DOI:10.16016/j.2097-0927.202405116

TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效及安全性分析

蒋家云,张 辉,张诗育,赖洁娟,欧晏娇,张雷达 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院肝胆外科

[摘要] **目的** 分析经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合仑伐替尼及 PD-1 单抗的三联疗法治疗中晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)的疗效和安全性。**方法** 本项目是一项回顾性队列研究。收集 2021 年 1 月至 2023 年 6 月陆军军医大学第一附属医院肝胆外科收治的 105 例行 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗的中晚期 HCC 患者的临床资料,收集患者 TACE 术前和术后随访的血生化指标及影像学特征,统计客观缓解率(objective response rate,ORR)、疾病控制率(disease control rate,DCR)、转化切除率、总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)等指标评价三联疗法的临床疗效,记录治疗过程中出现的所有不良反应的频率及严重程度以评估三联疗法的安全性。**结果** 105 例接受三联治疗的中晚期 HCC 患者有 33 例死亡,72 例仍存活。ORR 为 62.8%,DCR 为 72.3%,转化切除率为 11.4%。中位总生存期(median overall survival, mOS)未达到。中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为(10.3±0.8)个月。所有等级不良反应发生率为 97.1%,3~4 级不良反应发生率为 33.3%,无治疗相关的死亡病例发生。**结论** TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗的三联疗法是一种安全、有效的综合治疗方案,为改善中晚期肝细胞癌的预后提供了新的治疗策略。

[关键词] 肝细胞癌;仑伐替尼;免疫治疗;PD-1 单抗

[中图法分类号] R181.23; R730.53; R735.7 [文献标志码] A

Clinical efficacy and safety of TACE combined with lenvatinib and PD-1 antibody in treatment of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma

JIANG Jiayun, ZHANG Hui, ZHANG Shiyu, LAI Jiejuan, OU Yanjiao, ZHANG Leida Institute of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with lenvatinib and PD-1 antibody in the treatment of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A retrospective cohort trial was conducted on 105 patients with intermediate-advanced HCC (BCLC B or C stage) treated with TACE combined with lenvatinib and PD-1 antibody in our institute from January 2021 to June 2023. The blood biochemical indicators and imaging characteristics of the patients were collected before and after TACE. Objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), conversion resection rate, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were analyzed to evaluate the clinical efficacy of the triple therapy, and the frequency and severity of all adverse reactions during treatment were recorded to evaluate the safety of the therapy. **Results** Among the 105 patients with intermediate-advanced HCC who received triple therapy, 33 died and 72 survived. The ORR was 62.8% and the DCR was 72.3%. The conversion resection rate was 11.4%. The median OS

[基金项目] 重庆市博士"直通车"科研项目(CSTB2022BSXM-JCX0004);重庆市科卫联合医学科研项目(2022QNXM020);重庆市自然科学基金面上项目(CSTC2021JCYJ-MSXMX1018)

[通信作者] 张雷达,E-mail:2518569931@qq.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

(mOS) was not reached. The median PFS (mPFS) was (10.3±0.8) months. The incidence of adverse reactions of all grades was 97.1%, and the incidence of those of grade 3~4 was 33.3%. No treatment-related death occurred. **Conclusion** The triple therapy of TACE combined with lenvatinib and PD-1 antibody is a safe and effective comprehensive treatment regimen, which provides a new treatment strategy for improving the prognosis of intermediate-advanced HCC.

[**Key words**] hepatocellular carcinoma; lenvatinib; immunotherapy; PD-1 antibody

Supported by the *Through Train* Project for Doctoral Scientific Research of Chongqing (CSTB2022BSXM-JCX0004), the Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2022QNXM020), and the General Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2021JCYJ-MSXMX1018). Corresponding author: ZHANG Leida, E-mail: 2518569931@qq.com

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别位居恶性肿瘤的第6位和第3位[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是肝癌中最常见的病理类型,占90%以上。目前,肝切除和肝移植是肝癌患者最主要的根治性手段[2]。但70%~80%的肝癌在确诊时已进入中晚期,失去了外科切除机会,预后较差。肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)和以靶向治疗、免疫治疗为主的系统治疗作为中晚期HCC的主要治疗方式,已成为目前研究的焦点,备受关注[3]。

转化治疗是通过靶向治疗、免疫治疗等多种综合治疗手段使肿瘤降期和缩小,可为初始不可切除的恶性肿瘤患者提供根治性切除机会,已在胰腺癌、胃癌等多种实体瘤中成功开展。近年来,靶向治疗和免疫治疗在中晚期HCC治疗中取得了良好的疗效。以TACE为基石的局部治疗,联合仑伐替尼或PD-1单抗等对中晚期HCC进行转化,可使初始不可切除的中晚期HCC获得手术切除的机会,能显著改善患者的长期生存[4]。但无论是靶向药物还是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs),单药治疗中晚期HCC的客观缓解率(objective response rate, ORR)只有16%~24%,疾病控制率(disease control rate, DCR)仅为54%~67%,总生存期(overall survival, OS)为10.48~14.00个月[5]。单药治疗中晚期HCC的疗效有限。与单药治疗相比,仑伐替尼联合PD-1单抗在提高肿瘤反应性、改善患者生存期等方面具有更好的疗效[6]。目前,仑伐替尼联合免疫治疗或TACE等二联治疗方案在中晚期HCC中取得了良好的疗效。但TACE联合仑伐替尼及PD-1单抗的三联疗法(TACE+Len+PD-1)在中晚期HCC中的疗效和安全性仍不明确[7]。因此,本研究拟分析TACE联合仑伐替尼及PD-1单抗在不可切除的中晚期HCC中的临床疗效和安全性,为改善中晚期HCC预后提供新的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究是一项真实世界的队列研究,通过筛选2021年1月1日至2023年6月30日在陆军军医大学第一附属医院肝胆外科收治的接受TACE联合仑伐替尼及PD-1单抗的三联疗法的中晚期HCC患者的临床病例资料,最终纳入105例。纳入标准:①年龄18~75岁;②按照我国肝癌诊疗规范经临床或病理诊断标准确诊为不可切除的中晚期HCC;③无法行R0切除或残肝体积不足[残肝体积不足是指肝硬化患者的残肝体积(future liver remnant,FLR)占标准肝脏体积<40%,无肝硬化患者的残肝体积占标准肝脏体积<30%[8]];④在增强CT或MRI上,根据改良的实体肿瘤治疗效果评价标准(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST)可测量出1个或多个肿瘤病灶;⑤Child-Pugh A或B级;⑥美国东部肿瘤协作组制订的体力状态评价标准(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)评分0~1分;⑦巴萨罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer,BCLC)B或C期;⑧规律接受TACE、仑伐替尼和PD-1单抗治疗,TACE方式包括传统的碘油化疗栓塞(conventional transarterial chemoembolization, cTACE)和载药微球化疗栓塞(drug-eluting bead transarterial chemoembolization,DEB-TACE)。排除标准:①合并有其他恶性肿瘤;②合并下腔静脉或肠系膜上静脉癌栓;③本研究开始前曾接受过索拉非尼、仑伐替尼或PD-1单抗等系统治疗;④有自身免疫疾病、甲亢或甲减、哮喘等病史;⑤存在严重的合并症,包括严重的心、肺、肾、凝血功能障碍;⑥既往接受过同种异体器官移植的患者,包括肝移植、肾移植;⑦临床信息不完整。根据纳入和排除标准,初步筛选到193例接受TACE联合仑伐替尼及PD-1单抗的中晚期HCC,排除不符合入组标准的88例。其中,合并有其他恶性肿瘤4例,既往曾接受过索拉非尼、仑伐替尼或

PD-1单抗等系统治疗54例,既往曾接受肝移植2例,临床信息不完整28例。最终共纳入105例不可切除的中晚期HCC(见图1)。本研究已获得陆军军医大学第一附属医院伦理委员会的批准[(B)KY2024093]。本研究已在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2400083197)。

1.2 仑伐替尼联合PD-1单抗的治疗方案

仑伐替尼及PD-1单抗使用均按照药物说明书中的推荐剂量用药。仑伐替尼:体质量≤60 kg,8 mg,口服,1次/d;体质量>60 kg, 12 mg,口服,1次/d。PD-1单抗:替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗均为每3周用药1次,每次200 mg,静滴,静滴超过30 min。105名中晚期HCC患者使用PD-1单抗的情况为:替雷利珠单抗67例,卡瑞利珠单抗22例,信迪利单抗11例,帕博利珠单抗5例。

1.3 转化治疗效果评价

TACE联合仑伐替尼及PD-1单抗治疗前均行上腹部增强CT及血常规、肝功能、异常凝血酶Ⅱ(protein induced by vitamin k absence or antagonist-Ⅱ, PIVKA-Ⅱ)、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、甲功五项、心肌酶谱等检查,以后每6~9周复查1次,患者定期复查,直至患者死亡或随访结束(2023年9月30日),依据mRECIST评估TACE联合仑伐替尼及PD-1单抗治疗的疗效[9]。肿瘤治疗反应由2名具有5年以上经验的放射科医师基于增强CT或MRI结果进行独立评估,评估所有患者治疗期间的最佳肿瘤反应。肿瘤治疗反应根据mRECIST标准分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。CR定义为所有肿瘤病灶消失,无新的病灶出现,且肿瘤标志物AFP、PIVKA-Ⅱ正常,至少维持4周。PR定义为所有肿瘤病灶的最大径之和减少≥30%,至少维持4周。PD定义为所有肿瘤病灶的最大径之和增加≥20%,或出现新病灶。SD定义为所有肿瘤病灶的最

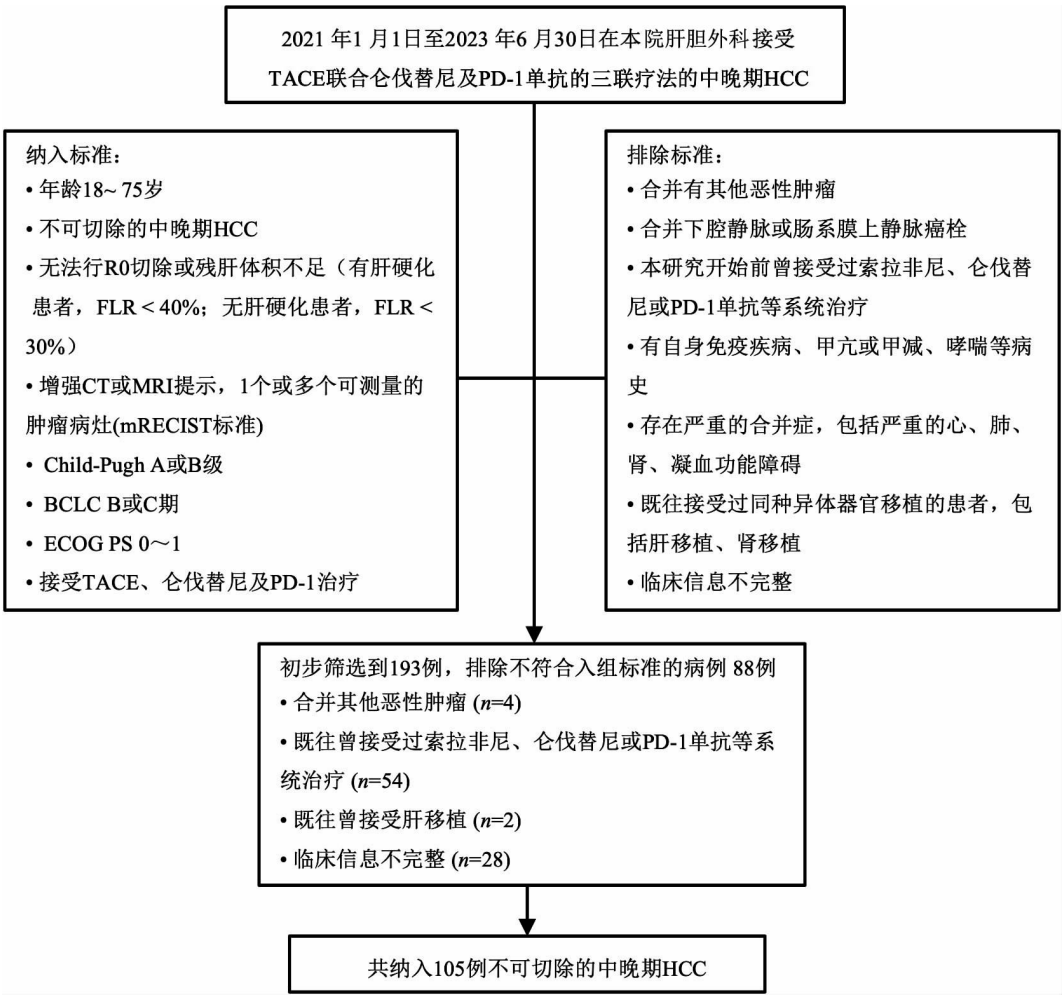


图1 纳入本研究的患者筛选的流程图

大径之和减少未达 PR,或增加未达 PD。ORR 定义为从首次 TACE 治疗至随访结束疗效评价达到 CR 或 PR 的患者占全部患者的比例之和,即 ORR=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)×100%。DCR 定义为从首次 TACE 治疗至随访结束疗效评价达到 CR、PR 或 SD 的患者占全部患者的比例之和,即 DCR=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)×100%。

1.4 手术切除的标准及手术时机的选择

根据患者治疗后定期随访复查的生化指标及影像学资料等综合评估,达到降期转化成功的评价标准并患者同意外科手术的行外科手术切除。降期转化成功的评价标准为:①除肝脏病灶外无其他部位转移病灶;②Child-Pugh A 级;③ECOG PS 评分 0~1 分;④肝硬化患者的残肝体积占标准肝脏体积须达到 40%以上,无肝硬化患者的残肝体积占标准肝脏体积须达到 30%以上;⑤吲哚菁绿 15 分钟滞留率(indocyanine green retention test after 15 min, ICG-R15)<20%;⑥根据 mRECIST 评估达到 CR 或 PR,疗效为 SD 的患者须维持病情稳定至少 8 周以上;⑦门静脉主干内癌栓退缩至一级分支内或门静脉主干血流恢复均视为疗效达 PR。手术方式可选择开腹或腹腔镜肝部分切除术。

1.5 术后随访和管理

TACE 术后根据患者术后恢复情况进行随访,每 6~9 周复查 1 次,发现 AFP 或 PIVKA-Ⅱ升高,怀疑肿瘤复发时,进行超声造影、增强 CT、增强 MRI 等检查,必要时行 TACE、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)等治疗。对所有患者的 OS 情况和无进展生存期(progression-free survival, PFS)进行分析。OS 定义为从第 1 次 TACE 手术到任何原因死亡或最后 1 次随访的时间。PFS 定义为从第 1 次 TACE 手术到肿瘤进展或最后 1 次随访的时间。

根据美国国立癌症研究所专门制订的不良事件通用术语标准 5.0 版本(Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0, CTCAE v5.0)对所有患者在治疗期间的不良反应事件的类型、频率及严重程度进行记录,评估 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗中晚期 HCC 的安全性。

1.6 统计学分析

所有数据应用统计软件 SPSS 25.0 进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布的计数资料则以 $M(P_0, P_{100})$ 进行描述;计数资料采用例(%)进行描述。应用 Kaplan-Meier 方法作生存分析图,分析所有患者的 OS 和 PFS。$P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料特征

2021 年 1 月至 2023 年 6 月期间共纳入本中心 105 例中晚期 HCC 患者。所有患者接受了 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗的三联治疗方案。患者的年龄为(54.9±9.4)岁,中位年龄为 54 岁。患者肝癌发病的主要病因是乙肝,其次为丙肝。所有患者的临床基线资料见表 1。

表 1 105 例接受 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗的中晚期 HCC 的临床基线资料

临床特征	例数(%)
性别	
男	92 (87.6)
女	13 (12.4)
病因	
乙肝	95 (90.5)
丙肝	3 (2.9)
饮酒	2 (1.9)
其他	5 (4.8)
ECOG PS 评分	
0	84 (80.0)
1	21 (20.0)
Child-Pugh 分级	
A	98 (93.3)
B	7 (6.7)
BCLC 分期	
B	42 (40.0)
C	63 (60.0)
肿瘤大小/cm	
<5	38 (36.2)
≥5	67 (63.8)
肿瘤数量	
≤3	45 (42.9)
>3	60 (57.1)
血管侵犯	
有	47 (44.8)
无	58 (55.2)
肝外转移	
有	19 (18.1)
无	86 (81.9)
AFP/(ng/mL)	
<400	69 (65.7)
≥400	36 (34.3)
PIVKA-Ⅱ/(mAU/mL)	
<400	45 (42.9)
≥400	60 (57.1)
TACE 方式	
cTACE	41 (39.0)
DEB-TACE	64 (61.0)
TACE 次数	
≤3	93 (88.6)
>3	12 (11.4)

2.2 患者的治疗反应

所有接受 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗的 105 例中晚期 HCC 患者的肿瘤治疗反应总体良好。疗效达到 CR 27 例(25.7%),PR 39 例(37.1%),SD 10 例(9.5%),PD 29 例(27.6%)。ORR 为 62.8%,DCR 为 72.3%。BCLC B 期 HCC 与 BCLC C 期 HCC 患者的 ORR、DCR 差异均无统计学意义(图 2)。

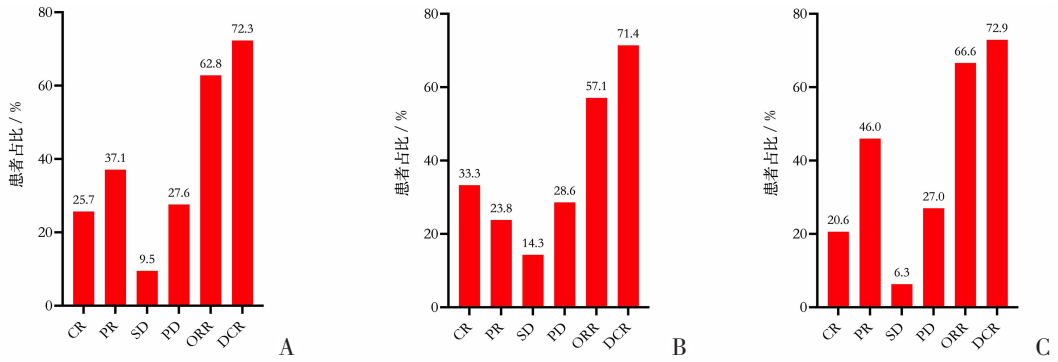
本研究纳入的 105 名中晚期 HCC 患者经 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗降期转化成功后选择行根治性手术切除 12 例,转化切除率约为 11.4%。其中疗效达 CR 的 4 例,疗效达 PR 的 8 例。另有 15 例因肝癌残留或术后复发接受了 RFA 治疗,其中 7 例疗效达 CR,4 例达 PR,1 例为 SD,另外 3 例为 PD。有 12 例患者因门静脉癌栓或病灶位于下腔静脉等大血管旁,接受了立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy,SBRT),其中 2 例疗效达 CR,6 例达 PR,另外 4 例为 PD。还有 5 例患者因肝癌术后复发接受了碘 131(^{131}I)粒子植入术治疗,其中 1 例疗效达 CR,1 例达 PR,另外 3 例为 PD。

2.3 接受 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 治疗转化成功的典型中晚期 HCC 病例

图 3 展示了 2 例接受 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗转化成功的典型中晚期 HCC 患者的临床病例资料,包括治疗过程中影像学表现、AFP 及 PIVKA-Ⅱ的动态变化趋势。经过转化治疗后,1 例患者的所有肿瘤病灶完全消失,另 1 例患者的所有肿瘤病灶完全坏死,均达到 CR。随访至 2023 年 9 月 30 日,2 例患者均未发现肿瘤复发及转移。

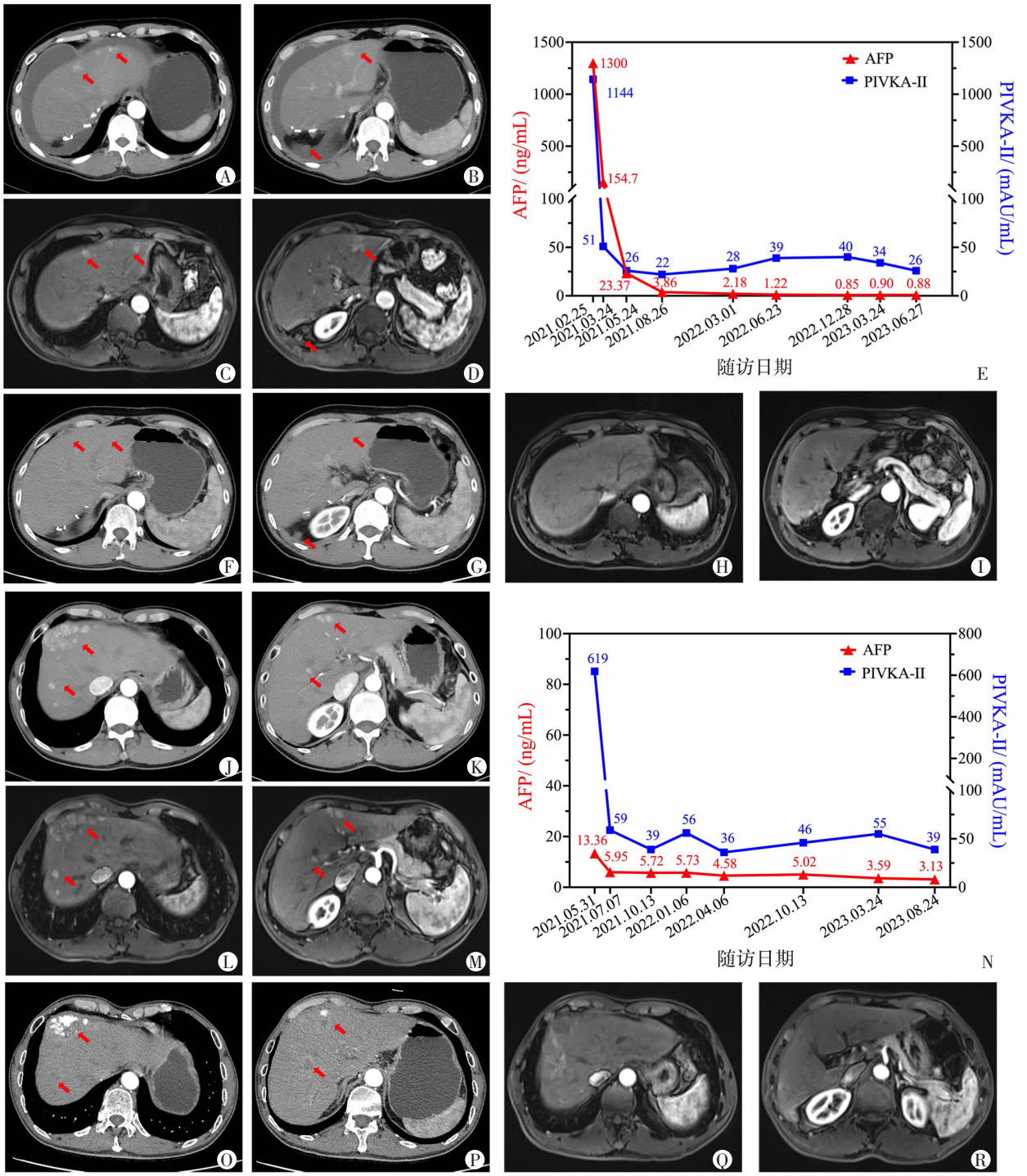
2.4 不良反应事件

最后 1 次评估时间截止至 2023 年 9 月 30 日。所有患者接受了 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗。105 例患者有 102 例在治疗期间被观察到不同程度的不良反应,所有不良反应发生率为 97.1%(102/105),其中 3~4 级不良反应发生率为 33.3%(表 2)。最常见的不良反应为天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase,AST)升高(94 例,89.5%),其次为腹痛(89 例,84.8%)和丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)升高(86 例,81.9%),再其次为总胆红素升高(67 例,63.8%)和手足综合征(62 例,59.0%)。出现 3~4 级不良反应的患者 35 例,最常见的 3~4 级不良反应为 AST 升高(21.9%)、ALT 升高(15.2%)、手足综合征(4.8%)、腹泻(3.8%)、腹痛(3.8%)和皮疹(3.8%)。未观察到 5 级不良反应。因肝功能异常、腹泻、消化道出血等不良反应导致仑伐替尼停药 15 例,因血压升高、腹泻、皮疹等不良反应导致仑伐替尼减量 3 例,因肿瘤进展改为二线靶向药瑞戈非尼 13 例。因总胆红素升高、甲减、免疫相关性肺炎、皮疹等不良反应停用 PD-1 单抗的 8 例。手足综合征、皮疹等不良反应经尿素软膏治疗后缓解。高血压为使用仑伐替尼后出现的常见不良反应,经降血压治疗后血压控制较好。ALT、AST 升高者,若为 1~2 级不良反应则密切观察,定期复查肝功能,出现 3~4 级不良反应后使用异甘草酸镁或复方甘草酸苷等药物行保肝治疗。其他 1~2 级不良反应均未做特殊处理。所有治疗相关的不良反应在可控范围内,经对症处理后恢复良好。



A:所有患者对 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗的总体反应情况(n=105);B:BCLC B 期 HCC 患者对 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗的总体反应情况(n=42);C:BCLC C 期 HCC 患者对 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗的总体反应情况(n=63)

图 2 中晚期 HCC 患者对 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗的总体反应



A~I: 1 例 45 岁男性晚期 HCC(CNLC Ⅲ b 期,BCLC C 期)患者,接受 cTACE 联合仑伐替尼及帕博利珠单抗进行转化治疗　红色箭头:示肿瘤病灶;A、B:TACE 术前增强 CT 提示肝癌复发伴腹腔转移;C、D:TACE 术前增强 MRI 提示肝内病灶及腹腔转移病灶;E: AFP 与 PIVKA-Ⅱ的动态变化趋势;F、G:TACE 术后 1 月复查增强 CT 提示肝内肿瘤及腹膜转移病灶较前明显缩小;H、I: TACE 术后 1 年复查增强 MRI 提示肝内肿瘤及腹腔转移病灶完全消失,达到 CR; J~R: 1 例 51 岁男性中期 HCC 伴肝内多发转移(CNLC Ⅱ b 期,BCLC B 期)患者,接受 2 次 DEB-TACE 治疗,同时联合靶向药仑伐替尼及信迪利珠单抗进行转化治疗　红色箭头:示肿瘤病灶; J、K:TACE 术前增强 CT 提示 HCC 伴肝内多发转移;L、M:TACE 术前增强 MRI 提示 HCC 伴肝内多发转移;N:AFP 与 PIVKA-Ⅱ的动态变化趋势;O、P:TACE 术后 1 月复查增强 CT 提示肿瘤较前明显缩小;Q、R: TACE 术后 1 年复查增强 MRI 提示肝内所有肿瘤病灶完全坏死,达到 CR

图 3　2 例典型的中晚期 HCC 经 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗转化治疗后达到完全缓解的临床病例资料及治疗过程中 AFP 和 PIVKA-Ⅱ的变化趋势

2.5 随访结果

105 例患者中晚期 HCC 患者在 TACE 术后每 6~9 周复查 1 次上腹部增强 CT、血常规、肝功能、AFP 及 PIVKA-Ⅱ、心肌酶谱及甲功五项等指标。这些患者均随访至 2023 年 9 月 30 日,随访时间为 2.9~32.9 个月,中位随访时间为 16.0 个月。至随访终点 2023 年 9 月 30 日,共有 33 例患者因肝癌进展而死亡,有 72 例患者仍存活,所有患者的生存率为 68.6%。105 例患者的 1 年和 2 年的总生存率分别为 82.3%和 58.5%。中位总生存期未达到。至随访终点 2023 年 9 月 30 日,共有 83 例 HCC 患者出现肿瘤进展,仅有 22 例患者未出现肿瘤进展。所有患者的中位无进展生存期为(10.3±0.8)个月。105 例患者的 1 年和 2 年的无进展生存率分别为 41.3%和 8.7%。105 例患者的总生存及无进展生存曲线如图 4 所示。

表 2 105 例患者行 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗后的不良反应类型及分级[例(%)]

不良反应	不良反应分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
AST 升高	46(43.8)	25(23.8)	19(18.1)	4(3.8)
腹痛	48(45.7)	37(35.2)	4(3.8)	0
ALT 升高	49(46.7)	21(20.0)	12(11.4)	4(3.8)
总胆红素升高	44(41.9)	21(20.0)	1(1.0)	1(1.0)
手足综合征	36(34.3)	21(20.0)	5(4.8)	0
皮疹	42(40.0)	15(14.3)	4(3.8)	0
乏力	45(42.9)	6(5.7)	1(1.0)	0
腹泻	33(31.4)	14(13.3)	4(3.8)	0
恶心	37(35.2)	7(6.7)	1(1.0)	0
呕吐	35(33.3)	5(4.8)	1(1.0)	0
瘙痒	28(26.7)	11(10.5)	2(1.9)	0
发热	28(26.7)	5(4.8)	1(1.0)	0
血压升高	16(15.2)	5(4.8)	4(3.8)	0
食欲减退	6(5.7)	3(2.9)	0	0
口腔溃疡	5(4.8)	3(2.9)	0	0
牙龈出血	4(3.8)	2(1.9)	1(1.0)	0
消化道出血	4(3.8)	0	0	0
胸闷	3(2.9)	0	0	0
关节痛	3(2.9)	0	0	0
甲减	2(1.9)	0	0	0
声音嘶哑	2(1.9)	0	0	0
头痛	2(1.9)	0	0	0
免疫相关性肺炎	2(1.9)	0	0	0
脱发	1(1.0)	0	0	0
咯血	1(1.0)	0	0	0

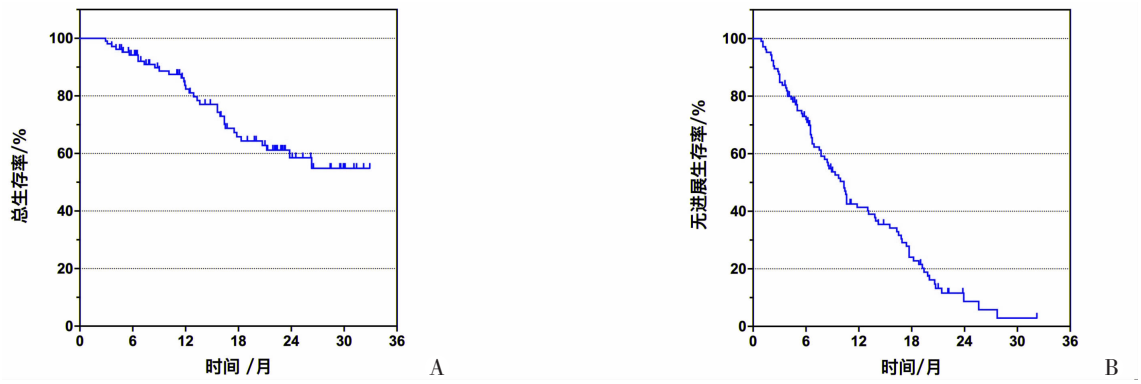


图 4 105 例接受 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗综合治疗的中晚期 HCC 患者的总生存曲线(A)和无进展生存曲线(B)

3 讨论

外科手术切除仍然是改善肝癌患者长期生存的最重要的根治性手段,但初始可切除肝癌患者仅占20%~30%[2]。不可切除的中晚期 HCC 接受 TACE 等局部治疗联合靶向药物及 PD-1 单抗等系统治疗进行降期转化,可大大改善患者的预后。目前,中晚期 HCC 转化治疗的主要手段有 TACE、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、肝动脉栓塞放疗(transarterial radioembolization, TARE)、SBRT、门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)及联合肝实质离断和门静脉结扎的二部肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)等[4]。TACE 已成为治疗中晚期 HCC 的重要手段。目前,国内外多项研究均表明,TACE 治疗伴有门静脉癌栓的中晚期 HCC 是安全有效的[10-12]。本研究有 44.8%(47 例)患者合并有门静脉分支癌栓,这些患者在 TACE 治疗后均未出现肝功能衰竭、消化道出血、胆道梗阻等严重并发症。FAN 等[13]在 1998 年报道了行肝动脉化疗栓塞治疗不可切除中晚期肝癌,发现 TACE 治疗后转化率可达 18.1%,术后 5 年的总生存率达 56%,与早期肝癌手术切除后的 5 年总生存率大致相当[3]。单纯 TACE 治疗也有一定的局限性,TACE 术后可释放多种细胞因子如 VEGF、PDGF 等在缺血缺氧的肿瘤组织中被激活,可促进肿瘤血管生成,导致肿瘤局部残留[14-17]。随着 TACE 治疗次数增加,肿瘤的反应性也逐渐下降,多次 TACE 容易损害肝功能,影响转化治疗的安全性[18-19]。

近年来,随着新一代靶向药物仑伐替尼及免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 单抗、CTL-4 单抗等广泛应用于临床,中晚期肝癌的治疗取得了突破性进展。虽然单药治疗有一定的疗效,但患者的获益有限,难以从根本上改变患者的预后。近年来,靶向药物联合免疫治疗不可切除肝癌取得了较好的疗效。IMbrave150 研究表明,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗即“T+A 方案”治疗晚期 HCC 的 OS、PFS 均显著优于索拉非尼[20]。KEYNOTE-524 研究显示,仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗晚期 HCC 的 ORR 高达 46%,且中位 OS 达到了 22 个月,中位 PFS 达到了 9.3 个月。ORIENT-32 研究表明,信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物对比索拉非尼治疗晚期 HCC,ORR 得到了显著升高,中位 OS 和中位 PFS 显著延长[21]。此外,阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗组合也在晚期肝癌治疗中获得了较好的有效性和安全性[22]。这些靶免药物联合治疗将中晚期肝癌的 ORR 提高到 33.2%~46.0%[6, 20, 22]。本研究中,ORR 达到了 62.8%,明显高于文献报道的仑伐替尼联合免疫治疗中晚期 HCC 的 ORR,这可能与本研究还联合了 TACE 治疗有关。此外,本研究报道的中位 OS 未达到,中位 PFS 为(10.3±0.8)个月,明显长于仑伐替尼联合免疫治疗的结果。本研究统计的不可切除的中晚期 HCC 转化切除率为 11.4%,与国内外研究报道的中晚期 HCC 的转化切除率大致类似[23-25]。但不同研究报道的转化切除率也有一定的差异,这可能与入组肝癌患者的选择、肿瘤分期、评估疗效的标准不同等有关。还有部分患者因肝癌 TACE 术后残留或复发,经多学科会诊(multidisciplinary consultation, MDT)讨论后接受了再次 TACE、RFA、SBRT 及^{131}I 粒子植入等综合治疗,有效地抑制了肿瘤进展,延长了患者的生存期。但这些转化后治疗方案的不同,也对患者的总体疗效和预后产生了一定的影响。未来还需要进一步设计前瞻性随机对照实验来排除这些转化后治疗方案不同带来的干扰。这些结果说明以 TACE 为基石的局部治疗联合靶免药物系统治疗有助于提高中晚期 HCC 的 ORR,延长患者的生存期。这些研究结果为中晚期 HCC 治疗方案选择提供了很好的参考。

本研究中 105 例中晚期 HCC 均接受了 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗规律治疗,总体治疗效果良好。至随访终点,疗效达 CR 的占 25.7%,疗效达到 PR 的占 37.1%,疗效为 SD 的占 9.5%,疗效为 PD 的占 27.6%。ORR 为 62.8%,DCR 为 72.3%,与国内外相关研究报道的结果类似[23, 25]。这提示 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗不可切除的中晚期 HCC 是一种有效的转化治疗方案。其机制可能与这些治疗之间存在互补作用有关。一方面,TACE 可导致局部肝组织缺血缺氧,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 PD-L1 等表达明显增加[15, 17, 26],另一方面,靶向药物可抑制 VEGF 等信号通路,PD-1 单抗可阻碍 PD-1 与 PD-L1 的结合[27],三者联合使用,在机制上发挥互补作用,可改善患者的生存期,提高客观缓解率与疾病控制率,提高中晚期 HCC 的总体疗效。

本研究中所有级别不良反应发生率为 97.1%,3~4 级不良反应发生率为 33.3%,最常见的不良反应为 AST 升高、腹痛、ALT 升高、总胆红素升高及手足综合征。所有不良反应在可控范围内。有 15 例患者因肝功能异常、腹泻、消化道出血等不良反应停用仑伐替尼,有 3 例患者因血压升高、腹泻、皮疹等不良反应导致仑伐替尼减量,另有 13 例患者因肿瘤进展改为二线靶向药瑞戈非尼。还有 8 例患者因总胆红素升高、甲减、免疫相关性肺炎、皮疹等不良反应停用 PD-1 单

抗。未观察到因使用仑伐替尼及 PD-1 单抗出现严重不良反应及死亡病例,说明 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗中晚期 HCC 是相对安全的。但对于合并有门静脉高压症、食管胃底静脉曲张的患者,需要密切关注消化道出血情况。一旦发生消化道出血,应立即停用靶向药物仑伐替尼,积极止血、纠正贫血。对于有血管侵犯或门静脉癌栓的患者,有 12 例患者 TACE 术后还接受了 SBRT 治疗,肿瘤及门静脉癌栓均得到了有效控制。对于合并门静脉癌栓患者是否需要联合局部放疗仍需要进一步研究探索。目前对于转化成功的患者是否需要行手术切除及术后是否需要继续应用仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗仍然存在争议[7]。转化成功的患者,可获得根治性切除机会,有望获得与早期 HCC 相近的远期生存。对于转化效果不佳的患者,应避免激进手术,这部分患者可再次行 TACE 或更换靶免治疗药物。本研究为中晚期 HCC 患者提供了 1 种新的治疗策略,但也存在一定的局限性。本研究是 1 项单中心的回顾性队列研究,样本量较小,随访时间较短。未来还需要大样本前瞻性的随机对照研究进一步验证。

目前,TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗中晚期 HCC 仍然存在诸多问题,如对各种肝癌分期患者的筛选、治疗效果评价、转化时间选择、在手术切除后是否还需要持续应用仑伐替尼和 PD-1 单抗进行治疗等还不清楚。但这种新的治疗方案,在治疗中晚期 HCC 的安全性、可行性已获得了临床证实。未来还可通过进一步深入研究筛查出真正受益的患者,从而精准施策,使更多的中晚期 HCC 病人受益。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193.
Medical Administration Bureou of National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2022 edition)[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(4): 367-388. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193.

[3] BRUIX J, REIG M, SHERMAN M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2016, 150(4): 835-853. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.041.

[4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组, 樊嘉, 秦叔逵, 等. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 7(6): 618-632.
Alliance of Liver Cancer Translational Therapy of Liver Cancer Committee of the Chinese Anti-Cancer Association, FAN J, QIN S K, *et al*. Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma(2021 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 7(6): 618-632.

[5] RAO Q, LI M, XU W, *et al*. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatol Int, 2020, 14(5): 765-775. DOI: 10.1007/s12072-020-10064-8.

[6] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, *et al*. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(26): 2960-2970. DOI: 10.1200/JCO.20.00808.

[7] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组, 等. 基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(4): 241-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20210415-00138.
Hepatobiliary and Pancreatic Disease Prevention and Control Committee of Chinese Preventive Medical Association, Liver Cancer Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Hepatology Group of Surgery Branch of Beijing Medical Association, *et al*. Chinese expert consensus on conversion therapy of immune checkpoint inhibitors combined antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma (2021 Edition)[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2021, 27(4): 241-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20210415-00138.

[8] ZHU X D, HUANG C, SHEN Y H, *et al*. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations. Liver Cancer. 2021;10(4): 320-329. DOI: 10.1159/000514313.

[9] LLOVET J M, LENCIONI R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 288-306. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.026.

[10] LUO J, GUO R P, LAI E C, *et al*. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(2): 413-420. DOI: 10.1245/s10434-010-1321-8.

[11] ZHU K S, CHEN J W, LAI L S, *et al*. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with

transarterial chemoembolization combined with sorafenib: a retrospective controlled study[J]. Radiology, 2014, 272(1): 284-293. DOI: 10.1148/radiol.14131946.

[12] SILVA J P, BERGER N G, TSAI S, *et al*. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. HPB, 2017, 19(8): 659-666. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.016.

[13] FAN J, TANG Z Y, YU Y Q, *et al*. Improved survival with resection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Dig Surg, 1998, 15(6): 674-678. DOI: 10.1159/000018676.

[14] SERGIO A, CRISTOFORI C, CARDIN R, *et al*. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(4): 914-921. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01712.x.

[15] VIRMANI S, RHEE T K, RYU R K, *et al*. Comparison of hypoxia-inducible factor-1alpha expression before and after transcatheter arterial embolization in rabbit VX2 liver tumors[J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(10): 1483-1489. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.06.017.

[16] PINATO D J, MURRAY S M, FORNER A, *et al*. Trans-arterial chemoembolization as a loco-regional inducer of immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma: implications for immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(9): e003311. DOI: 10.1136/jitc-2021-003311.

[17] WANG B, XU H, GAO Z Q, *et al*. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Acta Radiol, 2008, 49(5): 523-529. DOI: 10.1080/02841850801958890.

[18] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(11): 1039-1044. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2022.11.001.
Clinical Guidelines Committee of Interventional Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on the TACE failure/refractoriness and its subsequent therapies in treating patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Radiol, 2022, 31(11): 1039-1044. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2022.11.001.

[19] 魏庭丰, 何仕诚, 朱海东, 等. 原发性肝癌肝动脉化疗栓塞治疗间隔长短对近期肝功能影响的比较[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(11): 1126-1130. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.11.014.
WEI T F, HE S C, ZHU H D, *et al*. The impact of different intervals between two TACE procedures on the short-term liver functions in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Radiol, 2020, 29(11): 1126-1130. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.11.014.

[20] FINN R S, QIN S K, 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.

[21] REN Z G, XU J M, BAI Y X, *et al*. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar ($IBI_3$05) 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.

[22] XU J M, SHEN J, GU S Z, *et al*. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1003-1011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2571.

[23] ZHU X D, HUANG C, SHEN Y H, *et al*. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. Liver Cancer, 2021, 10(4): 320-329. DOI: 10.1159/000514313.

[24] 张雯雯, 胡丙洋, 韩骏, 等. PD-1 抑制剂与多靶点酪氨酸激酶抑制剂联合方案用于进展期肝癌转化治疗研究的初步报告[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 6(12): 947-948.
ZHANG W W, HU B Y, HAN J, *et al*. Preliminary report on the study of conversion therapy of advanced hepatocellular carcinoma combined PD-1 inhibitors with multi-target tyrosine kinase inhibitors[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2020, 6(12): 947-948.

[25] ZHANG W W, TONG S, HU B Y, *et al*. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies as conversion therapy for patients with unresectable intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, phase II trial[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(9): e007366. DOI: 10.1136/jitc-2023-007366.

[26] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, *et al*. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1α, and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. J Exp Med, 2014, 211(5): 781-790. DOI: 10.1084/jem.20131916.

[27] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.

(收稿:2024-05-30;修回:2024-06-28)

(编辑 邓强庭)