

肝癌肝移植术前应用免疫检查点抑制剂治疗的进展

李文锋 李建华 王正昕

【摘要】 肝移植是肝癌最有效的根治性治疗方式，尤其是针对合并肝硬化的肝癌患者。因大部分患者就诊时已处于晚期不可切除状态，肝癌肝移植术前降期治疗对于增加手术机会、降低肝移植等待名单的脱落率，从而降低术后复发率具有重要意义。目前以免疫检查点抑制剂（ICI）为基础的免疫和靶向联合治疗是肝癌肝移植术前降期治疗最有效的治疗手段。但是由于ICI的免疫增强效果会增加肝移植术后的排斥反应风险，因此需要找到一种“临界点”，使得ICI能够在术前降期治疗中既能够充分地抑制肿瘤的生长，又不会在移植术后产生严重的排斥反应。本文就肝癌肝移植术前ICI治疗方案、疗效评估、适应症、禁忌证、停药时机和诱发排斥反应及防治原则等最新进展进行综述。

【关键词】 肝移植；肝癌；免疫检查点抑制剂；靶向治疗；降期治疗；桥接治疗；复发；排斥反应

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 03-0001-09

Progress in the preoperative use of immune checkpoint inhibitors in liver transplantation for hepatocellular carcinoma

Li Wenfeng, Li Jianhua, Wang Zhengxin. Liver Transplantation Center, Department of General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Wang Zhengxin, Email: wangzhengxin@huashan.org.cn

【 Abstract 】 Liver transplantation is the most effective radical treatment for hepatocellular carcinoma (HCC), especially for patients with HCC complicated by cirrhosis. Since most patients are in an advanced stage of unresectable state when they are present, the preoperative downstaging treatment for liver transplantation in HCC is of great significance for increasing the opportunity for surgery, reducing the dropout rate from the liver transplant waiting list, and thereby lowering the postoperative recurrence rate. Currently, immune checkpoint inhibitor (ICI)-based combination immunotherapy and targeted therapy is the most effective treatment for preoperative downstaging in liver transplantation for HCC. However, the immunoenhancing effects of ICI may increase the risk of post-transplant rejection. Therefore, it is necessary to find a "critical point" that allows ICI to effectively inhibit tumor growth during preoperative downstaging treatment without causing severe rejection after transplantation. This article reviews the latest advances in preoperative ICI treatment protocols, efficacy assessment, indications, contraindications, drug discontinuation timing, and principles of prevention and treatment of rejection in liver transplantation for HCC.

【 Key words 】 Liver transplantation; Hepatocellular carcinoma; Immune checkpoint inhibitor; Targeted therapy; Downstaging treatment; Bridge therapy; Recurrence; Rejection

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025094

基金项目：国家重点研发计划（2021YFA1100500、2023YFC2505900）；国家自然科学基金专项项目（82241225）；国家自然科学基金面上项目（81873874、82071797）

作者单位：200040 上海，复旦大学附属华山医院普外科肝脏移植中心

作者简介：李文锋（ORCID 0000-0002-5100-1076），博士研究生，研究方向为肝胆肿瘤和免疫治疗，Email: wfli24@m.fudan.edu.cn

通信作者：王正昕（ORCID 0000-0002-3191-859X），Email: wangzhengxin@huashan.org.cn



作者简介:王正昕, 主任医师、教授、博士研究生导师, 复旦大学附属华山医院肝脏移植中心主任, 复旦大学器官移植研究所常务副所长。国家重点研发计划首席科学家、上海市领军人才。兼任中国康复医学会器官移植康复专业委员会主任委员、上海市医学会器官移植专业委员会副主任委员、中华医学会器官移植学分会委员、中国医师协会器官移植医师分会常务委员、中华医学会外科分会器官移植学组委员、中国医院协会器官获取与分配管理工作委员会常务委员、海峡两岸医药卫生交流协会器官移植分会常务委员。完成 3 000 余例成人和儿童肝移植(亲体肝移植), 以第一或通信作者发表 SCI 论文 70 余篇, 主编、副主编著作 3 部, 发布指南或专家共识 4 项。主持科技部

国家重点研发计划 1 项, 国家自然科学基金专项基金项目 1 项、面上项目 4 项, 十三五重大科技专项子课题 2 项, 上海市申康重大临床研究项目 2 项, 上海市科委基金课题 3 项。国家自然科学基金评审专家。获上海医学科技奖二等奖 1 项、省部级医疗成果一等奖 1 项、二等奖 2 项。

肝移植术因可同时根除肝癌病灶和生癌促癌的慢性肝病微环境, 被认为是肝癌患者最有效的根治性治疗手段。但是部分肝癌患者确诊时肿瘤已偏晚期, 需要进行术前降期治疗以达到米兰标准等移植筛选标准。符合米兰标准等筛选标准的患者进入肝移植等待名单, 但其中依然会有 15%~33% 的患者因为肿瘤进展而失去手术机会^[1-3]。同时, 肝癌肝移植受者术后长期生存面临的主要问题是肿瘤复发和转移, 术后 5 年累积复发转移率达 20.0%~57.8%^[4-7], 且一旦发生复发转移, 其中位生存时间仅 12.97 个月^[8-10]。肝癌肝移植术前降期治疗对于降低肿瘤术后复发率具有重要意义。超米兰标准的肝癌患者经过转化治疗降期至米兰标准后再进行肝移植, 与初始即符合米兰标准直接进行肝移植的患者生存获益相当^[11], 因此肝移植术前降期治疗具有重要意义。文献报道, 通过仑伐替尼+帕博利珠单抗降期治疗, 86%~88% 患者可以实现成功降期^[12], 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗降期治疗疾病控制率为 73.6%^[13], 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼治疗疾病控制率为 77.1%^[14], 信迪利单抗+贝伐珠单抗治疗疾病控制率为 72%^[15]。等待肝移植期间接受桥接治疗有助于减少患者从等待名单中脱漏, 并降低复发转移率。

整体而言, 肝癌肝移植术前降期治疗的常见手段包括肝动脉化疗栓塞术、经肝动脉介入放疗、经皮射频消融、微波消融、立体定向放射治疗等^[16], 近年来肝动脉灌注化疗、钇-90 微球栓塞等新兴局部治疗手段也被报道广泛应用于临床, 取得了不错的疗效。全身治疗手段包括化学药物治疗(化疗)、靶向治疗、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)等, 其中, 随着 A+T 组合(阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗)、双达组合(信迪利单抗联合贝伐珠单

抗)、双艾组合(卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼)等各类靶向和免疫联合治疗方案的问世, 针对肿瘤关键信号通路的分子靶向药物和 ICI 的联合治疗在肝癌非手术治疗中已占据了一线地位, 并已成为不可切除肝癌中降期治疗的重要手段^[17-18]。

1 肝癌肝移植术前靶向免疫联合治疗的方案选择

目前术前靶向免疫联合治疗的方案主要是全身系统治疗的方案应用到降期治疗中。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南(2024)中推荐的一线治疗方案主要有:(1)阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗。一项随机对照、开放标签的国际多中心 III 期临床研究(IMbrave150 研究)共纳入 501 例既往未接受过系统治疗的不可切除肝癌患者, 按照 2:1 的比例接受阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗或索拉非尼治疗。联合组无进展生存期(progression-free survival, PFS)中位数为 6.8 个月, 对照组为 4.3 个月, 风险比(hazard ratio, HR)=0.59, 疾病进展风险较对照组降低 41%^[13]。(2)信迪利单抗联合贝伐珠单抗。一项开放标签、随机对照 III 期临床研究(ORIENT-3 研究)共纳入中国 571 例未经系统治疗的不可切除肝癌患者, 按照 2:1 的比例随机接受信迪利单抗联合贝伐珠单抗或索拉非尼单药治疗。PFS 中位数分别为 4.6 个月和 2.8 个月, HR=0.565, 疾病进展风险较对照组降低 43%^[15]。(3)卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼。一项随机对照、开放、国际多中心 III 期临床研究(SHR-121-III-310 研究)中, 试验组为卡瑞利珠单抗+阿帕替尼治疗(272 例), 对照组为索拉非尼治疗(271 例)。PFS 中位数分别为 5.6 个月和 3.7 个月, HR=0.52, 疾

病进展风险较对照组降低 48%^[19]。(4) 度伐利尤单抗+替西木单抗。一项随机、开放、国际多中心 III 期临床研究 (HIMALAYA 研究) 显示, 1 324 例初治晚期肝癌患者随机分组, 分别接受 STRIDE 方案 (度伐利尤单抗联合替西木单抗) 和索拉非尼治疗, STRIDE 方案组和索拉非尼组总生存期中位数分别为 29.4 个月和 19.1 个月, HR=0.44, 疾病进展风险较对照组降低 56%^[20]。

CSCO 推荐的二线治疗主要有: (1) 帕博利珠单抗。一项评估帕博利珠单抗用于肝癌二线治疗的 III 期随机临床试验 (KEYNOTE-240) 中, 帕博利珠单抗组与安慰剂组 PFS 分别为 3.0 个月和 2.8 个月, HR=0.718, 疾病进展风险较对照组降低 28%^[21]。

(2) 替雷利珠单抗。一项全球、多中心、单臂、开放性的 II 期临床研究 (RATIONALE 208 研究) 纳入了 249 例不可切除的肝癌患者, 研究主要终点为经独立评审委员会 (Independent Review Committee, IRC) 评估的客观缓解率 (objective response rate, ORR), ORR 为 13.3%, PFS 中位数为 2.7 个月^[22]。(3) 卡瑞利珠单抗。由我国 13 家中心共同开展的二线及以上卡瑞利珠单抗治疗肝癌的 II 期临床研究, 纳入既往至少一线治疗进展或不耐受的肝癌患者 220 例, 主要终点是 ORR 和 6 个月总体生存情况, 卡瑞利珠单抗与其他程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂的 ORR 为 14.7% 比 14.3%~18.3%, 6 个月总体生存率为 74.7% 比 77.9%~82.0%, 总体生存期中位数为 13.8 个月比 12.9~15.1 个月^[23]。

美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) (2024) 关于 ICI 在肝癌中的应用指南与 CSCO 指南 (2024) 中推荐的大体无异, 其一线治疗推荐与 CSCO 指南完全一致, 二线治疗 ASCO 指南推荐帕博利珠单抗或纳武利尤单抗^[24]。美国食品与药品监督管理局已撤回纳武利尤单抗的肝癌二线适应证 (因验证性试验未达到主要终点), 但 ASCO 指南仍基于部分临床数据保留其推荐^[25]。欧洲肿瘤内科学会 (European Society of Medical Oncology, ESMO) 指南 (2024) 推荐阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、伐利尤单抗联合替西木单抗、仑伐替尼联合帕博利珠单抗作为一线治疗。其二线治疗推荐帕博利珠单抗或纳武利尤单抗单药、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼^[26]。

2 肝癌肝移植术前应用 ICI 的疗效评估

肝癌肝移植术前应用 ICI 的疗效评估可通过对比增强 CT 和 MRI 检查结果, 结合甲胎蛋白和异常凝血酶原等肿瘤标志物检测进行。影像学评估推荐采用改良实体肿瘤疗效评估标准 (modified response evaluation criteria in solid tumor, mRECIST)^[27], 该标准主要以增强 CT 或 MRI 动脉期摄取造影剂的强化病灶为目标病灶进行评估, 从而避免低估疗效。开始 ICI 治疗后的前 6 个月内每 6~8 周影像学复查, 后续可结合肿瘤标志物每 9~12 周复查。与其他病因应用 ICI 治疗的患者相比, 肝癌患者更易出现肝损伤^[28], 因此要着重关注丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高。

同时要注意对 ICI 应用后不良反应的复查和评估: (1) 关注皮肤状况, 皮肤表现是 ICI 治疗的最常见不良反应^[29], 由于退出癌症免疫治疗, 会损害患者的生存质量。对于严重的皮肤不良反应需要进行皮肤活组织检查。(2) 定期检查甲状腺功能, 以排除甲状腺功能低下和甲状腺功能亢进。(3) 怀疑有心脏损伤时, 要完善心脏损伤标志物的检测。(4) 出现标志性症状如腹泻、腹痛、便血和发热症状时, 需要考虑小肠炎和结肠炎。(5) 另外 ICI 可能会导致垂体炎、糖尿病、原发性肾上腺皮质功能减退症等自身免疫性疾病, 出现相关症状时, 需要进行相应的复查和评估^[30]。

3 肝癌肝移植术前应用 ICI 的适应证

3.1 桥接治疗

桥接治疗是指对那些满足肝移植标准、被纳入肝移植等待名单的患者, 在等待期为避免因肿瘤进展被剔除的风险和减少术后肿瘤复发而采取的治疗措施^[31]。由于供肝来源有限, 不少等待肝移植的患者随着病情进展超出移植标准而退出等待名单。肝移植前的桥接治疗能明显降低退出率, 对于在等待行肝移植的患者, 桥接治疗成为一种必要的控制肿瘤进展的治疗方式。对于符合移植标准的肝癌患者, 如果对局部区域治疗 (locoregional therapy, LRT) 没有反应, 或者由于等待时间延长而需要重复 LRT 但收益递减, 或者不符合 LRT 条件, ICI 成为一个有力的选择。

3.2 降期治疗

降期治疗是指对于超出肝癌肝移植标准的患者,

通过减轻肿瘤负荷,使超出移植标准的患者经降期治疗后符合移植标准,从而获得移植机会^[32]。但并不是任何肝癌均适宜于接受移植前的降期治疗,多数学者认为肿瘤侵犯大血管、破裂出血、发生远处转移者均不适合接受降期治疗^[33-35]。对于超出移植标准的肝癌患者,美国器官共享网络指定的降期标准(United Network for Organ Sharing-Downstaging, UNOS-DS)指出符合以下条件才能进行降期治疗以降低肿瘤负荷,从而符合肝移植条件:(1)单发肿瘤,直径 ≤ 8 cm;(2)2~3个肿瘤,单个直径 ≤ 5 cm,总直径 ≤ 8 cm;(3)4~5个肿瘤,单个直径 ≤ 3 cm,总直径 ≤ 8 cm;(4)无血管浸润^[36]。对于符合UNOS-DS标准的患者,降期成功率可达65%~88%^[12,36]。

英国使用的降期标准为英国国民保健制度血液与移植机构(NHS Blood and Transplant, NHSBT)制定的标准,超出米兰标准但符合NHSBT标准:单发肿瘤,直径 ≤ 7 cm,或 ≤ 3 个肿瘤且最大直径 ≤ 5 cm,治疗前甲胎蛋白 $< 1\ 000$ ng/mL,治疗后需降至 < 400 ng/mL^[37]。符合上述条件者行降期治疗至米兰标准后进行肝移植。欧洲采用欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)制定的扩展标准:单发肿瘤,直径 ≤ 7 cm,或肿瘤 ≤ 3 个且最大直径 ≤ 5 cm,无大血管侵犯^[38]。意大利采用意大利肝病学会(Italian Association for the Study of the Liver, AISF)制定的扩展标准:单发肿瘤,直径 ≤ 8 cm,或数量 ≤ 3 个且最大直径 ≤ 6 cm^[39]。日本为超出东京标准(肿瘤单发,直径 ≤ 5 cm,或数量 ≤ 5 个且单个直径 ≤ 3 cm)但符合日本扩展标准:单发肿瘤,直径 ≤ 7 cm,或数量 ≤ 5 个且总直径 ≤ 15 cm。治疗后需维持甲胎蛋白 < 200 ng/mL,且影像学无进展 ≥ 4 个月^[40]。目前我国虽然对于哪些患者可以行降期治疗尚未达成共识,但是对于降期至杭州标准后再进行肝移植基本达成共识^[7,41-43]。我国有文献报道,对于超杭州标准的肝癌患者,成功降期至符合杭州标准后行肝移植,可获得与初始即符合杭州标准相似的预后^[44]。但目前仍需要更大样本量的临床研究对移植前ICI治疗的降期成功率以及其对预后的改善作用进行进一步验证。

4 肝癌肝移植术前应用ICI的禁忌证

以下受者群体需慎重考虑使用ICI:(1)自身免疫性疾病患者;(2)低血糖患者;(3)ICI任何成

分过敏者禁用;(4)妊娠期、哺乳期患者;(5)伴有出血或高出血风险的胃底静脉曲张患者;(6)特发性肺纤维化、肺炎患者;(7)有重大心血管疾病、不稳定型心律失常患者;(8)中度以上腹腔积液或严重感染患者^[9,11,45-47]。

5 肝癌肝移植术前应用ICI的停药时机

目前肝癌肝移植术前ICI的应用经验仍旧十分有限,主要问题是可能增加移植术后急性排斥反应的发生率,导致移植植物丢失。因此需要找到一个合适的停药时机,既不会因为ICI的应用产生排斥反应,又尽量延缓肝癌的进展。目前大多数研究认为移植前ICI停药时机和药物半衰期有关^[48],如纳武利尤单抗半衰期为4周,其在等待名单上激活前6周停止全身治疗,患者最终在最后1个药物周期后15周接受了移植。有研究汇总了移植前ICI的治疗案例并进行生存曲线分析,认为6周是使用阿替利珠单抗、纳武利尤单抗或派姆单抗治疗的肝癌患者移植前最安全的药物清除期^[49]。但也有研究者提出,即使超过半衰期,ICI导致的机体免疫增强作用会持续存在,即ICI诱导的免疫刺激可能明显超过循环药物的存在。因此,Nordness等^[50]认为不能根据药物半衰期来确定ICI在肝癌肝移植术前的停药时机。《中国肝癌肝移植受者免疫检查点抑制剂应用专家共识》推荐在肿瘤控制良好的情况下,尽量保证移植术前ICI停药时间 ≥ 30 d^[47]。一项多中心、回顾性队列研究也显示,最后1次ICI治疗与移植时间间隔 ≥ 30 d是同种异体移植植物排斥反应的独立保护因素^[51]。一项系统综述显示,患者在ICI治疗后进行肝移植术具有良好的结局,年龄和ICI停药时间与肝移植排斥反应风险有关,停药时间 > 94 d和72 d排斥反应发生率分别为 $< 20\%$ 和 30% ,3个月的停药时间可能会将其排斥反应发生率降低到没有ICI暴露的患者水平^[52]。

6 肝癌肝移植术前应用ICI的受者术后继发排斥反应的防治原则

6.1 术前应用ICI继发排斥反应的频率、严重程度及预后

总体来说,肝移植术前应用ICI的受者术后急性排斥反应的发生率并没有明显提高,生存率也没有明

显下降。一项系统评价共计纳入 91 例患者,结果显示应用 ICI 的肝移植受者中有 26.4% 发生了急性排斥反应,其中 8.3% 发生了致死性排斥反应,和术前没有应用 ICI 的患者排斥反应发生率和生存率差异无统计学意义,且继发排斥反应总体可控,83.3% 的患者能够通过抗排斥反应治疗获得缓解^[52]。与此比较,国际肝移植协会(International Liver Transplantation Society, ILTS) 2023 年一项基于全球 20 个中心 2 500 例数据报告显示,肝移植受者中有 15%~25% 发生急性排斥反应,致死率为 5%~8%^[53]。由于免疫治疗会因免疫应答的激活而诱导移植受者发生更严重的排斥反应。有研究显示术前应用 ICI 的肝移植术后发生排斥反应的受者中,53.0% 为轻度排斥反应,23.5% 为中度排斥反应,23.5% 为重度排斥反应。而 ILTS 基于全球多中心数据报告显示,没有应用 ICI 时肝移植术后轻、中、重度急性排斥反应发生率分别为 55%~65%、25%~35%、5%~10%^[53],表明术前应用 ICI 的患者重度排斥反应发生率较高,要注意及时防治。有研究显示,ICI 应用后急性排斥反应平均发生于肝移植术后 10 d^[52],通常是可控的,预后相对良好。但也有文献报道术前应用 ICI 可能导致致死性排斥反应的发生率达 73.9%^[54]。目前仍缺乏大规模数据评价肝移植术前应用 ICI 的预后。

6.2 继发排斥反应的危险因素

继发排斥反应的危险因素与 ICI 应用的停药时间有关,停药时间越短排斥反应的发生率越高^[54]。此外,移植肝组织程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1) 表达阳性、ICI 药物类型、免疫抑制方案和患者年龄等基线资料通常也是发生急性排斥反应的高危因素^[55-57]。

6.3 继发排斥反应的分类

肝移植继发排斥反应主要可以分为急性排斥反应和慢性排斥反应。急性排斥反应机制主要为细胞排斥反应^[58], 占有排斥反应的 70%~90%^[59-60], 是 ICI 最常见的一类排斥反应。体液排斥反应发生率低,但预后相对较差,往往伴随着更高的器官丢失率及病死率。慢性排斥反应可由多次急性排斥反应所致,也可能与急性排斥反应无关,表现为肝功能进行性减退,最终导致移植体丢失^[45]。

6.4 预防排斥反应的免疫诱导方案

免疫诱导旨在移植后早期快速抑制 T 细胞活化,

降低急性排斥反应风险。国内外各移植中心一般采用糖皮质激素(激素)冲击以达到免疫诱导的目的,也是预防排斥相关免疫反应的主要方法^[61],大剂量激素在肝脏再灌注时给药,能够广泛抑制免疫反应,特异性诱导 T 细胞凋亡和几乎立即停止 T 细胞增殖。亦有学者提出在免疫诱导期使用抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin, ALG)、抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)进行排斥反应的预防。2024 年美国南卫理公会大学医院一项前瞻性随机对照试验纳入了 194 例采用 ATG 诱导治疗(1.5 mg/kg, 首剂于无肝期开始,第 2 剂为移植术后 2 d, 共用药 2 次)的肝移植受者,随后分别接受他克莫司或缓释他克莫司联合抗代谢药物的免疫抑制方案,总体急性排斥反应发生率为 15.5%, 低于同期文献报道^[62]。2004 年英国伦敦国王学院医院一项前瞻性随机对照研究纳入了 119 例成人肝移植受者,分为接受 ATG 免疫诱导治疗(1.5 mg/kg, 首剂于无肝期开始,第 2 剂为移植后 1 d, 共用药 2 次, $n=60$)及激素免疫诱导治疗(甲泼尼龙, 首剂 1 000 mg, 无肝期使用, 激素剂量阶梯式降低, 术后 3 个月内停止, $n=59$)。研究显示, ATG 组急性排斥反应发生率(25%) 低于激素组(31%)^[63]。目前尚缺乏针对术前接受 ICI 治疗的肝移植人群使用 ATG 和激素进行免疫诱导的对比研究^[45,58]。

6.5 预防排斥反应的免疫抑制方案

免疫抑制方案用来长期抑制免疫反应,需要平衡排斥反应风险与药物毒性。2024 版《中国肝癌肝移植免疫检查点抑制剂应用专家共识》推荐的三联免疫抑制方案为钙调磷酸酶抑制剂+抗代谢药+激素或钙调磷酸酶抑制剂+哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂+抗代谢药。由于 mTOR 抑制剂具有抗肿瘤特性,因此倾向用于肝癌肝移植受者, mTOR 抑制剂联合低剂量他克莫司的方案是一种值得考虑的替代策略^[47]。免疫抑制治疗维持需要满足受者和移植体长期存活、药物不良反应最小化以及改善受者生存质量。同时,需要进行个体化给药,基本应用原则是在有效预防排斥反应的前提下,达到药物剂量及药物不良反应最小化^[45]。

6.6 继发排斥反应的治疗原则

轻度急性排斥反应可采用联合用药加强免疫抑制,同步增加钙调磷酸酶抑制剂及 mTOR 抑制剂等

药物的剂量；中、重度急性排斥反应首选静脉滴注甲泼尼龙冲击治疗，治疗无效的严重排斥反应可使用 ALG、ATG 或抗 CD3 单克隆抗体等；合并体液排斥反应的可采用静脉注射免疫球蛋白或血浆置换。发生不可逆排斥反应时（结合移植准入标准）可考虑再次肝移植^[47]。

7 小 结

术前应用 ICI 可能导致肝移植术后发生致死性排斥反应，一度导致许多中心完全避免靶免联合疗法在等待移植的患者中使用。近年来许多中心已开始探索在移植前应用 ICI，主要是在超出米兰标准、加州大学旧金山分校标准或杭州标准的肝癌患者中。在充分的临床医学决策的证据下，确定肝癌肝移植术前 ICI 的停药时机将有效促进 ICI 在肝癌肝移植术前应用。同时，随着肝移植术后免疫抑制手段的进步，可以有效减少排斥反应的产生。肝移植急性排斥反应多为急性细胞排斥反应，通过快速诊断，及时、有效的处理，通过增加钙调磷酸酶抑制剂等药物剂量，甲泼尼龙冲击治疗，ALG、ATG 或抗 CD3 单克隆抗体使用，以及静脉注射免疫球蛋白或血浆置换等常常可以获得良好的预后。ICI 在肝癌肝移植术前的应用将有效提高肝癌肝移植的无复发生存率，也能够为肝癌肝移植术前提供一个有力的降期治疗选择。然而，靶免联合疗法的使用仍然有许多待解决的问题，比如方案不统一、停药时间尚无统一标准、排斥反应高危人群的甄别尚缺乏精准有效的预测方法、远期疗效的不确定性等。这些问题都有待于通过开展高质量的前瞻性多中心临床研究进一步探索，最终实现靶免联合疗法在肝癌肝移植患者中的精准、有效地应用，提升其安全性和远期疗效。

参考文献:

- [1] PIERIE J P, MUZIKANSKY A, TANABE K K, et al. The outcome of surgical resection versus assignment to the liver transplant waiting list for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(7): 552-560. DOI: 10.1245/aso.2004.03.029.
- [2] DI MARTINO M, FERRARO D, PISANIELLO D, et al. Bridging therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: a systematic review and meta-analysis on intention-to-treat outcomes[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2023, 30(4): 429-438. DOI: 10.1002/jhbp.1248.
- [3] YAO F Y, BASS N M, NIKOLAI B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list[J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(10): 873-883. DOI: 10.1053/jlts.2002.34923.
- [4] TARAO K, NOZAKI A, IKEDA T, et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases —meta-analytic assessment[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(3): 1054-1065. DOI: 10.1002/cam4.1998.
- [5] HIMMELSBACH V, JESCHKE M, LANGE C M, et al. Systemic treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a multicenter trial[J]. *Cancers*, 2024, 16(13): 2442. DOI: 10.3390/cancers16132442.
- [6] WEHRLE C J, RAJ R, MASPERO M, et al. Risk assessment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term follow-up of a two-centre experience[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(5): 2818-2831. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001104.
- [7] XU X, LU D, LING Q, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria[J]. *Gut*, 2016, 65(6): 1035-1041. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308513.
- [8] CHEN J, SHEN T, LI J, et al. Clinical practice guideline on liver transplantation for hepatocellular carcinoma in China (2021 edition)[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(24): 2911-2913. DOI: 10.1097/cm9.00000000000002515.
- [9] 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. Branch of Organ Transplantation Physician of Chinese Medical Doctor Association, Liver Transplantation Group of Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Chinese clinical practice guidelines on liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2022, 21(4): 433-443. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220316-00135.
- [10] DE'ANGELIS N. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(39): 11185. DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11185.
- [11] 栗光明. 免疫治疗用于肝癌肝移植术前治疗的研究进展[J/OL]. *肝癌电子杂志*, 2024, 11(1): 47-49. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7815.2024.01.011. LI G M. Research progress on immunotherapy for preoperative treatment of liver transplantation for liver cancer[J/OL]. *Electr J Liver Tumor*, 2024, 11(1): 47-49. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7815.2024.01.011.
- [12] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960-2970. DOI: 10.1200/JCO.20.00808.
- [13] FINN R S, 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.
- [14] XU J, SHEN J, GU S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1003-1011. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-20-2571.
- [15] REN Z, XU J, BAI Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI₃05) 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.
- [16] 高晨豪, 杨喆. 肝癌肝移植降期治疗的研究进展[J]. *中外医疗*, 2024, 43(34): 194-198. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2024.34.194.
- GAO C H, YANG Z. Progress on downstaging treatment of liver transplantation after hepatocellular carcinoma[J]. *China Foreign Med Treat*, 2024, 43(34): 194-198. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2024.34.194.
- [17] LI M, BHOORI S, MEHTA N, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: the next evolution in expanding access to liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(4): 743-755. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.037.
- [18] 朱泽斌, 张树庚, 刘连新. 靶向和免疫治疗原发性肝癌: 肝移植术前降期治疗应用进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2024, 27(6): 808-811. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.06.003.
- ZHU Z B, ZHANG S G, LIU L X. Targeted therapy and immunotherapy in downstaging of patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation[J]. *J Pract Hepatol*, 2024, 27(6): 808-811. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.06.003.
- [19] QIN S, CHAN S L, 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.
- [20] ABOU-ALFA G K, LAU G, KUDO M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8): EVIDoa2100070. DOI: 10.1056/EVIDoa2100070.
- [21] ZHU A X, FINN R S, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940-952. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
- [22] DUCREUX M, ABOU-ALFA G, REN Z, et al. O-1 results from a global phase 2 study of tislelizumab, an investigational PD-1 antibody, in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S217. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.005.
- [23] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571-580. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
- [24] GORDAN J D, KENNEDY E B, ABOU-ALFA G K, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15): 1830-1850. DOI: 10.1200/jco.23.02745.
- [25] ZHU S, ZHANG T, ZHENG L, et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 156. DOI: 10.1186/s13045-021-01164-5.
- [26] VERSLYPE C, ROSMORDUC O, ROUGIER P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 7): vii41-vii48. DOI: 10.1093/annonc/mds225.
- [27] 胡泽鑫, 李佳清, 李婉慈, 等. 经肝动脉化疗栓塞术联合靶向及免疫药物治疗中国肝癌分期 II b/III a 期肝细胞癌患者的有效性及安全性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(3): 550-555. DOI: 10.12449/JCH240318.
- HU Z X, LI J Q, LI W C, et al. Efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization combined with targeted therapy and immunotherapy in treatment of patients with stage II b/III a hepatocellular carcinoma based on China Liver Cancer Staging[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(3): 550-555. DOI: 10.12449/JCH240318.
- [28] CUNNINGHAM M, GUPTA R, BUTLER M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: pathogenesis and management[J]. *Hepatology*, 2024, 79(1): 198-212. DOI: 10.1097/hep.0000000000000045.
- [29] 王燕, 左亚刚. 皮肤不良反应作为免疫检查点抑制剂治疗的挑战: 研究进展与未来方向[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2024, 38(12): 1305-1311. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202407055.
- WANG Y, ZUO Y G. Research progress and future directions on cutaneous adverse event in immune checkpoint inhibitors[J]. *Chin J Dermatovenereol*, 2024, 38(12): 1305-1311. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202407055.
- [30] OLIVEIRA C, MAINOLI B, DUARTE G S, et al. Immune-related serious adverse events with immune checkpoint inhibitors: systematic review and network meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(5): 677-684. DOI: 10.1007/s00228-024-03647-z.
- [31] 解有成, 陈顺, 李初谊, 等. 免疫检查点抑制剂在肝细胞癌肝移植中的应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 941-947. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.030.
- XIE Y C, CHEN S, LI C Y, et al. Application of immune checkpoint inhibitors in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(4): 941-947. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.030.
- [32] 阳彤辉, 杨泓钊, 谢坤林, 等. 靶免时代下超米兰标准肝

- 癌肝移植研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(10): 1192-1198,1200. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.10.22.
- YANG T H, YANG H Z, XIE K L, et al. Advances in liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria in the era of targeted and immunotherapy[J]. Chin J Pract Surg, 2024, 44(10): 1192-1198,1200. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.10.22.
- [33] LOMINADZE Z, HILL K, SHAIK M R, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation: a review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2358. DOI: 10.3390/ijms24032358.
- [34] CLAVIEN P A, LESURTEL M, BOSSUYT P M M, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1): e11-22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9.
- [35] 曹林平, 吴健. 肝癌肝移植受体的选择标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(2): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.02.002.
- CAO L P, WU J. Selection criteria for liver transplantation recipients of hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Hepatol, 2018, 26(2): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.02.002.
- [36] YAO F Y, MEHTA N, FLEMMING J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria[J]. Hepatology, 2015, 61(6): 1968-1977. DOI: 10.1002/hep.27752.
- [37] NHSBT Liver Transplant Policy[EB/OL]. [2025-02-01]. <https://www.nhsbt.nhs.uk/>.
- [38] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [39] CABIBBO G, DANIELE B, BORZIO M, et al. Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma in 2023: Italian practice treatment guidelines of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Hepato-bilio-pancreatic Surgery (AICEP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO), Italian Association of Radiology and Clinical oncology (AIRO), Italian Society of Pathological Anatomy and Diagnostic Cytology (SIAPeC-IAP), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Gastroenterology (SIGE), Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM), Italian Organ Transplant Society (SITO), and Association of Patients with Hepatitis and Liver Disease (EpaC) - part II - non-surgical treatments[J]. Dig Liver Dis, 2024, 56(3): 394-405. DOI: 10.1016/j.dld.2023.10.028.
- [40] HASEGAWA K, TAKEMURA N, YAMASHITA T, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines)[J]. Hepatol Res, 2023, 53(5): 383-390. DOI: 10.1111/hepr.13892.
- [41] YANG Z, LIU J P, CHEN J L, et al. China Liver Transplant Registry plays an important role in liver transplantation[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2025, 24(1): 14-17. DOI: 10.1016/j.hbpd.2024.11.006.
- [42] LYU S C, WANG J, REN Z Y, et al. Prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in terms of different criteria: a single center experience[J]. Curr Med Sci, 2022, 42(3): 548-554. DOI: 10.1007/s11596-022-2558-8.
- [43] GU Y, XU S, WANG Z, et al. When immunotherapy meets liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a bumpy but promising road[J]. Chin J Cancer Res, 2023, 35(2): 92-107. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2023.02.02.
- [44] ZHAN Q F, LING S B, DENG Y N, et al. Hangzhou criteria as downstaging criteria in hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a multicenter study from China[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2020, 19(4): 349-357. DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.06.011.
- [45] 付焯, 王俊, 宋羽霄, 等. 中国临床肿瘤学会《免疫检查点抑制剂临床应用指南》2024 版更新解读[J]. 医药导报, 2024, 43(8): 1181-1186. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.08.001.
- FU Y, WANG J, SONG Y X, et al. Interpretation of the updated immune checkpoint inhibitor clinical practice guidelines by CSCO in 2024[J]. Her Med, 2024, 43(8): 1181-1186. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.08.001.
- [46] 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]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(7): 581-630. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240611-00290.
- Medical Administration Department of the National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 version)[J]. Chin J Hepatol, 2024, 32(7): 581-630. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240611-00290.
- [47] WANG Z, YANG J, LI G. Chinese expert consensus on the application of immune checkpoint inhibitors in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Chin Med J, 2024, 137(18): 2143-2145. DOI:10.1097/cm9.0000000000003237.
- [48] SCHWACHA-EIPPER B, MINCIUNA I, BANZ V, et al. Immunotherapy as a downstaging therapy for liver transplantation[J]. Hepatology, 2020, 72(4): 1488-1490. DOI: 10.1002/hep.31234.
- [49] KUO F C, CHEN C Y, LIN N C, et al. Optimizing the safe washout period for liver transplantation following immune checkpoint inhibitors with atezolizumab, nivolumab, or pembrolizumab[J]. Transplant Proc, 2023, 55(4): 878-883. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.03.064.

- [50] NORDNESS M F, HAMEL S, GODFREY C M, et al. Fatal hepatic necrosis after nivolumab as a bridge to liver transplant for HCC: are checkpoint inhibitors safe for the pretransplant patient?[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(3): 879-883. DOI: 10.1111/ajt.15617.
- [51] GUO Z, LIU Y, LING Q, et al. Pretransplant use of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma: a multicenter, retrospective cohort study[J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(10): 1837-1856. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.04.007.
- [52] REZAEE-ZAVAREH M S, YEO Y H, WANG T, et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(1): 107-119. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.042.
- [53] ILTS guidelines 2023: liver transplantation guidelines [EB/OL]. [2025-02-01]. <https://ilts.org/>.
- [54] NGUYEN L S, ORTUNO S, LEBRUN-VIGNES B, et al. Transplant rejections associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study and systematic literature review[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 148: 36-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.038.
- [55] FRIEND B D, VENICK R S, MCDIARMID S V, et al. Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12): e26682. DOI: 10.1002/pbc.26682.
- [56] KUMAR V, SHINAGARE A B, RENNKE H G, et al. The safety and efficacy of checkpoint inhibitors in transplant recipients: a case series and systematic review of literature[J]. *Oncologist*, 2020, 25(6): 505-514. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0659.
- [57] WANG T, CHEN Z, LIU Y, et al. Neoadjuvant programmed cell death 1 inhibitor before liver transplantation for HCC is not associated with increased graft loss[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(6): 598-606. DOI: 10.1097/ltv.000000000000083.
- [58] JUSTIZ VAILLANT A A, MISRA S, FITZGERALD B M. Acute transplantation rejection[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- [59] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 433-485. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
- [60] DE FILETTE J, ANDREESCU C E, COOLS F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(3): 145-156. DOI: 10.1055/a-0843-3366.
- [61] TABRIZIAN P, ABDELRAHIM M, SCHWARTZ M. Immunotherapy and transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(5): 822-825. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.011.
- [62] HELMICK R A, EYMARD C M, NAIK S, et al. A report of a prospective randomized trial of extended-release tacrolimus versus immediate release tacrolimus after liver transplantation with anti-thymocyte induction in a steroid free protocol[J]. *Clin Transplant*, 2024, 38(1): e15172. DOI: 10.1111/ctr.15172.
- [63] O'GRADY J G. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy[J]. *Liver Transplant*, 2004, 10(2): 327-328. DOI: 10.1002/lt.20079.

(收稿日期: 2025-02-24)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)