

原发性肝癌伴多发转移在靶向联合免疫治疗后假性进展1例并文献复习

许梦娇, 路遥, 常敏, 李明慧 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病二科, 北京 100015)

摘要: 原发性肝癌是目前我国第4位常见恶性肿瘤, 其病死率高居我国第2位。由于起病隐匿, 多数中晚期肝癌患者在发现时已丧失了手术切除机会。传统放化疗手段虽疗效确切, 但全身不良反应较大; 分子靶向药物虽然较传统治疗具有独到的优势, 但存在基因突变及耐药等问题, 在临床应用上仍有一定局限性。随着免疫检查点抑制剂相关临床试验研究的开展, 如抗程序性细胞死亡蛋白1/配体1治疗已被报道对多种类型的实体瘤有效。但靶向与免疫治疗的结合也对疗效评价提出了新挑战。现报道1例晚期原发性肝癌患者行仑伐替尼联合信迪利单抗治疗期间, 肿瘤存在假性进展的病例, 通过动态监测血液指标及影像学随访下坚持原方案靶向联合免疫治疗策略, 使患者获得更好的临床获益。

关键词: 原发性肝癌; 靶向治疗; 免疫治疗; 肿瘤假性进展

Pseudoprogression after molecular targeted therapy combined with immunotherapy for primary liver cancer with multiple metastases: a case report and review of literatures

Xu Mengjiao, Lu Yao, Chang Min, Li Minghui (1.Department of Hepatology 2, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: At present, primary liver cancer is the fourth common malignant tumor in China, and its fatality rate ranks second in China. Due to the insidious onset, most patients with advanced liver cancer have lost the opportunity of surgical resection at the time of diagnosis. Although the traditional radiotherapy and chemotherapy is effective, the systemic adverse effects are obvious. Molecular targeted drugs have unique advantages over traditional therapy, however, gene mutation and drug resistance have limited the application in clinical practice. With the development of immune checkpoint inhibitors therapy and clinical trials, such as anti-programmed cell death protein 1 / ligand 1 (PD-1/PD-L1) therapy, it has been reported to be effective for many types of solid tumors. However, the combination of targeting and immunotherapy also poses a new challenge to the evaluation of curative effect. This paper reported a case of pseudoprogression in one patient with advanced primary liver cancer during the treatment of Lenvatinib combined with Sintilimab. Through dynamic monitoring of blood indicators and imaging follow-up and adhering to the original target-free treatment strategy, the patient achieved better clinical benefit.

Key words: Primary liver cancer; Targeted therapy; Immunotherapy; Tumor pseudoprogression

随着靶向治疗和免疫治疗药物的问世, 肝癌的一线治疗策略逐渐从单一局部治疗向联合系统治疗转变, 尤其给晚期肝癌患者带来了新的希望。一些接受免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint

inhibitors, ICIs) 治疗的患者在免疫治疗早期出现肿瘤负荷 (癌细胞数量、肿瘤大小或癌症病灶总量增加或出现新的病变) 暂时性加重的少见肿瘤反应模式, 临床中被定义为假性进展。这种非传统的临床表现易被误判为进展性疾病, 从而误导后续的治疗决策。因此, 正确识别和应对假性进展是将生存获益最大化的挑战之一。本文分享1例晚期肝癌患者行靶向联合免疫治疗期间出现假性进展的现象, 经充分评估并维持原方案治疗后达到部分缓解, 目

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.003

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2603500、2022YFC2603505); 北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助 (XMLX202127); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心资助课题 (XXZ0302); 首都卫生发展专项公共卫生项目 (首发2022-1-2172)

通讯作者: 李明慧 Email: wuhm2000@sina.com

前仍在用药及密切随访中。

1 病例资料

1.1 主诉 患者女, 60岁, 发现乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性逾20年, 发现肝内结节2年, 2023年3月因“乏力伴腹部不适3个月”就诊于本院。

1.2 现病史 患者20年前因面色发黄于当地医院查HBsAg阳性, 肝功能异常, 给予保肝治疗后好转, 未行抗病毒治疗, 此后定期复查肝功能正常, 未继续用药。入院前2年于外院复查丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 400 U/L, HBV DNA 1×10^4 IU/ml, 开始口服恩替卡韦(0.5 mg, 每晚1次) 抗病毒及保肝治疗, 肝功能恢复正常, HBV DNA低于检测下限, 腹部超声提示肝内结节, 但未进一步明确。入院前4个月患者出现乏力, 伴腹部不适, 逐渐加重, 于2023年3月23日就诊当地医院, 化验肝功能: ALT 50 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 105 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil) 28.6 μ mol/L, 直接胆红素(direct bilirubin, DBil) 13.9 μ mol/L, 白蛋白(albumin, ALB) 46 g/L; HBV DNA 1.15×10^4 IU/ml; 腹部增强CT示肝右叶巨大占位(直径约10 cm), 增强扫描动脉期明显强化, 门脉期及平衡期强化减弱, 考虑恶性可能性大; 门脉左右支及主干可及铸型性改变, 考虑癌栓形成; 更换抗病毒药物为丙酚替诺福韦酯25 mg联合恩替卡韦0.5 mg治疗。

1.3 既往史 患者4年前因甲状腺良性结节行甲状腺结节切除术(病理为良性), 术后规律口服优甲乐87.5 μ g/d治疗。

1.4 入院后诊疗经过

1.4.1 辅助检查 血小板计数 90.0×10^9 /L, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) 62%, 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP) 474.68 μ g/L, 糖类抗原-153(carbohydrate antigen 153, CA-153) 74.9 U/ml, 维生素K缺乏或拮抗剂-II诱导的蛋白质(vitamin K deficiency or antagonist-II, PIVKA-II) 即异常凝血酶原5443.57 mAU/ml; 肾功能、电解质、心肌酶均正常, 自身免疫性肝病抗体均为阴性; 胸部CT示两肺多发大小不等实性结节灶, 直径0.1~1.3 cm, 考虑肺转移瘤可能性大(图1A), 前纵隔内肿大淋巴结不排除(直径约1.1 cm), 颈部及锁骨上区未见明显肿大淋巴结, 两肺散在慢性炎性病变; 腹部增强磁共振成像示肝右叶巨块型肝癌, 大小约10 cm \times 8.2 cm, 门脉右支

及主干癌栓, 肝右静脉显示不清, 肝门及腹膜后多发淋巴结转移可能性大(图2A); 肝硬化, 脾大, 食管下段及胃底静脉曲张, 少量腹水; 肝内胆管扩张等; 胃镜检查仅见慢性非萎缩性胃炎。

1.4.2 临床诊断及治疗方案 原发性肝癌晚期(BLCL-C期), 肺转移瘤可能性大。患者复查超敏HBV DNA < 20 IU/ml, 肝功能Child-Pugh A级(5分); 无高血压、糖尿病、冠心病、自身免疫性疾病等其他基础疾病, 经肿瘤介入科及肿瘤内科会诊, 不推荐局部治疗, 首选全身系统治疗。患者及家属签署知情同意后, 于4月7日开始口服靶向药物仑伐替尼(4 mg, 每日1次), 同时加强保肝、利尿等治疗。患者药物耐受良好, 复查ALT 44 U/L, AST 73.4 U/L, TBil 14.7 μ mol/L, 于4月19日行静脉输注信迪利单抗治疗(200 mg, 每3周1次)。5月8日将仑伐替尼剂量调升至8 mg, 每日1次, 5月10日、5月31日分别行2个周期原方案免疫治疗。治疗期间患者除乏力外无特殊不适主诉, 监测肝功能、心肌酶稳定, AFP、CA-153、PIVKA-II均逐渐下降, 超敏HBV DNA低于检测下限。

1.4.3 病情变化及治疗方案调整 6月15日患者因乏力加重, 复查甲状腺功能: 三碘甲状腺原氨酸(triiodocarmoine, T3) 0.847 nmol/L, 促甲状腺激素(thyrotropin, TSH) 21.95 mU/L, 提示甲状腺功能减退加重; 颈部超声示甲状腺切除术后, 左侧颈部、锁骨上区多发异常肿大淋巴结, 不排除合并新发颈部淋巴结转移, 将优甲乐加量至100 μ g/d, 6月21日再行静脉输注信迪利单抗200 mg免疫治疗。用药3个周期后患者胃肠功能紊乱症状及皮疹加重, 行肿瘤评估: 腹部增强磁共振成像示肝右叶巨块型肝癌, 较2023年4月4日磁共振成像所示肝内病灶体积变小、血供减少, 门脉系统癌栓, 腹膜后多发转移淋巴结, 部分减小, 部分增大(图1B); 部分肝内胆管轻度扩张, 较前肝内胆管扩张减轻, 肝硬化情况同前; 胸部CT示两肺多发结节灶, 考虑肺转移瘤可能性大, 与2023年3月29日比较肺内病灶增多、增大(图2B), 前纵隔内肿大淋巴结不排除、大小基本同前, 右肺门新发肿大淋巴结, 其余基本同前; AFP(由474.68 μ g/L降至25.09 μ g/L)及PIVKA-II(由5443.57 mAU/ml降至1950.95 mAU/ml)呈现下降趋势。建议行肺部病灶穿刺活检或支气管镜下淋巴结活检除外原发性肺癌可能, 必要时需考虑更换为二线药物治疗, 但患者本人暂不接受进一步有创检查, 坚持延用原靶向及免疫药物, 悉知并

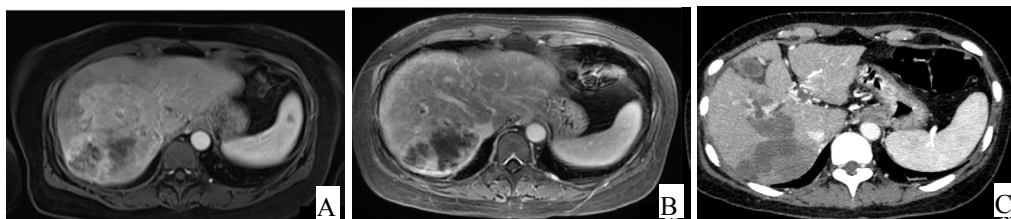


图1 患者肝脏原发病灶治疗前后增强MRI及CT检查结果

注：A为基线状态，MRI示肝右叶巨块型肝癌合并门脉主干及右支癌栓形成；B为靶向联合免疫治疗3个周期后，MRI示肝右叶肿瘤缩小至8 cm × 6.2 cm；C为靶向联合免疫治疗5个周期后CT示肝右叶肿瘤缩小至6.9 cm × 4.5 cm。

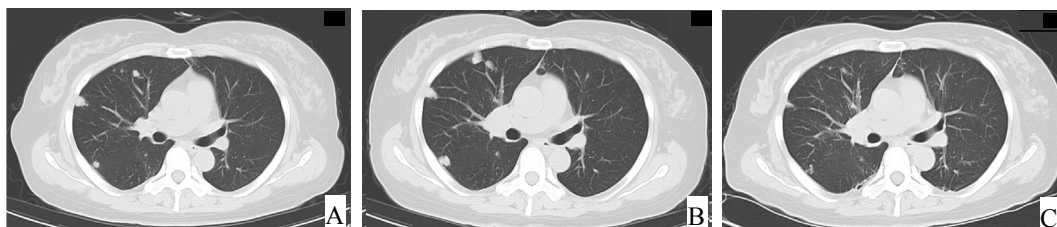


图2 患者肺部转移瘤治疗前后CT检查结果

注：A为基线状态，两肺多发大小不等实性结节灶，考虑转移瘤；B为靶向联合免疫治疗3个周期后肺内病灶较前次增多、大者直径增至1.5 cm；C为继续靶向联合免疫治疗5个周期后肺内病灶较前次明显减少、减小。

接受治疗后续可能不良结局。综合患者一般情况，临床评估尚未达到疾病进展标准，予减量仑伐替尼至4 mg 每日1次，7月12日给予第5次静脉输注信迪利免疫治疗，同时对症处理抗肿瘤药物相关不良反应。

1.4.4 治疗效果 第6周期给药前进行第2次肿瘤评估，患者乏力及胃肠道症状基本消失，皮疹情况明显好转，复查甲状腺功能恢复正常，肝功能Child-Pugh A级，HBV DNA未见再激活，腹部增强CT + 门脉三维重建示肝内病灶体积较前次进一步缩小（图1C），胸部CT示肺转移瘤较2023年6月16日明显减少、体积缩小，达到部分缓解标准（图2C），继续维持仑伐替尼+信迪利单抗的治疗方案。至本文投稿前患者一般情况稳定。

2 讨论

假性进展是指在接受免疫治疗前期经影像评估肿瘤病灶出现暂时性增大，或伴随新发病灶出现，但在继续治疗后的随访中病灶保持稳定、缩小或消失的现象^[1]。假性进展分为早期假性进展和迟发性假性进展，前者指免疫治疗开始后12周内影像学评估肿瘤增长 $\geq 25\%$ ，后者则是在12周后的影像学评估中肿瘤增长 $\geq 25\%$ ^[2]。不同类型肿瘤假性进展的发生率存在差异，既往临床研究表明，黑色素瘤患者肿瘤假性进展发生率为2.78%~9.69%，非小细胞肺癌为1.81%~5.77%，肾细胞癌为2.86%~8.82%，尿路上皮细胞癌1.49%~7.14%，头颈部鳞癌1.79%，Merkel细胞癌1.14%，间皮瘤6.90%^[3]。

本文报道了1例原发性肝癌伴全身多发转移的病例，综合评估后首选系统性治疗。在接受仑伐替尼联合4个周期信迪利单抗免疫治疗后，患者出现肺部及颈部可疑淋巴结新发病灶，而肝脏原发病灶稳定缩小，继续坚持原方案抗肿瘤治疗后肺部转移病灶明显减少、颈部淋巴结缩小，其余情况稳定，证实为肿瘤假性进展。

假性进展的发生机制尚不明确，可能是ICIs激活了免疫细胞，使得免疫细胞大量富集在原发病灶和微小转移灶表面或内部，通常为抗程序性细胞死亡蛋白1/配体1（anti-programmed cell death protein 1 / ligand 1, PD-1/PD-L1）抑制剂引起的非典型免疫治疗反应^[4,5]。由于免疫细胞浸润丰度提示对免疫治疗反应良好^[6]，假性进展的患者对免疫治疗的反应优于真正进展或病情稳定的患者，从而预示着更好的预后，但是否优于免疫治疗后达到部分缓解或完全缓解的患者尚需更多临床研究以作对比。

目前，临床病理组织学检查仍是假性进展诊断的金标准^[7]，如无条件，综合放射影像学评估和血液中各种指标检测也可用于鉴别肿瘤假性进展^[8,9]。由于假性进展与治疗无效的肿瘤进展或复发在常规影像学上难以区分，因此，尽早识别并坚持治疗对医生和患者都是巨大挑战，如果决策错误，患者生存期可能明显缩短。目前PET-CT已被广泛用于评估肿瘤对免疫治疗的反应^[10,11]，超顺磁性氧化铁纳米颗粒与磁共振联用也可用来识别炎症组织^[12,13]；鉴别标志物一般包括血清白细胞介素-8、乳酸脱氢酶、循环肿瘤DNA

(circulating tumor DNA, ctDNA) 动态变化等, 其中外周血ctDNA的敏感性和特异性较好^[14-16]。

由于免疫疗法在恶性肿瘤中的应用愈加广泛, 一些世界卫生组织标准或实体瘤反应评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 指南无法解释的非典型治疗反应被相继报道。为了准确地识别反应模式, 世界卫生组织在先前指南的基础上提出了免疫相关疗效标准(immune-related response criteria, IrRC)、实体肿瘤免疫疗效评价标准(immune response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST) version 1.1和实体肿瘤免疫调节反应评价标准(immune-modified RECIST, imRECIST)^[17-19]。在临床实践中, 当首次评估为疾病进展, 如患者病情稳定、肿瘤负荷无显著增加、无重要部位进展, 则可继续当前方案治疗4~6周再进行第2次评估, 相较于中断治疗, 在影像学随访下持续免疫治疗能够获得更好的临床获益^[20-22]。然而, 坚持免疫治疗的风险也不容小觑, 因为通过影像学随访评估疗效时, 无法真正确定扩大病变的成分, 而后续缩小的病变代表假性进展还是真正的进展伴随延迟反应亦难以确定, 如果因此加剧患者疾病的超进展, 将导致有效治疗的难度增加, 同时也大大削减了患者的治疗信心^[23-25]。

本病例报告的另一个挑战是不良事件管理。该患者在启动免疫治疗前已详细评估并排除不适合免疫治疗的情况, 在用药期间出现的甲状腺功能减退、皮疹、腹泻加重是免疫治疗引起的, 还是靶向药物引起的呢^[26,27]? 由于患者在仑伐替尼加量后出现明显乏力、腹泻, 随后证实甲状腺功能减退情况加重, 故就此病例而言, 作者更倾向于为靶向治疗的原因; 然而免疫治疗期间也有上述不良反应报道, 故无法完全除外合并免疫治疗相关因素。本例患者对坚持原抗肿瘤方案的意愿强烈, 经充分评估并除外严重免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)后, 予调整靶向药物剂量并相应对症治疗后, 患者不适症状减轻, 且在后续治疗过程中未再加重, 总体耐受性良好, 提示在靶向联合免疫治疗过程中应动态复查相关指标, 密切监测不良事件, 以便早期发现和干预irAE的发生, 决定后续抗肿瘤治疗方案, 达到改善患者预后的最终目的^[28-30]。

肿瘤假性进展的识别对于临床医生来至关重要, 虽然通过临床实践已取得一些进展, 但相关研究仍然有限, 涉及假性进展的具体分子机制尚未明确, 临床中尚无监测假性进展的统一标准。除了上述提到的识别方法外, 临床决策时还需要综合考

虑以下因素, 包括肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)与微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)之比、PD-1/PD-L1表达、T细胞活化与肿瘤负荷比, 以及肿瘤生物标志物, 如AFP、异常凝血酶原等指标变化; 此外, 患者的临床表现、体征等功能状态的评估也可作为临床决策的参考, 但不应作为判断假性进展的主要指标。截至目前, 有关原发性肝癌在靶向免疫治疗后假性进展案例的报道较少, 本例病例值得继续观察最终结果, 以期进一步证明并加以推广实践。

靶向联合免疫治疗作为一种新型系统治疗模式, 在为越来越多晚期肝癌患者带来希望的同时, 也警示医生应谨慎细致地对待每一次治疗和检查。目前仍有许多治疗反应相关问题亟待解决, 期待未来的研究能够阐明假性进展的机制, 为患者制定更好的诊疗策略。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] BRANDSMA D, STALPERS L, TAAL W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(5): 453-461.
- [2] KUDO M, FINN R S, QIN S, et al. Overall survival and objective response in advanced unresectable hepatocellular carcinoma: a subanalysis of the REFLECT study[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(1): 133-141.
- [3] FRELAUT M, DU RUSQUEC P, DE MOURA A, et al. Pseudoprogression and hyperprogression as new forms of response to immunotherapy[J]. *BioDrugs*, 2020, 34(4): 463-476.
- [4] RECKAMP K L. Real-world pseudoprogression: an uncommon phenomenon[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(7): 880-882.
- [5] NISHINO M. Pseudoprogression and measurement variability[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(28): 3480-3481.
- [6] WANG Q, GAO J, WU X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58: 125-135.
- [7] KAGEYAMA T, SOGA N, SEKITO S, et al. Dramatic response to pembrolizumab after pseudoprogression in a patient with advanced metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *IJU Case Rep*, 2022, 5(6): 442-445.
- [8] CURIONI-FONTECEDRO A, ICKENBERG C, FRANZEN D, et al. Diffuse pseudoprogression in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer treated with Nivolumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 2040-2041.
- [9] KANG D H, CHUNG C, SUN P, et al. Circulating regulatory T cells predict efficacy and atypical responses in lung cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(3): 579-588.
- [10] LOPCI E. Immunotherapy monitoring with immune checkpoint inhibitors based on [¹⁸F]FDG PET/CT in metastatic melanomas and lung cancer[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5160.
- [11] DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS A. Monitoring of patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors using PET-CT[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(5): 813-822.
- [12] NICHELLI L, CASAGRANDA S. Current emerging MRI tools

- for radionecrosis and pseudoprogression diagnosis[J]. *Curr Opin Oncol*,2021,33(6):597-607.
- [13] DERCLE L, SUN S, SEBAN R D, et al. Emerging and evolving concepts in cancer immunotherapy imaging[J]. *Radiology*,2023, 306(3):e239003.
- [14] SANMAMED M F, PEREZ-GRACIA J L, SCHALPER K A, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients[J]. *Ann Oncol*,2017,28(8):1988-1995.
- [15] JENSEN T J, GOODMAN A M, KATO S, et al. Genome-wide sequencing of cell-free DNA identifies copy-number alterations that can be used for monitoring response to immunotherapy in cancer patients[J]. *Mol Cancer Ther*,2019,18(2):448-458.
- [16] LIN Z F, QIN L X, CHEN J H. Biomarkers for response to immunotherapy in hepatobiliary malignancies[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2022,21(5):413-419.
- [17] HOMMES J W, VERHEIJDEN R J, SUIJKERBUIJK K P M, et al. Biomarkers of checkpoint inhibitor induced immune-related adverse events-a comprehensive review[J]. *Front Oncol*,2021,10:585311.
- [18] PARK H J, KIM G H, KIM K W, et al. Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*,2021,13(1):120.
- [19] YIN K L, LI M, LIAO R, et al. The combination of a prolonged treatment time window and alpha-fetoprotein benefits the tumor response of hepatocellular carcinoma patients as evaluated by the imRECIST: a single-center, retrospective study[J]. *J Gastrointest Oncol*,2023,14(2):932-942.
- [20] PIRES DA SILVA I, LO S, QUEK C, et al. Site-specific response patterns, pseudoprogression, and acquired resistance in patients with melanoma treated with ipilimumab combined with anti-PD-1 therapy[J]. *Cancer*,2020,126(1):86-97.
- [21] BEAVER J A, HAZARIKA M, MULKEY F, et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(2):229-239.
- [22] NAKATA J, ISOHASHI K, OKA Y, et al. Imaging assessment of tumor response in the era of immunotherapy[J]. *Diagnostics (Basel)*,2021,11(6):1041.
- [23] KIM N, LEE E S, WON S E, et al. Evolution of radiological treatment response assessments for cancer immunotherapy: from iRECIST to radiomics and artificial intelligence[J]. *Korean J Radiol*,2022,23(11):1089-1101.
- [24] DE MIGUEL M, CALVO E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*,2020,38(3):326-333.
- [25] BILLAN S, KAIDAR-PERSON O, GIL Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy[J]. *Lancet Oncol*,2020,21(10):e463-e476.
- [26] WANG S, XIE K, LIU T. Cancer immunotherapies: from efficacy to resistance mechanisms - not only checkpoint matters[J]. *Front Immunol*,2021,12:690112.
- [27] ZHAO L, CHANG N, SHI L, et al. Lenvatinib plus sintilimab versus lenvatinib monotherapy as first-line treatment for advanced HBV-related hepatocellular carcinoma: a retrospective, real-world study[J]. *Heliyon*,2022,8(6):e09538.
- [28] YU Y, WANG S, SU N, et al. Increased circulating levels of CRP and IL-6 and decreased frequencies of T and B lymphocyte subsets are associated with immune-related adverse events during combination therapy with PD-1 inhibitors for liver cancer[J]. *Front Oncol*,2022,12:906824.
- [29] BURKE K P, PATTERSON D G, LIANG D, et al. Immune checkpoint receptors in autoimmunity[J]. *Curr Opin Immunol*,2023,80:102283.
- [30] CHENNAMADHAVUNI A, ABUSHAHIN L, JIN N, et al. Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Immunol*,2022,13:779691.

收稿日期: 2023-06-21

许梦娇, 路遥, 常敏, 等. 原发性肝癌伴多发转移在靶向联合免疫治疗后假性进展1例并文献复习[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023,15(4): 11-15.