



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.002

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.002>

· 综述与讲座 ·

# 中晚期肝细胞肝癌系统治疗的研究进展

徐馨 张岚

**[摘要]** 原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,我国每年的新发病例数约占全球的一半,且起病隐匿,绝大部分患者发现肝细胞肝癌时已处于中晚期,无法接受手术、消融等根治性治疗,预后较差。包括分子靶向药物、免疫检查点抑制剂等在内的系统治疗已成为中晚期肝细胞肝癌患者治疗的基石。随着系统治疗的研究进展,可供临床应用的治疗手段推陈出新,使部分中晚期肝细胞肝癌患者在接受系统治疗后明显获益,生存时间得到显著延长。本文对近年来中晚期肝细胞肝癌系统治疗的现状和研究进展进行综述。

**[关键词]** 原发性肝癌; 肝细胞肝癌

**[中图分类号]** R563.3 **[文献标识码]** A

原发性肝癌(本文指肝细胞肝癌,HCC)是目前我国第4位常见的恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因,严重威胁我国人民的生命和健康<sup>[1-2]</sup>。我国每年HCC的新发病例数约占全球的一半,且大部分患者在发现时已处于肿瘤的中晚期,无法接受手术、消融等根治性治疗,5年总生存率不超过12.1%<sup>[3]</sup>。对于不能手术的中晚期HCC患者,系统治疗显得尤为重要。根据国家卫生健康委办公厅发布的《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》,系统性治疗被推荐用于中国肝癌临床分期(CNLC)Ⅲa、Ⅲb期HCC患者、不适合手术切除或肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)治疗的CNLCⅡb期HCC患者、TACE治疗抵抗或TACE治疗失败的HCC患者<sup>[4]</sup>。巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期(2022年更新)也将系统治疗推荐用于BCLC C期或弥漫性、浸润性、肿瘤分布于两个肝叶的BCLC B期HCC患者<sup>[5]</sup>。近年来,HCC的系统治疗取得了突破性的进展,随着越来越多分子靶向药物在HCC研究中取得成功,其靶向药物的选择不再是索拉非尼一枝独秀。同时,以免疫检查点抑制剂(ICIs)为代表的免疫治疗也为HCC的治疗提供了新的选择和方向。近期,免疫联合治疗方案如ICIs和抗血管生成药物的联合、双免疫治疗方案相继获得成功,极大改变了HCC治疗的格局,HCC的系统治疗进入了免疫联合治疗的全新时代。本文对近年来中晚期HCC系统治疗的现状和未来方向进行综述。

## 一、分子靶向治疗

HCC是一种富血供肿瘤,在肿瘤新生血管产生的过程中,有许多细胞通路、细胞因子等参与其中。血管内皮生长因子(VEGF)在这一过程中起非常重要的作用。同时,在HCC肿瘤微环境中,参与肿瘤发生发展的通路还包括RAS/RAF/MEK/ERK通路、PI3K/AKT/mTOR通路、血小板源性生长因子(PDGF)通路、表皮生长因子受体(EGFR)通路等<sup>[6]</sup>。这种复杂的肿瘤微环境,使得HCC的系统治疗一度止步不前,直到首个针对HCC的多激酶受体抑制剂索拉非尼问世,才使HCC开启了分子靶向治疗的新篇章。

索拉非尼是第一个获批用于治疗晚期HCC的分子靶向药物<sup>[7]</sup>,被推荐用于肝功能Child-Pugh分级A级和B级的患者,但相对于肝功能Child-Pugh B级,Child-Pugh A级患者生存获益比较明显<sup>[8]</sup>。REFLECT研究结果显示,仑伐替尼组总生存期(OS)对比索拉非尼组达到非劣效终点,无进展生存期(PFS)、疾病进展时间(TTP)及客观缓解率(ORR)均优于索拉非尼组;亚组分析发现,对于亚洲HCC患者,仑伐替尼组患者OS显著长于索拉非尼组<sup>[9]</sup>。因此仑伐替尼成为第2个不可切除HCC的一线靶向药物。以瑞戈非尼为代表的HCC二线靶向药物的出现,提供了序贯性靶向治疗方案。索拉非尼进展后序贯瑞戈非尼的治疗为患者带来长达26个月的生存期<sup>[10-11]</sup>。2022年9月,来自真实世界的REFINE研究<sup>[12]</sup>公布了最终结果,该研究纳入RESORCE研究中未纳入的肝功能较差[Child-Pugh B/C级、美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG

PS) 评分 > 1 分] 的患者, 纳入人群更广泛、更贴合临床实际, 终期结果显示中位 OS (mOS) 达 13.2 个月; 分层分析显示一线仑伐替尼等非索拉非尼方案序贯二线瑞戈非尼治疗患者的二线 mOS 为 17.4 个月; 肝功能 Child-Pugh A 级患者的 mOS 相较 Child-Pugh B 级患者更高 (15.5 个月比 6.3 个月)。由此为瑞戈非尼用于除索拉非尼外其他一线治疗方案进展后的治疗选择带来有力证据。

近年来又陆续出现多种用于治疗 HCC 的靶向药物, 如包括多纳非尼、阿帕替尼等多靶点分子靶向药物及血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 的全人源重组 IgG1 单克隆抗体雷莫西尤单抗等。

1. 多纳非尼: 多纳非尼是我国自主研发的多靶点多激酶类小分子靶向药物, 将索拉非尼分子上的一个甲基取代为三氟代甲基, 提高了药物的稳定性。ZGDH3<sup>[13]</sup> 是一项在中国人群中进行多纳非尼对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的 II/III 期临床研究, 结果显示, 多纳非尼组的 OS 为 12.1 个月, 高于索拉非尼组的 10.3 个月; 而中位 PFS (mPFS) 的比较差异无统计学意义; 在安全性方面, 多纳非尼组的不良事件发生率更低。基于此研究, 2021 年 6 月多纳非尼在我国获批用于治疗既往未接受过系统抗肿瘤治疗的不可切除 HCC 患者。

2. 甲磺酸阿帕替尼: 甲磺酸阿帕替尼也是我国自主研发的新型多靶点小分子 VEGFR 酪氨酸酶抑制剂。

阿帕替尼二线治疗晚期 HCC 的 III 期临床研究 (AHELP)<sup>[14]</sup> 结果表明, 与安慰剂比较, 阿帕替尼显著延长接受二线及以上治疗晚期 HCC 患者的 mOS (8.7 个月比 6.8 个月), 死亡风险降低 21.5%, 也显著延长 mPFS (4.5 个月比 1.9 个月), 疾病进展降低 52.9%。2020 年 12 月阿帕替尼在我国获批用于既往接受过至少一线系统抗肿瘤治疗后失败或不可耐受的晚期 HCC 患者。

3. 雷莫西尤单抗: 雷莫西尤单抗是一种 VEGFR2 单克隆抗体。REACH-2 研究<sup>[15]</sup> 结果显示, 在既往索拉非尼治疗失败、甲胎蛋白  $\geq 400$  ng/ml 的晚期 HCC 患者中, 与安慰剂相比, 雷莫西尤单抗显著改善患者的 OS (mOS: 8.5 个月比 7.3 个月,  $HR = 0.710$ ) 和 PFS (mPFS: 2.8 个月比 1.6 个月,  $HR = 0.452$ )。使其于 2019 年 5 月在美国获批 HCC 二线治疗适应证, 并于 2022 年 10 月通过我国国家食品药品监督管理局批准上市。

4. 其他靶向药物: 卡博替尼能够抑制 VEGFR1~3 及 MET 和 AXL 等受体靶点, 这些作用靶点与 HCC 进展及索拉非尼耐药的发生密切相关。美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准卡博替尼用于治疗一线全身抗

肿瘤治疗后进展的 HCC 患者<sup>[16]</sup>。盐酸安罗替尼能够强效抑制 VEGFR、PDGF 受体 (PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)、c-Kit 等多个血管生成相关及肿瘤生长相关激酶的活性, 从而抑制肿瘤血管生长及肿瘤增殖。ALTER-0802 研究<sup>[17]</sup> 是一项评估安罗替尼用于晚期 HCC 一、二线治疗的安全性和有效性的单臂 II 期研究, 结果提示, 安罗替尼一线或二线治疗 HCC 均有效果且不良反应可耐受。

## 二、免疫治疗

免疫治疗通过重塑肿瘤免疫微环境, 抑制免疫逃逸, 达到灭活肿瘤的目的。2017 年, CHECKMATE-040、KEYNOTE-224 的 I/II 期研究结果均表明, 程序性死亡受体-1 (PD-1) 抑制剂 (纳武利尤单抗、帕博利珠单抗) 在晚期 HCC 中有抗肿瘤作用, 客观缓解率 (ORR) 可达 15% 以上<sup>[18-19]</sup>, 且安全性良好。由此开启了 HCC 免疫治疗的新时代。

### 1. 免疫单药治疗

(1) 纳武利尤单抗: 基于 CHECKMATE-040 研究<sup>[18]</sup> 结果, 2017 年美国 FDA 有条件批准了纳武利尤单抗二线治疗 HCC。但 III 期研究 CHECKMATE-459<sup>[20]</sup> 中纳武利尤单抗对比索拉非尼一线治疗 HCC 的结果显示, 相比于索拉非尼治疗组, 纳武利尤单抗治疗组 ORR (15% 比 7%) 更高, mOS 和 mPFS 虽有延长趋势, 但并未达到预设的终点。2021 年 4 月美国 FDA 撤回纳武利尤单抗二线治疗 HCC 适应证。

(2) 帕博利珠单抗: 基于 KEYNOTE-224 研究结果, 美国 FDA 也有条件批准了帕博利珠单抗二线治疗 HCC。但 III 期研究 KEYNOTE-240<sup>[21]</sup> 显示, 帕博利珠单抗联合最佳支持治疗对比安慰剂联合最佳支持治疗二线治疗 HCC, OS 和 PFS 均有所延长, 但未达到预设的终点。2021 年 9 月, 评估帕博利珠单抗与最佳支持治疗对比安慰剂与最佳支持治疗用于既往索拉非尼或奥沙利铂化疗经治的晚期 HCC 亚洲患者的临床研究 KEYNOTE-394<sup>[22]</sup> 宣布获得阳性结果, 其主要终点 OS 和次要终点 PFS、ORR 均达到阳性, 与安慰剂相比, 帕博利珠单抗显著延长患者的 OS (mOS: 14.6 个月比 13.0 个月,  $HR = 0.79$ )。2022 年 10 月帕博利珠单抗在我国获批 HCC 的二线治疗适应证。

(3) 卡瑞利珠单抗: 卡瑞利珠单抗在既往接受过系统抗肿瘤治疗的中国 HCC 的 II 期临床研究<sup>[23]</sup> 结果显示, ORR 为 14.7%, 6 个月生存率为 74.4%, 12 个月生存率为 55.9%。在我国被批准用于既往接受过索拉非尼治疗和 (或) 含奥沙利铂系统化疗的晚期 HCC 患者的治疗。

(4) 替雷利珠单抗: 替雷利珠单抗用于二线治疗的 II 期研究 (RATIONALE 208)<sup>[24]</sup> 结果显示, mPFS 为 2.7 个月, mOS 为 13.2 个月, ORR 为 13.3%, 使得替雷利珠单抗在我国获批了二线治疗适应证。2022 年欧洲肿瘤内科学术年会 (ESMO) 公布了 RATIONALE-301<sup>[25]</sup> 的结果, 此项 III 期临床研究评估了替雷利珠单抗对比索拉非尼作为一线治疗不可切除 HCC 的有效性, OS 达到了非劣效性研究终点, 替雷利珠单抗组和索拉非尼组的 mOS 分别为 15.9 个月和 14.1 个月 ( $HR = 0.85$ )。

(5) 度伐利尤单抗: HIMALAYA 研究<sup>[26]</sup> 将度伐利尤单抗联合或不联合曲美木单抗与索拉非尼进行比较用于晚期 HCC 的一线治疗, 主要研究终点为 OS, 与索拉非尼比较, 度伐利尤单抗达到了预设的非劣效终点 ( $HR = 0.86$ )。因此被 2022 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 肝癌指南作为一线治疗推荐<sup>[27]</sup>。

## 2. 免疫联合治疗

免疫单药较传统的索拉非尼靶向治疗在一定程度上提高了 ORR, 但大部分 HCC 患者仍无法延长 OS 而受益。为了更好地控制肿瘤, 延长患者的生存时间。越来越多免疫联合治疗方式进入临床研究阶段。

(1) ICI 联合贝伐珠单抗: ICI 联合大分子抗血管生成药物 (贝伐珠单抗或其生物类似物) 一线治疗晚期 HCC 已有两项 III 期研究 (IMbrave150 和 ORIENT-32) 取得成功。IMbrave150<sup>[28]</sup> 结果显示, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组 (T + A) 可降低死亡风险 34%, mOS 达 19.2 个月, 优于索拉非尼组的 13.4 个月; T + A 组疾病进展风险降低 35%, mPFS 为 6.8 个月, 索拉非尼组为 4.3 个月; 对于中国亚组人群, T + A 组与索拉非尼组相比死亡风险降低 47%, mOS 达到 24.0 个月, 索拉非尼组为 11.4 个月; 且联合治疗延迟了患者报告的中位生活质量恶化时间。在欧美国家和我国均获批用于治疗既往未接受过系统治疗的不可切除 HCC 患者。ORIENT-32 研究<sup>[29]</sup> 比较了信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物 (“双达”组合) 与索拉非尼在晚期 HCC 一线治疗中的疗效和安全性, 结果表明, 双达组的 mOS 明显长于索拉非尼组 (尚未达到比 10.4 个月,  $P < 0.0001$ ), 且降低了 43% 的死亡风险及 43.5% 的进展风险, 双达组的 mPFS 与索拉非尼相比显著改善 (4.5 个月比 2.8 个月)。因此, “双达”组合在我国也被推荐作为中晚期 HCC 患者的一线治疗方案。

(2) 仑伐替尼联合帕博利珠单抗: 2018 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 会议上首次公布了帕博利珠单抗联合仑伐替尼 (“可乐组合”) 一线治疗不可切除 HCC 的 Ib 期研究结果<sup>[30]</sup>, 总体 ORR 为 36.0%, mOS 可达

22 个月。由此靶向和免疫联合治疗成为了 HCC 系统治疗的新方向。令人遗憾的是, 2022 年最新公布的仑伐替尼联合帕博利珠单抗与仑伐替尼联合安慰剂作对比的 III 期临床试验 (LEAP-002)<sup>[31]</sup> 结果显示, 帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗组和仑伐替尼单药组的 mOS 分别达到 21.2 个月和 19.0 个月 ( $HR = 0.84$ ), PFS 分别为 8.2 个月和 8.0 个月 ( $HR = 0.867$ ), 未达到研究的主要研究终点。

(3) 卡博替尼联合阿替利珠单抗: 另一项靶向联合免疫治疗临床研究 COSMIC-312<sup>[32]</sup> 旨在评估卡博替尼联合阿替利珠单抗对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的有效性和安全性, 结果表明, 联合治疗组 mOS (中期分析) 为 15.4 个月, 索拉非尼组为 15.5 个月 ( $HR = 0.90$ ), 联合治疗组 OS 没有改善; 但与索拉非尼组比较, 联合治疗组 mPFS 显著延长, 达到 6.8 个月, 而索拉非尼组为 4.2 个月 ( $HR = 0.63$ )。

(4) 甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗: RESCUE 研究<sup>[33]</sup> 数据表明, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在晚期 HCC 二线治疗方面的 ORR 为 22.5%; mPFS 为 5.5 个月; mOS 为 21.8 个月<sup>[34]</sup>。使其在我国被推荐用于 HCC 的二线治疗。2022 年 ESMO 会议上公布了其用于晚期 HCC 一线治疗的数据 (SHR-1210-III-310)<sup>[35]</sup>, 一线使用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的组合与索拉非尼对比可显著延长患者的 PFS 及 OS, 且可改善 ORR, 成为第一个一线靶向联合 PD-1 抗体在 HCC 患者中获得阳性结果的临床研究。

(5) 双免疫治疗: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 和 PD-1/程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 在抗肿瘤免疫反应的不同阶段发挥作用。CTLA-4 可与 B7-1/B7-2 配体结合, 其发挥作用是在 T 细胞与抗原呈递细胞接触后的初始活化阶段; 而 PD-1 发挥作用是在效应 T 细胞识别周围组织细胞抗原的阶段, 因此, PD-1/PD-L1 抗体与 CTLA-4 抗体的联合并非简单的相加, 叠加使用后有 “1 + 1 > 2” 的效应<sup>[36]</sup>。基于 CHECKMATE-040 队列 4<sup>[37]</sup> 的结果, 纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合给药二线治疗的 ORR 可达到 32%, 目前该组合也被多部指南推荐作为二线治疗方案<sup>[27, 38]</sup>。在 HIMALAYA 研究中, STRIDE 组 (曲美木单抗 300 mg × 1 次剂量 + 度伐利尤单抗 1 500 mg 每 4 周 1 次) 与索拉非尼组对比, 显著延长患者的 OS, mOS 为 16.4 个月比 13.8 个月 ( $HR = 0.78$ ), 达到了主要研究终点, 且具有良好的安全性, 不会增加严重的肝毒性。单次高剂量 CTLA-4 抑制剂的给药方式可在激活 T 细胞的同时, 降低双免疫治疗方案的不良反应, 被中国临床肿瘤学会 (CSCO) 指南做为一线推荐用药<sup>[38]</sup>。PD-1/PD-L1

单抗联合 CTLA-4 抑制剂的双免疫治疗成为 HCC 新的免疫联合治疗方向。靶向 PD-1 和 CTLA-4 受体的双特异性抗体(如康方生物的 AK104)在 HCC 领域的临床研究也正在开展中(NCT04444167)。

除此之外,ICIs 治疗与靶向药物、化疗药物等其他药物的联合方案仍在不断探索中,如阿替利珠单抗联合仑伐替尼/索拉非尼、CS1003(PD-1 单抗)联合仑伐替尼等。

(6)其他免疫治疗:除 ICIs 外,目前还有包括过继性免疫细胞治疗(ACT)、溶瘤病毒治疗等免疫治疗形式。ACT 是指从自体或异体分离出免疫效应细胞,在体外进行扩增或肿瘤抗原负载后再回输至体内,直接杀伤肿瘤细胞或激发机体抗肿瘤免疫反应。目前在 HCC 中开展的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)研究即属于 ACT。研究发现,磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)在 HCC 组织中特异性高表达,存在于 70%~80% HCC 患者中,且可通过影响 Wnt 和 YAP 等信号通路而控制 HCC 细胞的增殖,进而影响肿瘤的生长和转移。因此,GPC3 是一种潜在的 HCC 治疗靶点<sup>[39-40]</sup>。2021 年 ASCO 会议上公布了一项来自我国的 G3-CAR-Ori2 的 I 期临床研究,这是一项开放标签、剂量递增的研究,在 7 例可评估病例中,3 例达到部分缓解(PR),2 例病情稳定(SD),2 例疾病进展(PD),提示 G3-CAR-Ori2 具有安全性,并具有一定的抗肿瘤作用<sup>[41]</sup>。溶瘤病毒是一种具有复制能力的可杀伤肿瘤的病毒,能选择性感染肿瘤细胞,在肿瘤细胞中复制、裂解肿瘤细胞,并刺激机体产生特异性抗肿瘤免疫反应。不过目前开展的临床研究提示,溶瘤病毒治疗的安全性虽得到认可,但抗肿瘤疗效有待进一步提高<sup>[42]</sup>。

### 3. 局部联合系统治疗

综合治疗是中晚期 HCC 治疗的重要理念与模式。HCC 的免疫抑制微环境导致肿瘤细胞免疫逃逸,如何改善肿瘤免疫抑制状态的微环境,使免疫治疗药物或自身免疫系统重新识别肿瘤细胞,进一步增强免疫治疗的抗肿瘤效果,已成为未来探索的重要方向。局部治疗联合免疫治疗具有协同增效机制,如 TACE、肝动脉灌注化疗(HAIC)、消融等局部治疗手段能够降低肿瘤负荷,破坏肿瘤生长的“土壤”,减少肿瘤耐药,并将免疫原性低、免疫细胞浸润少的“冷”肿瘤转化为免疫原性高、免疫细胞浸润多的“热”肿瘤,从而进一步提高 HCC 免疫治疗效果。目前系统治疗联合局部治疗的多项临床研究正在开展之中。

2022 年由我国学者开展的一项评估仑伐替尼联合 TACE 对比仑伐替尼单药一线治疗晚期 HCC 疗效和安全性的多中心、随机对照 III 期临床研究(LAUNCH)<sup>[43]</sup>

结果的公布引发了广泛关注,其结果显示,仑伐替尼联合 TACE 组的 OS 为 17.8 个月,单纯仑伐替尼组为 11.5 个月( $HR=0.45$ );联合治疗组 mPFS 达到 10.6 个月,而单纯仑伐替尼组为 6.4 个月( $HR=0.43$ )。仑伐替尼联合 TACE 可有效改善晚期 HCC 患者的临床结局,且安全性较好,有望成为晚期 HCC 患者一线治疗新选择。HAIC 联合系统治疗在中晚期 HCC 中同样显示出良好的肿瘤控制率和安全性。FOLFOX-HAIC、血管生成抑制剂和免疫联合治疗的研究结果显示,与单一治疗相比,联合治疗可获得更好的生存获益和疾病控制;治疗的 ORR 可达 38.0%~59.2%,mOS 为 15.9~18.0 个月,mPFS 为 8.8~11.1 个月<sup>[44-47]</sup>。

消融联合系统治疗的临床研究也在开展中。一项队列研究(NCT01853618)结果表明,曲美木单抗可安全有效地与消融联合治疗晚期 HCC;HCC 患者的 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量显著增加;6 个月和 12 个月的 PFS 率分别为 57.1%和 33.1%,肿瘤进展的中位时间为 7.4 个月,mOS 达到 12.3 个月<sup>[48]</sup>。因此,消融和免疫治疗的联合也将成为治疗晚期 HCC 的一种潜在新疗法。

在过去的 10 余年里,我们看到了 HCC 系统治疗的突飞猛进,这些治疗方式的更新大大改善了 HCC 患者的预后。虽然目前尚无明确的生物标志物让我们筛选系统治疗敏感的人群,但随着科学技术的发展,相信不久的将来,会有更多的分子靶向通道、免疫细胞相关治疗靶点被发掘,开展更多高质量的临床研究,使越来越多的中晚期 HCC 患者获益。

### 参 考 文 献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 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. 基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2021 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(7): 740-753.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Akula SM, Abrams SL, Steelman LS, et al. RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/PTEN/AKT/mTORC1 and TP53 pathways and regulatory miRs as therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. Expert Opin Ther Targets, 2019, 23(11): 915-929.
- [7] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- [8] Ye SL, Chen X, Yang J, et al. Safety and efficacy of sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma: final outcome from the Chinese patient subset of the GIDEON study[J]. Oncotarget, 2016, 7(6): 6639-6648.
- [9] Kudo M, Finn RS, 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.

- [10] 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.
- [11] Lim HY, Merle P, Finn RS, et al. Regorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in routine clinical practice: Interim analysis of the prospective, observational REFINE trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4\_suppl):542.
- [12] Kim YJ, Merle P, Finn RS, et al. Regorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in routine clinical practice: Final analysis of the prospective, observational REFINE study [Z]. *Madrid; ILCA*, 2022;99.
- [13] Qin S, Bi F, Gu S, 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.
- [14] 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.
- [15] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucicromab 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.
- [16] 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.
- [17] Sun Y, Zhou A, Zhang W, et al. Anlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: an open-label phase II study (ALTER-0802 study) [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(3):621-629.
- [18] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10088):2492-2502.
- [19] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):940-952.
- [20] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1):77-90.
- [21] Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(3):193-202.
- [22] 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.
- [23] Qin S, Ren Z, Meng Z, 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.
- [24] Gourd K. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8):1062.
- [25] Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. LBA36 Final analysis of RATIONALE-301; Randomized, phase III study of tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl\_7):S808-S869.
- [26] Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC); HIMALAYA [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4\_suppl):379.
- [27] NCCN. Hepatobiliary Cancers (Version 3. 2022) [Z]. 2022.
- [28] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3\_suppl):267.
- [29] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IB305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):977-990.
- [30] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase I b Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26):2960-2970.
- [31] Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. LBA34 Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl\_7):S808-S869.
- [32] Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8):995-1008.
- [33] Xu J, Shen J, Gu S, 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.
- [34] Zhang Y, Xu J, Shen J, et al. Update on overall survival (OS) of RESCUE: An open-label, phase 2 trial of camrelizumab (C) in combination with apatinib (A) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl):4076.
- [35] Qin S, Chan LS, Gu S, et al. LBA35 Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A randomized, phase III trial [J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33(suppl\_7):S808-S869.
- [36] Wei SC, Anang NAS, Sharma R, et al. Combination anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 checkpoint blockade utilizes cellular mechanisms partially distinct from monotherapies [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(45):22699-22709.
- [37] 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.
- [38] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肝癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [39] Chen C, Huang X, Ying Z, et al. Can glypican-3 be a disease-specific biomarker? [J]. *Clin Transl Med*, 2017, 6(1):18.
- [40] Kolluri A, Ho M. The Role of Glypican-3 in Regulating Wnt, YAP, and Hedgehog in Liver Cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:708.
- [41] Zhao Z, Guo W, Fang S, et al. An armored GPC3-directed CAR-T for refractory or relapsed hepatocellular carcinoma in China: A phase I trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl):4095.
- [42] Mondal M, Guo J, He P, et al. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(10):2389-2402.
- [43] 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. [Epub ahead of print]
- [44] Mei J, Tang YH, Wei W, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined With PD-1 Inhibitors Plus Lenvatinib Versus PD-1 Inhibitors Plus Lenvatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:618206.
- [45] Chen S, Xu B, Wu Z, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib with or without hepatic arterial infusion chemotherapy in selected populations of patients with treatment-naïve unresectable hepatocellular carcinoma exhibiting PD-L1 staining: a multicenter retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1126.
- [46] Mei J, Li SH, Li QJ, et al. Anti-PD-1 Immunotherapy Improves the Efficacy of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8:167-176.
- [47] He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13:17588359211002720.
- [48] 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.

(收稿日期:2022-11-01)

(本文编辑:周三凤)