

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.012

· 临床研究 ·

TACE 与 TKI 联合或不联合 PD-1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌有效性与安全性的 Meta 分析

周晓燕, 陈勇, 王媛媛, 王晓贤, 刘洁, 林雨虹(福建医科大学附属福州市第一总医院 检验科, 福建 福州 350009)

[摘要] **目的:** 系统评估经动脉化疗栓塞(TACE)和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)联合(TT)联合或不联合PD-1 抗体(PD-1Ab)治疗晚期肝细胞癌(aHCC)的疗效与潜在不良反应(AE)。**方法:** 检索PubMed、中国知网(CNKI)、Embase、Web of Science 等数据库, 时限为各数据库建库始至2024年1月31日。由2位评价员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用Stata16.0 软件进行Meta 分析。**结果:** 纳入17项研究, 共2 334例aHCC患者。Meta 分析结果显示, 与TT疗法相比, PD-1Ab的加入能显著改善aHCC患者的总生存期(OS)[$HR = 0.44$, 95% $CI(0.36, 0.51)$, $P < 0.000\ 01$]和无进展生存期(PFS)[$HR = 0.47$, 95% $CI(0.42, 0.52)$, $P < 0.000\ 01$], 同时提高aHCC患者的客观缓解率(ORR)[$HR = 1.65$, 95% $CI(1.46, 1.86)$, $P < 0.000\ 01$]和疾病控制率(DCR)[$HR = 1.26$, 95% $CI(1.15, 1.38)$, $P < 0.000\ 01$]; 不同基线资料如ECOG-PS、肝外转移与否、BCLC分期、肿瘤大小、Child-Pugh评分及肝门静脉侵犯与否等aHCC患者均可从TT PD-1Ab疗法中获益; 两治疗方案间全级别与 ≥ 3 级AE的总发生率无显著差异, 但高血压、甲状腺功能减退及反应性皮肤血管增生等症状在接受TT PD-1Ab治疗的患者中更为常见。**结论:** 相较于TT疗法, PD-1Ab的加入可显著延长aHCC患者OS和PFS, 并提高其整体ORR与DCR; TT PD-1Ab治疗组患者发生全级别及 ≥ 3 级AE的整体发生率没有显著增加, 整体耐受性良好, 但在高血压、皮肤与黏膜及甲状腺AE上有较高的发生率, 应予以重视。

[关键词] 肝细胞癌; 经肝动脉化疗栓塞术; 酪氨酸激酶抑制剂; PD-1 抗体; Meta 分析

[中图分类号] R735.7; R730.5; R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 11-1136-10

Efficacy and safety of transarterial chemoembolization combined with tyrosine kinase inhibitors with or without PD-1 inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis

ZHOU Xiaoyan, CHEN Yong, WANG Yuanyuan, WANG Xiaoxian, LIU Jie, LIN Yuhong (Department of Clinical Laboratory, Fuzhou First General Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and potential adverse effects of transarterial chemoembolization (TACE) combined with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) [TT] with or without PD-1 antibody (PD-1Ab) (TT + PD-1Ab vs TT alone) in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). **Methods:** A literature search was conducted across PubMed, CNKI, Embase, and Web of Science from database inception to January 31, 2024. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was performed using Stata16.0 software. **Results:** A total of 17 studies involving 2 334 patients were included. The meta-analysis results showed that: Compared with TT therapy, the addition of PD-1 antibody significantly improved overall survival [$HR = 0.44$, 95% $CI(0.36, 0.51)$, $P < 0.000\ 01$], progression-free survival [$HR = 0.47$, 95% $CI(0.42, 0.52)$, $P < 0.000\ 01$], objective response rate (ORR) [$HR = 1.65$, 95% $CI(1.46, 1.86)$, $P < 0.000\ 01$], and disease control rate (DCR) [$HR = 1.26$, 95% $CI[1.15, 1.38]$, $P < 0.000\ 01$]; aHCC patients with different baseline characteristics such as ECOG-PS, extrahepatic metastasis, BCLC stage, tumor size, Child-Pugh score, and hepatic portal vein invasion benefited from TT + PD-1Ab therapy; There was no significant difference in the overall incidence of all-grades and $\geq$ grade 3 adverse events (AEs) between the two regimens, but symptoms such as hypertension, hypothyroidism, and reactive cutaneous vascular proliferation were more common in patients treated with TT + PD-1Ab. **Conclusion:** Compared with the TT therapy, the addition of PD-1Ab can significantly extend OS and PFS and improve the ORR and DCR in patients with aHCC. The overall incidence of all-grades and $\geq$ grade 3 AEs was not significantly

[基金项目] 福建省自然科学基金(No. 2023J011485);福州市科技计划项目(No. 2023S-026);福州市卫生健康科技计划(No. 2022-S-wq9)

[作者简介] 周晓燕(1991—),女,主管检验技师,硕士,主要从事肿瘤免疫治疗及诊断的研究。E-mail: 952968743@qq.com

[通信作者] 林雨虹, E-mail: hongzail226@foxmail.com

increased in the TT PD-1 Ab group, with good overall tolerability, although higher rates of hypertension, mucocutaneous, and thyroid-related AEs were observed in the TT + PD-1Ab group and should be closely monitored.

[Key words] hepatocellular carcinoma (HCC); transarterial chemoembolization; tyrosine kinase inhibitor (TACE); PD-1 antibody (PD-1Ab); Meta analysis

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(11): 1136-1145. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.012]

原发性肝癌是全球第六大最常见的癌症类型,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占80%^[1]。逾50%的HCC患者初诊时就已达巴塞罗那临床肝癌(barcelona clinic liver cancer, BCLC)B期或更高,尽管手术切除、肝移植、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)或免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)等治疗取得了巨大的进展,但绝大多数患者预后仍不乐观^[2]。经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)是目前国内外各指南中推荐的肝癌非手术治疗方法之一^[3-6]。然而,TACE切断肿瘤组织营养供给的同时也加重了瘤体内部的缺氧状态,血管内皮生长因子(VEGF)等表达的上调为靶向抗血管生成药物的应用提供了理论依据。小分子TKI(索拉非尼和来伐替尼等)是晚期HCC(advanced HCC, aHCC)的一线治疗药物,TACE与之联合应用可显著改善aHCC患者的临床结局^[7-9]。TACE也可刺激机体表达并释放新抗原,激活相关免疫系统以增强免疫治疗的效果,ICI与TKI的联合治疗是美国国家综合癌症网络(NCCN)公认为aHCC的一线治疗策略之一^[10-11]。TACE诱导的缺氧反应上调VEGF诱导并促进肿瘤血管重建和局部复发,一定程度上也刺激了肿瘤免疫抑制微环境的形成,这表明TACE、ICI和TKI三种治疗策略在治疗上可能具有联合抗癌的潜力。本研究旨在综合现有研究数据,系统性评估TACE、TKI和PD-1抗体联合疗法用于治疗aHCC患者的有效性与安全性,探讨疗效的同时权衡不同治疗方式间不良反应(adverse event, AE)的风险差异,为个体化治疗提供一定的参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

对国内外数据库网站包括PubMed、中国知网(CNKI)、Embase、Web of Science等进行了系统广泛的文献检索。英文检索策略包括“tyrosine kinase inhibitors”、“TKIs”、“sorafenib”、“lenvatinib”、“hepatocellular carcinoma”、“HCC”、“Transarterial chemoembolization”、“TACE”、“immune checkpoint inhibitors”、“ICIs”、“PD1 antibody”等相关的关键词,中文检索词包括“肝细胞癌”、“肝癌”、“酪氨酸激酶抑制剂”、“伦伐替尼”、“索拉非尼”、“免疫检查点抑

制剂”、“PD1抗体”等,搜索时间为各数据库建库始到2024年1月31日,并对检索到的研究和相关综述的参考文献列表进行人工检索,以补充其他潜在相关的研究。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)纳入人群:年龄在18岁至75岁之间;根据病理资料或使用美国肝病研究协会概述的无创标准诊断为HCC;(2)研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或队列研究(multicohort study, MS);(3)干预措施:TT PD-1Ab联合疗法或TT疗法;(4)结局指标:客观反应率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rates, DCR)或AE、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和(或)相关数据或生存曲线图。

1.2.2 排除标准

(1)未设立对照组;(2)数据重叠或重复性研究;(3)病例报告研究;(4)未提供PFS和(或)OS的HR且无生存曲线图等数据不足以提取或计算目标结局指标的相关研究。

1.3 资料提取与文献质量评价

文献数据分别由2位评价员使用标准化的数据提取表单独提取,交叉核对,意见不统一时由第3位评价员决定是否纳入。提取的数据包括:(1)研究特征如研究名称、作者姓名、发表年份等;(2)试验设计细节,包括两组患者的基本情况及人数等;(3)干预措施、随访时间、随访时间、死亡等情况;(4)结局指标:AE、PFS、OS、DCR、ORR、风险比(HR)及95%置信区间(CI)等。使用考克兰偏倚风险工具评价RCT质量,改良的纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评价观察性研究的质量,NOS评分为5以上的研究被认为是高质量研究。

1.4 统计学处理

时间与生存时间的结果以HR及相应的95%CI,ORR及DCR用风险比(RR)进行计算,AE二分类标量采用比值比(OR)及相应的95%CI。生存曲线之间报道HR及95%CI的直接检索;对于仅提供生存曲线的研究,用周支瑞等^[12]报道的数据处理生存曲线并估计生存率。用Windows系统自带截图软件从文献中截取OS和PFS曲线图,通过Adobe Photoshop CS6软件进行去色、增强对

比度,导入Engauge Digitizer 11.1软件提取曲线上各点的数值,综合原图合理去掉异常值,用TIERNEY等^[13]文献中提供的计算LnHR和SeLnHR的excel程序文件,按要求填入相应的数据及对应的信息即可获得相应的数值。该程序文件下载地址为<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1745-6215-8-16-S1.xls>。将获得的数值导入Stata16.0软件进行合并分析,卡方检验对各纳入研究进行异质性检验:若异质性较小($P > 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;若异质性较大($P \leq 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$),采用随机效应模型进行分析。用漏斗图、Egger's回归检验和Begg's回归检验对发表偏倚进行评估。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献搜索结果

共检出2 722篇文献,筛选并排除重复报道、综述、个案报道、主题无关等文献,对剩余文献严格按照上述纳入与排除标准进行全文阅读,最终共纳入17项研究^[14-30],所有文章均为英文文献,涉及2 334例aHCC患者,具体检索筛选流程见图1。

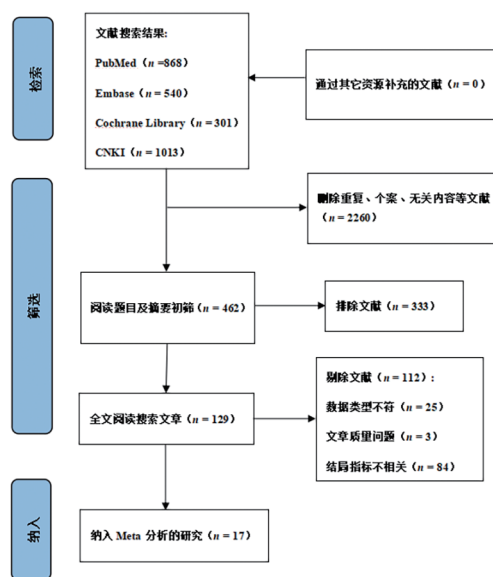


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的aHCC患者的一般特征

详细的研究特征总结见表1。本研究共纳入了2022年至2024年期间发表的17项研究^[14-30],所有研究均为回顾性队列研究,纳入研究的aHCC患者的相关基本资料及NOS评分见表1。

表1 纳入研究的aHCC患者的基本特征

实验组	对照组	纳入人数 (实验组/ 对照组)	随访中位 时间/月	ECOG-PS 0/1 (实验组 vs 对照组)	BCLC分期B/C (实验组 vs 对照组)	结局指标	NOS 参考 评分 文献
TACE + LEN/SOR + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	57/50	17	48/9 vs 40/10	17/40 vs 21/29	OS,PFS,ORR,DCR,AE	6 [14]
TACE + LEN + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	45/20	25.2	26/19 vs 7/13	11/34 vs 5/15	OS,PFS,ORR,DCR,AE	6 [15]
TACE + LEN + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	113/128	21	62/51 vs 66/62	54/59 vs 63/65	OS,PFS,ORR,AE	6 [16]
TACE + LEN + 帕博利珠单抗	TACE + LEN	70/72	27	27/43 vs 30/42	47/23 vs 45/27	OS,PFS,AE	6 [17]
TACE + LEN + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	41/40	13.7	33/8 vs 28/12	未报告	OS,PFS,ORR,DCR,AE	8 [18]
TACE+LEN + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	54/45	23.7/33.9	46/8 vs 41/4	未报告	OS,PFS,ORR,DCR,AE	7 [19]
TACE + LEN + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	47/40	14.2/11	45/2 vs 37/3	未报告	OS,PFS,ORR,DCR,AE	6 [20]
TACE + LEN + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	75/91	14.7	69/6 vs 58/33	20/55 vs 20/71	OS,PFS,ORR,DCR,AE	7 [21]
TACE + LEN + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	56/47	11.4	未报告	未报告	OS,PFS,ORR,DCR,AE	6 [22]
TACE + LEN + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	23/32	24	12/11 vs 18/14	6/17 vs 13/29	OS,PFS,ORR,DCR,AE	6 [23]
TACE + LEN + 特瑞普利单抗	TACE + LEN	30/21	20.6	未报告	1/29 vs 3/18	OS,PFS,DCR,AE	6 [24]
TACE + DON + PD-1 抑制剂	TACE + DOR	166/157	17.4	79/87 vs 66/91	129/37 vs 123/34	OS,PFS,DCR,AE	7 [25]
TACE + SOR + PD-1 抑制剂	TACE + SOR	33/43	15	7/26 vs 9/34	未报告	OS,PFS,ORR,DCR,AE	6 [26]
TACE + APA + PD-1 抑制剂	TACE + APA	68/148	6	13/55 vs 21/127	未报告	OS,PFS,ORR,DCR,AE	7 [27]
TACE+ APA + 卡瑞利珠单抗	TACE + APA	34/68	22.8/29.3	19/15 vs 34/34	13/21 vs 26/42	OS,PFS,ORR,DCR,AE	6 [28]
TACE + LEN + PD-1 抑制剂	TACE + LEN	70/90	23.5/18.3	17/53 vs 28/62	C: 70/90	OS,PFS,ORR,DCR,AE	7 [29]
TACE+ SOR + 卡瑞利珠单抗	TACE + SOR	70/190	9.8	未报告	未报告	OS,PFS,ORR,DCR,AE	7 [30]

LEN:乐伐替尼(lenvatinib);SOR:索拉非尼(sorafenib);APA:阿帕替尼(apatinib);DON:多纳非尼(donafenib)。

2.3 TT PD-1Ab联合疗法显著延长aHCC患者的OS 17项研究^[14-30]均报道了参与患者的OS,共计

2 334例aHCC患者(其中TT PD-1Ab组1 132例,TT
组1 202例)。Meta分析结果显示,与TT组相比,TT

PD-1Ab 联合疗法显著延长患者的 OS [$HR = 0.44$, $95\% CI(0.36, 0.51)$, $P < 0.000 01$], 两组间存在一定的异质性($I^2 = 45.72\%$, $P = 0.01$)(图2)。

2.4 TT PD-1Ab 疗法显著延长aHCC 患者的PFS

17 项研究^[14-30]均报道了参与患者的 PFS (共计

2 334 例 aHCC 患者)。Meta 分析结果(图3)显示, 与 TT 组相比, TT PD-1Ab 联合疗法显著延长患者的 PFS [$HR = 0.47$, $95\% CI(0.42, 0.52)$, $P < 0.000 01$], 各研究间无明显异质性($I^2 = 0.00\%$, $P = 0.82$)。

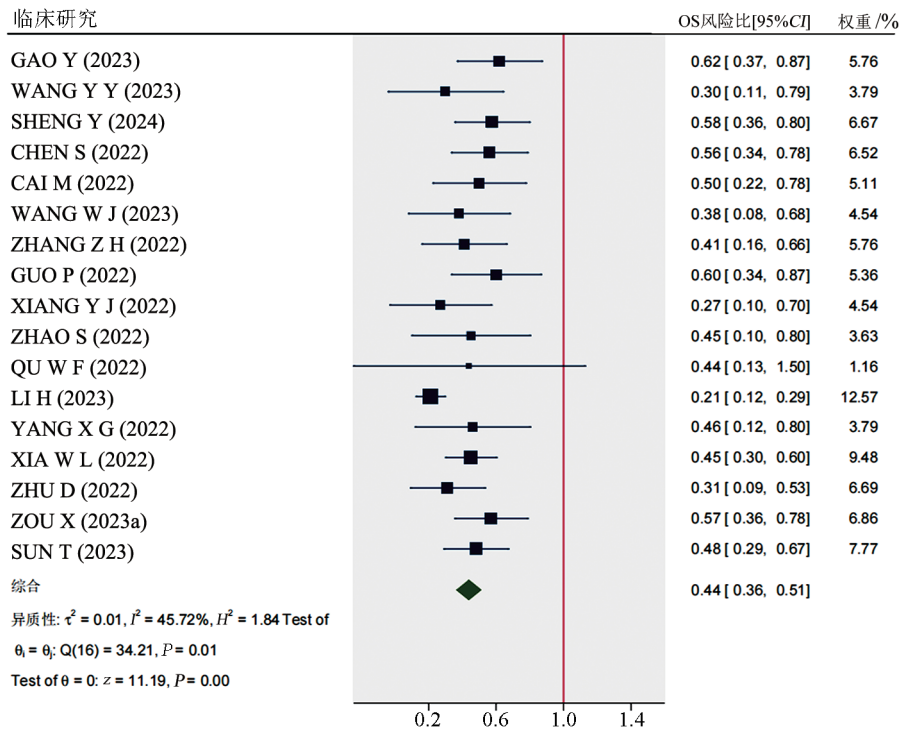


图2 TT PD-1 抗体联合疗法与 TT 疗法治疗 aHCC 患者的 OS 比较

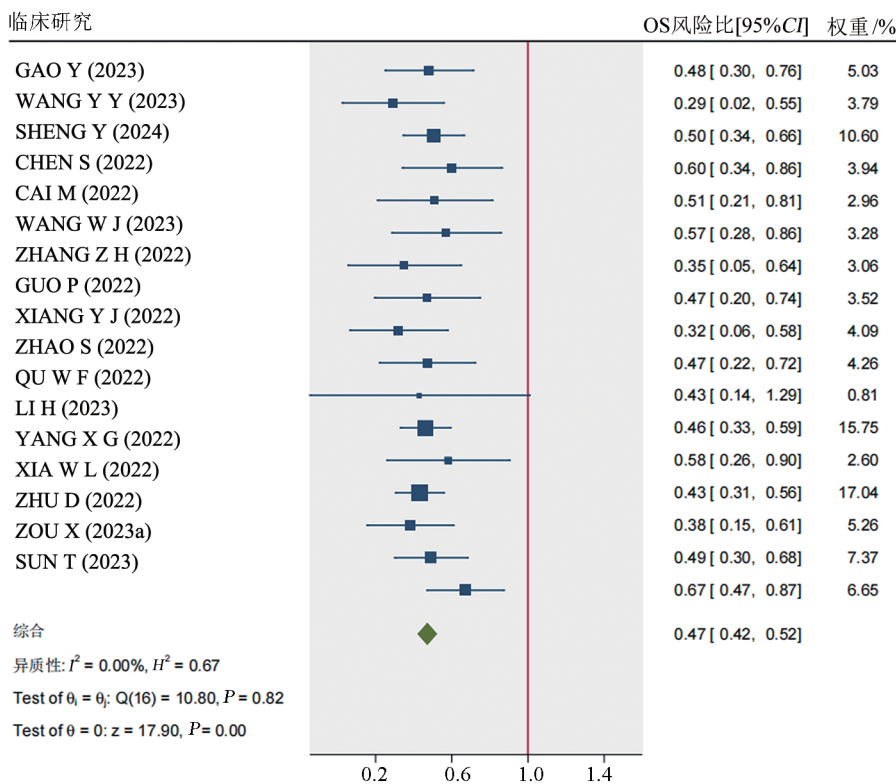


图3 TT PD-1Ab 联合疗法与 TT 疗法治疗 aHCC 患者的 PFS 比较

2.5 TT PD-1Ab联合疗法能显著改善aHCC患者的ORR与DCR

14项研究^[14-16,18-23,26-30]报道了纳入研究的aHCC患者ORR,共计1 463例(其中TT PD-1Ab组729例,TT组734例),15项研究^[14-16,18-23,26-30]报道了纳入研究的aHCC患者DCR,共计1 951例(其中TT PD-1Ab组949例,TT组1 002例)。综合分析显示,TT PD-1Ab联合疗法组患者ORR为55.42%,DCR值为73.34%,而TT组ORR值为34.20%,DCR值为54.59%。Meta分析结果显示,与TT组相比,TT PD-1Ab组患者DCR显著增高 $[RR = 1.26, 95\% CI(1.15, 1.38), P < 0.000 01]$,具有中度显著异质性($I^2 = 69.9\%, P = 0.01$);ORR也明显提高 $[RR = 1.65, 95\% CI(1.46,$

$1.86), P < 0.000 01]$,异质性较低($I^2 = 8.83\%, P = 0.36$) (图4)。

2.6 TT PD-1Ab联合疗法对不同基线资料aHCC患者OS及PFS的影响

纳入的4项研究^[14,18,25,29]根据患者基线资料的差异进行了亚组分析,数据合并后对患者的ECOG-PS、肝外转移与否、BCLC分期、肿瘤大小、Child-Pugh评分、肝门静脉侵犯与否及不同TKI药物类型分类进行了亚组分析。结果显示,与TT组相比,除乙肝病毒阴性患者外,不论aHCC患者的基线状态如何均可从TT PD-1Ab联合疗法中获益;TKI药物类型的选用差别并不影响患者的OS及PFS,乐伐替尼与非乐伐替尼使用组均可获益。

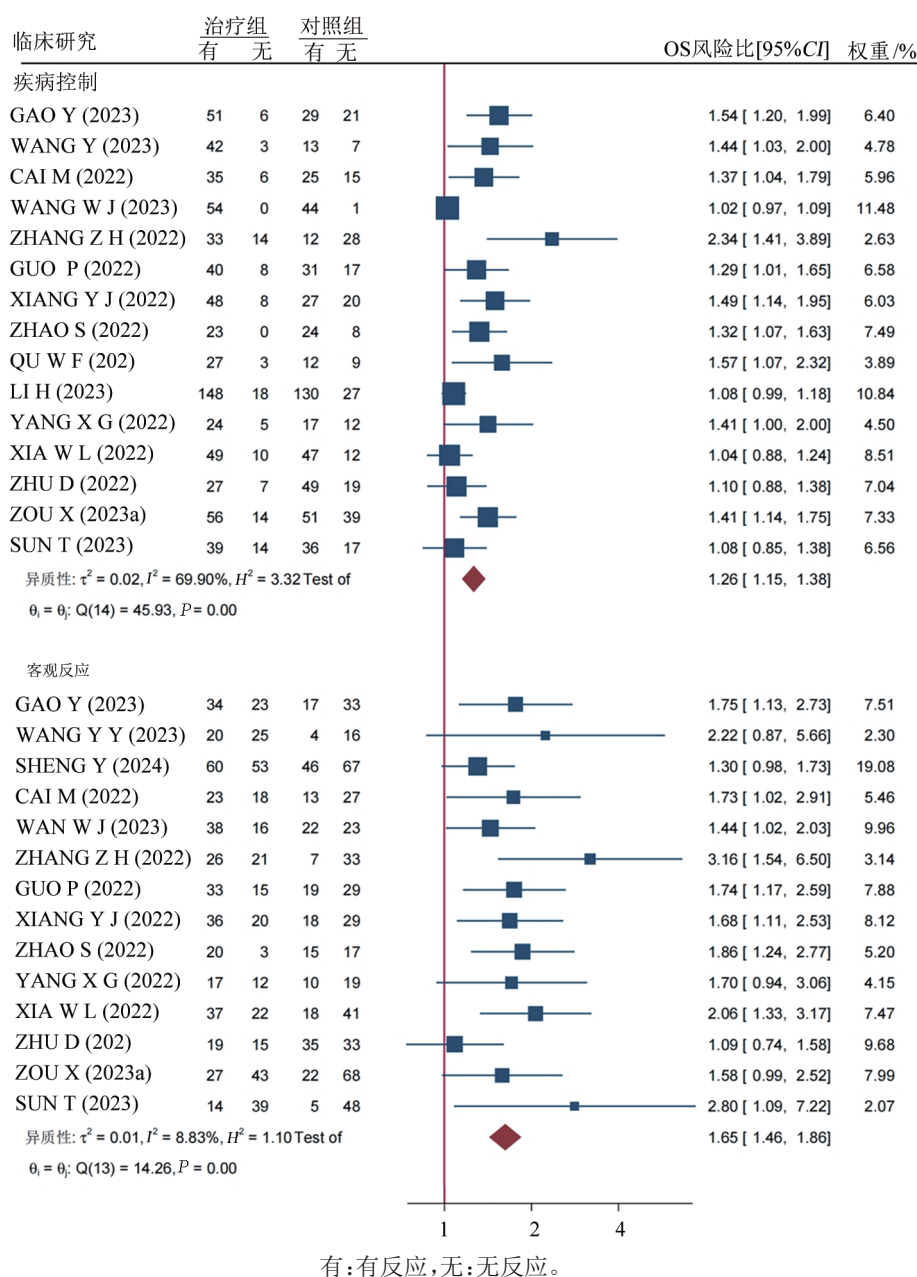


图4 TT PD-1Ab联合疗法与TT疗法治疗aHCC患者的DCR与ORR比较

表2 TT PD-1Ab联合疗法治疗aHCC患者OS和PFS的亚组分析

亚组分析	OS		PFS	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
ECOG-PS 评分				
0	0.27(0.09, 0.46)	< 0.001	0.37(0.17, 0.56)	< 0.001
1	0.50(0.17, 0.84)	< 0.001	0.55(0.36, 0.74)	< 0.001
肝外转移与否				
是	0.52(0.32, 0.72)	< 0.001	0.53(0.29, 0.76)	< 0.001
否	0.43(0.16, 0.70)	< 0.001	0.44(0.32, 0.55)	< 0.001
BCLC 分期				
B	0.21(0.05, 0.38)	0.03	0.45(0.26, 0.65)	< 0.001
C	0.35(0.04, 0.67)	0.02	0.48(0.34, 0.63)	< 0.001
肿瘤大小/cm				
> 10	0.46(0.21, 0.70)	< 0.001	0.56(0.30, 0.81)	< 0.001
< 10	0.36(0.05, 0.67)	0.01	0.52(0.37, 0.68)	< 0.001
AFP/(ng·ml ⁻¹)				
< 400	0.36(0.12, 0.60)	< 0.001	0.42(0.28, 0.57)	< 0.001
> 400	0.48(0.24, 0.71)	< 0.001	0.52(0.36, 0.68)	< 0.001
Child-Pugh 等级				
A	0.46(0.16, 0.77)	< 0.001	0.46(0.30, 0.61)	< 0.001
B	0.29(0.06, 0.65)	0.01	0.55(0.33, 0.78)	< 0.001
乙病毒感染				
是	0.46(0.23, 0.70)	< 0.001	0.60(0.32, 0.87)	< 0.001
否	0.39(0.13, 0.92)	0.02	0.75(0.24, 1.25)	0.34
肝门静脉侵犯				
是	0.33(0.09, 0.58)	0.01	0.47(0.34, 0.60)	< 0.001
否	0.36(0.08, 0.63)	0.01	0.33(0.14, 0.53)	< 0.001
肝静脉侵犯				
是	0.37(0.03, 0.70)	0.01	0.54(0.17, 0.91)	< 0.001
否	0.42(0.06, 0.79)	0.02	0.50(0.36, 0.64)	< 0.001
TKI 药物类型				
乐伐替尼	0.46(0.36, 0.56)	< 0.001	0.47(0.40, 0.53)	< 0.001
其他	0.43(0.33, 0.53)	< 0.001	0.50(0.36, 0.64)	< 0.001

2.7 两治疗组aHCC患者发生AE的Meta分析结果

所有研究^[14-30]均报道了患者不同程度的AE, 主要以轻症为主, ≥ 3级的AE应鲜少报道。最常见的一般AE包括腹痛、食欲减退、腹泻、发烧、疲劳、高血压、手足综合征和腹痛等, 手术相关的消化系统症状如胃出血、皮肤血管AE如反应性皮肤毛细血管内皮增生(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)、内分泌相关的如甲状腺功能减退等也有相关报道。根据纳入的研究间的统计学异质性选择分析模型进行Meta分析, AE的详细情况汇总见表3。Meta

分析结果显示, 两治疗组aHCC患者发生全级别AE($OR = 1.28, 95\% CI [0.83, 2.96], P = 0.26$)及≥ 3级AE($OR = 1.40, 95\% CI (0.89, 2.13), P = 0.15$)的差异无统计学意义; 在全级别的AE中, 免疫联合治疗组较对照组发生任何级别高血压($OR = 1.46, 95\% CI (1.17, 1.83), P < 0.001$)、≥ 3级高血压($OR = 1.7, 95\% CI (1.10, 2.83), P < 0.001$)、甲状腺功能减退($OR = 4.74, 95\% CI (1.81, 12.83), P = 0.02$)及RCCEP($OR = 22.07, 95\% CI (5.23, 93.22), P < 0.001$)的发生率更高, ≥ 3级各AE中两治疗组间均无明显差异。

表3 aHCC患者AE发生率的Meta分析

AE	所有级别					≥ 3级				
	研究 总数	实验组/ 对照组	OR(95% CI)	P	I ²	研究 总数	实验组/ 对照组	OR(95% CI)	P	I ²
总 AE	5	224/261	1.28(0.83, 2.96)	0.26	38.1	5	235/297	1.40(0.89, 2.13)	0.15	0
疲劳	12	716/924	0.96(0.59, 1.54)	0.86	69.35	10	518/696	1.50(0.92, 2.45)	0.1	0
呕吐	5	267/251	1.30(0.76, 2.22)	0.34	0	/	/	/	/	/
恶心	5	227/233	1.21(0.66, 2.24)	0.54	11.95	3	168/195	3.45(1.26, 9.46)	0.02	7.03
体重减轻	2	160/168	1.23(0.54, 2.81)	0.63	0	/	/	/	/	/
高血压	13	762/961	1.46(1.17, 1.83)	<0.001	24.29	13	818/101	1.77(1.10, 2.83)	0.02	21.73
腹泻	14	864/991	1.02(0.80, 1.30)	0.86	22	8	53/605	1.44(0.86, 2.42)	0.16	0
发声困难	5	267/345	0.82(0.39, 1.72)	0.6	50.18	2	127/240	4.56(0.46, 44.81)	0.19	0
牙龈出血	6	382/475	0.97(0.51, 1.84)	0.92	59.44	2	183/318	1.65(0.21, 12.92)	0.63	0
食欲下降	10	601/690	0.93(0.55, 1.55)	0.77	57.43	4	231/223	1.19(0.49, 2.89)	0.71	0
水肿	3	168/280	0.69(0.24, 2.00)	0.49	71.98	/	/	/	/	/
关节痛	3	168/280	0.75(0.24, 2.31)	0.61	78.5	3	197/302	4.83(0.77, 30.2)	0.09	0
发热	7	514/603	1.04(0.8, 1.37)	0.76	0	5	318/479	1.13(0.49, 2.59)	0.78	1.27
便秘	4	359/444	0.96(0.2, 4.61)	0.96	81.41	/	/	/	/	/
ALT升高	8	379/373	1.28(0.91, 1.80)	0.16	0	7	365/355	1.23(0.64, 2.36)	0.54	0
AST升高	7	266/245	1.38(0.93, 2.03)	0.11	0	7	266/245	1.11(0.52, 2.38)	0.79	0
白蛋白减低	6	323/392	0.83(0.34, 2.05)	0.69	80.22	/	/	/	/	/
总胆红素升高	7	426/525	0.91(0.65, 1.27)	0.59	0	5	370/478	1.45(0.68, 3.10)	0.96	11.45
血小板减少症	10	648/748	0.96(0.63, 1.46)	0.85	50.6	6	432/589	1.30(0.68, 2.49)	0.42	0
肌酐升高	3	183/287	0.47(0.13, 1.67)	0.25	72.24	/	/	/	/	/
蛋白尿	10	674/793	1.08(0.71, 1.63)	0.73	0	3	226/340	1.46(0.28, 7.68)	0.66	0
PT延长	2	127/240	0.56(0.13, 2.38)	0.43	80.17	/	/	/	/	/
手足综合征	12	828/863	0.72(0.31, 1.66)	0.44	87.56	7	638/640	0.90(0.54, 1.49)	0.67	0
红疹	9	535/639	1.38(0.96, 2.00)	0.08	0	5	196/239	1.61(0.56, 4.61)	0.38	0
瘙痒	3	88/101	1.80(0.78, 4.13)	0.17	0	2	133/115	2.67(0.39, 18.33)	0.32	0
甲状腺机能减退	8	505/576	4.74(1.81, 12.38)	<0.001	50.95	2	115/92	3.5(0.58, 21.25)	0.17	0
退症										
肺炎	4	522/438	1.75(0.83, 3.68)	0.14	0	4	522/438	2.31(0.65, 8.15)	0.19	0
腹痛	9	564/574	1.24(0.88, 1.76)	0.22	0	6	527/524	1.39(0.49, 3.97)	0.53	0
胃肠出血	5	448/335	0.66(0.26, 1.65)	0.66	51.21	3	244/220	1.77(0.49, 6.45)	0.87	0
RCCEP	4	381/336	22.07(5.23, 93.22)	<0.001	24.71	/	/	/	/	/
腹水	2	279/285	1.09(0.64, 1.86)	0.75	0	2	279/285	1.31(0.44, 3.83)	0.63	0

2.8 发表偏倚检验

对于PFS, Egger's 回归检验显示 P 值为 0.624, Begg's 秩相关检验显示 P 值为 0.545, 表明缺乏实质性的发表偏倚。OS, Egger 检验的 P 值为 0.001, Begg's 秩相关检验的 P 值为 0.875, 这表明研究结果存在一定的偏倚。剪补法补足偏倚部分缺失数据后, 合并效应值为 0.29 [0.25, 0.34], 表明偏移并不影响最终结论, 结果仍然可靠。

3 讨论

迄今为止, HCC 仍是国内重大公共卫生负担之

一, 其治疗方案有限, 尽管 TACE 是多个指南推荐的 aHCC 患者的标准治疗方法, 但单独的治疗效果有限^[31]。ICI 是近年来受到广泛关注的系统性抗癌疗法, 来伐替尼等小分子 TKI 是 aHCC 患者的一线治疗药物, 二者在肝癌应用中取得了重大进展, 但单药疗效均十分有限^[32-34]。一项多中心研究结果^[35]显示, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗 aHCC 患者具有良好的治疗反应, 而 ZHANG 等^[36]的研究表明, 与单独 TACE 相比, 卡曲瑞珠单抗联合 TACE 可在提高治疗效果的同时显著改善 aHCC 患者的肝功能, 免疫治疗朝着精准、联合、多样化的方向迅速发展。一些小样

本量的回顾性分析研究结果^[20,26,28]表明,TACE与TKI联合PD-1Ab是治疗aHCC较有前途的治疗选择。探究TKI与TACE联合ICI在aHCC患者的晚期治疗中能否获益具有实际的临床价值。

遗憾的是,在本研究实际文献检索与筛选的过程中发现,目前符合纳入标准的研究中,与TT疗法联合的ICI仅有PD-1Ab,与PD-L1Ab联合应用的研究尚未见相关报道,因而本研究综合了相关文献,分析并探讨了TT PD-1Ab联合疗法与TT疗法在治疗aHCC患者的有效性与安全性的差异。结果表明,与TT疗法相比,TT PD-1Ab联合疗法能显著改善aHCC患者的PFS与OS,并显示出了更好的ORR与DCR,这与早前一些小样本研究的相关结果一致^[18,22,25]。疗效改善可能的解释如下:一方面,TACE通过滋养层动脉栓塞结合化疗药物产生的细胞毒性作用,其诱导的缺血缺氧环境可致肿瘤坏死并促进肿瘤特异性抗原的产生与释放,局部坏死的肿瘤诱发机体抗癌免疫反应,肿瘤微环境中高表达的VEGF可以抑制T细胞的功能,增加调节性T细胞、髓源性抑制细胞和肥大细胞的募集,阻碍DC的分化和激活,此时联合使用PD-1抑制剂可能会增强肿瘤抗原特异性记忆T细胞的发育,进一步加强并维持患者的抗肿瘤反应^[37-38];另一方面,TKI作为抗血管生成活性的多激酶抑制剂,可以对抗TACE后缺氧诱导的血管生成,血管正常化,调节肿瘤免疫微环境,促进免疫细胞向肿瘤浸润,进一步增强PD-1抑制剂对HCC的免疫应答^[39-40]。TACE、TKI和PD-1抑制剂的联合应用可通过各种机制建立一个强有力的阳性抗肿瘤反馈回路,产生深刻而持久的治疗反应。在治疗相关的AE方面,全级别或≥3级的AE的发生风险并未显著增加,整体安全性可以接受,这表明PD-1抑制剂加入的免疫联合疗法时患者的整体耐受性相对良好。需要注意的是,TT PD-1Ab治疗组的高血压、RCCEP级甲状腺功能减退的发生风险有所升高,但相关的研究报道显示,均为1~2级的轻症AE,可临床追踪观察或对症处理,无需特殊治疗。而这些免疫相关的AE的发生频率可能与PD-1抑制剂固有的免疫系统及皮肤毒性相关,患者的个体差异也可能是这些AE发生的诱因之一。本研究严格按照设定的纳入标准整合了较大数量的研究和患者,除HBV阴性的小部分肝癌患者外,患者的ECOG-PS、肝外转移与否、BCLC分期、肿瘤大小、Child-Pugh评分、肝门静脉侵犯及不同TKI药物类型等都没有显著影响OS或PFS,TT PD-1Ab联合疗法在不同基线资料的患者组中具有普遍适用性,研究结果相对稳健。

本研究仍然存在一定的局限性:与任何荟萃分

析一样,被纳入的研究中关于患者基线特征、疾病分期和治疗策略间存在固有异质性,本研究中纳入的17项研究均为回顾性队列研究,治疗方案多由主治医生和患者的偏好个别决定的,尽管部分研究进行了倾向得分匹配分析以避免选择偏倚,但研究的整合分析的研究结果仍应谨慎分析,需要进一步的大规模、前瞻性的随机对照试验来证实这些结果;纳入的部分研究的入组患者样本量较小,随访时间短,纳入的研究中对患者入组前的状态如甲状腺功能、高血压、皮肤状态等基线特征记录有限,潜在的AE可能因随访时间的不足而未能充分显现,这可能会对发生AE的监测产生一定的影响;本次分析的aHCC患者主要为来自亚洲的试验,HCC的病因学、肝硬化的流行率、共病和总体治疗方法在世界上的一些地区有所不同,因而这种治疗组合在不同种族和地理区域的有效性需要进一步的研究来评估;由于数据可用性有限,无法对患者的疾病分期、基因型和年龄等方面的因素进行亚组分析,患者长期的生活质量在各研究中报道有限。

综上所述,本研究结果支持TT PD-1Ab联合疗法用于治疗aHCC的疗效优于TT疗法,这为改善aHCC患者的治疗策略提供了初步的证据,期待未来更多大样本、前瞻性的随机对照研究以进一步验证TT PD-1Ab联合疗法的有效性及安全性。

[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] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S, FISHER P B, SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 1-61. DOI: 10.1016/bs.acr.2020.10.001.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [4] MARRERO J A, KULIK L M, SIRLIN C B, *et al.* Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 723-750. DOI: 10.1002/hep.29913.
- [5] VOGEL A, CERVANTES A, CHAU I, *et al.* Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv238-iv255. DOI: 10.1093/annonc/mdy308.
- [6] OMATA M, CHENG A L, 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.

- [7] SHIM J H, PARK J W, KIM J H, *et al.* Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(10): 2037-2044. DOI: 10.1111/j. 1349-7006.2008.00909.x.
- [8] KUDO M, UESHIMA K, IKEDA M, *et al.* Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: tactics trial[J]. *Gut*, 2020, 69(8): 1492-1501. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318934.
- [9] FU Z G, LI X W, ZHONG J M, *et al.* Lenvatinib in combination with transarterial chemoembolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a retrospective controlled study [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(3): 663-675. DOI: 10.1007/s12072-021-10184-9.
- [10] FINN R S, RYOO B Y, 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.
- [11] GALLE P, FINN R, QIN S, *et al.* Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):991-1001. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00151-0.
- [12] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中Meta分析适宜数据的提取与转换[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(3): 243-247. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2014.03.02.
- [13] TIERNEY J F, STEWART L A, GHERSI D, *et al.* Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J/OL]. *Trials*, 2007, 8: 16[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1920534/>. DOI: 10.1186/1745-6215-8-16.
- [14] GAO Y, LU H H, XIONG Z F. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors plus PD-1 inhibitor in patients with transarterial chemoembolization-refractory hepatocellular carcinoma: a two-center retrospective study[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1231359 [2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38074659/>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1231359.
- [15] WANG Y Y, YANG X, WANG Y C, *et al.* Clinical outcomes of lenvatinib plus transarterial chemoembolization with or without programmed death receptor-1 inhibitors in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(10): 1614-1626. DOI: 10.3748/wjg.v29.i10.1614.
- [16] SHENG Y, WANG Q, LIU H F, *et al.* Prognostic nomogram model for selecting between transarterial chemoembolization plus lenvatinib, with and without PD-1 inhibitor in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Radiol*, 2024, 97(1155): 668-679. DOI: 10.1093/bjr/tqAes018.
- [17] CHEN S, WU Z Q, SHI F, *et al.* Lenvatinib plus TACE with or without pembrolizumab for the treatment of initially unresectable hepatocellular carcinoma harbouring PD-L1 expression: a retrospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(8): 2115-2125. DOI: 10.1007/s00432-021-03767-4.
- [18] CAI M Y, HUANG W S, HUANG J J, *et al.* Transarterial chemoembolization combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 848387[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8921060/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.848387.
- [19] WANG W J, LIU Z H, WANG K, *et al.* Efficacy and safety of TACE combined with lenvatinib and PD-1 inhibitors for unresectable recurrent HCC: a multicenter, retrospective study[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(10): 11513-11524. DOI: 10.1002/cam4.5880.
- [20] ZHANG Z H, HOU S N, YU J Z, *et al.* Combined iodine-125 seed strand, portal vein stent, transarterial chemoembolization, lenvatinib and anti-PD-1 antibodies therapy for hepatocellular carcinoma and Vp4 portal vein tumor thrombus: a propensity-score analysis[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1086095[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9893110/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1086095.
- [21] GUO P, PI X T, GAO F, *et al.* Transarterial chemoembolization plus lenvatinib with or without programmed death-1 inhibitors for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 945915[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9630329/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.945915.
- [22] XIANG Y J, WANG K, YU H M, *et al.* Transarterial chemoembolization plus a PD-1 inhibitor with or without lenvatinib for intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(8): 721-729. DOI: 10.1111/hepr.13773.
- [23] ZHAO S, ZHOU M H, WANG P, *et al.* Sorafenib, lenvatinib, or lenvatinib combining PD-1 inhibitors plus TACE in unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221133640[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9583225/>. DOI: 10.1177/15330338221133640.
- [24] QU W F, DING Z B, QU X D, *et al.* Conversion therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma using a combination of toripalimab, lenvatinib plus TACE: real-world study[J/OL]. *BJS Open*, 2022, 6(5): zrac114[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9499852/>. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac114.
- [25] LI H, WANG J C, ZHANG G K, *et al.* Transarterial chemoembolization combined donafenib with/without PD-1 for unresectable HCC in a multicenter retrospective study[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1277329[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10711098/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1277329.
- [26] YANG X G, SUN Y Y, WANG H Q, *et al.* Efficacy and safety of transarterial chemoembolization combining sorafenib with or without immune checkpoint inhibitors in previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 914385[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9513034/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.914385.
- [27] XIA W L, ZHAO X H, GUO Y, *et al.* Transarterial chemoembolization combined with apatinib with or without PD-1 inhibitors in BCLC stage C hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 961394[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9562990/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.961394.
- [28] ZHU D, MA K, YANG W, *et al.* Transarterial chemoembolization plus apatinib with or without camrelizumab for unresected

- hepatocellular carcinoma: a two-center propensity score matching study[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1057560[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9685301/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1057560.
- [29] ZOU X H, XU Q Y, YOU R, *et al*. Correlation and efficacy of TACE combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus based on immunological features[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(10): 11315-11333. DOI: 10.1002/cam4.5841.
- [30] SUN T, REN Y Q, SUN B, *et al*. The feasibility of TACE combined with TKIs plus PD-1 antibody for advanced HCC[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 447-457. DOI: 10.2147/JHC.S400948.
- [31] RAOUL J L, FORNER A, BOLONDI L, *et al*. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: how and when to use it based on clinical evidence[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72: 28-36. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002.
- [32] FAIVRE S, RIMASSA L, FINN R S. Molecular therapies for HCC: looking outside the box[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 342-352. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.010.
- [33] 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.
- [34] SANGRO B, SAROBE P, HERVÁS-STUBBS S, *et al*. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8): 525-543. DOI: 10.1038/s41575-021-00438-0.
- [35] HIRAOKA A, KUMADA T, TADA T, *et al*. Early experience of atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma BCLC-B stage patients classified as beyond up to seven criteria - Multicenter analysis[J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(3): 308-316. DOI: 10.1111/hepr.13734.
- [36] ZHANG S J, ZHAO Y C, HE L, *et al*. Effect of camrelizumab plus transarterial chemoembolization on massive hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(4): 101851[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34923180/>. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101851.
- [37] YANG J, YAN J, LIU B R. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 978[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29774034/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00978.
- [38] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, *et al*. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.29.
- [39] KHAN K A, KERBEL R S. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 310-324. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.9.
- [40] RAHMA O E, HODI F S. The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5449-5457. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1543.

[收稿日期] 2024-08-14

[修回日期] 2024-10-21

[本文编辑] 向正华