

·临床研究 Clinical research·

经导管动脉化疗栓塞联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗治疗
中晚期肝细胞癌临床效果

张学贤, 丁雨寒, 李 威, 李庆伟, 张 君, 段 丹, 李永乐, 龙 健,
杨继东, 张成龙, 吴 鹏, 孙慧娟, 吴 耕

【摘要】 目的 评价经导管动脉化疗栓塞术(TACE)联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌(HCC)的安全性和有效性。**方法** 回顾性分析 2020 年 4 月至 2021 年 12 月在荆门市人民医院接受 TACE 联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗或 TACE 联合仑伐替尼两联治疗的 63 例中晚期 HCC 患者临床资料,其中三联治疗组 30 例,两联治疗组 33 例。评估记录患者治疗后肿瘤反应、无疾病进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及药物不良反应发生率。**结果** 两组患者中位随访期为 14 个月(4~26 个月)。在肿瘤反应方面,三联治疗组与两联治疗组相比,显示出更高的客观缓解率(ORR)(83.3%比 57.6%, $P=0.026$)、疾病控制率(DCR)(93.3%比 69.7%, $P=0.039$),可显著延长中位 PFS(8.0 个月比 5.0 个月, $P<0.01$)、中位 OS(24.0 个月比 12.0 个月, $P=0.004$)。两组患者药物不良反应发生率差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** TACE 联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗治疗中晚期 HCC 安全有效。

【关键词】 经导管动脉化疗栓塞术; 仑伐替尼; 卡瑞利珠单抗; 肝细胞癌; 疗效; 安全性

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-01-0057-06

Clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with lenvatinib and camrelizumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma ZHANG Xuexian, DING Yuhuan, LI Wei, LI Qingwei, ZHANG Jun, DUAN Dan, LI Yongle, LONG Jian, YANG Jidong, ZHANG Chenglong, WU Peng, SUN Huijuan, WU Geng. Department of Vascular Intervention, Jingmen Municipal People's Hospital, Jingmen, Hubei Province 448000, China

Corresponding author: LI Qingwei, E-mail: 985847963@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with lenvatinib and camrelizumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of a total of 63 patients with advanced HCC, who received TACE combined with lenvatinib and camrelizumab(triple therapy) or TACE combined with lenvatinib (dual therapy) at the Jingmen Municipal People's Hospital of China between April 2020 and December 2021, were retrospectively analyzed. Triple therapy group had 30 patients, and dual therapy group had 33 patients. The post-treatment tumor response, disease progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and the incidence of adverse drug reactions were recorded. **Results** The median follow-up period of the two groups was 14 months (range of 4-26 months). Compared with the dual therapy group, in the triple therapy group the objective response rate (ORR) was remarkably higher(83.3% vs. 57.6%, $P=0.026$), the disease control rate(DCR) was obviously higher (93.3% vs. 69.7%, $P=0.039$), the median PFS was significantly longer (8.0 months vs. 5.0 months, $P<0.01$), and the median OS was strikingly longer (24.0 months vs. 12.0 months, $P=0.004$). No statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions existed between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of advanced HCC, TACE combined with lenvatinib and camrelizumab is clinically safe and effective. (J Intervent Radiol, 2024, 32: 57-62)

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; lenvatinib; camrelizumab; hepatocellular carcinoma; curative effect; safety

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.01.011

作者单位: 448000 湖北荆门 荆门市人民医院血管介入科(张学贤、李 威、李庆伟、杨继东、张成龙、吴 鹏), 神经介入科(张 君、段 丹、李永乐、龙 健、孙慧娟、吴 耕);荆门市中心医院肿瘤科(丁雨寒)

通信作者: 李庆伟 E-mail: 985847963@qq.com

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上第六大常见恶性肿瘤,癌症相关死亡第二大原因。在中国诊断为肝癌的患者往往处于疾病中晚期,已失去手术等根治机会^[1]。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为无法切除肝癌的一线治疗方式,越来越多地应用于中晚期肝癌治疗^[2-3]。然而 TACE 作为一种姑息治疗方法,在控制 HCC 生长方面并不普遍成功,因为术后不完全栓塞发生率很高,肿瘤微环境也发生变化^[4]。酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼和仑伐替尼作为抗肿瘤靶向药物,被推荐为不可切除 HCC 一线全身治疗方法^[5]。有研究显示仑伐替尼与索拉非尼相比,用于晚期 HCC 患者后无疾病进展生存期(PFS)和客观缓解率(ORR)显著改善^[6]。卡瑞利珠单抗在我国被批准为不可切除 HCC 的二线治疗方法,显示出对循环 T 淋巴细胞高受体占有率,对程序性细胞死亡蛋白(PD)-1 高亲和力^[7]。TACE 联合其他不同药物系统越来越成为中晚期 HCC 治疗研究方向。目前在中晚期 HCC 综合治疗上关于 TACE 联合靶向药物和免疫治疗的研究尚不多。本研究探讨 TACE 联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗治疗中晚期 HCC 患者的安全性和有效性。

1 材料与方法

1.1 患者一般资料

收集 2020 年 4 月至 2021 年 12 月在荆门市人民医院诊断为中晚期 HCC 患者临床资料,包括性别、年龄、美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)功能状态(PS)评分、甲胎蛋白(AFP)、有无乙型肝炎感染、肿瘤大小、肿瘤数等实验室及影像学资料。共有 63 例接受 TACE 及仑伐替尼治疗患者纳入研究。根据是否加用卡瑞利珠单抗(江苏恒瑞医药公司)治疗分为 TACE+仑伐替尼+卡瑞利珠单抗三联治疗组($n=30$)和 TACE+仑伐替尼两联治疗组($n=33$)。所有患者中男 51 例,女 12 例;年龄(60.6 ± 10.6)岁,范围 31~83 岁。本研究根据《赫尔辛基宣言》(2013 年修订),已获医院伦理委员会批准。纳入标准:①根据欧洲肝病研究学会(EASL)/美国肝病研究学会(AASLD)标准诊断为 HCC;②年龄 >18 岁;③ ECOG PS 评分 0~1 分;④肝功能 Child-Pugh 分级为 A/B 级;⑤巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期为 B/C 期,无法耐受或拒绝手术、放射或消融治疗;⑥病历完整。排除标准:① Child-Pugh 分级为 C 级;②有其他原发恶性肿瘤来源的肝转移;③凝血功能异常和无法纠正;④心、肺

或肾功能不全;⑤仑伐替尼及卡瑞利珠单抗持续时间少于 4 周;⑥有 TACE、仑伐替尼或卡瑞利珠单抗治疗禁忌证。

1.2 治疗方法

TACE 术:局部麻醉下,采用 Seldinger 穿刺技术进入右股动脉,置入 5 F 动脉导管鞘,引入 5 F Yashiro 导管(美国 Cook 公司)行肝动脉造影;将 40 mg 盐酸表柔比星以 20 mg/mL 浓度溶解至 5%葡萄糖溶液,再与 10 mL 罂粟乙碘油混合,用 0.9%氯化钠溶液将 100 mg 奥沙利铂粉末配成 50 mL 稀释液备用;使用 2.6 F RAPIDTHRU 微导管导丝系统(江苏恒瑞医疗器械公司)同轴导管法行肿瘤超选择导管插入术,透视下以先前备用的乳化液进行栓塞,视栓塞情况选择是否加用无色型聚乙烯醇微球继续栓塞,肿瘤染色消失、肿瘤供血动脉血流停滞呈“残根状”时结束栓塞;撤出微导管,将奥沙利铂稀释液经 Yashiro 导管行灌注治疗。TACE 术后每月评估和随访 1 次,肿瘤未完全坏死且有新发病灶时,则以同样方法再次行 TACE 治疗,同时确保 Child-Pugh 分级保持在 A/B 级。

仑伐替尼治疗:TACE 治疗后 1 周或 2 周内,如果肝功能 Child-Pugh 分级为 A/B 级,且无仑伐替尼禁忌证,即开始仑伐替尼治疗。甲磺酸仑伐替尼胶囊(日本卫材公司)每天 1 次,体质量 ≤ 60 kg 患者以 8 mg 剂量给药, ≥ 60 kg 患者以 12 mg 剂量给药。如果患者出现 ≥ 3 级严重仑伐替尼相关不良事件,调整剂量为 8 mg/d 和 4 mg/d,或 4 mg/每隔 1 d。发生严重不良事件前,允许减少或中断药物剂量。

卡瑞利珠单抗治疗:静脉滴注 200 mg/每 3 周。发生低度输注反应时降低滴注速度或暂停给药,症状缓解后密切观察下恢复用药,直至出现疾病进展或无法耐受的不良反应。允许剂量中断不超过 12 周。

1.3 随访

随访截止于 2022 年 9 月,所有患者每月返院接受实验室检查及上腹部 CT 或 MRI 增强检查。根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)^[8]评估患者肿瘤反应,如完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)、客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR)。ORR 定义为 CR 率+PR 率,DCR 定义为 CR 率+PR 率+SD 率。根据截止日期计算 PFS 和总生存期(OS)。OS 定义为开始 TACE 治疗至任何原因引起的死亡或未次随访时间间隔,PFS 定义为开始 TACE 治疗至 PD、任何原因引起的死亡或未次随访时间间隔。根据美国癌症研究所 4.03 版《不良事

件通用术语标准》，判断并记录患者不良反应严重程度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。分类变量比较用 χ^2 检验。使用 Kaplan-Meier 法计算生存曲线,其比较用 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者年龄、性别、肝功能 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、AFP 等基线资料差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。mRECIST 评估显示,治疗后三联治疗组 ORR 显著高于两联治疗组(83.3%比 57.6%, $\chi^2=4.950$, $P=0.026$),DCR 显著高于两联治疗组(93.3%比 69.7%, $\chi^2=4.264$, $P=0.039$),见表 2。中位随访 14 个月(4~26 个月),三联治疗组、两联治疗组中位 PFS

分别为 8.0 个月(95%CI=6.211~9.789)、5.0 个月(95%CI=3.131~6.869),中位 OS 分别为 24.0 个月(95%CI=16.848~31.152)、12.0 个月(95%CI=8.222~15.778),三联治疗与两联治疗相比显著延长 PFS($\chi^2=14.454$, $P<0.01$)及 OS($\chi^2=8.114$, $P=0.004$),见图 1。1 例 HCC 患者接受 TACE 联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗治疗前后影像学表现见图 2。

整个治疗过程中,多数患者药物不良反应为 1/2 级,三联治疗组、两联治疗组患者中分别有 3 例、1 例发生 3 级不良反应,均在停药后较前缓解,重新启动药物继续治疗时予减少剂量;三联治疗组中有 5 例发生卡瑞利珠单抗独有的反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation,RCCEP),均为 1/2 级不良反应;未发生 4 级及以上不良反应,见表 3。两组患者药物不良反应发生率差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 1 患者基线资料(n)

参数	三联治疗组(n=30)	两联治疗组(n=33)	χ^2 值	P 值
年龄			0.130	0.718
<65 岁	15	18		
≥65 岁	15	15		
性别			0.034	0.854
男	24	27		
女	6	6		
ECOG PS 评分			0.129	0.720
0	7	9		
1	23	24		
肝功能 Child-Pugh 分级			0.790	0.374
A	13	18		
B	17	15		
BCLC 分期			0.363	0.547
B	15	19		
C	15	14		
乙型肝炎			2.062	0.151
有	24	21		
无	6	12		
肝硬化			3.094	0.079
有	25	21		
无	5	12		
门静脉癌栓			0.332	0.565
有	8	11		
无	22	22		
肿瘤大小			0.770	0.380
<10 cm	23	22		
≥10 cm	7	11		
肿瘤数			1.334	0.248*
<3 枚	3	8		
≥3 枚	27	25		
AFP			1.151	0.283
<400 ng/mL	17	23		
≥400 ng/mL	13	10		

* 连续性修正的卡方检验

3 讨论

HCC 是一种常见癌症,起病隐匿且发展迅速,很多患者发现时已进展至无法手术切除的中晚期,TACE 仍然是无法切除 HCC 有效治疗方法之一^[9]。索拉非尼在过去 10 多年中一直是肝癌治疗的中流砥柱,直至 2018 年仑伐替尼被引入。仑伐替尼是一种口服多激酶抑制剂,可作为血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)1~3、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)1~4、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)- α 、原癌基因 KIT 和 RET 抑制剂^[10]。TACE 通过创建缺血性肿瘤环境诱导促血管生成因子上调,因此仑伐替尼可抑制 TACE 后血管生成和肿瘤生长。就作用机制而言,仑伐替尼与 TACE 组合可能具有协同的抗肿瘤作用^[11]。HCC 微环境具有强烈的免疫抑制作用,高水平表达免疫检查点抑制剂(ICI),如 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(CTLA)-4、淋巴细胞激活基因(lymphocyte-activation gene,LAG)-3 及 T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白结构域分子(TIM)-3^[12]。高水平 ICI 诱导 T 细胞抑制,是 HCC 免疫逃逸的主要机制之一,在 HCC 治疗中发挥重要作用^[13-14]。PD-1 与血管内皮细胞生长因子(VEGF)抑制剂联合应用可能改善肿瘤微环境免疫反应。该组合可通过暂时使肿瘤血管正常化、阻断 VEGF 作用及放大 PD-1 抗体价值增加 CD8 T 细胞浸润^[15]。这些基础研究表明,多种药物联合的系统性疗法对中晚期肝癌治疗可能具有潜在的协同效应。因此,本研究总结了 TACE 联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗中晚期

表 2 两组患者治疗后肿瘤反应

组别	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	ORR[n(%)]	χ^2 值	P 值	DCR[n(%)]	χ^2 值	P 值
三联治疗组(n=30)	7	18	3	2	25(83.3)	4.950	0.026	28(93.3)	4.264*	0.039
两联治疗组(n=33)	5	14	4	10	19(57.6)			23(69.7)		

* 连续性修正的卡方检验

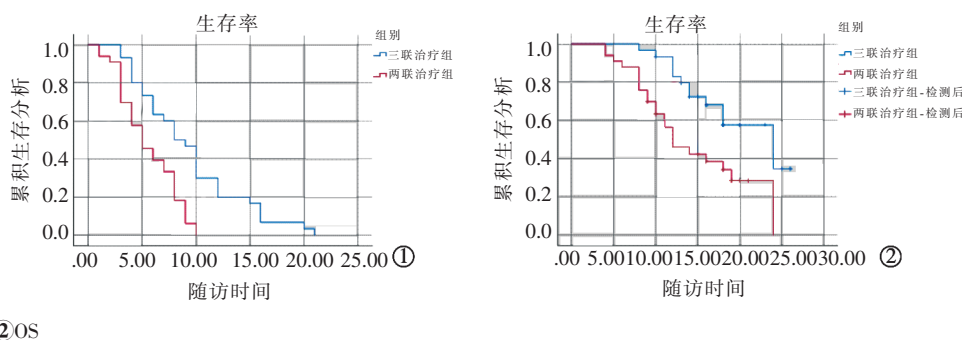
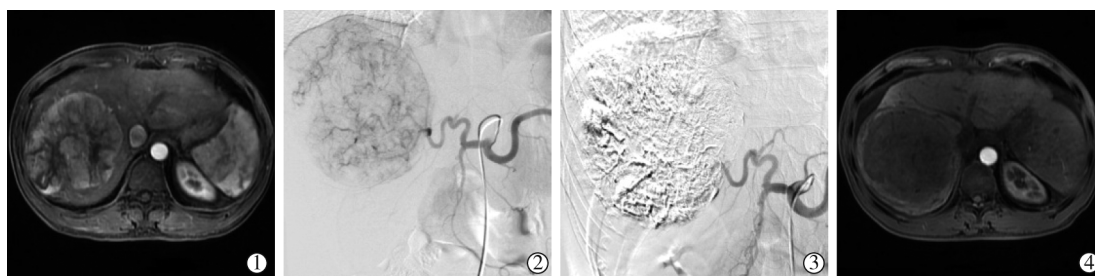


图 1 两组患者治疗后生存曲线



①三联治疗前 MRI 增强示肝 S6 段一巨大肿瘤病灶;②TACE 术前 DSA 造影示肝右叶巨大肿瘤染色;③TACE 后造影示肿瘤染色消失,肿瘤供血动脉呈“残根状”改变;④三联治疗后 MRI 增强示肿瘤反应为 CR

图 2 1 例 HCC 患者接受 TACE 联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗治疗前后影像学表现

表 3 两组患者药物不良反应发生情况 [n(%)]

不良反应	所有分级		P 值	3 级		P 值
	三联治疗组(n=30)	两联治疗组(n=33)		三联治疗组(n=30)	两联治疗组(n=33)	
高血压	9(30.0)	12(36.4)	0.593	2(6.7)	1(3.0)	0.933*
腹泻	9(30.0)	10(30.3)	0.979	0	0	—
手足综合征	6(20.0)	5(15.1)	0.613	0	0	—
恶心、呕吐	10(33.3)	11(33.3)	1.000	0	0	—
乏力	9(30.0)	8(24.2)	0.607	1(3.3)	0	0.290*
食欲下降	13(43.3)	15(45.5)	0.866	0	0	—
甲状腺功能减退	5(16.7)	5(15.1)	0.869	0	0	—
蛋白尿	8(26.6)	9(27.3)	0.957	0	0	—
牙龈出血	3(10.0)	3(9.1)	1.000*	0	0	—
消化道出血	1(3.3)	1(3.1)	1.000*	0	0	—
RCCEP	5(16.7)	0	0.048*	0	0	—

* 连续性修正的卡方检验

HCC 的经验。

TACE 与仑伐替尼协同的抗肿瘤作用已由多项研究证实。Kuroda 等^[16]在 TACE 联合仑伐替尼对比仑伐替尼单药治疗 HCC 研究中发现,联合治疗组患者 OS、PFS 显著高于单药治疗组($P=0.002$ 、 $P=0.037$),联合治疗组患者 ORR 为 61.9%,DCR 为 74.6%,但两组间与仑伐替尼相关不良事件发生率差异无统

计学意义。Xia 等^[17]在药物洗脱微球(drug-eluting bead,DEB)-TACE 联合仑伐替尼治疗不可切除的晚期 HCC 研究中纳入 142 例联合治疗患者、69 例仑伐替尼单药治疗患者,结果显示联合治疗组中位 OS、PFS 均显著长于单药治疗组(15.9 个月比 8.6 个月,8.6 个月比 4.4 个月,均 $P<0.01$),联合组具有更高的 ORR(46.48%比 13.05%, $P<0.01$),表明治疗

方式是 OS、PFS 的独立预后因素; 两组间仑伐替尼相关不良反应大多为轻度至中度且可控。Peng 等^[11]在一项仑伐替尼联合 TACE 治疗晚期 HCC 随机对照临床试验中纳入 338 例患者(170 例为联合治疗, 168 例为仑伐替尼单药治疗), 中位随访 17 个月, 联合组中位 OS (17.8 个月比 5 个月, $P<0.01$)、PFS (10.6 个月比 6.4 个月, $P<0.01$) 显著延长, 具有较高的 ORR (54.1% 比 0%, $P<0.01$); 多因素分析显示治疗方式是 OS 的独立预后因素。Fan 等^[18]通过倾向评分匹配分析方法研究 DEB-TACE 联合仑伐替尼治疗晚期 HCC 患者的临床效果, 结果显示与仑伐替尼单药治疗组 ($n=78$) 相比, DEB-TACE 联合仑伐替尼治疗组 ($n=78$) 患者治疗后 ORR 显著提升 (57.7% 比 25.6%, $P<0.01$), 中位 OS 和疾病进展时间 (TTP) 显著延长 (15.7 个月比 11.3 个月, 8.0 个月比 5.0 个月, $P<0.01$); 6、12 个月 OS 比率显著增高 (88.5% 比 71.4%, 67.6% 比 43.4%), 无疾病进展比率增高 (60.3% 比 42.3%, 21.1% 比 10.3%); 多因素分析显示治疗类型是 OS、TTP 独立预测因子; 联合组患者不良反应发生率高于单药组。以上研究表明, TACE 联合仑伐替尼治疗中晚期 HCC 相对于仑伐替尼单药治疗具有更好的临床效果及较高的安全性。

虽然 PD-1 治疗 HCC 显示出良好效果, 但 PD-1 单一疗法仅使 20% 患者肿瘤消退^[9]。苏珂等^[19]研究显示, TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗组 ($n=32$) OS、PFS 优于卡瑞利珠单抗单药治疗组 ($n=32$) (19.6 个月比 7.0 个月, 7.7 个月比 2.0 个月, 均 $P<0.05$), 两组患者不良反应发生率差异无统计学意义; 表明 TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期 HCC 效果良好, 较安全。于士龙等^[20]研究显示, TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗 HCC 组、单纯 TACE 治疗组 ORR 分别为 61.90%、35.71%, DCR 分别为 92.86%、69.05% (均 $P<0.05$); 联合治疗组中位 OS 显著长于单纯治疗组 (19.3 个月比 6 个月, $P=0.009$); 联合治疗组发生 RCCEP 均为 1 级不良反应, 安全性和有效性较高。Zhang 等^[21]报道 TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗不可切除 HCC 的安全性和有效性, 结果在加用卡瑞利珠单抗治疗后 2~3 个月, ORR 为 35.3%, 中位 PFS、OS 分别为 6.1 个月、13.3 个月, 58.8% 患者不良反应为 1/2 级, 近 5.9% 患者为 3/4 级。Li 等^[22]报道仑伐替尼联合卡瑞利珠单抗对比仑伐替尼单药治疗不可切除 HCC 的临床效果, 根据 mRECIST 评估, 联合治疗组患者 ORR 显著高于单药治疗组 (41.7%

比 20.5%, $P=0.029$), 1 年生存率、中位 PFS 显著提高 (79.2% 比 56.8%, 10.3 个月比 7.5 个月, 均 $P<0.01$), 两组安全性差异无统计学意义。然而, TACE 联合络氨酸激酶抑制剂及 PD-1 三联治疗中晚期 HCC 临床疗效尚处于研究阶段。黄剑等^[23]报道 TACE 联合甲磺酸阿帕替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗 16 例晚期 HCC 患者临床效果, 中位随访 11 个月, 2 例 CR, 10 例 PR, 2 例 SD; 中位 PFS 为 9 个月, 中位 OS 为 12 个月; 与药物相关严重不良反应发生率较低。Wei 等^[1]报道 TACE 联合卡瑞利珠单抗及酪氨酸激酶抑制剂治疗 33 例中晚期 HCC 患者临床效果, 结果显示 4 例 CR, 20 例 PR, 3 例 SD; ORR 为 72.7%, DCR 为 81.8%, 中位 PFS 为 9.2 个月; 尽管不良反应发生率较高, 但大多数患者不良反应较轻, 未出现 4 级不良反应事件。Zhang 等^[24]报道 TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗晚期 HCC 患者的效果和安全性, 结果显示 ORR、DCR 分别 50.0%、76.3%, 中位 PFS、OS 分别为 7.3 个月、13.5 个月; 67.8% 患者发生治疗相关不良事件 (3~4 级), 未发生与治疗相关死亡。黄景铮等^[3]研究报道, TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 三联与 TACE 联合仑伐替尼两联治疗不可切除中晚期肝癌的 ORR 分别为 72.8%、52.0% ($P=0.039$), DCR 分别为 86.4%、62.0% ($P=0.008$), 中位 PFS 分别为 7.9 个月、5.6 个月 ($P=0.005$), 中位 OS 分别为 18.5 个月、13.6 个月 ($P=0.036$), 两组间不良反应发生率差异无统计学意义。本研究结果显示, 与仅接受 TACE 联合仑伐替尼两联治疗的中晚期 HCC 患者相比, 接受 TACE 联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗患者 OS、PFS 均显著延长。

本研究表明, TACE 联合仑伐替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗中晚期 HCC 的临床效果显著高于 TACE 联合仑伐替尼两联治疗, 两组不良反应发生率相当, 具有良好的安全性。但本研究仍存在不足之处, 比如随访时间较短, 样本量较小, 且为回顾性研究。未来需要进行更大样本量、更长时间前瞻性临床随机对照试验研究, 进一步证实三联疗法的临床效果。

[参考文献]

- [1] Wei G, Yang J. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma using drug-eluting beads[J]. J Interv Med, 2020, 3: 122-127.
- [2] 冯超凡, 胡继红, 张学贤, 等. DEB-TACE 联合 MWA 及阿帕替尼治疗巨块型肝癌的临床疗效 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 254-258.

- [3] 黄景铮,蔡明岳,黄文蕪,等.经动脉化疗栓塞联合仑伐替尼及程序性死亡受体 1 抑制剂治疗不可切除中晚期肝癌的临床疗效分析[J]. 中华放射学杂志, 2022, 56:879-885.
- [4] Sun B, Zhang L, Sun T, et al. Safety and efficacy of lenvatinib combined with camrelizumab plus transcatheter arterial chemo-embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a two-center retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 982948.
- [5] Zhang JX, Chen YX, Zhou CG, et al. Transarterial chemoembolization combined with lenvatinib versus transarterial chemo-embolization combined with sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a comparative retrospective study[J]. *Hepatol Res*, 2022, 52: 794-803.
- [6] Sho T, Morikawa K, Kubo A, et al. Prospect of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in the new era of systemic chemotherapy[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13: 2076-2087.
- [7] Ren Y, Guo Y, Chen L, et al. Efficacy of drug-eluting beads transarterial chemoembolization plus camrelizumab compared with conventional transarterial chemoembolization plus camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Control*, 2022, 29:10732748221076806.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30:52-60.
- [9] Shi Q, Liu J, Li T, et al. Comparison of DEB-TACE and cTACE for the initial treatment of unresectable hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria: a single-center propensity score matching analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46: 101893.
- [10] Hatanaka T, Naganuma A, Kakizaki S. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: a literature review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14: 36.
- [11] Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 117-127.
- [12] Keenan BP, Fong L, Kelley RK. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: the complex interface between inflammation, fibrosis, and the immune response[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 267.
- [13] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389: 2492-2502.
- [14] Zhu AX, Finn RS, Edeline JLN, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19: 940-952.
- [15] Shigeta K, Matsui A, Kikuchi H, et al. Regorafenib combined with PD1 blockade increases CD8 T-cell infiltration by inducing CXCL10 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e001435.
- [16] Kuroda H, Oikawa T, Ninomiya M, et al. Objective response by mRECIST to initial lenvatinib therapy is an independent factor contributing to deep response in hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib-transcatheter arterial chemoembolization sequential therapy[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11: 383-396.
- [17] Xia D, Bai W, Wang E, et al. Lenvatinib with or without concurrent drug-eluting beads transarterial chemoembolization in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: a real-world, multicenter, retrospective study[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11: 368-382.
- [18] Fan W, Zhu B, Yue S, et al. Idarubicin-loaded DEB-TACE plus lenvatinib versus lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching analysis[J]. *Cancer Med*, 2023, 12: 61-72.
- [19] 苏珂,徐尧阳,郭露,等.肝动脉化疗栓塞联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31:865-870.
- [20] 于士龙,刘东辉,王储,等. TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19:391-395.
- [21] Zhang JX, Chen P, Liu S, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization and immune checkpoint inhibition with camrelizumab for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 265-272.
- [22] Li Q, Cao M, Yuan G, et al. Lenvatinib plus camrelizumab vs. lenvatinib monotherapy as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 809709.
- [23] 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.
- [24] Zhang JX, Chen YX, Zhou CG, et al. Efficacy and safety of the combination of transarterial chemoembolization with camrelizumab plus apatinib for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 38 patients from a single center[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 2022: 7982118.

(收稿日期:2022-11-03)

(本文编辑:谷珂)