

原发性肝癌后线规范化用药专家共识

中国老年学及老年医学学会转化医学分会 北京医学会肝病学会 中国临床肿瘤学会肝癌专家委员会

通信作者: 陆荫英, 解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039, Email: luyinying1973@163.com

【摘要】 随着原发性肝癌系统治疗的快速发展, 一线治疗失败后如何科学制定后续治疗策略成为临床亟须解决的关键问题。在此背景下, 制定契合中国患者特征和临床实践的后线规范化用药共识具有重要现实意义。共识基于高级别循证医学证据, 结合国内多学科专家经验, 针对靶向治疗、免疫检查点抑制剂及联合方案治疗失败后的疾病进展判断、耐药评估与换药时机等核心问题, 提出统一的评估标准与分层治疗建议。共识倡导以循证医学为基础、个体化为导向的治疗决策, 兼顾疗效与安全性。该共识旨在推动我国肝癌后线治疗的规范化与同质化发展, 为临床实践提供权威指导, 切实提升患者的长期生存获益与生活质量。

【关键词】 肝癌; 后线治疗; 规范化用药; 专家共识; 循证医学; 个体化治疗
基金项目: 四大慢病重大专项(2024ZD0526200)

Chinese expert consensus on the use of standardized second-line drugs for primary hepatocellular carcinoma

Translational Medicine Branch, China Association of Gerontology and Geriatrics; Society of Hepatology, Beijing Medical Association; Expert Committee on Liver Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology
Corresponding author: Lu Yinying, Comprehensive Liver Cancer Center, 5th Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: luyinying1973@163.com

【Abstract】 With the rapid development of systemic therapy for primary hepatocellular carcinoma, how to scientifically formulate subsequent treatment strategies following first-line treatment failure has become a key issue that urgently needs to be addressed in clinical practice. In this context, developing a consensus on standardized second-line drugs that corresponds with the characteristics of patients and clinical practice in China is of significant practical importance. This consensus is based on high-level evidence-based medicine, combined with the experience of multidisciplinary experts in China, proposing unified evaluation criteria and stratified treatment recommendations for core issues such as disease progression assessment, drug resistance evaluation, and timing of switching therapy following failure of targeted therapy, immune checkpoint inhibitors, and combination therapy. In addition, it advocates for evidence-based, individualized treatment decisions that balance efficacy and safety profile, with the aim of promoting the standardization and homogenization of second-line drugs for hepatocellular carcinoma in our country, thereby providing authoritative guidance for clinical practice and effectively improving and benefiting patients' long-term survival and quality of life.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Second-line therapy; Standardized therapy; Expert consensus; Evidence-based medicine; Individualized therapy

Fund program: Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2024ZD0526200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250919-00397

收稿日期 2025-09-19 本文编辑 许芯

引用本文: 中国老年学及老年医学学会转化医学分会, 北京医学会肝病学会, 中国临床肿瘤学会肝癌专家委员会. 原发性肝癌后线规范化用药专家共识[J]. 中华肝病杂志, 2026, 34(1): 32-48. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250919-00397.



原发性肝癌是我国高发病率、高病死率的恶性肿瘤^[1-2],其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的75%~85%。近年来,随着肿瘤免疫治疗药物的突破性进展,靶向药物联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗成为绝大多数HCC患者一线治疗的优选推荐方案^[3-6],其后的二线治疗也面临着新的变革。当前已上市的二线治疗药物如瑞戈非尼、阿帕替尼、帕博利珠单抗等,适应证均基于一线索拉非尼或系统化疗失败后与安慰剂对照的Ⅲ期临床研究数据,在实际应用中存在一定局限^[7]。此外,由于耐药/进展判断标准尚不统一,何时及如何更换治疗方案仍不确定,对肝癌进展模式的理解与应对不一致,增加后续治疗的复杂性,难以实现精细化管理;多线治疗方案混用现象较为常见,缺乏系统规划和指导。因此,制定一部基于循证医学的肝癌后线抗肿瘤药物规范化治疗共识具有紧迫的现实意义。共识编撰委员会组织相关领域专家,梳理现有循证医学证据,结合临床诊疗经验,历经多次讨论和修改,编写《原发性肝癌后线规范化用药中国专家共识》(以下简称本共识)。本共识旨在为临床医师面对一线治疗进展问题时,提供科学且系统的指导建议,促进治疗方案的标准化,并最终提高患者的生存率和生活质量。同时也期望本共识的推广应用能够为规范我国肝癌诊疗的临床路径、保障医疗质量和医疗安全、优化医疗资源发挥积极的推动作用。

本共识参考国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[7],采用GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)证据评价和推荐分级系统,分为5类证据(1~5级)。针对临床实践中经常遇到并急需解决的问题,在现有临床研究证据不足的情况下,采用德尔菲法获得专家共识的强度以确定推荐意见^[8]。本共识使用德尔菲法的过程如下:(1)总结共识草案中缺乏临床证据的问题。(2)建立专家小组。(3)在第一轮讨论中,确定有争议的问题。(4)在第二轮讨论中,审查总结的问题,并开始形成共识;前两轮讨论通过定性分析为后续讨论提供基础,并通过开放式问题或李克特量表(Likert scale)澄清问题。(5)在第三轮讨论中,要求专家组在此轮讨论后重新审视或审查判断,形成共识。(6)在第四轮讨论中(根据前三轮讨论的结果,确定是否在第四轮讨论该问题),要求专家组对前一轮讨论的反对意见做出最终判断,并说明理由。(7)得出最终结论,利用标准的统计分析工具进行分析,并对共识结果进行总结。有效性受回答率的影响,同意程度应 $\geq 75\%$ 才能形成共识结论^[9]。此外,本共识还以选择题的形式对专家对临床实践的偏好进行了补充研究。

一、一线治疗进展的界定及换药时机

1. 耐药的定义与机制:在抗HCC药物系统治疗中,耐药是肿瘤进展的根本原因,可分为原发性耐药和继发性耐药。原发性耐药是指肿瘤细胞自始至终对治疗药物无反应,主要与肿瘤细胞的内在特性相关,包括基因突变与表达异常、信号通路异常激活以及肿瘤免疫原性降低等^[10-13]。

针对原发性耐药,目前临床主要采取联用不同机制类型药物或换用具有不同作用机制药物的策略^[14]。继发性耐药则是指肿瘤在初始治疗有效后,随时间推移出现复发或疾病进展的情况。继发性耐药的发生往往与肿瘤微环境(tumour microenvironment, TME)的动态改变、信号通路交互作用等密切相关^[10-13]。以抗血管生成治疗为例,靶向治疗药物通过调节信号通路和血管生成抵御TME介导的肿瘤侵袭和转移。适当的抗血管生成作用可改善TME中的药物灌注、酸中毒、缺氧等问题,但高剂量或强效的抗血管生成治疗会使肿瘤血管过度修剪,从而导致肿瘤灌注不足,最终导致继发性耐药^[14-17]。

信号通路交互作用是导致酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)继发性耐药的重要原因之一。研究表明,仑伐替尼对成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)的抑制会导致表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-p21蛋白激活激酶2(p21 activated kinase 2, PAK2)-细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK) 1/2和EGFR-PAK2-ERK5通路反馈性激活,从而限制了仑伐替尼对HCC的疗效^[18]。此外,EGFR和血管内皮生长因子受体通路之间具有共同的下游信号传导通路,EGFR激活可驱动缺氧诱导因子-1 α 上调,从而导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因表达^[19]。靶向药物治疗后残留的异质性癌细胞群会进入一种可逆的缓慢增殖状态,成为慢循环耐药细胞,此时继续延长相同靶向药物的治疗时间可能导致永久性耐药^[20]。因此,当靶向治疗耐药时,可考虑换用另一种多靶点、适度抗血管生成、深度阻断信号通路间交互作用的药物。

TME的动态抑制性变化是免疫治疗继发性耐药的重要原因^[21]。例如,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)通过多种方式与TME中各种细胞群进行交互作用^[22],HCC衍生的巨噬细胞集落刺激因子1将巨噬细胞转化为M2表型,以驱动免疫逃逸和程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)耐受等^[23]。由于ICIs(多指PD-1/PD-L1抑制剂)之间存在靶点同质性,仅更换ICIs难以持续获益^[24-25]。因此,靶向联合免疫治疗耐药后可考虑在ICIs不变或更换ICIs的同时,使用能重塑肿瘤免疫微环境,且与免疫治疗协同增效的靶向药物。

准确区分不同的耐药类型,除了有利于基于耐药机制匹配后续治疗策略外,对于患者生存预后的预测也有重要价值。既往研究显示,靶向或免疫治疗原发性耐药的患者总生存期(overall survival, OS)明显短于继发性耐药患者^[26-28]。然而,当前不同研究所使用的耐药类型的定义存在差异,临床上对治疗耐药性的界定亦缺乏一致性。原发性耐药在于患者在接受足够剂量的药物暴露后,未从治疗中获得客观缓解或疾病稳定时间延长等临床获益。参考癌症免疫治疗学会的共识定义,ICIs单药治疗的原发性耐药可被定义为药物暴露超过6周,但最佳反应为疾病进展或疾病稳定

持续<6个月后出现疾病进展,继发性耐药则为药物暴露超过6个月,最佳反应为完全缓解、部分缓解或疾病稳定>6个月后出现疾病进展;ICIs联合治疗的原发性耐药为至少接受2个疗程联合治疗(6~12周,取决于给药方案),最佳反应为疾病进展或疾病稳定时间<6个月。如果患者临床情况稳定,需要在出现疾病进展的初始证据后4周或更长时间进行确认性扫描以排除假性进展^[29-30]。靶向药物在半衰期和用药方案上与ICIs存在差异,结合既往研究与临床经验,建议将“连续用药后3个月内出现疾病进展的患者”定义为原发性耐药,“持续用药3个月以上但未在3个月内出现进展的患者”后续若出现进展则为继发性耐药^[26-27]。

推荐意见 1:肝癌系统治疗进展可由原发性耐药和继发性耐药所致。原发性耐药指系统治疗过程中未见肿瘤退缩至肿瘤进展,继发性耐药指系统治疗过程中肿瘤退缩或长期稳定(靶向治疗3个月、免疫治疗6个月)后出现肿瘤进展。原发性耐药定义:靶向治疗3个月内出现疾病进展;免疫单药或免疫联合治疗最佳反应为疾病进展或疾病稳定时间<6个月(专家共识度93.16%)。

2. 耐药后进展评估与进展模式判定:在HCC系统治疗过程中,除了区分不同耐药类型,评估耐药后的进展模式对于指导临床决策和改善患者预后亦至关重要。已有证据表明,不同进展模式下患者的生存预后及局部治疗获益存在一定差异,可作为耐药进展后治疗方式选取的参考指征。进展模式的判断需结合影像学检查、血清标志物及临床症状进行综合评估。

(1) 耐药后进展评估:局部治疗如经动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)或放射治疗推荐使用改良实体瘤疗效评价标准(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST)和/或欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)标准进行疗效评价,系统治疗则推荐使用实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.1。

对于接受免疫/靶向系统治疗的患者,mRECIST亦为适用的评估标准。已有研究显示,mRECIST对HCC免疫/分子靶向治疗应答者与无应答者具有较RECIST 1.1标准更准确的区分能力,且应答者的生存预后显著优于无应答者。然而,mRECIST标准评估方法包括测量最长活性肿瘤直径以衡量治疗反应。对于部分内部坏死的病灶,活性肿瘤最大径的准确测量存在一定挑战,且假性进展等特殊治疗反应可能会对评估造成干扰^[31-33]。因此,推荐在靶向联合免疫治疗后,优先采用mRECIST标准进行疗效评价,若存在假性进展的可能,需综合实体瘤免疫治疗疗效评价标准(iRECIST)^[7]评估,以确保对治疗反应的准确判断。

推荐意见 2:靶向联合免疫治疗后,优先采用RECIST 1.1标准进行疗效评价。如果存在假性进展的可能性,需结合iRECIST标准进行综合评估,以确保对治疗反应的准确判断(专家共识度95.83%)。

(2) 耐药后进展模式判定:对于耐药后进展模式,Bruix等^[34]在靶向治疗时代提出TKIs治疗后可能出现肝内进展、肝外进展、肝内新病灶以及肝外新病灶。随着局部介入治疗的发展,类似分类也被提出,分为靶病灶进展、非靶病灶进展、肝内新病灶以及肝外新病灶^[35]。近来,国内学者提出了中国肝癌分期(China Liver Cancer Staging, CNLC)^[36],将接受靶免治疗患者的进展模式分为p-Ⅱb(肝内进展)、p-Ⅲa(新发的血管侵犯)、p-Ⅲb(肝外进展和/或新病灶)以及p-Ⅲc(肝内外同时进展)。不同进展模式对应的进展后OS存在差异,具体表现为p-Ⅱb>p-Ⅲb>p-Ⅲc>p-Ⅲa。因此,进展模式的区分对于提示后续治疗的价值和可能性以及判断HCC患者进展后生存具有重要意义。从治疗手段的角度,不同进展模式所适宜的治疗方式的差异,或是影响生存结局的重要因素。例如,部分p-Ⅱb或p-Ⅲb的患者可在原方案基础上联合局部治疗,如TACE、肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)或放射治疗等,从而为新发/进展异质性病灶的消除提供可能,而p-Ⅲc或p-Ⅲa患者局部治疗的应用相对更受限^[31]。现阶段,尽管国内外对HCC进展模式的探索日益加强,但在概念理解的深入性和实践指导性方面仍有待提升。

传统的进展模式分类在生存预后层面的意义相对明确。然而,对于肿瘤进展的负担,当前分类尚无法做出有效提示。因此,进展后选择提供局部治疗还是更换系统治疗,仍有待更明确的指征参考。既往研究发现,对于接受ICIs为基础的免疫疗法并获得持久应答的晚期HCC患者,采用局部治疗处理进展与延长OS相关,且该关联仅在寡进展患者中显著^[37]。一项在接受不同系统治疗的寡进展患者中开展的研究表明,维持一线系统治疗并联合放射治疗相比于切换至二线治疗(无论是否联合放射治疗)能带来更好的无进展生存(progression-free survival, PFS)^[38]。另有研究亦表明^[39],对于接受ICIs治疗出现寡进展的患者,放射治疗可能带来PFS获益并延长ICIs的治疗持续时间。类似的探索放射治疗对延迟寡进展HCC患者二线治疗的有效性和安全性的前瞻性多中心Ⅱ期研究仍在进行中^[40]。需要注意的是,对于HCC中寡进展的定义,当前不同研究尚未实现统一。参考现有数据,建议将整体疾病稳定或缓解,所有器官出现新发或进展的经影像学证实的病灶不多于5个且受累器官不超过3个定义为寡进展^[41]。

综合现有研究和临床经验,对寡进展病灶添加局部治疗是一种相对合理的处理方案。未来应更聚焦于能区分局部治疗获益的寡进展阈值的界定,以增强对寡进展和非寡进展患者治疗决策的指导,在兼顾患者生活质量和生存获益的情况下匹配合理的治疗强度。

推荐意见 3:通过影像学检查、血清标志物和临床表现综合评估,准确区分进展模式,为治疗决策提供依据。寡进展定义为整体疾病稳定或缓解,所有器官出现新发或进展的经影像学证实的病灶不多于5个且受累器官不超过3个(专家共识度98.61%)。

(3) 治疗方案调整时机及原则: 由于中晚期肝癌恶性程度高、异质性强, 临床实践中 40% 左右的患者会出现肿瘤快速增长(指肿瘤体积倍增时间 < 90 d)^[42-44]。这些患者的病死风险更高, 生存预后更差^[45-46]。此外, 影像学上观察到的肿瘤进展实际上反映了肿瘤微环境已经对治疗产生了一段时间的“抵抗”。因此, 在系统治疗过程中, 密切监测病情进展并准确把握方案调整时机对于提高患者的生存预后至关重要。

对于治疗方案调整时机, 主要有以下考量: (1) 定期进行影像学检查(每 6~8 周进行 1 次) 评估治疗效果, 若出现新发病灶或原发病灶增大, 需考虑调整治疗方案, 避免肿瘤进一步恶化。(2) 定期监测生物标志物如甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP) 的水平变化^[47]。有研究显示^[48], AFP 水平升高 ≥ 20% 与疾病进展显著相关。值得注意的是, 对于 AFP ≥ 20 ng/mL 的 HCC 患者, AFP 联合影像学检查(即 alpha-RECIST) 可能更有助于识别患者的生存获益和疾病进展^[49]。(3) 密切关注药物治疗不良反应, 如果患者出现严重的不良反应且影响生活质量, 即使没有明确的疾病进展证据, 也应考虑调整或更换治疗方案。此外, 与患者及其家属充分沟通, 了解其治疗意愿并提供心理支持, 是提高治疗依从性、达成方案调整的额外保障。

在明确方案调整时机的背景下, 应根据不同的进展模式选择合适的治疗方案。对于寡进展病灶, 优先考虑联合局部治疗如 TACE、体部立体定向放射治疗^[50]、¹²⁵I 放射性粒子植入、射频消融或微波消融等, 并维持原系统治疗方案。随后每 6~8 周复查影像学, 密切监测病情变化, 若 3 个月内再次出现进展, 则应更换系统治疗方案。若为非寡进展病灶, 则建议停用原系统治疗方案, 切换后线系统治疗方案或参与临床试验以探索新的治疗选择。

对于不可测量病灶, 若进展部位包括腹膜、癌性腹水/胸水、门静脉癌栓等, 应立即更换系统治疗方案; 若进展部位为门静脉癌栓、骨, 需同时予以加强局部治疗, 例如针对门静脉癌栓放射治疗或肝动脉灌注化疗, 针对骨转移部位外科手术或放射治疗。此外, 针对症状性转移灶(如骨、淋巴结转移引起的疼痛), 可以采用局部放射治疗或使

用骨改良药物缓解症状。

推荐意见 4: 确定换药时机需综合多方面因素, 且患者需规范完成影像学检查(每 6~8 周进行 1 次)。对于原发性耐药患者, 需在达到肿瘤评估进展后及时更换系统治疗方案; 对于继发性耐药的患者, 建议根据进展模式对肝癌患者实行精细化管理。对于寡进展患者, 建议采用局部治疗联合现有系统治疗, 若 3 个月内再次出现进展, 则应更换系统治疗方案; 对于非寡进展患者, 建议切换至后线治疗方案或入组临床试验(专家共识度 98.61%)。

推荐意见 5: 若患者出现严重的药物不良反应, 即便无明确病情进展, 也应根据通用不良事件术语标准(CTCAE) 分级调整或停用药物, 并根据后续恢复及发作情况评估继续或调整系统治疗方案(专家共识度 97.22%)。

推荐意见 6: 对于腹膜转移、癌性腹水/胸水、肠系膜/下腔静脉癌栓等出现复发/进展时, 按照非寡进展原则予以更换系统治疗方案(专家共识度 95.83%)。

推荐意见 7: 肿瘤进展后需基于具体耐药种类及机制实施精准干预, 推荐选用靶点更丰富、疗效更强的药物, 同时也可考虑换用或联合应用不同作用机制的药物。靶向治疗耐药时, 继续使用原药物可能导致永久性耐药。建议换用另一种多靶点、适度抗血管生成、深度阻断通路间交互作用的靶向药物或化学治疗药物。免疫治疗耐药时, 仅更换 ICIs 效果有限。建议在维持或更换 ICIs 的同时, 换用能够逆转肿瘤免疫抑制性微环境(例如解除 M2 型免疫抑制等), 且与免疫治疗协同增效的靶向及化学治疗药物(专家共识度 98.61%)。

对于治疗进展的肝细胞癌患者, 必要时可以再次行肝穿刺活组织检查及基因测序, 根据病理分型、蛋白及基因水平的标志物表达情况制定后线个体化治疗方案, 或者推荐参加临床试验(专家共识度 95.83%)。

二、二线治疗

目前已经上市的二线治疗药物包括瑞戈非尼、阿帕替尼、卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗等(表 1)^[51-57]。

1. TKIs 治疗失败后二线治疗

(1) 索拉非尼治疗失败后: 索拉非尼为首个上市肝癌适应证的治疗药物, 临床应用历史较长。由于索拉非尼上市后

表 1 HCC 二线系统治疗方案

研究名称	治疗方案	药物类型	ORR(%)	DCR(%)	mPFS(月)	mOS(月)	国内上市时间
RESORCE ^[51]	瑞戈非尼	TKIs	11	65	3.1	10.6	2017 年 12 月
NCT02989922 ^[52] (II 期)	卡瑞利珠单抗	ICIs	14.7	44.2	2.1	13.8	2020 年 3 月
AHELP ^[53]	阿帕替尼	TKIs	11	61	4.5	8.7	2020 年 12 月
RATIONALE-208 ^[54] (II 期)	替雷利珠单抗	ICIs	13	53	2.7	13.2	2021 年 6 月
REACH-2 ^[55]	雷莫西尤单抗	IgG1 单克隆抗体	5	59.9	2.8	8.5	2022 年 10 月
KEYNOTE-394 ^[56]	帕博利珠单抗	ICIs	12.7	51.0	2.6	14.6	2022 年 10 月
CELESTIAL ^[57]	卡博替尼	TKIs	4	64	5.2	10.2	未上市 (国外上市)

注: HCC 为肝细胞癌; ORR 为客观缓解率; DCR 为疾病控制率; mPFS 为中位无进展生存期; mOS 为中位总生存期; TKIs 为酪氨酸激酶抑制剂; ICIs 为免疫检查点抑制剂; IgG 为免疫球蛋白 G; 除 RESORCE 研究 ORR 和 DCR 采用改良的实体肿瘤疗效评估标准(mRECIST) 标准评估, 其余研究均采用 RECIST v1.1 标准评估

近 10 年未曾有新的一线药物上市,现阶段二线治疗药物适应证上市的关键性研究通常以索拉非尼治疗失败的患者为对象^[7]。这些药物在不同的临床试验中均显示出了不同程度的疗效和安全性,为索拉非尼治疗失败后的患者提供了多样化的治疗选择。然而,目前仍缺乏直接比较研究,难以确定最佳治疗方案。一项纳入 16 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的网状荟萃分析提示^[58],与安慰剂相比,瑞戈非尼对于出现肿瘤进展的患者提供了 OS 获益,其次是卡博替尼、阿帕替尼和帕博利珠单抗;而对于治疗中由于不良反应无法耐受的患者建议考虑帕博利珠。此外,大量真实世界研究显示,索拉非尼进展后接受瑞戈非尼治疗的 OS 达到 15.6~26 个月,自索拉非尼治疗时的全程 OS 达到 26~39.4 个月^[59-65]。

随着免疫治疗的兴起,也有研究探索了 ICIs 联合治疗方案在索拉非尼治疗失败后的应用。一项纳入 28 例患者的 I a / I b 前瞻性研究显示^[66],对于索拉非尼进展的患者,接受雷莫西尤单抗联合度伐利尤单抗患者客观缓解率(objective response rate, ORR)为 11%;中位 PFS 和中位 OS 分别为 4.4 和 10.7 个月。回顾性研究证实,对于索拉非尼进展后的患者接受瑞戈非尼联合 ICIs 治疗的 OS 及 PFS 均优于接受瑞戈非尼单药治疗^[26, 67-69]。在 I / II 期研究 CheckMate 040 中^[70-71],纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗索拉非尼经治患者的中位 OS 达 22.2 个月。因此,美国食品药品监督管理局批准其用于既往索拉非尼治疗后进展或无法耐受索拉非尼的肝癌患者,但目前该方案尚未在国内上市,临床疗效还有待 III 期 RCT 研究进一步验证。另外,该研究还评估了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与卡博替尼三联治疗的疗效和安全性,初步结果显示三联治疗的中位 OS 达到了 22.1 个月,表明该组合具有潜在的临床价值^[72]。

推荐意见 8: 对于索拉非尼治疗失败的患者,可按照国家卫生健康委员会及中国临床肿瘤学会 2024 版推荐选择用药,包括瑞戈非尼、卡博替尼、仑伐替尼、雷莫西尤(AFP>400 ng/mL)、阿帕替尼、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗治疗,也可以尝试将 TKIs 联合 ICIs 作为二线治疗方案(专家共识度 97.22%)。

(2) 仑伐替尼治疗失败后:基于 REFLECT 研究达到非劣效终点,仑伐替尼也被广泛应用于 HCC 的一线治疗。然而,对于仑伐替尼治疗失败后的患者,尚缺乏 III 期 RCT 研究来指导二线治疗选择。一项全球多中心 II 期研究 RATIONALE-208 的亚组分析显示^[54],既往接受索拉非尼或仑伐替尼的 235 例晚期 HCC 患者后线应用替雷利珠单抗单药的 ORR 为 13.6% [95% 置信区间(confidence interval, CI): 9.5~18.7], 疾病控制率(disease control rate, DCR) 为 55.3% (95% CI: 48.7~61.8)。而另一项回顾性研究显示^[73],对于仑伐替尼治疗失败的患者,仑伐替尼联合替雷利珠单抗治疗组的中位 PFS 显著长于替雷利珠单药组(6.8 个月比 4.5 个月, $P < 0.05$), OS 显著延长(14.0 个月比 10.4 个月, $P < 0.05$)。在此情况下,真实世界研究提供了初

步证据,可为临床决策提供参考。多项回顾性研究证实,对于仑伐替尼进展的患者 TKI 联合 ICIs 的 OS 及 PFS 均优于 TKI 单药治疗^[27, 69, 74-75]。另有一项纳入了 178 例患者的回顾性研究证实,索拉非尼可能不适合作为仑伐替尼的后续治疗药物,而瑞戈非尼有潜力成为仑伐替尼后续治疗的合适药物^[76]。国内学者开展的一项回顾性队列研究中^[77],仑伐替尼治疗失败后序贯瑞戈非尼治疗的 OS 达 15.9 个月,全程 OS 达 29.7 个月。在日本学者开展的随机 II 期 REGAIN 研究中,仑伐替尼治疗失败后序贯瑞戈非尼治疗的 OS 达 20.6 个月。此外,基于瑞戈非尼的联合治疗方案也表现出极大潜力。在仑伐替尼治疗失败后,接受 TACE 联合瑞戈非尼治疗的 OS 达 14.3~15.8 个月^[78-79],接受瑞戈非尼联合 ICIs 治疗的 PFS 达 5.6~9.5 个月,1 年 OS 率达 54.8%~64.1%^[80-81]。特别值得注意的是,接受 TACE 联合瑞戈非尼和 ICIs 治疗的患者,中位 OS 可达 24.3 个月^[79],这一结果凸显了多学科综合策略在提高仑伐替尼治疗失败患者生存方面的潜力。另外,日本多中心回顾性研究显示^[82],雷莫西尤单抗作为仑伐替尼治疗失败患者的后续治疗,ORR 为 3.8%,DCR 为 42.3% (RECIST v1.1),中位进展时间 2.0 个月,治疗效果未达预期。还有一项 II 期研究证实^[83],对于仑伐替尼经治失败的患者,阿替利珠联合贝伐珠单抗治疗的中位 PFS 为 9.70 (90% CI: 5.10~14.24) 个月,中位 OS 为 17.23 (90% CI: 13.18~27.85) 个月。

推荐意见 9: 对于仑伐替尼治疗失败的患者,优先选择联合 ICIs 的治疗包括瑞戈非尼/仑伐替尼(等 TKIs)联合 ICIs、阿替利珠联合贝伐珠单抗方案,亦可尝试瑞戈非尼、替雷利珠等单药方案,索拉非尼单药不作为治疗推荐,并重视多学科综合治疗的应用(专家共识度 98.61%)。

(3) 多纳非尼治疗失败后:多纳非尼作为近年来上市用于 HCC 一线治疗的 TKIs 药物,临床应用也十分广泛。然而,对于该方案治疗失败后的患者,相关治疗数据十分有限。国内开展的一项单中心、回顾性研究提供了一定的参考。该研究纳入了 93 例 TACE 联合一线 TKIs 药物治疗失败的患者^[84],其中包括多纳非尼 27 例,索拉非尼 35 例,仑伐替尼 31 例。这些患者在接受瑞戈非尼治疗后,DCR 分别为 79%、75% 和 71%,中位 PFS 分别为 4.8、3.9 和 4.1 个月。另外,多纳非尼是索拉非尼的氘代衍生物,作用机制类似,因此多纳非尼治疗失败后的方案选择可参考索拉非尼的后续治疗策略^[85]。

推荐意见 10: 对于多纳非尼治疗失败的患者,可参考索拉非尼的后续治疗策略。鉴于当前相关临床数据有限,亟须进一步积累更多的临床证据以优化此类患者的治疗方案(专家共识度 97.22%)。

2. 抗血管联合 ICIs 或双免联合治疗失败后

(1) 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗失败后: IMbrave 150 研究是全球报告阳性结果的肝癌晚期一线 ICIs 联合抗血管生成药物的全球多中心 III 期研究,是晚期肝癌一线治疗的标准方案。IMbrave 150 研究结果显示,



阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的中位 OS 和 PFS 相较于索拉非尼均明显延长[中位 OS: 19.2 个月比 13.4 个月, 风险比(hazard ratio, HR)=0.66; 中位 PFS: 6.8 个月比 4.3 个月, HR=0.59], 且延迟了患者报告的中位生活质量恶化时间(中位时间: 11.2 个月比 3.6 个月, HR=0.63); 对于中国亚组, 获得了 24 个月的 OS。一项纳入了 1 141 例患者的回顾性研究显示^[86], 索拉非尼和仑伐替尼是亚太国家最常用的“T+A”进展后二线方案, 仑伐替尼的 OS 优于索拉非尼, 同时二线 TKIs 联合 ICIs 方案疗效良好, 提示即使疾病进展, 继续使用 ICIs 仍具有潜在作用。同时另一项荟萃分析显示^[87], 对于“T+A”进展后仑伐替尼组的中位 OS (12.42 个月比 10.75 个月) 和 PFS (5.15 个月比 2.58 个月) 均长于索拉非尼组。另一项纳入了 1 381 例患者的回顾性研究证实, 对于“T+A”进展后仑伐替尼治疗的 OS 长于卡博替尼及索拉非尼^[88]。而在韩国先后发表的 2 项回顾性研究表明^[89-90], “T+A”治疗进展的患者接受仑伐替尼相对于索拉非尼, 能改善 PFS 但不能延长 OS 获益。法国的一项多中心回顾性队列研究纳入了 82 例在一线“T+A”方案治疗失败后接受 TKI 治疗的晚期 HCC 患者^[91], 分为瑞戈非尼组 ($n=29$) 和其他 TKIs 组 ($n=53$, 包括 41 例索拉非尼, 8 例仑伐替尼以及 4 例卡博替尼)。结果显示, 两组的中位 PFS 差异无统计学意义 (2.6 个月比 2.8 个月, $HR=1.07$, $P>0.05$), 但中位 OS 差异有统计学意义 (15.8 个月比 7.0 个月, $HR=0.40$, $P>0.05$)。在调整混杂因素后, 瑞戈非尼组的中位 OS 仍然存在显著差异 (调整后的 $HR=0.35$, $P<0.05$)。国内学者开展的一项回顾性研究中^[92], BCLC C 期患者在“T+A”方案治疗进展后, 二线接受瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂治疗, 中位 PFS 为 3.7 个月, 中位 OS 达 16.9 个月, 且仅 9.1% 的患者发生 ≥ 3 级治疗相关不良事件, 表明“T+A”方案治疗进展后, 选择瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂治疗安全有效。其他二线药物如雷莫西尤单抗和卡博替尼等在“T+A”方案治疗失败后的应用也有相关研究探索。总体而言, 雷莫西尤单抗治疗的中位 PFS 为 3.7~3.9 个月, 中位 OS 为 7.6~12.0 个月^[93-94]; 卡博替尼治疗的中位 PFS 为 2.1 个月, 中位 OS 为 6.8 个月^[95]; 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的中位 PFS 为 2.9 个月, 中位 OS 为 7.4 个月^[96]。

推荐意见 11: 对于“T+A”方案治疗失败的患者, 推荐优先选择瑞戈非尼/仑伐替尼等 TKIs \pm PD-1 抑制剂作为后续治疗方案。可考虑其他二线药物, 如雷莫西尤单抗、卡博替尼、仑伐替尼单药以及纳武利尤单抗联合伊匹木单抗, 但需进一步积累临床证据以优化治疗决策 (专家共识度 95.83%)。

(2) 信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物、阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗、替西木单抗联合度伐利尤单抗以及纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗失败后: 目前, 针对上述 4 种治疗方案失败患者的后续治疗, 尚未明确可参考的二线治疗方案。根据相关的 III 期 RCT 研究后续抗肿瘤治疗数据显示, 靶向治疗是这些药物治疗失败后的主要方案。ORIENT-32 研究中^[97], 信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类

似物治疗失败后, 22% 的患者接受了除 PD-1/PD-L1 以外的其他系统治疗; CARES-310 研究中^[98], 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗组中 39.7% 的患者接受了后续的其他抗肿瘤治疗, 其中 29.8% 为靶向治疗。HIMALAYA 研究中^[99-100], 替西木单抗联合度伐利尤单抗治疗组中 42.2% 的患者接受了后续的其他抗肿瘤治疗, 其中 38.7% 为靶向治疗, 包括瑞戈非尼和索拉非尼等。基于 CheckMate-9DW 研究结果^[101], 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的中位 OS 达到 23.7 个月, 3 年 OS 率达 38%, 展示出显著的临床获益。鉴于此结果, 国家药品监督管理局已经批准其用于肝癌一线治疗。但随着该方案的推广应用, 其治疗失败后的二线治疗需求也逐渐增加。一项 III 期研究显示^[102], 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗组中 45% 的患者接受了后续的其他抗肿瘤治疗, 其中 28% 为 VEGF 治疗。近期一项探索不可切除 HCC 系统治疗顺序的系统评价和基于贝叶斯模型的 RCT 网络荟萃分析显示^[103], 在众多二线治疗方案中, 瑞戈非尼在 OS 获益概率为 0.97, 其次分别是卡博替尼 (0.77)、帕博利珠单抗 (0.72) 以及阿帕替尼 (0.70), 但其间差异无统计学意义。此外, 还有研究探索了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗对既往接受过 PD-1/PD-L1 治疗的晚期 HCC 患者的疗效^[104]。该研究共纳入 32 例患者, 既往 PD-1/PD-L1 治疗方案包括阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 (50%)、其他抗 VEGF 联合 PD-1/PD-L1 (31%) 以及 PD-1/PD-L1 单药 (19%), 治疗后的中位 PFS 为 2.9 个月, 中位 OS 为 9.2 个月, 其中对伊匹木单抗联合纳武利尤单抗有客观应答的患者中, 无一例对先前 PD-1/PD-L1 治疗有客观应答, 提示 PD-1/PD-L1 与细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 联合应用可克服 PD-1/PD-L1 治疗产生的原发性耐药。

推荐意见 12: 对于信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物、阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗、替西木单抗联合度伐利尤单抗以及纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗失败的患者, 目前尚缺乏明确的二线治疗方案。基于疗效概率排名, 可选择瑞戈非尼、卡博替尼、仑伐替尼、帕博利珠单抗以及阿帕替尼单药或联合治疗。同时建议密切关注相关临床研究进展, 并与患者充分沟通治疗选择和预期效果, 以便制定最佳的个体化治疗策略 (专家共识度 97.22%)。

3. TKIs 联合 ICIs 治疗失败后: 目前国内多种 TKIs 与 ICIs 的联合治疗方案应用于临床, 为患者提供了更多的治疗选择。然而, 对于这些联合治疗方案失败后的患者, 后续治疗方案的选择需要进一步的研究来探索和明确。在 2020 年的一项荟萃分析中纳入了 2 653 例靶向免疫治疗后的患者^[105], 研究提示只有瑞戈非尼 ($HR=0.62$; 95% CI: 0.51~0.75) 和卡博替尼 ($HR=0.76$; 95% CI: 0.63~0.92) 具有 OS 获益, 而在 AFP 水平为 400 ng/mL 或更高患者的研究中, 瑞戈非尼、卡博替尼和雷莫西尤单抗均显示出 PFS 和 OS 获益, 但无差异。另一项纳入 444 例患者的荟萃分析显示, 对于靶向免疫治疗后瑞戈非尼联合 ICIs 相对于瑞戈非尼单药能改善患者 OS 及 PFS 获益^[106]。一项多中心真实世界研究

纳入了 208 例在 TKIs ± ICIs 治疗失败后接受瑞戈非尼联合 ICIs (56%) 或瑞戈非尼单药 (43.1%) 治疗的 HCC 患者^[107], 结果显示, 瑞戈非尼联合 ICIs 治疗组的中位 PFS (7.9 个月比 3.2 个月, $P < 0.05$) 和中位 OS (25.6 个月比 16.4 个月, $P < 0.05$) 明显更长。另一项真实世界研究也显示了瑞戈非尼联合 ICIs 对 TKIs 联合 ICIs 治疗失败患者的治疗潜力^[108], 中位 PFS 为 5.09 个月, 未达到中位 OS, 但 15 个月 OS 率为 83.33%。另一项入组 21 例患者的前瞻性 II 期研究表明^[109], 对于靶向治疗进展后患者进行信迪利单抗联合贝伐珠单抗及放射治疗后, ORR 为 40% (95% CI: 16.8%~68.7%)、DCR 为 80% (95% CI: 49.0%~94.3%)、mPFS 为 7.4 个月。

推荐意见 13: 对于 TKIs 联合 ICIs 治疗失败的患者, 目前尚缺乏明确的二线治疗方案, 可考虑瑞戈非尼+ICIs、卡博替尼、雷莫西尤单抗、瑞戈非尼单药及纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗, 对于 PD-1/PD-L1 原发性耐药的患者也可考虑 PD-1/PD-L1 与 CTLA-4 联合治疗, 并重视多学科综合治疗的应用, 同时也需要进一步积累相关临床证据以优化此类患者的治疗方案 (专家共识度 98.61%)。

4. ICIs 单药治疗失败后: 基于替雷利珠单抗一线治疗 HCC 的适应证获得批准, ICIs 单药治疗也成为临床实践中的可选方案之一。然而, 对于该类方案治疗失败后的患者, 目前临床循证证据仍然十分有限。一项在香港玛丽医院进行的单中心回顾性分析^[28], 纳入了 25 例既往接受过 PD-1/L1 治疗进展的患者接受纳武利尤单抗或帕博利珠单抗联合伊匹木单抗治疗。其中, 60% 的患者将双免联合治疗作为二线治疗, 28% 为三线治疗, 12% 为四线治疗。中位随访 37.7 个月, 28% 的患者仍生存。总体 ORR 为 16%, 其中 12% 完全缓解, 4% 部分缓解, 24% 疾病稳定, 40% 的患者获得临床获益。中位缓解持续时间为 11.5 个月, 中位疾病进展时间为 2.96 个月, 中位 OS 为 10.9 个月, 1 年、2 年和 3 年 OS 率分别为 42.4%、32.3% 和 21.6%。原发性耐药患者和继发性耐药患者的 ORR 无差异 (16.7% 比 15.4%), 但原发性耐药患者的中位 OS 较短 (4.4 个月比 11.4 个月)。在 RATIONALE-301 研究中^[110], 替雷利珠单抗治疗失败后, 51.2% 的患者接受了 TKIs 治疗, 在所有后续治疗中占比最大, 提示在 ICIs 治疗失败后, TKIs 治疗是主要治疗方案。在一项多中心回顾性研究中^[111], 纳入了晚期 HCC 患者接受瑞戈非尼治疗 (二~七线), 中位 PFS 为 3.2 个月, 中位 OS 为 12.1 个月。此外, 卡博替尼也在 ICIs 治疗失败患者中进行了相关探索, 对于接受既往从 ICIs 治疗获益的患者, 中位 PFS 和 OS 分别为 4.3 个月和 14.3 个月^[112]。

推荐意见 14: 对于 ICIs 单药治疗失败的患者, 如无禁忌推荐选择 TKIs 联合 ICIs 或者 TKIs 单药作为后续治疗方案, TKIs 可考虑瑞戈非尼、卡博替尼及仑伐替尼。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗可作为 PD-1/PD-L1 继发性耐药后治疗选择, 但目前缺乏循证学依据 (专家共识度 100%)。

5. 非固定一线方案进展后的通用二线方案: 《原发性肝癌诊疗指南 (2024 年版)》考虑了中国特色与基本国情, 对系

统化学治疗、现代中药制剂等治疗方案的应用提供了指导意见。然而, 这也意味着一线治疗方案的选择更加广泛, 对于这些方案治疗失败后的患者, 如何选择有效的后续治疗策略成为一个迫切需要解决的问题。当前的研究数据主要集中在瑞戈非尼及其联合免疫治疗方面的探索, 仍需要更多其他治疗方案的数据来填补。一项多中心回顾性研究纳入了 133 例一线治疗方案不限的晚期 HCC 患者^[113], 其中 94 例接受瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂治疗, 36 例接受瑞戈非尼单药治疗。结果显示, 瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂治疗的 ORR (25.53% 比 10.26%, $P < 0.05$) 显著更高, PFS (9.0 个月比 4.0 个月, $P < 0.05$) 明显更长, OS 也有延长趋势, 但差异无统计学意义 (14.0 个月比 12.0 个月, $P < 0.05$)。另一项回顾性研究也取得了类似结果^[114]: 瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂治疗的 ORR 更高 (21.7% 比 8.7%), PFS (11.50 个月比 5.13 个月, $P < 0.05$) 明显更长。此外, 一项纳入晚期 HCC 患者的 5 项队列研究荟萃分析显示^[106], 与瑞戈非尼单药治疗相比, 瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂改善了 PFS 和 OS, 提高了 ORR 和 DCR。除瑞戈非尼方案外, 国内学者还探索了阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗在一线标准方案治疗失败患者中的疗效。研究显示, 该方案治疗的中位 PFS 为 6.6 个月, 12 个月 OS 率为 62.3%^[115]。

推荐意见 15: 对于一线方案不限的患者, 推荐选择瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂或阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗作为后续治疗方案, 同时需要进一步积累其他治疗方案的数据以优化临床实践 (专家共识度 95.83%)。

6. 特殊人群治疗失败后

(1) 合并门静脉高压的肝细胞癌患者: 门静脉高压是 HCC 患者中常见的并发症, 尤其在肝硬化背景下更为显著, 这类患者预后较差, 治疗过程中出现消化道出血、腹水及腹膜炎风险较大, 临床处理十分棘手^[116-117]。对于肝癌合并门静脉高压患者, 在选择系统治疗方案时, 必须兼顾门静脉高压的影响, 应优先考虑能够协同降低门静脉高压的治疗方案, 避免选择明显加重静脉曲张或门静脉高压的治疗方案^[118]。目前, 针对肝癌合并门静脉高压患者的系统治疗证据较为缺乏。一项前瞻性研究表明^[119], 仑伐替尼可能会加重门静脉高压, 28 例晚期 HCC 患者在仑伐替尼治疗 2 周后, 门静脉流速显著降低, 而门静脉面积没有变化, 显示充血指数显著升高, 从而可能加重门静脉高压。此外, 有临床研究证实索拉非尼和瑞戈非尼可能辅助降低门静脉压力, 对于严重门静脉高压患者是较为有效和安全的治疗选择^[117, 120-123]。一项小样本研究提示^[121], “T+A”治疗似乎与肝静脉压力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPg) 的显著变化无关。CheckMate 9DW 研究排除了合并门静脉主干癌栓 (Vp4) 的患者, 但一项韩国回顾性真实世界研究提示^[123], 10% 患者为合并门静脉主干癌栓。结果表明, Vp4 患者和非 Vp4 患者的 ORR 分别为 66.7% 和 25.0%。中位随访 29.7 个月, Vp4 患者和非 Vp4 患者的 OS 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)^[123]。这项研究初步证明了伊匹木单抗联合纳武利尤单



抗在合并门静脉主干癌栓患者中的可行性,但样本量较小。

推荐意见 16:对于肝癌合并门静脉高压患者,在选择系统治疗方案时,应综合考虑胃镜及影像检查的结果,在使用卡维地洛/普萘洛尔降低门静脉压力的同时,优先选择瑞戈非尼、索拉非尼等可以协同降低门静脉高压的治疗方案或者 ICIs 这些对于门静脉压力影响较小的方案,避免选择明显加重静脉曲张或门静脉高压的治疗方案。ICIs 对于门静脉压力的影响还有待进一步证实及探索(专家共识度 97.22%)。

(2)合并消化道出血的肝细胞癌患者:对于曾经或合并消化道出血的 HCC 患者,如一线治疗后的进展根据胃镜检查及影像学评估结果,优先选择出血风险较低的系统治疗方案。通常情况下,ICIs 药物单独应用并不会明显增加消化道出血风险^[124-125]。然而,在临床实践中,ICIs 药物通常与抗血管生成药物联用,需要关注出血风险^[124-125]。在 IMbrave 150 研究中^[126-127],阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组和索拉非尼组 3/4 级出血事件发生率相当(6.4% 比 5.8%),胃肠道出血、食管静脉曲张出血和上消化道出血分别只有 2.4%、2.4% 和 1.2%。在一项纳入 28 项真实世界研究的荟萃分析中^[128],阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗 HCC 的出血发生率为 8.42%,其中 5.48% 为消化道出血,并且提示高身体质量指数和高白蛋白-胆红素评分(albumin-bilirubin index, ALBI)可作为出血事件的预测因素。选择多激酶抑制剂进行治疗时,3~4 级消化道出血发生率从 4%~12.5% 不等,偶见致死性出血事件^[129-131]。索拉非尼单药或联合治疗时,消化道出血发生率约 14%,部分患者因严重出血导致停药或死亡^[132]。

仑伐替尼联合纳武利尤单抗治疗(57.5% 的患者为 ≥ 2 线治疗)晚期 HCC 患者 3~4 级消化道出血的发生率为 7.5%^[133]。在已获得批准二线治疗适应证的靶向药物中,雷莫西尤单抗的消化道出血发生率为 2.5%,单药用于一线治疗的消化道出血发生率为 7%,1 例因消化道出血死亡^[134]。在微波消融术后联合阿帕替尼与卡瑞利珠单抗的回顾性研究中^[135],14 例患者中有 2 例(14.3%)出现了 3~4 级的消化道出血。相比之下,瑞戈非尼和卡博替尼等药物未见研究报道其消化道出血的风险,据美国临床试验中心数据披露,这 2 种药物治疗后消化道出血的发生率分别为 0.53% 和 0.85%。因此,针对合并消化道出血风险的肝癌患者,应慎重选择含贝伐珠单抗、索拉非尼、仑伐替尼、卡博替尼、雷莫西尤单抗的治疗方案,以确保患者的安全性和治疗效果。临床应用时需密切监测出血倾向,尤其在肝功能较差或存在门静脉高压并发症的患者中。

推荐意见 17:对于肝癌合并消化道出血患者,在选择系统治疗方案时,应优先选择出血风险较低的系统治疗方案,在出血停止后优先建议 ICIs 单药及联合治疗,谨慎使用如瑞戈非尼、阿帕替尼、卡博替尼、贝伐珠单抗等靶向治疗方案。条件允许时可通过多学科综合治疗协作(multidisciplinary team, MDT)评估经颈静脉肝内门体静脉分流术、内镜下治

疗等降低出血风险(专家共识度 97.22%)。

(3)肝功能失代偿的患者:几乎所有上市的 HCC 药物在关键性临床研究中都要求患者具备足够的器官功能,这使得肝功能失代偿患者(Child-Pugh B 级,评分 7~9 分;Child-Pugh C 级,评分 10~15 分)的疗效数据极为有限。在一线治疗耐药后,针对这些患者的二线治疗选择更是寥寥无几,缺乏高质量的循证医学证据支持。在 CheckMate 040 研究队列中^[136],纳武利尤单抗治疗索拉非尼经治、Child-Pugh B 级(7~8 分)患者的中位 OS 达 7.4 个月,而在另一项真实世界研究中^[137],纳武利尤单抗二线及以上治疗 Child-Pugh B 级患者的中位 OS 不到 3 个月(11.3 周)。国际多中心、真实世界队列研究显示^[138],卡博替尼二线及以上治疗 Child-Pugh B 级患者的中位 OS 为 3.4 个月。韩国多中心研究显示^[139],瑞戈非尼二线及以上治疗的中位 OS 为 4.6 个月,其中 Child-Pugh B7 患者的 OS 为 5.55 个月。在 REFINE 研究的肝功能亚组分析中^[140],瑞戈非尼治疗 Child-Pugh B7 患者的中位 OS 为 6.3 个月。117 例接受 STRIDE 方案治疗的不可切除的 HCC 患者中,30 例(25.6%)为 Child-Pugh B 级,16 例(53%)有药物控制性腹水,1 例(3%)有难治性腹水,基线 ALBI 分级 G1、G2A、G2B、G3 的比例分别为 19%、19%、30%、33%,STRIDE 中 Child-Pugh B 级患者的中位治疗周期为 2.5 次,中位 OS 为 6.2 个月(95%CI: 2.9~11.8)^[141]。一项韩国回顾性研究^[142],纳入了 76 例 Child-Pugh A 和 20 例 Child-Pugh B 患者使用伊匹木单抗联合纳武利尤单抗治疗,其中 Child-Pugh B 患者中 80% 为三线治疗。结果显示,Child-Pugh B 亚组的 ORR 为 10%,DCR 为 25%,低于 Child-Pugh A 亚组的 28.9% 和 42.1%。Child-Pugh B 亚组的中位 PFS 和 OS 分别为 1.3 个月和 3.9 个月,同样低于 Child-Pugh A 亚组的 1.7 和 8.9 个月。不同 Child-Pugh B 分级生存结果显示,B7 和 B8~9 亚组的 ORR 分别为 7.1% 和 16.7%。PFS 和 OS 在 Child-Pugh B7 亚组为 1.2 和 4.0 个月,B8~9 亚组为 1.5 和 3.2 个月。此外,II 期研究结果显示^[143],A3 腺苷受体激动剂 Namodenoson 在 Child-Pugh B 级 HCC 的二线治疗中有一定潜力,目前 III 期临床试验(NCT05201404)正在进行。基于上述循证,肝癌肝功能失代偿患者二线选择较为有限,同时也鼓励这类患者积极参与相关的临床研究,以获得潜在新疗法带来的益处。

推荐意见 18:对于 Child-Pugh B 级患者,需要重视个体化评估,推荐选择瑞戈非尼、卡博替尼、纳武利尤单抗或阿可拉定作为 Child-Pugh B7 级患者二线治疗,推荐纳武利尤单抗、卡博替尼或阿可拉定作为 B8 患者二线治疗,B9 患者目前缺乏循证学依据但可尝试阿可拉定或纳武利尤单抗等 ICIs 治疗,同时重视保肝和支持治疗,根据患者耐受性个体化调整剂量;对于 Child-Pugh C 级患者,仅有阿可拉定可作为推荐,同时建议优先参与临床研究,并加强保肝和支持治疗。鼓励所有失代偿患者积极参与相关临床研究,以获取潜在新疗法带来的获益,并为后续治疗策略的优化提供

宝贵的临床数据(专家共识度95.83%)。

(4)肝性脑病/高氨血症患者:肝性脑病与高氨血症是HCC患者需要特别关注的情况。肝性脑病是一种继发于肝硬化门静脉高压的神经精神异常综合征,表现为意识障碍、行为异常及扑翼样震颤等症状,其发病机制尚未完全明确,以氨中毒学说、炎性介质学说为主^[144-145]。高氨血症指的是血氨水平 $>50\ \mu\text{mol/L}$ 的状态^[146]。在HCC患者中,除了由肝硬化和门体静脉分流导致的血氨升高外,肿瘤对肝脏的直接破坏、肝癌治疗手段(如手术切除、介入治疗等)引起的肝功能损伤以及机体代谢紊乱等因素,均可能导致血氨水平上升^[147-149]。二者互为因果,相互影响:高氨血症通过氨毒性加重肝性脑病,而肝性脑病相关的神经功能紊乱可能进一步影响氨代谢,形成恶性循环,干扰抗肿瘤治疗并影响患者预后^[150-151]。对于这两类患者,在一线治疗耐药后选择后续治疗方案时,应优先考虑那些具有较低诱发或加重风险的药物。目前其他二线系统治疗药物如瑞戈非尼、卡博替尼等尚未见明确报道指出它们会诱发或加重肝性脑病/高氨血症,但在具体应用时仍需基于个体化评估并严密监测患者的反应及任何可能的不良事件。需要注意的是,对于已患有肝性脑病的患者,选择仑伐替尼治疗需格外慎重。现有研究表明,仑伐替尼与较高的肝性脑病发生率相关,其治疗后肝性脑病的发生风险增加4~5倍,可能与仑伐替尼抑制成纤维细胞生长因子受体4、血小板衍生生长因子受体 α 和Ⅲ型酪氨酸激酶受体有关^[152-153],而且仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗时,肝性脑病发生率可达10.0%^[154]。此外,也有研究提示仑伐替尼治疗期间会导致血氨水平升高,可能与其干扰细胞代谢相关^[155]。类似地,有病例报道提示阿帕替尼治疗后会诱导高氨血症脑病^[156]。基于此,仑伐替尼和阿帕替尼的应用需充分权衡其潜在疗效与肝性脑病/高氨血症加重的风险。

推荐意见 19:对于肝癌合并肝性脑病反复发作的患者,慎重使用仑伐替尼、阿帕替尼等靶向药物治疗,在脱氨、通便、低蛋白饮食、调节肠道菌群的基础上,可联合ICIs治疗,应用时需基于个体化评估并严密监测患者的反应及任何可能的不良事件(专家共识度98.61%)。

(5)肝细胞癌肝移植术后的患者:目前,对于肝癌肝移植肿瘤复发患者的一线系统治疗研究主要集中在索拉非尼^[157-158],仑伐替尼也有少量相关报道^[159-160]。在一线耐药后的二线治疗则以瑞戈非尼为主,其他药物方案多为病例报告,证据十分有限。两项国外多中心回顾性研究显示^[161-163],瑞戈非尼二线治疗肝癌肝移植复发患者的中位OS达12.9~13.1个月,且索拉非尼序贯瑞戈非尼全程治疗的中位OS可达28.8~38.4个月。在REFINE研究的亚组分析中^[164],既往肝移植受者接受瑞戈非尼治疗的中位OS达15.8个月。此外,随着免疫治疗的兴起,ICIs也逐渐应用于肝移植后肿瘤复发的系统治疗中,但要注意的是,ICIs治疗可能有引起受者发生排斥反应甚至死亡的风险,因此需谨慎使用。通常在其他系统治疗药物无法有效控制肿瘤的情况下,对患者进

行移植肝PD-L1检测,表达阴性者可应用PD-1/PD-L1抗体作为挽救性治疗,同时密切监测肝功能等变化,警惕急性排斥反应的发生^[165-167]。总之,肝癌肝移植复发患者的二线治疗可优先选择瑞戈非尼,慎重使用ICIs药物,同时也鼓励此类患者积极参与临床试验以探索更有效的治疗策略。

推荐意见 20:对于肝移植后肿瘤复发而一线治疗进展的患者,优先推荐瑞戈非尼、卡博替尼、仑伐替尼等TKIs,贝伐珠单抗、雷莫西尤单抗、化学治疗单药或联合使用作为二线治疗选择。在其他系统治疗药物无法有效控制肿瘤的情况下,建议完善正常肝组织PD-L1水平表达的检测,对于阴性表达患者经MDT会诊及充分沟通后,可考虑使用ICIs单药或联合作为挽救性治疗,不推荐使用免疫联合治疗方案。同时需密切监测可能的排斥反应:与CTLA-4单抗相比,PD-1单抗治疗的肝移植受者更容易出现排斥反应,移植术后时间短(<2 年)、免疫抑制药物减量、对供体特异性抗体的敏感性增加都是ICIs治疗后继发排斥反应的高危因素(专家共识度94.44%)。

(6)肝细胞癌合并一线药物致肾损伤蛋白尿的患者:蛋白尿不仅仅是评估肾功能的一个重要指标,还可能影响患者治疗的总体预后^[168-169],因此,在一线治疗进展后选择二线治疗方案时,必须综合考量不同药物对蛋白尿的潜在影响。REFLECT研究中^[170],仑伐替尼在治疗不可切除HCC中,所有级别蛋白尿的发生率为24%;IMbrave150研究中^[171],接受“T+A”方案治疗的患者蛋白尿发生率为29%。“T+A”方案治疗(48%的患者既往接受过系统治疗)后,虽然42.7%的患者出现 ≥ 2 级蛋白尿,但研究提示, ≥ 2 级蛋白尿提示预后较好^[172],仑伐替尼二线治疗后,任何等级的蛋白尿发生率为29.2%^[173],雷莫西尤单抗二线治疗后,蛋白尿发生率为17.6%~53.8%^[93, 174]。国内的一项回顾性研究显示^[175],仑伐替尼+PD-1抑制剂二线治疗的蛋白尿发生率为6.25%,而瑞戈非尼联合PD-1抑制剂治疗则未观察到蛋白尿病例。此外,瑞戈非尼与TACE联合应用时,蛋白尿发生率也相对较低,为1.7%^[176]。鉴于上述数据,肝癌合并蛋白尿患者一线治疗进展后,可选择瑞戈非尼及其联合治疗方案,慎重选择含仑伐替尼、贝伐珠单抗以及雷莫西尤单抗方案。在治疗过程中,密切监测患者的蛋白尿情况和肾功能指标,及时调整治疗方案,以保障治疗的安全性和有效性。

推荐意见 21:对于肝癌合并蛋白尿患者,推荐ICIs单药及联合治疗、瑞戈非尼单药作为二线治疗选择,慎重选择含仑伐替尼、贝伐珠单抗以及雷莫西尤单抗方案,同时需警惕后续治疗仍可能导致肾功能持续损伤至不可逆改变(专家共识度97.22%)。

三、三线等后续治疗

不同于肠癌和肺癌等其他类型癌症已经建立了较为成熟的多线治疗模式,HCC的三线及以上治疗目前尚缺乏大样本的Ⅲ期临床试验证据支持,国内外指南中对于该阶段的治疗策略仍缺乏明确推荐。HCC的三线及以上治疗,应在尽可能保证患者生活质量的基础上,最大程度地使患者

临床获益。近来的一些回顾性研究为未来临床研究设计以及临床药物选择提供了重要指导。

在二线治疗耐药后,选择既往未曾使用过的一、二线治疗药物是一种可行的策略。据意大利多中心真实世界研究显示^[177],卡博替尼用于不可切除 HCC 三线及以上治疗的中位 PFS 为 5.1 个月,中位 OS 为 12.1 个月。韩国的多中心回顾性研究也显示^[178],卡博替尼三线及以上治疗的中位 PFS 为 3.7 个月,中位 OS 为 7.3 个月。日本的多中心回顾性队列研究显示^[179],雷莫西尤单抗三线及以上治疗的中位 PFS 为 3.2 个月,中位 OS 为 7.3 个月。前瞻性、观察性 REFINER 研究显示^[180],瑞戈非尼三线及以上治疗的中位 OS 为 9.7 个月。此外,仑伐替尼用于三线及以上治疗也显示出一定潜力,日本的多中心回顾性研究显示^[181],瑞戈非尼治疗耐药后,仑伐替尼三线治疗的中位 PFS 为 3.8 个月。另外一项韩国回顾性、多中心、观察性研究^[182],纳入 49 例既往接受过阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗失败后、将纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为晚期 HCC 三线及以上治疗的患者,中位随访 29.0 个月,ORR 为 13.7%,DCR 为 22.7%,中位治疗缓解持续时间为 19.5 个月。中位 PFS 为 1.3 个月,中位 OS 为 5.4 个月,对比该研究中纳入的非免疫治疗经治队列,差异具有显著性。这些数据提示,在面对肝癌的三线及以上治疗时,可考虑使用患者之前未接受过的药物来进一步延长生存。

另一方面,在二线治疗耐药后,可考虑联合局部治疗或联合与二线治疗作用机制不同的药物。国内学者开展的回顾性研究显示^[183],在 TACE 联合瑞戈非尼治疗耐药后,加用 PD-1 治疗的 ORR 比继续原方案治疗更高(55.6% 比 44.4%),DCR 也明显更高(88.9% 比 55.6%, $P < 0.05$)。在另一项真实世界研究中^[184],冷冻消融联合瑞戈非尼及 PD-1 治疗二线靶向耐药的 HCC 患者,ORR 为 31.0%,DCR 为 69.0%,6 个月 PFS 率为 53.6%。这两项研究表明,在 MDT 下,根据肝癌不同治疗方式的协同机制合理选择联合策略,可以在三线及以上治疗中取得更好的效果。

推荐意见 22:肝癌的三线及以上治疗要尽可能地保证患者生活质量,最大限度的延长生存获益,可考虑使用既往未曾使用过的一、二线方案,也可考虑在 MDT 指导下,合理选择联合策略(专家共识度 100%)。

当前,针对 HCC 多线治疗模式的研究和开发面临严峻挑战,一个重要的原因可能在于肝功能^[185-186]。肝癌患者的肝功能不仅受到基础肝病的影响,而且在接受各种治疗方案的过程中,肝功能也会受到进一步的影响^[187-191]。这种双重压力会限制治疗方案的选择,并对患者的预后产生不利影响。因此,在肝癌治疗的全过程中,肝功能的保护和管理应始终作为核心考量因素。在早期治疗阶段就开始关注肝功能,尽可能选择对肝功能影响较小的治疗方案,并对现有的治疗手段进行优化,以减少对肝功能的负面影响,从而确保后续治疗的可行性并改善患者的整体预后。同时,积极寻求和开发对肝功能影响较小的新疗法也是研究的重点,以为肝癌患者提供更安全有效的治疗选择。

推荐意见 23:在肝癌治疗的多线模式中,应始终将肝功能的保护和管理作为核心考量因素,选择对肝功能影响较小的治疗方案,并优化现有治疗手段,以确保后续治疗的可行性并改善整体预后(专家共识度 98.61%)。

四、随访及不良反应管理

HCC 患者需要根据肿瘤状态以及接受的治疗手段,定期对肝内外肿瘤病情进行评估以及对基础肝病和治疗不良反应进行监测。具体评估标准和不良反应管理可参考其他相关指南共识,如《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》《肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识(2021 版)》《肝细胞癌分子靶向药物临床应用中国专家共识(2022 版)》等,本共识在此不再赘述。

五、总结

中晚期肝细胞癌系统治疗已进入免疫联合的新时代,而现有指南推荐的二线治疗方案远远不能满足一线免疫联合治疗进展患者的实际需求,亟待开展相关临床研究获得更高级别循证依据。连续肝病病理检查及基因测序,有助于寻找可靠的疗效预测生物标志物,识别特定方案的优势人群,实现个性化精准诊疗。随着多线治疗的逐步完善,合理规划三线及更后期的治疗方案变得至关重要。鉴于 HCC 耐药的核心在于肿瘤微环境的动态适应性和肿瘤细胞的高度异质性,靶向广泛表达的免疫调控靶点或重塑抗肿瘤免疫微环境等药物或治疗方法的研发已成为后线治疗的重要突破口,未来的临床研究可在深入解析耐药机制的基础上,开发更多新型抗肿瘤药物联合的后线治疗方案,通过多种治疗策略相结合进一步提高患者的生存期和生活质量。本共识结合国内外最新临床研究结果,重点讨论中晚期肝细胞癌患者各种一线系统治疗方案耐药后的临床管理策略,提出优选方案推荐,供临床医师参考。随着未来新的循证医学证据出现,也将不断修订和完善这一共识,以期更好地服务于患者。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

【共识编撰委员会】

名誉主任委员: 樊嘉(上海复旦大学附属中山医院);王福生(解放军总医院第五医学中心);王学浩(南京医科大学第一附属医院);郑树森(浙江大学医学院附属第一医院)

主任委员: 陆荫英(解放军总医院第五医学中心);刘秀峰(中国人民解放军东部战区总医院);高强(上海复旦大学附属中山医院);夏锋(陆军军医大学第一附属医院)

副主任委员(按照姓氏拼音排序): 陈敏山(中山大学附属肿瘤医院);陈亚进(中山大学孙逸仙纪念医院);范卫君(中山大学附属肿瘤医院);方维佳(浙江大学医学院附属第一医院);匡铭(中山大学附属第一医院);沈锋(海军军医大学第三附属医院);孙惠川(上海复旦大学附属中山医院);王文涛(四川大学华西医院);吴力群(青岛大学附属医院);夏锋(陆军军医大学第一附属医院);郑传胜(华中科技大学同济医学院附属协和医院);朱晓黎(苏州大学附属第一医院);朱旭(北京大学肿瘤医院)

秘书: 程家敏(解放军总医院第五医学中心)

编写专家(按照姓氏拼音排序): 柏斗胜(江苏省苏北人民医院);曹丹(四川大学华西医院);曹景玉(青岛大学附属医院);陈锦章(南方医科

大学南方医院);陈进宏(复旦大学附属华山医院);陈拥军(上海交通大学医学院附属瑞金医院);陈钟(南通大学附属医院);崔久嵬(吉林大学白求恩第一医院);陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院);党双锁(西安交通大学第二附属医院);杜顺达(北京协和医院);代恩勇(吉林大学第三医院);董艳丽(牡丹江市康安医院);方主亭(福建省立医院);高杰(北京大学人民医院);古善智(湖南省肿瘤医院);郭荣平(中山大学附属肿瘤医院);郭文治(郑州大学第一附属医院);郭伟(首都医科大学附属北京友谊医院);贺杰峰(山西白求恩医院);韩风(河南省肿瘤医院);韩建军(山东省肿瘤医院);黄志勇(华中科技大学同济医学院附属同济医院);纪建松(丽水市中心医院);李慧锴(天津医科大学肿瘤医院);李家平(中山大学附属第一医院);梁霄(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);梁静(天津市第三中心医院);刘亮(天津医科大学肿瘤医院);刘恩宇(山东大学齐鲁医院);陆才德(宁波市医疗中心李惠利医院);孟繁平(解放军总医院第五医学中心);牛作兴(山东省肿瘤医院);倪庆强(山东省立医院);彭利(河北医科大学第四医院);彭涛(广西医科大学第一附属医院);邱文生(青岛大学附属医院);曲秀娟(中国医科大学附属第一医院);郑文恒(辽宁省肿瘤医院);宋天强(天津医科大学肿瘤医院);石明(中山大学附属肿瘤医院);涂强(江西省肿瘤医院);王恺(南昌大学第二附属医院);王葵(海军军医大学第三附属医院);王林(空军军医大学西京医院);王松(青岛大学附属医院);王帅(解放军总医院第五医学中心);王亚南(吉林大学白求恩第一医院);王广雨(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);王维虎(北京大学肿瘤医院);王育生(山西医科大学第一医院);吴建兵(南昌大学第二附属医院);夏永祥(江苏省人民医院);项晓军(南昌大学第一附属医院);许林锋(中山大学孙逸仙纪念医院);许丽霞(中山大学附属第一医院);晏东(新疆医科大学附属维吾尔自治区肿瘤医院);杨光(河北医科大学第四医院);杨田(海军军医大学第三附属医院);杨松(北京地坛医院);尹国文(江苏省肿瘤医院);于海鹏(天津医科大学肿瘤医院);余正平(温州医科大学附属第一医院);曾永毅(福建医科大学孟超肝胆医院);张磊(兰州大学第一附属医院);张雅敏(天津市第一中心医院);张永宏(首都医科大学附属北京佑安医院);张宇(四川省人民医院);赵宏(中国医学科学院肿瘤医院);张风宾(河北医科大学第四医院);郑家平(浙江省肿瘤医院);郑璐(陆军军医大学第二附属医院);郑鑫(西安交通大学第一附属医院);周乐杜(中南大学湘雅医院);朱康顺(广州医科大学附属第二医院);郇升(哈尔滨医科大学肿瘤医院);赵海涛(北京协和医院)

参 考 文 献

- Zeng H, Zheng R, Sun K, et al. Cancer survival statistics in China 2019-2021: a multicenter, population-based study[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(3):203-213. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.06.005.
- 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3):221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- Han JW, Sohn W, Choi GH, et al. Evolving trends in treatment patterns for hepatocellular carcinoma in Korea from 2008 to 2022: a nationwide population-based study[J]. *J Liver Cancer*, 2024, 24(2):274-285. DOI: 10.17998/jlc.2024.08.13.
- Imaoka H, Sasaki K, Machida R, et al. Current status of the cost burden of first-line systemic treatment for patients with advanced hepatocellular carcinoma in Japan, 2021-22[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2024, 54(10):1071-1077. DOI: 10.1093/jjco/hyae048.
- Uchikawa S, Kawaoka T, Murakami S, et al. Time trend of outcomes according to systemic therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a single-institution study [J]. *Hepatol Res*, 2025, 55(2):283-290. DOI: 10.1111/hepr.14130.
- Dong H, Zhang Z, Ni M, et al. The trend of the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: combination of immunotherapy and targeted therapy[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(10):1239-1256. DOI: 10.1007/s11864-024-01246-9.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(4):429-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240415-00203.
- Mcpherson S, Reese C, Wendler MC. Methodology update: Delphi studies[J]. *Nurs Res*, 2018, 67(5):404-410. DOI: 10.1097/nnr.0000000000000297.
- Gholami S, Perry LM, Denbo JW, et al. Management of early hepatocellular carcinoma: results of the Delphi consensus process of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association[J]. *HPB*, 2021, 23(5):753-761. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.09.013.
- Jain RK. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5):605-622. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.006.
- Aldea M, Andre F, Marabelle A, et al. Overcoming resistance to tumor-targeted and immune-targeted therapies[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4):874-899. DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-20-1638.
- Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4):707-723. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
- 刘秀峰, 朱艳, 韩凝, 等. 肝细胞癌靶向治疗药物原发性和继发性耐药后治疗选择[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(9):1031-1037. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.09.13.
- Ladd AD, Duarte S, Sahin I, et al. Mechanisms of drug resistance in HCC[J]. *Hepatology*, 2024, 79(4):926-940. DOI: 10.1097/hep.0000000000000237.
- Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5):325-340. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.29.
- 于兰, 张小涛, 刘丽, 等. 贝伐珠单抗在恶性脑水肿治疗中的应用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(1):41-44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2017.01.011.
- Federico P, Giunta EF, Tufo A, et al. Resistance to antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma: from molecular mechanisms to clinical impact[J]. *Cancers*, 2022, 14(24):6245. DOI: 10.3390/cancers14246245.
- Jin H, Shi Y, Lv Y, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib[J]. *Nature*, 2021, 595(7869):730-734. DOI: 10.1038/s41586-021-03741-7.
- Le X, Nilsson M, Goldman J, et al. Dual EGFR-VEGF pathway inhibition: a promising strategy for patients with EGFR-mutant NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2):205-215. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.006.
- Boumahdi S, De Sauvage FJ. The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(1):39-56. DOI: 10.1038/s41573-019-0044-1.
- 陆彦岑, 陈聪燕, 陈旭晓, 等. 肝癌免疫治疗潜在耐药机制分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2022, 28(6):465-469. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20211116-00369.
- Sung PS. Crosstalk between tumor-associated macrophages and neighboring cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(3):333-350. DOI: 10.3350/cmh.2021.0308.
- Wei CY, Zhu MX, Zhang PF, et al. PKC α /ZFP64/CSF1 axis resets the tumor microenvironment and fuels anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(1):163-176. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.02.019.
- Saleh K, Khalifeh-Saleh N, Kourie HR. Is it possible to

- rechallenge with PD-1/PD-L1 inhibitors after progression? [J]. Immunotherapy, 2018, 10(5):345-347. DOI: 10.2217/imt-2017-0180.
- [25] Hack SP, Zhu AX, Wang Y. Augmenting anticancer immunity through combined targeting of angiogenic and PD-1/PD-L1 pathways: challenges and opportunities [J]. Front Immunol, 2020, 11:598877. DOI: 10.3389/fimmu.2020.598877.
- [26] Lei J, Dai H, Zhang Y, et al. Prognostic impact of primary versus secondary resistance to sorafenib in patients with HCC [J]. Ther Adv Med Oncol, 2025, 17:17588359241299678. DOI: 10.1177/17588359241299678.
- [27] Zhang Y, Lei J, Ma H, et al. Impact of type of lenvatinib resistance on prognosis and second-line regimen in patients with virus-associated HCC [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2024, 11: 1507-1517. DOI: 10.2147/jhc.S476439.
- [28] Wong JSL, Kwok GGW, Tang V, et al. Ipilimumab and nivolumab/pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma refractory to prior immune checkpoint inhibitors [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(2):e001945. DOI: 10.1136/jitc-2020-001945.
- [29] Kluger HM, Tawbi HA, Ascierto ML, et al. Defining tumor resistance to PD-1 pathway blockade: recommendations from the first meeting of the SITC Immunotherapy Resistance Taskforce [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1):e000398. DOI: 10.1136/jitc-2019-000398.
- [30] Kluger H, Barrett JC, Gainer JF, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for resistance to combinations of immune checkpoint inhibitors [J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(3):e005921. DOI: 10.1136/jitc-2022-005921.
- [31] Yu H, Bai Y, Xie X, et al. RECIST 1.1 versus mRECIST for assessment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2022, 12(6): e052294. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052294.
- [32] Zhou M, Zhang C, Nie J, et al. Response evaluation and survival prediction following PD-1 inhibitor in patients with advanced hepatocellular carcinoma: comparison of the RECIST 1.1, iRECIST, and mRECIST criteria [J]. Front Oncol, 2021, 11: 764189. DOI: 10.3389/fonc.2021.764189.
- [33] 韩帅, 谷小磊, 李晓婷, 等. 肝细胞癌免疫靶向治疗中肿瘤评估标准比较 [J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(10): 1022-1027, 1034. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.10.014.
- [34] Bruix J, Da Fonseca LG, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10):617-630. DOI: 10.1038/s41575-019-0179-x.
- [35] De La Torre-Aláez M, Jordán-Iborra C, Casadei-Gardini A, et al. The pattern of progression defines post-progression survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with SIRT [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43(8):1165-1172. DOI: 10.1007/s00270-020-02444-2.
- [36] Yang CX, Pan YX, Ye F, et al. The pattern of tumor progression on first-line immune checkpoint inhibitor-based systemic therapy for Chinese advanced hepatocellular carcinoma-CLEAP 004 study [J]. Front Immunol, 2024, 15:1310239. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1310239.
- [37] Liu TH, Chen SC, Rau KM, et al. Outcomes of post-immunotherapy durable responders of advanced hepatocellular carcinoma with emphasis on locoregional therapy for oligoprogression [J]. Liver Cancer, 2024, 13(5):509-521. DOI: 10.1159/000536549.
- [38] Leng B, Wang H, Ge Y, et al. Maintaining first-line therapy plus radiation therapy may prolong progression-free survival and delay second-line therapy for oligoprogressive hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2025, 122(2): 325-338. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.12.039.
- [39] Sindhu KK, Nehlsen AD, Lehrer EJ, et al. Oligoprogression of solid tumors on immune checkpoint inhibitors: the impact of local ablative radiation therapy [J]. Biomedicines, 2022, 10(10):2481. DOI: 10.3390/biomedicines10102481.
- [40] Wang H, Zhang X, Zhu K, et al. Efficacy and safety of radiotherapy to delay second-line systemic therapy in patients with oligoprogressive hepatocellular carcinoma: study protocol of a multicentre, single-arm, phase II trial [J]. Ther Adv Med Oncol, 2025, 17:17588359251334538. DOI: 10.1177/17588359251334538.
- [41] Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document [J]. Radiother Oncol, 2020, 148:157-166. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.003.
- [42] Kim JK, Kim HD, Jun MJ, et al. Tumor volume doubling time as a dynamic prognostic marker for patients with hepatocellular carcinoma [J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(10):2923-2931. DOI: 10.1007/s10620-017-4708-6.
- [43] Nathani P, Gopal P, Rich N, et al. Hepatocellular carcinoma tumour volume doubling time: a systematic review and meta-analysis [J]. Gut, 2021, 70(2):401-407. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321040.
- [44] Rich NE, John BV, Parikh ND, et al. Hepatocellular carcinoma demonstrates heterogeneous growth patterns in a multicenter cohort of patients with cirrhosis [J]. Hepatology, 2020, 72(5): 1654-1665. DOI: 10.1002/hep.31159.
- [45] Kim CG, Kim C, Yoon SE, et al. Hyperprogressive disease during PD-1 blockade in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2021, 74(2):350-359. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.010.
- [46] Kolamunnage-Dona R, Berhane S, Potts H, et al. Sorafenib is associated with a reduced rate of tumour growth and liver function deterioration in HCV-induced hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2021, 75(4):879-887. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.015.
- [47] Patel T, Harnois D. Assessment of response to therapy in hepatocellular carcinoma [J]. Ann Med, 2014, 46(3):130-137. DOI: 10.3109/07853890.2014.891355.
- [48] Nakazawa T, Hidaka H, Takada J, et al. Early increase in α -fetoprotein for predicting unfavorable clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(6):683-689. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835d913b.
- [49] Xu Y, Yang Y, Ouyang J, et al. Reclassification of therapeutic response of unresectable hepatocellular carcinoma to anti-angiogenic therapy and immunotherapy using alpha RECIST [J]. Eur Radiol, 2024, 34(4):2244-2255. DOI: 10.1007/s00330-023-10222-0.
- [50] Song Z, Zheng X, Wang H, et al. Effectiveness and safety of systemic therapy and stereotactic body radiotherapy in oligoprogressive and oligometastatic hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2025, 12: 1097-1110. DOI: 10.2147/jhc.S519770.
- [51] 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32453-9.
- [52] 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. DOI: 10.1016/

- s1470-2045(20)30011-5.
- [53] 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. DOI: 10.1016/s2468-1253(21)00109-6.
- [54] Ren Z, Ducreux M, Abou-Alfa GK, et al. Tislelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (RATIONALE-208): a multicenter, non-randomized, open-label, phase 2 trial[J]. *Liver Cancer*, 2023, 12(1):72-84. DOI: 10.1159/000527175.
- [55] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):282-296. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30937-9.
- [56] Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab versus placebo as second-line therapy in patients from Asia with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7):1434-1443. DOI: 10.1200/jco.22.00620.
- [57] 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. DOI: 10.1056/NEJMoA1717002.
- [58] Lu F, Zhao K, Ye M, et al. Efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):1023. DOI: 10.1186/s12885-024-12780-y.
- [59] Yukimoto A, Hirooka M, Hiraoka A, et al. Using ALBI score at the start of sorafenib treatment to predict regorafenib treatment candidates in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(1):42-47. DOI: 10.1093/jco/hyy153.
- [60] Ren SH, Cui ZL, Lang MR, et al. Efficacy and safety of sequential therapy with sorafenib and regorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a two-center study in China[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(3):1266-1277. DOI: 10.21037/jgo-22-397.
- [61] Naruto K, Kawaoka T, Amioka K, et al. Clinical outcomes of 2nd and 3rd-Line regorafenib for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 2021, 99(8):491-498. DOI: 10.1159/000515280.
- [62] Teng W, Cheng TA, Lin PT, et al. Combination of systemic immune-inflammation index and albumin-bilirubin grade predict prognosis of regorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(6):2702-2713.
- [63] Wu L, Rao W, Guan G, et al. Regorafenib second-line therapy for surgical recurrent hepatocellular carcinoma: an exploration of continuing regorafenib therapy after tumor progression—a single-center retrospective analysis of 90 cases [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl):e16164. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16164.
- [64] Lee MJ, Chang SW, Kim JH, et al. Real-world systemic sequential therapy with sorafenib and regorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study in Korea[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(1):260-268. DOI: 10.1007/s10637-020-00977-4.
- [65] Hou JY, Xiao YT, Huang JB, et al. Real-life experience of regorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:917384. DOI: 10.3389/fphar.2022.917384.
- [66] Bang YJ, Golan T, Dahan L, et al. Ramucirumab and durvalumab for previously treated, advanced non-small-cell lung cancer, gastric/gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, or hepatocellular carcinoma: an open-label, phase Ia/b study (JVDJ) [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 137:272-284. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.007.
- [67] Zou X, Xu Q, You R, et al. Efficacy and safety of TACE combined with regorafenib plus PD-1 inhibitor in the treatment of hepatocellular carcinoma after sorafenib resistance[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10:267-279. DOI: 10.2147/jhc.S399874.
- [68] Lei J, Chen B, Song M, et al. TKI or TKI combined with PD-1 inhibitors as second-line treatment for HCC patients after sorafenib failure[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1026337. DOI: 10.3389/fphar.2022.1026337.
- [69] Liu K, Wu J, Xu Y, et al. Efficacy and safety of regorafenib with or without PD-1 inhibitors as second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice[J]. *Onco Targets Ther*, 2022, 15:1079-1094. DOI: 10.2147/ott.S383685.
- [70] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4564.
- [71] Melero I, Yau T, Kang YK, et al. Nivolumab plus ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: 5-year results from CheckMate 040[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(6):537-548. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.03.005.
- [72] Yau T, Zagonel V, Santoro A, et al. Nivolumab plus cabozantinib with or without ipilimumab for advanced hepatocellular carcinoma: results from cohort 6 of the CheckMate 040 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(9):1747-1757. DOI: 10.1200/jco.22.00972.
- [73] Yang J, Xu Q, Luo S, et al. Comparative efficacy of tislelizumab plus lenvatinib and tislelizumab alone against advanced hepatocellular carcinoma after lenvatinib failure: a real-world study[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1):708. DOI: 10.1186/s12885-025-14092-1.
- [74] Li J, Jia Y, Shao C, et al. Clinical efficacy and safety of an immune checkpoint inhibitor in combination with regorafenib therapy as second-line regimen for patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2023, 19:329-339. DOI: 10.2147/tcrm.S400079.
- [75] Yin X, Deng N, Chen J, et al. Mono-TKI and TKI plus ICI in unresectable hepatocellular carcinoma progression on first-line treatment of lenvatinib: a real-world study[J]. *Cancer Med*, 2025, 14(5):e70711. DOI: 10.1002/cam4.70711.
- [76] Koroki K, Kanogawa N, Maruta S, et al. Posttreatment after lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(5):473-484. DOI: 10.1159/000515552.
- [77] Zhai J, Liu J, Fu Z, et al. Comparison of the safety and prognosis of sequential regorafenib after sorafenib and lenvatinib treatment failure in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(3):1278-1288. DOI: 10.21037/jgo-22-404.
- [78] Su M, Chen S, Li S, et al. Gelatin sponge microparticles for transarterial chemoembolization combined with regorafenib in hepatocellular carcinoma: a single-center retrospective study[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(6):3183-3192. DOI: 10.21037/jgo-22-1170.
- [79] 聂宏, 仲斌演, 沈健, 等. 酪氨酸激酶抑制剂联合免疫检查点抑制剂在中晚期肝细胞癌二线治疗中的效果及安全性分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8):1620-1626. DOI: 10.12449/JCH240818.
- [80] Huang J, Guo Y, Huang W, et al. Regorafenib combined with PD-1 blockade immunotherapy versus regorafenib as second-



- line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9:157-170. DOI: 10.2147/jhc.S353956.
- [81] Dong L, Wang P, Pan Y, et al. Efficacy and safety analysis of PD-1 combined with regorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(6):2554-2562. DOI: 10.62347/ijhg2242.
- [82] Hiraoka A, Kumada T, Tada T, et al. Therapeutic efficacy of ramucirumab after lenvatinib for post-progression treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterol Rep*, 2021, 9(2):133-138. DOI: 10.1093/gastro/goaa042.
- [83] Terashima T, Kido H, Takata N, et al. Phase II study of atezolizumab and bevacizumab combination therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with lenvatinib[J]. *Cancers*, 2025, 17(2):278. DOI: 10.3390/cancers17020278.
- [84] Wei N, Lu D, Zhou C, et al. Comparative efficacy of systemic sequential regorafenib after TACE combined with first-line targeted drugs (donafenib, sorafenib, or lenvatinib) after treatment failure for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-center, real-world study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl):e16190. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16190.
- [85] 中国临床肿瘤学会肝癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 多纳非尼治疗肝细胞癌临床应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(8):749-757. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2022.08.013.
- [86] Lee CK, Yoo C, Hong JY, et al. Real-world study of systemic treatment after first-line atezolizumab plus bevacizumab for hepatocellular carcinoma in asia-pacific countries[J]. *Liver Cancer*, 2025, 14(2):127-141. DOI: 10.1159/000540969.
- [87] Peng TR, Weng YF, Wu TW, et al. Efficacy and safety of sorafenib or lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma after failure of first-line atezolizumab plus bevacizumab: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers*, 2024, 16(16):2813. DOI: 10.3390/cancers16162813.
- [88] Persano M, Rimini M, Tada T, et al. Sequential therapies after atezolizumab plus bevacizumab or lenvatinib first-line treatments in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 189:112933. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.05.021.
- [89] Chon YE, Kim DY, Kim MN, et al. Sorafenib vs. lenvatinib in advanced hepatocellular carcinoma after atezolizumab/bevacizumab failure: a real-world study[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30(3):345-359. DOI: 10.3350/cmh.2023.0553.
- [90] Yoo C, Kim JH, Ryu MH, et al. Clinical outcomes with multikinase inhibitors after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multinational multicenter retrospective study[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(2):107-114. DOI: 10.1159/000512781.
- [91] Falette-Puisieux M, Nault JC, Bouattour M, et al. Beyond atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: overall efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in a real-world setting[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15:17588359231189425. DOI: 10.1177/17588359231189425.
- [92] Zhang X, Cheng J, Chen B, et al. Efficacy and safety of regorafenib combined with PD-1 inhibitors in patients with advanced hepatocellular beyond atezolizumab plus bevacizumab: a retrospective analysis of real-world evidence[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl):e16172. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16172.
- [93] Kobayashi K, Ogasawara S, Itobayashi E, et al. Ramucirumab for advanced hepatocellular carcinoma in the current real world: a Japanese single-arm study post-REACH-2 (The R-evolution study)[J]. *Invest New Drugs*, 2024, 42(4):394-404. DOI: 10.1007/s10637-024-01441-3.
- [94] Shimose S, Sugimoto R, Hiraoka A, et al. Significance of ramucirumab following atezolizumab plus bevacizumab therapy for hepatocellular carcinoma using real-world data[J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(2):116-126. DOI: 10.1111/hepr.13852.
- [95] Kuzuya T, Kawabe N, Ariga M, et al. Clinical outcomes of cabozantinib in patients previously treated with atezolizumab/bevacizumab for advanced hepatocellular carcinoma-importance of good liver function and good performance status[J]. *Cancers*, 2023, 15(11):2952. DOI: 10.3390/cancers15112952.
- [96] Roessler D, Öcal O, Philipp AB, et al. Ipilimumab and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma after failure of prior immune checkpoint inhibitor-based combination therapies: a multicenter retrospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(7):3065-3073. DOI: 10.1007/s00432-022-04206-8.
- [97] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar(IBE305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00252-7.
- [98] Qin S, Chan SL, 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, 402(10408):1133-1146. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)00961-3.
- [99] Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8):EVIDoa2100070. DOI: 10.1056/EVIDoa2100-070.
- [100] Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(5):448-457. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.02.005.
- [101] Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2025, 405(10492):1851-1864. DOI: 10.1016/s0140-6736(25)00403-9.
- [102] Galle PR, Decaens T, Kudo M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl):LBA4008. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4008.
- [103] Wang Q, Yu J, Sun X, et al. Sequencing of systemic therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 204: 104522. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104522.
- [104] Alden SL, Lim M, Kao C, et al. Salvage ipilimumab plus nivolumab after anti-PD-1/PD-L1 therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(7):1312-1317. DOI: 10.1158/2767-9764.Crc-23-0072.
- [105] Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SaA, et al. Systemic therapy and sequencing options in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12):e204930. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4930.
- [106] Li Z, Wang J, Zhao J, et al. Regorafenib plus programmed death-1 inhibitors vs. regorafenib monotherapy in second-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncol Lett*, 2024, 28(1):318. DOI:

- 10.3892/ol.2024.14451.
- [107] Qiao L, He W, Wang G, et al. Regorafenib with immunotherapy versus regorafenib alone as second-line treatment for hepatocellular carcinoma: a multicenter real-world study[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(9):e7236. DOI: 10.1002/cam4.7236.
- [108] Zhao J, Guo Y, Feng T, et al. Efficacy and safety of regorafenib in combination with immune checkpoint inhibitor therapy as second-line and third-line regimen for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2023, 14(6):2549-2558. DOI: 10.21037/jgo-23-590.
- [109] Wang J, Zhang T. Preliminary results of radiotherapy (RT) combined with sintilimab (Sin) and bevacizumab (Bev) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) previously treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs): a prospective phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(S2):S599. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2104.
- [110] Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(12):1651-1659. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4003.
- [111] Yoo C, Byeon S, Bang Y, et al. Regorafenib in previously treated advanced hepatocellular carcinoma: impact of prior immunotherapy and adverse events[J]. *Liver Int*, 2020, 40(9):2263-2271. DOI: 10.1111/liv.14496.
- [112] Chan SL, Ryoo BY, Mo F, et al. Multicentre phase II trial of cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma after immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(2):258-264. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.033.
- [113] Yan T, Huang C, Peng C, et al. A multi-center retrospective study on the efficacy and safety of regorafenib vs. regorafenib combined with PD-1 inhibitors as a second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(2):109. DOI: 10.21037/atm-22-6614.
- [114] Bi H, Pei J, Ma K, et al. Regorafenib combined with a PD-1 inhibitor in the second-line setting for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2024, 15(1):368-376. DOI: 10.21037/jgo-23-618.
- [115] 袁国盛, 何伟猛, 胡晓云, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线治疗不可切除肝细胞癌的临床疗效及安全性分析: 一项多中心回顾性研究[J]. *中华肝病杂志*, 2021, 29(4):326-331. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210329-00148.
- [116] Sidali S, Nault JC. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: navigating uncharted waters[J]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10(1):8-9. DOI: 10.1002/ueg2.12193.
- [117] Allaire M, Rudler M, Thabut D. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: des liaisons dangereuses[J]. *Liver Int*, 2021, 41(8):1734-1743. DOI: 10.1111/liv.14977.
- [118] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京医学会肝病学会, 中国老年学及老年医学学会转化医学分会. 晚期原发性肝癌精细化诊疗管理专家共识(2023年版)[J]. *中华肝病杂志*, 2023, 31(9):910-920. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-202307-17-00006.
- [119] Hidaka H, Uojima H, Nakazawa T, et al. Portal hemodynamic effects of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(9):1083-1090. DOI: 10.1111/hepr.13531.
- [120] 康文迪, 骆银根, 杨正强, 等. 肝细胞癌系统治疗药物对门静脉高压的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(7):1523-1528. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.002.
- [121] De Gaetano V, Pallozzi M, Cerrito L, et al. Management of portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma on systemic treatment: current evidence and future perspectives[J]. *Cancers*, 2024, 16(7):1388. DOI: 10.3390/cancers16071388.
- [122] Uschner FE, Schueller F, Nikolova I, et al. The multikinase inhibitor regorafenib decreases angiogenesis and improves portal hypertension[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(90):36220-36237. DOI: 10.18632/oncotarget.26333.
- [123] Kim JS, Kang B, An C, et al. Efficacy of ipilimumab plus nivolumab therapy in patients having hepatocellular carcinoma with main portal vein invasion (Vp4): multicenter real-world study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35:S1466. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.10.180.
- [124] Ruli TM, Pollack ED, Lodh A, et al. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma and their hepatic-related side effects: a review[J]. *Cancers*, 2024, 16(11):2042. DOI: 10.3390/cancers16112042.
- [125] Yau T, Tai D, Chan SL, et al. Systemic treatment of advanced unresectable hepatocellular carcinoma after first-line therapy: expert recommendations from Hong Kong, Singapore, and Taiwan[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(5):426-439. DOI: 10.1159/000525582.
- [126] 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.
- [127] Kudo M, Ikeda M, Zhu A, et al. IMbrave150: Management of adverse events of special interest (AESIs) for atezolizumab and bevacizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(S6):S1304-S1305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.190.
- [128] Song YG, Yeom KM, Jung E, et al. Risk of bleeding in hepatocellular carcinoma patients treated with atezolizumab/bevacizumab: a systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Cancer*, 2024, 13(6):590-600. DOI: 10.1159/000539423.
- [129] Kaseb AO, Morris JS, Iwasaki M, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib as a second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:773-780. DOI: 10.2147/ott.S91977.
- [130] Hsu CH, Kang YK, Yang TS, et al. Bevacizumab with erlotinib as first-line therapy in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study[J]. *Oncology*, 2013, 85(1):44-52. DOI: 10.1159/000350841.
- [131] Kaseb AO, Garrett-Mayer E, Morris JS, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma and predictors of outcome: final results of a phase II trial[J]. *Oncology*, 2012, 82(2):67-74. DOI: 10.1159/000335963.
- [132] Pomej K, Scheiner B, Park D, et al. Vascular complications in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *Cancers*, 2020, 12(10):2961. DOI: 10.3390/cancers12102961.
- [133] Wu WC, Lin TY, Chen MH, et al. Lenvatinib combined with nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma-real-world experience[J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40(4):789-797. DOI: 10.1007/s10637-022-01248-0.
- [134] Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, et al. A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(23):6614-6623. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-13-1442.
- [135] Li X, Zhang Q, Lu Q, et al. Microwave ablation combined with apatinib and camrelizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, preliminary study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1023983. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1023983.
- [136] Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. CheckMate 040 cohort 5: a phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3):600-609. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.047.

- [137] Choi WM, Lee D, Shim JH, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in Child-Pugh b patients with hepatocellular carcinoma: a real-world cohort study[J]. *Cancers*, 2020, 12(7):1968. DOI: 10.3390/cancers12071968.
- [138] Finkelmeier F, Scheiner B, Leyh C, et al. Cabozantinib in advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data from an international multicenter real-life cohort[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(4):360-369. DOI: 10.1159/000515490.
- [139] Kim HD, Bang Y, Lee MA, et al. Regorafenib in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma: a multicentre retrospective study[J]. *Liver Int*, 2020, 40(10):2544-2552. DOI: 10.1111/liv.14573.
- [140] Kim YJ, Merle P, Finn RS, et al. Analysis of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) and Child-Pugh (CP)-B liver function treated with regorafenib in routine clinical practice in the observational REFINE study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(3_suppl):452-452. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.452.
- [141] Bansal S, Amin P, Valerio S, et al. Outcomes of child-pugh B patients treated with single tremelimumab regular interval durvalumab (Stride) for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in a real-world cohort[C]/The Liver Meeting Nov 15-19, 2024, 80:S156-S157.
- [142] Kim JS, Kim Y, Kang B, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced hepatocellular carcinoma with Child-Pugh B: a multicenter retrospective study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4_suppl):551-551. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.551.
- [143] Stemmer SM, Manojlovic NS, Marinca MV, et al. Namodenoson in advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis: randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *Cancers*, 2021, 13(2):187. DOI: 10.3390/cancers13020187.
- [144] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2024年版)[J]. *中华肝病杂志*, 2024, 32(9):799-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240630-00309.
- [145] Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(17):1660-1670. DOI: 10.1056/NEJMra1600561.
- [146] Nadinskaia MY, Maevskaia MV, Bakulin IG, et al. Diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, and sarcopenia (Experts' agreement)[J]. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*, 2024, 34(1):85-100. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100.
- [147] Xie Y, Liu J, Shi Y, et al. Risk factors of complications after thermal ablation for hepatocellular carcinoma: the role of assessment of liver background[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 37(1):106-113. DOI: 10.1097/meg.0000000000002879.
- [148] Chikamori F, Kuniyoshi N. Transjugular retrograde obliteration prior to liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hyperammonemia due to spontaneous portosystemic shunt [J]. *Case Reports Hepatol*, 2013, 2013:809543. DOI: 10.1155/2013/809543.
- [149] Kalra A, Norvell JP. Cause for confusion: noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy[J]. *Clin Liver Dis*, 2020, 15(6):223-227. DOI: 10.1002/clid.929.
- [150] Lu K. Cellular pathogenesis of hepatic encephalopathy: an update [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2):396. DOI: 10.3390/biom13020396.
- [151] 马林沁, 吴彩军. 血氨检测在急危重症领域应用的研究进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(10):1179-1183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.10.026.
- [152] Yang Y, Wang Y, Chen B, et al. A real-world drug safety surveillance study of lenvatinib from the FAERS database[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 24(10):1-13. DOI: 10.1080/14740-338.2024.2393284.
- [153] Chen B, Zhang L, Cheng J, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in hepatocellular carcinoma after sorafenib or lenvatinib treatment: a real-world study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:4429-4437. DOI: 10.2147/ddt.S386829.
- [154] Wang H, Li J, Zhu X, et al. A real-world drug safety surveillance study from the FAERS database of hepatocellular carcinoma patients receiving pembrolizumab alone and plus lenvatinib[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):1425. DOI: 10.1038/s41598-025-85831-4.
- [155] Narita R, Kotoh K, Yoneda A, et al. Factors raising serum ammonia level during lenvatinib treatment of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(9):5271-5276. DOI: 10.21873/anticancer.14531.
- [156] Liu Y, Chen X, Gao X, et al. Apatinib-induced hyperammonemic encephalopathy[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(2):465-470. DOI: 10.1177/1078155219846253.
- [157] Rajendran L, Ivanics T, Claasen MP, et al. The management of post-transplantation recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(1):1-16. DOI: 10.3350/cmh.2021.0217.
- [158] Pelizzaro F, Gambato M, Gringeri E, et al. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Cancers*, 2021, 13(19):4882. DOI: 10.3390/cancers13194882.
- [159] Bang K, Casadei-Gardini A, Yoo C, et al. Efficacy and safety of lenvatinib in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(3):2572-2579. DOI: 10.1002/cam4.5123.
- [160] Chen YY, Chen CL, Lin CC, et al. Efficacy and safety of lenvatinib in hepatocellular carcinoma patients with liver transplantation: a case-control study[J]. *Cancers*, 2021, 13(18):4584. DOI: 10.3390/cancers13184584.
- [161] Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(11):3176-3184. DOI: 10.1111/ajt.15551.
- [162] Iavarone M, Invernizzi F, Ivanics T, et al. Regorafenib efficacy after sorafenib in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a retrospective study[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(12):1767-1778. DOI: 10.1002/lt.26264.
- [163] Ozbay MF, Harputluoglu H, Karaca M, et al. Sequential use of sorafenib and regorafenib in hepatocellular cancer recurrence after liver transplantation: treatment strategies and outcomes[J]. *Cancers*, 2024, 16(22):3880. DOI: 10.3390/cancers16223880.
- [164] Pinter M, Kim YJ, Merle P, et al. Regorafenib (REG) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in real-world (RW) practice: final analysis of the prospective, observational REFINE study by prior liver transplantation (PLT) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(S2):S611. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2138.
- [165] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 中国肝癌肝移植临床实践指南(2021版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(4):433-443. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220316-00135.
- [166] De Stefano N, Patrono D, Colli F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the era of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancers*, 2024, 16(13):2374. DOI: 10.3390/cancers-16132374.
- [167] Munker S, De Toni EN. Use of checkpoint inhibitors in liver transplant recipients[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(7):970-973. DOI: 10.1177/2050640618774631.
- [168] Mizuno K, Imai N, Yamamoto T, et al. Pretreatment proteinuria predicts the prognosis of patients receiving systemic therapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2023, 15(10):2853. DOI: 10.3390/cancers15102853.

- [169] Takada H, Yamashita K, Osawa L, et al. Impact of renal function on the prognosis of patients receiving atezolizumab/bevacizumab combination therapy and lenvatinib monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2023, 101(10):609-623. DOI: 10.1159/000531111.
- [170] 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30207-1.
- [171] Cheng AL, 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.
- [172] Yang Z, Suda G, Sho T, et al. Association of proteinuria with improved prognosis in unresectable hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab and bevacizumab, and the predictive role of serum vascular endothelial growth factor D levels: a multicenter retrospective study[J]. *Hepatol Res*, 2025, 55(3):433-443. DOI: 10.1111/hepr.14139.
- [173] Yano S, Kawaoka T, Yamasaki S, et al. Therapeutic efficacy and safety of lenvatinib after atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2023, 15(22):5406. DOI: 10.3390/cancers15225406.
- [174] Kuzuya T, Kawabe N, Hashimoto S, et al. Clinical outcomes of ramucirumab as post-treatment following atezolizumab/bevacizumab combination therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(4):1905-1910. DOI: 10.21873/anticancer.15667.
- [175] Xu Y, Fu S, Shang K, et al. PD-1 inhibitors plus lenvatinib versus PD-1 inhibitors plus regorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:958869. DOI: 10.3389/fonc.2022.958869.
- [176] Wang H, Xiao W, Han Y, et al. Study on safety and efficacy of regorafenib combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma after first-line targeted therapy[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(3):1248-1254. DOI: 10.21037/jgo-22-395.
- [177] Tovoli F, Dadduzio V, De Lorenzo S, et al. Real-life clinical data of cabozantinib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(4):370-379. DOI: 10.1159/000515551.
- [178] Bang YH, Lee CK, Yoo C, et al. Real-world efficacy and safety of cabozantinib in Korean patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective analysis[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14:17588359221097934. DOI: 10.1177/17588359-221097934.
- [179] Yasui Y, Kurosaki M, Tsuchiya K, et al. Real-world data on ramucirumab therapy including patients who experienced two or more systemic treatments: a multicenter study[J]. *Cancers*, 2022, 14(12):2975. DOI: 10.3390/cancers14122975.
- [180] Kaseb AO, Cabrera R, Iyer R, et al. Regorafenib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in real-world practice in the United States (US): final analysis of the prospective, observational REFINE study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 suppl):e16114. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16114.
- [181] Hiraoka A, Kumada T, Hatanaka T, et al. Therapeutic efficacy of lenvatinib as third-line treatment after regorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma progression[J]. *Hepatol Res*, 2021, 51(8):880-889. DOI: 10.1111/hepr.13644.
- [182] Kim JS, Kang B, An C, et al. Ipilimumab and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma after failure of prior atezolizumab and bevacizumab treatment: a multicenter retrospective study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S2):S657. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.1006.
- [183] Wang H, Xiao W, Han Y, et al. Study on efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with regorafenib and PD-1 antibody versus continued TACE combined with regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma after failed second-line treatment with regorafenib[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(4):1907-1914. DOI: 10.21037/jgo-22-626.
- [184] Chen Y, Kong H, Wang S, et al. Efficacy and safety of regorafenib and PD-1 combined with cryoablation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma after second-line targeted therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 suppl):e16151. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16151.
- [185] Shimose S, Hiraoka A, Tanaka M, et al. Deterioration of liver function and aging disturb sequential systemic therapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):17018. DOI: 10.1038/s41598-022-21528-2.
- [186] Cabibbo G, Aghemo A, Lai Q, et al. Optimizing systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: the key role of liver function[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(4):452-460. DOI: 10.1016/j.dld.2022.01.122.
- [187] Kirstein MM, Scheiner B, Marwede T, et al. Sequential systemic treatment in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(1):205-212. DOI: 10.1111/apt.15789.
- [188] Pomej K, Balcar L, Sidali S, et al. Evolution of liver function during immune checkpoint inhibitor treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *United European Gastroenterol J*, 2024, 12(8):1034-1043. DOI: 10.1002/ueg2.12626.
- [189] Hatanaka T, Kakizaki S, Hiraoka A, et al. Comparing the impact of atezolizumab plus bevacizumab and lenvatinib on the liver function in hepatocellular carcinoma patients: a mixed-effects regression model approach[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(24):21680-21693. DOI: 10.1002/cam4.6726.
- [190] Miksad RA, Ogasawara S, Xia F, et al. Liver function changes after transarterial chemoembolization in US hepatocellular carcinoma patients: the LiverT study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):795. DOI: 10.1186/s12885-019-5989-2.
- [191] Ricke J, Schinner R, Seidensticker M, et al. Liver function after combined selective internal radiation therapy or sorafenib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6):1387-1396. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.07.037.

