

## 不可切除肝细胞癌介入治疗联合分子靶向和免疫治疗研究进展

段金涛<sup>1,2</sup>, 朱军<sup>2\*</sup>

1.成都中医药大学 医学与生命科学学院, 四川 成都 611137

2.宜宾市第二人民医院·四川大学华西医院宜宾医院 介入科, 四川 宜宾 644000

**【摘要】** 经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前公认的治疗中晚期不可切除肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的首选方法。由于肝硬化背景、HCC的异质性及TACE抵抗等诸多原因,介入治疗疗效差异较大。近年来,分子靶向药物和免疫制剂等创新型药物在临床开始使用,并取得了不错的疗效。但是对于不可切除HCC,使用单一治疗手段患者获益有限,因此基于TACE为主的介入治疗联合靶向免疫治疗的二联、三联、四联治疗方式已逐步成为HCC治疗研究的热点。然而,由于各种联合治疗方案的搭配模式、应用时机、疗效和安全性等尚不明朗,仍需要大样本、前瞻性、多中心的临床研究进一步探索和验证。本文旨在对不可切除HCC各种介入联合治疗方式的相关临床特征及研究现状作一综述。

**【关键词】** 肝细胞癌; 介入治疗; 分子靶向治疗; 免疫治疗

## Research progress of interventional therapy combined with targeted therapy and immunotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma

Duan Jintao<sup>1,2</sup>, Zhu Jun<sup>2\*</sup>

1.School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, Sichuan, China

2.Department of Intervention, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan, China

\*Corresponding author: Zhu Jun, E-mail: 865149749@qq.com

**【Abstract】** Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is currently recognized as the first choice for the treatment of advanced unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Due to many reasons such as liver cirrhosis background, heterogeneity of HCC and TACE resistance, the curative effect of interventional therapy varies greatly. In recent years, innovative drugs such as molecular targeted drugs and immune preparations have begun to be used clinically and have achieved good results. However, for unresectable HCC, the benefit of a single treatment is often limited. Therefore, TACE-based interventional therapy combined with targeted immunotherapy, dual, triple, and quadruple therapy have gradually become a hot spot in the treatment of HCC. However, since the matching mode, application timing, efficacy and safety of various combined treatment regimens are still unclear, large-sample, prospective, multi-center clinical studies are still needed for further exploration and verification. This article reviews the relevant clinical characteristics and research status of various combined interventional treatments for unresectable HCC.

**【Key words】** Hepatocellular carcinoma; Interventional therapy; Molecular targeted therapy; Immunotherapy

肝癌在我国是常见恶性肿瘤之一,死亡率居恶性肿瘤第2位,发病率居恶性肿瘤第4位<sup>[1]</sup>。原发性肝癌以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,

HCC)为主,由于HCC发病隐匿,临床症状不明显,具备手术切除机会的患者约占30%。另外,由于肿瘤病灶直径超过5cm、 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶升

基金项目:北京红丁香公益事业发展中心项目(BJ-HDX-202210160)

\*通信作者:朱军, E-mail: 865149749@qq.com

高、微血管浸润、门静脉癌栓形成、氨基甲酰磷酸合成酶 I-内含子转录本 1 表达下降和循环肿瘤细胞升高等多种影响 HCC 预后的危险因素存在,导致术后复发率较高,整体预后不理想<sup>[2-5]</sup>。目前,对于不可切除 HCC 的介入治疗方法众多,如经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、经导管动脉放射栓塞(transcatheter arterial radioembolization, TARE)等,但治疗效果均非常有限,无法显著延长患者的生存时间<sup>[1]</sup>。近年来,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 治疗、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗的出现打开了不可切除 HCC 治疗的新纪元,指南和专家共识已推荐贝伐珠单抗、索拉非尼和仑伐替尼作为一线治疗药物;卡博替尼、帕博利珠单抗、雷莫芦单抗和瑞戈非尼成为二线治疗药物<sup>[6]</sup>。目前对于不可切除 HCC 的联合治疗正是研究的热点,同时现阶段对于不可切除 HCC 的治疗方式没有统一的策略,本文将近年来对不可切除 HCC 的联合治疗研究进展综述如下,期望对未来的治疗思路提供帮助与策略,为后续研究提供参考。

## 1 介入治疗在不可切除肝细胞癌中的发展

### 1.1 经导管动脉化疗栓塞

TACE 是目前中晚期不可切除 HCC 的一线推荐治疗方法<sup>[1]</sup>。其原理主要是通过栓塞肿瘤的供血动脉,阻断肿瘤的血供,导致肿瘤缺血、缺氧,达到抑制肿瘤生长和促使肿瘤细胞坏死、凋亡的目的<sup>[7]</sup>。然而,肝脏血供丰富且具有多源性,TACE 术后常发生不完全性栓塞和组织坏死,并且多次 TACE 后很快建立侧支循环,残存的肿瘤组织很快再生,降低治疗效果,并容易出现严重的肝功能损害、胃肠道反应,甚至肝纤维化等不良反应,导致生存时间缩短<sup>[5]</sup>。随着应用材料的更新,由传统经导管动脉化疗栓塞(conventional transarterial chemoembolization, cTACE) 衍生出药物洗脱微球经动脉化疗栓塞(drug-eluting beads transarterial chemoembolization, DEB-TACE), Shi 等<sup>[8]</sup>的研究显示 DEB-TACE 治疗 HCC 的有效率和生存期均优于 cTACE。由于发病机制和肿瘤供血特点,随着介入次数的增加会出现 TACE 抵抗或耐受,TACE 治疗不可切除 HCC 的治疗次数与疗效呈现出负相关

的关系。尽管如此,只要患者肝功能良好,TACE 仍是不可切除 HCC 不可或缺的重要治疗手段。

### 1.2 肝动脉灌注化疗

HAIC 作为一种经动脉途径的化疗方式,主要是将化疗药物经导管直接输送到肿瘤供血动脉,通过增加肿瘤局部药物浓度、降低抗癌药物的全身分布来降低化疗的毒性。对于局限肝内的中晚期 HCC, HAIC 比静脉化疗具有更强的抗肿瘤作用和更低的不良反应发生率<sup>[9-10]</sup>。目前, HAIC 化疗方案主要是奥沙利铂为主、联合 5-氟尿嘧啶或升级版的雷替曲塞的方案。Li 等<sup>[11]</sup>的研究表明,使用奥沙利铂+5-氟尿嘧啶化疗方案的 HAIC 组与 TACE 组的中位总生存期分别为 23.1 个月和 16.1 个月, HAIC 显著提高了直径大于 7 cm 的不可切除 HCC 患者的总生存率。Wu 等<sup>[12]</sup>的研究表明, HAIC 使用奥沙利铂+雷替曲塞方案是治疗 TACE 失败或不适合 TACE 的晚期 HCC 患者的一种有前途的治疗方法。雷替曲塞是喹啉尿酸盐类似物,作用机制与氟尿嘧啶类似,雷替曲塞具有的优势如下:①雷替曲塞半衰期长达 198 h, 进入体内 15 min 即有抗肿瘤活性,有效血药浓度时间持久,奥沙利铂+雷替曲塞化疗灌注时间可缩短至 6 h,同时术后间隔时间长,患者有较长的时间恢复身体各方面功能,对治疗的耐受性强,患者更容易接受<sup>[13]</sup>。②用药有效,不良反应相对较轻<sup>[13-14]</sup>。既往研究表明,奥沙利铂+雷替曲塞方案治疗中晚期 HCC 的疗效与奥沙利铂+5-氟尿嘧啶方案相当且不良反应明显减轻<sup>[12]</sup>。Chen 等<sup>[15]</sup>研究奥沙利铂+雷替曲塞化疗灌注治疗方案,中晚期 HCC 患者的客观缓解率达到 50%,起到了提高治疗效果的作用。在保证相同疗效及缩短灌注时间的前提下,奥沙利铂+雷替曲塞被认为是 HAIC 的更好选择, HAIC 的发展为不可切除 HCC 患者提供了优质精准化疗的机会,奥沙利铂+雷替曲塞方案可能是治疗不可切除 HCC 高效、低毒的化疗方案。目前相关指南指出不适合 TACE 或 TACE 治疗失败的伴有门静脉癌栓的中晚期 HCC 是 HAIC 治疗的适应证<sup>[5]</sup>。

### 1.3 经导管动脉放射栓塞

TARE 把带有放射性的微球通过肝脏肿瘤供血动脉途径进入肿瘤病灶,达到持续局部内照射肿瘤病灶的效果,目前常使用钇 90 作为放射性栓塞的放射性元素。在一项临床共识中提出亚洲普遍缺乏与使用 TARE 相关的证据,并认为缺乏比

较 TARE 与其他 HCC 疗法的临床结果和生存率的 III 期随机试验, 需要进一步临床试验来确定 TARE 在亚洲人群 HCC 管理中的作用<sup>[16]</sup>。Salem 等<sup>[17]</sup>的回顾性研究, 共纳入 162 例符合条件的不可切除 HCC 患者, 通过钇 90 放射性栓塞治疗, 肿瘤客观缓解率达到 88%, 全部参与研究的患者 3 年生存率达到 86%。Yu 等<sup>[18]</sup>的前瞻性临床研究钇 90 放射性栓塞治疗 HCC 结果显示客观缓解率为 65.6%, 疾病控制率达到 78.1%, 中位随访时间为 18 个月, 随访 3、6、12 个月, 总生存率分别为 94%、87%、59%, 无进展生存率分别为 78%、64%、60%, 并且在治疗后没有发生严重不良反应。可见钇 90 的 TARE 在不可切除 HCC 的治疗效果正在日益突显, 在未来可能会有更多的创新发展, 但目前我国相关研究仍在探索阶段, 同时, 放射性核素的严格管控以及昂贵的治疗费用给患者带来沉重的经济负担, 成为此项治疗发展的阻碍。

#### 1.4 经导管动脉化疗栓塞+肝动脉灌注化疗

对于晚期 HCC, TACE 与 HAIC 仍然是首选治疗方法<sup>[19]</sup>。随着介入技术的发展, 衍生出多种介入治疗方法, 同时联合治疗的理念更明确, 通过介入联合介入的治疗方案, 能够让患者获得更加精准高效的治疗与较高的生存质量。Huang 等<sup>[20]</sup>的研究使用 DEB-TACE+HAIC 方案治疗 69 例患者, 结果显示巨块型 HCC 患者耐受性好, 相比于单一 DEB-TACE 有更长的总生存期。Kondo 等<sup>[21]</sup>收集 118 例不可切除 HCC 患者, 通过使用 DEB-TACE 联合 HAIC 治疗方案, 发现伴有门静脉癌栓的患者客观缓解率达到 75% (18/24), 所有患者的中位总生存期达到 738 d。Wu 等<sup>[22]</sup>的研究显示, 对于晚期 HCC 患者, TACE+HAIC 相比于单纯 TACE 具有更高的安全性, 对于合并有门静脉癌栓的患者能够有更多获益。一项荟萃分析发现对于伴有门静脉癌栓的 HCC 患者, cTACE 联合 HAIC 在疾病无进展期和总生存期方面优于单独使用 cTACE, 并且治疗产生的不良反应总体上可耐受<sup>[23]</sup>。因此, 不同介入手段的联合使用正成为不可切除 HCC 患者安全可靠的治疗方式, 能够进一步提升临床疗效。

## 2 系统治疗在不可切除肝细胞癌中的发展

### 2.1 靶向治疗

近年来, 靶向药物的研制与应用为中晚期

HCC 患者提供了新的治疗选择。目前国内临床指南指出, 对于晚期 HCC 患者推荐索拉非尼、仑伐替尼及多纳非尼作为一线治疗药物, 瑞戈非尼、阿帕替尼适用于一线治疗失败的二线治疗用药, 并推荐与局部治疗、ICIs 联用<sup>[6]</sup>。TKIs 通过阻断血管内皮生长因子受体 1~3、成纤维细胞生长因子受体 1~4、血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  等信号通路, 抑制 HCC 病理性血管生成和肿瘤细胞增殖<sup>[21]</sup>。索拉非尼是第 1 个被批准用于治疗晚期 HCC 的全身性药物, 仑伐替尼是继索拉非尼后, 广泛用于治疗中晚期 HCC、第 2 个取得成功的一线分子靶向药物。然而, 研究表明索拉非尼的疗效仍然有限且不令人满意, 其中位总生存期延长不足 3 个月, 肿瘤应答率不到 3%, 而仑伐替尼抑制肿瘤病理性血管生成和肿瘤细胞增殖, 具备较好的生存获益优势<sup>[24]</sup>。一项全球性 III 期随机非劣势试验显示, 随机分配 954 例不可切除 HCC 患者, 仑伐替尼总生存期不逊于索拉非尼 (13.6 个月比 12.3 个月), 并且仑伐替尼表现出更高的客观缓解率 (24.1% 比 9.2%)、更长的疾病进展时间 (8.9 个月比 3.7 个月) 以及中位疾病无进展期 (7.4 个月比 3.7 个月)<sup>[25]</sup>。Chuma 等<sup>[26]</sup>多中心回顾性研究纳入 61 例患者, 使用仑伐替尼后发现, 对于肝功能良好或结节型肿瘤的高度晚期 HCC 患者, 仑伐替尼治疗可带来获益, 安全性高。Fan 等<sup>[27]</sup>的研究发现, 使用低剂量安罗替尼治疗与对照组采用大剂量安罗替尼治疗相比更加安全有效、具有经济性, 并且与 ICIs 的联合使用能够通过改善免疫微环境, 保持更加持久的抗肿瘤效果。靶向药物的新药研发以及临床中的应用研究发展趋势迅猛, 为部分耐药且肿瘤血供丰富、肝功能良好的 HCC 患者开辟出新的治疗道路。患者无 TKIs 或抗血管内皮生长因子药物禁忌证、未控制的高血压、近期心血管疾病等情况下均可使用此类药物, 但目前仍缺乏适应证检测指标且需防范药物使用引起的心、肝、肾功能方面的不良反应<sup>[28]</sup>。

### 2.2 免疫治疗

目前免疫治疗主要分为检查点阻断治疗和过继细胞疗法。过继细胞疗法将免疫 T 细胞提取到体外在无肿瘤微环境下进行增殖和活化, 再回输到患者体内, 从而更好地发挥抗肿瘤效应, 然而在体外免疫 T 细胞扩增阶段培养的环境与体内的免疫 T 细胞生存环境存在一定差异, 导致免疫 T 细

胞应答率有待提升,同时高额费用也影响该疗法在临床推广应用<sup>[29]</sup>。而检查点阻断治疗中ICIs的应用开创了中晚期HCC治疗的新纪元,国内最新相关指南已将阿替利珠单抗、信迪利单抗作为一线治疗药物,卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗作为二线治疗药物,且将与TKIs联用作为当前一线标准治疗<sup>[1]</sup>。在肝脏肿瘤微环境中,肿瘤细胞在增殖过程中产生的表面抗原,与机体免疫T细胞表面的免疫抑制检查点相结合,从而抑制免疫细胞的应答,最终达到肿瘤免疫逃逸的作用<sup>[30]</sup>。ICIs用于中断这类通路的信号转导,刺激T细胞提高免疫活性,从而达到杀灭肿瘤细胞的效果。近年来的研发不断突破,现已在临床应用的ICIs众多,如纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗、曲美木单抗、替雷利珠单抗等。Deipolyi等<sup>[31]</sup>的研究也发现,肿瘤免疫组化分析中程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)和免疫T细胞的高水平表达与ICIs的疗效成正比。Griffiths等<sup>[32]</sup>的荟萃分析纳入了30项研究,涉及12 921例患者,发现ICIs的严重不良反应比TKIs低约20%。Ren等<sup>[33]</sup>的多中心开放II期临床试验纳入249例患者使用替雷利珠单抗单药治疗后,5例患者达到完全缓解、27例达到部分缓解,客观缓解率达到13%,疾病控制率达到53%,表现出持续的客观缓解并且患者耐受性高。Kudo等<sup>[34]</sup>的研究纳入49例患者,服用纳武利尤单抗的患者相比于服用索拉非尼的患者,具有持续肿瘤缓解、改善肝功能评分的临床活性以及良好的安全性、可控毒性的效果。ICIs的研发在近几年飞速发展,表现出良好的耐受性与安全性。Yue等<sup>[35]</sup>研究发现循环肿瘤细胞中程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)高表达的患者具有更高的疾病控制率,PD-L1高表达的循环肿瘤细胞的下降与预后的改善密切相关;基线PD-L1高表达时的循环肿瘤细胞丰度高于20%则有更长的中位无进展生存期,由此可见对于原始体内标志物PD-L1高水平表达以及循环肿瘤细胞丰度高的这类HCC患者更可能从使用或联合使用免疫治疗中获益,也为临床筛选目标人群提供了方向,但单药长期疗效及安全性评估仍待深入探索。

### 2.3 靶向+免疫治疗

靶向药物的抗肿瘤血管生成作用,可以诱导肿瘤血管的正常化,从而改变肿瘤免疫微环境。Yi

等<sup>[36]</sup>的研究表明靶向药物可改善肿瘤免疫抑制通路,从而提高ICIs的疗效,这与现有观点相一致。基于此,靶向与免疫药物的联合治疗得到肿瘤学者的热捧。在一项纳入139例中晚期HCC患者的回顾性研究中,仑伐替尼联合信迪利单抗治疗组与仑伐替尼单药治疗组的中位总生存期分别为21.7个月、12.8个月,中位无进展生存期分别为11.3个月、6.6个月,客观反应率分别为38.9%、24.7%,疾病控制率分别为92.6%、74.1%,结果显示选择使用仑伐替尼联合信迪利单抗治疗是可靠有效的<sup>[37]</sup>。既往研究表明,对于晚期HCC患者,同时服用仑伐替尼和ICIs相比于非同时服用的情况下,2年生存率提高约25%,达到了提高晚期HCC治疗效果的作用<sup>[38]</sup>。靶向联合免疫治疗中晚期HCC表现出良好的治疗前景,目前多项靶向联合免疫治疗相关研究正在不断推进,多种靶向、免疫药物不断投入临床治疗,为患者带来了优良治疗效果的福音。研究发现在无TKIs或抗血管内皮生长因子药物禁忌证、未控制的高血压、近期心血管疾病的情况下,基线PD-L1高水平表达以及循环肿瘤细胞丰度高于20%的HCC患者将更适合靶向联合免疫治疗<sup>[28,35]</sup>。

## 3 介入治疗联合系统治疗在不可切除肝细胞癌中的进展及应用

### 3.1 二联疗法

介入治疗是目前公认的治疗中晚期HCC的首选方法之一,但随着新型分子生物制剂的临床问世,对于不可切除HCC的治疗,更多的研究倾向于选择介入联合系统药物治疗的联合方案。Li等<sup>[39]</sup>回顾性分析TACE联合阿帕替尼与单纯TACE治疗HCC的疗效,联合组客观缓解率高于TACE组(68.9%比47.1%),联合组中位疾病无进展期长于TACE组(20.0个月比14.0个月),TACE联合阿帕替尼显示出更优的疗效。在Fu等<sup>[40]</sup>的回顾性对照研究中,TACE联合仑伐替尼组与单纯TACE组各60例,TACE联合仑伐替尼组的客观缓解率(68.3%)、疾病控制率(93.3%)、1年总生存率(88.4%)、2年总生存率(79.8%)均优于单纯TACE组的客观缓解率(37.1%)、疾病控制率(86.7%)、1年总生存率(79.2%)、2年总生存率(49.2%),并且TACE联合仑伐替尼组的肝功能与治疗前保持相同水平。Long等<sup>[41]</sup>采用HAIC联合仑伐替尼治疗

不可切除HCC的方案,通过与单纯HAIC治疗进行对比,结果表明HAIC联合仑伐替尼组的1年、2年、3年总生存率分别为63.6%、12.1%、3.0%,而单纯HAIC组1年、2年、3年总生存率分别为47.2%、11.8%、2.7%,并且HAIC联合仑伐替尼的安全性及与单纯HAIC具有一致性。介入与系统二联疗法的选择可根据各项治疗、药物的适应证与禁忌证进行,也为探索多元化模式的联合治疗方法以及临床治疗效果的提升奠定了基础,但目前已较少应用。

### 3.2 三联疗法

介入与靶向、免疫药物三联治疗HCC,相比于二联疗法展现出更加显著的疗效,同时具有相似的不良反应,临床上正在大范围应用。Feng等<sup>[42]</sup>关于TACE+靶向+免疫治疗不可切除HCC伴门静脉癌栓的研究中取得客观缓解率达48.7%、疾病控制率达84.6%的疗效,但高血压、白蛋白降低的发生率也达到46.2%、53.8%。Cai等<sup>[43]</sup>进行的一项回顾性研究结果显示,纳入41例患者接受TACE+仑伐替尼+PD-1抑制剂联合治疗,客观缓解率进一步达到56.1%,TACE+仑伐替尼+PD-1抑制剂组的不良反应发生率和严重程度与对照组TACE+仑伐替尼组相当,具有可控的不良反应。He等<sup>[44]</sup>回顾性研究显示,纳入的71例晚期HCC患者接受HAIC+仑伐替尼+特瑞普利单抗的联合治疗方案后疗效极佳,客观缓解率高达67.6%,疾病控制率达到90.1%。三联疗法在不可切除HCC的治疗中具有极大的潜力,也是目前众多研究中最普遍的联合方案,充分应用多种治疗手段对肿瘤进行多方位、多角度的治疗,能够极大缓解患者的肿瘤病灶,提高生存率、改善生活质量。Qu等<sup>[45]</sup>的亚组分析研究显示,中性粒细胞/淋巴细胞比值低( $\leq$ 中位数3.11)的患者接受联合治疗的疾病无进展期和总生存期优于接受TACE的患者,而在中性粒细胞/淋巴细胞比值高( $>3.11$ )的患者中没有明显差异,说明中性粒细胞/淋巴细胞比值较低的HCC患者可能从联合治疗中获益。目前,在最新指南中提出,不适合根治性手术的CNLC分期Ⅲa~Ⅲb期HCC患者初始治疗可行靶向+免疫治疗联合TACE治疗;肿瘤负荷大和边界不清的CNLC分期Ⅱb期HCC、伴有门静脉癌栓和/或肝静脉癌栓的CNLC分期Ⅲa期HCC、肿瘤主要局限于肝内的CNLC分期Ⅲb期HCC患者可考虑采用靶向+免

疫治疗联合HAIC治疗<sup>[46]</sup>。

### 3.3 四联疗法

基于TACE-HAIC的局部联合治疗、靶向+免疫治疗,以及局部联合系统三联疗法的研究和应用,局部联合系统的综合疗法为不可切除晚期HCC的治疗提供了更多思路。李灵等<sup>[47]</sup>进行了TACE-HAIC-靶向-免疫四联治疗中晚期HCC的回项性研究,对照组患者仅接受TACE治疗,结果显示联合治疗疗效十分显著,客观缓解率和疾病控制率分别高达80%和94%,联合治疗的总生存期和无进展生存期为15.6个月和8.8个月,明显优于对照组的6.1个月和3.2个月。Yuan等<sup>[48]</sup>分别纳入139例与604例患者进行TACE-HAIC+TKIs+ICIs联合治疗以及单独TACE治疗,结果表明,联合治疗的客观缓解率(53.7%)远远高于单纯TACE治疗的客观缓解率(7.8%),在保持相似安全性的前提下联合治疗对肿瘤降期更加有效,起到了提高中晚期HCC治疗效果的作用。通过以上研究,发现四联疗法具有比单纯介入治疗更好的疗效和相似的耐受性,虽然目前四联疗法研究的报道较少,与其他模式下的多元化联合治疗比较分析不足,具体介入联合的连贯性以及药物选择、配合使用的契机都没有成文的规定以及指南规范,但是已具有极大的探索发展空间。朱军教授团队目前也正在开展一项关于TACE-HAIC联合仑伐替尼与替雷利珠单抗治疗不可切除HCC的前瞻性四联方案研究,从前期入组患者的随访结果来看,临床效果显著。四联方案的研究需要更大的样本量与多中心数据来进一步验证其可行性、疗效与安全性,四联疗法必定是HCC治疗未来研究的重要方向。

## 4 总结与展望

综上所述,随着介入材料的更新以及技术的普及成熟,中晚期HCC的局部介入治疗不断优化,衍生出TACE、HAIC、TARE等局部介入疗法,而靶向联合免疫治疗时代的到来也为中晚期HCC患者的治疗带来巨大的疗效潜力。由于中晚期不可切除HCC患者的治疗需要多方位、多学科的综合治疗理念,局部介入联合靶向+免疫治疗的三联疗法将成为中晚期HCC治疗的首选。针对联合治疗适宜人群的筛选,可考虑以下的因素,包括HCC患者的基础病因、体能状态、肝功能状况、门静脉

癌栓、肿瘤的大小分期及生物标志物,如较低的中性粒细胞/淋巴细胞比值、高表达的PD-L1、循环肿瘤细胞阳性等,被筛选出来的目标人群可能从临床治疗中获益。同时,为了实现攻克肿瘤的远期目标,未来必须探索更多的联合治疗方案并细化靶向联合免疫治疗药物配合使用的时间点,针对患者个体差异及肿瘤异质性制定个性化介入治疗方案,因此介入与系统的联合治疗仍需开展更多前瞻性、大样本的临床对照实验来进一步探究,完善联合方案,提高治疗的效果、肿瘤反应率以及延长患者的远期生存时间。

## 参考文献

- [1] 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/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53.
- [2] 张文坚, 崔理锋, 杨继林, 等. 原发性肝细胞癌切除术后复发预测模型的建立与评价 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(4): 448-454.
- [3] 蔡修成, 刘永刚, 闫瑞娟, 等. 肝肿瘤细胞分泌的微泡在肝癌中作用机制的研究进展 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(3): 248-251.
- [4] 柳天宇, 张昊芃, 魏英等. 基于 CiteSpace 对免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的文献计量学及可视化分析 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(2): 139-146.
- [5] 中国医师协会肝癌专业委员会. 中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南(2021年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(4): 243-254.
- [6] SU GL, ALTAYAR O, O'SHEA R, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma [J]. Gastroenterology, 2022, 162 (3): 920-934.
- [7] RAOUL JL, 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.
- [8] SHI Z, WANG D, KANG T, et al. Comparison of CalliSpheres<sup>®</sup> microspheres drug-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients: a randomized controlled trial [J]. Radiol Oncol, 2023, 57 (1): 70-79.
- [9] HENDI M, MOU Y, LV J, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Is a Feasible Treatment Option for Hepatocellular Carcinoma: A New Update [J]. Gastrointest Tumors, 2021, 8 (4): 145-152.
- [10] IKEDA M, MORIZANE C, UENO M, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives [J]. Jpn J Clin Oncol, 2018, 48(2): 103-114.
- [11] LI Q, HE M, CHEN H, et al. Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Versus Transarterial Chemoembolization for Large Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase III Trial [J]. Clin Oncol, 2022, 40 (2): 150-160.
- [12] WU Y, ZHENG S, ZHANG Z, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with Oxaliplatin Plus Raltitrexed as an Alternative Option in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Failure of, or Unsuitability for, Transarterial Chemoembolization [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58 (10): 1343.
- [13] BARNI S, GHIDINI A, COINU A, et al. A systematic review of raltitrexed-based first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer [J]. Anticancer Drugs, 2014, 25 (10): 1122-1128.
- [14] 沈永奇, 黄军, 陈超庭, 等. 雷替曲塞联合奥沙利铂与 FOLFOX 4 方案治疗中晚期原发性肝癌的疗效评价 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7): 39-42.
- [15] CHEN S, ZHANG K, LIU W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus raltitrexed in patients with intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma: A phase II, single-arm, prospective study [J]. Eur J Cancer, 2020, 134: 90-98.
- [16] LIU D, LEUNG TW CHOW P, et al. Clinical consensus statement: Selective internal radiation therapy with yttrium 90 resin microspheres for hepatocellular carcinoma in Asia [J]. Int J Surg, 2022, 102: 106094.
- [17] SALEM R, JOHNSON GE, KIM E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study [J]. Hepatology, 2021, 74 (5): 2342-2352.
- [18] YU C, HUANG P, TSANG L, et al. Yttrium-90 Radioembolization as the Major Treatment of Hepatocellular Carcinoma [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 17-26.
- [19] 叶世青, 郭夏晴, 桂雄斌, 等. 原发性肝癌介入治疗进展 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2021, 13(4): 298-302.
- [20] HUANG J, HUANG W, ZHAN M, et al. Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization Combined with FOLFOX-Based Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Large or Huge Hepatocellular Carcinoma [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 1445-1458.

- [21] KONDO Y, MOROSAWA T, MINAMI S, et al. DEB-TACE combined with hepatic artery infusion chemotherapy might be an affordable treatment option for advanced stage of HCC [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 16868.
- [22] WU Z, GAO J, ZHUANG W, et al. Efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization plus hepatic arterial infusion chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis in the main trunk [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18 (2): 345-351.
- [23] LIU B, GAO S, ZHU X, et al. Combination Therapy of Chemoembolization and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis Compared with Chemoembolization Alone: A Propensity Score -Matched Analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6670367.
- [24] HATANAKA T, NAGANUMA A, KAKIZAKI S. Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14 (1): 36.
- [25] 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.
- [26] CHUMA M, UOJIMA H, HIRACKA A, et al. Analysis of efficacy of lenvatinib treatment in highly advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the main trunk of the portal vein or tumor with more than 50% liver occupation: A multicenter analysis [J]. *Hepatol Res*, 2021, 51 (2): 201-215.
- [27] FAN P, QIANG H, LIU Z, et al. Effective low -dose Anlotinib induces long -term tumor vascular normalization and improves anti-PD-1 therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 937924.
- [28] YAU T, TAI D, CHAN S, et al. Systemic Treatment of Advanced Unresectable Hepatocellular Carcinoma after First-Line Therapy: Expert Recommendations from Hong Kong, Singapore, and Taiwan. *Liver Cancer*. 2022,11(5): 426-439.
- [29] 杨力. 新陈代谢对肿瘤免疫治疗影响的进展研究[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2021, 13(3): 209-215.
- [30] ZHOU G, BOOR PPC, BRUNO MJ, et al. Immune suppressive checkpoint interactions in the tumour microenvironment of primary liver cancers [J]. *Br J Cancer*, 2022, 126 (1): 10-23.
- [31] DEIPOLYI AR, JOHNSON CB, RIEDL CC, et al. Prospective Evaluation of Immune Activation Associated with Response to Radioembolization Assessed with PET/CT in Women with Breast Cancer Liver Metastasis. *Radiology*. 2023; 306 (1): 279-287.
- [32] GRIFFITHS CD, ZHANG B, TYWONEK K, et al. Toxicity Profiles of Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta -analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5 (7): e2222721.
- [33] REN Z, DUCREUX M, ABOU -ALFA GK, et al. Tislelizumab in Patients with Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (RATIONALE -208): A Multicenter, Non -Randomized, Open -Label, Phase 2 Trial[J]. *Liver Cancer*, 2023, 12 (1): 72-84.
- [34] KUDO M, MATILLA A, SANTORO A, et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75 (3): 600-609.
- [35] YUE C, JIANG Y, LI P, et al. Dynamic change of PD-L1 expression on circulating tumor cells in advanced solid tumor patients undergoing PD-1 blockade therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(7): e1438111.
- [36] YI C, CHEN L, LIN Z, et al. Lenvatinib Targets FGF Receptor 4 to Enhance Antitumor Immune Response of Anti-Programmed Cell Death-1 in HCC[J]. *Hepatology*, 2021, 74 (5) : 2544-2560.
- [37] ZHAO L, CHANG N, SHI L, et al. Lenvatinib plus sintilimab versus lenvatinib monotherapy as first -line treatment for advanced HBV -related hepatocellular carcinoma: A retrospective, real -world study [J]. *Heliyon*, 2022, 8 (6): e09538.
- [38] WANG X, LIU C, WEN H, et al. Effectiveness of lenvatinib plus immune checkpoint inhibitors in primary advanced hepatocellular carcinoma beyond oligometastasis [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13 (3): e1214.
- [39] LI N, YANG P, FANG J. Transarterial chemoembolization (TACE) plus apatinib vs. TACE alone for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46 (9): 102022.
- [40] FU Z, LI X, ZHONG J, 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.
- [41] 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.
- [42] FENG J, LIU Z, FU Z, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus antiangiogenic – targeted therapy and immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the real world[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 954203.
- [43] CAI M, HUANG W, HUANG J, et al. Transarterial Chemoembolization Combined With Lenvatinib Plus PD–1 Inhibitor for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 848387.
- [44] HE M, LIANG R, 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.
- [45] QU S, ZHANG X, WU Y, et al. Efficacy and Safety of TACE Combined With Lenvatinib Plus PD–1 Inhibitors Compared With TACE Alone for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients: A Prospective Cohort Study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 874473.
- [46] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会,中国医疗保健国际交流促进会免疫学分会,《靶免联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》协作组. 靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识[J/CD]. *肝癌电子杂志*, 2023, 10(3): 1–11.
- [47] 李灵, 贺剑, 谢义星, 等. TACE–HAIC–靶向–免疫四联治疗中晚期肝细胞癌的回溯性对照研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30 (9) : 939–946.
- [48] YUAN Y, HE W, YANG Z, et al. TACE –HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy versus TACE alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score matching study[J]. *Int J Surg*, 2023, 109 (5): 1222–1230.

收稿日期:2023–10–30