

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 联合靶向免疫药物治疗晚期肝细胞癌的有效性和安全性

姜楠, 黄金涛, 聂宏, 李婉慈, 仲斌演, 张帅, 沈健, 王万胜,
朱晓黎, 倪才方

【摘要】目的 探讨 TACE 联合靶向免疫药物治疗晚期肝细胞癌(HCC)的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 9 月苏州大学附属第一医院收治的 37 例晚期 HCC 患者的临床资料。采用 TACE 联合靶向免疫药物治疗(联合组)16 例,单纯靶向免疫治疗(单纯组)21 例。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较两组的中位无进展生存期(mPFS)、中位总生存期(mOS)。根据 mRECIST 标准进行疗效评估,比较两组的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)。观察两组患者的不良反应发生情况。**结果** 联合组的 mOS 和 mPFS 分别为 14.0 个月(95% CI:4.59~23.41)和 6.0 个月(95% CI:4.04~7.96),单纯组分别为 11.6 个月(95% CI:4.53~18.67)和 4.5 个月(95% CI:3.38~6.63),差异有统计学意义($P=0.047, 0.045$)。联合组的 ORR 和 DCR 分别为 68.75% 和 87.5%,较单纯组(4.76% 和 33.3%)均明显提高($P<0.01$)。两组患者严重不良事件的发生差异无统计学意义($P=0.634$)。**结论** 与单纯靶向免疫治疗相比,TACE 联合靶向免疫药物治疗晚期 HCC 的疗效明显提高,且不会增加严重不良反应的发生。

【关键词】 经动脉化疗栓塞术;靶向治疗;免疫治疗;晚期肝细胞癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-05-0441-05

The efficacy and safety of transarterial chemoembolization combined with targeted drugs and immune drugs for advanced hepatocellular carcinoma JIANG Nan, HUANG Jintao, NIE Hong, LI Wanci, ZHONG Binyan, ZHANG Shuai, SHEN Jian, WANG Wansheng, ZHU Xiaoli, NI Caifang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China

Corresponding author: SHEN Jian, E-mail: jshen80@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the efficacy and safety of transarterial chemoembolization (TACE) combined with targeted therapy and immune therapy in treating advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of a total of 37 patients with advanced HCC, who were admitted to the First Affiliated Hospital of Soochow University of China between January 2019 and September 2021, were retrospectively analyzed. The patients were divided into combination group ($n=16$, receiving TACE combined with targeted therapy and immune therapy) and control group ($n=21$, receiving only targeted therapy plus immune therapy without using TACE). Survival curves were drawn by Kaplan-Meier method, the median progression-free survival (mPFS) and median overall survival (mOS) were compared between the two groups. According to mRECIST criterion, the objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were compared between the two groups. The occurrences of adverse events in both groups were recorded. **Results** The mOS and mPFS in the combination group were 14.0 months (95% CI=4.59-23.41) and 6.0 months (95% CI=4.04-6.63) respectively, which in the control group were 11.6 months (95% CI=4.53-18.67) and 4.5 months (95% CI=3.38-7.96) respectively, the differences between the two groups were statistically significant ($P=0.047$ and $P=0.045$ respectively). The ORR and DCR in combination group were 68.75% and 87.5% respectively, which were significantly higher than 4.76% and 33.3% respectively in the control group (all $P<0.01$). No statistically significant difference in the incidence of severe adverse events existed between the two groups ($P=0.634$). **Conclusion** In treating advanced HCC,

TACE combined with targeted therapy and immune therapy, when compared with the targeted therapy plus immune therapy, has more obvious efficacy without increasing the occurrence of serious adverse reactions. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 441-445)

【Key words】 transarterial chemoembolization; targeted therapy; immune therapy; advanced hepatocellular carcinoma

原发性肝癌是全球高发的恶性肿瘤,其中 75%~85%是肝细胞癌(HCC)^[1]。我国占 2020 年全球新发肝癌病例数的 45.3%^[2],有近 55%的 HCC 患者处于晚期,失去根治性切除的机会,预后较差。在晚期肝癌治疗方面,指南以往推荐索拉非尼、仑伐替尼作为一线系统治疗^[3]。近期,阿替利珠单抗+贝伐珠单抗(T+A)与曲美木单抗联合德瓦鲁单抗以及德瓦鲁单抗单药也被纳入巴塞罗那肝癌临床(BCLC)分期 C 期的一线治疗^[4-5]。但单纯靶向免疫药物治疗晚期 HCC 的疗效有限,且很难进一步突破。为此,有学者们主张联合经动脉化疗栓塞(TACE)等局部治疗以期提高晚期 HCC 患者的疗效。2022 版原发性肝癌诊疗规范也指出:系统抗肿瘤治疗联合局部治疗有望获得更高的肿瘤缓解率和转化切除率。

TACE 是治疗不可切除 HCC 的常用方法^[6],可导致供血动脉闭塞后局部肿瘤坏死,释放肿瘤抗原,激活肿瘤特异性免疫反应,还能将肿瘤微环境转化为免疫支持环境,获得良好的生存预后。但 TACE 诱导的缺氧反应可促进促血管生成细胞因子的释放以及免疫原性细胞死亡^[7-9],使肿瘤进展。TACE 联合靶向、免疫药物的三联疗法对晚期肝癌存在相互协同作用,可能会获得更好的疗效,但缺乏足够的临床证据;此外,TACE 治疗后肿瘤坏死及化学药物毒性作用等可引起并发症,也需要真实世界的临床研究来探索其与系统药物联用的安全性。本研究通过与单纯靶向免疫治疗比较,评价 TACE 联合靶向免疫治疗晚期 HCC 的有效性及安全性,以为晚期肝癌患者提供更多的治疗选择。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2019 年 1 月至 2021 年 9 月苏州大学附属第一医院接受靶向药物及免疫药物联合/未联合 TACE 治疗的患者 109 例,其中 BCLC C 期患者 64 例。纳入标准:①年龄 18~75 岁;②经病理学或临床诊断为 HCC 且 BCLC 分期为 C 期;③CT 或 MR 图像至少有 1 个可测量病灶;④美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能评分 0~1 分、Child-Pugh A、B 级;⑤单纯组(未联

合 TACE)首次靶向及免疫用药时间间隔不超过 1 周,联合组(联合 TACE)首次 TACE 与靶向免疫用药时间不超过 1 个月、靶向免疫用药间隔要求同单纯组。排除标准:①肝内胆管细胞癌或其他非 HCC 肝癌;②有严重心肺功能或肝肾功能异常;③预计生存期<1 个月;④既往有 TACE 或靶向免疫药物治疗史;⑤无随访影像学资料。根据纳排标准,最终入组 37 例,其中 TACE+靶向免疫药物治疗组(联合组)16 例,单纯靶向免疫药物治疗组(单纯组)21 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准。

1.2 TACE

根据患者的肿瘤情况及意愿选择进行常规 TACE (conventional-TACE,cTACE)或载药微球 TACE(DEB-TACE,D-TACE)。采用改良 Seldinger 法穿刺右侧股动脉,置入 5 F 导管鞘。将 RH 导管选择至肠系膜上动脉进行间接门静脉造影,观察门静脉显影情况。将导管选择至肝总动脉造影,根据肿瘤染色情况,引入微导管选择至供血动脉,行 CBCT 进一步造影证实后,栓塞碘油与化疗药物的混合乳剂(cTACE)或载有化疗药物的载药微球(D-TACE)至血流减慢后,追加适量明胶海绵颗粒/PVA 颗粒/Embosphere 栓塞微球。栓塞终点遵循《中国肝细胞癌 TACE 治疗临床实践指南》。cTACE 使用奥沙利铂 0.1 g 联合/不联合吡柔比星 20 mg (视心电图情况),D-TACE 使用法玛新 50 mg。根据增强 CT 或增强 MR 以及肿瘤指标的复查结果,评估是否需要再次行 TACE 治疗。

1.3 系统治疗

按照药物说明中标准剂量用药。靶向药物:索拉非尼 0.4 g/次,2 次/d;仑伐替尼 8 mg/次(≤ 60 kg),12 mg/次(> 60 kg),1 次/d;瑞戈非尼 160 mg/次,1 次/d,服药 3 周,停 1 周;阿帕替尼 750 mg/次,1 次/d。免疫药物:卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗均为每 3 周用药,200 mg/次。贝伐珠单抗+信迪利单抗:贝伐珠单抗 15 mg/kg,信迪利单抗 200 mg,同天用药(先用信迪利单抗,后用贝伐珠单抗,间隔 5 min),每 3 周用药;贝伐珠单抗+阿替利珠单抗(T+A 方案):贝伐珠单抗 15 mg/kg,阿

替利珠单抗 1 200 mg, 同天用药 (先用阿替利珠单抗, 后用贝伐珠单抗, 间隔 5 min), 每 3 周用药。若出现靶向或免疫药物相关不良反应, 视具体情况减少药量或停药。

1.4 疗效评估与随访

首次治疗 (联合组为首次 TACE 治疗、单纯组为首次靶向免疫治疗) 后每 4~6 周进行实验室检查, 至少每 2 个月进行影像学检查。实验室检查包括血常规、肝肾功能、甲状腺功能、胸痛组套、肿瘤指标等, 影像学检查包括胸部 CT、腹部增强 CT/MR。至少每 2 个月进行疗效评价 (mRECIST 标准)。OS 定义为从首次治疗起至患者死亡或末次随访的时间, PFS 定义为从首次治疗开始到第一次评估为疾病进展 (PD) 或死亡的时间, ORR 定义为该组从首次治疗至随访结束疗效评价出现完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR) 的患者的比例, DCR 定义为该组从首次治疗至随访结束疗效评价出现 CR、PR 或疾病稳定 (SD) 的患者的比例。治疗相关不良事件根据美国卫生及公共服务部通用的《常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版》进行评估, 严重不良反应定义为 III~IV 级。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示; 基线资料及随访结果的组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验; 采用 Kaplan-Meier 法计算生存。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 联合组与单纯组患者基线资料比较

联合组患者接受 TACE (2.19±1.6) 次, 接受靶向药物治疗时间为 (6.59±3.4) 个月, 单纯组患者接受靶向药物治疗时间为 (6.55±5.5) 个月。两组患者基线资料比较见表 1, 结果显示两组各项指标差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。截至 2022 年 3 月 31 日, 入组患者的中位随访时间为 18.8 个月 (6~33 个月), 联合组 16 例中死亡 11 例 (68.8%)、单纯组 21 例中死亡 15 例 (71.4%)。

2.2 联合组与单纯组患者疗效比较

联合组 ORR 和 DCR 分别为 68.75% 和 87.5%, CR、PR、SD 分别为 3 例、8 例、3 例, 联合组入组时有肝外转移的患者 8 例, 其 CR、PR、SD 分别为 1 例、2 例、5 例; 单纯组 ORR 及 DCR 为 4.76% 和 33.33%, CR、PR、SD 分别为 0 例、1 例、6 例。两组 ORR 及 DCR 比较均差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

表 1 两组患者基线资料对比 [例 (%)]

基线资料	联合组 (n=16)	单纯组 (n=21)	P 值
年龄			0.749
≤60 岁	9 (56.3)	13 (61.9)	
>60 岁	7 (43.7)	8 (38.1)	
性别			1.000
男	13 (81.3)	18 (85.7)	
女	3 (18.7)	3 (14.3)	
HBV			0.461
阳性	13 (81.3)	14 (66.7)	
阴性	3 (18.7)	7 (33.3)	
病灶个数			0.166
≤3	13 (81.3)	12 (57.1)	
>3	3 (18.7)	9 (42.9)	
病灶最大直径			0.739
≤5 cm	5 (31.2)	8 (38.1)	
>5 cm	11 (68.8)	13 (61.9)	
血管侵犯			0.726
有	10 (62.5)	15 (71.4)	
无	6 (37.5)	6 (28.6)	
肝外转移			0.336
有	8 (50.0)	7 (33.3)	
无	8 (50.0)	14 (66.7)	
Child-Pugh			0.091
A 级	13 (81.3)	11 (52.4)	
B 级	3 (18.7)	10 (47.6)	
MELD 评分			0.461
≤9	13 (81.3)	14 (66.7)	
10~19	3 (18.7)	7 (33.3)	
ALBI 评分			0.866
I 级	2 (12.5)	4 (19.0)	
II 级	14 (87.5)	16 (76.2)	
III 级	0 (0.0)	1 (4.8)	
AFP			0.104
≤400 ng/mL	10 (62.5)	7 (33.3)	
>400 ng/mL	6 (37.5)	14 (66.7)	
外科切除			1.000
有	3 (18.7)	4 (19.0)	
无	13 (81.3)	17 (81.0)	
靶向免疫用药方案			0.243
TKIs+PD-1 抑制剂	16 (100)	16 (76.2)	
TKIs+PD-L1 抑制剂	0	1 (4.8)	
VEGF 单抗+PD-1 抑制剂	0	3 (14.2)	
VEGF 单抗+PD-L1 抑制剂	0	1 (4.8)	

TKIs 为酪氨酸激酶抑制剂; VEGF 为血管内皮生长因子; PD-1 为细胞程序性死亡受体 1; PD-L1 为细胞程序性死亡-配体 1

联合组 mOS 为 14.0 个月 (95% CI: 4.59~23.41), 单纯组为 11.6 个月 (95% CI: 4.53~18.67), 差异有统计学意义 ($\chi^2=3.94, P=0.047$); 联合组 mPFS 为 6.0 个月 (95% CI: 4.04~7.96), 单纯组为 4.5 个月 (95% CI: 3.38~6.63), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.00, P=0.045$)。

2.3 两组不良反应发生情况对比

联合组中有 15 例患者在治疗期间至少发生一种不良反应, 最常见 TACE 相关不良反应为发热 13 例和腹痛 10 例, 最常见靶向免疫药物不良反应为毛细血管增生 3 例和甲减 3 例。单纯组 9 例患者在治疗期间至少发生一种不良反应, 最常见不良反应为

毛细血管增生 4 例。其中,联合组 3 例、单纯组 2 例发生Ⅲ/Ⅳ级不良反应,差异无统计学意义($P=0.634$)。联合组 1 例患者因肝功能异常而暂停靶向及免疫药物,肝功能恢复后继续使用,另 2 例分别因胆红素升高和发生免疫性垂体炎而停用免疫药物;单纯组 1 例患者因免疫性肺炎而更换免疫药物,1 例因出现肠穿孔停用靶向及免疫药物。两组均未观察到不良反应相关的死亡。见表 2。

表 2 两组不良反应发生情况对比

不良反应	联合组($n=16$)		单纯组($n=21$)	
	Ⅲ/Ⅳ级		Ⅲ/Ⅳ级	
蛋白尿	2		1	
转氨酶升高	6	1	2	1
总胆红素升高	4	1	2	
消化道症状	2		2	
高血压	2		3	
甲减	3		2	
手足反应	2		2	
毛细血管增生	3		4	
肺炎	0		3	1
其他感染	1		2	
免疫性垂体炎	1	1	0	
发热	13		2	
腹痛	10		0	
总计	49	3	25	2

3 讨论

TACE 是 BCLC 指南中有明确结节且门脉血流良好的 B 期患者的首选治疗,T+A 等系统药物治疗是 BCLC C 期患者的一线治疗^[5],但单纯的靶向免疫药物治疗 BCLC C 期 HCC 疗效有限。国际 TACE 专家小组认为,对于肝脏作为主要肿瘤部位的 BCLC C 期患者,包括有大血管侵犯的患者,如果 Child-Pugh<C 级、PS 耐受,建议选择 TACE^[10]。2022 版 BCLC 指南也指出,对于出现肝内病灶进展或新发病灶的 BCLC C 期患者(BCLCp- C1 期),可使用 TACE 治疗^[5]。TACE 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂与酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是肝癌治疗的最新策略。一项多中心回顾性研究显示,TACE 联合仑伐替尼与 PD-1 抑制剂治疗不可切除 HCC 的 ORR 为 77.4%,53.2% 的患者转化为可切除肝癌,74.2% 的患者发生治疗相关不良反应,Ⅲ/Ⅳ级不良反应的发生率为 14.5%^[11]。Ju 等^[12]进行了系统治疗联合/不联合局部治疗的疗效对比研究,结果显示在不可切除的 HCC 患者中,TACE 联合阿帕替尼加卡瑞利珠单抗对比阿帕替尼加卡瑞利珠单抗显著改善了 OS($mOS=24.8$ 个月比 13.1 个月)、ORR(42.9% 比 17.3%)和 DCR(85.7% 比 57.7%),且不良反应可控。另一项单中心前瞻性队列研究^[13]则获得了更佳的初步结果,TACE+仑伐替尼+PD-1 单抗治疗中晚

期肝癌的 ORR 为 84.2%,DCR 为 94.7%,转化切除率为 52.6%,治疗过程中无Ⅳ级及以上不良事件发生,表示 TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 单抗治疗中晚期 HCC 比较安全,且可取得较高的转化切除成功率。目前已有多项研究初步显示了 TACE 联合靶向免疫治疗对不可切除 HCC 的良好疗效及安全性,但多为单臂研究,且缺少专门针对 C 期的对照研究数据。

本研究结果显示,TACE 联合靶向免疫药物的三联疗法较单纯靶向免疫药物治疗显著延长了晚期肝癌患者的总生存期,并延缓了疾病进展时间,获得了更佳的肿瘤应答。值得注意的是,本研究中两组 ORR 结果相差较大,单纯组仅有 1 例获得疾病部分缓解,其原因可能是仅纳入了晚期 HCC 患者,疾病进展较快,系统药物作用于全身,疗效体现在肝内病灶需一定时间,故仅有 1 例观察到肿瘤缓解,而 TACE 导致肿瘤因缺血和细胞毒性作用而坏死,短期内可观察到疗效。本研究联合组的 mOS 为 14.0 个月,与其他中心研究 TACE 联合靶向免疫药物的单臂或对比回顾性分析所得到的 OS 相比较短,其原因可能是其他中心的研究纳入了 BCLC B 期的患者,而本研究仅纳入 BCLC C 期的患者。本研究中联合组的 $mPFS$ 为 6.0 个月,单纯组为 4.5 个月,而阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合用于一线治疗不可切除 HCC(IMbrave150)的 $mPFS$ 为 6.8 个月^[13],与本研究联合组的结果相似。但 IMbrave150 研究纳入了 BCLC A-C 期的已有远处转移或不可切除的 HCC,且只纳入了肝功能为 Child-Pugh A 级的患者,基于入组标准的不同,IMbrave150 所研究的人群本身就具有更佳的预后,与本研究联合组得到相似的 $mPFS$ 结果,说明失去根治机会的 HCC 患者接受 TACE 联合靶向免疫药物治疗可延缓疾病的进展时间。本研究 TACE 联合靶向免疫治疗的 ORR 为 68.8%,DCR 为 87.5%,一项 TACE 联合靶向免疫治疗不可切除 HCC 的单臂研究中 ORR=64.5%,DCR=77.4%^[14],IMbrave150 研究中 ORR=33%,DCR=73.6%,均提示与单纯靶向免疫治疗相比,联合局部治疗或许能获得更佳的肿瘤客观缓解,且 IMbrave150 研究中有相当一部分患者有 TACE 治疗史,其与本研究结果中 ORR 的差异或许更加说明对晚期 HCC 患者 TACE 治疗仍有效。

晚期 HCC 的治疗策略大多侧重于免疫微环境的干预,修复免疫微环境可提高晚期 HCC 免疫治疗效果^[15]。基于肿瘤免疫循环概念的提出^[16],肝癌免疫微环境的恢复有望使具有免疫抑制作用的冷肿瘤转变为热肿瘤,这可能是提高肝癌免疫治疗效果的关键。TACE 使肿瘤细胞坏死导致肿瘤新抗原的释放,促进树突状细胞的招募和活化进入微环

境,使免疫抑制微环境转变为免疫支持环境,免疫药物在被激活的微环境中发挥作用以达到更好的疗效。但同时 TACE 也可加重组织缺氧,诱导肿瘤 HIF-1 α 、VEGF 的表达等,促进功能异常的新生血管生成导致肿瘤进展复发^[7,17],故需再联合 TKIs 或 VEGF 单抗等靶向药物的治疗,弥补 TACE 的不足,改善 HCC 患者的预后。TACE 联合靶向免疫药物治疗 HCC 的作用机制尚未完全明确,但已有多项针对 TACE 联合靶向免疫药物的疗效分析初步显示出三者联合的优势,提示治疗晚期 HCC 时联合 TACE 或可获得更佳预后。

本研究中,联合组不良反应的发生率高于单纯组,这与部分患者 TACE 治疗后出现栓塞综合征有关^[18]。两组靶向或免疫药物相关的不良反应发生率较高的为毛细血管增生、甲减、高血压、手足反应等,与文献报道的结果相似^[11-12,18-21]。两组 III/IV 级不良反应的发生率无显著差异,这提示 TACE 联合靶向免疫药物治疗晚期 HCC 较单纯靶向免疫药物治疗并未增加严重不良反应的发生。

本研究存在一定的局限性,如样本量较小,为回顾性研究,所以获得的真实信息有限,造成统计上的混杂性偏倚,得出的结论不足以代表真实世界,未来需多中心大样本随机对照研究进一步证实。

综上所述,TACE 联合靶向免疫药物对比单纯靶向免疫药物治疗 BCLC C 期 HCC 患者,具有更佳的疗效且安全性相当。

[参考文献]

- [1] 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, 71:209-249.
- [2] Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends[J]. J Hepatol, 2020, 72: 250-261.
- [3] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76:681-693.
- [4] Galle PR, Finn RS, 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, 22:991-1001.
- [5] Abou-Alfa GK, C S K M. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA[J]. JCO, 2022:379.
- [6] Lencioni R. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Oncol, 2012, 39:503-509.
- [7] 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.
- [8] Bucalau AM, Tancredi I, Verset G. In the era of systemic therapy for hepatocellular carcinoma is transarterial chemoembolization still a card to play?[J]. Cancers, 2021, 13: 5129.
- [9] Pinato DJ, Murray SM, Forner A, et al. Trans-arterial chemoembolization as a loco-regional inducer of immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma: implications for immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9:e003311.
- [10] Lu J, Zhao M, Arai Y, et al. Clinical practice of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: consensus statement from an international expert panel of international society of multidisciplinary interventional oncology (ISMIO)[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2021, 10:661-671.
- [11] Wu JY, Yin ZY, Bai YN, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8:1233-1240.
- [12] Ju S, Zhou C, Yang C, et al. Apatinib plus camrelizumab with/without chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a real-world experience of a single center[J]. Front Oncol, 2022, 11:835889.
- [13] 张晓赞, 朱心睿, 彭伟, 等. 经肝动脉化疗栓塞+仑伐替尼+PD-1 单抗在中晚期不可切除肝癌转化切除中的安全性和有效性的前瞻性队列研究:初步报告[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29: 39-45.
- [14] Salem R, Li D, Sommer N, et al. Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma: results from the IMbrave150 trial[J]. Cancer Med, 2021, 10:5437-5447.
- [15] Yang F, Yang J, Xiang W, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization combined with immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors for hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 11:657512.
- [16] 吴国栋, 陈金明. 以 PD-1/L1 抑制剂为基础的免疫联合治疗在 HCC 中的应用及进展[J]. 赤峰学院学报(自然科学版), 2021, 37:55-60.
- [17] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013, 39:1-10.
- [18] Pinter M, Scheiner B, Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups[J]. Gut, 2020, 70:204-214.
- [19] 2019 年肝癌中西医结合临床协作专业委员会, 郑加生, 杨国旺, 等. 原发性肝癌中西医结合介入诊疗专家共识(试行第一版)[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:1079-1090.
- [20] 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.
- [21] 蒋经柱, 李浩权, 王在国, 等. 免疫联合靶向治疗方案治疗晚期肝癌临床研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2022, 14:120-126.

(收稿日期:2022-06-18)

(本文编辑:新宇)