DOI：10.6314/JIMT.202610_37(5).02　　內科學誌　2026：37：325-329

專題報導

免疫治療於晚期肝細胞癌之進展

吳啟榮

臺北榮民總醫院內科部胃腸肝膽科

摘　要

免疫治療已改變晚期肝細胞癌的治療架構。免疫檢查點抑制劑合併抗血管新生藥物或雙重免疫阻斷，在第三期臨床試驗中改善整體存活，成為適合患者的第一線選擇。本文整合二〇二六年巴塞隆納肝癌分期更新與治療綜述，介紹針對晚期肝癌主要免疫治療組合、個人化選擇及安全性，並討論門靜脈侵犯、肝功能不佳與免疫治療失敗後的策略。目前各免疫治療組合尚缺乏直接比較的證據，因此應依患者的肝功能、出血風險、免疫相關毒性、腫瘤負荷及治療目標，個別選擇適合的方案。免疫治療失敗後的最佳治療順序，以及局部治療與轉換治療的適用時機，仍有待釐清。未來需透過生物標記研究與前瞻性臨床試驗，優化治療選擇，以改善存活與生活品質。

關鍵詞：肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma)
免疫治療 (Immunotherapy)
免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors)

引　言

晚期肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 通常指巴塞隆納肝癌分期 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) C 期，具有大血管侵犯或肝外轉移，且肝功能尚可、體能狀態容許治療。即使肝內腫瘤負荷不高，大血管侵犯仍屬晚期特徵，系統性治療為主要策略[1]。近年免疫治療組合改善存活及持續反應，取代單純標靶治療作為適合患者的第一線首要選擇[2]。本文聚焦晚期 HCC 之免疫治療進展與臨床決策。

一、免疫治療的機轉

肝臟具有免疫耐受特性，HCC 腫瘤微環境 (tumor microenvironment) 可透過調節性 T 細胞、抑制性髓系細胞及異常血管形成限制抗腫瘤反應。免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 藉由阻斷程序性死亡受體一 (programmed cell death protein 1, PD-1) 或其配體（PD-L1），恢復 T 細胞作用；或阻斷細胞毒性 T 淋巴球相關抗原 -4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)，增強 T 細胞活化。以及抑制血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可調整血管及免疫微環境，形成抗血管新生與免疫治療合併的理論基礎[2]。

單免疫治療雖可使部分患者獲得持續反應，但不足以全面克服 HCC 的免疫抑制；目

聯絡人：吳啟榮　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

前治療發展著重機轉互補的組合。原發性抗藥性可能涉及缺乏有效 T 細胞浸潤、抗原呈現異常及 Wnt/β-catenin 訊號活化；後天抗藥性則可能隨治療產生免疫逃脫。這些機轉雖有助於理解療效差異，但尚不足以直接作為臨床選藥依據[2]。病因亦不能單獨決定免疫治療適用性；非病毒性 HCC 包含代謝性與酒精相關疾病，其生物學特性並不一致，不能僅據動物研究或試驗次族群分析結果排除免疫治療。另外甲型胎兒蛋白 (alpha fetalprotein, AFP) 雖具有預後價值，目前亦不足以作為選擇第一線免疫組合的生物指標[2]。

二、第一線免疫組合的臨床進展

IMbrave150 確立 atezolizumab 合併 bevacizumab 的治療地位；更新分析之中位整體存活期 (overall survival, OS) 為 19.2 個月，對照 sorafenib 為 13.4 個月，死亡風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.66[3]。此組合兼具腫瘤反應及無惡化存活效益，但治療前須評估並處理高風險食道胃靜脈曲張，注意出血、高血壓與蛋白尿。

HIMALAYA 試驗採單次 tremelimumab 加上每四週 durvalumab 的 STRIDE 方案，較 sorafenib 改善 OS，中位數為 16.4 對 13.8 個月[4]。五年追蹤顯示持續存活效益，凸顯雙重免疫阻斷的長期價值[5]。此方案不含抗 VEGF 藥物，但仍須監測免疫相關毒性。

CheckMate 9DW 比較 nivolumab 合併 ipilimumab 與 lenvatinib 或 sorafenib，中位 OS 為 23.7 對 20.6 個月[6]。然而存活曲線早期交叉，免疫組合於前六個月死亡較多，提醒臨床須評估早期疾病控制及耐受性；不能僅以中位 OS 決定用藥。

CARES-310 亦證實 camrelizumab 合併 rivoceranib 較 sorafenib 改善存活[7]。其受試者以亞洲患者為主，應考量族群代表性及藥物可近性。上述試驗納入不同分期比例與疾病風險，對照治療及追蹤時間亦不同，不能以跨試驗 OS 或反應率數值判定哪一組最佳[1,2]。

IMbrave150 的客觀反應率 (objective response rate, ORR) 約 30%，中位無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 為 6.9 個月，且生活品質結果支持其臨床效益[2,3]。HIMALAYA 的 ORR 約 20%；但在亞洲族群中有看到更好的 ORR: 28.2%，甚至在臺灣及香港的次族群中可看到 ORR: 33.9%。STRIDE 約 26% 患者出現第三級以上治療相關不良事件，約 20% 需高劑量類固醇，特別容易出現在治療前期，臨床上必須主動監測[2,4,5]。CheckMate 9DW 的 ORR 約 36%，第三級以上治療相關不良事件約 41%；較高反應率須與所伴隨之毒性及早期死亡風險共同評估[2,6]。

三、個人化選擇與免疫毒性監測

第一線選擇須整合肝功能、體能、腫瘤進展速度、出血風險、共病、治療負擔及病人偏好。高出血風險或不適合抗 VEGF 藥物者，可評估不含抗血管新生藥物的免疫方案；活動性自體免疫疾病或器官移植病史者，則須審慎評估免疫治療風險。不適合 ICIs 時，仍可考慮 lenvatinib 或 sorafenib[1,2]。BCLC 2026 提出複雜性、不確定性、主觀性與情感 (Complexity, Uncertainty, Subjectivity, Emotion, CUSE) 架構，由醫療團隊與病人先確立治療目標，再權衡效益、安全性及可行性[1]。

免疫相關不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 可涉及肝臟、腸道、內分泌或肺部。肝硬化患者肝指數上升時，須鑑別免疫性肝炎、病毒再活化、腫瘤進展、膽道問題及其他藥物傷害。處置應依嚴重度決定停藥與免疫抑制，並注意類固醇相關感染及失代償風險，避免未釐清原因即套用非肝硬化族群的處置[8]。

有症狀或快速進展者應重視早期腫瘤控制，但不能以不同試驗的 ORR 直接推定最佳方案。具嚴重共病、脆弱性或有限肝儲備者，則更須評估雙重免疫阻斷後發生毒性的耐受能力。治療前宜建立肝腎功能、甲狀腺功能及病毒性肝炎治療前資料，並向病人說明可能出現之腹瀉、呼吸症狀、黃疸或明顯倦怠等警訊，以及時主動回報。治療期間除影像反應，亦應持續追蹤肝功能與日常活動，避免將所有臨床症狀歸因於腫瘤惡化[1,8]。

四、門靜脈侵犯與肝功能不佳的特殊考量

門靜脈腫瘤栓塞 (portal vein tumor thrombosis, PVTT) 可加重門脈高壓並快速損害肝功能。BCLC 2026 對 Vp1 至 Vp4 仍以系統性治療為優先[1]。IMbrave150 納入主幹或對側門靜脈侵犯 (Vp4) 患者，其次族群分析可提供治療依據，但亦顯示預後較差與出血風險問題[9]。HIMALAYA 與 CheckMate 9DW 排除 Vp4，因此不能直接將整體試驗結果套用此族群[2]。雙重免疫治療於 Vp4 的角色仍需前瞻研究與真實世界資料補強。

主要第三期試驗以 Child-Pugh A 患者為主。Child-Pugh B 或白蛋白膽紅素分級 (albumin-bilirubin grade, ALBI) 不佳者，須區分腫瘤與肝硬化對預後的影響，評估失代償、治療耐受性及後續用藥機會。觀察性研究可補充試驗缺口，但其療效估計易受選案偏差影響，不能視為與 Child-Pugh A 相同強度的證據[1,2]。

IMbrave150 的 Vp4 探索性分析中，atezolizumab 合併 bevacizumab 與 sorafenib 的中位 OS 為 7.6 及 5.5 個月，HR 為 0.62，但 95% 信賴區間為 0.34 至 1.11，跨越 1；因此應解讀為可能獲益，而非已充分證實的 Vp4 存活優勢[9]。真實世界研究亦應記錄侵犯範圍、肝內腫瘤負荷及門脈高壓，避免將不同風險患者合併解讀。對肝功能不佳者，ALBI 變化與腹水、腦病變等失代償指標，可補充 Child-Pugh 分級；不能僅依腫瘤反應判定治療成功[1,2]。

五、免疫治療失敗後的治療排序

ICIs 失敗後，應重新評估肝功能、體能、進展型態及先前毒性；病患可優先考慮臨床試驗[1]。此外酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 仍是重要選項，第二期研究顯示 regorafenib、cabozantinib 及 lenvatinib 於免疫治療後具有疾病控制潛力。REGONEXT 納入 40 位 atezolizumab 合併 bevacizumab 後進展患者，regorafenib 的中位 PFS 與 OS 為 3.5 及 10.5 個月[10]。Cabozantinib 研究涵蓋不同治療線別；第二線亞組 27 人的中位 PFS 與 OS 為 4.3 及 14.3 個月，不能與全體結果混用[11]。Lenvatinib 第二期研究於同一前線組合後，報告中位 PFS 為 5.4 個月[12]。單臂研究缺乏同期對照，存活亦受入選者肝功能及後續治療影響。但這些研究規模有限，且前線方案與納入條件不同，尚無法建立最佳藥物排序。

既有後線證據主要來自 sorafenib 後的患者；不能直接等同於免疫組合後的證據。免疫治療再次使用、合併 TKI 或局部治療可於特定情境討論，但尚非已驗證的標準序列[1,2]。維持肝功能及避免無效治療造成失代償，是讓患者有機會接受後續治療的重要條件。

六、局部治療整合與未來方向

晚期 HCC 有顯著反應後，可由多專科團隊重新評估切除或消融等治療。腫瘤縮小 (downsizing)、降期 (downstaging) 與轉換治療 (conversion therapy) 應分別描述；影像縮小不等於已達根治條件。BCLC 2026 將系統性治療後的轉換策略列為尚未充分證實的替代序列，不能將選定反應者的良好結果解讀為普遍存活效益[1]。

對大血管侵犯者，體外放射治療 (external beam radiotherapy) 或經動脈放射栓塞 (transarterial radioembolization) 可在特定情境考慮；既有放射治療資料不足以證明與現代免疫組合併用的常規價值[1]。此處亦不宜以中期栓塞研究推論晚期標準治療。

目前尚無經充分驗證、可常規選擇免疫方案的預測性生物標記 (predictive biomarker)。PD-L1 表現、免疫細胞浸潤及基因訊號具研究價值，仍需前瞻驗證。雙特異性抗體與嵌合抗原受體 T 細胞 (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T) 亦屬探索方向，須評估療效、免疫毒性與可行性[2]。

局部治療研究須區分控制血管侵犯、處理少數進展病灶與追求根治的目的。轉換治療的證據尤其易受選案及存活時間偏差影響，需以起始接受治療的全體患者評估，而非僅報告成功手術者[1]。新療法亦不宜以增加藥物數量等同提高療效：加入第三種免疫藥物的早期訊號未

必能在大型試驗重現，且可能增加毒性[2]。未來應整合治療前組織、免疫浸潤與縱向血液標記，以區分預後指標與真正預測特定方案效益的標記；細胞治療則須處理腫瘤異質性、實體腫瘤浸潤及細胞激素釋放相關毒性[2]。對無法接受系統性治療的大血管侵犯患者，BCLC 允許於個人化討論中考慮放射治療或放射栓塞；然而相關研究樣本有限，且常使用舊世代系統性治療作對照，不能認定其優於現代免疫組合。是否合併局部治療應同時考量正常肝臟體積與後續治療機會[1]。

結語

晚期 HCC 已進入多種免疫組合並存的時代。治療核心為依證據及個人風險選擇方案、及早辨識毒性並保存肝功能；門靜脈侵犯、免疫治療後排序及轉換治療，則是未來前瞻研究的主要課題。

參考文獻

1. Reig M, Sanduzzi-Zamparelli M, Forner A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2026 update. J Hepatol 2026;84(3):631-54.
2. Chan LL, Chan KOK, Chan SL. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma in 2026: Current standard-of-care and emerging therapeutic strategies. J Gastroenterol Hepatol 2026;41(5):1436-45.
3. 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.
4. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid 2022;1(8):EVIDoa2100070.
5. Rimassa L, Chan SL, Sangro B, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. J Hepatol 2025;83(4):899-908.
6. 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.
7. Qin S, Chan SL, 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. Lancet 2023;402(10408):1133-46.
8. Sangro B, Chan SL, Meyer T, Reig M, El-Khoueiry A, Galle PR. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2020;72(2):320-41.
9. Finn RS, Galle PR, Ducreux M, et al. Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in hepatocellular carcinoma with main trunk and/or contralateral portal vein invasion in IMbrave150. Liver Cancer 2024;13(6):655-68.
10. Cheon J, Ryoo BY, Chon HJ, et al. Multicenter phase 2 trial of second-line regorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after progression on atezolizumab plus bevacizumab. Liver Cancer 2025;14(4):446-55.
11. Chan SL, Ryoo BY, Mo F, et al. Multicentre phase II trial of cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma after immune checkpoint inhibitor treatment. J Hepatol 2024;81(2):258-64.
12. Kim HD, Sym SJ, Chon HJ, et al. Multicenter phase II trial of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab. J Hepatol 2026;84(2):308-15.

Advances in Immunotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma

Chi-Jung Wu

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

Immunotherapy has transformed the management of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Combinations of immune checkpoint inhibitors with antiangiogenic agents or dual checkpoint blockade have improved overall survival in randomized trials and become first-line options for eligible patients. This review integrates a systemic therapy review and the 2026 Barcelona Clinic Liver Cancer update, focusing on advanced disease with macrovascular invasion or extrahepatic spread. We summarize evidence for atezolizumab plus bevacizumab, tremelimumab plus durvalumab, nivolumab plus ipilimumab, and camrelizumab plus rivoceranib. Because these regimens have not been compared directly, treatment selection should consider liver reserve, performance status, bleeding risk, immune toxicity, disease burden, treatment access, and patient goals. Immune-related adverse events require prompt recognition and careful differentiation from complications of cirrhosis, viral hepatitis, and tumor progression. Patients with main portal vein invasion or impaired liver function remain underrepresented in pivotal trials, limiting extrapolation of their results. After progression on immunotherapy, prospective phase II studies support the activity of several tyrosine kinase inhibitors, but an optimal treatment sequence has not been established. Clinical trial participation and preservation of liver function remain priorities. Locoregional treatment and conversion to potentially curative procedures may be considered in selected responders, although their survival benefits require prospective validation. Predictive biomarkers, bispecific antibodies, and cellular therapies are promising research directions. Future studies should improve patient selection, define effective sequences, and clarify how systemic and local treatments can be integrated safely. Individualized multidisciplinary care is essential to translate these advances into durable benefit while minimizing toxicity and preserving quality of life.