

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经动脉化疗栓塞联合卡瑞利珠单抗及酪氨酸激酶抑制剂治疗中晚期肝细胞癌的安全性及近期疗效

杨炜浩, 仲斌演, 杨 飞, 沈 健, 朱晓黎

【摘要】 目的 评价动脉化疗栓塞术(TACE)联合卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)及酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗中晚期肝细胞癌(HCC)患者的安全性及有效性。**方法** 回顾性分析 2019 年 8 月至 2021 年 2 月接受 TACE、Camrelizumab、TKI 联合治疗的 33 例 HCC 患者的临床资料。根据美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版记录出现不可接受的毒性或疾病进展前各类不良事件发生情况;根据实体瘤改良反应评估标准(mRECIST)评估肿瘤反应,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),并计算肿瘤客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR);统计分析无进展生存期(PFS)及至疾病进展时间(TTP)。**结果** 33 例患者的中位随访时间为 15.1 个月(95%CI:9.5~18.0),共 29 例(87.9%)患者发生了不良事件。主要为肝功能损伤 17 例(51.5%)、反应性皮肤毛细血管增生症(RCCEP)14 例(42.5%)、皮疹 13 例(39.3%)、甲状腺功能减退 12 例(36.3%)。有 5 例(15.2%)患者出现了 3 级不良事件,主要为肝功能损伤(9.1%)。不良事件导致 2 例患者 TKI 减量,1 例患者暂停免疫治疗 1 次,3 例患者因无法缓解的严重不良事件而永久停药。33 例患者中,4 例(12.1%)获得 CR,20 例(60.6%)获得 PR,3 例(9.1%)获得 SD,ORR 为 72.7%,DCR 为 81.8%。中位 PFS 为 9.2 个月(95%CI:5.9~12.5)、中位 TTP 为 7.7 个月(95%CI:3.3~12.1)。**结论** TACE 联合 Camrelizumab 及 TKI 治疗中晚期 HCC 严重不良事件发生率较低、肿瘤控制率较高、至疾病进展时间延长,有望为中晚期肝癌生存延长提供治疗选择。

【关键词】 肝细胞癌;不良事件;联合治疗;化疗栓塞;卡瑞利珠单抗;酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-05-0459-06

Transarterial chemoembolization combined with camrelizumab and tyrosine kinase inhibitor for advanced hepatocellular carcinoma: its safety and short-term efficacy YANG Weihao, ZHONG Binyan, YANG Fei, SHEN Jian, ZHU Xiaoli. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China

Corresponding author: ZHU Xiaoli, E-mail: zhuxiaoli90@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of transarterial chemoembolization(TACE) combined with camrelizumab and tyrosine kinase inhibitor(TKI) in treating advanced hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** The clinical data of 33 patients with advanced HCC, who received TACE combined with camrelizumab and TKI in a single center between August 2019 and February 2021, were retrospectively analyzed. According to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) version 5.0, all types of adverse events before the occurrence of unacceptable toxicity or disease progression were recorded. Based on the modified Response Evaluation Criteria for Solid Tumors(mRECIST), the tumor response, including complete response(CR), partial response(PR), stable disease(SD) and progressive disease(PD),

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.05.008

基金项目:江苏省苏州市民生科技项目(SS202059),国家自然科学基金面上项目(81771945),江苏省重点研发计划(社会发展)项目(BE2021648)

作者单位:215006 江苏 苏州大学附属第一医院介入科(杨炜浩、仲斌演、沈 健、朱晓黎);江南大学附属医院介入科(杨 飞)

通信作者:朱晓黎 E-mail: zhuxiaoli90@163.com

was evaluated. The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) of HCC were calculated. The progression-free survival (PFS) and time to disease progression (TTP) were statistically analyzed. **Results** The median follow-up time was 15.1 months (95%CI: 9.5~18.0 months). Adverse events occurred in 29 patients (87.9%), mainly including liver function injury ($n=17$, 51.5%), reactive cutaneous capillary endothelial proliferation (RCCEP, $n=14$, 42.5%), skin rash ($n=13$, 39.3%), and hypothyroidism ($n=12$, 36.3%). Five patients (15.2%) developed adverse events of grade III, which were mainly the liver function impairment (9.1%). Due to the occurrence of adverse events, the TKI dose had to be reduced in 2 patients and immunotherapy treatment had to be stopped one time in one patient; besides, medication had to be stopped permanently in 3 patients due to serious adverse events that could not be alleviated. Among the 33 patients, CR was obtained in 4 (12.1%), PR in 20 (60.6%), SD in 3 (9.1%). The ORR and DCR were 72.7% and 81.8% respectively. The median PFS and median TTP was 9.2 months (95%CI: 5.9-12.5 months) and 7.7 months (95%CI: 3.3-12.1 months) respectively. **Conclusion** For the treatment of advanced HCC, TACE combined with camrelizumab and TKI carries lower incidence of serious adverse events, higher tumor control rate and longer TTP. It is expected that this therapeutic method can provide advanced HCC patients with treatment option to prolong their survival. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 459-464)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; adverse event; combination therapy; chemoembolization; camrelizumab; tyrosine kinase inhibitor

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝癌类型, 多数患者在就诊时已发展为中晚期, 失去了根治性治疗的机会^[1-2]。动脉化疗栓塞术 (transarterial chemoembolization, TACE) 作为中期肝癌的推荐治疗方式, 能有效控制肝内肿瘤病灶; 《原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)》指出, TACE 的应用范围为具有高肿瘤负荷的 IIb 期、伴有大血管侵犯的 IIIa 期及部分 IIIb 期患者。但对于 TACE 难治性肿瘤、超过 up-to-seven 标准 (即肿瘤数目和最大肿瘤直径之和超过 7) 的中期 HCC^[3-4]、韩氏评分 six-twelve 在 6 分以上或合并肝外肿瘤的患者^[5], 单纯 TACE 的效果不佳, 且可能损伤肝脏储备功能, 导致不良预后。尽管具有抗血管生成作用的一系列酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 及针对免疫检查点的免疫疗法为中晚期 HCC 提供了新的治疗选择^[6-12], 但单一治疗的客观缓解率及生存获益仍有限。因此迫切需要将 TACE 与针对肿瘤增殖和转移不同环节的系统治疗联合以迅速降低肿瘤负荷, 改善肿瘤微环境, 提高 TACE 疗效。

有研究表明, 基于 TACE、TKI 和免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 的联合治疗效果优于单一治疗^[13-14]。然而联合治疗有增加治疗相关不良事件发生风险的可能性, 如何在提高疗效的同时保证患者的安全性, 是临床研究关注的重点。本研究回顾性分析了接受 TACE 联合卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab) 及 TKI 治疗的患者不良事件发生情况和初步疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 8 月至 2021 年 2 月于苏州大学附属第一医院接受 TACE、Camrelizumab、TKI 联合治疗的 33 例 HCC 患者的临床资料。纳入标准: ①符合《原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)》的临床诊断标准或经组织病理确诊为 HCC; ②未合并其他类型的恶性肿瘤; ③Child-Pugh 评分 ≤ 7 分; ④ECOG 评分 0~1 分; ⑤至少接受过 1 次 TACE、2 个周期免疫治疗以及 1 个月的 TKI 治疗。排除标准: ①中国肝癌临床分期 (China liver cancer staging, CNLC) I 期或 IV 期; ②治疗随访信息缺失; ③因非治疗因素而中断治疗。

1.2 治疗方法

TACE、Camrelizumab、TKI 三联治疗定义为 TACE 与 Camrelizumab 治疗起始时间间隔在 2 个月以内, 且 TACE 与 TKI 起始时间间隔在 1 个月以内^[15]。TACE 以传统方式进行。术中锥形束 CT 用于识别肿瘤供血动脉。TACE 应尽可能达到超选择性栓塞, 以获得更好的治疗效果并减少 TACE 相关的并发症。按需进行重复 TACE。

Camrelizumab 采用 200 mg/次、每 3 周静脉注射 1 次的治疗方案。TKI 药物均口服给药, 索拉非尼 (Sorafenib) 的剂量为 800 mg/d, 仑伐替尼 (Lenvatinib) 为 8 mg/d 或 12 mg/d (根据体质量决定), 阿帕替尼 (Apatinib) 为 250 mg/d。TKI 药物治疗在 TACE 术前 2 d 暂停, 并在 TACE 术后复查肝功能, 其正常或接

近正常后继续应用。

药物治疗剂量和间隔时间根据不良事件的发生情况而调整,如果患者不能耐受不良事件或临床处理疗效不佳,可考虑 TKI 减量或暂停免疫治疗。出现 3 级或以上不良事件时,暂停免疫及靶向治疗,当相应不良事件缓解时再恢复治疗,否则永久停药。

1.3 随访

以符合联合治疗的初始 TACE 治疗时间为随访起始时间,每次免疫治疗前及 TACE 治疗前后进行相关实验室检查,记录患者不同级别不良事件的发生情况,持续时间及处理情况,直到出现不可接受的毒性或疾病进展。不良事件根据美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版进行分级。为了避免局部治疗并发症的干扰,在局部治疗后至少 1 个月评估治疗相关的不良事件。

在基线、联合治疗开始后 1 个月进行增强 CT 或磁共振成像(MRI),此后每 2~3 个月进行 1 次影像评估。根据实体瘤改良反应评估标准(mRECIST)评估肿瘤反应,包括完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)。

随访截止日期为 2021 年 5 月 30 日。主要观察指标为各类不良事件的发生率和发生级别。次要观察指标包括肿瘤反应、客观缓解率(objective response rate,ORR)、疾病控制率(disease control rate,DCR)、无进展生存期(progression free survival,PFS)、至疾病进展时间(time to progression,TTP)。随访截止时,病死率未达到 50%,因此未评估总生存期(overall survival,OS)。

1.4 统计学分析

统计分析采用 SPSS V26.0 软件。连续变量以均数±标准差表示。对于离散变量,显示相对频率。通过 Kaplan - Meier 方法分析 PFS、TTP 曲线。 χ^2 检验用于比较两组间不良反应发生率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

33 例 HCC 患者中,男 27 例,女 6 例,年龄为(58.4±10.3)岁。HBV 感染 30 例(90.9%),3 例(9.1%)为其他病因。ECOG 评分为 0 分 22 例(66.7%),1 分为 11 例(33.3%)。AFP<400 $\mu\text{g/L}$ 24 例(72.7%),AFP≥400 $\mu\text{g/L}$ 9 例(27.3%)。肿瘤大小为(7.1±3.8)cm。肿

瘤数量<3 个 10 例(33.3%),≥3 个 23 例(69.7%)。有门脉侵犯 10 例(33.3%),有肝外转移 12 例(36.4%),有治疗史 12 例(36.4%)。CNLC 分期为 II a 期 3 例(9.1%),II b 期 10 例(30.3%),III a 期 8 例(24.2%),III b 期 12 例(36.4%);Child-Pugh 分级为 A 级 26 例(78.8%),B 级 7 例(21.2%)。联合 TKI 治疗中,Sorafenib 治疗 14 例,Lenvatinib 治疗 11 例,Apatinib 治疗 8 例。患者接受 TACE 的中位次数为 2 次(1~6 次)。Camrelizumab 治疗的中位时间为 5 个周期(2~20 个周期)。

2.2 肿瘤反应

随访中位时间为 15.1 个月(9.5~18.0 个月),随访截止时,10 例患者死亡,11 例患者仍在接受三联治疗。PFS 为 9.2 个月(5.9~12.5 个月),TTP 为 7.7 个月(3.3~12.1 个月)。肿瘤反应情况见表 1。1 例 67 岁 CNLC II a 期 HCC 患者 TACE 联合 Camrelizumab 及 TKI 治疗前后对比见图 1。

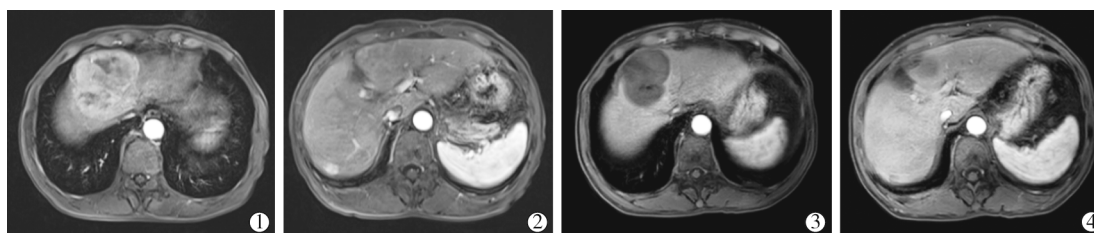
表 1 肿瘤反应情况

肿瘤反应	总体 (n=33)	联合 Sorafenib (n=14)	联合 Lenvatinib (n=11)	联合 Apatinib (n=8)
CR	4(12.1)	1	0	3
PR	20(60.6)	10	5	5
SD	3(9.1)	0	3	0
PD	6(18.2)	3	3	0
ORR(CR+PR)	24(72.7)	11	5	8
DCR(CR+PR+SD)	27(81.8)	11	8	8

2.3 不良事件发生情况

共 29 例(87.9%)患者发生了不同程度的不良事件,包括药物相关性肝功能损伤、反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)、皮疹、甲减等。5 例患者出现 3 级不良事件,其中 3 例患者出现了两种 3 级不良事件(呕吐及垂体炎、高血压与蛋白尿);最常见的 3 级不良事件为肝功能损伤,未出现 4 级不良事件或因治疗导致死亡的病例。

联合 Sorafenib 组 12 例发生不良事件,未发生≥3 级不良事件。联合 Lenvatinib 组 9 例发生不良事件,1 例为≥3 级不良事件。联合 Apatinib 组 8 例均发生不良事件,4 例为≥3 级不良事件,其中 3 例患者出现了 2 种 3 级不良事件。见表 2。对 3 组不良事件发生情况进行两两比较后发现,Apatinib 组 RCCEP 的发生率高于 Sorafenib 组($P=0.019$)及 Lenvatinib 组($P=0.003$);同时,≥3 级不良事件发生率也高于 Sorafenib 组($P=0.03$)及 Lenvatinib 组($P=$



①②联合治疗前增强 MR 动脉期肝内见两个活性病灶;③④联合治疗后增强 MR 动脉期原病灶均坏死且较前缩小

图 1 CNLC IIa 期 HCC 患者 TACE 联合 Camrelizumab 及 TKI 治疗前后对比

0.046)。

Child-Pugh B 组与 Child-Pugh A 组的不良事件发生率为 71.4%比 46.2%($P=0.235$), 而 ≥ 3 级不良事件的发生率 Child-Pugh B 组高于 Child-Pugh A 组,为 28.6%比 3.8%($P=0.043$)。

2.4 不良事件的处理

33 例患者中,3 例患者因无法缓解的严重不良事件(肝功能损伤、尿蛋白、呕吐)而永久停药,不良事件导致 2 例(声嘶、食欲下降)患者 TKI 减量,1 例(肝功能损伤)暂停免疫治疗 1 次。患者不良事件的处理及转归见表 3。

3 讨论

TACE 是治疗中晚期 HCC 的主要手段,但是单一 TACE 疗效有限,且 TACE 术后局部缺血、缺氧的状态会刺激残存肿瘤组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,增加肿瘤血管重建和局部复发转移的风险^[16]。抗血管

生成剂可以拮抗 VEGF 的作用,逆转由组织缺氧及免疫抑制细胞引起的免疫抑制,与 TACE 联用理论上能协同增效^[17]。TKI 具有 VEGF 和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等多靶点抑制作用。Kudo 等^[18]的一项随机、多中心、前瞻性试验对比了 TACE 联合 Sorafenib 与单纯 TACE 对不可切除 HCC 的疗效,结果显示联合组在中位 PFS(25.2 个月比 13.5 个月)、1 年生存率(96.2%比 82.7%)、2 年生存率(77.2%比 64.6%)等方面均优于单纯 TACE 组。此外,有 meta 分析表明 TACE 和 Sorafenib 的联合应用可以延长不可切除 HCC 患者的 TTP 和 DCR^[19]。

TACE 通过栓塞使肿瘤缺血坏死的同时还可以使肿瘤抗原暴露,诱导免疫原性细胞死亡,ICI 的应用则可进一步增强抗肿瘤免疫^[20]。有研究表明,低氧条件下程序性死亡因子配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)的表达上调,即 TACE 造成的缺氧环境会使 PD-L1 表达升高^[21]。Camrelizumab 可与程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)

表 2 不良事件发生情况

不良事件	发生时间(周)*	总例数(n=33)	≥ 3 级	联合 Sorafenib 组(n=14)	≥ 3 级	联合 Lenvatinib 组(n=11)	≥ 3 级	联合 Apatinib 组(n=8)	≥ 3 级
RCCEP	4.5(1~13)	14(42.5)	0	5	0	2	0	7	0
手足综合征	9.5(8~23)	6(18.1)	0	1	0	2	0	3	0
皮疹	9(3~21)	13(39.3)	0	4	0	5	0	4	0
瘙痒	9(7~15)	5(15.1)	0	2	0	1	0	2	0
呕吐	23(13~33)	3(9.0)	1(3.0)	0	0	1	0	2	1
腹泻	7.5(6~13)	6(18.1)	0	2	0	3	0	1	0
食欲下降	18(9~30)	5(15.1)	0	1	0	2	0	2	0
甲亢	13(3~20)	3(9.0)	0	1	0	0	0	2	0
甲减	10(4~23)	12(36.3)	0	3	0	6	0	3	0
肝功能损伤	10(5~24)	17(51.5)	3(9.1)	7	0	4	1	7	2
蛋白尿	10(7~36)	7(21.3)	1(3.0)	2	0	3	0	2	1
心脏毒性	13(3~23)	7(21.3)	0	2	0	1	0	4	0
肌骨痛	21	1(3.0)	0	1	0	0	0	0	0
垂体炎	31(23~40)	2(6.0)	1(3.0)	1	0	0	0	1	1
声嘶	5	1(3.0)	0	0	0	0	0	1	0
发热	5.5(4~7)	2(6.0)	0	1	0	0	0	1	0
乏力	13(7~30)	3(9.0)	0	1	0	0	0	2	0
血糖升高	23(14~33)	2(6.0)	0	0	0	0	0	2	0
高血压	6(4~13)	7(21.3)	2(6.1)	2	0	2	0	3	2

* 各不良事件的发生时间用中位数及最大值、最小值表示,当不良事件仅 1 例时则为该患者的发生时间

表 3 不良事件的处理及转归

不良事件	分级	处理	转归
RCCEP	1/2 级	对破裂出血的患者予以局部处理防止感染	至缓解或消失中位时间为 18 周
手足综合征、皮疹、瘙痒等皮肤症状	1/2 级	予润肤剂、止痒、避免摩擦等相应处理	症状持续存在,均较前缓解
呕吐、腹泻、食欲下降等消化道症状	1/2 级	调节饮食、止吐、止泻、改善食欲等相应治疗	症状均在 1 个月内降至 1 级或消失
		1 例食欲下降者,将 Lenvatinib 剂量由 8 mg/d 减量为 4 mg/d	3 周后症状基本消失
	3/4 级	1 例 3 级呕吐,对症处理效果不佳,停用 TKI	1 周后恢复
甲亢、甲减等甲状腺功能障碍	1/2 级	1 级未予特殊治疗,2 级接受相应口服药物治疗	至缓解或消失的中位时间为 4.5 周
肝功能损伤	1/2 级	口服保肝药物	至缓解或消失的中位时间为 3 周
	3/4 级	3 例 3 级,暂停免疫及 TKI 药物,住院保肝治疗	2 例于 1 周内恢复至 1 级,1 例降至 2 级
蛋白尿	1/2 级	7 例为 1 级,未予处理	至缓解或消失的中位时间为 3 周
	3/4 级	1 例因 3 级蛋白尿而停止 TKI 治疗,并口服黄葵胶囊	18 周后缓解
垂体炎	1/2 级	1 例 1 级,未处理	8 周后恢复
	3/4 级	1 例 3 级,暂停免疫治疗,并予激素替代治疗	8 周后症状缓解,继续口服激素替代治疗
声嘶	1/2 级	1 例 2 级,将 Apatinib 250 mg 1 次/d 改为隔日 1 次	6 周后缓解
高血压、发热、乏力、血糖升高	1/2 级	对症治疗	均明显缓解
	3/4 级	2 例为 3 级,加用降压药物	血压控制尚可,未停药

结合,阻断 PD-1/PD-L1 的结合及下游信号通路,因此 TACE 和 Camrelizumab 的联合治疗理论上也是可行的。这种联合治疗模式的另一个潜在优势是 PD-1 与 VEGF 的双重阻断作用可通过多种机制增强抗肿瘤作用^[19]。目前阿替利珠单抗(Atezolizumab)与贝伐珠单抗(Bevacizumab)、信迪利单抗(Sintilimab)与贝伐珠单抗生物类似物(Bevacizumab biosimilar)的联合治疗均表现出了优于 Sorafenib 单药治疗的客观缓解率及生存获益^[22-23]。

目前,TACE 联合靶向和免疫治疗的研究尚处于探索阶段。在 Zheng 等^[13]的一项中晚期 HCC 疗效对比研究中,TACE 联合 Sorafenib 及 ICI 表现出了优于 TACE 联合 Sorafenib 的疗效:DCR 为 81.82%比 55.17%、中位 PFS 为 16.26 个月比 7.3 个月、中位 OS 为 23.3 个月比 13.8 个月。黄剑等^[14]报道了 16 例接受 TACE 联合 Camrelizumab 及 Apatinib 治疗的晚期 HCC 患者,其 ORR 为 75%,中位 PFS 长达 9 个月(95%CI:5.58~13.29),中位 OS 为 12 个月(95%CI:9.04~16.09)。而在一项 Camrelizumab 联合 Apatinib 一线治疗晚期 HCC 的临床试验中,ORR 和中位 PFS 分别为 34.3%和 5.7 个月(95%CI:5.4~7.4)^[24]。

尽管 TACE 联合靶向免疫治疗可能疗效更好,其潜在的不良事件风险也值得关注。Zheng 等^[13]报道 22 例接受 TACE、Sorafenib 及 ICI 联合治疗的患者均未出现 4 级以上严重不良事件,但瘙痒、肌痛、甲状腺功能减退以及 3~4 级皮疹等不良事件的发生率均高于 TACE 联合 Sorafenib,有 4 例因不良事件导致剂量减少或中断。在黄剑等^[14]报道中,有 87.5%的患者出现了靶向及免疫相关并发症,37.5%的患者出现了 3 级并发症,包括 2 例手足综合征,3 例严重腹泻,

1 例免疫性肺炎,经对症支持治疗后均好转。值得注意的是,在本研究中,肝功能损伤占不良事件的首位。而在 Camrelizumab 联合 Apatinib、Atezolizumab 联合 Bevacizumab、Sintilimab 联合 Bevacizumab biosimilar 等几项研究中,高血压的发生占据首位^[22-24]。这可能由于 TACE 联合靶向和免疫的三联治疗在一定程度上会进一步加重肝功能损伤,Child-Pugh B 组的 3 级及以上肝功能损伤的发生率更高。尽管在充分保肝治疗或及时停药等处理后,多数患者的肝功能损伤可得到缓解并避免进一步加重,但较差的基础肝功能仍增加了肝功能损伤的风险。因此在采取联合治疗之前,肝功能仍是保证治疗安全性必须考虑的因素之一。

本研究为单中心观察性研究,随访时间较短,未对 OS 进行分析,仅对短期疗效及安全性进行了评估;此外限于样本量较少,且联合三种不同 TKI,因此所得结果尚需后续真实世界中大样本数据进一步证实。

综上所述,尽管 TACE 联合 Camrelizumab 及 TKI 治疗 HCC 不良事件发生率较高,但均在可控范围内,有一定的安全性及良好的耐受性,有望为中晚期肝癌生存延长提供新的治疗选择。

[参考文献]

- [1] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67: 358-380.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69:182-236.

- [3] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 35-43.
- [4] Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, et al. Subclassification of BCLC B stage hepatocellular carcinoma and treatment strategies: proposal of modified bolondi's subclassification (Kinki criteria) [J]. *Dig Dis*, 2015, 33: 751-758.
- [5] Wang Q, Xia D, Bai W, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: a multicentre observational study[J]. *J Hepatol*, 2019, 70: 893-903.
- [6] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 282-296.
- [7] Kudo M, Finn R, 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: 1163-1173.
- [8] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 54-63.
- [9] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389: 56-66.
- [10] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multi-centre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 571-580.
- [11] Yau T, Hsu C, Kim TY, et al. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: sorafenib-experienced Asian cohort analysis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71: 543-552.
- [12] 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: 193-202.
- [13] Zheng L, Fang S, Wu F, et al. Efficacy and safety of TACE combined with sorafenib plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of intermediate and advanced TACE-refractory hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 609322.
- [14] 黄剑, 葛乃建, 徐伟, 等. TACE联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌16例[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30: 774-779.
- [15] Marinelli B, Cedillo M, Pasik SD, et al. Safety and efficacy of locoregional treatment during immunotherapy with nivolumab for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 41 interventions in 29 patients[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2020, 31: 1729.e1-1738.e1.
- [16] Petrillo M, Patella F, Pesapane F, et al. Hypoxia and tumor angiogenesis in the era of hepatocellular carcinoma transarterial loco-regional treatments[J]. *Future Oncol*, 2018, 14: 2957-2967.
- [17] Palmer DH, Malagari K, Kulik LM. Role of locoregional therapies in the wake of systemic therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72: 277-287.
- [18] 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: 1492-1501.
- [19] Xue J, Ni H, Wang F, et al. Advances in locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combined with immunotherapy and targeted therapy[J]. *J Intervent Med*, 2021, 4: 105-113.
- [20] Cheng AL, Hsu C, Chan SL, et al. Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72: 307-319.
- [21] Sun Y, Tan J, Miao Y, et al. The role of PD-L1 in the immune dysfunction that mediates hypoxia-induced multiple organ injury [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19: 76.
- [22] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1894-1905.
- [23] 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: 977-990.
- [24] 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: 1003-1011.

(收稿日期:2021-09-18)

(本文编辑:李欣)