

## · 临床研究 ·

# 肝动脉灌注化疗联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂与肝动脉灌注化疗联合仑伐替尼治疗不可切除肝癌的疗效比较

曾士桃<sup>1</sup> 严庆<sup>2</sup> 廖珊<sup>2</sup> 陈焕伟<sup>1,2</sup>

**【摘要】 目的** 比较肝动脉灌注化疗 (HAIC) 联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂与 HAIC 联合仑伐替尼治疗不可切除肝细胞癌 (肝癌) 的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2020 年 4 月至 2023 年 12 月在佛山市第一人民医院 84 例经病理活检或影像学检查诊断不可切除肝癌患者临床资料。患者均签署知情同意书,符合医学伦理学规定。其中男 76 例,女 8 例;年龄 32~75 岁,中位年龄 54 岁。按照治疗方法不同,其中 48 例接受 HAIC 联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂治疗 (三联组),36 例接受 HAIC 联合仑伐替尼治疗 (二联组),HAIC 采用改良的 FOLFOX6 方案。比较两组患者无进展生存期 (PFS)、总体生存期 (OS)、肿瘤客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 和治疗相关不良事件。两组率的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。**结果** 生存分析显示,三联组中位 PFS 为 10.6 个月,明显优于二联组的 5.2 个月 ( $\chi^2=9.30, P<0.05$ );而三联组 ORR、DCR 分别为 70.8% (34/48)、93.8% (45/48),二联组相应为 66.7% (24/36)、86.1% (31/36),差异均无统计学意义 ( $\chi^2=0.167, -; P>0.05$ );两组不良反应发生率分别为 96% (46/48)、89% (32/36),差异亦无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组各有 5 例行转化手术治疗,术后病理检查提示三联组 4 例达病理学完全缓解 (pCR),二联组 1 例达 pCR。Cox 多因素回归分析显示,相较于三联治疗,二联治疗方式为 PFS 独立危险因素 ( $HR=1.924, 95\%CI: 1.150 \sim 3.220, P<0.05$ )。**结论** HAIC 联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂的三联治疗方案在延缓肿瘤进展方面优于 HAIC 联合仑伐替尼的二联治疗方案,三联方案可能有更高的肿瘤坏死率。但在 ORR、DCR 等方面,两种治疗方案疗效相当。

**【关键词】** 癌,肝细胞; 肝动脉灌注化疗; 仑伐替尼; PD-1 抑制剂; 无进展生存期; 治疗相关不良事件

**Hepatic arterial infusion chemotherapy(HAIC) combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor versus HAIC combined with lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma** Zeng Shitao<sup>1</sup>, Yan Qing<sup>2</sup>, Liao Shan<sup>2</sup>, Chen Huanwei<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>The First Clinical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; <sup>2</sup>Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528010, China

Corresponding author: Chen Huanwei, Email: chwei\_fsyyy@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare clinical efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor and HAIC combined with lenvatinib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Clinical data of 84 patients

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025041

基金项目:广东省科学技术奖培育项目 (2020001003307);2023 年佛山市自筹经费类科技创新项目 (2320001006090)

作者单位:524023 广东省湛江市,广东医科大学第一临床学院<sup>1</sup>;528010 广东省佛山市第一人民医院肝脏胰胆外科<sup>2</sup>

通信作者:陈焕伟, Email:chwei\_fsyyy@163.com

diagnosed with unresectable HCC by pathological biopsy or imaging examination in the First People's Hospital of Foshan from April 2020 to December 2023 were analyzed retrospectively. The informed consents of all patients were obtained and the local ethical committee approval was received. Among them, 76 patients were male and 8 female, aged from 32 to 75 years, with a median age of 54 years. According to different treatment methods, 48 patients received HAIC combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor (triple group), and 36 cases were treated with HAIC combined with lenvatinib (double group). HAIC was given using modified FOLFOX6 regimen. The progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective remission rate (ORR), disease control rate (DCR) and treatment-related adverse events were compared between two groups. The rate comparison between two groups was conducted by Chi-square test or Fisher's exact probability test. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier method and Log-rank test.

**Results** Survival analysis showed that the median PFS in the triple group was 10.6 months, significantly longer than 5.2 months in the double group ( $\chi^2=9.30, P<0.05$ ). However, the ORR and DCR in the triple group were 70.8%(34/48) and 93.8%(45/48), and 66.7%(24/36) and 86.1%(31/36) in the double group, with no statistical significance between two groups ( $\chi^2=0.167, -$ ; both  $P>0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the triple and double groups were 96%(46/48) and 89%(32/36), with no statistical significance between two groups ( $P>0.05$ ). 5 patients in each group underwent conversion surgery. Postoperative pathological examination indicated that 4 patients in the triple group achieved pathologic complete response (pCR), and 1 patient in the double group achieved pCR. Multivariate Cox regression analysis showed that compared with triple therapy, double therapy was an independent risk factor of PFS ( $HR=1.924, 95\%CI: 1.150-3.220, P<0.05$ ). **Conclusions** The triple therapy of HAIC combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor is superior to HAIC combined with lenvatinib in delaying tumor progression, and triple therapy may yield a higher tumor necrosis rate. However, two regimens are equivalent in terms of ORR and DCR.

**【Key words】** Carcinoma, hepatocellular; Hepatic arterial infusion chemotherapy; Lenvatinib; PD-1 inhibitor; Progression free survival; Treatment related adverse event (TRAE)

肝细胞癌（肝癌）是目前最常见的恶性肿瘤之一，在全球恶性肿瘤发病率中居第 6 位，病死率居第 3 位，而中国报告的病例占一半以上，且大多数患者在初次诊断时已属中晚期，失去了根治性手术机会，因此预后较差<sup>[1,2]</sup>。肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC）是治疗不可切除的中晚期肝癌的常用局部介入治疗方式<sup>[3,4]</sup>。以 HAIC 为基础联合靶向的二联方案以及联合靶向及免疫治疗的三联方案均有良好的抗肿瘤效应<sup>[5-7]</sup>，但目前国际上尚无 HAIC 联合仑伐替尼的二联疗法与 HAIC 联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂的三联疗法对不可切除肝癌的疗效对比研究。因此，我们的研究旨在对比这两种治疗方案的有效性与安全性。

## 资料与方法

### 一、一般资料

回顾性分析 2020 年 4 月至 2023 年 12 月在佛山市第一人民医院 84 例经病理活检或影像学检查诊断不可切除肝癌患者临床资料。其中男 76 例，女

8 例；年龄 32~75 岁，中位年龄 54 岁。按照治疗方法不同，48 例接受 HAIC 联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂治疗（三联组），36 例接受 HAIC 联合仑伐替尼治疗（二联组）。所有患者均签署由医院伦理委员会批准的患者知情同意书，符合医学伦理学规定（伦理委员会批准号：FSYYY-EC-ZN-1.1-A02）。

### 二、纳入与排除标准

1. 纳入标准：（1）年龄 18~80 岁，经病理活检或影像学诊断为肝细胞癌；（2）经过影像学评估以及两位高年资专科医师判定为不可切除肝细胞癌；（3）肿瘤直径 $\geq 7$  cm；（4）至少有一处可测量病灶；（5）预期生存时间 $\geq 12$  周；（6）肝功能 Child-Pugh 分级为 A、B 级；（7）美国东部肿瘤协作组-体能状态（ECOG-PS）评分 $<2$  分；（8）CNLC 分期 II~III 期。

2. 排除标准：（1）合并肝内胆管细胞癌、肉瘤样肝细胞癌、混合型肝癌；（2）合并有其他脏器原发性恶性肿瘤；（3）既往接受过 HAIC 或全身治疗患者；（4）临床资料不完善。

### 三、治疗方法

1. HAIC: 采用改良的 FOLFOX4 方案, 包括奥沙利铂 ( $130 \text{ mg/m}^2$ , 第 1 天静脉滴注 3 h), 亚叶酸钙  $400 \text{ mg/m}^2$ , 静脉滴注 3~5 h, 第 1 天; 氟尿嘧啶 ( $400 \text{ mg/m}^2$ , 静脉推注, 随后  $2400 \text{ mg/m}^2$ , 静脉滴注 23 h)。HAIC 治疗每隔 3~4 周进行, 若出现肿瘤进展、不可接受毒性、患者不耐受、血管狭窄等导致重复 HAIC 困难, 则停止治疗, 治疗 4~6 个周期。

2. 仑伐替尼: 在首次 HAIC 结束 7 d 内给药。根据药物说明书, 初始剂量与体重相关, 患者口服仑伐替尼  $12 \text{ mg/d}$  (体重  $\geq 60 \text{ kg}$ ) 或  $8 \text{ mg/d}$  (体重  $< 60 \text{ kg}$ )。治疗过程中出现严重不良反应, 可减少剂量或中断使用。

3. PD-1 抑制剂: 在首次 HAIC 结束 7 d 内给药, 包括替雷利珠单抗 (tiselimab)  $200 \text{ mg}$ , 特瑞普利单抗 (toripalimab)  $240 \text{ mg}$ , 信迪利单抗 (sintilimab)  $200 \text{ mg}$ , 帕博利珠单抗 (pembrolizumab)  $200 \text{ mg}$ , 卡瑞利珠单抗 (camrelizumab)  $200 \text{ mg}$ 。根据药物说明书进行, 每 3 周 1 次, 静脉滴注, 用药直至肿瘤进展或发生不可接受毒性反应。

### 四、研究指标

1. 肿瘤疗效比较: 根据修订的实体瘤疗效评价标准 (mRECIST)<sup>[8]</sup>, 完全缓解 (complete response, CR) 定义为所有靶点病变的肿瘤动脉内强化消失; 部分缓解 (partial response, PR) 定义为以靶点直径的基线总和为参照, 存活的 (动脉期增强) 靶区直径总和至少减少 30%; 疾病进展 (progression disease, PD) 定义为以自治疗开始以来记录的存活 (增强) 靶病变直径的最小总和为参照, 存活 (增强) 靶病变的直径总和至少增加 20%; 疾病稳定 (stable disease, SD) 既不符合 CR, 也不符合 PR 和 PD; 客观缓解率 (overall response rate, ORR) 为 CR 和 PR 之和; 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 CR、PR 和 SD 之和。

2. 生存分析: 无进展生存期 (PFS) 定义为从接受第一次 HAIC 治疗之日到疾病进展或最后一天随访的时间。总体生存期 (OS) 定义为从接受初始 HAIC 治疗之日到患者死亡或最后一次随访的时间。根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 5.0 版对治疗相关不良事件 (treatment related adverse event, TRAE) 进行评估。

3. 随访: 治疗期间所有患者均于每次 HAIC 治

疗前后行实验室检查 (血常规、大便常规、尿常规、凝血功能、肝肾生化、AFP、甲状腺功能等), 治疗结束后 1~2 个月进行腹部增强 CT 或 MRI 影像学检查, 肿瘤反应评估由两位高级的肿瘤影像学专家进行。治疗后每 2~3 个月对患者进行随访, 随访数据通过收集患者的电子病历资料、电话沟通获得。随访截止时间为 2023 年 12 月 15 日或患者死亡。

### 五、统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计软件和 GraphPad Prism 8.0 对数据进行评估和分析。年龄等正态分布数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组比较采用  $t$  检验。ALT、AST 等偏态分布数据以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 两组比较采用秩和检验。计数资料以绝对数和百分比表示, 两组比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。采用 Cox 回归模型进行单因素和多因素分析, 以确定影响 PFS、OS 预后的因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料比较

两组一般资料比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

### 二、肿瘤疗效比较

根据 mRECIST, 两组肿瘤疗效比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 2)。三联组 5 例行转化手术治疗, 4 例示病理学完全缓解 (pathological complete remission, pCR); 二联组 5 例行转化手术, 1 例示 pCR。

### 三、生存预后比较

入组患者随访时间 2.7~40.8 个月, 中位随访时间 13.1 个月。三联组中位 PFS 为 10.6 个月, 明显优于二联组的 5.2 个月 ( $\chi^2 = 9.300$ ,  $P = 0.002$ ; 图 1)。三联组中位 OS 为 23.2 个月, 二联组为 18.3 个月, 两组中位 OS 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.670$ ,  $P = 0.055$ ; 图 1)。

### 四、生存预后影响因素分析

Cox 多因素回归分析显示, 肝外转移 ( $HR = 2.901$ ,  $95\%CI: 1.459 \sim 5.767$ ,  $P = 0.002$ ) 与二联治疗方式 ( $HR = 1.924$ ,  $95\%CI: 1.150 \sim 3.220$ ,  $P = 0.013$ ) 为 PFS 的独立危险因素; 肝外转移 ( $HR = 2.345$ ,  $95\%CI: 1.044 \sim 5.269$ ,  $P = 0.039$ ) 为 OS 的独立危险因素 (表 3, 4)。

表 1 两组不可切除肝癌患者一般资料比较

| 组别  | 例数 | 性别男<br>[例(%)]  | 年龄<br>(岁, $\bar{x}\pm s$ ) | ECOG-PS评分<br>0分[例(%)] | Hb(g/L,<br>$\bar{x}\pm s$ ) | Plt [ $\times 10^9$ ,<br>$M(Q_1, Q_3)$ ] | ALT [U/L,<br>$M(Q_1, Q_3)$ ] | AST [U/L,<br>$M(Q_1, Q_3)$ ] | PT [s,<br>$M(Q_1, Q_3)$ ] | Scr ( $\mu\text{mol/L}$ ,<br>$\bar{x}\pm s$ ) |
|-----|----|----------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|
| 二联组 | 36 | 32 (89)        | 53 $\pm$ 10                | 25 (69)               | 130 $\pm$ 20                | 196 (159, 292)                           | 42 (30, 65)                  | 65 (41, 112)                 | 13 (12, 13)               | 71 $\pm$ 17                                   |
| 三联组 | 48 | 44 (92)        | 55 $\pm$ 10                | 34 (71)               | 131 $\pm$ 23                | 251 (154, 345)                           | 41 (27, 59)                  | 62 (44, 91)                  | 13 (12, 13)               | 67 $\pm$ 14                                   |
| 统计值 |    | $\chi^2=0.003$ | $t=-0.688$                 | $\chi^2=0.019$        | $t=-0.215$                  | $Z=-0.836$                               | $Z=0.479$                    | $Z=0.561$                    | $Z=0.036$                 | $t=1.053$                                     |
| P值  |    | 0.720          | 0.751                      | 0.890                 | 0.227                       | 0.403                                    | 0.632                        | 0.575                        | 0.971                     | 0.241                                         |

| 组别  | 例数 | AFP $\geq 400$<br>$\mu\text{g/L}$ [例(%)] | HBsAg阳性<br>[例(%)] | Child-Pugh分级<br>A级[例(%)] | ALBI分级<br>1级[例(%)] | CNLC分期Ⅱ<br>期[例(%)] | 肿瘤数目 $\geq$<br>3个[例(%)] | 主瘤最大径 $>$<br>10 cm[例(%)] | 大血管侵犯<br>[例(%)] | 肝外转移<br>[例(%)] |
|-----|----|------------------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|
| 二联组 | 36 | 25 (69)                                  | 29 (81)           | 34 (94)                  | 14 (39)            | 9 (25)             | 26 (72)                 | 22 (61)                  | 27 (75)         | 6 (17)         |
| 三联组 | 48 | 27 (56)                                  | 39 (81)           | 42 (88)                  | 20 (42)            | 9 (19)             | 38 (79)                 | 36 (75)                  | 39 (81)         | 5 (10)         |
| 统计值 |    | $\chi^2=1.519$                           | $\chi^2=0.006$    | -                        | $\chi^2=0.066$     | $\chi^2=0.477$     | $\chi^2=0.547$          | $\chi^2=1.857$           | $\chi^2=0.477$  | $\chi^2=0.264$ |
| P值  |    | 0.218                                    | 0.936             | 0.457                    | 0.797              | 0.490              | 0.460                   | 0.173                    | 0.490           | 0.608          |

注:ECOG-PS 为美国东部肿瘤协作组-体能状态, CNLC 为中国肝癌分期, ALBI 为白蛋白-胆红素;-为缺如,采用 Fisher 确切概率法

表 2 两组患者不可切除肝癌肿瘤疗效评价[例(%)]

| 组别         | 例数 | CR     | PR      | SD      | PD     | ORR     | DCR     |
|------------|----|--------|---------|---------|--------|---------|---------|
| 三联组        | 48 | 9 (19) | 25 (52) | 11 (23) | 3 (6)  | 34 (71) | 45 (94) |
| 二联组        | 36 | 2 (6)  | 22 (61) | 7 (19)  | 5 (14) | 24 (67) | 31 (86) |
| $\chi^2$ 值 |    | 2.094  | 0.680   | 0.147   | -      | 0.167   | -       |
| P值         |    | 0.148  | 0.409   | 0.701   | 0.279  | 0.683   | 0.279   |

注:CR 为完全缓解, PR 为部分缓解, SD 为疾病稳定, PD 为疾病进展, ORR 为客观缓解率, DCR 为疾病控制率;-为缺如,采用 Fisher 确切概率法

表 3 不可切除肝癌患者 PFS 影响因素 Cox 回归分析

| 因素     | 单因素                    |        | 多因素                    |       |
|--------|------------------------|--------|------------------------|-------|
|        | HR (95%CI)             | P值     | HR (95%CI)             | P值    |
| 肝外转移   | 3.457<br>(1.762~6.780) | <0.001 | 2.901<br>(1.459~5.767) | 0.002 |
| 二联治疗方式 | 2.145<br>(1.300~3.541) | 0.003  | 1.924<br>(1.150~3.220) | 0.013 |

注:PFS 为无进展生存期

表 4 不可切除肝癌患者 OS 影响因素 Cox 回归分析

| 因素   | 单因素                 |       | 多因素                 |       |
|------|---------------------|-------|---------------------|-------|
|      | HR (95%CI)          | P值    | HR (95%CI)          | P值    |
| 肝外转移 | 2.649 (1.195~5.873) | 0.016 | 2.345 (1.044~5.269) | 0.039 |

注:OS 为总体生存期

五、两组间不良事件比较

本研究未发生与治疗相关死亡, TRAE 详见表 5。93% (78/84) 的患者至少发生过 1 次 TRAE, 其中三联组 TRAE 发生率 96% (46/48), 二联组为 89% (32/36), 大部分为 1~2 级 TRAE。两组间不良反应发生率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ , 表 5)。在经 HAIC 治疗的 84 例患者中, 几乎所有患者都在化疗灌注过程中出现不同程度的腹痛, 通常通过停止和减缓化疗输注可缓解。常见 HAIC 相关 TRAE 为骨髓抑制, 表现为粒细胞降低及 Plt 下降, 其中 3~4 级粒细胞下降 1 例、3~4 级 Plt 下降 5 例, 通过暂停 HAIC 治疗与升粒细胞、血小板治疗后可恢复。仑伐替尼相关 TRAE 为高血压, 总发生率 26% (22/84), 通过调整药物用量及服用降血压药物可控制血压。免疫相关 TRAE 包括甲状腺功能减退、免疫相关性皮疹, 其中 2 例患者出现 3~4 级免疫相关性皮疹, 在经过糖皮质激素治疗和停止

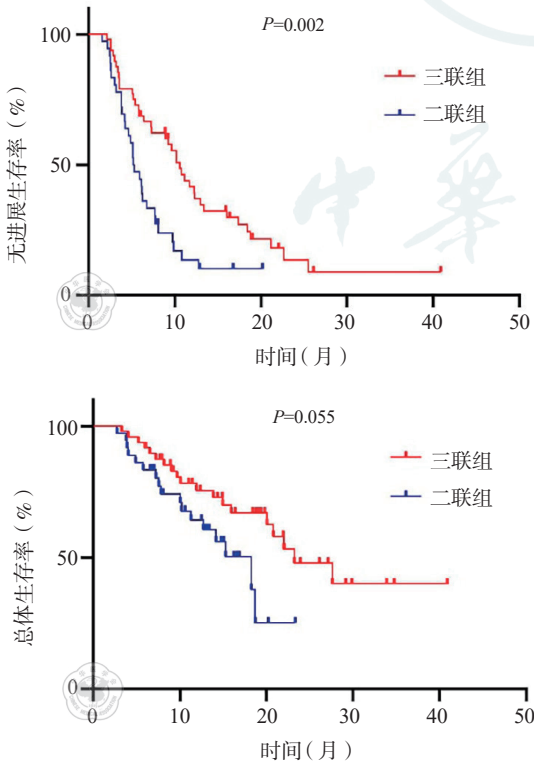


图 1 两组不可切除肝癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线比较

表 5 两组不可切除肝癌患者不良事件比较(例)

| 不良反应  | 二联组  |      | 三联组  |      | $\chi^2$ 值 |       | P值     |        |
|-------|------|------|------|------|------------|-------|--------|--------|
|       | 任何等级 | 3~4级 | 任何等级 | 3~4级 | 任何等级       | 3~4级  | 任何等级   | 3~4级   |
| 腹痛    | 18   | 2    | 28   | 5    | 0.577      | -     | 0.448  | 0.693  |
| 乏力    | 7    | 0    | 9    | 0    | 0.006      | /     | 0.936  | /      |
| 纳差    | 8    | 0    | 14   | 0    | 0.513      | /     | 0.474  | /      |
| 腹泻    | 4    | 0    | 3    | 0    | -          | /     | 0.455  | /      |
| 呕吐    | 7    | 0    | 6    | 0    | 0.758      | /     | 0.384  | /      |
| 皮疹    | 0    | 0    | 5    | 2    | -          | -     | 0.068  | 0.504  |
| 高血压病  | 9    | 1    | 13   | 3    | 0.046      | -     | 0.830  | 0.632  |
| 口腔溃疡  | 1    | 0    | 3    | 0    | -          | /     | 0.632  | /      |
| AST升高 | 25   | 10   | 31   | 17   | 0.219      | 0.550 | 0.640  | 0.458  |
| ALT升高 | 19   | 5    | 26   | 10   | 0.016      | 0.676 | 0.899  | 0.411  |
| 粒细胞降低 | 6    | 0    | 6    | 1    | 0.292      | -     | 0.589  | >0.999 |
| TB升高  | 3    | 1    | 9    | 3    | 1.823      | -     | 0.177  | 0.632  |
| Plt下降 | 11   | 1    | 14   | 4    | 0.019      | -     | 0.890  | 0.386  |
| 甲减    | 0    | 0    | 7    | 0    | 3.117      | /     | 0.077  | /      |
| 尿蛋白   | 2    | 0    | 3    | 0    | -          | /     | >0.999 | /      |

注:- 为采用 Fisher 确切概率法, / 为缺如, 甲减为甲状腺功能减退

PD-1 抑制剂治疗后可恢复正常。

## 讨 论

肝癌患者预后很差, 5 年生存率仅为 10% 左右<sup>[9]</sup>。近年来, 局部治疗和系统药物治疗在治疗中晚期肝癌患者领域取得了不错的进展<sup>[10,11]</sup>。HAIC 是常用的局部治疗选择之一, 其作用机制是通过微导管将化疗药物灌注入肿瘤供血动脉内, 提高局部药物浓度, 比全身化疗具有更高的局部肿瘤杀伤作用和更低的 TRAE<sup>[12]</sup>。仑伐替尼是继索拉非尼之后的一种多受体酪氨酸激酶抑制剂, 其是通过作用于血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 1~3、成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1~4、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptors, PDGF-R) a 等靶点, 抑制肿瘤血管形成达到抗肿瘤效果<sup>[13]</sup>。PD-1 抑制剂其作用机制是通过抑制免疫细胞表面的 PD-1 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合, 解除 PD-1 通路介导的 T 细胞免疫抑制作用并诱导 T 细胞活化, 从而提高肿瘤细胞杀伤能力<sup>[14]</sup>。HAIC、仑伐替尼、PD-1 抑制剂三者抗肿瘤机制不一, 联合治疗可能产生协同作用, 提高抗肿瘤疗效, 使广大肝癌患者获益。

以 HAIC 为基础的介入治疗联合靶向药物治疗可提升肿瘤反应, 延长患者生存期。一项关于索

拉非尼联合 HAIC 与单独索拉非尼治疗合并门静脉癌栓肝癌的随机临床试验结果显示, 相对于单药索拉非尼, 联合组的 PFS 与 OS 显著提高 (7.03 个月比 2.60 个月,  $P<0.001$ ; 13.37 个月比 7.13 个月,  $P<0.001$ ), 联合组有效率也显著高于单药组<sup>[15]</sup>。Long 等<sup>[16]</sup>一项临床研究显示, HAIC 联合仑伐替尼组生存率优于单独 HAIC 组, 其 1、2、3 年累积 OS 率分别为 63.6%、12.1%、3.0% 和 47.2%、11.8%、2.7%, 差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )。最近的一项 HAIC 联合仑伐替尼治疗 BCLC 分期 B 或 C 期肝癌的研究结果显示, 治疗后 3、6 个月 HAIC 联合仑伐替尼组肿瘤缓解率均优于 HAIC 组 ( $P<0.05$ ), 联合组 OS 也显著提高<sup>[17]</sup>。

HAIC 与靶向药物及免疫药物三者联合治疗同样带来了疗效提升及生存获益。一项探索仑伐替尼、特瑞普利单抗联合 HAIC 治疗晚期肝癌的单臂 II 期试验结果显示, 中位 PFS 为 10.4 个月, mRECIST 的 ORR 为 66.7%, 没有与治疗相关的死亡报告<sup>[18]</sup>。一项关于仑伐替尼、特瑞普利单抗联合 HAIC 与单用仑伐替尼疗效对比的回顾性研究结果显示, 相对于仑伐替尼组, 三联方案组的 PFS、OS 和 ORR 明显提高。此外, 根据 mRECIST 标准, 三联组中有 14.1% 的患者实现了所有病变的 CR 和肝内靶病变的 CR<sup>[19]</sup>。一项肝动脉灌注化疗联合 PD-1 单抗及仑伐替尼对比 PD-1 单抗联合仑伐替尼治疗中晚期肝癌

的研究结果显示,三联组肿瘤缓解率更高,并且三联组 OS 与 PFS 均显著高于靶免组(15.9 个月比 8.6 个月,  $P=0.0015$ ; 8.8 个月比 5.4 个月,  $P=0.0320$ )<sup>[20]</sup>。

既然以 HAIC 为基础的介入治疗联合靶向药物治疗和 HAIC 与靶向药物及免疫药物三者联合治疗均能给患者带来生存获益,那么它们之间对比有无差异呢? 我们研究结果表明,在 mPFS 方面,三联组优于二联组(10.6 个月比 5.2 个月,  $P=0.002$ ); 在 OS 方面,两组 OS 差异无统计学意义。我们推测三联组在延缓肿瘤进展方面的益处可能归因于 HAIC、仑伐替尼与 PD-1 单抗的协同抗肿瘤作用: 首先, HAIC 中灌注的化疗药物可诱导肝癌细胞的免疫原性细胞死亡,和 PD-1 抑制剂协同治疗可抑制 TGF- $\beta$  分泌,募集 T 细胞至肿瘤环境中,增强适应性免疫系统的激活及免疫细胞的肿瘤识别与杀伤能力,从而提高抗肿瘤疗效<sup>[21-23]</sup>。其次,仑伐替尼通过抑制 VEGFR、FGFR 减轻肿瘤及其微环境中的免疫抑制,并增强肿瘤环境中 PD-1 检查点的阻断,以此提高 PD-1 抑制剂的疗效<sup>[24]</sup>。但我们的研究随访时间较短,超 50% 患者未发生终点事件,需后续观察随访。三联组 ORR、DCR 与二联组相似,值得注意的是,在我们研究中发现,三联组与二联组各转化成功 5 例患者,术后病理提示三联组 pCR 4 例,而二联组 1 例,提示三联治疗可增强抗肿瘤反应,提高肿瘤坏死率,但目前收集样本量有限,加用 PD-1 抑制剂是否可提高肿瘤完全缓解率需要在后续增加样本量加以验证。本研究观察到的不良反应发生情况与其他研究类似,并未出现新的不良反应,三联组总的不良反应发生率高于二联组,但差异无统计学意义,两组不良反应均可耐受,并未出现不良反应相关死亡事件。

我们通过影响患者 PFS、OS 的单因素及多因素 Cox 回归分析显示,治疗方式是 PFS 的独立影响因素,三联组的患者在延缓肿瘤进展方面可以获得更多的益处,这与之前的研究结果一致<sup>[19,20]</sup>。治疗方式在 PFS 与 OS 影响不一致,可能的原因是患者在肿瘤进展后选择不同的后续治疗,并获得不一致的生存益处。肝外转移是 PFS 与 OS 的独立危险因素,证实了合并肝外转移的患者预后更差。

综上所述,HAIC 联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂的三联治疗方案在延缓肿瘤进展方面优于 HAIC 联合仑伐替尼的二联治疗方案,三联方案可能有更

高的肿瘤坏死率。但在 ORR、DCR 等方面,两种治疗方案疗效相当。

## 参 考 文 献

- [1] Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI: 10.1111/liv.12818.
- [2] 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.
- [3] Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(10): 1109-1113. DOI: 10.1111/hepr.13411.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(3): 241-273. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.03.01.  
Bureau of Medical Administration of National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma(2022 edition)[J]. *Chin J Pract Surg*, 2022, 42(3): 241-273. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.03.01.
- [5] Mai Q, Mo Z, Shi F, et al. Lenvatinib plus hepatic arterial infusion of modified FOLFOX regime in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): e16603. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15\_suppl.e16603.
- [6] 杨宇光, 唐辉, 谭志明, 等. 仑伐替尼、PD-1 抑制剂联合肝动脉栓塞灌注化疗治疗不可切除肝癌疗效[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2023, 12(1): 55-60. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2023.01.011.  
Yang YG, Tang H, Tan ZM, et al. Efficacy of ranvatinib, PD-1 inhibitor combined with hepatic artery embolization and chemotherapy in the treatment of unresectable liver cancer[J/OL]. *Chin J Hepatic Surg (Electronic Edition)*, 2023, 12(1): 55-60. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2023.01.011.
- [7] 梁雄, 伍楚蓉, 唐武兵, 等. 介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗治疗中晚期肝癌的近期疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(20): 3812-3817.  
Liang X, Wu CR, Tang WB, et al. Short-term efficacy of interventional therapy combined with Lenvatinib and Sintlimab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Mod Oncol*, 2023, 31(20): 3812-3817.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1): 52-60. DOI: 10.1055/s-0030-1247132.
- [9] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1921-1930. DOI: 10.1002/ijc.29227.
- [10] 何传超, 肖治宇. 晚期肝癌综合治疗模式与策略[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2023, 12(5): 486-489. DOI: 10.3877/cma.

- j.issn.2095-3232.2023.05.003.
- He CC, Xiao ZY. Comprehensive treatment model and strategy for advanced liver cancer[J/OL]. Chin J Hepatic Surg (Electronic Edition), 2023, 12(5): 486-489. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2023.05.003.
- [11] 刘晓侃, 张超杰, 赵辉. 肝动脉灌注化疗及其联合治疗在中晚期肝细胞癌中的应用进展[J]. 肝脏, 2021, 26(12): 1411-1414. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.12.031.
- Liu XK, Zhang CJ, Zhao H. Application progress of hepatic arterial infusion chemotherapy and its combination therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Chin Hepatol, 2021, 26(12): 1411-1414. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.12.031.
- [12] 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.
- [13] Zhao Y, Zhang YN, Wang KT, et al. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: from preclinical mechanisms to anti-cancer therapy[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874(1): 188391. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188391.
- [14] Li Q, Han J, Yang Y, et al. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma immunotherapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1070961. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1070961.
- [15] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 953-960. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.
- [16] Long F, Chen S, Li R, et al. Efficacy and safety of HAIC alone vs. HAIC combined with lenvatinib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Med Oncol, 2023, 40(5): 147. DOI: 10.1007/s12032-023-02012-x.
- [17] 于海东, 郭应兴, 雷振武, 等. 肝动脉灌注化疗联合仑伐替尼治疗巴塞罗那临床肝癌B或C期肝细胞癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2024, 21(2): 70-74. DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2024.02.002.
- Yu HD, Guo YX, Lei ZW, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy combined with lenvatinib for treating Barcelona clinic liver cancer stage B or C hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Interv Imag Ther, 2024, 21(2): 70-74. DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2024.02.002.
- [18] Lai Z, He M, Bu X, et al. Lenvatinib, toripalimab plus hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with high-risk advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, phase II trial[J]. Eur J Cancer, 2022, 174: 68-77. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.07.005.
- [19] He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy *versus* lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211002720. DOI: 10.1177/17588359211002720.
- [20] 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.
- [21] Zhu H, Shan Y, Ge K, et al. Oxaliplatin induces immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma cells and synergizes with immune checkpoint blockade therapy[J]. Cell Oncol, 2020, 43(6): 1203-1214. DOI: 10.1007/s13402-020-00552-2.
- [22] Liu WM, Fowler DW, Smith P, et al. Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses[J]. Br J Cancer, 2010, 102(1): 115-123. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605465.
- [23] 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.
- [24] Deng H, Kan A, Lyu N, et al. Dual vascular endothelial growth factor receptor and fibroblast growth factor receptor inhibition elicits antitumor immunity and enhances programmed cell death-1 checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2020, 9(3): 338-357. DOI: 10.1159/000505695.
- (收稿日期: 2024-12-10)  
(本文编辑: 张俊峰)

曾士桃, 严庆, 廖珊, 等. 肝动脉灌注化疗联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂与肝动脉灌注化疗联合仑伐替尼治疗不可切除肝癌的疗效比较 [J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2025, 14(2): 225-231.