

经动脉介入联合靶向及免疫治疗在肝细胞癌综合治疗中的应用进展

黄云清¹, 吴红德¹, 区军杰^{2*}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²梧州市人民医院肝胆外科, 广西 梧州

收稿日期: 2026年8月18日; 录用日期: 2026年9月12日; 发布日期: 2026年9月21日

摘要

肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)在我国仍呈现发病负担重、死亡率高和初诊中晚期比例高等特点。随着《原发性肝癌诊疗指南(2026年版)》发布以及靶向、免疫治疗证据快速更新, 经导管动脉化疗栓塞术(Transarterial Chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗(Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, HAIC)与系统治疗的联合应用已成为不可切除HCC治疗的重要研究方向。现有证据表明, TACE联合靶向及免疫治疗可在部分患者中延长无进展生存期或TACE相关无进展生存期(TACE-progression-free survival, TACE-PFS), 但其总生存获益尚未形成一致结论; HAIC在高肿瘤负荷、门静脉癌栓和转化治疗中具有较强减瘤潜力, 但其较现代靶免双联方案的额外价值仍缺乏头对头随机研究验证。本文围绕TACE或HAIC联合靶向治疗及免疫检查点抑制剂的理论基础、临床证据、介入治疗决策及转化治疗价值进行综述, 并提出基于预期TACE抵抗、肝功能保护和转化潜力的临床选择框架。从外科视角看, 应重视转化治疗后的再评估、围手术期安全性、术后复发风险以及后续治疗机会的保留。未来研究应将肝功能保持、病理学缓解、R0切除、术后无复发生存和总生存等具有临床意义的指标纳入重要研究终点。

关键词

肝细胞癌, 经导管动脉化疗栓塞, 肝动脉灌注化疗, 靶向治疗, 免疫治疗, 转化治疗

Advances in Transarterial Interventional Therapy Combined with Targeted Therapy and Immunotherapy for the Comprehensive Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Yunqing Huang¹, Hongde Wu¹, Junjie Ou^{2*}

¹Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

*通讯作者。

文章引用: 黄云清, 吴红德, 区军杰. 经动脉介入联合靶向及免疫治疗在肝细胞癌综合治疗中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 2109-2121. DOI: 10.12677/acm.2026.1693256

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) remains a major cause of cancer-related morbidity and mortality in China, with many patients diagnosed at intermediate or advanced stages. With the release of the 2026 Chinese guideline for primary liver cancer and the rapid evolution of targeted and immune-based therapies, transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with systemic therapy have become important strategies for unresectable HCC. Current evidence suggests that TACE-based combinations may prolong progression-free survival or TACE-related progression-free survival (TACE-PFS) in selected patients; however, a consistent overall survival benefit has not been established. HAIC may be particularly useful for patients with portal vein tumor thrombus, high intrahepatic tumor burden, or potential conversion to resection, but direct evidence comparing HAIC-based triplet therapy with contemporary immunotherapy-based doublets is still lacking. This review summarizes the rationale, clinical evidence, interventional decision-making, and conversion value of TACE or HAIC combined with targeted therapy and immune checkpoint inhibitors. A practical framework based on anticipated TACE refractoriness, liver function preservation, and conversion potential is proposed. From a surgical perspective, conversion assessment, perioperative safety, postoperative recurrence risk, and preservation of future treatment opportunities should be emphasized. Future trials should incorporate liver function preservation, pathological response, R0 resection, postoperative recurrence-free survival, and overall survival as clinically meaningful endpoints.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Transarterial Chemoembolization, Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy, Conversion Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

HCC 是原发性肝癌的主要病理类型, 具有发病隐匿、侵袭性强、复发率高和预后不良等特点。《原发性肝癌诊疗指南(2026 年版)》显示, 2022 年我国原发性肝癌新发病例约 36.77 万例, 死亡约 31.65 万例, 诊断时为中期和晚期的比例可达 50%以上[1]。我国 HCC 病因构成以乙型肝炎病毒感染和肝硬化为主, 患者常合并肝功能损害、门静脉高压、凝血功能异常和营养状态下降。因此, HCC 治疗决策不能仅以“肿瘤能否缩小”为目标, 还必须同时评估“肝脏能否承受治疗”以及“是否能够保留后续治疗机会”。

外科切除、局部消融和肝移植是早期 HCC 获得长期生存的主要根治性手段, 但我国相当比例患者初诊时已处于中晚期, 错失直接根治治疗机会。中晚期 HCC 既往主要依赖 TACE、HAIC 或索拉非尼等单一治疗。单纯 TACE 可有效控制肝内优势病灶, 但对微转移和远处进展控制不足, 反复 TACE 还可能导致胆道损伤和肝功能恶化; 单纯 HAIC 对肝内高负荷病灶和门静脉癌栓(Portal Vein Tumor Thrombus, PVTT)

具有减瘤作用,但对肝外病灶控制有限;单纯系统治疗虽可覆盖全身疾病,但对巨大肿瘤、弥漫性肝内病灶和癌栓的快速降期能力不足[2]-[6]。因此,经动脉介入治疗与靶向及免疫治疗的整合,已成为当前 HCC 综合治疗研究的重要策略。

本综述不局限于治疗手段简单叠加的描述,而是聚焦三个关键临床问题:第一,应依据何种标准在 TACE 与 HAIC 之间进行选择;第二,介入联合靶免治疗带来的影像学缓解或 PFS 改善,能否转化为 OS 延长和外科转化获益;第三,在追求高缓解率的同时,如何保护肝功能并保留患者接受切除、消融、移植或后续系统治疗的可能性。

2. 肝细胞癌综合治疗格局

目前 HCC 常用分期体系包括中国肝癌分期(China Liver Cancer Staging, CNLC)和巴塞罗那临床肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)。CNLC 分期更贴近我国临床实践,强调手术、消融、TACE、HAIC、放疗和系统治疗的综合应用;BCLC 2026 版在保留分期体系简洁性的基础上,继续强调各分期与循证一线治疗策略之间的对应关系,并将肿瘤委员会的结构化决策纳入复杂临床情境管理。该更新指出,治疗决策不应仅依据分期和已发表证据,还应综合患者合并症、治疗可及性、肿瘤学风险、生活质量目标及患者价值偏好等因素,在明确治疗目标和证据强度的基础上进行动态调整[1] [7] [8]。然而,随着靶免联合、按需 TACE、HAIC 转化治疗以及围手术期治疗快速发展,单分期体系已难以完全覆盖高肿瘤负荷中期 HCC、PVTT、寡转移和潜在可转化病例。分期应作为治疗决策的起点,而非终点;临床更需要从静态分期转向以治疗目标为导向的动态分层。

经动脉介入治疗在 HCC 综合治疗中具有基础地位。2026 版指南强调,TACE 是目前肝癌临床应用最广泛的经动脉介入技术之一,其实施不应仅追求栓塞范围,而应在严格掌握适应证和禁忌证的基础上,重视超选择插管、规范化操作、个体化治疗及肝功能保护;对于接受 3~4 次 TACE 后靶病灶仍进展者,应及时评估更换 TACE 方案或联合其他治疗的必要性[1]。HAIC 近年来在我国及东亚地区迅速发展,FOLFOX-HAIC 已在高肿瘤负荷、PVTT 和转化治疗场景中显示较高缓解率[3]-[6]。经动脉放射栓塞(Transarterial Radioembolization, TARE)通过 90Y 微球实现选择性内照射,对 PVTT、桥接移植和降期治疗具有潜在价值,但受设备、剂量学平台、核医学协作和费用等因素限制,在我国临床应用仍少于 TACE 和 HAIC [8]。本文重点讨论 TACE 和 HAIC, TARE 仅作为特定场景下的补充性经动脉治疗方式。

系统治疗方面,HCC 已从索拉非尼单药时代进入靶免联合时代。索拉非尼、仑伐替尼和多纳非尼等多靶点酪氨酸激酶抑制剂改善了晚期 HCC 预后;阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物(IBI305)、特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗、度伐利尤单抗联合替西木单抗、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼/瑞沃西利等方案进一步提高了缓解率和生存获益[9]-[16]。系统治疗的进步并未削弱介入治疗地位,而是改变了介入治疗目标:介入治疗不再只是局部控瘤手段,而是在系统治疗背景下实现深度缓解、减少无效重复 TACE 并创造外科转化机会的关键环节。

MDT 是复杂联合方案规范化的前提。规范 MDT 应包括肝胆外科、介入放射科、肿瘤内科、放疗科、影像诊断科、病理科、肝病科及护理团队,必要时纳入麻醉科、重症医学科和营养支持团队,并贯穿初诊、疗效评估、可切除性再判断、围手术期管理和复发后再治疗全过程。需要指出的是,MDT 不应成为形式性会诊。现实中,各学科时间协调困难、评估指标不统一、治疗窗口期被反复会诊消耗,均可能削弱联合治疗价值。《中国肝细胞癌经动脉介入治疗临床实践指南(2026 版)》强调,肝癌 MDT 应在多学科协作中形成个体化综合治疗方案;《BCLC (2026 版)》也提出,肿瘤委员会需采用结构化方法处理临床复杂性、证据不确定性和患者偏好,以实现以患者为中心的动态决策[7] [17]。以“患者治疗目标”为导向的高效 MDT 路径,是推广介入联合靶免治疗的前提。

3. 经动脉介入治疗在 HCC 中的应用

3.1. TACE 治疗

TACE 包括常规 TACE (conventional TACE, cTACE)和载药微球 TACE (drug-eluting bead TACE, DEB-TACE)。cTACE 通常将化疗药物与碘油乳化后注入肿瘤供血动脉,并辅以明胶海绵颗粒、聚乙烯醇颗粒或微球等栓塞材料;DEB-TACE 则利用载药微球持续释放药物并栓塞肿瘤供血动脉[17]。TACE 的优势在于技术成熟、局部控制能力强且可重复实施,较适合肝功能储备良好、门静脉血流保留、肿瘤供血动脉明确且以肝内病灶为主的患者。其局限亦较明确:肿瘤供血复杂、侧支循环丰富或病灶边界不清时可导致栓塞不完全;反复 TACE 可能造成肝功能储备下降、胆道损伤及 TACE 抵抗;TACE 后局部缺氧还可诱导 HIF-1 α 和 VEGF 上调,促进残余肿瘤新生血管形成[1] [17]。

从现代介入治疗理念看,TACE 质量控制是联合治疗获益能否兑现的前提。中国《原发性肝癌诊疗指南(2026 年版)》及 TACE 临床实践指南均强调,应严格掌握适应证和禁忌证,在数字减影血管造影(Digital Subtraction Angiography, DSA)引导下尽可能实现超选择插管,并重视肝功能保护、规范化操作和个体化治疗[1] [17]。在“精细 TACE”框架下,标准化血管造影、锥形束 CT (Cone-Beam CT, CBCT)辅助识别靶血管、肝外侧支判断、栓塞剂合理选择、栓塞终点个体化确定以及术后即刻疗效评估,均直接影响局部控制效果和后续联合靶向、免疫治疗的安全性。若供血动脉识别不足、发生非靶栓塞、栓塞终点不当或术后评估不规范,即使叠加靶向和免疫药物,也可能将介入技术不足误判为联合治疗无效或毒性增加。对于巨大肝癌、双叶病灶或边界不清病灶,盲目追求一次完全栓塞可能增加肝衰竭风险;分次、分叶、按需 TACE 或早期联合系统治疗,往往比机械重复 TACE 更符合肝功能保护原则。

3.2. HAIC 治疗

HAIC 并非以血管闭塞为核心,而是将化疗药物经肝动脉持续或重复灌注至肿瘤供血区域。我国常用方案为 FOLFOX-HAIC,即奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶。该路径在我国的形成具有明确的本土化背景:早期 HAIC 在东亚其他国家多采用低剂量顺铂方案,而中山大学肿瘤防治中心赵明、石明等团队较早将 FOLFOX 方案用于 HCC 的 HAIC 治疗,随后 FOHAIC-1 等研究进一步推动其在高肿瘤负荷和转化治疗场景中的应用[3] [6] [18] [19]。2026 版指南指出,FOLFOX-HAIC 适用于不能手术切除的大肝癌,尤其适用于肝内高肿瘤负荷、主要脉管侵犯或癌栓形成者,同时需结合肿瘤负荷、体表面积、肝肾功能、血细胞水平、体能状态和既往用药史综合设计方案[1]。

为缩短 FOLFOX-HAIC 长时间灌注、降低卧床不适和导管相关风险,国内外学者探索了以奥沙利铂联合雷替曲塞为基础的 RALOX-HAIC 方案。2022 年, Wu 等较早报道奥沙利铂联合雷替曲塞 HAIC (HAICROX/RALOX-HAIC)用于 TACE 失败或不适合 TACE 的晚期 HCC 患者,提示其具有一定疗效和可耐受性[20]。2023 年,南方医科大学团队比较 RALOX-HAIC 联合 TKI/免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)与经典 FOLFOX-HAIC 联合 TKI/ICI 治疗中晚期 HCC,结果显示两组 ORR、DCR、PFS 和 OS 差异无统计学意义,而 RALOX 方案灌注时间明显短于 FOLFOX 方案[21]。同年,李榕等回顾性分析南方医科大学南方医院 2020 年 6 月至 2021 年 12 月收治的 39 例中晚期 HCC 患者,结果显示 RALOX-HAIC 联合 ICI 及靶向药物治疗的客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)为 41.0%,疾病控制率(Disease Control Rate, DCR)为 87.2%,中位无进展生存期(median Progression-Free Survival, mPFS)为 7.3 个月,中位总生存期(Median Overall Survival, mOS)为 14.6 个月,提示该方案具有一定抗肿瘤活性和疾病控制能力[22]。因此, RALOX-HAIC 目前宜定位为提高治疗便利性的改良方案和探索性证据;相关研究多为小样本或回顾性研究,其结论更适合说明 RALOX-HAIC 的可行性和便利性,而不能证明其已可替代

FOLFOX-HAIC 成为标准方案。

3.3. TACE 与 HAIC 的选择

TACE 与 HAIC 不应被视为相互竞争的治疗手段，而应被理解为服务于“在最大限度保护肝功能基础上实现肿瘤控制”的分阶段工具。两者选择的核心并非“中期用 TACE、晚期用 HAIC”的简单分期逻辑，而应基于三项问题：第一，肿瘤能否被安全且超选择性地栓塞；第二，患者能否承受栓塞相关肝功能损伤；第三，当前治疗目标是局部控制、维持治疗还是转化切除。对于供血明确、边界相对清楚、门静脉血流保留的肝内病灶，TACE 仍具优势；对于 PVTT、高肿瘤负荷、多支供血、肝外侧支复杂或预期 TACE 抵抗患者，HAIC 或 HAIC 联合系统治疗应更早介入。TACE 与 HAIC 的抉择见表 1。

Table 1. Comparison of clinical selection dimensions of TACE and HAIC in HCC treatment
表 1. TACE 与 HAIC 在 HCC 治疗中的临床选择维度比较

选择维度	TACE 更适合的情境	HAIC 更适合的情境	主要风险与提示
肿瘤供血与栓塞可行性	供血动脉明确，可超选择插管；结节型或局限多发病灶	多支供血、边界不清、弥漫或双叶高负荷病灶	不宜仅按分期决定，应先判断能否安全有效栓塞
门静脉血流与 PVTT	门静脉血流保留，分支癌栓且侧支循环良好者可选择性应用	Vp3/Vp4 或主干癌栓，担心栓塞后肝衰竭者	PVTT 患者应把肝缺血风险置于坏死率之前
肝功能保护	Child-Pugh A 级、ALBI 较好、胆红素和凝血功能稳定	肝功能边缘、门静脉血流受损或不宜强栓塞者	肝功能保持应与 PFS 共同纳入疗效评估
治疗目标	局部坏死、桥接移植、术后复发局部控制	快速减瘤、癌栓退缩、争取转化切除	转化治疗更重视缓解深度、持续时间和外科窗口
与靶免联合	避免无效重复 TACE 和叠加肝损伤	需证明较现代靶免双联有额外获益	二者均需预设疗效评估和治疗转换节点

值得强调的是，临床决策应重视“预期 TACE 抵抗”的前置预判。既往临床常在多次 TACE 无效后才转入系统治疗或 HAIC，但这种策略可能已消耗肝功能和治疗窗口。对于肿瘤负荷大、边界不清、多支供血、AFP 或 PIVKA-II 高水平、短期复发或上次 TACE 后强化残留明显的患者，应在初始治疗阶段即考虑 HAIC 或 TACE 联合靶免，而不是等待 TACE 抵抗形成后再被动转换[6] [23]。

本文将“预期 TACE 抵抗”定义为：首次 TACE 前基于肿瘤负荷、血管侵犯、供血解剖、肿瘤生物学及肝功能储备等因素，预计单纯 TACE 难以实现持续肿瘤控制，或重复 TACE 可能加速肝功能消耗并影响后续治疗的临床状态。该概念目前更适合作为风险分层工具，而非独立诊断标准。主要高风险因素包括：① 巨大或高负荷、双叶/多发或浸润性肿瘤；② PVTT，尤其 Vp3~Vp4 或主干癌栓；③ 多支供血、肝外侧支丰富或难以超选择性插管；④ AFP、PIVKA-II 显著升高或持续上升；⑤ 既往治疗后早期进展或残余强化明显；⑥ 肝功能储备较差或 TACE 后恢复缓慢。其中，PVTT、高肿瘤负荷及难以有效栓塞是重要介入决策因素，AFP、PIVKA-II 等仅宜作为辅助风险分层指标。具体风险因素及临床意义见表 2。

Table 2. Major high-risk factors for anticipated TACE resistance and their clinical implications
表 2. 预期 TACE 抵抗的主要高风险因素及临床提示

风险维度	高风险特征	临床意义	建议策略
肿瘤负荷	巨大肿瘤、双叶/多发、浸润性病变	单次 TACE 难以充分覆盖，重复治疗可能增加肝损伤	考虑 HAIC 或联合系统治疗

续表

血管侵犯	PVTT, 尤其 Vp3~Vp4 或主干癌栓	栓塞后肝缺血及肝衰竭风险增加	优先评估 HAIC ± 靶免
血供解剖	多支供血、肝外侧支、难以超选择	局部栓塞不充分或非靶栓塞风险增加	倾向 HAIC 或联合治疗
肿瘤生物学	AFP/PIVKA-II显著升高或持续上升	提示侵袭性可能较高	作为辅助风险分层
早期疗效	残余强化明显、坏死不足、短期新发病灶	提示单纯重复 TACE 获益有限	早期转换治疗
肝功能	ALBI 较差、门静脉高压、TACE 后恢复慢	反复栓塞可能进一步消耗肝储备	减少无效重复 TACE

综上, TACE 与 HAIC 的选择应由单纯的疾病分期导向转向肿瘤负荷、血供解剖、血管侵犯、肝功能储备及治疗目标的综合决策。对于能够实施安全超选择性栓塞且肝功能储备良好的患者, TACE 仍具有重要治疗价值; 对于合并 PVTT、高肿瘤负荷、血供复杂、预期 TACE 抵抗或不宜接受强栓塞的患者, 则应更早评估 HAIC 及其与系统治疗联合的价值。对于潜在可转化患者, 还应将介入方式的选择与后续手术可能性相结合, 避免因重复、低效的局部治疗造成肝功能储备下降, 从而影响后续根治性治疗机会。

3.4. TARE 及其他经动脉治疗

TARE 通过经肝动脉注入 90Y 微球, 使肿瘤接受选择性内照射, 对肝动脉血流阻断相对较轻, 在 PVTT、桥接移植、降期治疗及放射性肝叶切除方面具有潜在价值[24]。但 TARE 需要肺分流评估、术前模拟栓塞和个体化剂量学设计, 对平台要求较高。鉴于本文重点为 TACE 和 HAIC 联合靶免治疗, TARE 仅作为补充性经动脉治疗方式进行简要说明。

4. 系统治疗进展及其与经动脉介入联合的基础

在讨论经动脉介入治疗联合靶向及免疫治疗之前, 有必要先明确系统治疗为何会成为介入治疗的重要搭档。TACE 和 HAIC 主要作用于肝内优势病灶和局部肿瘤负荷, 而中晚期 HCC 常伴有微血管侵犯、潜在肝内播散、肝外转移风险及 TACE 后再血管化。由此可见, 系统治疗并非介入治疗之外的附属内容, 而是弥补局部治疗边界、抑制残余肿瘤进展并维持缓解深度的重要基础。

多靶点 TKI 和抗 VEGF 治疗是 HCC 系统治疗发展的起点。2008 年, Llovet 等牵头的 SHARP 全球 III 期研究首次证实索拉非尼可延长晚期 HCC 患者 OS, 标志着 HCC 进入分子靶向治疗时代[9]。2018 年, Kudo 等报道的 REFLECT 全球 III 期研究显示, 仑伐替尼一线治疗不可切除 HCC 的 OS 不劣于索拉非尼, 并改善 PFS 和 ORR [10]。2021 年, 秦叔逵等开展的中国多中心研究显示, 多纳非尼较索拉非尼改善不可切除或转移性 HCC 患者 OS, 为中国人提供了本土 TKI 证据[13]。抗 VEGF 代表药物贝伐珠单抗可通过阻断 VEGF 通路发挥抗血管生成作用, 并可能促进肿瘤血管正常化、降低免疫抑制和改善免疫细胞浸润, 从而为其与 TACE 或免疫治疗联合提供生物学基础[11] [14]。

免疫治疗的发展进一步改变了不可切除 HCC 的系统治疗格局。2020 年, Finn 等公布 IMbrave150 全球 III 期研究, 确立阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在不可切除 HCC 一线治疗中的重要地位[11] [14]; Ren 等开展的 ORIENT-32 研究支持信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物(IBE305)在中国人中的应用[25]; Abou-Alfa 等报道的 HIMALAYA 研究显示, 单次替西木单抗联合度伐利尤单抗的 STRIDE 方案可改善 OS [15]; Qin 等报道的 CARES-310 研究则提示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼/瑞沃西利(rivoceranib)较索拉

非尼获得生存获益[16]。这些研究共同说明,当前不可切除 HCC 的参照标准已由“索拉非尼单药”转向“靶免双联或双免方案”。因此,介入联合研究若仍长期以索拉非尼或单纯 TACE 为对照,虽可证明其相较历史治疗的优势,却不足以回答当代临床真正关心的问题:在现代系统治疗基础上,TACE 或 HAIC 能否带来额外且可持续的净获益。

5. 经动脉介入联合靶免治疗的理论基础

介入联合靶免治疗的理论基础首先来自肿瘤坏死和抗原释放。TACE 可造成缺血性肿瘤坏死,HAIC 可诱导化疗相关肿瘤细胞死亡,二者均可能促进肿瘤相关抗原释放、局部炎症反应和树突状细胞抗原递呈。尤其奥沙利铂可诱导免疫原性细胞死亡,为 FOLFOX-HAIC 联合免疫治疗提供了生物学依据。

其次,TACE 术后缺氧与 VEGF 上调是联合抗血管生成治疗的重要依据。TACE 造成的缺血坏死可使残余肿瘤处于缺氧状态,激活 HIF-1 α 及 VEGF 信号,诱发肿瘤新生血管和侧支循环。TKI 或抗 VEGF 药物可抑制这一代偿性血管生成过程,从而延缓残余病灶再生长。

再者,抗血管生成治疗可改善肿瘤免疫微环境。异常肿瘤血管不仅影响药物递送,还可加重缺氧和免疫抑制。抗 VEGF 治疗通过血管正常化改善 T 细胞浸润,并减少调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞等免疫抑制成分,为 PD-1/PD-L1 抑制剂发挥作用创造条件。

此外,三联疗法也存在理论边界。介入治疗可造成肝功能损伤,TKI 或抗 VEGF 治疗可能导致高血压、蛋白尿、出血和手足综合征,免疫治疗可引起免疫相关肝炎、胆管炎样改变或内分泌异常。若患者肝功能储备不足或肿瘤负荷过高,联合治疗可能增加叠加毒性而非带来净获益。因此,理论协同不能替代获益人群筛选和肝功能动态评估。

6. TACE 联合靶向及免疫治疗研究进展

TACE 联合靶向治疗经历了从早期探索到选择性获益的过程。2016 年 SPACE 研究显示,DEB-TACE 联合索拉非尼虽在 ORR 和 DCR 方面较对照组有所提高,但未能在 TTP 方面取得具有临床意义的改善,提示单纯药物叠加并不必然转化为明确获益[26]。2020 年,Kudo 等报道的 TACTICS 研究采用更接近介入实践的 TACE 进展定义,显示 TACE 联合索拉非尼较 TACE 单独治疗改善 PFS;2022 年该研究最终结果公布,但 OS 改善并不充分,提示延缓 TACE 失败并不必然转化为总生存延长[27][28]。2022 年,中国 LAUNCH 研究比较仑伐替尼联合 TACE 与仑伐替尼单药用于晚期 HCC,结果显示联合组 OS、PFS 和 ORR 均有改善[29]。2023 年 TACTICS-L 前瞻性 II 期研究进一步探索仑伐替尼-TACE 序贯策略,显示该方案在中期不可切除 HCC 中具有较高 ORR 和较长 PFS,但其单臂设计限制了证据强度[30]。上述研究提示,对于肝内病灶占主导且肝功能尚可的患者,TACE 可增强系统治疗基础上的肝内控制,但其获益依赖于药物选择、介入时序、TACE 技术质量和人群筛选。

进入免疫时代后,TACE 联合靶免研究的证据快速增加。2022 年,Huang 等单中心回顾性研究显示,TACE 联合 ICI 和 TKI 治疗不可切除 HCC 的 ORR 为 52.8%、DCR 为 81.1%,并可诱导外周 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞及免疫球蛋白等系统免疫指标变化,为 TACE 三联治疗的免疫协同提供了早期临床和转化医学线索[31]。2025 年正式发表于《Lancet》的 EMERALD-1 研究显示,TACE 联合度伐利尤单抗及贝伐珠单抗可改善适合栓塞治疗的不可切除 HCC 患者 PFS,但 OS 仍需不断随访[32]。TALENTACE 为中日协作开展的亚洲 III 期研究,2025 年会议摘要报道其可改善 TACE-PFS,但目前尚缺乏同行评议全文、成熟 OS 和完整安全性数据。需要说明的是,TACE-PFS 通常指从随机分组至不可治疗性进展、TACE 失败/抵抗或死亡的时间,其内涵并不完全等同于传统 PFS。因此,TALENTACE 目前更适合作为亚洲人群的阳性信号,而不宜作为改变临床实践的确定性证据[33]。具体相关研究及临床意义参见表 3。

Table 3. Clinical interpretation of key studies on transarterial intervention combined with systemic therapy
表 3. 经动脉介入联合系统治疗关键研究的临床解读

研究	年份	方案与对照	主要提示	局限或待解问题
SPACE	2016	DEB-TACE + 索拉非尼 vs DEB-TACE	联合方案技术可行， ORR/DCR 有所提高	TTP 未获具有临床意义改善，提示早期 TACE + 索拉非尼证据不稳定
TACTICS	2020/2022	TACE + 索拉非尼 vs TACE	改善 PFS，提示抗血管生成治疗可延缓 TACE 失败	最终 OS 获益不足，对照和终点定义影响外推
LAUNCH	2023	仑伐替尼 + TACE vs 仑伐替尼	中国晚期 HCC 中显示 OS、 PFS 和 ORR 改善	主要适用于肝内病灶占主导、肝功能较好人群
TACTICS-L	2024	仑伐替尼-TACE 序贯治疗	显示较高 ORR 和较长 PFS， 为 LEN-TACE 时序优化提供 前瞻性信号	单臂II期研究，缺乏随机对照，外推需谨慎
Yang 等	2022	TACE + ICI + TKI	ORR 和 DCR 较高， 并观察到系统免疫指标变化	单中心回顾性研究， 样本量有限
EMERALD-1	2025	TACE + 度伐利尤单抗 ± 贝伐珠单抗 vs TACE	度伐利尤单抗 + 贝伐珠单抗 联合 TACE 改善 PFS	OS 仍需成熟随访，对照组 仍带有历史标准特征
LEAP-012	2025	TACE + 仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 vs TACE	Lancet 发表结果显示 PFS 获益	后续公告提示 OS 未达 统计学显著，提示 PFS 不能替代 OS
TALENTACE	2025	按需 TACE + 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 vs 按需 TACE	亚洲人群显示 TACE-PFS 阳性信号	会议摘要层级证据， 需等待同行评议全文、成熟 OS 和完整安全性数据
FOHAIC-1	2022	FOLFOX-HAIC vs 索拉非尼	支持 HAIC 在晚期 HCC 中的 减瘤和生存价值	对照组为索拉非尼， 不能回答较现代靶免双联的 额外价值
Li 等 PVTt 队列	2024	HAIC + 抗 PD-1 治疗 PVTt	mOS 和 mPFS 提示 PVTt 人群潜在获益	单中心真实世界研究， 需前瞻性验证
Wei 等 Meta 分析	2024	HAIC + 仑伐替尼 + PD-1 vs 其他方案	汇总证据提示 OS、PFS、 ORR、DCR 改善	纳入研究以队列研究为主， 存在异质性

综上，TACE 联合靶免目前证据较充分的是“延缓进展”，而非已经充分证明“延长生存”。对于外科和介入临床而言，这一区分非常关键：如果 PFS 延长伴随肝功能恶化、治疗费用增加或后续切除机会减少，其临床价值可能被高估。未来 TACE 联合研究不应仅回答“能否联合”，而应明确哪些患者能够获得 OS、转化切除或长期肝功能保持的实质获益。

因此，PFS 或 TACE-PFS 应被视为重要中间终点，而不能直接等同于 OS 获益或外科转化获益。未来研究应进一步明确哪些患者能够从 TACE 联合靶免中获得长期生存、R0 切除或后续治疗机会增加的真实获益。

7. HAIC 联合靶向及免疫治疗研究进展

HAIC 在我国中晚期 HCC 治疗中具有鲜明特色。2019 年，He 等开展的随机研究显示，索拉非尼联合 FOLFOX-HAIC 较索拉非尼单药改善伴门静脉侵犯 HCC 患者结局[34]。2022 年，FOHAIC-1 研究显示

FOLFOX-HAIC 较索拉非尼改善晚期 HCC 患者疗效和生存[18]；同年，Li 等报道在大肝癌患者中，FOLFOX-HAIC 较 TACE 可获得更高缓解率和更好生存结果[19]。这些研究共同支持 HAIC 在肝内高负荷、PVTT 及需快速减瘤患者中的应用。

但在解读 FOHAIC-1 等研究时，应认识到其对照组多为索拉非尼，已非当前晚期 HCC 一线治疗的最强参照。因此，FOHAIC-1 证明了 HAIC 优于既往系统治疗，却不能回答“HAIC 联合靶免三联是否优于现代靶免双联”这一当代核心命题。未来 HAIC 研究不应再满足于证明其优于索拉非尼，而应重点回答三类问题：HAIC 联合靶免是否优于靶免双联；哪些患者需要在一线即加入 HAIC；HAIC 诱导缓解后应如何停药、减量、局部巩固或转入外科切除。

目前，HAIC 联合仑伐替尼、PD-1 抑制剂或抗 VEGF 治疗的研究多来自中国真实世界队列和小样本研究，提示 ORR、DCR 和转化切除率较高[4] [22] [35] [36]。Liu 等基于复旦大学附属中山医院队列报道 119 例合并 PVTT 的 HCC 患者接受 HAIC 联合抗 PD-1 治疗，mOS 为 14.9 个月、mPFS 为 6.9 个月，3~4 级不良事件发生率为 31.1%，提示该策略在 PVTT 人群中具有一定疗效和可管理的安全性[37]。同年，Mei 等 Meta 分析纳入 8 项队列研究、共 1073 例不可切除 HCC 患者，结果显示 HAIC 联合仑伐替尼和 PD-1 抑制剂较其他治疗方案可改善 OS、PFS、ORR 和 DCR，但纳入研究主要为队列研究，仍存在选择偏倚和异质性[38]。这些结果与我国乙型肝炎病毒相关 HCC 肝内病灶负荷重、PVTT 比例较高的临床特点相契合。然而，真实世界研究容易受到患者选择、治疗时序、介入技术水平和手术决策标准影响，不能简单外推为所有晚期 HCC 患者的一线标准。更合理的定位是：HAIC 联合靶免是我国最具特色和潜力的介入联合路径之一，但其国际指南接受度仍取决于与现代靶免双联直接比较的高质量证据。

8. 介入联合靶免治疗在转化治疗中的外科价值

转化治疗是体现外科视角的重要内容。所谓转化治疗，是指通过局部、系统或联合治疗，使初始不可切除或肿瘤学上不宜切除的 HCC 获得 R0 切除、消融、移植或其他根治性治疗机会[39]。对于 HCC 而言，转化治疗并非单纯“缩瘤”，而是需要同时满足肿瘤学可控、技术上可切除和肝功能可承受三项条件。

转化切除前评估应较普通疗效评价更为严格。影像学方面，应结合 mRECIST [40]、增强 MRI 或 CT 判断残余强化、癌栓退缩、肝外病灶控制和未来肝剩余体积；肿瘤标志物方面，应关注 AFP、PIVKA-II 或 DCP 下降幅度及其是否持续；肝功能方面，应评估 Child-Pugh 分级、ALBI 评分、ICG-R15、胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、血小板水平、门静脉高压和腹水情况；外科技术方面，还需判断肿瘤与肝静脉、门静脉、胆管及膈肌、胃肠道等邻近结构的关系。对于 PVTT 患者，癌栓退缩及门静脉血流恢复尤为重要，不能仅依据原发灶缩小判断转化成功；最终由 MDT 判断血管/胆管侵犯及 R0 切除可能。具体评估内容参见表 4。

Table 4. Major indicators for reassessment and surgical decision-making after conversion therapy in HCC

表 4. HCC 转化治疗切除前再评估及切除决策的主要指标

评估模块	核心指标	有利表现	不利表现
影像学	mRECIST、增强 CT/MRI	活性强化明显减少/消失，无新病灶	持续强化、新发病灶或进展
PVTT	Vp 分型、癌栓长度、门静脉血流	癌栓退缩、血流恢复	Vp3/Vp4 持续进展
血清学	AFP、PIVKA-II/DCP	持续下降或接近正常	持续升高
肝功能	Child-Pugh、ALBI、TBil、Alb、PT/INR	稳定，具备手术耐受基础	进行性失代偿

续表

肝储备	ICG-R15 (必要时)、FLR	满足计划切除需求	FLR 不足或储备差
门静脉高压	血小板、脾大、静脉曲张、腹水	稳定	进行性加重
外科可切除性	R0 可能性、血管/胆管关系	可获得 R0 切除	无法获得 R0
MDT 结论	外科 + 介入 + 肿瘤内科等	进入根治性治疗路径	继续系统/局部治疗

TACE 联合靶免可通过局部坏死和系统控制增加部分患者的转化机会,但更适合边界清楚、供血明确、肝功能储备较好的患者。HAIC 联合靶免则更适合高肿瘤负荷、PVT T 或不宜强栓塞患者,尤其在争取癌栓退缩和巨大病灶减瘤方面具有潜力。转化成功后是否继续原靶免方案、持续多久以及是否联合局部辅助治疗,目前尚无统一标准。IMbrave050 早期结果显示辅助阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗可改善高复发风险 HCC 患者术后 RFS,但后续更新提示初始 RFS 获益未能持续;根据目前公开的会议摘要和研究资料,KEYNOTE-937 也提示辅助帕博利珠单抗未能改善 RFS [41]-[43]。因此,转化切除后继续原靶免方案不能简单视为标准处理,应依据病理坏死程度、微血管侵犯(Microvascular Invasion, MVI)、癌栓残留、切缘状态、AFP/PIVKA-II 变化及肝功能恢复情况,在 MDT 下个体化决定[5] [39] [44]。

9. 当前问题与未来方向

第一,联合方案存在“内卷化”趋势。不同研究在 TACE 类型、栓塞终点、HAIC 方案、靶向药物、免疫药物、给药时序和疗程方面差异明显,使研究结果难以直接比较。对于中期 HCC,不能将 TACE 联合靶免简单推广为所有患者的默认方案;对于晚期 HCC,也不能将 HAIC 三联方案无选择地用于所有系统治疗候选患者。对于伴 PVT T 的初诊不可切除 HCC,HAIC 联合靶免能否较标准靶免双联进一步改善生存及转化获益,是值得通过前瞻性研究验证的关键问题。未来可设计多中心随机对照 III 期研究,纳入 Child-Pugh A、ECOG PS 0~1 及 Vp2~Vp4 PVT T 患者,以靶免双联为对照、HAIC 联合靶免为试验组,主要终点设为 OS,次要终点包括 PFS、ORR、PVT T 缓解率、转化切除率、R0 切除率及安全性。样本量可根据预设 OS 效应量和事件数进行估算,并结合入组及随访周期确定最终样本量。

第二,终点设置应回到临床价值。PFS、TACE-PFS、ORR 和 DCR 可反映疾病控制情况,但不能替代 OS、肝功能保持、R0 切除率、病理缓解率和术后 RFS。未来研究应警惕终点替代化倾向。对于中晚期 HCC,PFS 延长若伴随肝功能恶化和后续治疗机会减少,其临床价值可能被高估;对于转化治疗,ORR 或转化率若不能转化为 R0 切除、病理缓解和术后 RFS 改善,也不足以证明策略真正成功。

第三,获益人群筛选仍不充分。现阶段临床多依赖肿瘤大小、数目、PVT T、肝外转移、AFP、PIVKA-II、Child-Pugh 分级和 ECOG 评分进行粗略判断,缺乏成熟的分子标志物或影像组学模型。未来应结合影像组学、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)、免疫微环境、三级淋巴结构(Tertiary Lymphoid Structure, TLS)、肠道微生态和炎症免疫指标,探索能够预测介入联合靶免获益和毒性的综合模型。

第四,安全性管理应从“记录不良反应”升级为“保护肝功能”。在介入联合靶免研究中,肝功能不应只是安全性观察指标,而应成为与 PFS 并列的重要临床终点。对于获得深度缓解者,如何从高强度三联治疗转入维持治疗、局部巩固或外科切除,是未来研究的重要方向。

在具体临床实践中,肝功能保护应贯穿治疗全程,包括初始治疗前评估 Child-Pugh 分级、ALBI 评分、门静脉血流和门静脉高压情况;介入治疗中强调超选择插管、避免非靶栓塞和过度栓塞;治疗后动态监测胆红素、白蛋白、凝血功能和腹水变化,并及时判断是否需要由重复 TACE 转向 HAIC、系统治疗、局部巩固或外科切除。

10. 总结

经动脉介入联合靶向及免疫治疗正在改变中晚期 HCC 综合治疗格局。TACE 和 HAIC 分别适用于不同的病灶形态、血供特点和治疗目标；靶向及免疫治疗则弥补了局部治疗对微转移、残余病灶和肝外进展控制不足的局限。现有证据支持 TACE 联合靶向可延缓疾病进展，HAIC 联合靶向在高肿瘤负荷、PVT 和转化治疗中具有潜力，但 OS 获益、最佳治疗时序、获益人群筛选和术后策略仍需高质量研究验证。从外科视角看，联合治疗不是简单增加治疗手段，而是在肝功能可承受的前提下，通过局部减瘤、系统控制和动态再评估，为患者争取更长生存和潜在根治机会。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2026 年版) [J]. 中华外科杂志, 2026, 64(6): 549-580.
- [2] 张岩基, 王汇源, 李浩, 等. 经导管动脉化疗栓塞和肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌现状和进展[J]. 介入放射学杂志, 2024, 33(9): 1039-1044.
- [3] 张炜浩, 高炜, 司同国, 等. 肝动脉灌注化疗在肝细胞癌治疗中研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(8): 953-958.
- [4] 徐永康, 付舒敏, 李丹, 等. 肝动脉灌注化疗联合系统治疗在原发性肝癌中的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2023, 32(1): 94-97.
- [5] 倪志松, 温钧涵, 赵伟伟, 等. 肝细胞癌新辅助治疗的现状与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(11): 2697-2704.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(7): 754-759.
- [7] Reig, M., Sanduzzi-Zamparelli, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., et al. (2026) BCLC Strategy for Prognosis Prediction and Treatment Recommendations: The 2026 Update. *Journal of Hepatology*, **84**, 631-654. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.10.020>
- [8] Singal, A.G., Dawson, L.A., Kulik, L.M., et al. (2023) AASLD Practice Guidance on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **78**, 1922-1965.
- [9] Llovet, J.M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J., et al. (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **359**, 378-390. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0708857>
- [10] Kudo, M., Finn, R.S., Qin, S., Han, K., Ikeda, K., Piscaglia, F., et al. (2018) Lenvatinib versus Sorafenib in First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **391**, 1163-1173. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1)
- [11] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., et al. (2020) Atezolizumab Plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915745>
- [12] Shi, Y., Han, G., Zhou, J., et al. (2025) Toripalimab plus Bevacizumab versus Sorafenib as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma (HEPATORCH): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **10**, 658-670. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(25\)00059-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(25)00059-7)
- [13] Qin, S.K., Bi, F., Gu, S.Z., et al. (2021) Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3002-3011.
- [14] Cheng, A., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., et al. (2022) Updated Efficacy and Safety Data from Imbrave150: Atezolizumab Plus Bevacizumab vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **76**, 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>
- [15] Abou-Alfa, G.K., Lau, G., Kudo, M., Chan, S.L., Kelley, R.K., Furuse, J., et al. (2022) Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*, **1**, 1-12. <https://doi.org/10.1056/evidoa2100070>
- [16] Qin, S., Chan, S.L., Gu, S., Bai, Y., Ren, Z., Lin, X., et al. (2023) Camrelizumab Plus Rivoceranib versus Sorafenib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (CARES-310): A Randomised, Open-Label, International Phase 3 Study. *The Lancet*, **402**, 1133-1146. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00961-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00961-3)
- [17] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉介入治疗临床实践指南(2026 版) [J]. 中华医学杂志, 2026, 106(20): 1998-2021.
- [18] Lyu, N., Wang, X., Li, J., Lai, J., Chen, Q., Li, S., et al. (2022) Arterial Chemotherapy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil

- versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Biomolecular Exploratory, Randomized, Phase III Trial (Fohaic-1). *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 468-480. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01963>
- [19] Li, Q., He, M., Chen, H., Fang, W., Zhou, Y., Xu, L., *et al.* (2022) Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin versus Transarterial Chemoembolization for Large Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 150-160. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00608>
- [20] Wu, Y., Zheng, S., Zhang, Z., Chen, G., Chen, X., Zheng, T., *et al.* (2022) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Oxaliplatin Plus Raltitrexed as an Alternative Option in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Failure Of, or Unsuitability for, Transarterial Chemoembolization. *Medicina*, **58**, Article 1343. <https://doi.org/10.3390/medicina58101343>
- [21] Zang, M., Hu, X., Yuan, G., Li, R., Li, W., Pang, H., *et al.* (2023) Tyrosine Kinase Inhibitors, Immune Checkpoint Inhibitors Combined with Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin and Raltitrexed versus Oxaliplatin, 5-Fluorouracil and Leucovorin for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *International Immunopharmacology*, **125**, Article 111019. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111019>
- [22] 李榕, 李文利, 胡晓云, 等. RALOX-HAIC 联合免疫检查点抑制剂及靶向药物治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(11): 555-560.
- [23] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(8): 860-866.
- [24] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会. 药物洗脱微球治疗不可切除原发性肝癌的临床应用共识[J]. 中华放射学杂志, 2022, 56(4): 349-355.
- [25] Ren, Z., Xu, J., Bai, Y., Xu, A., Cang, S., Du, C., *et al.* (2021) Sintilimab Plus a Bevacizumab Biosimilar (IBI305) versus Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (ORIENT-32): A Randomised, Open-Label, Phase 2-3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 977-990. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00252-7)
- [26] Lencioni, R., Llovet, J.M., Han, G., Tak, W.Y., Yang, J., Guglielmi, A., *et al.* (2016) Sorafenib or Placebo Plus TACE with Doxorubicin-Eluting Beads for Intermediate Stage HCC: The SPACE Trial. *Journal of Hepatology*, **64**, 1090-1098. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.012>
- [27] Kudo, M., Ueshima, K., Ikeda, M., Torimura, T., Tanabe, N., Aikata, H., *et al.* (2020) Randomised, Multicentre Prospective Trial of Transarterial Chemoembolisation (TACE) Plus Sorafenib as Compared with TACE Alone in Patients with Hepatocellular Carcinoma: TACTICS Trial. *Gut*, **69**, 1492-1501. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318934>
- [28] Kudo, M., Ueshima, K., Ikeda, M., Torimura, T., Tanabe, N., Aikata, H., *et al.* (2022) Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, **11**, 354-367. <https://doi.org/10.1159/000522547>
- [29] Peng, Z., Fan, W., Zhu, B., Wang, G., Sun, J., Xiao, C., *et al.* (2022) Lenvatinib Combined with Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (Launch). *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 117-127. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00392>
- [30] Kudo, M., Ueshima, K., Saeki, I., Ishikawa, T., Inaba, Y., Morimoto, N., *et al.* (2023) A Phase 2, Prospective, Multicenter, Single-Arm Trial of Transarterial Chemoembolization Therapy in Combination Strategy with Lenvatinib in Patients with Unresectable Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: TACTICS-L Trial. *Liver Cancer*, **13**, 99-112. <https://doi.org/10.1159/000531377>
- [31] Huang, J., Zhong, B., Jiang, N., Li, W., Zhang, S., Yin, Y., *et al.* (2022) Transarterial Chemoembolization Combined with Immune Checkpoint Inhibitors Plus Tyrosine Kinase Inhibitors versus Immune Checkpoint Inhibitors Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **9**, 1217-1228. <https://doi.org/10.2147/jhc.s386672>
- [32] Sangro, B., Kudo, M., Erinjeri, J.P., Qin, S., Ren, Z., Chan, S.L., *et al.* (2025) Durvalumab with or without Bevacizumab with Transarterial Chemoembolisation in Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-1): A Multiregional, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet*, **405**, 216-232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02551-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02551-0)
- [33] Kudo, M., Guo, Y., Hua, Y., Zhao, M., Xing, W., Zhang, Y., *et al.* (2022) TALENTACE: A Phase III, Open-Label, Randomized Study of On-Demand Transarterial Chemoembolization Combined with Atezolizumab + Bevacizumab or On-Demand Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Untreated Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, TPS487-TPS487. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.4_suppl.tps487
- [34] He, M., Li, Q., Zou, R., Shen, J., Fang, W., Tan, G., *et al.* (2019) Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, 953-960. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0250>

- [35] 贾浪, 李有赞, 朱世凯, 等. 肝动脉灌注化疗联合 PD-1 抗体及仑伐替尼治疗晚期肝癌合并门静脉癌栓的临床研究[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(5): 163-167.
- [36] 唐置鸿, 袁度, 许少伟, 等. 初始不可切除肝细胞癌行血管介入联合 TKI 及 PD-1 抑制剂转化治疗后序贯肝切除手术的安全性和有效性研究[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(2): 206-214.
- [37] Liu, B., Gao, S., Zhu, X., Guo, J., Kou, F., Liu, S., *et al.* (2021) Real-World Study of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy Combined with Anti-Pd-1 Immunotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Immunotherapy*, **13**, 1395-1405. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0192>
- [38] Mei, J., Tang, Y., Wei, W., Shi, M., Zheng, L., Li, S., *et al.* (2021) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with PD-1 Inhibitors Plus Lenvatinib versus PD-1 Inhibitors Plus Lenvatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 618206. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.618206>
- [39] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识(2024 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(4): 492-513.
- [40] Lencioni, R. and Llovet, J. (2010) Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Liver Disease*, **30**, 52-60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>
- [41] Qin, S., Chen, M., Cheng, A., Kaseb, A.O., Kudo, M., Lee, H.C., *et al.* (2023) Atezolizumab Plus Bevacizumab versus Active Surveillance in Patients with Resected or Ablated High-Risk Hepatocellular Carcinoma (IMbrave050): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **402**, 1835-1847. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01796-8)
- [42] Yopp, A., Chen, M., Cheng, A., Kaseb, A., Kudo, M., Lee, H.C., *et al.* (2026) Updated Data from IMbrave050: Adjuvant Atezolizumab Plus Bevacizumab for High-Risk Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **84**, 1102-1111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2026.01.006>
- [43] Chan, S.L., Bouattour, M., Yau, T., Cheng, A., Guo, Y., Peng, C., *et al.* (2026) Adjuvant Pembrolizumab for Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete Radiologic Response after Surgical Resection or Local Ablation: The Phase 3 Keynote-937 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **44**, 477-477. https://doi.org/10.1200/jco.2026.44.2_suppl.477
- [44] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组, 等. 晚期肝细胞癌免疫靶向联合转化序贯外科治疗专家共识(2024 版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1): 30-40.