。我们基于目前已有的临床数据、专家经验制定本版共识, 未来会随着数据不断成熟和细化进行相应调整。令人鼓舞的是, 目前除了 PD-1、PD-L1 抗体以外, 还有多种新型 ICIs 的联合治疗方案处于临床探索中 (如抗 CTLA-4 单抗、LAG-3 单抗和 TIGIT 单抗、PD-1/CTLA-4 双抗、PD-1/VEGF 双抗等)。国内的卡度尼单抗 (PD-1/CTLA-4 双抗) 已上市, 另一款靶免双抗——依沃西单抗 (PD-1/VEGF 双抗) 也即将上市。随着更多的新型药物进入临床, 各类研究的不断推进, 以免疫为基础的联合治疗策略不仅可使中晚期 HCC 治疗效果进一步提升, 也将为不可切除 HCC 提供更多的转化治疗机会。虽然 ORR 与 OS 的相关性仍然存在争议, 但基于生活质量的生存是 HCC 治疗的终极目标已然成为共识。HCC 的治疗需要多学科领域的深度合作, 根据每个 HCC 患者的具体情况制定个体化的治疗方案, 逐步实现精准治疗。

### 附录 1 靶免联合局部治疗相关研究

He 等<sup>[5]</sup>报道的一项多中心的回顾性真实世界研究结果, HAIC+PD-1 + 仑伐替尼三联方案对比仑伐替尼治疗晚期 HCC 可使患者长期获益, 其中 ORR 达 67.6%, CR 达 14.1%, 中位 PFS 期达 11.1 个月。

2022 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 公布了天津肿瘤医院的一项 HAIC+ 信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗初始不可切除 HCC 的前瞻性、单臂 II 期临床研究 (HAIC-S-IBI305 研究) 数据<sup>[6]</sup>, 证实了 HAIC + 信迪利单抗 + 贝伐珠单抗这一联合治疗方案不仅转化成功率高, 而且安全性高, 疗效显著。该研究纳入了 30 例受试者, ORR 为 66.7%, 20 例 PR 患者中 14 例后续完成了 R0 切除, pCR 率为 52.6%, 未见 3~4 级 trAEs 发生。

2022 年 ASCO 同时公布了 HAIC+ 阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗 (TRIPLET 研究) 治疗初始不可切除 HCC 的疗效数据。TRIPLET 研究是一项前瞻性、单中心的 II 期临床研究<sup>[7]</sup>, 入组了 29 例患者, 根据 RECIST 1.1 和 mRECIST 评价 ORR 分别为 70.96% 和 87.1%, 根据 mRECIST 评价中位 PFS 期为 10.8 个月。

2022 年欧洲肿瘤医学学会 (European Society of Medical Oncology, ESMO) 大会上, 南方医院公布了 Cal Era 研究 [ 前瞻性 II 期研究探索卡瑞利珠单抗 + 仑伐替尼 + 奥沙利铂 HAIC 一线治疗晚期 HCC 的疗效和安全性 ] 结果<sup>[8]</sup>。该研究共纳入 26 例患者, RECIST 1.1 和 mRECIST 评估的 ORR 分别为 57.7% 和 80.8%, 2 例 (7.7%) 患者达到 mRECIST 影像学 CR, DCR 达到 100%; 安全性方面, 3 级 trAEs 发生率为 61.5%, 无 4 级以上 trAEs 发生。初步证实了卡瑞利珠单抗 + 仑伐替

尼 + 奥沙利铂 HAIC 方案的疗效和安全性。

2022 年 ESMO 大会上, 四川大学华西医院文天夫教授团队报告了一项多中心、前瞻性、对照性临床研究数据<sup>[9]</sup>。该研究将起始不可切除的中晚期 HCC 患者 (BCLC 分期 B、C 期) 分成试验组 (仑伐替尼 + PD-1 抑制剂 + TACE, 简称 LEN-TAP 组) 和对照组 (单纯 TACE 治疗, 简称单 TACE 组), LEN-TAP 组和单 TACE 组的转化切除率分别为 50.7% 和 15.5%, ORR、DCR 分别为 78.9% 和 16.9%、94.4% 和 43.7%。

### 附录 2 靶免联合 TACE 治疗相关研究

Han 等<sup>[16]</sup>对 171 例不可切除 HCC 患者进行了回顾性分析, 将患者分为 TACE 组 ( $n=45$ )、TACE+TKIs 组 ( $n=76$ ) 和 TACE+TKIs+ICIs 组 ( $n=50$ )。该研究发现 TACE+TKIs+ICIs 组的中位 OS 期显著优于 TACE+TKIs 组和 TACE 组, 分别为 24.1、14.9、11.4 个月。

Wang 等<sup>[17]</sup>报道了 204 例不可切除的复发性 HCC 多中心回顾性研究结果, TACE+ 仑伐替尼 + PD-1 抑制剂组和 TACE+ 仑伐替尼组中位 OS 期分别为 25.6 个月和 15.7 个月 (TACE 组随访尚未达到中位 OS 期), TACE+ 仑伐替尼 + PD-1 抑制剂组、TACE+ 仑伐替尼组、TACE 组的中位 PFS 期分别为 24.1、17.3、13.7 个月 ( $P<0.001$ ), ORR 分别为 70.4%、48.9%、42.5%。

Yang 等<sup>[18]</sup>报道的 76 例晚期 HCC 回顾性研究表明, 与 TACE+ 索拉非尼组相比, TACE+ 索拉非尼 + ICIs 治疗的患者具有更高的 DCR (82.8% : 58.6%)、更长的中位 PFS 期 (6.9 个月 : 3.8 个月) 和更长的中位 OS 期 (12.3 个月 : 6.3 个月)。

Llovet 等<sup>[19]</sup>报道的前瞻性随机 III 期 LEAP-012 临床研究正在开展中, 帕博利珠单抗 + TACE ± 仑伐替尼治疗无法治愈的中期 HCC, 研究主要终点为 OS 与 PFS。

古善智等<sup>[20]</sup>报道的一项前瞻性多中心临床研究共纳入 31 例中晚期 HCC 患者, 接受 TACE+ 多纳非尼 + PD-1 单抗治疗, ORR 达 74.1% (mRECIST), 其中 5 例患者获得了 CR, 15 例患者获得了 PR, 中位 PFS 期尚未达到。

曹亚娟等<sup>[21]</sup>报道的一项前瞻性单中心临床研究共纳入 20 例初始不可切除 HCC 患者, 接受多纳非尼 + TACE + 卡瑞利珠单抗治疗, ORR 达 75.0%, 中位无事件生存期为 9.46 个月, 中位 OS 期为 19.48 个月。

### 附录 3 靶免联合放疗相关研究

Luke 等<sup>[30]</sup>开展的一项 I 期前瞻性研究评估帕博利珠单抗 + 多部位 SBRT 在转移性实体瘤患者治疗中的安全性, 放疗剂量为 30~50 Gy 分 3~5 次, 6 例患者出现剂量限制性毒性; 在 68 例接受影像学随访的患者中, 总体 ORR 为 13.2%, 中位 OS 期为 9.6 个月 (95%CI 为 6.5 个月~NA), 中位 PFS 期为 3.1 个月 (95%CI 为 2.9~3.4 个月)。

Chiang 等<sup>[31]</sup>报道了 5 例接受 SBRT 序贯免疫治疗在大肿块 HCC 患者中的疗效, 其中 2 例血管侵犯, 1 例合并肝外转移; 治疗后 2 例达 CR, 3 例达 PR (其中 1 例 PR 患者降期接受射频消融治疗), 中位 PFS 期为

14.9个月(95%CI为8.6~19.0个月),1年局部控制率和OS率均为100%;1例患者发生了 $\geq 3$ 级AEs(肺炎和皮肤反应),未发生典型放射性肝病。

Chen等<sup>[32]</sup>开展的一项前瞻性、探索性研究探讨了不可切除的HCC接受SBRT(8 Gy3次)序贯特瑞普利单抗+安罗替尼(6个周期)的疗效,中位PFS期为7.4个月(95%CI为1.1~27.7个月),ORR为15.0%,DCR为50.0%,14例患者出现了trAEs,18、24个月OS率分别为61.1%、50.9%,PFS率分别为39.3%、19.7%。

Li等<sup>[33]</sup>开展的一项II期研究探讨了姑息SBRT+卡瑞利珠单抗在不可切除HCC患者中的疗效,姑息放疗剂量30~50 Gy,放疗第1天同步注射200 mg的卡瑞利珠单抗,之后每3周输注1次;入组21例患者,中位放疗剂量40 Gy,中位免疫治疗周期数为5个;ORR为52.4%,中位PFS、OS期分别为5.8、14.2个月,6、9、12个月OS率分别为85.7%、76.2%、59.9%;5例患者(23.8%)发生了3级AEs,AEs可控,无 $\geq 4$ 级AEs发生。

Qiu等<sup>[34]</sup>前瞻性探讨了阿帕替尼+IMRT治疗不可切除HCC的疗效及安全性,所有患者接受IMRT(生物有效剂量46~60 Gy),并连续口服阿帕替尼(250~500 mg/d)直到HCC进展或出现不可接受的AEs,12例(36.4%)和21例(63.6%)患者分别将阿帕替尼作为一线和二线或后线治疗;中位PFS期为7.8个月(95%CI为3.9~11.7个月),6、12个月OS率分别为96.7%、66.2%,ORR、DCR分别为15.1%、81.8%,最常见3、4级trAEs为肝毒性(12.1%),未发生放射性肝病和5级trAEs。

Chen等<sup>[35]</sup>开展了放疗同步索拉非尼治疗HCC伴门静脉癌栓的II期研究,结果显示放疗同步索拉非尼对HCC门静脉癌栓的有效率达87%,主要失败模式为全身和肝内野外复发。由于该研究治疗方法对威胁生命的门静脉癌栓的良好控制,患者取得了极好的生存,中位PFS期6.8个月,中位OS期16.8个月。该研究亚组分析显示Vp3型癌栓的2年OS率达66.1%,中位PFS期达16个月,远超既往报道的术前低剂量放疗+手术的治疗策略;而Vp4型门静脉癌栓患者的中位OS期达14个月,中位PFS期达4.2个月,也远优于目前已报道靶免联合治疗的结果。该研究全组患者耐受性良好,未发生放射性肝病。

Ning等<sup>[36]</sup>的回顾性研究探讨了在ICIs及抗血管生成治疗启动的8周内联合放疗在晚期HCC中的疗效及安全性,结果显示联合放疗组的ORR和DCR分别为75.9%和100%,中位PFS、OS期分别为8.3个月、未达到;而未联合放疗组的ORR和DCR分别为24.1%和75.9%,中位PFS、OS期分别为4.2、9.7个月;两组患者报告的任何级别trAEs发生率无显著差异。提示相比于ICIs联合抗血管生成治疗,外放疗的加入可显著提高晚期HCC患者的疾病控制和生存获益。

Ning等<sup>[37]</sup>的另外一项多中心回顾性研究探讨了晚期HCC患者在接受至少2个疗程免疫治疗后病灶增大或疾病进展时应用补救放疗的疗效和安全性,结果显示36例患者的中位PFS、OS期分别达7.4、18.8个月,放射野内、野外的中位PFS期分别为17.8、7.9个月,1、2年局部控制率分别为67.1%、31.9%;最常见trAEs(各级)为腹泻(33.3%)、皮疹(30.6%)和不适(27.8%),共有14例(38.9%)患者发生3~4级trAEs。

## 附录4 靶免联合治疗中需要特别注意鉴别诊断的AEs特点和处理要点

(1) 高血压和心血管毒性:高血压是肿瘤抗血管生成药物最常见的AEs之一,引起继发性高血压或使原有的高血压病情加重。从用药至高血压出现的中位时间为26 d,多数为轻至中度增高,一般通过应用降压药可使血压得到良好控制。irAE尚未见单纯高血压报道,免疫性心肌炎、免疫性内分泌系统AE如甲状腺功能亢进、免疫性肾损伤等可能引起高血压,患者除了高血压外往往有其他的临床表现,易于鉴别。

【诊治建议】靶免联合治疗中常规监测血压。如出现高血压按CTCAE进行分级,并按级别给予钙通道阻滞剂类、血管紧张素转换酶抑制剂类或血管紧张素II受体阻断剂类降压药物控制血压。如患者伴随心功能不全等其他高血压之外的临床表现,建议筛查心肌酶谱、心电图及BNP、甲状腺功能等进一步除外。

(2) 蛋白尿和肾损伤:靶向药物和ICIs的肾irAE临床特点异同、鉴别要点及管理措施见下表1。

表1 血管靶向相关和ICIs相关肾损伤的区别

项目	血管靶向相关	ICIs相关
发生率	20%左右	<2%
病理机制	肾小球病变:肾小球滤过膜通透性增加,病理可为微小病变、膜性肾病,IgA肾病等	急性肾小管间质性肾炎,以淋巴细胞浸润为主,伴有不同程度浆细胞和嗜酸性粒细胞浸润偶有肾小球病的报道,如血栓性微血管病、微小病变肾病、狼疮性肾炎等
蛋白尿	不同程度的蛋白尿	少数有蛋白尿
血肌酐	无或轻微,也可单独Cr升高	几乎100%升高
高血压	常伴高血压	偶有继发高血压
治疗	大量蛋白尿时停药为主,可考虑激素治疗	对激素治疗敏感性好
检查	尿常规+沉渣,24 h尿蛋白定量,泌尿系统B超,肾组织穿刺活检等	

注:ICIs为免疫检查点抑制剂;IgA为免疫球蛋白A;Cr为肌酐。

【诊治建议】对于24 h尿蛋白<2 g者,不需要调整靶向药物剂量,可定期24 h尿蛋白监测;对于24 h尿蛋白>2 g者,需要暂停服用靶向药物,继续监测24 h尿蛋白定量,恢复至<2.0 g,下调剂量服用靶向药物。对于合并肌酐升高者,可暂停靶向药物监测肌酐变化;如肌酐持续升高至>3级,建议肾脏专科就诊,除外肾前性、肾后性等其他导致肌酐升高的原因并肾活检,治疗上建议使用1~2 mg/kg糖皮质激素治疗。

(3) 腹泻和结肠炎:靶向药物相关的腹泻发生率较高,但是严重程度一般较轻;部分以大便次数增加为主,部分可伴随稀水样便,偶有便血,一般不合并腹痛、发热等其他症状。ICIs相关结肠炎发生率<1%(PD-1/PD-L1抑制剂),多为稀水样便,也可有脓血变,也可合并全身症状如发热及腹痛,如未接受激素治疗更容易发展为3~4级腹泻;鉴别诊断的金标准为结肠镜检查,

包括镜下表现和病理学表现。

【诊治建议】对于1~2级腹泻，建议调整饮食，酌情给予止泻药物对症处理；如症状持续不缓解逐渐加重至3~4级，建议完善结肠镜检查明确诊断。对于免疫性肠炎患者，建议停用ICIs，开始1~2 mg/kg 激素治疗，必要时可考虑生物制剂如英夫利昔单抗治疗。

(4) 皮疹：靶向药物的皮疹以手足综合征最为常见，偶可见全身丘疹，一般病情较轻，全身症状不明显，治疗上以对症处理为主。而皮肤irAE是ICIs治疗后最高发生率之一，临床表型及轻重程度多种多样，包括丘疹/斑丘疹、皮肤瘙痒、白癜风、苔藓样皮炎、银屑病、大疱性类天疱疮、肉芽肿性疾病、伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药疹（drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）、Stevens-Johnson综合征和Sweet综合征等。不同类型的皮疹提示不同的严重程度。1~2级丘疹/斑丘疹可通过外用激素类软膏、口服抗组胺类药物治疗，2~3级可考虑口服激素治疗；大疱性Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症和DRESS综合征等属于高级别皮肤损伤，严重程度更高，应该在皮肤科专科医生的指导下进行治疗。需注意，靶向联合治疗时，靶向药物相关的手足综合征和免疫性皮肤反应可以同时或先后发生，需注意皮疹在形状、性质、分布范围及全身症状方面的变化，以及及时发现重症免疫性皮疹，尽早进行治疗。

【诊治建议】靶向治疗时需监测有无皮疹的发生以及皮疹分布范围、形状等变化。典型的手足综合征以外用药物局部处理为主，3~4级者可暂停靶向药物治疗。对于1~2级斑丘疹，建议局部外用药物治疗为主。如1~2级斑丘疹未缓解或发展为3~4级或出现其他性质的皮疹，应去皮肤科就诊、暂停靶向治疗、考虑皮肤活检，使用糖皮质激素和/或其他免疫抑制剂治疗。

(5) 甲状腺功能减退：无论是靶向相关的甲状腺功能减退还是免疫相关的甲状腺炎，均无需停用靶向治疗，均以补充甲状腺素为主。

【诊治建议】靶向治疗前后常规监测甲状腺功能，如出现游离甲状腺素下降，开始小剂量补充甲状腺素片并注意监测，逐步调整剂量至合适范围。

(6) 血小板下降：靶向药物相关血小板下降发生率为10%~50%，其中3~4级的<10%，而ICIs相关血小板下降的发生率<1%，因此靶向联合治疗中出现的血小板下降绝大部分为1~2级的靶向药物相关血小板下降。治疗上，通过血小板生成素（thrombopoietin, TPO）或者TPO类似物的治疗并注意监测，维持血小板在稳定状态。如出现顽固的4级血小板下降，考虑免疫相关血小板下降可能，则可进一步完善骨髓穿刺（涂片+活检）明确。

【诊治建议】建议靶向治疗前后常规监测血常规。1~2级血小板下降且无出血倾向者可继续监测观察，考虑使用TPO或TPO类似物；如出现3~4级血小板下降或血小板持续不恢复，考虑骨髓穿刺活检，筛查其他原因如病毒感染；免疫相关性血小板下降者考虑使用糖皮

质激素和/或静脉滴注人免疫球蛋白。

### 附录5 靶免联合局部治疗时需重点关注和鉴别诊断的AEs临床特征及处理要点

(1) 肝功能损伤：肝irAE发生率<1%，中位发生时间在免疫治疗开始后6周左右。临床上可分为肝小叶型（转氨酶升高为主）、胆管炎型（胆红素升高为主）和混合型（转氨酶、胆红素一起升高）。临床上肝irAE往往轻微、起病隐匿，其是否发生和患者是否存在基础肝病无明确相关性，影像学检查常无阳性提示，肝穿刺病理可有特征性的表现；未接受激素和/或ICIs治疗者对常规保肝治疗效果不佳。局部治疗如射频消融、HAIC治疗相关的肝功能损伤往往和局部治疗具有明确的时间相关性，多表现为转氨酶升高为主，或原有肝功能不全的进一步恶化；经过保肝支持治疗多可缓解。放疗相关肝炎的发生往往和放疗的照射面积大、照射剂量高相关，也多与患者的基础肝病相关；严重者可发生放射性肝病，死亡率高。另外，肝胆肿瘤患者出现肝功能损伤时，均需首先明确除外病毒性肝炎活动、梗阻性黄疸和肝内肿瘤进展所致。

【诊治建议】靶免联合局部治疗出现肝功能损伤时，需结合临床进行充分的鉴别诊断，内容包括免疫性肝功能损伤、化疗相关药物性肝炎、介入治疗引起的肝功能损伤、病毒性肝炎急性发作、梗阻性黄疸和肝内肿瘤进展等。建议充分了解既往肝病病史、酒精摄入史、病毒性肝炎感染史，完善肝胆影像学检查（CT、MRI、超声）等，常规筛查嗜肝病毒指标及自身抗体进行鉴别；筛查凝血指标、血氨等充分评估肝损严重程度。对于1~2级肝功能损伤，可先停用可疑药物，行常规保肝治疗并观察肝功能变化，效果欠佳者考虑加用糖皮质激素治疗。对于3~4级肝功能损伤及常规保肝治疗后效果不佳者，建议使用糖皮质激素1~4 mg/kg治疗并观察疗效，对于效果欠佳者建议行肝穿刺活检。

(2) 发热：ICIs相关的发热多为某个系统irAEs的全身症状，多伴随某个系统的明确损伤，如肺炎、肝炎、皮疹等，其发生时间与局部治疗无相关性；局部介入治疗后发热包括操作相关发热如吸收热、局部感染、肝脓肿等。合并血常规降低者需警惕化疗后骨髓抑制导致的机会性感染。

(3) 血小板降低：免疫相关性血小板降低发生率<1%。介入治疗后肝功能恶化可导致血小板下降，发生血栓栓塞时可出现消耗性血小板降低，另外化疗药物引起的骨髓抑制可导致血小板降低；需结合病史及临床特点进行鉴别诊断。

### 参与共识编写和讨论的专家（以姓氏拼音为序）

毕新宇	蔡建强	陈波	杜顺达	洪智贤
黄振	陆荫英	孙永琨	王汉萍	王晓东
杨正强	袁春旺	曾道炳	翟医蕊	张雯
赵宏	赵海涛	赵建军	周爱萍	周建国

## 共识执笔专家

毕新宇 陈波 洪智贤 陆荫英 孙永琨  
王汉萍 王晓东 杨正强 袁春旺 曾道炳  
赵海涛

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] QIN S, CHAN S L, GU S, 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. In press.
- [4] ZHU H D, LI H L, HUANG M S, et al. Transarterial chemoembolization with PD-(L)1 inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001) [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 58.
- [5] HE M K, LIANG R B, ZHAO Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211002720.
- [6] LIU D, MU H, LIU C, 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(16 Suppl): 4073.
- [7] GU Y K, ZHANG T Q, ZUO M X, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) combined with apatinib and camrelizumab for hepatocellular carcinoma (HCC) in BCLC stage c: a prospective, single-arm, phase II trial (TRIPLET study) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16 Suppl): 4106.
- [8] ZANG M, PANG H, LI C, et al. Camrelizumab combined with lenvatinib and RALOX-HAIC for hepatocellular carcinoma (HCC) in BCLC stage B and C: a prospective, single-arm, phase II trial (Cal Era study) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): e16128.
- [9] ZHANG X Y, ZHU X, FENG X, et al. 715P The safety and efficacy of lenvatinib combined with TACE and PD-1 inhibitors (Len-TAP) 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: S870.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(3): 241–273.
- [11] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会, 滕泉军, 赵明等. 中国肝癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版) [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(7): 599–614.
- [12] LLOVET J M, 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.
- [13] KUDO M, HAN G, FINN R S, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial [J]. *Hepatology*, 2014, 60(5): 1697–1707.
- [14] KUDO M, CHENG A L, PARK J W, et al. Orantinib versus placebo combined with transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENTAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(1): 37–46.
- [15] GOLFIERI R, GIAMPALMA E, RENZULLI M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(2): 255–264.
- [16] HAN Z, YANG F, ZHANG Y, et al. Prognostic efficacy and prognostic factors of TACE plus TKI with ICIs for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1029951.
- [17] WANG W J, LIU Z H, WANG K, et al. Efficacy and safety of TACE combined with lenvatinib and PD-1 inhibitors for unresectable recurrent HCC: A multicenter, retrospective study [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(10): 11513–11524.
- [18] YANG X G, SUN Y Y, WANG H Q, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization combining sorafenib with or without immune checkpoint inhibitors in previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 914385.
- [19] LLOVET J M, VOGEL A, MADOFF D C, et al. Randomized phase 3 LEAP-012 study: transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45(4): 405–412.
- [20] 古善智, 谭玉林, 胡鸿涛, 等. 甲苯磺酸多纳非尼片、抗 PD-1 单抗联合经动脉化疗栓塞治疗(TACE)用于不可切除的肝癌(uHCC) [C]. 南京: 2022年 CSCO 学术论文汇编, 肝胆胰肿瘤口头报告: 24–25.
- [21] 曹亚娟, 张雪斌, 史炯, 等. 甲苯磺酸多纳非尼联合经肝动脉栓塞化疗(TACE)及卡瑞利珠单抗转化治疗初始不可切除的肝细胞癌: 一项前瞻性、单臂、单中心 II 期临床试验 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(6): 481–487.
- [22] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会化疗与免疫治疗分会. 改良式经皮肝动脉化疗药盒植入技术中国专家共识(2022版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(11): 633–641.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] LAI Z, HE M, BU X, et al. Lenvatinib, toripalimab plus hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with high-risk advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174: 68–77.
- [26] GAO W, LIU C, LI G, 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]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): e16165.
- [27] 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.
- [28] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681–693.
- [29] LEE Y H, TAI D, YIP C, et al. Combinational Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Radiotherapy, Immune Checkpoint Blockade and Beyond [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 568759.
- [30] LUKE J J, LEMONS J M, KARRISON T G, et al. Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16): 1611–1618.
- [31] CHIANG C L, CHAN A C Y, CHIU K W H, et al. Combined Stereotactic Body Radiotherapy and Checkpoint Inhibition in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Potential Synergistic Treatment Strategy [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1157.
- [32] CHEN Y, HONG H, FANG W, et al. Toripalimab in combination with Anlotinib for unresectable hepatocellular carcinoma after SBRT: A prospective, single-arm, single-center clinical study [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1113389.
- [33] LI J X, SU T S, GONG W F, et al. Combining stereotactic body radiotherapy with camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 914385.

- carcinoma: a single-arm trial [J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(5): 1179–1187.
- [34] QIU H, KE S, CAI G, et al. An exploratory clinical trial of apatinib combined with intensity-modulated radiation therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(1): 213–222.
- [35] CHEN B, LI Y X, WANG L, et al. Phase II study of concurrent sorafenib and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein and/or hepatic vein tumor thrombosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(3 Suppl): S39.
- [36] NING C, ZHANG X, WANG Y, et al. Radiotherapy with combination therapy of immune checkpoint inhibitors and anti-angiogenic therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023. In press.
- [37] NING C, JIA J, ZHANG X, et al. Efficacy and safety of subsequent radiotherapy in patients with advanced-stage hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023. In press.
- [38] FAN J, TANG Z Y, YU Y Q, et al. Improved survival with resection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Surg*, 1998, 15(6): 674–678.
- [39] TANG Z Y, UY Y Q, ZHOU X D, et al. Cytoreduction and sequential resection for surgically verified unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation with analysis of 72 patients [J]. *World J Surg*, 1995, 19(6): 784–789.
- [40] 赵海涛, 桑新亭, 芮静安, 等. 不能手术切除的晚期肝癌降期后切除疗效分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2009, 31(4): 503–505.
- [41] 陈亚进. 肝癌转化治疗现状与思考 [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(3): 253–256, 261.
- [42] KUBOTA K, AOKI T, KUMAMARU H, et al. Use of the National Clinical Database to evaluate the association between preoperative liver function and postoperative complications among patients undergoing hepatectomy [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(8): 331–340.
- [43] IMAMURA H, SEYAMA Y, KOKUDO N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years [J]. *Arch Surg*, 2003, 138(11): 1198–1206.
- [44] 袁声贤, 周伟平. 原发性肝癌转化治疗的进展和体会 [J]. *肝胆外科杂志*, 2022, 30(3): 161–164, 168.
- [45] PAYE F, JAGOT P, VILGRAIN V, et al. Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a comparative study [J]. *Arch Surg*, 1998, 133(7): 767–772.
- [46] YANG J, TAO H S, CAI W, et al. Accuracy of actual resected liver volume in anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(7): 1081–1087.
- [47] MISE Y, HASEGAWA K, SATOU S, et al. How has virtual hepatectomy changed the practice of liver surgery?: experience of 1194 virtual hepatectomy before liver resection and living donor liver transplantation [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(1): 127–133.
- [48] GRUTTADAURIA S, VASTA F, MINERVINI M I, et al. Significance of the effective remnant liver volume in major hepatectomies [J]. *Am Surg*, 2005, 71(3): 235–240.
- [49] XIONG J J, ALTAF K, JAVED M A, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(45): 6657–6668.
- [50] FU B, ZHANG J R, HAN P S, et al. Comparison of survival and post-operation outcomes for minimally invasive versus open hepatectomy in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of case-matched studies [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1021804.
- [51] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组, 樊嘉, 秦叔逵, 等. 肝癌转化治疗中国专家共识 (2021版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(6): 618–632.
- [52] OMATA M, CHENG A L, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4): 317–370.
- [53] EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182–236.
- [54] CHEN M S, LI J Q, ZHENG Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2006, 243(3): 321–328.
- [55] KUDO M, HASEGAWA K, KAWAGUCHI Y, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): Analysis of overall survival [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl): 4093.
- [56] LI L, ZHANG J, LIU X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(1): 51–58.
- [57] CHO Y K, KIM J K, KIM M Y, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies [J]. *Hepatology*, 2009, 49(2): 453–459.
- [58] WEINSTEIN J L, AHMED M. Percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210(6): 1368–1375.
- [59] PENG Z W, ZHANG Y J, CHEN M S, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4): 426–432.
- [60] NAULT J C, SUTTER O, NAHON P, et al. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 783–797.
- [61] CHENG P L, WU P H, KAO W Y, et al. Comparison of local ablative therapies, including radiofrequency ablation, microwave ablation, stereotactic ablative radiotherapy, and particle radiotherapy, for inoperable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 37.
- [62] AHMED M, SOLBIATI L, BRACE C L, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria—a 10-year update [J]. *Radiology*, 2014, 273(1): 241–260.
- [63] GLAZER D I, TATLI S, SHYN P B, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of hepatic tumors: single-center experience with intermediate to long-term outcomes [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 209(6): 1381–1389.
- [64] LEE E W, WONG D, PRIKHODKO S V, et al. Electron microscopic demonstration and evaluation of irreversible electroporation-induced nanopores on hepatocyte membranes [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23(1): 107–113.
- [65] KUMAR M, PANDA D. Role of Supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(Suppl 3): S130–S139.
- [66] HAMMAD A Y, ROBBINS J R, TURAGA K K, et al. Palliative interventions for hepatocellular carcinoma patients: analysis of the National Cancer Database [J]. *Ann Palliat Med*, 2016, 6(1): 26–35.
- [67] 成远, 华海清. 榄香烯治疗原发性肝癌的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(10): 950–953.
- [68] 路大鹏, 王玉强, 赵卫林, 等. 康莱特联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的临床研究 [J]. *世界临床医学*, 2017, 11(5): 70.
- [69] 田怀平, 高惠敏, 杨萍, 等. 华蟾素联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效与安全性 Meta 分析 [J]. *世界中医药*, 2016, (10): 2151–2155.
- [70] 陈乃杰, 金源, 赖义勤, 等. 消癌平联合化疗治疗中晚期肝癌 22 例 [J]. *中医杂志*, 2005, 46(6): 444–445.
- [71] 童光武, 高鹏. 消癌平注射液联合榄香烯注射液治疗中晚期原发性肝癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(5): 691–695.
- [72] 刘冬梅. 肝复乐胶囊联合肝动脉栓塞化疗治疗晚期肝癌的疗效观察 [J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(2): 235–236.
- [73] 杨玉雪, 何璇, 文建霞, 等. 艾迪注射液与肝动脉栓塞化疗联合治疗原发性肝癌的系统评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(12): 1588–1593.
- [74] SUN Y, QIN S, LI W, et al. A randomized, double-blinded, phase III study of icaritin versus huachashu as the first-line therapy in biomarker-enriched HBV-related advanced hepatocellular carcinoma with poor conditions: Interim analysis result [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl): 4077.
- [75] 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.
- [76] ZHU A X, FINN R S, 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.
- [77] 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.
- [78] QIN S, CHEN Z, FANG W, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 KEYNOTE-394 study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4 Suppl): 383.
- [79] 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.
- [80] ZHU A X, KANG Y K, YEN C J, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 282–296.
- [81] 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.
- [82] IKEDA M, KOBAYASHI M, TAHARA M, et al. Optimal management of patients with hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(11): 1095–1105.
- [83] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158–168.
- [84] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230–241.
- [85] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173–182.
- [86] GEUKES-FOPPEN M H, ROZEMAN E A, VAN WILPE S, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management [J]. *ESMO Open*, 2018, 3(1): e000278.
- [87] DELANOY N, MICHOT J M, COMONT T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e48–e57.

(收稿时间: 2023-08-18)

(本文责编: 董秀玥)