

# 比较 TACE 联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗序贯与同步治疗不可切除肝细胞癌的临床效果

据书光 周晨 熊斌

华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科, 分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 熊斌, Email: herr\_xiong@126.com

**【摘要】目的** 探讨经导管动脉化疗栓塞术(TACE)联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗不可切除肝细胞癌(HCC)的临床效果,及联合治疗的时机对预后的影响。**方法** 回顾性分析2017年3月—2021年9月,于我院接受TACE联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗的80例不可切除HCC患者的临床资料。采用Kaplan-Meier法分析患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS),根据改良实体瘤疗效评价标准评估客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR),并记录不良反应发生率,依据上述指标观察患者安全有效性;采用COX回归模型分析TACE同步联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗和序贯联合对OS和PFS的影响。**结果** 80例HCC患者的中位随访时间是14.6个月(95%CI:12.1~17.2),中位OS和中位PFS分别是22.1个月(95%CI:13.8~30.5)、15.7个月(95%CI:14.7~16.6);ORR是58.8%(95%CI:47.2~69.6);DCR是81.2%(95%CI:71.0~89.1)。同步治疗组和序贯治疗组患者中位OS分别是15.7个月(95%CI:14.1~17.2个月)、24.8个月(95%CI:14.5~35.1个月),差异具有统计学意义( $P=0.014$ );中位PFS分别是14.6个月(95%CI:9.0~20.2个月)、17.2个月(95%CI:6.0~28.4个月),差异具有统计学意义( $P=0.011$ )。多因素COX回归分析显示,年龄分组中 $\geq 65$ 岁与 $< 65$ 岁( $HR=2.198$ , 95%CI:1.012~4.775,  $P=0.047$ )、肿瘤最大径( $HR=1.009$ , 95%CI:1.003~1.016,  $P=0.007$ )、联合治疗时机(序贯与同步比较,  $HR=0.314$ , 95%CI:0.124~0.793,  $P=0.014$ )是影响HCC患者OS的独立风险因素;有无门静脉侵犯比较( $HR=2.199$ , 95%CI:1.102~4.388,  $P=0.025$ )和联合治疗时机(序贯与同步比较,  $HR=0.426$ , 95%CI:0.203~0.890,  $P=0.023$ )是影响HCC患者PFS的独立风险因素。**结论** TACE联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗不可切除HCC具有良好的抗肿瘤活性和可控的安全性,对于肿瘤负荷较大的HCC患者,选择序贯联合时机比同步联合能够提供更好的生存获益。

**【关键词】** 癌,肝细胞; 化学栓塞,治疗性; 药物疗法,联合; 阿帕替尼; 卡瑞利珠单抗  
**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81873917)

## Clinical effect comparison of TACE combined with apatinib plus camrelizumab in sequential versus clinical outcomes of simultaneous treatment of unresectable hepatocellular carcinoma

JU Shuguang, ZHOU Chen, XIONG Bin

Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: XIONG Bin, Email: herr\_xiong@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical effects of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in combination with apatinib and carrilizumab for unresectable

DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2022.03.007

收稿日期 2022-03-07 本文编辑 高宏 毕会阳

引用本文: 据书光, 周晨, 熊斌. 比较TACE联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗序贯与同步治疗不可切除肝细胞癌的临床效果[J]. 中国研究型医院, 2022, 9(3): 34-39. DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2022.03.007.



hepatocellular carcinoma (HCC) and the impact of the timing of combination therapy on prognosis.

**Methods** This clinical data of 80 patients with unresectable HCC treated with TACE in combination with apatinib and camrelizumab at our hospital from March 2017 to September 2021 were retrospectively analyzed. The *Kaplan-Meier* method was used to analyze the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were evaluated according to modified response evaluation criteria in solid tumors, the incidence of adverse reactions was recorded, and the safety and efficacy were observed based on the above indicators. The *COX* regression model analyzed TACE simultaneous combined with apatinib and camrelizumab and sequential combination on OS and PFS. **Results** The median follow-up time of 80 HCC patients was 14.6 months (95%CI: 12.1–17.2), and the median OS and median PFS were 22.1 months (95%CI: 13.8–30.5) and 15.7 months (95%CI: 14.7–16.6), respectively. ORR was 58.8% (95%CI: 47.2–69.6). The DCR was 81.2% (95%CI: 71.0–89.1). Median OS was 15.7 months (95%CI: 14.1–17.2 months) and 24.8 months (95%CI: 14.5–35.1 months) for patients in the synchronous and sequential treatment groups, respectively, with statistically significant differences ( $P=0.014$ ). The median PFS was 14.6 months (95%CI: 9.0–20.2 months) and 17.2 months (95%CI: 6.0–28.4 months), respectively, with statistically significant differences ( $P=0.011$ ). Multifactorial *COX* regression analysis showed that the age subgroup of  $\geq 65$  years versus  $< 65$  years ( $HR=2.198$ , 95%CI: 1.012–4.775,  $P=0.047$ ), maximum tumor diameter ( $HR=1.009$ , 95%CI: 1.003–1.016,  $P=0.007$ ), timing of combination therapy (sequential vs. simultaneous,  $HR=0.314$ , 95%CI: 0.124–0.793,  $P=0.014$ ) were independent risk factors for OS in HCC patients; portal vein invasion (yes vs. no,  $HR=2.199$ , 95%CI: 1.102–4.388,  $P=0.025$ ) and timing of combination therapy (sequential vs. simultaneous,  $HR=0.426$ , 95%CI: 0.203–0.890,  $P=0.023$ ) were independent risk factors affecting PFS in HCC patients. **Conclusion** TACE in combination with apatinib and camrelizumab has good antitumor activity and a manageable safety profile for unresectable HCC. In HCC patients with a large tumor load, the sequential combination provides a better survival benefit than the simultaneous combination.

**【 Keywords 】** Carcinoma, hepatocellular; Chemoembolization, therapeutic; Drug therapy, combination; Apatinib; Camrelizumab

**Fund program:** General Program of National Natural Science Foundation of China (81873917)

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国常见的恶性肿瘤之一,也是癌症相关死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。HCC 发病隐匿,大多数患者首次确诊已是中晚期,丧失了手术治疗的时机<sup>[2]</sup>。经导管动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是治疗中晚期 HCC 的首选方法,被推荐用于中国肝癌分期方案 (China Liver Cancer Staging, CNLC) I b 期 ~ III b 期的患者<sup>[1]</sup>。然而中晚期 HCC 肿瘤负荷大, TACE 很难彻底栓塞肿瘤, TACE 引起的肿瘤缺氧会使缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 通路开放,而 VEGF 过度表达则促进肿瘤复发和转移<sup>[3-4]</sup>。TACE 联合抗血管生成药物治疗有助于改善预后<sup>[4]</sup>。此外,免疫检查点抑制剂在晚期 HCC 患者的治疗中也显示出良好的疗效<sup>[5]</sup>。

抗血管生成药物阿帕替尼和抗 PD-1 抗体卡瑞利珠单抗是我国自主研发的抗肿瘤药物;研究表明,其能够提高 HCC 患者的生存期<sup>[6-7]</sup>,并被推荐为晚期 HCC 的二线治疗药物<sup>[1]</sup>。卡瑞利珠单抗联合

阿帕替尼 (简称双艾) 治疗晚期肝细胞癌 (RESCUE) 试验的结果显示,作为一线治疗晚期 HCC 的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 45.7%, 明显改善患者的生存期<sup>[8]</sup>;其中 62.9% 的患者既往接受过包括 TACE 在内的介入治疗<sup>[8]</sup>。其他研究也表明 TACE 联合抗血管生成药物和抗 PD-1 抗体可以为 HCC 患者提供更多临床获益<sup>[9]</sup>。此外,既往 TACE 联合靶向药物的临床研究发现,联合治疗的时机也是影响预后的关键因素<sup>[10]</sup>,然而, TACE 联合抗血管生成药物和免疫治疗的时机选择缺乏临床研究指导,故回顾性分析 TACE 联合双艾 (TACE+双艾) 治疗不可切除 HCC 的安全性和有效性,并评估联合时机的选择对 HCC 患者预后的影响。

## 资料与方法

### 一、一般资料

搜集 2017 年 3 月—2021 年 9 月于我院接受 TACE+双艾疗法的 80 例不可切除 HCC 患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:(1)根据《原发性



肝癌诊疗规范(2021版)》确诊为HCC;(2)至少有1个可测量的病灶;(3)巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)C期或由我院2名副主任外科医师评估不适合做根治性手术的B期;(4)东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~1分;(5)Child-Pugh分级A级或B级;(6)至少接受过1个疗程的TACE+双艾治疗。排除标准:(1)接受治疗前3个月内有门脉高压性消化道出血病史;(2)参与其他临床试验。本研究经我院伦理委员会审查并同意([2021]伦审字(0961)号),并豁免了书面知情同意书。

## 二、治疗方法

1. TACE: TACE由2名副主任介入科医师操作。使用Seldinger穿刺法穿刺股动脉,放置5.0F血管鞘及5F RH导管(美国COOK公司),在数字减影血管造影(digital subtract angiography, DSA)下将导管置入腹腔干、肝总动脉、肠系膜上动脉高压造影,明确肿瘤供血动脉,将2.7F微导管(日本Terumo公司)插入至肿瘤供血动脉进行化疗栓塞。栓塞方式由医师和患者共同决定,包括:(1)碘化油-阿霉素乳化剂栓塞,采用明胶海绵颗粒栓塞肿瘤供血动脉主干;(2)不同直径的聚乙烯醇栓塞微球(CalliSpheres;苏州恒瑞迦俐生物医药科技有限公司)(已加载60 mg阿霉素)。栓塞至肿瘤供血动脉血流接近停滞,且复查造影无异常肿瘤染色为止。对于器官功能和身体状况没有恶化的患者,如果随访时增强CT或MRI显示肿瘤仍有血供,则重复TACE治疗。

2. 药物治疗:阿帕替尼(艾坦,江苏恒瑞医药股份有限公司)和卡瑞利珠单抗(艾瑞卡,江苏恒瑞医药股份有限公司)于TACE治疗后7 d内开始应用。阿帕替尼:口服,250 mg/次,1次/d。卡瑞利珠单抗:静脉滴注,200 mg/次,每3周1次。在下次TACE治疗前3 d停用阿帕替尼。根据患者用药后的不良反应,适当调整用药剂量与服药间隔时间。

根据TACE+双艾疗法的时机可分为同步联合与序贯联合。将TACE同步联合双艾定义为应用双艾前只接受过1次TACE治疗;TACE序贯联合双艾定义为应用双艾前接受过至少2次TACE治疗。

3. 观察指标:本研究观察的主要指标是总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。分析TACE联合双艾的时机是否是影响预后的独立危险因素。OS定义为从开始治疗至死亡或末次随访的时间。PFS

定义为从治疗开始至疾病进展(progressive disease, PD)或死亡或随访丢失时间。次要指标为ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)。根据改良实体瘤疗效评价(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)标准,ORR定义为患者达到完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)的比例。DCR定义为患者达到CR、PR或病情稳定(stable disease, SD)的比例。根据常见不良反应事件评价标准(CTCAE 5.0)对不良反应进行分级,基于直接归因于TACE后护理经验的不良反应(如栓塞后综合征),不再列出。

## 三、统计方法

采用SPSS 23.0统计分析软件。计数资料用例(%)表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料组间比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,生存率曲线采用Kaplan-Meier法。采用Clopper-Pearson法计算ORR和DCR的95%置信区间(95%CI)。采用COX回归模型分析影响OS和PFS的因素。所有统计数据均为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

80例HCC患者,年龄26.0~75.0岁,同步治疗组平均(52.9±12.1)岁,序贯治疗组平均(52.2±11.6)岁,两组比较差异无统计学意义( $P=0.942$ );同步治疗组肿瘤最大径平均(10.0±4.6)cm,序贯治疗组平均(9.4±4.9)cm,两组比较差异无统计学意义( $P=0.422$ )。其中6例失访,31例死亡,具体患者基线资料见表1。随访至2022年1月,中位随访时间14.6个月(95%CI:12.1~17.2个月)。

### 二、HCC患者的中位OS和中位PFS

80例HCC患者中位OS 22.1个月(95%CI:13.8~30.5个月)(图1),中位PFS 15.7个月(95%CI:14.7~16.6个月)(图2)。

同步治疗组和序贯治疗组患者中位OS分别是15.7个月(95%CI:14.1~17.2个月)和24.8个月(95%CI:14.5~35.1个月),两组比较差异具有统计学意义( $P=0.014$ );中位PFS分别是14.6个月(95%CI:9.0~20.2个月)和17.2个月(95%CI:6.0~28.4个月),两组比较差异具有统计学意义( $P=0.011$ )。

### 三、HCC患者肿瘤控制情况

基于mRECIST标准评价80例HCC患者的肿



**表1** 80例接受TACE+双艾治疗肝细胞癌患者的基线资料

基线指标	同步治疗组		序贯治疗组		$\chi^2$ 值	P值
	例	%	例	%		
年龄(岁)						
<65	30	83.3	36	81.8	0.031	0.859
≥65	6	16.7	8	18.2		
性别						
男	28	77.8	38	86.4	1.011	0.315
女	8	22.2	6	13.6		
ECOG评分(分)						
0	9	25.0	25	56.8	8.203	0.004
1	27	75.0	19	43.2		
Child-Pugh分级						
A级	22	61.1	36	81.8	4.258	0.039
B级	14	38.9	8	36.4		
肝外转移						
无	16	44.4	20	45.5	0.008	0.928
有	20	55.6	24	54.5		
门静脉癌栓						
无	10	27.8	23	52.3	4.902	0.027
有	26	72.2	21	47.7		
BCLC分期						
B期	3	8.3	10	22.7	3.014	0.083
C期	33	91.7	34	77.3		
肝硬化	32	88.9	38	86.4	0.115	0.734
乙肝表面抗原阳性	28	77.8	37	84.1	0.518	0.472
肿瘤数量						
单发	6	16.7	7	15.9	0.008	0.927
多发	30	83.3	37	84.1		
肿瘤最大径(cm)						
<10	18	50.0	27	61.4	1.039	0.308
≥10	18	50.0	17	38.6		
甲胎蛋白( $\mu\text{g/L}$ )						
<200	8	22.2	20	45.5	4.698	0.030
≥200	28	77.8	24	54.5		

注: TACE是经导管动脉化疗栓塞术; ECOG是东部肿瘤协作组; BCLC是巴塞罗那分期

瘤控制情况(表2)。80例患者中, ORR的95%CI: 47.2~69.6, DCR的95%CI: 71.0~89.1。同步治疗组与序贯治疗组的ORR分别是45.9%、69.8%, DCR分别为70.3%、90.7%, 两组比较差异具有统计学意义( $P$ 值=0.031、0.020)。

**表2** 80例患者基于改良实体瘤疗效评价标准的评价结果

疗效	总控制情况		同步治疗组		序贯治疗组	
	例	%	例	%	例	%
完全缓解	14	17.5	7	18.9	7	16.3
部分缓解	33	41.3	10	27.0	23	53.5
疾病稳定	18	22.5	9	24.3	9	20.9
疾病进展	15	18.7	11	29.7	4	9.3
客观缓解	47	58.8	17	45.9	30	69.8
疾病控制	65	81.2	26	70.3	39	90.7

#### 四、影响HCC患者预后的因素分析

单因素和多因素COX回归分析(表3)结果显示, 年龄分组中≥65岁与<65岁比较( $HR=2.198$ , 95%CI: 1.012~4.775), 差异具有统计学意义( $P=0.047$ )、肿瘤最大径( $HR=1.009$ , 95%CI: 1.003~1.016,  $P=0.007$ )、联合治疗时机(序贯与同步比较,  $HR=0.314$ , 95%CI: 0.124~0.793,  $P=0.014$ )是影响HCC患者OS的独立风险因素; 门静脉侵犯(有无比较,  $HR=2.199$ , 95%CI: 1.102~4.388,  $P=0.025$ )和联合治疗时机(序贯与同步比较,  $HR=0.426$ , 95%CI: 0.203~0.890,  $P=0.023$ )是影响HCC患者PFS的独立风险因素。

#### 五、经TACE+双艾治疗HCC患者的不良反应

本研究中, 80例HCC患者经TACE+双艾治疗后, 同步治疗组和序贯治疗组发生的不良反应比较, 差异无统计学意义( $P$ 值均>0.05)。所有患者的不良反应均通过对症治疗或调整药物剂量或停

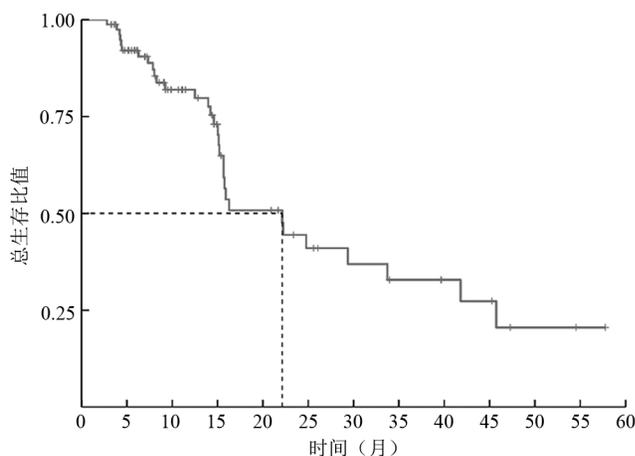


图1 患者的总生存期曲线

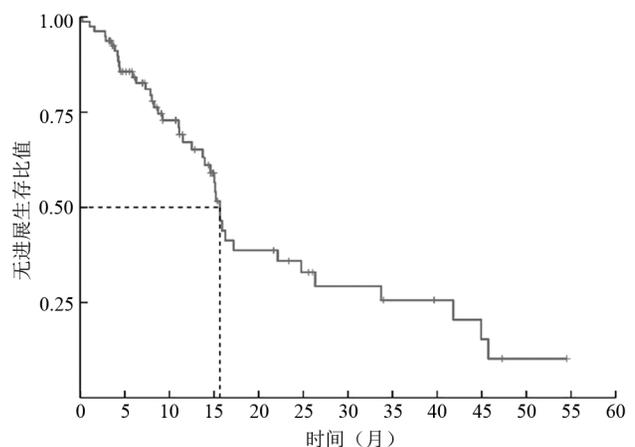


图2 患者的无进展生存期曲线



表 3 影响肝细胞癌患者预后的单因素分析结果

影响因素	总生存期		无进展生存期	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别	0.639(0.222~1.835)	0.405	1.284(0.534~3.086)	0.576
年龄	1.027(0.993~1.063)	0.125	1.001(0.972~1.030)	0.953
年龄分组(≥65 岁与<65 岁)	2.467(1.153~5.279)	0.020	1.507(0.734~3.094)	0.264
东部肿瘤协作组评分(1 与 0)	1.363(0.664~2.802)	0.399	1.679(0.891~3.164)	0.109
巴塞罗那分期(C 期与 B 期)	2.185(0.829~5.756)	0.114	1.922(0.843~4.379)	0.120
肿瘤最大直径	1.010(1.003~1.017)	0.003	1.006(1.000~1.012)	0.052
肿瘤最大直径(≥10 cm 与<10 cm)	2.200(1.050~4.613)	0.037	1.523(0.803~2.890)	0.198
肿瘤数量(多发与单发)	2.190(0.663~7.233)	0.199	1.890(0.668~5.344)	0.230
Child-Pugh 分级(B 级与 A 级)	1.927(0.878~4.232)	0.102	1.913(0.965~3.791)	0.063
肝外转移(有与无)	1.638(0.796~3.367)	0.180	1.412(0.757~2.636)	0.278
门静脉侵犯(有与无)	2.533(1.151~5.574)	0.021	2.332(1.174~4.632)	0.016
肝硬化(有与无)	0.444(0.126~1.563)	0.206	0.634(0.218~1.843)	0.402
乙型肝炎病毒(有与无)	0.562(0.210~1.504)	0.251	0.965(0.372~2.501)	0.942
联合治疗时机(序贯与同步)	0.343(0.142~0.830)	0.018	0.399(0.193~0.825)	0.013
甲胎蛋白(≥200 μg/L 与<200 μg/L)	1.946(0.892~4.244)	0.094	1.846(0.937~3.636)	0.076

注:COX 多因素分析将≥65 岁与<65 岁 HR(95%CI):2.198(1.0122~4.775)(P=0.047)、肿瘤最大直径 HR(95%CI):1.009(1.003~1.016)(P=0.007)、联合治疗时机(序贯与同步)HR(95%CI):0.314(0.124~0.793)(P=0.014)确定是影响肝细胞癌患者总生存期的独立风险因素;将门静脉侵犯(有与无)HR(95%CI):2.199(1.102~4.388)(P=0.025)、联合治疗时机(序贯与同步)HR(95%CI):0.426(0.203~0.890)(P=0.023)确定是影响肝细胞癌患者无进展生存期的独立风险因素

药得到有效控制,没有发生与治疗相关的死亡。治疗相关的不良反应见表 4。

药及抗 PD-1 抗体治疗 HCC 的疗效<sup>[9,11]</sup>。Cao 等<sup>[9]</sup>研究发现 TACE 联合仑伐替尼及信迪利单抗治疗不可切除 HCC 的中位 OS 为 23.6 个月,中位 PFS 为 13.3 个月,ORR 为 46.7%。Liu 等<sup>[11]</sup>的研究表明,TACE 联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗治疗中晚期 HCC 的中位 OS 为 24.0 个月,中位 PFS 为 11.4 个月,

讨 论

多项临床研究已显示了 TACE 联合抗血管生成

表 4 80 例肝细胞癌患者治疗后相关不良反应

不良反应	1~4 级不良反应						≥3 级不良反应					
	同步治疗组		序贯治疗组		χ <sup>2</sup> 值	P 值	同步治疗组		序贯治疗组		χ <sup>2</sup> 值	P 值
	例	%	例	%			例	%	例	%		
手足综合征	14	37.8	19	44.2	0.151	0.698	2	5.4	3	7.0	0.000	1.000
高血压	16	43.2	19	44.2	0.013	0.910	2	5.4	4	9.3	0.029	0.865
疲劳	10	27.0	6	14.0	2.475	0.116	1	2.7	1	2.3	—	1.000
口腔溃疡	2	5.4	3	7.0	0.000	1.000	0	0.0	0	0.0	—	—
蛋白尿	10	27.0	15	34.9	0.367	0.544	0	0.0	1	2.3	—	1.000
皮疹	4	10.8	7	16.3	0.086	0.769	0	0.0	0	0.0	—	—
声音嘶哑	2	5.4	2	4.7	0.000	1.000	0	0.0	0	0.0	—	—
牙龈出血	2	5.4	1	2.3	0.031	0.859	0	0.0	0	0.0	—	—
食欲下降	6	16.2	8	18.6	0.031	0.859	0	0.0	0	0.0	—	—
腹泻	7	18.9	6	14.0	0.491	0.484	1	2.7	1	2.3	—	1.000
甲状腺功能减退	6	16.2	9	20.9	0.186	0.666	0	0.0	0	0.0	—	—
皮肤毛细血管增生症	6	16.2	10	23.3	0.455	0.500	0	0.0	0	0.0	—	—
心肌炎	1	2.7	2	4.7	0.000	1.000	0	0.0	1	2.3	—	1.000
消化道出血	2	5.4	1	2.3	0.031	0.859	0	0.0	0	0.0	—	—

注:—表示无数值



ORR 为 68.2%。本研究中, TACE 联合双艾疗法治疗不可切除 HCC 的中位 OS 和中位 PFS 分别为 22.1 个月、15.7 个月, ORR 为 58.8%, 这与既往 TACE 联合抗血管生成及免疫抑制剂治疗不可切除 HCC 的研究结果类似。同时, 本研究中 ORR (58.8%) 也高于 RESCUE 研究中的 ORR (45.7%)<sup>[8]</sup>。这些证据表明 TACE 联合双艾疗法可以提高不可切除 HCC 患者的临床疗效, 这可能得益于 TACE 与抗血管生成药物和免疫抑制剂的协同作用。此外, 相对于单独应用双艾疗法<sup>[6-7]</sup>, 本研究没有发现其他不良反应, 大多数不良反应为 1~2 级, 严重的不良反应通过对症治疗或停药可恢复, 这表明 TACE 联合双艾疗法总体耐受性良好, 不良反应可控。

本研究中, 多因素 COX 回归分析结果显示 TACE 联合药物治疗的时机是影响 OS 和 PFS 的危险因素, TACE 序贯双艾疗法优于同步联合。这可能是因为: (1) 晚期 HCC 的肿瘤微环境处于免疫抑制状态, T 细胞功能失调, 而 TACE 可以改善肿瘤微环境, 更适合 T 细胞反应<sup>[12-13]</sup>; (2) TACE 后是肿瘤缺血、缺氧、坏死释放大量抗原的过程, 以及 TACE 后改变肿瘤微环境的过程需要时间; (3) 早期肿瘤应用免疫疗法效果可能更好<sup>[12]</sup>, 而晚期 HCC 经过多次 TACE 治疗后能够减轻肿瘤负担, 达到与早期肿瘤相似的效果<sup>[14]</sup>。目前, 仍需进一步研究, 寻找 TACE 联合抗血管生成药物和免疫治疗的最佳时机, 并对这种情况进行解释和验证, 以指导临床实践, 为 HCC 患者提供更多的临床获益。

综上, TACE 联合双艾疗法治疗不可切除 HCC 可有效延长患者的生存期, 安全性可控, 为 HCC 患者提供了一个可行且耐受性好的治疗方案。对于肿瘤负荷较大的不可切除 HCC, 选择 TACE 序贯联合双艾治疗的生存期优于同步联合, 这为探索 TACE 联合抗血管生成治疗与免疫治疗的最佳时机提供了新思路。本研究为单臂、回顾性研究, 样本量相对较少, 随访时间较短, TACE 分为传统 TACE 和载药微球 TACE, 结果可能存在偏倚, 故仍需要大样本、多中心、随机对照研究来证实该方案的价值。

## 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2):143-168.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.
- [3] 吴颖, 范卫君. 肿瘤消融治疗的发展历史、现状及展望[J]. 中国研究型医院, 2021, 8(1):22-26.
- [4] 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.
- [5] Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Immunol, 2018, 19(3):222-232.
- [6] Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7):559-568.
- [7] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4):571-580.
- [8] 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, 2020, 27(4):1003-1011.
- [9] Cao F, Yang Y, Si T, et al. The efficacy of TACE combined with lenvatinib plus sintilimab in unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. Front Oncol, 2021, 11:783480.
- [10] Meng XC, Chen BH, Huang JJ, et al. Early prediction of survival in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization plus sorafenib[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(4):484-493.
- [11] Liu J, Li Z, Zhang W, et al. Comprehensive treatment of trans-arterial chemoembolization plus Lenvatinib followed by camrelizumab for advanced hepatocellular carcinoma patients[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:709060.
- [12] Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade[J]. Nat Med, 2020, 26(4):475-484.
- [13] Xiong B, Feng G, Luo S, et al. Changes of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in peripheral blood in patients with hepatocellular carcinoma before and after TACE[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2008, 28(6):645-648.
- [14] Orlacchio A, Chegai F, Merolla S, et al. Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside up-to-seven criteria: strategies using degradable starch microspheres transcatheter arterial chemo-embolization[J]. World J Hepatol, 2015, 7(12):1694-1700.

