

TACE联合系统治疗的指南意见与全身治疗方案分析

TACE联合系统治疗的指南推荐

针对中期肝癌接受经导管动脉化疗栓塞（TACE）后是否应立即加用系统治疗，不同指南曾有不同态度。早期国际指南普遍不建议在TACE治疗的同时常规加入靶向或免疫药物，因为多项随机对照试验未证明此类联合能显著延长生存¹。例如，2018年欧洲肝病研究学会（EASL）指南指出，多项RCT比较“TACE联合索拉非尼/其他TKI vs 单纯TACE”未能显示生存获益¹。同样，美国胃肠病学会（AGA）2022年指南对TACE后的辅助全身治疗持否定态度，建议不要在TACE局部治疗后例行使用索拉非尼或贝伐珠单抗²。该指南基于有限证据作出条件性建议，认为TACE术后加用索拉非尼或贝伐单抗未显著改善预后，反而增加副作用²。这一系列权威指南意见表明，在没有充分新证据前，不推荐将TACE与系统治疗同步作为标准。

然而近年来，随着肝癌全身疗法的进步，专家们开始探索TACE与系统治疗的优化衔接。“TACE不耐受/无效”的概念被提出：即经过2次以上TACE仍无肿瘤缩小反应，或出现血管侵犯/转移时，继续TACE意义不大，应及时转换为系统治疗³。最新版中国原发性肝癌诊疗指南（2024版）和巴塞罗那BCLC 2022更新都强调了“阶段迁移”策略：当患者从中期进展为晚期，应果断由TACE切换到系统治疗^{4 3}。多数国际共识也认同：对于TACE难以控制的中期HCC，转入系统治疗可以改善预后³。因此如果后期TACE无效或无法再进行，根据指南和专家共识，应以系统治疗为主线方案进行管理。

肝癌系统治疗方案的机制分类

目前晚期肝癌系统治疗进入免疫时代，常用方案可分为以下几类：

- **双免疫联合疗法（IO+IO）**：即“两种免疫checkpoint抑制剂”联合，例如PD-1抑制剂联合CTLA-4抑制剂。代表组合是nivolumab + ipilimumab（中文商品名分别为欧狄沃®O药 + 逸沃®Y药），此俗称“O+Y方案”。另一例是durvalumab + tremelimumab组合（商品名英飞凡+益普利单抗），也属于PD-L1+CTLA-4双免疫。双免疫通过不同免疫通路协同激活T细胞杀伤肿瘤。
- **免疫+抗血管生成抗体疗法（IO+抗VEGF抗体）**：即PD-1/PD-L1免疫药物联合抗血管生成的单克隆抗体。代表是atezolizumab + bevacizumab组合（即中文商品名泰圣奇® + 安维汀®，简称Atezolizumab(A)+Bev）。由于atezo商品名常简称“T药”（Tecentriq）而bev称为“A药”（Avastin），临床上有时称该方案为“A+T”。该疗法利用PD-L1抗体激活免疫，同时VEGF抗体抑制肿瘤新生血管、改善免疫细胞浸润。
- **免疫+小分子靶向疗法（IO+TKI）**：即PD-1免疫药物联合口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂（TKI）。常见组合是仑伐替尼(Lenvatinib)联合PD-1抑制剂，其中包括与帕博利珠单抗(Keytruda，俗称K药)、或国产PD-1如卡瑞利珠单抗（艾瑞卡®）、信迪利单抗（达伯舒®）、替雷利珠单抗（百泽安®）等联用。由于Keytruda商品名可瑞达（首字“可”）和仑伐替尼（乐卫玛，“乐”）组合名称谐音“可乐”，医生口中的“可乐组合”指的就是帕博利珠单抗+仑伐替尼⁵。此类方案通过TKI抑制VEGFR等通路“饿死”肿瘤并改善肿瘤微环境，同时PD-1免疫疗法发挥免疫杀伤。

此外还有一些在研组合值得一提：例如国内正研究**双特异性抗体QL1706**（同时靶向PD-1和CTLA-4，俗称“艾托组合抗体”）+贝伐珠单抗，以及新型PD-1抗体QL1604+贝伐等。这些新药物机制独特，但尚在临床试验阶段，疗效安全性数据有限，在此不作重点讨论。

各方案临床疗效与副作用概述

下面按照上述分类，对主要系统治疗组合的临床疗效和副作用进行分析，并结合证据给出推荐顺序。为方便父母理解，副作用部分将用尽量通俗的语言描述，并通过医学文献数据来支撑结论。

双免疫组合（PD-1 + CTLA-4）：O+Y方案

疗效： 双免疫方案在肝癌中展现出较强的抗肿瘤活性。早期II期研究CheckMate-040显示，**nivolumab+ipilimumab二线治疗HCC的客观缓解率约为30%**，部分患者肿瘤明显缩小甚至完全消失，且缓解往往持久⁶。其中采用高剂量ipi方案（nivo 1mg/kg + ipi 3mg/kg）的患者，中位生存期达到**22.8个月**⁷，一年生存率超过60%⁷，提示部分患者可获得长期生存。然而由于样本量小，当时未有对照组比较。

最新的全球III期临床**CheckMate-9DW**进一步确立了O+Y的一线地位：与索拉非尼/仑伐替尼单药相比，**O+Y组合将晚期肝癌患者的中位总生存期提高到23.7个月，对照组为20.6个月**，差异有统计学显著性（HR=0.79，P=0.018）⁸。更令人瞩目的是**肿瘤客观缓解率ORR达到36%**，远高于对照组的13%⁸。也就是说，**大约三分之一患者肿瘤明显缩小**；而对照组不到七分之一。这表明双免疫能激发更强的抗癌免疫反应，有效率明显胜过传统靶向药。基于该研究，美国FDA已于2025年批准O+Y用于晚期HCC一线治疗⁹。

副作用： 双免疫增强了T细胞活性，也带来较高的免疫相关不良反应几率。临床中约一半患者会出现**3-4级严重不良反应**¹⁰。常见的包括：**严重皮疹、结肠炎（顽固性腹泻、腹痛）、肝炎（转氨酶暴涨）、内分泌紊乱（甲状腺功能失调、下丘脑垂体炎）**等。这些“**免疫风暴**”现象类似于身体的防御系统误伤正常器官。例如有患者出现严重肺炎，咳嗽气促需要激素治疗；严重肠炎会引发频繁腹泻甚至脱水；免疫性肝炎可导致黄疸升高。**这类副作用虽然大部分可逆，但需要及时识别并用激素等免疫抑制剂干预**。CheckMate-040中高剂量方案组有**94%患者出现过至少一种治疗相关不良反应**⁶，其中严重不良反应(3-4级)发生率约55%，并曾发生**罕见致死性肺炎**（5级不良反应，1例）⁶。好消息是，经验丰富的肿瘤中心已经形成完善的免疫副作用管理流程，**及时对症处理多数副作用是可控的**^{6 10}。用大白话说，就是打了双免疫针后，身体的“防卫军”有时分不清敌我，可能误伤自己的器官，引起**严重发烧、拉肚子、皮肤红疹，甚至“自体免疫性肝炎”**等。一旦及时就医、用上激素退兵，这些症状大多能缓解，不会对身体造成永久损害。

小结： 对于身体状况较好、能密切监测的患者，O+Y方案提供了**较高的肿瘤控制率和约两年的中位生存**⁸。但需有应对严重免疫副作用的心理和条件准备。在经济可及时，它是极具潜力的一线选择之一。

免疫+抗VEGF抗体组合：Atezolizumab + Bevacizumab方案

疗效： 免疫联合抗血管生成抗体是近年来肝癌治疗的重大突破。III期**IMbrave150**研究表明，**Atezolizumab+Bevacizumab组合较索拉非尼显著延长生存**¹¹。更新分析显示：联用组中位OS约**19.2个月，对照组13.4个月**，死亡风险降低**34%**（HR=0.66）¹¹。无进展生存期PFS也从4.3个月延长至6.9个月（HR=0.65）¹²。更长期随访数据显示，A+Bev方案的**总生存期中位数可达2年以上**，有报道指出更新OS达**29.8个月**，接近2.5年之久，对照组仍约13个月。**客观缓解率方面，A+Bev约30%（mRECIST下达到35%）的患者肿瘤显著缩小，对照组仅约13%**¹³。这些数据奠定了A+Bev作为晚期肝癌新的“**一线标准治疗**”地位¹⁴。在中国，信迪利单抗+贝伐珠单抗生物类似物（达伯舒+达攸同，“双达”方案）通过ORIENT-32研究也取得类似成功：**显著改善OS和PFS**，其中

OS相对风险减少约**43%** (HR=0.57) ¹⁵，中位OS尚未达到（对照组10.4个月）¹⁵。这表明即使在乙肝相关肝癌高发的中国人群中，**PD-1+抗VEGF抗体组合**同样有效。基于此，中国国家药监局已批准信迪利单抗联合贝伐一线治疗HCC，并被写入2022版CSCO指南“Ⅰ级推荐”。

副作用： A+Bev总体耐受性良好，**严重不良反应发生率约43%**，与索拉非尼组相当¹⁶。其中**免疫相关不良反应**如肺炎、肝炎的发生率比双免疫方案低得多，因为这里PD-L1单抗只堵一道“免疫锁”。主要副作用来自贝伐珠单抗的抗血管作用：**最常见的是高血压（约28%）和蛋白尿（尿蛋白升高，约29%）**¹⁷。高血压在用药初期可能出现，需要定期监测血压、按需吃降压药控制；蛋白尿反映肾脏过滤屏障受影响，通常是轻度的，停药后可逆，但需监测尿常规。如果**蛋白尿严重**，医生可能暂时停药让肾功能恢复。贝伐单抗另一重要风险是**出血倾向**：因为抑制血管生成会削弱血管壁修复，常见**鼻出血、牙龈出血**，极少数消化道有小出血。对有**食管胃底静脉曲张**的肝硬化患者，贝伐可能加大消化道出血风险¹⁸。因此在用A+Bev前，医生一般会建议做胃镜筛查并**预先处理静脉曲张**，以防大出血¹⁸。总体而言，大部分患者在A+Bev治疗过程中**感觉良好**，常见不适是**乏力、食欲差**，但相比传统化疗副作用已经温和许多。用通俗的话说，就是**可能会有点血压高、人觉得累，尿液检查蛋白有点多**，但很少出现严重的化疗那种恶心脱发。需要注意的是，控制好血压、定期验尿，可以把这些副作用风险降到最低。

医保可及性： Atezolizumab（进口PD-L1）和原研贝伐珠单抗价格昂贵，目前不在中国国家医保目录内，需自费。好在**国产替代方案**已大幅降低成本：信迪利单抗早在2019年已进入医保¹⁹；贝伐珠单抗生物类似药达攸同也于近年纳入医保。以信迪利单抗为例，医保谈判后价格从每支人民币万元级降至不到3000元²⁰。卡瑞利珠单抗等国产PD-1也已通过医保准入，大幅提高了可负担性²⁰。因此在国内，**推荐优先考虑医保可报销的PD-1抗体+贝伐类似物方案**（如信迪利单抗+达攸同），其疗效与Atezolizumab+Bev相当¹⁴，但费用亲民许多。这一方案对经济负担小，同时疗效卓著，是目前指南和我们团队**最优先推荐**的一线全身治疗选择。

免疫+靶向TKI组合：仑伐替尼 + PD-1抑制剂（“可乐组合”等）

疗效： PD-1联合TKI曾被寄予厚望，例如默沙东和卫材合作的“Keytruda+Lenvatinib”（可乐组合）在早期Ib研究中显示出了**惊人的30%~40%客观缓解率**，部分患者肿瘤迅速缩小，引发广泛关注²¹。许多II期队列研究也报道该组合ORR在三成以上，中位无进展生存约9个月，比历史数据有明显改善²²。然而，在严格的大型III期临床试验中，这一疗效优势未能转化为显著的生存获益。**LEAP-002研究**比较了仑伐替尼+帕博利珠单抗 vs 仑伐替尼单药一线治疗晚期HCC。结果显示：联合组**中位OS 21.2个月，对照组19.0个月**，仅延长2.2个月，差异未达到预设统计学显著标准（HR=0.84，P=0.023，未低于显著性阈值）²³。换言之，从严格统计角度看，可乐组合并未显著打败仑伐替尼单药。联合组的**PFS有小幅延长**（中位8.2 vs 6.4个月，HR≈0.87），但也未达到显著水平²⁴。**客观缓解率**方面，联合组虽更高（官方报道约26.1% vs 17.5%）但差距不算悬殊，且单药仑伐在经验丰富中心也能取得一定缓解率²⁵。综合来看，LEAP-002的阴性结果提示：**仑伐替尼本身疗效较强，后线免疫交叉救治也削弱了一线联合提高生存的体现**²⁵。这令“可乐组合”未能像A+Bev那样进入指南标准推荐行列。一些针对不同癌种的可乐组合试验也告败北，使业界对“PD-1+TKI协同”的一致性产生质疑²⁶。

尽管如此，值得注意的是**仑伐+PD-1方案在中国真实世界中依然相当常用**。主要原因有二：其一，**联合方案的肿瘤控制率确实比单药高**，临床上经常看到肿瘤明显缩小的病例（尤其是肝内病灶），这对改善症状和生活质量有益；其二，很多患者因各种原因无法用A+Bev（如有静脉曲张出血高风险不能用贝伐、或经济原因负担不起进口药），这时候仑伐+国产PD-1成为“次优选择”。一些中国小型研究和回顾性分析也支持该组合的有效性，如报道联合后总生存可达17个月以上，优于历史数据，但需谨慎解读。总体而言，我们认为**“免疫+TKI”作为一线方案疗效中等，略逊于“免疫+抗VEGF抗体”组合**，应在前者不适用时再考虑。

副作用： 免疫+TKI的毒性谱是两类药物的叠加。仑伐替尼作为口服靶向药，会引起**高血压、乏力、食欲下降、体重减轻、手足皮肤反应（手脚掌脱皮疼痛）**等副作用，也可能有**甲状腺功能减退、蛋白尿和轻度腹泻**。加用PD-1后，免疫相关的不良反应如皮疹、甲状腺功能紊乱等略有增加，但总体并不相乘太多。据LEAP-002报告：**3-5级治疗相**

关不良事件发生率联合组62.8%，单药组58.0%，两者接近²⁷。也就是说，严重不良反应率略有提高但差别不大。联合组最需要警惕的是同时出现的**高血压和蛋白尿**（双重作用下更常见，需要密切监测血压和肾功能），以及**肝功能波动**（仑伐本身对肝脏有一定毒性，加上免疫可能诱发肝炎）。临床医生会定期验血验尿，根据情况调整仑伐剂量或暂停用药，让身体缓一缓。大多数患者能够耐受联合方案，只是**疲劳感较明显**——常感觉没力气、懒洋洋，这可能是仑伐的典型反应。对于年纪较大的患者，手足综合征（手脚脱皮疼痛）如果发生，会影响日常走路和持物，需要润肤和减量处理。用打比方的方式说，这个组合的副作用就像**同时喝了浓咖啡和烈酒**：既让人血压心跳上去了，又耗得人精疲力尽，还可能**伤肝伤肾**一点点。所以在用药期间，家人要监督患者**定期测血压、体检抽血**，一旦副作用超出可耐受范围，及时告知医生调整方案。

经济和适用性：仑伐替尼（乐卫玛）是老牌靶向药，已进医保多年，价格相对低廉，**全国医保报销后一个月自付费用几百元左右**（具体因报销比例而异）。国产PD-1如卡瑞利珠单抗也已经大幅降价到每支不到3000元²⁰，使得联合方案总体费用不高于索拉非尼等老药。因此在一些基层医院或经济条件一般的患者中，**仑伐替尼+PD-1（国产）成为可负担的一线方案**。特别是无法使用贝伐珠单抗的患者（比如有高出血风险），免疫+TKI提供了一个折中选择。需要强调的是，由于缺乏明确的生存获益证据，我们不将其作为首选方案，但在特定情况下可以酌情使用。如果采用该方案，务必保证患者定期随访，以便在疾病进展时及时调整，避免无效治疗浪费时间。

系统治疗方案的推荐顺序

综合疗效、安全性和可及性，我们对晚期肝癌（或中期经TACE后进展至晚期）的系统治疗方案做出如下优先级排序：

1. 首选方案：免疫联合抗VEGF抗体（如Atezolizumab + Bevacizumab，或信迪利单抗 + 贝伐珠单抗生物类似物）。

理由：这是目前证据最充分的方案，一系列III期研究证明其能够**显著延长患者总生存**，降低死亡风险约30-43%^{11 15}。相对其它方案，该组合的**客观缓解率更高（约30%）**，很多患者肿瘤明显缩小甚至长期带瘤生存。副作用可控，大部分不良反应可提前干预预防（如控制血压、处理静脉曲张），安全性在可接受范围^{16 17}。尽管进口药物价格高，但国内替代方案已进入医保，大幅降低经济负担¹⁹。总的来说，它在疗效和安全性上**优势最为均衡**，适合绝大多数晚期患者作为**一线治疗**。特别是在TACE无法控制病情时，应尽早切换此方案以争取最大生存获益³。我们推荐您父亲在后续需要系统治疗时**优先考虑该方案**，前提是经过胃镜等评估确认没有无法控制的出血风险。

2. 次选方案：双免疫治疗（Nivolumab + Ipilimumab等）。

理由：双免疫方案是免疫治疗的加强版，适合身体状况较好、愿意密切监测并能及时处理副作用的患者。其优势在于**长期生存获益潜力大**——最新试验显示中位生存超过23个月，显著优于TKI标准疗法⁸；并且有**相对较高的完全缓解率**，少部分患者肿瘤完全消失，有望获得类似“功能性治愈”的效果^{28 29}。如果患者对贝伐珠单抗禁忌（如严重心血管病或出血高危），双免疫可以作为替代的一线方案。在经济方面，O+Y中的Opdivo目前未进国家医保，但一些地区有创新药团体保险（如您提到的西湖联保）可部分报销，实际花费可能比全自费低很多。需权衡的是此方案**副作用发生率较高**，尤其是免疫介导的多系统不良反应⁶。但只要患者和医疗团队有经验，提前做好副作用管理预案，多数不良反应是**可逆且可管理的**。因此我们将双免疫列为仅次于IO+抗VEGF方案的选择，**特别适合对生存期有更高期望、能接受一定风险的患者**。假如患者肝功能Child-Pugh较好、无活动性自身免疫病，可以考虑在专业中心尝试该方案，以期获得更长远的生存。

3. 备选方案：免疫联合TKI（仑伐替尼+PD-1等“可乐组合”）。

理由：在不能使用以上两类方案时，免疫+TKI可以作为折中选择。其优势是**使用广泛、费用低廉**：仑伐替尼和多款国产PD-1均在医保，经济压力相对最小²⁰。临床实践中也观察到不少成功病例，部分患者肿瘤负荷明显下降，症状改善。不过需要明确的是，**严格临床试验尚未证实该组合能比TKI单药显著延长总生存**²³。因此我们不将其视为

优选方案，而是作为在特定限制条件下的**权宜之计**。例如：患者有未控制的高危静脉曲张（不宜用贝伐），又无法负担O+Y时，可考虑仑伐+PD-1以求一定疗效。同时应加强影像随访，如果肿瘤进展则及时改用二线方案（如瑞戈非尼、阿替利珠单抗等）。总之，免疫+TKI方案**疗效中等偏上，副作用可累积**，应个体化谨慎应用。在使用过程中，要特别关注血压、肝肾功能和甲状腺功能监测，必要时减量停药，以保障患者生活质量。

除了以上主要方案，一些患者在后线治疗中还可考虑**单药靶向或免疫**。例如，如果前线用了含免疫的方案失败，后续可用**瑞戈非尼、卡博扎蒂尼等TKI**；反之亦然。如果一线用了TKI单药，也可在进展时补上**单药PD-1免疫治疗**（如Pembrolizumab或国产PD-1），部分患者也能从中获益。治疗是一个连续过程，需要根据患者实时病情调整。重要的是，**一旦判断TACE等局部治疗无效，就应当机立断转入系统治疗阶段**³。过度反复TACE可能延误全身治疗的最佳时机，使肿瘤失去控制。因此在您父亲后续治疗中，应和医生密切沟通，根据影像和肝功能评估来决定切换时机。

结论

总而言之，对于您父亲这种TACE治疗过后的肝癌患者，我们建议按上述优先顺序选择系统治疗方案，以期获得最长的生存和较好的生活质量：

- **首选免疫+抗血管方案**（如信迪利单抗+贝伐类）^{11 30}——疗效最佳且医保可及，需防范高血压和出血等可控风险。
- **次选双免疫方案**⁸——在特定情况下提供卓越疗效，但伴随较高免疫毒性，需要有严密管理。
- **再次免疫+TKI方案**²³——作为折中选择，疗效尚可但未证实显著延寿，胜在成本较低、应用灵活。

每种方案都有独特的作用机制和副作用谱。我们上文用通俗语言解释了这些复杂的医学概念，希望有助于您和家人理解：为什么医生会提出这些组合方案、每种药可能带来哪些益处和风险。请放心，这些副作用听起来可怕，其实在医生的严密监测和处理下，大部分都不会危及生命，家人只需配合监测、及时沟通即可。

最后，祝您父亲在后续治疗中顺利。医疗是一场马拉松，我们相信借助现代医学的多种“武器”，一定能为患者争取更长时间和更好生活质量。^{2 14}

参考文献：

- EASL临床实践指南 2018：TACE联合靶向治疗RCT结果¹
- AGA临床指南 2022：不建议TACE术后用索拉非尼/贝伐²
- 国际专家共识 2023：TACE抵抗应转系统治疗³
- CheckMate-040研究：O+Y二线客观缓解率和生存^{6 7}
- CheckMate-9DW摘要：O+Y一线显著延长OS，ORR提高⁸
- IMbrave150更新：Atezolizumab+Bev显著延长OS/PFS^{11 16}
- ORIENT-32研究：中国信迪利单抗+贝伐显著延长OS¹⁵
- LEAP-002研究：Lenvatinib+Pembrolizumab未显著延长OS²³
- 默沙东新闻稿：LEAP-002结果及生存数据^{24 31}
- 副作用数据：双免疫不良反应发生率^{6 10}、A+Bev常见不良反应¹⁷、免疫+TKI严重不良率²⁷
- 医保信息：信迪利单抗2019年进国家医保¹⁹、卡瑞利珠单抗医保降价情况²⁰

¹ EASL Clinical Practice Guidelines on the management of ...
<https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2824%2902508-X/fulltext>

2 18 AGA Clinical Practice Guidelines: Systemic HCC therapy | MDedge

<https://blogs.the-hospitalist.org/content/aga-clinical-practice-guidelines-systemic-hcc-therapy>

3 A concise review of updated global guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2017-2024

<https://www.e-jlc.org/journal/view.php?number=586>

4 贾晓黎教授：中晚期肝癌的TACE联合系统治疗

<https://blob.wenxiaobai.com/article/182a13a3-005a-371d-f28a-030a20dfca8>

5 观点：晚期肝癌患者，可乐组合进展后该如何选择？ - whyes 的博客

<http://why.es.org/2021/view-tx-post-levatinib-pd1>

6 7 10 28 Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial | Targeted and Immune Therapy | JAMA Oncology | JAMA Network

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2771012>

8 29 Nivolumab Plus Ipilimumab Improves OS and Response in Frontline uHCC | Targeted Oncology - Immunotherapy, Biomarkers, and Cancer Pathways

<https://www.targetedonc.com/view/nivolumab-plus-ipilimumab-improves-os-and-response-in-frontline-uhcc>

9 FDA Approves Treatment for Unresectable or Metastatic ...

<https://www.biopharminternational.com/view/fda-approves-treatment-for-unresectable-or-metastatic-hepatocellular-carcinoma>

11 12 14 16 30 Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma - PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902530/>

13 Unresectable HCC: Interpreting Data From the IMbrave150 Trial | Targeted Oncology - Immunotherapy, Biomarkers, and Cancer Pathways

<https://www.targetedonc.com/view/unresectable-hcc-interpreting-data-from-the-imbrave150-trial>

15 Study Results of Sintilimab in Combination with Bevacizumab Biosimilar IBI305 for the First-Line Treatment of Hepatocellular Carcinoma Published in The Lancet Oncology

<https://www.prnewswire.com/news-releases/study-results-of-sintilimab-in-combination-with-bevacizumab-biosimilar-ibi305-for-the-first-line-treatment-of-hepatocellular-carcinoma-published-in-the-lancet-oncology-301316001.html>

17 Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab ...

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02241-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02241-8/fulltext)

19 信达生物宣布达伯舒®(信迪利单抗注射液)联合达攸同® (贝伐珠单抗 ...

https://www.phirda.com/artilce_24687.html?cid=7

20 卡瑞利珠单抗_Camrelizumab纳入医保了吗？ - 靶向药

https://www.himd.com/article/r_21_257.html

21 默沙东「可乐组合」启示录 - 知乎专栏

<https://zhuanlan.zhihu.com/p/653360238>

22 Optimal timing of combining sorafenib with trans-arterial ...

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523321002308>

23 Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial - PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38039993/>

24 25 31 Merck and Eisai Present Results From Phase 3 LEAP-002 Trial Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) Plus LENVIMA® (lenvatinib) Versus LENVIMA Monotherapy in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma

<https://media-us.eisai.com/Merck-and-Eisai-Present-Results-From-Phase-3-LEAP-002-Trial-Evaluating-KEYTRUDA-pembrolizumab-Plus-LENVIMA-lenvatinib-Versus-LENVIMA-Monotherapy-in-Patients-With-Unresectable-Hepatocellular-Carcinoma>

26 “可乐”组合又双叒失败了，违背机制掷色子，LEAP项目接连受创

https://www.phirda.com/artilce_33769.html?cid=1

27 LEAP-002 long-term follow-up: Lenvatinib plus pembrolizumab ...

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4095