

· 临床研究 ·

肝动脉灌注化疗联合 PD-1/TKI 治疗不可切除性肝癌的安全性和疗效

吴春霖¹ 侯一夫² 陈凯² 赵冀² 唐世杰¹ 杨洪吉^{1,2}

【摘要】 目的 探讨肝动脉灌注化疗 (HAIC) 联合 PD-1/酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗不可切除肝细胞癌 (uHCC) 的安全性和疗效。方法 回顾性分析 2019 年 3 月至 2022 年 6 月在四川省人民医院接受诊治的 184 例 uHCC 患者临床资料。患者均签署知情同意书,符合医学伦理学规定。其中男 157 例,女 27 例;年龄 28~85 岁,中位年龄 54 岁。根据治疗方案不同,分为联合组 (94 例) 和对照组 (90 例)。联合组采用 HAIC 联合 PD-1/TKI 治疗,对照组仅接受 HAIC 治疗。HAIC 采用 mFOLFOX6 方案。观察治疗过程中的不良反应,评估疗效。主要疗效指标为总体生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS),次要疗效指标为客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR),安全性指标为不良反应发生率。率的比较采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验, Cox 回归分析预后因素。结果 联合组 ORR、DCR 分别为 65% (61/94)、89% (84/94),明显高于对照组的 38% (34/90)、70% (63/90) ($\chi^2=13.530, 10.729; P<0.05$)。联合组转化后手术患者占比 26% (24/94),亦明显高于对照组的 10% (9/90) ($\chi^2=7.536, P<0.05$)。联合组中位 OS、PFS 分别为 17、14 个月,明显优于对照组的 13、7 个月 ($HR=0.29, 0.47; P<0.05$)。Cox 分析显示,联合靶向免疫治疗是 OS ($HR=0.371, 95\%CI: 0.253 \sim 0.543; P<0.05$) 和 PFS ($HR=0.284, 95\%CI: 0.197 \sim 0.410; P<0.05$) 的独立保护因素。联合组 WBC 减少和皮疹发生率分别为 16% (15/94)、27% (25/94),明显高于对照组的 6% (5/90)、2% (1/90) ($\chi^2=5.135, 24.610; P<0.05$)。不良反应均经过对症处理或药物剂量调整后好转,治疗期间未观察到治疗相关性死亡。结论 与单用 HAIC 治疗相比,HAIC 联合 PD-1/TKI 明显改善 uHCC 的预后,且不良反应可控。

【关键词】 癌,肝细胞; 肝动脉灌注化疗; 程序性死亡受体 -1; 酪氨酸激酶抑制剂; 靶向治疗

Safety and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy combined with PD-1/TKI for unresectable hepatocellular carcinoma Wu Chunlin¹, Hou Yifu², Chen Kai², Zhao Ji², Tang Shijie¹, Yang Hongji^{1,2}.

¹Clinical Medical College of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; ²Organ Transplantation Center, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Yang Hongji, Email: hongji_yang65@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the safety and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with PD-1/TKI in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC).

Methods Clinical data of 184 patients with uHCC admitted to Sichuan Provincial People's Hospital from March 2019 to June 2022 were analyzed retrospectively. The informed consents of all patients were obtained and the local ethical committee approval was received. Among them, 157 patients were male and 27 female, aged from 28 to 85 years, with a median age of 54 years. According to different treatment regimens, all patients

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025039

基金项目:四川省科技厅 2022 年重点研发项目 (2022YF0093);四川省科技厅基本科研业务费 (2017YSKY0001);成都市重大科技应用项目 (2022-YF09-00032-SN)

作者单位:646000 四川省泸州市,西南医科大学临床医学院¹;610072 成都,四川省人民医院器官移植中心²

通信作者:杨洪吉, Email: hongji_yang65@163.com

were divided into the combined group ($n=94$) and control group ($n=90$). In the combined group, patients were treated with HAIC combined with PD-1/TKI, and those in the control group were treated with HAIC alone. HAIC was given using mFOLFOX6. Adverse reactions were observed during the treatment and clinical efficacy was evaluated. The main indexes for efficacy evaluation were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), the secondary indexes were objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR). The index for safety evaluation was the incidence of adverse reactions. The rates were compared with Chi-square test. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier method and Log-rank test. Prognostic factors were assessed by Cox regression analysis. **Results** The ORR and DCR in the combined group were 65%(61/94) and 89%(84/94), significantly higher than 38%(34/90) and 70%(63/90) in the control group ($\chi^2=13.530, 10.729$; both $P<0.05$). In the combined group, the proportion of patients undergoing surgery after translational therapy was 26%(24/94), significantly higher than 10%(9/90) in the control group ($\chi^2=7.536, P<0.05$). The median OS and PFS in the combined group were 17 and 14 months, significantly longer than 13 and 7 months in the control group ($HR=0.29, 0.47$; both $P<0.005$). Cox regression analysis showed that combination with targeted immunotherapy was the independent protective factor of OS ($HR=0.371, 95\%CI: 0.253-0.543$; $P<0.05$) and PFS ($HR=0.284, 95\%CI: 0.197-0.410$; $P<0.05$). In the combined group, the decrease of WBC and the incidence of rash were 16%(15/94) and 27%(25/94), significantly higher than 6%(5/90) and 2%(1/90) in the control group ($\chi^2=5.135, 24.610$; both $P<0.05$). Adverse reactions were mitigated after symptomatic treatment or drug dosage adjustment. No treatment-related death was observed throughout the treatment. **Conclusions** Compared with HAIC alone, HAIC combined with PD-1/TKI can significantly improve clinical prognosis of uHCC and yield controllable adverse reactions.

[Key words] Carcinoma, hepatocellular; Hepatic artery infusion chemotherapy; Programmed death-1 (PD-1); Tyrosine kinase inhibitor (TKI); Targeted therapy

原发性肝癌是世界最常见恶性肿瘤,其中肝细胞癌(肝癌)约占75%,是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,也是癌症死亡的第三常见原因^[1]。2020年我国肝癌患者数及死亡人数分别占全球的45.3%、47.1%^[2],也是我国第四常见癌症及第二常见癌症死亡原因^[3]。肝癌起病隐匿,缺乏早期典型症状,大多数患者临床确诊时已处于晚期或无法耐受手术而无根治性手术切除机会,5年总体生存率仅约14.1%^[4],给我国人民的生命健康安全带来沉重负担。针对无根治性手术机会的患者,我国专家认为基于介入局部治疗联合系统治疗可获得更好疗效^[5-7]。

肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)作为晚期肝癌首选局部治疗方法已被纳入我国专家共识,学界已有大量报道证实HAIC对于伴有血管侵犯的晚期肝癌中的疗效,并可为不可切除性肝细胞癌(unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC)患者创造转化切除机会。近年来,以“索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼”等为代表的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)药物在肝癌治疗中占据重

要地位,多项研究证实TKI对于uHCC患者的有效性及安全性^[8-11]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)也被逐渐应用于肝癌患者,但以CheckMate-459以及KEYNOTE-240为代表的ICIs单药治疗晚期肝细胞癌的Ⅲ期临床研究显示的疗效却不尽人意^[12,13],这可能与肝脏独特的免疫耐受微环境及肿瘤细胞的免疫逃逸相关^[14,15],且有研究显示ICIs会激活肿瘤细胞对免疫治疗的耐受,导致接受ICIs单药治疗的肝癌患者进展率超过30%^[16]。免疫及靶向联合治疗方案逐渐成为uHCC患者的主要方案,但免疫联合靶向治疗的肿瘤反应率仍有待提高^[17],导致当下免疫及靶向治疗尚存争论。我国颁布的《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》推荐将基于HAIC的联合治疗方案用于uHCC患者,以提高肿瘤缓解率及转化切除率^[18]。

HAIC除可直接杀伤肿瘤细胞外,还可改变肿瘤细胞微环境,提高VEGF表达并促进肿瘤抗原释放,增强免疫原性,其联合靶向及免疫治疗可能为患者带来更高的肿瘤缓解率及转化切除率^[19],达到1+1>2的效果。然而,何种联合方式能为患者带来生存获益尚缺乏数据论证,对于HAIC联合靶向

及免疫治疗的探索是当前亟需解决的问题。本中心将 HAIC 联合 PD-1 及 TKI 与仅 HAIC 用于治疗 uHCC 患者,对比探究两者的有效性及安全性,以期为此类患者临床治疗提供参考。

资料与方法

一、一般资料

回顾性分析 2019 年 3 月至 2022 年 6 月在四川省人民医院接受诊治的 184 例 uHCC 患者临床资料。其中男 157 例,女 27 例;年龄 28~85 岁,中位年龄 54 岁。本研究及相关治疗方案均获得患者知情同意,获得四川省人民医院伦理委员会批准[伦理委员会批准号:伦审(研)2021 年第 530 号]。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 版)》提出的肝细胞癌诊断标准。(2)不可切除性定义为由于大的孤立或多个肿瘤而广泛地累及肝脏、侵犯包括门静脉、肝静脉、下腔静脉在内的主要血管、行手术切除后残肝体积不能支持患者生存、患者生存状况或肝功能不能耐受手术等情况,不能行一期根治性切除。(3)具备符合修改后实体瘤疗效评价标准(mRECIST)标准的可测量病灶。(4)肝功能 Child-Pugh A 或 B 级、美国东部肿瘤协作组-体能状态(ECOG-PS)评分<2 分。

2. 排除标准:(1)依从性差,未坚持按时规律接受治疗,HAIC 治疗周期少于 3 次。(2)合并骨髓、心、肾、肺、脑等重要脏器功能不全或其他恶性肿瘤。(3)医疗及随访资料不完整。

三、方法

1. 分组:根据治疗方案不同,分为联合组(94 例)和对照组(90 例)。联合组采用 HAIC 联合 PD-1/TKI 治疗,HAIC 采用 mFOLFOX6 方案,21 d/周期;对照组仅接受 HAIC 治疗。

2. HAIC:所有患者均于我院行肝动脉置管术。操作方法:(1)优先选择右侧股动脉入路,右侧腹股沟区碘伏常规消毒、铺巾(若右侧操作困难,可改为左侧)。(2)触探股动脉,选择穿刺点,以 5% 利多卡因 5 ml 于穿刺点行局部浸润麻醉。

(3)麻醉生效后,以 Seldinger 法行股动脉穿刺,见充分回血后置入导丝,X 线显像确认导丝进入腹主动脉后沿导丝置入鞘管。(4)经鞘管沿导丝置入 5 F RH 导管,动脉内塑形成功后挂勾腹腔干,以

5 ml/s 流速行碘海醇/碘克沙醇造影,确认肝总动脉显影。(5)经 5 F RH 导管置入 2.7 F Progreat 微导管,以 3 ml/s 流速于肝固有动脉造影,确认肿瘤供血动脉(必要时行肠系膜上动脉造影以甄别变异肝供血动脉)。(6)将微导管尖端置于左/右肝动脉或肝固有动脉,必要时可超选至肿瘤供血动脉行碘化油栓塞。(7)检查置管侧足背动脉搏动情况,确认无异常后以敷贴固定及覆盖全程导管,防止导管移位或意外拔管,嘱患者留置导管侧下肢制动,可行踝泵运动预防下肢静脉血栓。(8)术毕返回病房,以 mFOLFOX6 方案(奥沙利铂 130 mg/m² 灌注 3 h、亚叶酸钙 200 mg/m² 灌注 3~5 h、氟尿嘧啶 400 mg/m² 一次性给药后再以 2 400 mg/m² 灌注 46 h)行肝动脉灌注化疗,化疗期间予水化、保肝及对症治疗。

3. PD-1 抑制剂治疗:联合组患者均规律行静脉 PD-1 抑制剂治疗(替雷利珠单抗注射液 200 mg,每 21 天 1 次)。

4. TKI 药物治疗:联合组患者均口服甲磺酸仑伐替尼胶囊(体重<60 kg 者,8 mg 每日一次;体重>60 kg 者,12 mg 每日一次)或甲苯磺酸多纳非尼片(200 mg 每日两次),根据用药过程中不良反应耐受程度对用量进行调整。

5. 其他治疗:联合组及对照组患者在治疗过程中均可予保肝、退黄、止痛、止吐等对症治疗,乙型肝炎病毒性肝炎(乙肝)患者需长期口服恩替卡韦、替诺福韦抗乙肝病毒治疗。

四、评估

随访过程中,患者每 6~8 周行影像学检查一次并观察治疗过程中的疗效和不良反应。

1. 疗效评估:根据实体瘤疗效评价标准(RECIST) 1.1 标准评估靶病灶影像学反应情况,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD),客观缓解率(objective response rate, ORR)计算为 CR 及 PR 之和,疾病控制率(disease control rate, DCR)计算为 CR、PR 及 SD 之和。若转化、降期后行根治性切除后病理报告提示肿瘤液化坏死、未见活性肿瘤细胞则记为病理学完全缓解(pathologic complete response, pCR);若残余活性肿瘤细胞占比≤10% 则记为明显病理缓解(major pathologic response, MPR)。总体生存期(OS)计算为从开始治疗到癌症相关死

亡或末次随访时间间隔,无进展生存期(PFS)计算从开始治疗到进展或死亡的时间间隔。

2. 安全性评估:治疗相关不良事件采用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 5.0 版(CTCAE 5.0)进行评估。

五、统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行数据分析,采用 GraphPad 8.0.2、Visio 2021 进行图形绘制。符合或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数及百分比表示,比较采用 χ^2 检验,等级变量采用秩和检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验;采用 Cox 回归分析进行预后因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组一般资料比较

2019 年 3 月至 2022 年 6 月于四川省人民医

院接受 HAIC 治疗的 uHCC 患者共 237 例,经过纳入与排除标准,45 例被排除,随访中 8 例失访,累计纳入 184 例。联合组患者 94 例,其中 HAIC 联合 TKI 治疗 39 例,联合 PD-1 和 TKI 治疗 55 例;对照组患者 90 例。联合组肿瘤数量 >3 个患者占比大于对照组,其余各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

二、疗效分析

1. 生存分析:联合组术后 1 年无进展生存率为 56.4%,对照组为 23.3%;联合组术后 1 年总体生存率为 78.7%,对照组为 53.3%;联合组中位 OS、PFS 分别为 17、14 个月,明显优于对照组的 13、7 个月($HR=0.29, 0.47; P < 0.05$;图 1)。

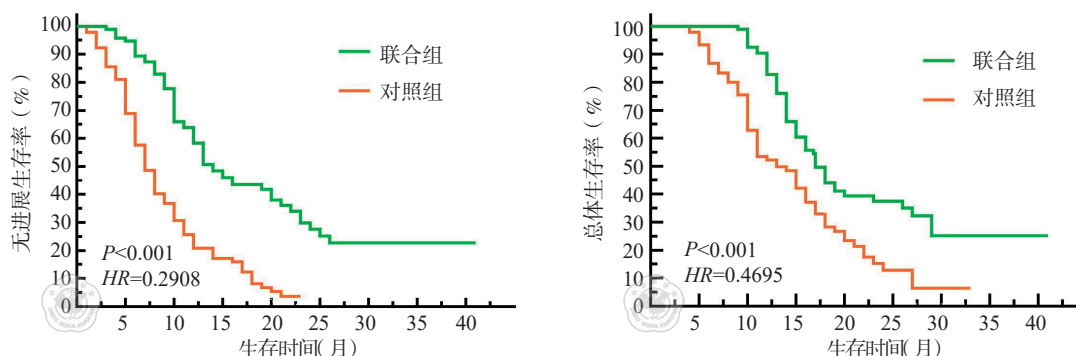
2. 肿瘤反应:联合组 ORR、DCR 分别为 65% (61/94)、89% (84/94),明显高于对照组的 38% (34/90)、70% (63/90) ($\chi^2=13.53, 10.729; P < 0.05$;表 2)。联合组转化后手术患者占比 26% (24/94),明显高于对照组的 10% (9/90) ($\chi^2=7.536, P=0.006$)。转化后接受手术的患者中,联合组 pCR、MPR 分别

表 1 联合组和对照组不可切除性肝癌患者一般资料比较

指标	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别男 (例)	肿瘤直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤数量 ≤ 3 个(例)	血管侵犯 (例)	BCLC分期(例)			肝硬化 (例)	HBV感染 (例)	AFP>400 μ g/L (例)
							A	B	C			
联合组	94	55 $\pm$ 12	82	9 $\pm$ 4	56	54	4	38	52	78	77	47
对照组	90	55 $\pm$ 12	75	7 $\pm$ 3	67	44	12	28	50	80	75	48
统计值		$t=0.160$	$\chi^2=0.559$	$t=2.912$	$\chi^2=4.587$	$\chi^2=1.353$	$\chi^2=5.470$			$\chi^2=1.324$	$\chi^2=0.073$	$\chi^2=0.087$
P值		0.651	0.455	0.156	0.032	0.245	0.065			0.250	0.964	0.651

指标	例数	Child-Pugh分 级A级(例)	ECOG-PS评 分0分(例)	WBC($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	Plt ($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PT (s, $\bar{x} \pm s$)	PIVKA[ng/L, $M(Q_1, Q_3)$]	AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)	TB(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)
联合组	94	73	72	5.47 $\pm$ 2.7	134 $\pm$ 70	122 $\pm$ 15	12.8 $\pm$ 1.7	981 (11, 266 819)	52 $\pm$ 32	23 $\pm$ 10	39 $\pm$ 4
对照组	90	66	76	5.46 $\pm$ 2.7	143 $\pm$ 76	130 $\pm$ 18	13.4 $\pm$ 1.9	436 (2, 83 422)	61 $\pm$ 50	24 $\pm$ 9	38 $\pm$ 4
统计值		$\chi^2=0.466$	$\chi^2=1.800$	$t=0.021$	$t=0.798$	$t=-3.231$	$t=-2.132$	$Z=1.277$	$t=-1.498$	$t=-0.617$	$t=0.437$
P值		0.495	0.180	0.952	0.542	0.368	0.506	0.202	0.397	0.113	0.364

注:联合组采用肝动脉灌注化疗联合 PD-1/TKI 治疗,对照组采用肝动脉灌注化疗治疗;TKI 为酪氨酸激酶抑制剂,PIVKA 为异常凝血酶原,ECOG-PS 为东部肿瘤协作组-体能状态



注:联合组采用肝动脉灌注化疗联合 PD-1/TKI,对照组采用肝动脉灌注化疗,TKI 为酪氨酸激酶抑制剂

图 1 联合组和对照组不可切除性肝癌患者术后 Kaplan-Meier 生存曲线

为 10% (9/94)、15% (14/94), 对照组 pCR、MPR 分别为 3% (3/90)、4% (4/90)。

三、预后因素分析

Cox 单因素和多因素分析显示,大血管侵犯、远处转移、Child-Pugh 分级 B 级是 OS 的独立危险因素,联合靶向免疫治疗是 OS 的独立保护因素 ($P<0.05$,表 3)。Cox 单因素和多因素分析显示,大血管侵犯是 PFS 的独立危险因素,联合靶向免疫治疗是 PFS 的独立保护因素 ($P<0.05$,表 4)。

四、安全性分析

两组均观察到 3~4 级不良反应,并被诊断为肝性脑病,联合组观察到肝性脑病 5 例,对照组 3 例,差异无统计学意义 ($P=0.509$)。联合组 WBC 减少及皮疹发生率较对照组明显升高 ($P<0.05$,

表 5),两组差异考虑分别与 PD-1 及 TKI 药物相关。所有患者不良反应均经对症治疗或药物剂量调整后好转,治疗期间未观察到治疗相关性死亡。

讨 论

研究显示,约 25% 肝癌患者诊断时已处于晚期或无法根治性切除的地步^[20],有学者预测,肝癌患者数将在 2030 年左右达到峰值^[21]。由于肝脏的“双重血供”特性,肝实质主要由门静脉供血,而肝肿瘤主要由肝动脉供血,因此,经 HAIC 药物可在肿瘤局部形成高浓度的药物环境,达到较经静脉化疗更好的疗效,且药物经肝脏代谢后,可使得药物不良反应减少^[22]。HAIC 最早由日本学者提出,主要用于结直肠癌肝转移患者,20 世纪 70~80 年代有学者通过动脉置管将化疗药物直接输注到肝脏中以治疗原发性和转移性肝肿瘤^[23-25],并先后经历外科手术置管、经肱动脉、股动脉置管等方式^[26,27],逐渐形成如今主流的 DSA 引导下经股动脉入路置管的方法。早期以顺铂及氟尿嘧啶的 HAIC 治疗方案对于肝癌的疗效并不理想,SILIUS 研究显示 HAIC 联合索拉非尼较索拉非尼单药并未能达到满意效果^[28]。2013 年,在由我国学者主导的一项多中心、随机对照Ⅲ期临床研究中,使用 FOLFOX4

表 2 肝动脉灌注化疗联合 PD-1/TKI 治疗不可切除肝癌患者肿瘤反应及手术转化 (例)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	转化后手术
联合组	94	9	52	23	10	24
对照组	90	3	31	29	27	9
统计值		$Z=-4.062$			$\chi^2=7.536$	
P 值		0.001			0.006	

注:联合组采用肝动脉灌注化疗联合 PD-1/TKI,对照组采用肝动脉灌注化疗;TKI 为酪氨酸激酶抑制剂

表 3 不可切除性肝癌患者 OS 的影响因素 Cox 分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
大血管侵犯	1.994	1.393 ~ 2.853	0.001	2.737	1.864 ~ 4.018	0.001
远处转移	1.940	1.130 ~ 3.329	0.016	2.845	1.638 ~ 4.941	0.001
肝硬化	1.440	1.231 ~ 1.840	0.013	1.569	1.297 ~ 2.088	0.088
Child-Pugh 分级 B 级	2.107	1.442 ~ 3.078	0.001	1.821	1.241 ~ 2.672	0.002
联合靶向免疫治疗	0.507	0.355 ~ 0.723	0.001	0.371	0.253 ~ 0.543	0.001

表 4 不可切除性肝癌患者 PFS 的影响因素 Cox 分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
大血管侵犯	1.415	1.017 ~ 1.969	0.039	1.932	1.354 ~ 2.757	0.001
AFP>400 μg/L	1.709	1.511 ~ 1.984	0.040	1.752	1.539 ~ 2.048	0.092
Child-Pugh 分级 B 级	1.672	1.153 ~ 2.427	0.007	1.357	0.932 ~ 1.978	0.112
联合靶向免疫治疗	0.347	0.246 ~ 0.489	0.001	0.284	0.197 ~ 0.410	0.001

表 5 联合组和对照组不可切除性肝癌患者不良反应情况 (例)

不良反应	1~2 级				3~4 级			
	联合组	对照组	χ^2 值	P 值	联合组	对照组	χ^2 值	P 值
转氨酶升高	57	50	0.488	0.485	0	0	-	-
腹痛	56	53	0.009	0.925	0	0	-	-
恶心呕吐	58	54	0.056	0.813	0	0	-	-
肝性脑病	0	0	-	-	5	3	0.436	0.509
发热	21	20	0.000	0.985	0	0	-	-
WBC 减少	15	5	5.135	0.023	0	0	-	-
皮疹	26	1	24.610	0.001	0	0	-	-

注:联合组 94 例,对照组 90 例;- 为缺如

方案(氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙)对比阿霉素行全身化疗,FOLFOX4 方案可使晚期肝癌患者生存获益^[29]。Lyu 等^[30,31]先后进行的一项回顾性研究及一项Ⅲ期临床研究均证实 mFOLFOX6 的 HAIC 方案疗效明显优于索拉非尼。近年来,我国中山大学肿瘤防治中心等中心进行了多项临床研究也证实 mFOLFOX6 方案对于 uHCC 患者的有效性及安全性^[32-34]。此外,相较于 TACE,HAIC 可在不可切除性大肝癌及合并门静脉癌栓患者中获得更好效果^[33,35]。2022 年,HAIC 作为中晚期治疗手段被纳入我国原发性肝癌诊疗指南^[18]。

ICIs 可通过阻断 T 细胞表面与抑制免疫应答相关的受体或配体,达到破坏肿瘤免疫逃逸、恢复 T 细胞对肿瘤细胞免疫应答的目的,其中,具有代表性的有 PD-1/PD-L1、CTLA-4。但正如前文所述,Checkmate-459 及 KEYNOTE-240 等临床研究并未显示出 ICIs 单药治疗的满意效果。2020 年 IMbrave 150 研究结果显示,与索拉非尼相比,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A 方案)的 OS 及 PFS 均得到显著改善^[36]。2021 年,我国进行的 ORIENT-32 研究中使用的信迪利单抗联合贝伐珠单抗方案(双达方案)也显示相似结果^[37]。上述研究也证明 ICIs 联合抗血管生成药物可明显改善肝癌患者预后,并被我国指南列为晚期肝癌的一线治疗方案。

同样,ICIs 联合 TKI 也逐渐被广泛应用于临床。在单臂、I b 期的 KEYNOTE-524 研究中,以帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗不可切除性肝癌患者,其 PFS 达 8.6 个月,OS 达 22 个月^[38]。针对我国人群,RESCUE 单臂临床研究显示,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼分别以一线、二线治疗用于晚期肝癌患者,一线治疗的中位 PFS 为 5.7 个月,二线为 5.5 个月;一线治疗的 12 个月 OS 为 74.7%,二线治疗为 68.2%^[39]。

Gandhi 等^[40]证实化疗药物与 ICIs 联用,可起到协同作用。经 HAIC 通过向肝内肿瘤局部持续注入化疗药物,可能会诱导肿瘤内的免疫调节及肿瘤微环境^[17],从而增强 ICIs 及靶向药物的疗效。Mei 等^[41]研究 HAIC 联合 PD-1 对于晚期肝癌疗效,结果显示,对比 PD-1 单药治疗,HAIC 联合 PD-1 能显著提升疗效;此外,该研究团队对比了 HAIC 联合 PD-1 及仑伐替尼的三联方案与 PD-1 及仑伐替

尼的双联方案对于 uHCC 患者的疗效,结果显示 HAIC 联合 PD-1 及仑伐替尼的三联方案具有更好的有效性^[32]。

本研究显示,相比于单纯 HAIC 治疗,HAIC 联合 PD-1 及 TKI 的三联治疗方案可明显延长 uHCC 患者的 OS 及 PFS,显著提高患者的 DCR 及手术转化率,且不良反应可控,具有良好的安全性。但本研究的局限性在于,为回顾性非随机对照研究,在患者纳入与排除过程及随访过程中存在偏倚。目前,uHCC 患者的最佳治疗方案仍在探索中,未来如何针对不同类型 uHCC 患者进行筛选、匹配,以便在治疗方案上进行个体化选择;HAIC 治疗的化疗药物方案是否有进一步改进或探索;符合转化切除条件的患者,如何选择手术时机;若多次 HAIC 仍未达到转化标准,HAIC 能否作为一种长期治疗手段亟待更多前瞻性多中心临床研究,以优化 uHCC 患者的治疗方案,并进行个体化最佳方案的制定,以期达到最佳治疗效果。

综上所述,与单用 HAIC 治疗相比,HAIC 联合 PD-1/TKI 可明显改善 uHCC 患者的预后,且不良反应可控。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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] Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [3] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [4] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [5] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌合并胆管癌多学科诊治中国专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(3): 241-247. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.01. Chinese Association of Liver Cancer of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor Thrombus(2020 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(3): 241-247. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.01.

- [6] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌合并肝静脉或下腔静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2019版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(1): 17-22. DOI: 10.19538/j.cjps.issn 1005-2208.2020.01.02. Chinese Association of Liver Cancer of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with hepatic vein or inferior vena cave tumor Thrombus(2019 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2020, 40(1): 17-22. DOI: 10.19538/j.cjps.issn 1005-2208.2020.01.02.
- [7] Qin LX, Tang ZY. Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(3): 385-391. DOI: 10.3748/wjg.v9.i3.385.
- [8] Qin S, Bi F, Gu S, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II-III trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(27): 3002-3011. DOI: 10.1200/JCO.21.00163.
- [9] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [10] Chen QF, Wu PH, Huang T, et al. Efficacy of treatment regimens for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2019, 98(40): e17460. DOI: 10.1097/MD.00000000000017460.
- [11] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
- [12] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(1): 77-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5.
- [13] Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(3): 193-202. DOI: 10.1200/JCO.19.01307.
- [14] Oura K, Morishita A, Tani J, et al. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5801. DOI: 10.3390/ijms.22115801.
- [15] 梁宾勇, 陈孝平. 免疫治疗时代肝癌外科治疗的机遇与挑战[J]. 临床外科杂志, 2023, 31(10): 901-903. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2023.10.001. Liang BY, Chen XP. Opportunities and challenges in surgical treatment of hepatocellular carcinoma in immunotherapy era[J]. J Clin Surg, 2023, 31(10): 901-903. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2023.10.001.
- [16] Wu RQ, Lao XM, Chen DP, et al. Immune checkpoint therapy-elicited sialylation of IgG antibodies impairs antitumorigenic type I interferon responses in hepatocellular carcinoma[J]. Immunity, 2023, 56(1): 180-192, e11. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.11.014.
- [17] 肖国辉, 陈浪, 李腾飞, 等. PD-1单抗联合用药治疗肝细胞癌研究进展[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(8): 5-9. Xiao GH, Chen L, Li TF, et al. Research progress of PD-1 monoclonal antibody combined with drugs in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Med Res, 2023, 52(8): 5-9.
- [18] 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/OL]. 中华普通外科学文献(电子版), 2022, 16(2): 81-96. Bureau of Medical Administration of National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines of primary hepatocellular carcinoma(2022 edition)[J/OL]. Chin Arch Gen Surg (Electron Ed), 2022, 16(2): 81-96.
- [19] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 618-632. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02. Alliance of the Liver Cancer Conversion Therapy of Committee of Liver Cancer of the Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(6): 618-632. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02.
- [20] Laface C, Laforgia M, Molinari P, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy for advanced hepatobiliary cancers: state of the art[J]. Cancers, 2021, 13(12): 3091. DOI: 10.3390/cancers13123091.
- [21] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317-370. DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9.
- [22] Ranieri G, Niccoli Asabella A, Altini C, et al. A pilot study employing hepatic intra-arterial irinotecan injection of drug-eluting beads as salvage therapy in liver metastatic colorectal cancer patients without extrahepatic involvement: the first southern Italy experience[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 7527-7535. DOI: 10.2147/OTT.S112670.
- [23] Misra NC, Jaiswal MS, Singh RV, et al. Intrahepatic arterial infusion of combination of mitomycin-C and 5-fluorouracil in treatment of primary and metastatic liver carcinoma[J]. Cancer, 1977, 39(4): 1425-1429. DOI: 10.1002/1097-0142(197704)39: 4<1425: aid-cnrcr2820390411>3.0.co;2-k.
- [24] Reed ML, Vaitkevicius VK, Al-Sarraf M, et al. The practicality of chronic hepatic artery infusion therapy of primary and metastatic hepatic malignancies: ten-year results of 124 patients in a prospective protocol[J]. Cancer, 1981, 47(2): 402-409. DOI: 10.1002/1097-0142(19810115)47: 2<402: aid-cnrcr2820470231>3.0.co;2-b.
- [25] Patt YZ, Mavligit GM, Chuang VP, et al. Percutaneous hepatic arterial infusion (HAI) of mitomycin C and fluorouridine (FUDR): an effective treatment for metastatic colorectal carcinoma in the liver[J]. Cancer, 1980, 46(2): 261-265. DOI: 10.1002/1097-0142(19800715)46: 2<261: aid-cnrcr2820460207>3.0.co;2-0.
- [26] Provan JL, Stokes JF, Edwards D. Hepatic artery infusion chemotherapy in hepatoma[J]. Br Med J, 1968, 3(5614): 346-349. DOI: 10.1136/bmj.3.5614.346.
- [27] Oberfield RA. Current status of regional arterial infusion chemotherapy[J]. Med Clin N Am, 1975, 59(2): 411-424. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)32042-9.
- [28] Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. Lancet

- Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 424-432. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30078-5.
- [29] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-3508. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.5643.
- [30] Lyu N, Kong Y, Mu L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 60-69. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.008.
- [31] Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil *versus* sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, randomized, phase III trial (FOHAIC-1)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(5): 468-480. DOI: 10.1200/JCO.21.01963.
- [32] Mei J, Tang YH, Wei W, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with PD-1 inhibitors plus lenvatinib *versus* PD-1 inhibitors plus lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 618206. DOI: 10.3389/fonc.2021.618206.
- [33] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin *versus* transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2): 150-160. DOI: 10.1200/JCO.21.00608.
- [34] Liu BJ, Gao S, Zhu X, et al. Real-world study of hepatic artery infusion chemotherapy combined with anti-PD-1 immunotherapy and tyrosine kinase inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Immunotherapy, 2021, 13(17): 1395-1405. DOI: 10.2217/imt-2021-0192.
- [35] He MK, Le Y, Li QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX *versus* transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study[J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1): 83. DOI: 10.1186/s40880-017-0251-2.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, 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.
- [39] Xu J, Shen J, Gu S, 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.
- [40] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2078-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [41] Mei J, Li SH, Li QJ, et al. Anti-PD-1 immunotherapy improves the efficacy of hepatic artery infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 167-176. DOI: 10.2147/JHC.S298538.

(收稿日期:2024-12-07)

(本文编辑:曾宇虹)

吴春霖, 侯一夫, 陈凯, 等. 肝动脉灌注化疗联合 PD-1/TKI 治疗不可切除性肝癌的安全性和疗效 [J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2025, 14(2):217-224.