DOI：10.6314/JIMT.202610_37(5).01　　內科學誌　2026：37：315-324

專題報導

肝癌免疫治療在中期肝癌的進展

李沛璋[1,3]　黃怡翔[2,4]

[1]臺北榮民總醫院內科部胃腸肝膽科
[2]臺北榮民總醫院醫學研究部
[3]國立陽明交通大學醫學院醫學系
[4]國立陽明交通大學醫學院臨床醫學研究所

摘　要

中期肝癌（巴塞隆納肝癌分期B期）具有極高異質性，傳統單純依賴經動脈血管栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)的治療模式已面臨瓶頸。對於腫瘤負擔過大、侵襲性高或預期栓塞效果不佳的患者，反覆TACE不僅難以達致理想療效，更易造成肝功能惡化。近年來，結合全身性免疫治療（例如：免疫檢查點抑制劑）與標靶或抗血管新生藥物，已為中期肝癌帶來重大突破。局部治療能引發免疫原性細胞死亡，重塑腫瘤微環境；而抗血管新生藥物則可改善血管正常化，兩者與免疫治療具備強烈的協同效應。近期的大型全球第三期臨床試驗（包含：EMERALD-1、LEAP-012、TALENTACE及EMERALD-3）相繼證實，TACE聯合免疫與標靶治療能顯著提升無進展存活期與客觀反應率。高反應率亦帶動了「降期轉化治療」(downstaging conversion therapy)的發展，使部分原先無法手術的患者有機會接受根除性治療，朝向無癌且無須服藥的目標邁進。此外，包含：分子特徵、肝纖維化指標、腸道微生素及人工智慧多組學等預測性生物標記的開發，正進一步推動個人化精準醫療。未來臨床決策需整合多學科團隊，依據患者肝功能與腫瘤特性制定最佳個體化方案。

關鍵詞：中期肝癌 (Intermediate-stage HCC)
免疫檢查點抑制劑 (immune check-point inhibitor)
免疫聯合治療 (combination immunotherapy)
經動脈血管栓塞治療 (trans-arterial chemoembolization)
協同效應 (synergic effect)

前言

一、中期肝癌 (BCLC Stage B) 的異質性

中期肝癌定義為巴塞隆納肝癌分期(Barcelona-Clinic Liver Cancer, BCLC Staging) B期，包含一群異質性極高的患者，其腫瘤負擔、肝功能受損程度及體能狀況各不相同[1]。這一分期的患者通常帶有大腫瘤或多發性腫瘤，不適合接受根除性的手術切除或局部電燒，但尚未出現晚期肝癌常見的門靜脈侵犯或肝外轉移[1]。中期肝癌的高異質性導致治療目標因人而異[1]。

聯絡人：李沛璋　通訊處：臺北市北投區石牌路二段201號　臺北榮民總醫院內科部胃腸肝膽科

部分患者有機會透過有效的降期治療接軌根除性治療，但多數患者的目標是在無法根治的情況下，達到持久的腫瘤控制並延長存活期[1,2]。

二、傳統標準治療的局限與突破

中期肝癌最主要的臨床挑戰，源自於傳統標準治療經動脈血管栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 效果的快速下滑[1]。雖然部分患者能從 TACE 獲益，但腫瘤侵襲性高或腫瘤負擔過大的患者往往需要全身性治療，這打破了傳統依分期給予單一治療的界線[1,3]。

為了整合臨床上面臨的複雜狀況，日本肝臟學會 (The Japan Society of Hepatology, JSH) 於 2014 年更新共識，將 TACE 失敗或耐藥定義為：(1) 連續兩次以上治療無效，或出現肝內新病灶；(2) TACE 術後腫瘤標記持續上升；(3) 出現血管侵犯；(4) 出現肝外轉移[4]。此外，2020 年亞太肝癌專家共識 (Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert, APPLE) 將不適合 TACE 的情況分為三類：(1) 預期反應佳程度低者（如：融合多結節型、浸潤型或分化不良型）；(2) 容易演變為 TACE 失敗者（超過 Up-to-7 標準）；(3) TACE 術後肝功能極易惡化至 Child-Pugh B 或 C 級者（超過 Up-to-7 標準且 mALBI 分級為 2b）[2]。

在臨床實務中，TACE 的客觀反應率差異極大 (21-85%)，整體存活期也往往不盡理想[2,5]。一項涵蓋 101 項研究、共 10,108 名患者的系統性回顧顯示，接受 TACE 的中位整體存活期僅 19.4 個月，近三分之一的患者在一年內預後不佳[5]。反覆接受 TACE 不僅反應率遞減，還會增加肝功能受損的風險[2]。腫瘤負擔與影像型態對預後有顯著影響。7-11 標準（結合腫瘤數量與最大腫瘤直徑之和）在預測影像反應與存活期方面，比傳統指標更具鑑別力[6]。同樣地，影像特徵也是獨立預測因子：包膜完整的結節型肝癌反應率最高，而浸潤型腫瘤的預後最差[7]。基於這些限制，最新的臨床指引建議，針對腫瘤負擔大或影像型態不佳的患者，應優先考慮全身性治療而非 TACE[3,8-10]。

三、早期使用全身性免疫治療及聯合治療的理據

推動中期肝癌多元整合醫療的目的，在於制定能兼顧腫瘤生物特性、肝功能預備量 (liver reserve) 以及患者個別因素的治療計劃。中期肝癌是唯一同時存在根除性與緩和性治療選項的分期，因此更需要精緻且多學科團隊的合作來達到最佳預後[1]。

免疫治療結合局部治療的生物學理據

一、TACE 的免疫原性機制（免疫加強型 TACE, Immune-Boosted TACE）

局部治療 (loco-regional therapy) 透過改變腫瘤微環境，在調控腫瘤免疫中扮演關鍵角色[11,12]。局部治療誘發腫瘤細胞壞死，會釋放多種腫瘤相關抗原 (tumor associated antigens, TAAs) 與傷害相關分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs)[11,12]。這些促發炎反應的細胞死亡有助於召集並促進樹突細胞成熟，進而活化 T 細胞反應[11,12]。因此，局部治療能有效將原本抑制免疫的「冷腫瘤」微環境重塑為支持免疫的「熱腫瘤」環境，與全身性免疫治療產生協同作用[11,12]。

此外，透過 TACE 重塑宿主免疫系統，也就是「免疫加強型 TACE」的概念，將栓塞定位為後續全身性治療的免疫引導劑[13]。TACE 誘發免疫原性細胞死亡，釋放抗原與危險信號，增強抗原呈遞並活化先天及後天免疫[13]。

二、抗血管新生藥物 / 標靶藥物與免疫檢查點抑制劑的協同效應

從機制上看，多種特性支持全身性治療與局部治療的協同結合[11]。抗血管新生藥物（例如：Bevacizumab 或 Lenvatinib）可使腫瘤血管正常化、降低組織間液壓力、調控促進血管新生的信號 (VEGF、PDGF、Angiopoietin-2)，並提升藥物遞送效率[14]。相對地，TACE 引起的缺血會誘發缺氧，進而下調缺氧誘導因子並上調 VEGF，加速血管新生與腫瘤進展[15]。標靶藥

物或抗血管新生抗體可以減緩這些副作用[11]。整體而言，抗血管新生治療可抑制缺氧誘發的VEGF，而PD-1/PD-L1阻斷劑則能放大TACE所介導的免疫活化[11,13,16]。

單獨使用全身性免疫治療在中期肝癌的療效與安全性

一、指標性第三期臨床試驗的次組分析

全身性治療過去僅限於晚期或轉移性疾病，如今越來越多地被視為中期肝癌患者的治療選項[9]。重要試驗的次分組分析(subgroup analyses)顯示，標靶及免疫藥物的療效延伸到了中期階段[9]。近年來有關肝癌免疫治療的第三期試驗中，約有15%至20%的入組患者為BCLC B期，例如：IMbrave150 (15.5%)、HIMALAYA (19.6%)，及CheckMate 9DW (18.2%)[17-20]。在這些次組中，Atezolizumab加上Bevacizumab (Atezo/Bev)達到了43.8%的客觀反應率，中位無進展存活期與整體存活期分別為12.6個月及25.8個月[21]；Durvalumab聯合Tremelimumab（STRIDE方案）相較於Sorafenib展現出改善整體存活期的趨勢[19]；Nivolumab聯合Ipilimumab的中位整體存活期為26.8個月，相較於Sorafenib或Lenvatinib亦呈現生存獲益趨勢[20]。這些發現支持免疫檢查點抑制劑作為不適合局部治療或局部治療後進展患者的首選第一線治療[1]。

二、早期使用全身性治療的臨床獲益

臨床考量同樣支持在特定BCLC B期患者中優先使用全身性治療[1]。早期全身性治療可以縮小腫瘤體積，潛在性地將不適合TACE的患者轉化為適合TACE甚至根除性治療的候選者[3]。對於TACE栓塞耐藥的病例，這也能避免反覆栓塞造成肝功能損害[22,23]。

TACE聯合免疫治療的關鍵第三期臨床試驗

近期，幾項關鍵的第三期臨床試驗，包括EMERALD-1[24]、LEAP-012[25]、TALENTACE[26]及EMERALD-3[27]，研究了TACE聯合免疫治療是否能重塑中期肝癌的預後，成為該領域的重要里程碑[1]。

一、收案條件與研究設計的比較

儘管概念相似，但這些試驗在研究設計與收案條件上有所不同[1]。

EMERALD-1是一項全球、雙盲、三組的研究，將適合TACE的患者隨機分配至Durvalumab聯合Bevacizumab、單用Durvalumab或安慰劑組，均搭配TACE治療[24]。試驗允許最多進行四次TACE，並在TACE期間共同給予Durvalumab。全身性聯合治療在最後一次TACE後開始給予（Durvalumab間隔七天以上，Bevacizumab間隔十四天以上），這反映了對出血與缺血安全性的考量。LEAP-012同樣為全球、雙盲研究，比較了TACE聯合Pembrolizumab與Lenvatinib對比TACE聯合安慰劑的療效[25]。與EMERALD-1不同的是，全身性治療通常在第一次TACE前開始，以使血管正常化並啟動免疫。為降低肝毒性，每個腫瘤的TACE治療限制在兩次以內。TALENTACE在中國與日本進行，是一項開放標籤試驗，比較按需TACE聯合Atezo/Bev對比單用按需TACE[26]。當出現影像學或臨床進展時給予按需TACE[26]。在這三項試驗中，皆允許使用傳統TACE或載藥微球TACE[24-26]。EMERALD-3是一項在全球進行的第三期、隨機、開放標籤研究。參與者以1:1:1的比例隨機分配至STRIDE聯合Lenvatinib搭配TACE組（最多進行36個週期）、STRIDE搭配TACE組，或單用TACE組[27]。TACE的技術與次數由研究者決定，前兩組的第一次TACE在首次給予Durvalumab後至少七天進行。

而在收案條件方面，EMERALD-1採用較寬鬆的標準，包含：Child-Pugh B7級患者、有限度的門靜脈侵犯，且有52.5%的患者超過Up-to-7標準[24]。LEAP-012限制僅納入Child-Pugh A級且無門靜脈侵犯的患者，排除腫瘤大

於 10 公分、結節超過 10 個或肝臟體積占用超過 50% 的患者，不過仍有 50.6% 的患者腫瘤負擔分數大於 6[25]。TALENTACE 則專門針對較高腫瘤負擔（分數大於等於 6）的患者，若為 Child-Pugh A 級則允許有限度的門靜脈侵犯 [26]。而 EMERALD-3 則是納入 Child-Pugh A 級且主門靜脈以及左右門靜脈侵犯 (Vp4 and Vp3) 的患者 [27]。而這四個臨床試驗都一致排除了肝外轉移的患者 [24-27]。

二、療效比較

儘管設計不同，這些研究皆證實聯合治療能提升疾病控制率。

在 EMERALD-1 中，TACE 聯合 Durvalumab 及 Bevacizumab 組的中位無進展存活期為 15.0 個月，而安慰劑組為 8.2 個月；單用 Durvalumab 組（10.0 個月）獲得的增益有限，凸顯了抑制 VEGF 的重要性 [24]。LEAP-012 報導 TACE 聯合 Pembrolizumab 與 Lenvatinib 組的中位無進展存活期為 14.6 個月，而單用 TACE 組為 10.0 個月，客觀反應率分別為 47.0% 與 33.3%[25]。TALENTACE 將 TACE 特定無進展存活期從 7.0 個月延長至 11.3 個月，RECIST v1.1 評估的無進展存活期從 6.4 個月延長至 10.3 個月，實驗組的完全緩解率顯著較高 [26]。在 EMERALD-3 中，第一次數據擷取時，STRIDE 聯合 Lenvatinib 搭配 TACE 組的中位無進展存活期為 13.0 個月，而單用 TACE 組為 9.8 個月。第二次數據擷取時，STRIDE 搭配 TACE 組的中位無進展存活期為 12.9 個月，而單用 TACE 組為 8.1 個月。整體而言，TACE 聯合免疫治療相較於單用 TACE，能有效提升客觀反應率與無進展存活期 [27]。

雖然多數試驗的整體存活期數據尚未成熟，但 LEAP-012 的中國次組分析顯示出顯著的整體存活獲益 [28]。在 EMERALD-3 中，中位隨訪 24.6 個月時，STRIDE 聯合 Lenvatinib 搭配 TACE 組的中位整體存活期達到 39.5 個月，而單用 TACE 組為 34.7 個月 [27]。目前正持續進行隨訪以完成最終的整體存活期分析 [27]。

無進展存活期顯著改善與中期整體存活期未達統計差異之間的落差，主要源於幾個關鍵因素 [11]。首先是交叉治療的影響：對照組在疾病進展後，後續全身性治療的可近性與療效極高，這大幅稀釋了初始聯合治療在整體存活期上的優勢 [11]。其次，降期後接軌根除性治療成為可行目標，這進一步干擾了長期整體存活期的分析 [11]。聯合治療組中有相當比例的患者達到深度緩解，並在成功降期後接受手術或電燒等根治性治療，進入長期無癌狀態，使傳統的存活模型變得複雜 [11]。最後，這些發現引發了對替代終點有效性的討論 [11]。隨著後線治療藥物不斷進步，中位無進展存活期可能不再是整體存活期的完美替代指標，有必要重新評估如何定義中期肝癌臨床試驗的成功 [11]。

三、安全性與耐受性

在 TACE 基礎上疊加全身性藥物會增加毒性，但整體仍屬可控範圍 [1]。在 EMERALD-1 中，接受 TACE 聯合 Durvalumab 及 Bevacizumab 的患者有 26.6% 出現三級以上的治療相關不良反應，12.3% 的患者停藥 [24]。在 LEAP-012 中，TACE 聯合 Pembrolizumab 與 Lenvatinib 組有 71.3% 出現三級以上不良反應，對照組為 31.5%；同時停用兩種全身性藥物的比例僅為 8.4%[25]。在 TALENTACE 中，TACE 聯合 Atezo/Bev 組有 60.8% 出現三至四級治療相關不良反應，單用 TACE 組為 40.5%，嚴重不良反應率為 25.9%，未出現非預期的安全信號 [26]。在 EMERALD-3 中，STRIDE 聯合 Lenvatinib 搭配 TACE 組最常見的三或四級不良反應為高血壓 (12%)，STRIDE 搭配 TACE 組與單用 TACE 組最常見的則為栓塞後症候群（各約 6%）[27]。STRIDE 聯合 Lenvatinib 搭配 TACE 組有 2% 出現導致死亡的治療相關不良反應，單用 TACE 組為 1%，STRIDE 搭配 TACE 組則無此情況。整體而言，這些結果強調了多學科團隊管理不良反應的重要性，包括在使用 Bevacizumab 或標靶藥物前進行靜脈曲張篩檢，以及密切監測肝功能預備量與全身毒性。

擴大中期肝癌聯合治療策略的應用範圍

一、針對高腫瘤負擔患者的三聯合或四聯合治療策略

除了指標性的第三期試驗外，新興研究正在評估傳統上被視為不適合 TACE 患者的聯合治療策略[1]。最近一項多中心回顧性研究顯示，對於腫瘤負擔超過 Up-to-11 標準的患者，採用 TACE 聯合 Lenvatinib 及 Tislelizumab 的三聯療法，中位整體存活期超過 30 個月[29]。加入全身性藥物還減少了 TACE 的治療次數，有助於保護肝功能預備量[1]。同樣地，在中國進行的第二期 CAP-ACE 研究中，TACE 聯合 Camrelizumab 與 Apatinib 相較於單用 TACE，顯著延長了無進展存活期（11.0 個月對比 3.1 個月）[30]。此外，第三期 LAUNCH 研究證實，對於晚期肝癌患者，Lenvatinib 聯合按需 TACE 比單用 Lenvatinib 顯著改善了整體存活期、無進展存活期與反應率[31]。這些發現表明，以 TACE 為基礎的聯合療法在臨床上的應用光譜比過去預期的更為廣泛[1]。

二、結合其他動脈處置方式

另一項策略是將全身性治療與 TACE 以外的經動脈處置結合，特別是肝動脈化學品灌注療法 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)[1]。在一項針對高腫瘤負擔、門靜脈侵犯或肝外轉移患者的多中心研究中，按需 TACE-HAIC 聯合 Atezo/Bev 達到了超過 60% 的客觀反應率，並使超過 10% 的患者成功轉化接受手術[32]。這些努力顯示，中期肝癌的治療格局正在從單純依賴 TACE，演變為根據腫瘤負擔、血管侵犯及患者體能狀況所客製化的策略[1]。

根除性轉化治療策略

一、ABC 轉化策略與多藥聯合降期

肝癌的 ABC 轉化治療描述了一種分階段的治療方式：患者初始接受 Atezo/Bev 作為全身性治療，達到足夠的腫瘤縮小後，再過渡至根除性局部治療，包括：手術切除、電燒或根治性 TACE[33]。這一策略對於無法切除且不適合 TACE 的中期肝癌尤為適用，旨在透過免疫治療誘發的腫瘤反應，追求無癌且無須服藥的目標[33]。當全身性治療充分改變腫瘤生物特性與體積時，ABC 轉化策略為過去不適合局部治療的患者拓展了根治機會[1]。數據顯示，約有 20% 至 30% 不適合 TACE 的中期肝癌患者可透過此方法達到影像學或病理學上的完全緩解，並獲得長期存活[33,34]。雖然第三期試驗尚未正式報導根除性轉化率，但反應率與無進展存活期的顯著提升，預示著免疫治療聯合 TACE 有潛力提升根治轉化的成功率[1,33]。

二、患者篩選與實務指引

當腫瘤縮小時，許多病例可透過手術、電燒或 TACE 轉化為根治狀態，從而達到完全緩解[34]。日本一項多中心概念驗證研究納入 110 名 Child-Pugh A 級患者，接受 Atezo/Bev 作為不適合 TACE 中期肝癌的第一線治療[34]。其中有 38 名患者 (35%) 達到臨床或病理完全緩解，更有 25 名患者達到無須服藥狀態[34]。雖然真實世界研究顯示僅約 8.0% 的患者能成功接受轉化治療[35]，但中期肝癌已逐漸被視為一種具備根治潛力的疾病[34]。治療的主要目標已轉變為達到完全緩解，並透過成功降期接軌根治性處置來實現無須服藥的狀態[34]。近期台灣肝癌醫學會 (TLCA) 的中期肝癌管理共識指引，亦正式推薦將免疫治療聯合 TACE 作為實現根除性轉化的策略之一[9]。

未解決的議題、挑戰與生物標記開發

一、尚未滿足的臨床需求

綜觀這些臨床試驗，它們都存在一個待解決的重要問題：治療持續的時間[36]。在 LEAP-012 中，Pembrolizumab 設定上限為兩年，而 Lenvatinib 則持續使用至疾病進展或出現不可接受的毒性[25]。EMERALD-1 以及 EMERALD-3 亦採用了類似的開放式策略[24,27]。

考量到部分患者確實獲得了持久性的腫瘤效益，因此如何確定最佳的治療時長仍是大家面臨的關鍵問題[36]。此外，LEAP-012 對於重複栓塞的嚴格限制可能降低其外推性，這與真實世界中頻繁重複栓塞的臨床習慣有所不同[1]。另一個新興議題是免疫檢查點抑制劑對 B 型肝炎相關肝癌患者體內慢性 B 肝病毒的影響[37,38]。研究顯示免疫檢查點阻斷能加速表面抗原 (HBsAg) 消失，這為免疫治療帶來了控制腫瘤與臨床治癒 B 肝的雙重潛在獲益[37,38]。

除了上述考量，仍有數個未滿足的需求[36,39]。最重要的是建立經過驗證的替代終點，能可靠地將影像反應與以患者為中心的預後連結起來，包括：保護肝功能預備量與延緩後續治療的啟動等等[1]。基於生物標記的患者篩選同樣至關重要，例如：甲型胎兒蛋白 (AFP) 水準、腫瘤負擔 (tumor burden) 與免疫特色等，有助於找出最能從早期全身性加強治療中獲益的族群[1]。後續第二線治療的銜接也是一大挑戰，隨著免疫與抗血管新生藥物提早使用，第一線治療失敗後的最佳二線選擇目前尚無明確定義[1]。最後，真實世界中的推行受到藥物成本、醫療資源可近性及多學科團隊合作需求的影響[1]。

二、預測性生物標記與多組學研究

尋找可靠的生物標記來預測治療反應與存活期，仍是肝癌管理中的重要課題[1]。腫瘤微環境的分子特徵，例如：特定基因突變、腸道微生物與代謝物以及免疫排除型態 (immune-excluded phenotypes)，是決定免疫治療療效的根本生物學因素[1]。

腫瘤微環境與基因特徵

肝癌的腫瘤微環境常呈現「冷腫瘤」型態[40]。研究發現 β-catenin 蛋白水準與 T 細胞發炎基因表達呈負相關[40]。「免疫排除型」約佔肝癌的 25% 至 30%，其特徵為 T 細胞無法滲透至腫瘤內部，並帶有 CTNNB1 突變與 Wnt/β-catenin 信號活化[41]。值得注意的是，這種現象在接受 Sorafenib 治療的患者中並未觀察到，表明 CTNNB1 突變主要賦予對免疫治療的特異性耐藥[42]。除了 Wnt/β-catenin 外，NRF2-COX2-PGE2 軸也是驅動「冷腫瘤」型態的關鍵[43]。該軸線活化會導致 CD8+ T 細胞排除，進而預測對 Atezo/Bev 的原發性耐藥[43]。抑製 COX2 有機會逆轉這種免疫排除環境並恢復治療敏感性[43]。IMbrave150 等試驗的腫瘤樣本分子分析顯示，預先存在的免疫活性與良好的臨床預後相關[44]。相反地，調節性 T 細胞 (Treg) 與效應 T 細胞 (Teff) 的比值偏高，以及胎兒基因 (GPC3、AFP) 的表達，則與獲益減少有關[44]。單細胞 RNA 測序分析揭示了「免疫功能健全型 (Immune-competent)」與「血管新生驅動型 (Angiogenesis-driven)」具有較好的臨床預後，而「耐藥型」則以免疫抑制性骨髓細胞的積聚與 Notch 信號通路的活化為特徵[45]。而對於接受 STRIDE 方案治療患者的多組學分析顯示，無反應的腫瘤在免疫細胞豐富的區域帶有較多的 Treg 細胞[46]。Treg 與 CD8+ T 細胞之間的相互作用在無反應組織中顯著增強，提示存在一個空間上組織化的免疫抑制網路[46]。

肝硬化程度與肝癌免疫治療

過去的研究者開發並驗證了 CRAFITY 分數（結合了治療前的 AFP 與 CRP 數值），能有效預測接受免疫治療肝癌患者的疾病控制率與整體存活期[48,49]。由於多數肝癌患者帶有肝硬化背景，Mac-2 結合蛋白糖基化異構體 (M2BPGi) 是反映肝纖維化狀態的指標[50]。結合基線 AFP、M2BPGi、門靜脈侵犯及非 B 肝感染所建立的全新 Mac-2 分數，展現出優異的風險分層能力，其鑑別力優於 CRAFITY 分數與 Child-Pugh 分級[50]。

腸道微生素與肝癌免疫治療

腸道微生素能調控免疫治療的療效[51,52]。研究顯示使用抗生素會降低免疫治療患者的存活率[53]。對治療有反應的患者，其糞便中的熊去氧膽酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 顯著豐富，且與特定菌群高度相關[54]。此外，不論是代謝異常相關脂肪肝 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) 或病毒

性肝癌，特定的腸道菌群及其代謝產物（尤其是糞便中的乙酸鹽水準）皆與持久的免疫治療療效及生存改善密切相關[55]。

人工智慧在肝癌免疫治療的應用

人工智慧與深度學習在預測免疫治療預後方面展現出巨大潛力[56]。機器學習模型能精準預測一年癌症特異性死亡率[56]。透過機器學習整合，研究者開發出了中性粒細胞衍生特徵(neutrophil-derived signature, NDS)[57]、T細胞耐受衍生特徵(T-cell tolerance-derived signature, TCTS)[58]、幹細胞相關分型[59]及免疫相關lncRNA特徵[60]。先進的模型與數位病理學技術，如今已能直接從組織切片影像中預測免疫基因活化與治療反應[61-62]。

結論與未來展望

中期肝癌的治療格局正在迅速變革，從過去單純依賴TACE，轉向根據腫瘤負擔、血管侵犯及患者體能狀況所制定的生物學合理策略[1]。EMERALD-3、EMERALD-1、LEAP-012及TALENTACE等第三期臨床試驗，確立了免疫治療聯合TACE作為具突破性治療的地位。為了將臨床證據落實於床邊實務，最佳治療方案必須高度個體化，仔細權衡患者的體能狀況、肝功能預備量、腫瘤負擔、出血風險、不良反應耐受性及患者個人意願。

參考文獻

1. Kudo M, Han KH, Ye SL, Zhou J, et al. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. Liver Cancer 2020;9(3):245-60.
2. Kudo M. A Novel Treatment Strategy for Patients with Intermediate-Stage HCC Who Are Not Suitable for TACE: Upfront Systemic Therapy Followed by Curative Conversion. Liver Cancer 2021;10(6):539-44.
3. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. Liver Cancer 2014;3(3-4):458-68.
4. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. Hepatology 2016;64(1):106-16.
5. Hung YW, Lee IC, Chi CT, et al. Redefining Tumor Burden in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: The Seven-Eleven Criteria. Liver Cancer 2021;10(6):629-40.
6. Hung YW, Lee IC, Chi CT, et al. Radiologic Patterns Determine the Outcomes of Initial and Subsequent Transarterial Chemoembolization in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2023;13(1):29-40.
7. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2023;78(6):1922-65.
8. Lee IC, Wang HW, Teng W, et al. Taiwan liver cancer association management consensus guidelines for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol 2025;31(4):1213-32.
9. Teng W, Wang HW, Lin SM; Diagnosis Group and Systemic Therapy Group of TLCA. Management Consensus Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: 2023 Update on Surveillance, Diagnosis, Systemic Treatment, and Posttreatment Monitoring by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan. Liver Cancer 2024;13(5):468-86.
10. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18(5):293-313.
11. Zhong BY, Fan W, Guan JJ, et al. Combination locoregional and systemic therapies in hepatocellular carcinoma. Lancet Gastroenterol Hepatol 2025;10(4):369-86.
12. Kudo M. A Changing Role of Transarterial Chemoembolization in the Era of Immune Checkpoint Inhibitor plus Anti-VEGF/TKI plus Transarterial Chemoembolization: From Total Embolization to Partial Embolization (Immune Boost Transarterial Chemoembolization). Liver Cancer 2024;13(4):335-43.
13. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. Science 2005;307(5706):58-62.
14. Liu K, Min XL, Peng J, Yang K, Yang L, Zhang XM. The Changes of HIF-1α and VEGF Expression After TACE in Patients With Hepatocellular Carcinoma. J Clin Med Res 2016;8(4):297-302.
15. Pinato DJ, D'Alessio A, Fulgenzi CAM, et al. Safety and Preliminary Efficacy of Pembrolizumab Following Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: The PETAL Phase Ib Study. Clin Cancer Res 2024;30(11):2433-43.
16. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022;1(8):EVIDoa2100070.
17. Kudo M, Finn RS, Galle PR, et al. IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study. Liver Cancer 2022;12(3):238-50.
18. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of treme-

limumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2024;35(5):448-57.
19. Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2025;405(10492):1851-64.
20. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022;76(4):862-73.
21. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. Oncology 2014;87(6):330-41.
22. Arizumi T, Ueshima K, Minami T, et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2015;4(4):253-62.
23. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP,et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2025;405(10474):216-32.
24. 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. Lancet 2025;405(10474):203-15.
25. Dong J, Han G, Ogasawara S, et al. "TALENTACE: A phase III, open-label, randomized study of on-demand TACE combined with atezolizumab + bevacizumab (Atezo+Bev) or on-demand TACE alone in patients with systemically untreated, intermediate-to-high tumor burden unresectable HCC," Ann Oncol 36 (2025):S62.
26. Kudo M, Abou-Alfa GK, Ren Z, et al. Durvalumab and tremelimumab, with or without lenvatinib, combined with transarterial chemoembolisation in participants with embolisation-eligible hepatocellular carcinoma (EMERALD-3): a global, randomised, open-label, sponsor-blinded, phase 3 study. Lancet Oncol 2026;27(9):1077-93.
27. Ren, Z., Y. Guo, G. Han, et al., "Lenvatinib and Pembrolizumab plus Transarterial Chemoembolization (TACE) versus Dual Placebo plus TACE in Unresectable, Non-metastatic Hepatocellular Carcinoma: China Subpopulation of the Phase 3 LEAP-012 study," presented at CSCO 2025.
28. Chen S, Shuangyan T, Shi F, et al. TACE plus lenvatinib and tislelizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-11 criteria: a multicenter cohort study. Front Immunol 2024;15:1430571.
29. Haidong Zhu, Gao-Jun Teng, Weijun Fan, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with camrelizumab and apatinib versus TACE alone in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization: A multicenter, open-label, randomized, phase 2 study (CAPACE). J Clin Oncol, 2025;LBA522.
30. Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). J Clin Oncol 2023;41(1):117-27.
31. Huang Z, Chen T, Li W, et al. Atezolizumab and bevacizumab plus transarterial chemoembolization and hepatic arterial infusion chemotherapy for patients with high tumor burden unresectable hepatocellular carcinoma: A multi-center cohort study. Int Immunopharmacol 2024;139:112711.
32. Kudo M. Atezolizumab plus Bevacizumab Followed by Curative Conversion (ABC Conversion) in Patients with Unresectable, TACE-Unsuitable Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2022;11(5):399-406.
33. Kudo M, Aoki T, Ueshima K, et al. Achievement of Complete Response and Drug-Free Status by Atezolizumab plus Bevacizumab Combined with or without Curative Conversion in Patients with Transarterial Chemoembolization-Unsuitable, Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Proof-Of-Concept Study. Liver Cancer 2023;12(4):321-38.
34. Kikuchi T, Takeuchi Y, Nouso K, et al. Predictive factors for transition to conversion therapy in hepatocellular carcinoma using atezolizumab plus bevacizumab. Liver Int 2024;44(6):1456-63.
35. D'Alessio A, Rimassa L. A new standard for HCC: The high stakes of TACE-immunotherapy combinations. Med 2025;6(3):100635.
36. Mon HC, Lee PC, Hung YP, et al. Functional cure of hepatitis B in patients with cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy. J Hepatol 2025;82(1):51-61.
37. Mon HC, Lee PC, Chi CT, Huang YH. Effect of immune checkpoint inhibitors on patients with hepatitis B virus infection. J Chin Med Assoc 2025;88(2):93-7.
38. Reiter FP, Geier A. TACE plus immune checkpoint inhibitor-based systemic therapies for hepatocellular carcinoma. Lancet. 2025;405(10474):174-6.
39. Luke JJ, Bao R, Sweis RF, Spranger S, Gajewski TF. WNT/β-catenin Pathway Activation Correlates with Immune Exclusion across Human Cancers. Clin Cancer Res 2019;25(10):3074-83.
40. Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol 2018;15(10):599-616.
41. Harding JJ, Nandakumar S, et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next-Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. Clin Cancer Res 2019;25(7):2116-26.
42. Yamamoto S, Kodama T, Kuwano A, et al. NRF2-COX2-PGE 2 axis drives immune cold tumors and predicts resistance to combination immunotherapy in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2026. Epub ahead of print.
43. Zhu AX, Abbas AR, de Galarreta MR, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. Nat Med 2022;28(8):1599-611.
44. Cappuyns S, Piqué-Gili M, Esteban-Fabró R, et al. Single-

cell RNA sequencing-derived signatures define response patterns to atezolizumab + bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2025;82(6):1036-49.
45. Myojin Y, Babaei S, Trehan R, et al. Multiomics analysis of immune correlatives in hepatocellular carcinoma patients treated with tremelimumab plus durvalumab. Gut 2025;74(6):983-95.
46. Kudo M. Treatment Decision-Making in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Importance of Understanding the Different Response Patterns between IO plus Anti-VEGF and IO plus IO Regimens. Liver Cancer 2025;14(2):119-26.
47. Scheiner B, Pomej K, Kirstein MM, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy - development and validation of the CRAFITY score. J Hepatol 2022;76(2):353-63.
48. Hatanaka T, Kakizaki S, Hiraoka A, et al. Prognostic impact of C-reactive protein and alpha-fetoprotein in immunotherapy score in hepatocellular carcinoma patients treated with atezolizumab plus bevacizumab: a multicenter retrospective study. Hepatol Int. 2022;16(5):1150-60.
49. Lee PC, Wu CJ, Lee IC, Lee CJ, Hou MC, Huang YH. Serum fibrosis marker M2BPGi-based novel score predicts survival of unresectable HCC undergoing immunotherapy. JHEP Rep 2025;7(9):101491.
50. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 2018;359(6371):97-103.
51. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018;359(6371):91-7.
52. Cheung KS, Lam LK, Seto WK, Leung WK. Use of Antibiotics during Immune Checkpoint Inhibitor Treatment Is Associated with Lower Survival in Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2021;10(6):606-14.
53. Lee PC, Wu CJ, Hung YW,et al. Gut microbiota and metabolites associate with outcomes of immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma. J Immunother Cancer 2022;10(6):e004779.
54. Lee PC, Wu CJ, Hung YW, et al. Distinct gut microbiota but common metabolomic signatures between viral and MASLD HCC contribute to outcomes of combination immunotherapy. Hepatology 2026;84(2):411-23.
55. Lui TKL, Cheung KS, Leung WK. Machine learning models in the prediction of 1-year mortality in patients with advanced hepatocellular cancer on immunotherapy: a proof-of-concept study. Hepatol Int 2022;16(4):879-91.
56. Gong Q, Chen X, Liu F, Cao Y. Machine learning-based integration develops a neutrophil-derived signature for improving outcomes in hepatocellular carcinoma. Front Immunol 2023;14:1216585.
57. Li J, Chen J, Tao Q, Zheng J, Zhou Z. Machine learning integrations for development of a T-cell-tolerance derived signature to improve the clinical outcomes and precision treatment of hepatocellular carcinoma. Am J Cancer Res 2023;13(1):66-85.
58. Chen D, Liu J, Zang L, et al. Integrated Machine Learning and Bioinformatic Analyses Constructed a Novel Stemness-Related Classifier to Predict Prognosis and Immunotherapy Responses for Hepatocellular Carcinoma Patients. Int J Biol Sci 2022;18(1):360-73.
59. Wang X, Chen J, Lin L,et al. Machine learning integrations develop an antigen-presenting-cells and T-Cells-Infiltration derived LncRNA signature for improving clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2023;23(1):284.
60. Zhang ZH, Du Y, Wei S, Pei W. Multilayered insights: a machine learning approach for personalized prognostic assessment in hepatocellular carcinoma. Front Oncol 2024;13:1327147.
61. Zeng Q, Klein C, Caruso S, et al. Artificial intelligence-based pathology as a biomarker of sensitivity to atezolizumab-bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre retrospective study. Lancet Oncol 2023;24(12):1411-22.
62. Zeng Q, Klein C, Caruso S, et al. Artificial intelligence predicts immune and inflammatory gene signatures directly from hepatocellular carcinoma histology. J Hepatol 2022;77(1):116-27.

Advances in Immunotherapy for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma

Pei-Chang Lee[1,3], Yi-Hsiang Huang[2,4]

[1]Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan
[2]Department of Medical Research, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan
[3]School of Medicine, College of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan
[4]Institute of Clinical Medicine, School of Medicine, College of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

Intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC), corresponding to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B, represents a highly heterogeneous patient population. The traditional treatment strategy based primarily on transarterial chemoembolization (TACE) has reached important limitations. In patients with a high tumor burden, aggressive tumor characteristics, or a low likelihood of achieving an adequate response to TACE, repeated TACE may provide limited benefit and may increase the risk of hepatic functional deterioration. In recent years, the combination of systemic immunotherapy, such as immune checkpoint inhibitors, with targeted or antiangiogenic agents and locoregional therapy has led to major advances in the management of intermediate-stage HCC. Locoregional treatment can induce immunogenic cell death and remodel the tumor microenvironment, while antiangiogenic agents may promote vascular normalization, providing a strong rationale for synergistic interactions with immunotherapy. Recent phase III clinical trials, including EMERALD-1, LEAP-012, TALENTACE, and EMERALD-3, have demonstrated improvements in progression-free survival and objective response rates with combinations of TACE and immunotherapy-based systemic treatment. The high response rates achieved with these strategies have also promoted the development of downstaging and conversion therapy, providing selected patients who were previously unsuitable for curative treatment with an opportunity to undergo potentially curative procedures and achieve a drug-free, cancer-free status. Furthermore, the development of predictive biomarkers based on molecular characteristics, liver fibrosis, the gut microbiome, and artificial intelligence-assisted multi-omics approaches is facilitating personalized treatment strategies. Future clinical decision-making should integrate multidisciplinary expertise and individualize treatment according to hepatic functional reserve, tumor characteristics, treatment-related risks, and patient preferences.