



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001>

China Journal of General Surgery, 2024, 33(1):1-8.

· 指南解读 ·

《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》解读

朱成佩, 赵海涛

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 肝脏外科/疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730)

摘要

我国是肝细胞癌(HCC)高发国家,且发病率和病死率均居高不下。多数HCC患者在诊断时已经是中晚期,失去手术机会。靶向免疫联合(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,基于免疫检查点抑制剂为基础的联合治疗方案显著提高了中晚期HCC患者的疗效。但是不同医疗机构方案和经验差异较大,缺乏统一的共识及全程管理的模式可供参考。近期由中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会、免疫学分会以及靶免联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识协作组牵头制定并发布了《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》,该共识对HCC行靶免联合局部治疗的定义、适用人群及管理、治疗方式的选择、转化为可根治性治疗的策略、肿瘤进展的治疗策略以及常见不良反应管理等多方面、多角度进行了详细阐述。在此,笔者对该共识中要点进行解读,并对共识如何适应当前的研究或实践的背景进行展望。

关键词

癌,肝细胞;分子靶向治疗;免疫疗法;共识

中图分类号: R735.7

Interpretation of the *Chinese expert consensus on targeted-immune combination local therapy for advanced hepatocellular carcinoma*

ZHU Chengpei, ZHAO Haitao

(Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital/State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Abstract

China is a high-incidence country for hepatocellular carcinoma (HCC), with consistently high rates of both morbidity and mortality. The majority of HCC patients are already in the advanced stages at the time of diagnosis, losing the opportunity for surgery. Combined targeted therapy and immunotherapy (targeted-immune combination) and targeted-immune combination local therapy have become the hot topic in the treatment of advanced-stage HCC in recent years. Combination therapy based on immune checkpoint inhibitors has significantly improved the efficacy for patients with advanced-stage HCC.

基金项目: 北京协和医院中央高水平医院临床科研专项基金资助项目(2022-PUMCH-B-128);中国医学科学院临床与转化医学研究专项滚动基金资助项目(2022-I2M-C&T-A-003);中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金资助项目(2021-I2M-1-061);希思科-默沙东肿瘤研究基金资助项目(Y-MSDZD2021-0213);希思科-恒瑞肿瘤研究基金项目(Y-HR2019-0239);国家高层次人才特殊支持计划(万人计划)基金资助项目。

收稿日期: 2023-12-27; **修订日期:** 2024-01-22。

作者简介: 朱成佩,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院住院医师,主要从事肝胆肿瘤免疫治疗及肠道微生态方面的研究。

通信作者: 赵海涛, Email: zhaoh@pumch.cn

However, there is a significant difference in treatment plans and experiences among different medical institutions, lacking a unified consensus and a model for comprehensive management as a reference. Recently, the Hepatic Oncology Branch and Immunology Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care and the Expert Consensus Collaborative Group on Targeted-Immune Combination Local Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma took the lead in formulating and releasing the *Chinese expert consensus on targeted-immune combination local therapy for advanced hepatocellular carcinoma*. This consensus provides detailed explanations from various perspectives on the definition of targeted-immune combination local therapy for HCC, the eligible population and management, the selection of treatment methods, strategies for converting unresectable tumors into resectable tumors, treatment strategies for tumor progression, and the management of common adverse reactions. Here, the authors interpret the key points of this consensus and look ahead to how the consensus can adapt to the current background of research or practice.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Molecular Targeted Therapy; Immunotherapy; Consensus

CLC number: R735.7

肝癌是全球发病率和病死率均较高的恶性肿瘤之一，其中肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）是最常见的肝癌类型^[1]。我国是HCC高发国家，其发病率居恶性肿瘤第4位，病死率居恶性肿瘤第2位。手术切除是HCC最佳手段，但大多患者在诊断时已经是中晚期，失去手术机会。随着免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）的研究进展，给HCC治疗也带来了巨大的革命性的改变，如T+A方案（阿替利珠单抗+贝伐珠单抗）获批为晚期HCC一线标准治疗方案^[2-3]。以靶向治疗和ICIs为基础的联合治疗方案成为中晚期HCC的优选方案，同时若联合不同类型的局部治疗将会进一步提高中晚期HCC的转化率，延长患者生存。但是不同医疗机构的治疗方案和差异较大，对于中晚期HCC应用靶向免疫联合（靶向免疫联合）局部治疗方案缺乏统一的共识及全程管理的模式可供参考。让靶向免疫联合局部治疗在不同医疗机构的同质化、规范化开展面临现实困难。基于上述原因，近期由中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会、免疫学分会以及靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识协作组牵头制定并发布了《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》^[4]（以下简称共识），为规范我国中晚期HCC靶向免疫联合局部治疗的临床实践提供了重要的指导方针和策略。

共识明确了HCC靶向免疫联合局部治疗的定义范畴，是指在靶向药物[包括多靶点酪氨酸激酶抑制

剂（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）和抗血管内皮生长因子单克隆抗体]和ICIs联合的基础上，同时结合局部治疗[包括经肝动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization, TACE）、肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC）、局部消融和放疗等]。同时共识结合目前中晚期HCC治疗研究进展，分别从HCC靶向免疫联合局部治疗适用人群及管理、治疗方式的选择、转化为可根治性治疗的策略、肿瘤进展的治疗策略以及常见不良反应（adverse reactions, AEs）管理等多方面、多角度详细阐述了专家的指导意见。共识提供了5个证据分级（1~5证据级别）和3个推荐强度（A级强推荐，B级中等强度推荐，C级弱推荐），为临床医生在临床实践中的应用提供了重要参考依据^[5]。

1 共识对中晚期HCC治疗方向的贡献

1.1 系统治疗规范化、全程化管理的重要性，以及AEs的全程化管理

既往指南及共识^[5-7]中，虽然推荐了靶向免疫联合局部治疗对中晚期HCC可以取得更好的疗效，但对于靶向免疫联合局部治疗的最佳组合方案、适用人群、联合时机和顺序、AEs的管理等实际问题缺乏有效指导。在患者一般情况允许，经器官功能综合评估能够耐受联合治疗的前提下，中国肝癌分期（China liver cancer staging, CNLC）建议，分期

为Ib、IIa、IIb、IIIa期无法接受或拒绝接受根治性治疗的HCC患者,IIIb期但主要肿瘤负荷在肝脏或寡转移患者,以及广泛转移的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,均可在靶免治疗的基础上联合局部治疗。因方案涉及的适用人群较广,因此系统化、规范化及全程化的管理模式需在各医疗中心及基层医院进行推广,发挥多学科协作诊疗(MDT)在其中的作用,确定靶免联合局部治疗的使用及停用时机,定期对患者一般情况及疾病发展或转归情况进行动态评估(包括增强CT或增强MRI、肿瘤标志物变化、血生化以及心肌酶谱等),根据评估结果动态调整治疗方案及周期,让患者始终处于全程管理模式的闭环内,避免因其他不确定因素影响患者的综合治疗效果。

由于靶免联合局部治疗的使用,AEs发生谱变得越来越宽。因此在使用联合治疗方案前必须进行充分的基线评估;治疗过程中需要对不同类型治疗方案的AEs有充分了解及识别,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,以及针对免疫相关不良反应(immune-related AEs, irAEs)是否启用糖皮质激素治疗;根据AEs的具体表现及发生与局部治疗的时间相关性,确定对已发生的AEs进行何种处理措施(局部治疗相关AEs常以发热、疼痛、出血、恶心、呕吐及血常规异常等多见,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,其中irAEs和靶向药物引起的AEs有时存在共同的靶器官损害,对于除内分泌系统AEs外 ≥ 3 级irAEs都需要使用糖皮质激素等免疫抑制剂的治疗,但靶向药物的AEs则以对症处理为主,严重者需要停药。因此需要明确判断AEs的分级以及形成原因,必要时通过MDT团队开展临床诊治及AEs的判断);形成系统化、规范化管理AEs的全程化管理模式^[8-10]。

由于HCC疾病的特殊性,靶免联合局部治疗AEs多样性,临床医生需要对包括肝功能损伤、发热、血小板降低等情况进行重点关注和充分鉴别诊断。在除外肝内肿瘤进展、病毒性肝炎活动以及梗阻性黄疸等所致肝功能损害外,当出现肝功能损害时,要区分是以转氨酶升高为主,或是胆红素升高为主,还是两者共同升高。局部治疗的肝功能损害往往与治疗的时间相关性较强,多以

原有肝功能恶化或转氨酶升高为主,经保肝治疗后大多可缓解。而免疫性肝炎则与基础肝病无相关性、影像学检查无相关提示,一般保肝治疗无效。对于无法明确肝损害原因时,1~2级可考虑暂停可疑药物观察,对于3~4级肝功能损伤及保肝治疗后效果不佳者,一般建议使用糖皮质激素治疗,必要时肝穿刺活检病理明确病因。另外,在使用靶向药物及免疫治疗过程中,高血压和心血管毒性、腹泻和结肠炎、肾脏损害、皮疹以及甲状腺功能减退等情况发生率较其他AEs高,也需要重点关注及鉴别诊断。

1.2 不同方式的局部治疗方案该如何选择

对于靶免治疗具体选择联合何种局部治疗,目前尚无统一推荐。结合《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[5]推荐,共识也对不同病情时选择何种局部治疗(TACE、HAIC、放疗等)做了有建设性的推荐。

TACE是HCC应用最为广泛的局部治疗手段^[11-13],对于有手术切除或消融治疗适应证,但由于高龄、肝功能储备不足、肿瘤高危部位等非手术原因不能或不愿接受上述治疗方法的CNLC分期Ia、IIb和IIa期HCC患者;CNLC分期IIb、IIIa和部分IIIb期,且肝功能Child-Pugh A/B级、美国东部肿瘤协作组功能状态评分(ECOG PS)0~2的HCC患者均可考虑选择行TACE^[5]。由于部分HCC患者可能会出现TACE抵抗或难治,共识推荐CNLC分期Ib~IIb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,应考虑联合靶免治疗。而对于CNLC分期IIIa~IIIb期不适合根治性手术的HCC患者在初始治疗时可选择进行靶免联合TACE治疗。

若初诊时肿瘤负荷较大的CNLC分期IIb期、伴有门静脉或肝静脉癌栓CNLC分期IIIa期,以及肿瘤主要局限于肝内的CNLC分期IIIb期的HCC患者,除靶免联合方案,在局部治疗方案上应该考虑选择HAIC。基于肝脏双重血供的特殊性,HAIC可通过肝动脉对肿瘤持续灌注高浓度细胞毒性药物,发挥最大限度的杀伤作用,而不会对正常肝脏组织造成严重的不良影响。当然,HAIC相关AEs的发生率也高于TACE,对于1~2级AEs,对症治疗,无剂量调整;对于3~4级AEs,应终止适当的灌注,并进行积极的对症治疗。在下一个疗程中,化疗药物的剂量也应做相应的调整,必要时

应终止 HAIC 治疗^[14]。当 HAIC 用于转化治疗时,在满足肿瘤应答被评估为完全或部分缓解,或稳定的疾病状态维持3个月以上、肝切除术时有足够的残余肝体积、可以实现 R_0 切除以及无常见手术禁忌证则可考虑手术切除,同时建议手术选择的时机应该在最后一个疗程后3~4周内^[14]。

放射治疗分为外放射治疗和内放射治疗。外放射治疗是利用放疗设备产生的射线(光子或粒子)从体外对肿瘤照射。外放射治疗在肝癌领域目前主要有三维适形或调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)、图像引导放射治疗(image guided radiation therapy, IGRT)或立体定向放射疗法(stereotactic body radiation therapy, SBRT)等技术^[15-16]。内放射治疗是利用放射性核素,经机体管道或通过针道植入肿瘤内。内放射治疗主要包括 Y^{90} 微球疗法、 ^{131}I 单克隆抗体、放射性碘化油、 ^{125}I 粒子植入等方式,是局部治疗肝癌的一种方法^[17-19]。 Y^{90} 微球疗法较早在欧洲国家应用较多,近年来在我国的应用较前增多,可缩小较大肿瘤体积后降低手术难度或辅助其他系统治疗方案,以达到延长肝癌患者生存期的目的^[20]。 ^{125}I 粒子植入在肝癌局部控制率方面有不错的优势,在肝内胆管细胞癌、转移性肝癌中应用较多^[21]。靶免联合放疗目前在肝癌中的研究缺乏前瞻性大样本研究,大多是I期临床研究和回顾性研究,放疗、靶向、免疫治疗方式的联合应用是否可提高整体疗效及作用机制仍需进一步研究解决。但是也有研究^[22-23]报道,放疗弥补了瘤栓对靶免治疗不敏感的不足,同时可以增强肿瘤微环境中抗肿瘤免疫细胞的浸润、ICIs 可显著提高放疗的远隔效应,是提高不可手术切除 HCC 患者的疗效重要方法之一。因此共识推荐 CNLC 分期 IIa、IIb、IIIa 期 HCC 患者可对原发病灶及门脉瘤栓/肝静脉瘤栓进行放疗同时联合靶免治疗;CNLC 分期 IIIb 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 IIIb 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。放疗与靶向及免疫三联同步治疗的 AEs 显著增加,比如内放射治疗常会带来肝功能损害的 AEs,而靶免治疗对患者本身的肝功能情况要求较高,因此医师在做治疗方案决策时需要从有效性、安全性、患者的耐受性、药物剂量的调整等多方面考虑,以达

到患者的获益率最佳。

1.3 提升转化治疗成功率

转化治疗是指将不可切除的 HCC 转化为可切除 HCC,是中晚期 HCC 患者获得根治性切除和长期生存的重要途径之一^[5-6,24-25]。靶免联合局部治疗手段不仅可以有效地控制肿瘤,还能为无法手术的中晚期 HCC 患者提供新的手术机会,进而达到更长时间的无瘤生存,延长患者的生存时间和提高生活质量。转化治疗策略的前景非常广阔,为靶免治疗序贯外科手术提供潜在可能性,为 HCC 围手术期全程治疗提供有效的诊疗思路^[6]。一项前瞻性研究^[26]表明,仑伐替尼联合 PD-1 抑制剂在转化治疗不可切除的中晚期 HCC 患者中具有明确的疗效且可耐受。但是该研究设计的研究方案不包括局部治疗,因此局部治疗后患者的转化治疗获益情况及耐受性仍需进一步临床研究证实。在该前瞻性研究中完成改良实体瘤疗效评价(mRECIST)标准临床评估的56例患者中,有31例患者(包括4例完全缓解,21例部分缓解、6例病情稳定)符合成功转化标准,转化成功率为55.4%(31/56)。在31例成功转化的患者中,21例接受了手术,18例(85.7%)实现了 R_0 切除。由此可见,靶免联合序贯外科手术方案能带来远期生存获益。如果增加局部治疗则可作为治疗反应延迟人群的有效强化治疗。

基于上述转化治疗在 HCC 治疗中的重要意义及靶免联合局部治疗方案的可行性,共识把 ICIs+TKIs 联合局部治疗的多维度联合、多模式序贯方案作为转化治疗的主要推荐^[4]。靶免联合局部治疗作为 HCC 转化治疗的策略主要包括两个方面:一是转化为可根治性手术切除治疗;二是转化为可根治性消融治疗(射频消融、微波消融、冷冻消融等)。转化治疗后的切除手术与常规 HCC 切除手术的适应证虽然类似^[27],但是又具有特殊性,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。同时转化治疗成功后选择合适的手术时机比较关键,一般按照 RECIST 1.1/mRECIST 标准进行评估,当疗效评估为完全缓解/部分缓解、手术切除后残留肝体积能达到标准肝体积40%、可达到根治性切除标准以及无其他手术禁忌证时,建议尽早手术。随着微创手术技术在各中心的逐渐成熟化,优先考虑微创手术(包括腹腔镜肝切除、

机器人辅助腹腔镜肝切除等),既可以降低手术创伤,加速术后康复,同时术后更早恢复靶向治疗,充分发挥靶向治疗的巨大价值,延长患者生存^[28-29]。共识建议术后根据患者一般情况及术前治疗耐受情况,术后继续序贯靶向联合治疗,即使术后达到病理完全缓解也建议酌情使用原方案或部分药物辅助治疗6个月以上。除转化手术外,转化为可根治性消融治疗也是选择之一。共识提示对于靶向联合治疗后瘤栓(如果有)退缩消失、肿瘤缩小至直径 ≤ 5 cm、肿瘤数目 ≤ 3 个、肝功能Child-Pugh A/B级者,可选择行根治性消融治疗,方式有经皮、腹腔镜、开腹等,具体可根据患者及病灶特点、操作者经验等进行选择。

1.4 肿瘤进展后的治疗方案选择

对于部分使用靶向联合局部治疗效果较差或进展迅速的HCC患者,可能出现肿瘤缓解后再进展,或者肿瘤治疗过程中即出现进展等情况。对于肿瘤缓解后再进展HCC,如果仍处于靶向药物治疗阶段,应该更换为二线系统抗肿瘤治疗方案,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,同时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。而对于肿瘤治疗过程中即出现进展的患者,对于肝功能及一般情况不佳(肝功能Child-Pugh $\geq$ B级8分或ECOG PS评分 ≥ 2 分)患者,应给予最佳支持治疗及中医中药治疗,肝功能改善后再行抗肿瘤相关治疗;若患者一般情况及肝功能能够耐受系统治疗,则应选择MDT指导更换为二线系统抗肿瘤治疗方案。具体二线系统治疗方案的选择可参考《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[9]。

2 未来需要重点关注的研究方向

2.1 生物标志物的潜力巨大

随着靶向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等众多问题亟需解决。为了更好地发挥免疫治疗为基础的综合治疗方案在HCC中的最佳效果,还应该通过有效的标志物来预测患者对免疫治疗及其联合治疗的效果^[30-32]。PD-L1表达、高肿瘤突变负荷、高微卫星不稳定性、肠道微生物群和代谢特

征等生物标志物被用于选择可能对HCC和其他癌症的ICIs治疗产生积极反应的患者^[33-36]。其中肠道菌群^[34,37-38]、细胞游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)^[39]均在HCC中表现出较好的预测免疫治疗疗效的作用,尿液蛋白虽然无HCC免疫治疗相关队列研究报道,但也是未来相对无创的预测标志物之一。

2.2 多中心大队列研究及个体化方案的推行

共识给临床医生在中晚期HCC患者选择治疗提供有力的依据,但是部分参考的研究结论来源于单中心且样本量有限,因此开展多中心、大样本的临床研究,进一步评价靶向联合局部治疗的疗效和安全性。同时单独靶向治疗、免疫治疗以及局部治疗的方案及药物众多,组合后的联合方案也相对更多,因此对于具体个体,个性化的方案如何制定仍然无法明确,因此需要探索靶向联合局部治疗的个体化治疗方案。单一方案在部分患者中可能疗效显著,但是联合治疗后,对于不同方案适用群体的选择就变得更加复杂,因此除了临床试验研究以外,还需要联合多中心、大样本队列的研究去评价各类治疗方案组合的最佳受益人群,为未来个体化治疗铺开奠定基础。

3 总结与展望

我国中晚期HCC患者人群基数大、社会经济压力大,进一步提高治疗效果是迫切需要解决的难题,单一应用局部治疗、系统治疗或手术治疗均存在一定的局限性。共识的推出为我们在中晚期HCC中规范化使用靶向联合局部治疗奠定了基础,同时也明确了HCC患者在接受靶向联合局部治疗前应充分了解治疗方案的风险和获益,并在专业医生的指导下进行治疗。目前对于联合治疗方案在HCC中的应用仍然有很多问题值得探索,比如如何进一步明确局部治疗增敏免疫治疗的机制;如何发现特殊靶点突变及对应药物,多靶点与单靶点药物组合方案(宽窄组合)的应用;在免疫治疗方面,除了ICIs,对于免疫疫苗、过继免疫细胞治疗以及细胞因子治疗等其他免疫治疗方案也需进一步关注;抗体偶联药物、双免疫治疗药物以及其他联合方案及创新靶点的探索也逐渐进入研究者的视野。在现有许多可用的晚期HCC靶向、免疫以及局部治疗方案,如何对患者合理分层选择个体化治疗方案是关键,需考虑安全性、

通过生物标志物筛选最佳适用人群等,从而真正意义上让立体治疗方案与个体化治疗融合,大大提高转化治疗的可行性和转化成功率,使更多晚期HCC患者再次获得外科根治性手术机会,收获长期生存获益。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:朱成佩与赵海涛构思了本文大纲,赵海涛指导写作方向,朱成佩撰写了初稿,赵海涛仔细审阅了原稿,对文章提出重要修改建议,并核准了最终提交版本。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17–48. doi: 10.3322/caac.21763.
- [2] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20):1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [3] Foerster F, Gairing SJ, Ilyas SI, et al. Emerging immunotherapy for HCC: a guide for hepatologists[J]. Hepatology, 2022, 75(6):1604–1626. doi: 10.1002/hep.32447.
- [4] 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. 靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(12):2782–2792. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.006.
- [5] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2):288–303. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
- [6] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组, 等. 基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. 肝癌电子杂志, 2021, 8(2):6–15. doi: 10.3969/j.issn.2095-7815.2021.02.004.
- [7] Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association; Chinese Society of Liver Cancer, Chinese AntiCancer Association, Hepatology Group of the Surgical Branch of the Beijing Medical Association, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy of immune checkpoint inhibitors combined antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma(2021 Edition) [J]. Electronic Journal of Liver Tumor, 2021, 8(2):6–15. doi:10.3969/j.issn.2095-7815.2021.02.004.
- [8] 国际肝胆胰协会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组, 中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会. 肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(1):16–34. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20221215-00602.
- [9] The Chinese Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Group of Liver Surgery, Surgical Society of Chinese Medical Association, Expert Committee on Liver Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese multidisciplinary expert consensus on combined immunotherapy for hepatocellular carcinoma(2023 version)[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2023, 31(1):16–34. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20221215-00602.
- [10] 王汉萍. 肝癌免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应及处理[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5):985–991. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.003.
- [11] Wang HP. Adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitor in treatment of liver cancer and related treatment measures[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2022, 38(5):985–991. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.003.
- [12] Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):38. doi: 10.1038/s41572-020-0160-6.
- [13] Chuah S, Lee J, Song Y, et al. Uncoupling immune trajectories of response and adverse events from anti-PD-1 immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2022, 77(3):683–694. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.039.
- [14] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. Hepatology, 2016, 64(1):106–116. doi: 10.1002/hep.28453.
- [15] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37(2):429–442. doi: 10.1053/jhep.2003.50047.
- [16] Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Radiology, 2002, 224(1):47–54. doi: 10.1148/radiol.2241011262.
- [17] Zhao M, Guo Z, Zou YH, et al. Arterial chemotherapy for

- hepatocellular carcinoma in China: consensus recommendations[J]. *Hepatol Int*, 2023. doi: [10.1007/s12072-023-10599-6](https://doi.org/10.1007/s12072-023-10599-6). [Online ahead of print]
- [15] Chen YX, Zhuang Y, Yang P, et al. Helical IMRT-based stereotactic body radiation therapy using an abdominal compression technique and modified fractionation regimen for small hepatocellular carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820937002. doi: [10.1177/1533033820937002](https://doi.org/10.1177/1533033820937002).
- [16] Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(13): 1631–1639. doi: [10.1200/JCO.2012.44.1659](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1659).
- [17] Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3980–3986. doi: [10.1200/JCO.2013.49.9202](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.9202).
- [18] Cha J, Seong J. Application of radiotherapeutic strategies in the BCLC-defined stages of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2012, 1(3/4):216–225. doi: [10.1159/000343836](https://doi.org/10.1159/000343836).
- [19] Cheung TT, Ho CL, Lo CM, et al. 11C-acetate and 18F-FDG PET/CT for clinical staging and selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation on the basis of Milan criteria: surgeon's perspective[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(2): 192–200. doi: [10.2967/jnumed.112.107516](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107516).
- [20] Mantry PS, Mehta A, Madani B, et al. Selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(5): 799–807. doi: [10.21037/jgo.2017.08.03](https://doi.org/10.21037/jgo.2017.08.03).
- [21] Zhu W, Zhong Z, Yan H, et al. Clinical efficacy of CT-guided 125I brachytherapy in patients with local residual or recurrent hepatocellular carcinoma after thermal ablation[J]. *Insights Imaging*, 2022, 13(1):185. doi: [10.1186/s13244-022-01327-z](https://doi.org/10.1186/s13244-022-01327-z).
- [22] Lee YH, Tai D, Yip C, et al. Combinational immunotherapy for hepatocellular carcinoma: radiotherapy, immune checkpoint blockade and beyond[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 568759. doi: [10.3389/fimmu.2020.568759](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.568759).
- [23] Ning C, Zhang X, Wang Y, et al. Radiation therapy with combination therapy of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023. doi: [10.1016/j.ijrobp.2023.07.001](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.07.001). [Online ahead of print]
- [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. doi: [10.1001/jamaoncol.2019.0250](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0250).
- [25] 白亮亮, 谭凯, 贺小军, 等. 巨大肝细胞癌(CNLC IIIa期)伴门静脉左支癌栓(Vp3型)新辅助治疗后手术切除1例报告并文献复习[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(1):136–142. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.013](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.013).
- Bai LL, Tan K, He XJ, et al. Neoadjuvant therapy followed by surgical resection for giant hepatocellular carcinoma(CNLC III a) with portal vein tumor thrombus(Vp3): a case report and literature review[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(1):136–142. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.013](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.013).
- [26] Zhang W, Tong S, Hu B, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies as conversion therapy for patients with unresectable intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(9):e007366. doi: [10.1136/jitc-2023-007366](https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007366).
- [27] 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. doi: [10.1002/jhbp.644](https://doi.org/10.1002/jhbp.644).
- [28] Sotiropoulos GC, Prodromidou A, Kostakis ID, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Updates Surg*, 2017, 69(3): 291–311. doi: [10.1007/s13304-017-0421-4](https://doi.org/10.1007/s13304-017-0421-4).
- [29] Xiong J, Altaf K, Javed MA, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(45): 6657–6668. doi: [10.3748/wjg.v18.i45.6657](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i45.6657).
- [30] He Y, Lu M, Che J, et al. Biomarkers and future perspectives for hepatocellular carcinoma immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 716844. doi: [10.3389/fonc.2021.716844](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.716844).
- [31] Greten TF, Villanueva A, Korangy F, et al. Biomarkers for immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(11):780–798. doi: [10.1038/s41571-023-00816-4](https://doi.org/10.1038/s41571-023-00816-4).
- [32] Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment[J]. *Cells*, 2020, 9(6):1370. doi: [10.3390/cells9061370](https://doi.org/10.3390/cells9061370).
- [33] Jin Y, Dong H, Xia L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8):1378–1389. doi: [10.1016/j.jtho.2019.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.007).
- [34] Mao J, Wang D, Long J, et al. Gut microbiome is associated with the clinical response to anti-PD-1 based immunotherapy in hepatobiliary cancers[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(12): e003334. doi: [10.1136/jitc-2021-003334](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003334).
- [35] Wu H, Zheng X, Pan T, et al. Dynamic microbiome and metabolome analyses reveal the interaction between gut microbiota and anti-PD-1 based immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(8):1321–1334. doi: [10.1002/ijc.34118](https://doi.org/10.1002/ijc.34118).
- [36] Shen YC, Lee PC, Kuo YL, et al. An exploratory study for the association of gut microbiome with efficacy of immune checkpoint

inhibitor in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8:809–822. doi: [10.2147/JHC.S315696](#).

[37] Zheng Y, Wang T, Tu X, et al. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):193. doi: [10.1186/s40425-019-0650-9](#).

[38] Lee PC, Wu CJ, Hung YW, et al. Gut microbiota and metabolites associate with outcomes of immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(6):e004779. doi: [10.1136/jitc-2022-004779](#).

[39] Yang X, Hu Y, Yang K, et al. Cell-free DNA copy number variations predict efficacy of immune checkpoint inhibitor-based therapy in hepatobiliary cancers[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(5):e001942. doi: [10.1136/jitc-2020-001942](#).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 朱成佩, 赵海涛. 《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝癌细胞瘤中国专家共识》解读[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(1):1–8. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001](#)

Cite this article as: Zhu CP, Zhao HT. Interpretation of the Chinese expert consensus on targeted-immune combination local therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(1): 1–8. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001](#)

本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合法	ABC法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC ₅₀	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合法	SABC法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸氨基转移酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO ₂
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO ₂	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒e抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒e抗原	HBeAg
辅助性T细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBcAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBcAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相pH梯度	IPG	双蒸水	ddH ₂ O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧化酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机X线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		