



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250302
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250302
China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1353-1359.

· 述评 ·

免疫治疗背景下肝细胞癌肝移植前降期策略

Meiching ONG, 鲁谦让, 凌琪

(浙江大学医学院附属第一医院 肝胆外科, 浙江 杭州 310003)



凌琪

摘要

近年来, 以免疫检查点抑制剂 (ICI) 为代表的免疫治疗为中晚期肝细胞癌 (HCC) 的转化治疗提供了新机遇。ICI联合局部治疗 (如经动脉化疗栓塞和肝动脉灌注化疗) 在提高肿瘤应答率和激发系统性免疫反应方面显示出显著优势, 较传统方案显著提升了HCC的转化率。然而, ICI在HCC肝移植术前的应用也伴随移植排斥等潜在安全隐患, 尤其在缺乏统一停药时间和肝源分配不确定的背景下, 给临床实践带来诸多挑战。本文系统梳理了免疫治疗在HCC肝移植术前降期治疗中的应用现状与风险管理策略, 提出优化管理建议, 旨在为临床决策和标准制定提供依据。

关键词

癌, 肝细胞; 肝移植; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R735.7

Downstaging strategies for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation in the era of immunotherapy

Meiching ONG, LU Qianrang, LING Qi

(Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Abstract

In recent years, immunotherapy represented by immune checkpoint inhibitors (ICIs) has created new opportunities for conversion therapy in intermediate to advanced hepatocellular carcinoma (HCC). The combination of ICIs with locoregional treatments, such as transcatheter arterial chemoembolization and hepatic arterial infusion chemotherapy, has demonstrated significant advantages in improving tumor response rates and eliciting systemic immune reactions, markedly enhancing the conversion rate of HCC compared to traditional approaches. However, the application of ICIs prior to liver transplantation also brings potential safety concerns, particularly the risk of graft rejection. These risks are exacerbated by the lack of standardized drug withdrawal intervals and the unpredictability of donor liver allocation, posing substantial challenges in clinical practice. This article systematically reviews the current status of ICIs in downstaging treatment prior to liver transplantation for HCC and discusses risk management

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82171757)。

收稿日期: 2025-05-30; 修订日期: 2025-07-09。

作者简介: 凌琪, 浙江大学医学院附属第一医院主任医师, 主要从事器官移植及肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 凌琪, Email: lingqi@zju.edu.cn

strategies, aiming to provide reference for clinical decision-making and guideline development.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Liver Transplantation; Immune Checkpoint Inhibitors

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和病死率均居前列^[1]。目前, 针对不同分期的 HCC, 临床上采用根治性手术、介入治疗、靶向或免疫治疗等多种手段, 对于早中期 HCC 同时合并肝功能失代偿的患者而言, 肝移植是目前最有效的根治性治疗方式^[2]。传统的移植适应证以米兰标准为代表: 单发肿瘤直径≤5 cm, 或 2~3 个肿瘤且最大直径≤3 cm, 无大血管侵犯, 5 年生存率可达 70% 以上^[3]。

自 1996 年提出以来, 米兰标准因其严格的准入限制, 导致仅 20%~30% 的患者符合条件, 限制了移植覆盖范围。为扩大受益人群, 国际上陆续提出并验证了多种扩展标准, 包括旧金山标准、“up-to-7”标准、杭州标准等^[4]。尽管适应证不断拓展, 仍有大量初诊患者超出标准范围, 需通过降期治疗降低肿瘤负荷以符合移植条件^[5]。常用的降期策略包括肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、局部消融、立体定向放疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) 及系统性药物治疗等^[6]。

如今, 随着免疫治疗时代的到来, 多种免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 在 HCC 中的疗效得到证实, 为进展期 HCC 提供了有效治疗手段, 也使更多 HCC 患者获得转化手术的可能, 其中包括肝移植。然而, ICI 应用带来的免疫排斥反应风险同样获得高度关注, 多项研究建议 ICI 在移植前需要至少 1~3 个月的停药“洗脱期”; 但是 ICI 过早停药又可能引起肿瘤进展。因此, 对于移植前 ICI 停药时机一直是移植工作者一项难题且目前尚无统一定论。本文系统梳理了 HCC 肝移植降期治疗中 ICI 应用策略及风险管理的相关研究进展, 旨在为 ICI 在 HCC 肝移植降期治疗中的应用提供参考依据。

1 免疫治疗对于中晚期 HCC 的治疗进展

近年来, 免疫治疗已成为 HCC 治疗领域的重

要突破之一。特别是 ICI 以其独特机制, 在中晚期 HCC 治疗中取得显著成果。程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) /程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂最早于 2017 年被批准用于 HCC 的二线治疗, 代表性药物包括纳武利尤单抗 (nivolumab) 和帕博利珠单抗 (pembrolizumab), 其客观缓解率 (objective response rate, ORR) 约为 15%~20%, 为系统治疗长期乏力的晚期 HCC 患者提供了新的希望^[7-8]。

然而, 由于肿瘤异质性、T 细胞耗竭、免疫逃逸机制等机制, 使得单药免疫治疗的总体应答率有限。为提高疗效, 研究者陆续探索免疫治疗与其他药物的联合策略^[9]。2020 年, IMbrave150 研究^[10]成为免疫联合治疗的里程碑。该研究证实阿替利珠单抗 (atezolizumab) 联合贝伐单抗 (bevacizumab) 相较于索拉非尼, 显著延长了中位总生存期 (overall survival, OS) (19.2 个月 *vs.* 13.4 个月) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) (6.8 个月 *vs.* 4.3 个月), 并将 ORR 提高至 27.3%。随后, HIMALAYA 研究^[11]提出度伐利尤单抗 (durvalumab) 联合一次性替西木单抗 (tremelimumab) (STRIDE 方案), 不仅改善了 OS (16.4 个月 *vs.* 13.8 个月), 还展现出更好的耐受性, 成为免疫联合治疗的另一重要选择。同样, 在国内的临床研究中, 免疫治疗联合靶向药物亦显示出积极的前景。中国 ORIENT-32 试验^[12]发现, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗不仅在晚期 HCC 中展现出良好疗效, 还可应用于 BCLC B 期潜在可切除 HCC 的转化治疗。在该研究中, 17 例患者术前接受联合治疗后全部成功接受根治性手术, 其中 2 例实现病理完全缓解 (pathological complete response, pCR), 中位无复发生存期达 13.8 个月。基于上述研究成果, 国际权威指南如 AASLD^[13]、NCCN^[14]、ESMO^[15]等均将 ICI 联合疗法列为晚期 HCC 一线推荐。

免疫治疗联合局部治疗时, 同样展现出了明显协同效应^[16-17]。LEAP-012 研究^[18]最新进展显示, TACE 联合仑伐替尼和帕博利珠单抗相比 TACE 联合安慰剂, 在不可切除、无远处转移的 HCC 患者中显

著延长了PFS。另一项临床试验(NCT04521153) II期阶段^[19]结果显示,新辅助2个周期卡瑞利珠单抗+阿帕替尼治疗的HCC患者中有46%达到主要病理缓解(major pathological response, MPR),所有HCC均实现R₀切除。为达到更强的治疗效果,免疫治疗联合靶向治疗及局部治疗的三联治疗方案也广泛运用到中晚期HCC患者的治疗中。有研究^[16]报道,帕博利珠单抗(PD-1抑制剂)联合仑伐替尼及TACE的三联治疗在不可切除HCC患者中实现了83.3%的ORR,转化切除率达25.7%,显著高于仑伐替尼+TACE的11.1%,中位PFS也从5.5个月延长至9.2个月。另有研究^[17]报道,信迪利单抗联合仑伐替尼与TACE治疗70例不可切除HCC患者,ORR为61.4%,中位PFS达13.2个月,1年OS率接近90%。此外,对于局部晚期不可切除患者,钇-90放射栓塞联合度伐利尤单抗的初步研究亦显示良好疗效与安全性^[20]。这些结果支持免疫治疗与局部治疗、靶向治疗联合应用是一种有效的HCC降期策略,尤其适用于肿瘤负荷超标、无远处转移、但潜在可切除或移植的中晚期HCC。

2 免疫治疗相关的移植风险与争议

然而免疫治疗策略也为肝移植带来了潜在风险。ICI需要通过激活T细胞、增强抗肿瘤免疫反应来发挥疗效。但移植受者却恰好相反,他们需长期依赖免疫抑制剂以抑制T细胞功能,从而防止移植物排斥。因此,术前接受ICI治疗可能使患者维持在一种“免疫激活”状态,进而在术后诱发急性排斥反应,导致移植物失功等严重并发症。有研究^[21]显示,PD-1单抗停用后,其与T细胞受体的结合效应仍可持续近2个月。因此,在肝移植前停用ICI是必须的,但停药时机的选择仍是临床工作中的一项难题,若停药时间过短,体内残余活化T细胞可能诱发术后排斥反应;但若停药时间过早,肝源等待时间过长,则可能增加肿瘤进展或复发的风险。

众多个案表明,术前接受ICI治疗的HCC患者在肝移植后存在较高的急性排斥甚至死亡风险。而这些发生排斥的患者多有用药时间较长、停药时间较短的共同特征,提示术前治疗方案和停药间隔需严格把控,以降低移植相关风险^[22-24]。

近年的多项回顾性与系统性研究则从更大样

本和更严谨的统计分析角度,进一步明确了免疫治疗与肝移植之间的风险关系。本团队^[25]早期整合分析了27例HCC肝移植术后复发接受ICI治疗的个案病例,其中22.2%的患者发生排斥反应,且均接受PD-1抑制剂治疗。而肝移植后较早阶段使用ICI的患者,其排斥发生率更高。提示在免疫耐受尚未稳定建立的情况下使用ICI,可能显著增加排斥风险;若术前停药间隔不足,亦可能存在类似隐患。基于上述发现,本团队^[26]进一步开展了一项全国多中心回顾性研究,分析83例肝移植前接受ICI联合治疗的HCC患者,ORR为60.2%,病控制率(disease control rate, DCR)为92.8%,显示出良好降期效果;然而,其术后排斥率却高达27.7%。其中,免疫治疗末次用药至肝移植的时间间隔<30 d的患者排斥率显著升高(71.4% vs. 12.9%, $P<0.001$),且1年OS率明显下降(67.4% vs. 98.3%)。多因素分析显示,排斥为影响患者OS的独立危险因素($HR=9.96$, $P=0.043$);提示ICI术前使用应关注停药与移植间隔时间,避免排斥风险,影响预后。同时,一项Meta分析^[27]显示,在91例术前接受ICI治疗并完成肝移植的HCC患者中,术后排斥率为26.4%,复发率和病死率均为9.9%。其中ICI停药间隔较长的患者排斥风险显著较低,提示术前至少3个月的停药期可能是相对安全的时间窗。另一项基于241例文献个案的回顾性研究^[28]显示,术前接受ICI治疗的HCC患者中,术后排斥率为24%,其中约25%的排斥事件导致移植物失功,进一步印证了停药间隔对降低排斥风险的重要意义。

综上,对于拟行肝移植的HCC患者在接受免疫治疗进行降期时,应合理选择治疗方案,并严格控制治疗周期与停药窗口,否则将显著增加术后排斥和死亡风险。

3 降期至移植的路径设计与评估

为尽可能减小免疫治疗带来的排斥反应风险,移植窗口期的把握是免疫治疗降期过程中的关键节点。部分报告^[29-31]指出,在采用PD-L1或PD-1单抗为降期方案且停药间隔为60~92 d的患者中,术后未见急性排斥,长期随访亦未观察到肿瘤复发。这些案例提示,在严格控制免疫治疗方案及术前窗口期的前提下,免疫治疗与肝移植并非绝对矛

盾,有实现安全衔接的可能。多项研究^[32-33]建议,ICI治疗结束后应至少停药6~8周作为“洗脱期”,在病情允许的情况下可延长至12周,个别研究甚至提出3个月为相对理想的风险控制时间窗。在此阶段,若供肝资源暂时不可获得,可考虑采用TACE或小剂量放疗等低强度局部治疗手段维持病情稳定,同时密切监测肿瘤负荷变化与免疫状态指标,以避免过度免疫激活导致风险升高。

在移植等待期间,对肿瘤治疗效果的监测及全身免疫状态的评估也至关重要。传统实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)和mRECIST(modified RECIST)标准用于评估肿瘤大小和血供变化,但可能无法准确反映免疫治疗的反应,尤其是假性进展。iRECIST(immune-related RECIST)标准引入对免疫相关假性进展的判断,更适用于免疫治疗初期的疗效评估^[34]。面对免疫治疗带来的复杂反应模式,单一影像学标准已难以满足决策需求,临床上正逐步转向多维度的动态综合评估。有研究^[35]提示,甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)或蛋白诱导的维生素K缺乏或拮抗物II(protein induced by vitamin K absence or antagonist II, PIVKA-II)下降幅度超过50%常提示较好的降期趋势,肿瘤生长率(tumor growth rate, TGR)减缓或PET/CT中最大标准摄取值(standardized uptake value maximum, SUVmax)降低也具参考价值。免疫状态方面,外周血CD4⁺/CD8⁺T细胞比例、调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)水平及CRP、IL-6等炎症因子变化可提示潜在排斥风险^[36-37]。此外,供肝PD-L1表达水平亦被认为与排斥风险相关,PD-L1阴性的供肝移植后排斥率较低,提示未来可探索分子层面的风险预测方法,以辅助肝移植免疫抑制策略制定^[38-39]。术后免疫监测也不可忽视,特别是在术后10~14 d为急性排斥的高发期,移植术后4~6周均应提高随访频率,动态监测肝功能、胆红素水平及免疫细胞变化^[40-41]。循环免疫标志物、细胞因子谱及多克隆T细胞受体检测等新兴手段正在研究中,未来有望实现更精准、个体化的术后免疫管理。

此外,对于接受ICI治疗后这一类排斥反应高风险患者,加强围手术期免疫抑制剂的使用也是一种有效的措施。有一些中心尝试在术中或术后早期使用强化诱导治疗,如抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或IL-2受体拮抗剂,以清除残余活化T细

胞^[42-44]。术后免疫抑制管理方面,基础免疫抑制通常以钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司)联合糖皮质激素为主。部分高复发风险患者则会联合使用西罗莫司(mTOR抑制剂),以兼顾其抗肿瘤及抗排斥的双重作用^[45-46]。一项研究^[47]显示,术后使用西罗莫司的患者复发率为7.7%,显著低于单用他克莫司者的16.9%。

综上,HCC降期治疗与肝移植的整合路径需涵盖疗效评估、移植窗口期管理、术前免疫准备及术后风险监测等多个环节。通过建立多维评估体系、明确ICI停药后的安全窗口期,并制定个体化免疫抑制策略,可在控制免疫相关风险的同时,提升转化治疗的成功率和移植后生存获益。

4 现实困境与策略建议

目前,关于ICI治疗后肝移植的“洗脱期”设定,已有多项研究提出经验性建议,但整体数据仍较为零散,缺乏统一指导。一项国际回顾性队列研究^[32]指出,ICI停药后至肝移植间隔时间小于30 d者术后急性排斥率最高,30~50 d者次之,而超过50 d后排斥率显著下降,最低可控制在10%以下。另一项亚洲地区队列研究^[48]提出,停药42 d可能是降低术后排斥的最低安全间隔。此外,一项Meta分析^[27]显示,ICI停药时间每延长1周,排斥风险平均下降约8%(OR≈0.92);而当“洗脱期”达12周(约3个月)时,排斥风险已接近未接受ICI治疗患者的基线水平。

然而,这些研究多以“ICI”为统称进行分析,忽略了不同药物在药理特性、免疫持续活性、受体占据率等方面的显著差异性。这一局限性直接影响临床对“洗脱期”的判断与移植窗口的把握。最新的多中心回顾性研究^[49]显示,接受PD-1抑制剂单药治疗的患者,其术后排斥率显著高于接受PD-L1抑制剂或联合CTLA-4治疗者。提示ICI类型可能是“洗脱期需求”与“移植安全性”的关键变量。

因此,评估HCC患者在免疫治疗后的可移植状态应综合考量ICI类型、药效持续性以及个体免疫反应。而建立“免疫洗脱评估体系”有助于指导个体化的移植时机判断。该体系的构建可从以下几个方面逐步推进:首先,明确评估目的,即识别患者是否仍处于“免疫激活残余期”,以及是否

已进入相对安全的“免疫低反应窗口”;其次,遴选能够反映免疫激活强度与微环境状态的敏感指标。

已有研究^[50-51]表明,PD-1/PD-L1通路在ICI停药后仍可维持活性数周,PD-1与TCR耦联效应最长可持续达90 d以上。因此,血清中ICI残留水平与外周T细胞PD-1受体占据率被认为是核心免疫激活指标^[27,50]。同时,为更全面评估机体免疫状态,可联合检测CD8⁺T细胞、Treg比例、CD4⁺/CD8⁺比值等免疫亚群组成,并辅以CRP、IL-6等炎症因子作为全身炎症参考^[52-53]。

基于上述信息,临床上可尝试建立初步的风险分层框架。例如,若连续2次检测中PD-1占据率持续高于40%^[21],并伴CRP或IL-6等指标持续升高,可提示患者仍处于免疫高活化状态,理论上术后排斥风险较高,建议延迟移植;而当各项免疫指标稳定或下降,提示免疫反应趋缓,可考虑进入移植窗口。由于目前尚无指南对ICI术后洗脱评估的时间节点提出明确建议,本文根据免疫活性延续规律与文献报道,建议于ICI停药后第2、4、6、8周进行阶段性免疫监测,并在计划移植前72 h完成末次检测,以动态掌握患者的免疫状态。但该监测节奏缺乏前瞻性验证,后续有待多中心研究进一步验证其可行性与预测价值。

综上所述,构建“免疫洗脱评估体系”是当前ICI治疗后肝移植领域的重要探索方向。通过标准化检测关键免疫指标,有望在未来实现免疫治疗与肝移植策略的精准衔接,从而提升移植安全性,推动个体化移植路径的发展。

5 总结展望

HCC已进入免疫治疗时代,ICI联合局部治疗已展现出显著疗效,成为提升HCC转化率、为后续手术治疗创造条件的核心策略。然而,ICI在肝移植的应用仍然存在争论和风险,ICI方案选择以及停药间隔不足,均可能增加肝移植后的排斥反应风险。在确保移植安全的前提下,如何优化HCC降期方案,实现抗癌治疗与肝移植的衔接,是当前亟须解决的问题。未来的研究应聚焦于明确不同免疫治疗方案的“洗脱期”时长,结合患者的免疫状态、相关生物标志物水平以及供肝分子表达等多维因素,建立科学、标准化的评估体系。这将有助于拓展免疫治疗适用人群,提升整

体治疗效果,为HCC肝移植带来更长远的获益。

作者贡献声明:凌琪与Meiching ONG构思了本文大纲;Meiching ONG撰写了初稿;鲁谦让修订审阅原稿;凌琪对文章提出重要修改建议,并核准了最终提交版本。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10):589-604. doi:10.1038/s41575-019-0186-y.
- [2] Frankul L, Frenette C. Hepatocellular carcinoma: downstaging to liver transplantation as curative therapy[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(2):220-226. doi:10.14218/JCTH.2020.00037.
- [3] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(11):693-699. doi:10.1056/NEJM199603143341104.
- [4] Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(11):2587-2596. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01965.x.
- [5] Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, et al. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(9):779-788. doi:10.1001/jamasurg.2022.2800.
- [6] 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]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(4):475-530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(4):475-530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [7] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10088):2492-2502. doi:10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [8] Zhu AX, Finn RS, 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.

- [9] Yang C, Zhang H, Zhang L, et al. Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(4):203–222. doi:10.1038/s41575-022-00704-9.
- [10] 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.
- [11] 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/EVIDoa2100070.
- [12] 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.
- [13] Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6):1922–1965. doi:10.1097/HEP.0000000000000466.
- [14] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatocellular Carcinoma (Version 1.2023) [EB/OL]. (2023-06-16). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1514>.
- [15] Vogel A, Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6):801–805. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.014.
- [16] Chen S, Wu Z, Shi F, et al. Lenvatinib plus TACE with or without pembrolizumab for the treatment of initially unresectable hepatocellular carcinoma harbouring PD-L1 expression: a retrospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(8):2115–2125. doi:10.1007/s00432-021-03767-4.
- [17] Meng L, Li H, Ji Y, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of TACE combined with lenvatinib plus sintilimab in unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 74(1):13. doi:10.1007/s00262-024-03857-5.
- [18] Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2025, 405(10474):203–215. doi:10.1016/S0140-6736(24)02575-3.
- [19] Zhou J, Fan J, Gu FM, et al. A phase II/III study of camrelizumab plus apatinib as perioperative treatment of resectable hepatocellular carcinoma at intermediate-high risk of recurrence: Primary results of major pathologic response from phase II stage[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl):4126. doi:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4126.
- [20] Lee YB, Nam JY, Cho EJ, et al. A phase I/II a trial of yttrium-90 radioembolization in combination with durvalumab for locally advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(18):3650–3658. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-0581.
- [21] Nose T, Funakoshi Y, Suto H, et al. Transition of the PD-1 occupancy of nivolumab on T cells after discontinuation and response of nivolumab re-challenge[J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 16(5):104. doi:10.3892/mco.2022.2537.
- [22] Nordness MF, Hamel S, Godfrey CM, 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.
- [23] Chen GH, Wang GB, Huang F, et al. Pretransplant use of toripalimab for hepatocellular carcinoma resulting in fatal acute hepatic necrosis in the immediate postoperative period[J]. *Transpl Immunol*, 2021, 66:101386. doi:10.1016/j.trim.2021.101386.
- [24] Dehghan Y, Schnickel GT, Hosseini M, et al. Rescue liver retransplantation after graft loss due to severe rejection in the setting of pre-transplant nivolumab therapy[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2021, 14(6):1718–1724. doi:10.1007/s12328-021-01521-4.
- [25] Jiang J, Huang H, Chen R, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation, can we harness the power of immune checkpoint inhibitors? [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1092401. doi:10.3389/fimmu.2023.1092401.
- [26] 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.
- [27] Rezaee-Zavareh MS, Yeo YH, 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.
- [28] Pang L, Lin Y, Ding T, et al. Immune checkpoint inhibitor-related T-cell-mediated rejection increases the risk of perioperative graft loss after liver transplantation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025. doi:10.1097/CM9.0000000000003669. [Online ahead of print]
- [29] Sogbe M, López-Guerra D, Blanco-Fernández G, et al. Durvalumab as a successful downstaging therapy for liver transplantation in hepatocellular carcinoma: the importance of a washout period[J]. *Transplantation*, 2021, 105(12):e398–e400. doi:10.1097/TP.0000000000003855.
- [30] Lizaola-Mayo BC, Mathur AK, Borad MJ, et al. Immunotherapy as a downstaging tool for liver transplantation in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(12):2478–2480. doi:10.14309/ajg.0000000000001391.
- [31] Abdelrahim M, Esmail A, Umoru G, et al. Immunotherapy as a neoadjuvant therapy for a patient with hepatocellular carcinoma in the pretransplant setting: a case report[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(6):4267–4273. doi:10.3390/curroncol29060341.
- [32] Moeckli B, Wassmer CH, El Hajji S, et al. Determining safe

- washout period for immune checkpoint inhibitors prior to liver transplantation: an international retrospective cohort study[J]. *Hepatology*, 2025. doi:10.1097/HEP.0000000000001289. [Online ahead of print]
- [33] Schnickel GT, Fabbri K, Hosseini M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma following checkpoint inhibitor therapy with nivolumab[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(6): 1699–1704. doi:10.1111/ajt.16965.
- [34] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143–e152. doi:10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [35] Sun X, Mei J, Lin W, et al. Reductions in AFP and PIVKA-II can predict the efficiency of anti-PD-1 immunotherapy in HCC patients[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 775. doi:10.1186/s12885-021-08428-w.
- [36] Germani G, Rodriguez-Castro K, Russo FP, et al. Markers of acute rejection and graft acceptance in liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(4): 1061–1068. doi:10.3748/wjg.v21.i4.1061.
- [37] He Q, Fan H, Li JQ, et al. Decreased circulating CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ T cells during acute rejection in liver transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(5): 1696–1700. doi:10.1016/j.transproceed.2011.03.084.
- [38] DeLeon TT, Salomao MA, Aqel BA, et al. Pilot evaluation of PD-1 inhibition in metastatic cancer patients with a history of liver transplantation: the Mayo Clinic experience[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(6): 1054–1062. doi:10.21037/jgo.2018.07.05.
- [39] Friend BD, Venick RS, McDiarmid SV, 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). doi:10.1002/pbc.26682.
- [40] Han JW, Joo DJ, Kim JH, et al. Early reduction of regulatory T cells is associated with acute rejection in liver transplantation under tacrolimus-based immunosuppression with basiliximab induction[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(8): 2058–2069. doi:10.1111/ajt.15789.
- [41] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(6): 1040–1086. doi:10.1016/j.jhep.2024.07.032.
- [42] Park CS, Chung YK. Biological immunosuppressive agents used in liver transplantation[J]. *Ann Liver Transplant*, 2023, 3(2): 63–68. doi:10.52604/alt.23.0021.
- [43] Schmitt TM, Phillips M, Sawyer RG, et al. Anti-thymocyte globulin for the treatment of acute cellular rejection following liver transplantation[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(11): 3224–3234. doi:10.1007/s10620-010-1149-x.
- [44] Fernandes ML, Lee YM, Sutedja D, et al. Treatment of steroid-resistant acute liver transplant rejection with basiliximab[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(5): 2179–2180. doi:10.1016/j.transproceed.2005.03.030.
- [45] Liu X, Lu Y, Zhou W, et al. Chinese multidisciplinary expert consensus on immune checkpoint inhibitor-based combination therapy for hepatocellular carcinoma (2023 edition) [J]. *Liver Cancer*, 2024, 13(4): 355–375. doi:10.1159/000535496.
- [46] 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 (Engl)*, 2024, 137(18): 2143–2145. doi:10.1097/CM9.0000000000003237.
- [47] De Simone P, Precisi A, Lai Q, et al. Everolimus mitigates the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(7): 1243. doi:10.3390/cancers16071243.
- [48] Kuo FC, Chen CY, Lin NC, 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.
- [49] Xu Y, Yan Y, Liu DH, et al. Risk of transplant rejection associated with ICIs prior to liver transplantation in HCC: a multicenter retrospective study[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113400. doi:10.1016/j.intimp.2024.113400.
- [50] Gao QM, Anwar IJ, Abraham N, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after downstaging or bridging therapy with immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24): 6307. doi:10.3390/cancers13246307.
- [51] Wassmer CH, El Hajji S, Papazarkadas X, et al. Immunotherapy and liver transplantation: a narrative review of basic and clinical data[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(18): 4574. doi:10.3390/cancers15184574.
- [52] Moreau A, Valey E, Anegon I, et al. Effector mechanisms of rejection[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(11): a015461. doi:10.1101/cshperspect.a015461.
- [53] Goldschmidt I, Chichelnitskiy E, Rübsamen N, et al. Diagnosing acute cellular rejection after paediatric liver transplantation—is there room for interleukin profiles? [J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(1): 128. doi:10.3390/children10010128.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: Meiching ONG, 鲁谦让, 凌琪. 免疫治疗背景下肝细胞癌肝移植前降期策略[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7): 1353–1359. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250302

Cite this article as: Ong MC, Lu QR, Ling Q. Downstaging strategies for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation in the era of immunotherapy[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(7): 1353–1359. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250302