

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.002

· 专家论坛 ·

2022 年 ESMO 肝细胞癌治疗进展

成远, 秦叔逵

解放军东部战区总医院全军肿瘤中心, 江苏 南京 210002

通信作者: 秦叔逵, E-mail: qinsk@cSCO.org.cn

摘要: 2022 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会于当地时间 2022 年 9 月 9 日在法国巴黎召开。本次大会报道了多项肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 领域的重磅研究, 涵盖晚期系统治疗、局部联合系统治疗和围手术期治疗等。这些研究结果将改变临床实践并推动肝癌领域的发展。本文重点介绍大会 HCC 相关研究结果, 探讨 HCC 的治疗热点、问题和未来发展方向。

关键词: 肝细胞癌; 欧洲肿瘤内科学会; 2022

Current progress and advances in hepatocellular carcinoma: highlights from the 2022 ESMO annual meeting

Cheng Yuan, Qin Shukui

Cancer Center of PLA, General Hospital of the PLA Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China

Corresponding to: Qin Shukui, E-mail: qinsk@cSCO.org.cn

Abstract: The 2022 annual meeting of the European Society of Medical Oncology (ESMO) was held on September 9th, 2022 in Paris, France. This conference reported a number of important studies in the field of hepatocellular carcinoma (HCC), including advanced systemic therapy, local combination systemic therapy, perioperative therapy, etc. These results will change our clinical practice and promote the development of HCC. This article focuses on the HCC related research of the conference, and discusses the hot spots, problems and future development direction of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; European Society of Medical Oncology; 2022

原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是全球常见的恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 下属的国际癌症研究机构 2021 年公布的数据表明, 肝癌为全球第 6 位高发恶性肿瘤, 死亡率高居第 3 位^[1]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占原发性肝癌的 75%~85%^[2-3]。本文所讲的“肝癌”特指 HCC。

自 2017 年以来, HCC 的系统治疗飞速发展, 新的免疫治疗药物和靶向药物不断涌现, 新的治疗理念和治疗方案不断创新, 多个靶向药物和免疫药物先后获得批准上市, 在一定程度上提高了晚期 HCC 患者的生存期, 但临床仍有较大的未满足的需求。

2022 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会于当地时间 2022 年 9 月 9 日在法国巴黎隆重召开。这次大会共收到近 3 400 篇投稿。会议展示了 1 913 篇摘

要, 包含 76 份重磅研究的 Late-breaking Abstract (LBA)。HCC 领域共有摘要 22 篇, 包括 3 篇 LBA 和 19 篇壁报, 其中 13 篇来自中国学者。本文就 2022 ESMO 年会在 HCC 领域的重要报道进行综述和讨论, 以期为临床医师了解 HCC 治疗进展提供参考。

1 晚期 HCC 的系统治疗

2022 ESMO 年会的肝癌专场有 3 项肝癌一线免疫治疗研究 (LEAP-002^[4]、SHR-1210-III-310^[5] 和 RATIONALE-301^[6]) 以 LBA 形式重磅亮相, 引起世界肝癌领域的高度关注。这是继 2020 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会肝癌专场的 3 项口头报道之后又 1 次肝癌治疗领域的盛宴。其研究结果对于临床实践有着重要的指导意义。在这 3 项研究中, 中国学者做出了巨大的贡献。

1.1 RATIONALE 301 研究 (LBA36)

这是一项前瞻性、随机、阳性药平行对照、开放标签、全球多中心注册的Ⅲ期临床研究,旨在评估替雷利珠单抗对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的疗效和安全性^[6]。研究共纳入 674 例患者,按照 2:1 随机分配至替雷利珠单抗组或索拉非尼组。主要研究终点为总生存期 (overall survival, OS) 的非劣效性比较,关键次要终点为客观缓解率 (objective response rate, ORR)。结果显示,替雷利珠单抗与索拉非尼比较,达到主要研究终点 OS 的非劣效性,替雷利珠单抗组的中位 OS (median OS, mOS) 为 15.9 个月,而索拉非尼组的 mOS 为 14.1 个月 ($HR=0.85$, $95\%CI: 0.712\sim1.019$), 即死亡风险降低 15%, mOS 延长 1.8 个月,观察到生存获益的趋势。与索拉非尼比较,替雷利珠单抗有更高的 ORR (14.3% vs 5.4%) 和更持久的缓解持续时间 (duration of response, DOR; 36.1 个月 vs 11.0 个月)。两组的中位无进展生存期 (median progression free survival, mPFS) 分别为 2.2 个月和 3.6 个月 ($HR=1.1$)。安全性方面,与索拉非尼比较,替雷利珠单抗 ≥ 3 级的治疗期间发生的不良事件 (treatment emergent adverse event, TEAE) 发生率 (48.2% vs 65.4%) 更低。研究表明,替雷利珠单抗一线治疗晚期 HCC 显示了具有临床意义的 OS 获益,且具有良好的安全性。

RATIONALE 301 研究是由中国肝癌领域著名专家秦叔逵教授牵头的全球多中心大型临床研究^[6]。研究设计借鉴了 CheckMate 459 研究失败的教训^[7]。在该项研究中纳武利尤单抗对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC 未达到 OS 的优效终点。因此同样是“头对头”对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC, RATIONALE 301 研究将主要终点 OS 设计为非劣效,并且最终获得成功。同样的设计在 HIMALAYA 研究中也见到^[8], 度伐利尤单抗对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC 也是采用了 OS 的非劣效设计并且获得成功。这 3 项大型Ⅲ期临床研究中,纳武利尤单抗、度伐利尤单抗及替雷利珠单抗的药物疗效相当,与索拉非尼比较,OS 获益相似 (15~17 个月), HR 波动在 0.84~0.85; ORR 结果也相似 (14%~17%)。但是研究设计不同,最终成败截然不同。CheckMate 459 研究作为 CheckMate 040 研究的确证性研究,由于未达到优效性的设计终点,最终美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 撤销了纳武利尤单抗

二线治疗晚期 HCC 的适应证,并且在刚刚公布的 2022 版中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 原发性肝癌诊疗指南中也删除了该药在二线治疗的 I 级专家推荐^[9]。度伐利尤单抗凭借非劣效研究的成功已经获得 2022 版 CSCO 指南一线治疗的 II 级专家推荐,未来替雷利珠单抗也将在更新版的指南中给予推荐。对于存在明显的出血风险不适合应用抗血管生成治疗,或基础肝病较为严重、肿瘤分期较晚的患者,程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1) / 程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制剂单药或可作为晚期 HCC 一线治疗时疗效确定且安全性良好的选择之一。

1.2 LEAP-002 研究 (LBA34)

LEAP-002 研究是一项全球、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究,旨在评估仑伐替尼联合帕博利珠单抗对比仑伐替尼联合安慰剂一线治疗晚期 HCC 的疗效和安全性^[4]。研究共计纳入 794 例患者,按照 1:1 随机分配至仑伐替尼联合帕博利珠单抗组或仑伐替尼联合安慰剂组。主要研究终点为 OS 和无进展生存期 (progression free survival, PFS), 关键次要研究终点为 ORR。研究为 OS 预设了 2 次中期分析 (interim analysis, IA) 和 1 次最终分析 (final analysis, FA)。对于 IA1 时的 PFS (最终 PFS 分析), 预设疗效边界为单侧 $P=0.002$, 对于 FA 时的 OS 的预设为 0.018 5。结果显示,在 FA 时 (中位随访时间为 32.1 个月), 仑伐替尼联合帕博利珠单抗组的 mOS 为 21.2 个月,而仑伐替尼联合安慰剂组为 19.0 个月 ($HR=0.840$; $95\%CI: 0.708\sim0.997$; $P=0.0227$)。在 IA1 时 (中位随访时间为 17.6 个月), 仑伐替尼联合帕博利珠单抗组和仑伐替尼联合安慰剂组 mPFS 分别为 8.2 个月和 8.0 个月 ($HR=0.867$; $95\%CI: 0.734\sim1.024$; $P=0.0466$)。仑伐替尼联合帕博利珠单抗组的 ORR 为 26.1%, 而仑伐替尼联合安慰剂组为 17.5%。安全性方面,仑伐替尼联合帕博利珠单抗组和仑伐替尼联合安慰剂组 3~5 级治疗相关不良事件 (treatment related adverse event, TRAE) 的发生率分别为 62.5% 和 57.5% (5 级 TRAE: 1.0% vs 0.8%)。最终 LEAP-002 研究的主要终点 OS 和 PFS 未达到预设的统计学意义,仑伐替尼联合帕博利珠单抗作为晚期 HCC 一线治疗遭遇滑铁卢。但是仑伐替尼单药治疗的 mOS 为 19.0 个月,仍然支持其作为晚期 HCC 标准一线治疗。

LEAP-002 研究自开展以来一直受到肝癌领域专家的诸多关注, 最终结果令学术界感到十分意外和惋惜^[4]。针对该项研究失败的原因, 业界也有诸多讨论与猜测, 主要归纳为 3 点。(1) 仑伐替尼联合帕博利珠单抗的 mOS>21 个月, 与该方案在 Ib 期 KEYNOTE 524 研究中的结果相似^[10], 达到了 OS 的预期数值。令人惊讶的是, 仑伐替尼的 mOS 高达 19 个月, 远远超过基于 REFLECT 研究结果预估的 13.5 个月的 mOS^[11]。主要原因可能与后续抗肿瘤治疗有关, 尤其是对照组接受了更多的包含免疫治疗的后续治疗 (22.8% vs 14.4%)。(2) 研究设立了双终点并分配了 α 值 (PFS 分得 0.002, OS 分得 0.023)。在最终分析中, 分配给 OS 的 α 值仅有 0.018 5, 而最终实际的 P 值为 0.022 7, 差异未达到优效性统计学意义。研究者不能确定所有的 α 都分给 OS 终点就能取得阳性结果, 但 PFS 的检验确实分去了一部分 α 效能。另外从结局往前倒推, 如果没有 IAs, OS 最终 P 值为 0.022 7 的结果小于初始分配的 0.023, 是能够达到统计学终点并研究成功的。(3) 如果对照组选择索拉非尼, 是否研究可以成功? 首先 LEAP-002 研究是在仑伐替尼的基础上增加帕博利珠单抗, 基于监管部门析因设计的要求, 必须体现联合治疗中帕博利珠单抗带来的获益, 因此对照组必须选择仑伐替尼。另外, 目前没有任何证据证明, 仑伐替尼的生存获益优于索拉非尼, 只是根据历史数据, 仑伐替尼的 ORR 绝对值更高, 与索拉非尼比较可能是一个活性更强的对照药物。

1.3 SHR-1210-III-310 研究 (LBA35)

SHR-1210-III-310 研究是一项全球、多中心、随机、开放标签、平行对照的 III 期研究, 旨在评估卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的疗效和安全性^[5]。研究共计纳入 543 例患者, 按照 1:1 随机分配至卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组 (双艾组) 和索拉非尼组。主要研究终点为 OS 和 PFS, 关键次要研究终点为 ORR。结果显示, 中位随访 14.5 个月时, 双艾组 mOS 高达 22.1 个月, 长于索拉非尼组的 15.2 个月 ($HR=0.62$, $95\%CI: 0.41\sim0.65$, $P<0.000\ 1$)。中位随访 7.8 个月时, 双艾组较索拉非尼改善 mPFS (5.6 个月 vs 3.7 个月, $HR=0.52$, $95\%CI: 0.49\sim0.80$, $P<0.000\ 1$)。研究达到了预设的双主要终点, 而亚组分析进一步表明, 不同亚组人群均可同步获益。双艾组 ORR 也优于索拉非尼组 (25.4% vs 5.9%, $P<0.000\ 1$),

DCR 分别是为 78.3% 和 53.9%。安全性方面, 双艾方案总体耐受性好, 两组 ≥ 3 级 TRAE 发生率分别为 80.9% 和 52.4%。

SHR-1210-III-310 研究也是由秦叔逵教授主导的国际多中心研究^[5]。在第 1 次中期分析时即取得了 OS 和 PFS 双阳性的结果, 因此备受医学界的高度关注, 此次在 ESMO 大会上以口头报告的形式向全球学者公布数据, 成为讨论之焦点。该研究的临床价值和科学意义有 3 点。首先, 该研究是全球第 1 项也是唯一的一项证实免疫治疗联合酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 小分子靶向药一线治疗可为晚期肝癌患者带来明显获益的国际多中心 III 期临床研究。由于新近肝癌领域治疗的多项大型临床研究相继折戟沉沙, 特别是 COSMIC-312 (卡博替尼 + 阿替利珠单抗对比索拉非尼) 和 LEAP-002 (帕博利珠单抗 + 仑伐替尼对比仑伐替尼) 两项备受瞩目的全球 III 期研究双双失败^[12], 为肝癌一线免疫联合治疗连泼冷水。而 SHR-1210-III-310 研究的成功力证了免疫检查点抑制剂 (PD-1/PD-L1 单抗) 联合小分子靶向药 TKI 的临床价值, 使得广大的临床医师和患者重振信心, 给肝癌一线治疗带来新的曙光。第二, 该研究的数据十分出色, 其 22.1 个月的 mOS 是迄今晚期肝癌一线联合治疗的大型确证性临床研究中最长的 OS。纵观先前多项肝癌一线免疫联合治疗研究, 其全人群的 mOS 都未能超过 21 个月。双艾方案在之前的 I/II 期临床研究中就显示有生存获益, 比如 RESCUE 研究的 mOS 达 20.3 个月^[13], 此次国际 III 期研究再传捷报, 全人群 22.1 个月的 mOS 数据再次印证了中国原研创新药物双艾方案的出众疗效, 为肝癌患者带来了新的希望。第三, 该研究是一项由中国学者牵头组织开展的国际多中心临床研究, 无论是研究的方案设计还是具体执行, 都充分体现了中国研究者的主导性和积极性, 体现了中国研究者开展大型临床研究的水平和能力。同时, 本研究所选择的药物是国产原研创新药物, 其出色结果再次向全世界证明民族药企原研创新药物的实力。

LEAP-002 研究与 SHR-1210-III-310 研究同样是探索晚期 HCC 一线靶免联合治疗的研究, 用药方案也具有类似性, 但结果却截然不同。除了研究设计方面的细节差异以外, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B, HBV) 感染的不同占比亦可能是影响因素之一。既往有 meta 分析表明, HBV 感染的

HCC 患者较无 HBV 感染的患者免疫治疗后 OS 获益更大^[14-15]。但是目前尚缺乏前瞻性研究的证据。因此当下仍然无法回答 HBV 病因学是否可以预测免疫治疗的获益,期待后续有更多的高级别证据的研究能够带来明确的答案。另外,2 个靶向药物的机制差异可能也是两项研究结果的影响因素之一。仑伐替尼是泛靶点抑制剂,阿帕替尼则具有对于血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 的更高选择性。因此,对于联合免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的最佳抗血管生成药物仍有待于深入研究。

2 HCC 的局部联合系统治疗

近年来由于肝癌的非手术治疗取得显著进展,转化治疗再次成为热点。最早孙惠川教授团队报道 63 例初始不可切除的肝癌患者采用 PD-1 抑制剂联合 TKI 治疗,转化切除率为 15.9%^[16]。今年孙教授团队再次报道一项信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物作为潜在可切除中期 HCC 的 II 期转化研究 (711P)。该研究纳入了 30 例巴塞罗那临床肝癌分期 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) B 期 HCC 患者,转化切除率是 43.3%^[17]。

为了进一步提高切除转化率,多项靶向联合 PD-1 抑制剂及局部治疗 [包括经导管肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 和肝动脉灌注化疗 (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)] 研究正在进行中。今年文天夫教授报道一项仑伐替尼联合 PD-1 抑制剂及 TACE (Len-TAP 方案) 对比单纯 TACE 治疗初始不可切除肝细胞癌的多中心、前瞻性、队列研究 (715P),旨在评估 Len-TAP 方案对比单一 TACE 在初治不可切除 HCC 患者中转化治疗的安全性和有效性^[18]。两个队列各纳入 71 例患者。结果显示,在 (16±1) 周时,Len-TAP 队列和 TACE 队列基于改良实体瘤疗效评价标准 (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST) 评估的 ORR 分别为 78.9% 和 16.9% ($P<0.001$)。Len-TAP 队列的转化切除率优于 TACE 组 (50.7% vs 15.5%, $P<0.001$), Len-TAP 队列有更高的 3 级 TRAE 发生率 ($P<0.001$),两个队列均未出现到 4 或 5 级 TRAE。

陈锦章教授今年报道的 Cal-Era 研究 (726P) 是一项卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼和 RALOX-

HAIC (奥沙利铂+雷替曲塞) 治疗 BCLC B 期和 C 期 HCC 的前瞻性单臂 II 期试验^[19]。这项研究旨在评估卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼和 RALOX-HAIC 作为晚期 HCC 患者一线治疗的疗效和安全性。由于传统的 FOLFOX-HAIC 存在灌注时间过长、患者体验差和依从性差的问题,该研究用雷替曲塞替代氟尿嘧啶,可以缩短灌注时间,改善患者体验,提升患者依从性。研究共计纳入 26 例患者,接受卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼和 RALOX-HAIC 治疗 6 个周期,之后卡瑞利珠单抗和仑伐替尼维持治疗直至疾病进展或毒性不可耐受。结果显示,61.5% 的患者肿瘤直径 ≥ 10 cm,门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT) Vp3~4 型占 61.5%,肝外转移占 23.1%。RECIST v1.1 和 mRECIST 评估的确认 ORR 分别为 57.7% 和 80.8%。2 例 (7.7%) 患者达到 mRECIST 影像学完全缓解 (complete response, CR)。疾病控制率 (disease control rate, DCR) 均达到 100%。研究表明,卡瑞利珠单抗和仑伐替尼加 RALOX-HAIC 的联合治疗可以使肝癌晚期患者获益。

目前肝癌研究的主战场已经由晚期向中期前移,多个大型 III 期研究已经在中期 HCC 开展 (NCT04246177、NCT04712643、NCT03778957 和 NCT04340193),涉及的干预手段主要是靶向和免疫等系统治疗药物与局部治疗的联合,以期提高中期 HCC 患者的转化切除率和生存获益。然而局部治疗,无论是 TACE 还是 HAIC,在研究设计和执行上均存在一些难点,比如操作手段是否能达到标准化和能否找到体现局部治疗优势的替代终点等。

3 HCC 围手术期治疗

药物治疗疗效逐步提高,为辅助治疗和新辅助治疗提供了有力的武器。目前多项针对高危 HCC 患者的术后辅助免疫治疗已经进入 III 期关键性研究 (NCT04639180、NCT04102098、NCT03847428 和 NCT03867084),另有数项新辅助免疫治疗的早期研究已经公布结果^[20-21]。周俭教授牵头的卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于可手术切除的 HCC 围手术期治疗的 II/III 期 (MA-HCC-II/III-009) 研究正在进行中 (NCT04521153)。今年白雪莉教授团队报道了 CART 研究 (712P)^[22]。这是一项卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼围手术期对比术后辅助治疗可切除肝癌的多中心、随机、对照 II 期研究,旨在探讨卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在围手

术期（新辅助和辅助）或术后（辅助）治疗可切除肝癌的有效性和安全性。研究共计纳入 32 例患者，1:1 分配至围手术期组和术后辅助治疗组。结果显示，29 例患者接受治疗，其中 16 例被分配到围手术组，术后辅助组 13 例。数据截止至 2022 年 8 月 20 日，主要终点 1 年无事件生存（event free survival, EFS）率尚未成熟，新辅助治疗组的 ORR 为 57.1%，DCR 为 92.9%，1 例因疾病进展（progressive disease, PD）退出研究。研究表明，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在可切除肝癌中呈现出较高的 ORR 和 DCR，围手术期和术后辅助治疗中均安全可耐受；靶免联合策略为可切除肝癌围手术期治疗提供新选择。

然而新辅助与辅助治疗究竟孰优孰劣？从机制来看，恶性肿瘤边缘预先存在有较多的 CD8⁺ T 细胞。术前给予抗 PD-1 治疗，可诱导肿瘤中大量 T 细胞产生免疫反应。在手术切除后可以留下大量抗肿瘤 T 细胞，这些细胞能够识别和攻击任何微转移疾病^[23-25]。本次 ESMO 大会中一篇来自恶性黑色素瘤的重磅报道初步回答了此问题，新辅助治疗可能比辅助治疗更好^[26]。这项针对手术切除的Ⅲ~Ⅳ期黑色素瘤患者的帕博利珠单抗新辅助治疗对比辅助治疗的研究（S1801;LBA6）结果发现，新辅助治疗组的 EFS 高于辅助治疗组（ $HR=0.59$, $95\%CI: 0.040\sim0.860$, $P=0.0015$ ）。因此 CART 研究令人眼前一亮，这是首个 HCC 新辅助免疫治疗对比术后辅助免疫治疗的探索研究。这项研究的结果将初步回答新辅助和辅助治疗谁能更优。但是对于新辅助治疗的方案和治疗周期等仍然缺乏标准，需要进一步探讨。

4 小 结

本次 ESMO 年会的三项肝癌领域的 LBA 进一步丰富了晚期 HCC 的治疗选择，然而这三项研究各有成败，未来 HCC 临床研究如何设计，包括对照组如何选择、目标人群的地域占比和病因学占比等均值得深思。HCC 局部联合系统治疗再添免疫新数据，多项研究均获得具有前景的结果。未来 HCC 研究的战场已经从晚期前移至中期，期待大规模的临床研究改变临床实践。HCC 围手术期治疗研究热度不减，多项研究在探索降低术后复发、延长生存以及转化治疗方面获得较好的结果。

迄今为止仍未找到肝癌发生和发展过程中的驱动基因。这需要进行基础研究，并开展高

质量的转化研究和临床研究，筛选出真正有效的患者接受适当的药物治疗，从而真正实现治疗的精准化和个体化。

参考文献：

- [1] Hyuna S, Jacques F, Rebecca LS, et al. Global cancer statistics 2020[J]. CA Cance J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 250-261.
- [3] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 6.
- [4] 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: S1401.
- [5] 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]. Ann Oncol, 2022, 33: S1401-S1402.
- [6] 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: S1402-1403.
- [7] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (Check-Mate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(1): 77-90.
- [8] Abou-alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J/OL]. NEJM Evid, (2022-10-21)[2022-12-01]. <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100070>.
- [9] 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]. 第 1 版, 北京: 人民卫生出版社, 2022: 9.
- [10] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase 1b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(26): 2960-2970.
- [11] Kudo M, Finn RS, Qin SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173.

- [12] 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.
- [13] Jianming X, Jie S, Shanzhi G, 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.
- [14] Liu T, Li Q, Lin Z, et al. Viral infections and the efficacy of PD-(L)1 inhibitors in virus-related cancers: head and neck squamous cell carcinoma and hepatocellular carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108128.
- [15] Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC[J]. *Nature*, 2021, 592(7854): 450–456.
- [16] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. *Liver Cancer*, 2021, 7: 1–10.
- [17] Sun S, Zhu X, Gao Q, et al. 711P Sintilimab combined with bevacizumab biosimilar as a conversion therapy in potentially resectable intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC): a phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S867–S868.
- [18] Xiaoyun Z, 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.
- [19] Zang M, Li Q, Pang L, et al.726P 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]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7_suppl): S874.
- [20] Pinato DJ, Cortellini A, Sukumaran A, et al. PRIME-HCC: phase Ib study of neoadjuvant ipilimumab and nivolumab prior to liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 301.
- [21] Xia YX, Tang WW, Qian XF, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(4): e004656.
- [22] Bai X, Chen Y, Zhang X, et al. 712P CAPT: a multicenter randomized controlled trial of perioperative versus postoperative camrelizumab plus apatinib for resectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S868.
- [23] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568–571.
- [24] Liu J, Blake SJ, Yong MC, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(12): 1382–1399.
- [25] Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma[J]. *Nat Med*, 2018, 24(11): 1655–1661.
- [26] Patel S, Othus M, Prietio V, et al. LBA 6 – Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resectable stage III–IV melanoma (SWOG S1801)[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(17_suppl): S1408.

(收稿日期 : 2022-12-06)