

•临床研究 Clinical research•

经肝动脉灌注化疗或化疗栓塞术联合酪氨酸激酶抑制剂及卡瑞利珠单抗治疗不可切除肝细胞癌的对比研究

陈路皓, 杨 奕, 张精文, 刘 琦, 卢俊蓉, 侯英文, 刘 岩

【摘要】 目的 探索经导管动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)及肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)联合酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)及免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)治疗中晚期肝细胞癌(HCC)的疗效及安全性。**方法** 纳入 2021 年 1 月至 2022 年 10 月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 HCC 患者 101 例, 其中 50 例患者接受 TACE+TKI+ICI 治疗, 51 例患者接受 HAIC+TKI+ICI 治疗。比较两组的 OS、PFS, 并对不良事件进行分析以评估方案的安全性。**结果** TACE+TKI+ICI 组中位 PFS 为 12.0 个月, HAIC+TKI+ICI 组为 11.0 个月($P=0.030$)。TACE+TKI+ICI 组中位 OS 未达到, HAIC+TKI+ICI 组为 14.6 个月($P=0.005$)。TACE+TKI+ICI 组最常见的不良反应是总胆红素升高(46.0%)及肝功能损伤(26.0%), HAIC+TKI+ICI 组则为白蛋白降低(62.7%)、乏力(39.2%)及胃肠道反应(31.4%)。**结论** TACE+TKI+ICI 方案有着更佳的远期生存获益, 而 HAIC+TKI+ICI 方案能更好地维持患者的肝功能储备, 两种方案均未出现意外的毒性反应, 安全性较高。

【关键词】 肝细胞癌; 经导管肝动脉化疗灌注术; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 酪氨酸激酶抑制剂; 免疫治疗; 联合疗法

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2024)-05-0543-06

Hepatic arterial infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization combined with tyrosine kinase inhibitors and camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma: a comparative study
CHEN Luhao, YANG Yi, ZHANG Jingwen, LIU Qi, LU Junrong, HOU Yingwen, LIU Yan. Department of Intervention, Affiliated Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang Province 150006, China

Corresponding author: LIU Yan, E-mail: liuyan567@sohu.com

【Abstract】 Objective To discuss the efficacy and safety of transarterial chemoembolization(TACE) and hepatic arterial infusion chemotherapy(HAIC) combined with tyrosine kinase inhibitors(TKI) and immune checkpoint inhibitors(ICI) for advanced hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** A total of 101 patients with unresectable HCC, who were admitted to the Affiliated Cancer Hospital of Harbin Medical University of China between January 2021 and October 2022 to receive treatment, were enrolled in this study. Of the 101 patients, 50 received TACE+TKI+ICI therapy(TACE+TKI+ICI group) and 51 received HAIC+TKI+ICI therapy(HAIC+TKI+ICI group). The overall survival(OS) and the progression-free survival(PFS) were compared between the two groups, and the adverse events were analyzed to assess the safety of the therapeutic scheme. **Results** The median PFS in the TACE+TKI+ICI group was 12.0 months, which in the HAIC+TKI+ICI group was 11.0 months($P=0.030$). The median OS was not achieved in the TACE+TKI+ICI group, which in the HAIC+TKI+ICI group was 14.6 months($P=0.005$). The most common adverse effects in the TACE+TKI+ICI group were the elevation of total bilirubin(46.0%) and hepatic function injury(26.0%), which in the HAIC+TKI+ICI group were the decrease of albumin level(62.7%), fatigue(39.2%), and gastrointestinal reactions(31.4%). **Conclusion** For the treatment of advanced HCC, the therapeutic scheme of TACE+TKI+ICI has a better long-term survival benefits and the therapeutic scheme of HAIC+TKI+ICI can better maintain the liver function reserve of the patients. Neither therapeutic scheme shows any unexpected toxicity, and both therapeutic schemes have high clinical safety. (J Intervent Radiol, 2024, 33; 543-548)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; hepatic arterial infusion chemotherapy; transcatheter arterial chemoembolization; tyrosine kinase inhibitor; immunotherapy; combination therapy

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2024.05.015

作者单位: 150006 黑龙江哈尔滨 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科

通信作者: 刘 岩 E-mail: liuyan567@sohu.com

经导管动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE) 是治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的有效手段,已作为 BCLC A-B 期 HCC 的标准治疗方案,但 TACE 对于直径 ≥ 10 cm 的 HCC 疗效并不理想^[1-3]。巨块型 HCC 有丰富的侧支循环及多发动静脉瘘,加大了完全栓塞的难度;另外,TACE 可改变肿瘤微环境,增加多种生长因子的表达,使肿瘤的血管再生和转移^[4]。相较于 TACE,肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)对于中晚期 HCC 的临床疗效更加理想^[5]。HAIC 能在肿瘤局部持续提供高浓度化疗药物,可避免大体积肿瘤栓塞不完全的缺点。另外,能避免 TACE 治疗时大量使用栓塞材料所造成的肝脏功能储备下降^[6]。对于发生血管侵犯的中晚期患者,单一介入治疗的生存获益无法令人满意^[7]。近年来,随着酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)及免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)等新兴全身治疗药物的研发,尤其是联合用药产生的协同促进作用,使 HCC 的治疗进入了新时代,以介入治疗为主,辅以全身治疗的联合方案的有效性得到了认可^[8-11]。本研究探索联合疗法的临床效果及不良反应。

1 材料与方法

1.1 临床资料

纳入 2021 年 1 月至 2022 年 10 月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 HCC 患者 101 例,其中 50 例患者接受 TACE+TKI+ICI 治疗,51 例患者接受 HAIC+TKI+ICI 治疗。纳入标准:①BCLC 分期为 B 期或 C 期;②Child-Pugh 评分 A 级或 B 级;③美国东部肿瘤协作组体力状况评分(eastern cooperative oncology group performance status, ECOG PS)评分 0~1 分;④年龄 18~75 岁;⑤根据改良的实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)至少有一处可评估的靶病灶。排除标准:①病程中接受其他治疗;②合并其他原发恶性肿瘤;③Child-Pugh 分级 C 级;④数据不完整。

1.2 治疗方法

TACE 或 HAIC 治疗的 1 个月内使用 TKI 及 3 个月内使用 ICI 被定义为三联治疗。

TACE 应尽可能达到超选择性栓塞,方案为表柔比星 30 mg、洛铂 50 mg、雷替曲塞 2 mg,根据肿瘤负荷、体表面积、体能状况、既往用药情况等选择配伍和剂量。碘油的用量一般为 15 mL 以下,不超

过 20 mL,根据肿瘤大小、数目和血供的丰富程度决定。如有必要,聚乙烯醇颗粒(100~300 μ m、300~500 μ m)进行额外栓塞,栓塞终点为造影剂于 2~5 个心动周期内消失为宜,微球栓塞最大量单次不超过 2 mL。每 5~6 周根据患者自身情况及术者评估是否重复 TACE。

HAIC 使用 FOLFOX 方案,每 3 周给药 1 次,一般治疗 6 周期,如评估需继续治疗,可继续进行。奥沙利铂 85 mg/m² 动脉滴注 2 h,亚叶酸钙 400 mg/m² 动脉滴注 1 h,5-氟尿嘧啶 400 mg/m² 动脉滴注,5-氟尿嘧啶 2 400 mg/m² 动脉滴注 46 h。当出现多支血管供血时,可将部分药物于术后灌注于较小分支血管后,于主供血血管进行持续灌注治疗,若分支血管过多,则不适宜行单纯 HAIC。根据肝功能调整 HAIC 剂量,最少不低于标准剂量的三分之一。

ICI 使用卡瑞利珠单抗 200 mg,每 3 周 1 次静脉给药。TKI 均口服给药,根据患者的实际情况选用,包括仑伐替尼 8 mg/d 或 12 mg/d(根据体重决定)、索拉非尼 800 mg/d、多纳非尼 400 mg/d。初始应尽可能足量给药以保证疗效。如患者出现无法耐受的不良反应,且对症治疗效果不佳,可减少药物剂量或调整使用间隔;如出现严重不良反应,应停止 TKI 及 ICI,并行相应的对症治疗,缓解者可恢复使用,无效及停药超过 6 周者,应永久停药。

TACE 及 HAIC 治疗前 3 d 停止 TKI 药物的使用,待术后肝功能恢复后继续应用,所有乙型肝炎患者均口服抗病毒治疗(恩替卡韦或替诺福韦),丙型肝炎患者接受索非布韦治疗。

后续治疗:三联治疗过程中,根据实验室及影像学检查评估患者暂不需要介入治疗时,则继续行 TKI+ICI 的联合治疗,并定期复查,根据实际情况决定是否再次行介入手术。

1.3 随访及终点

以首次介入治疗时间为随访起始时间,每次介入治疗前进行各项实验室检查。基线时间前 1 个月内应有至少 1 次影像学检查,随后每 6~8 周收集增强 CT 或 MRI 结果,最终随访时间为 2022 年 10 月 30 日。主要终点为 OS,次要终点包括肿瘤反应、治疗次数、PFS。其中,PFS 定义为从随访开始至肿瘤进展或任何原因导致死亡的时间,如果患者仍存活且无影像学进展,则于最终影像学证据日期删失数据;OS 定义为从随访开始至任何原因死亡或最后一次随访的时间;肿瘤反应定义为随访时间内的最

佳缓解反应,根据 mRECIST 评估,包括 CR、PR、SD、疾病进展(progression disease,PD);疾病控制率(disease control rate,DCR) 定义为 PR 和 SD 的患者百分比。由于大部分患者术后均出现疼痛、发热、乏力、转氨酶升高,且均能在对症治疗后缓解,因此,不良事件的评估应于介入治疗后 1 个月进行,以排除术后并发症的干扰。根据美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准评估安全性。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。Kaplan-Meier 法评估 PFS 和 OS 的生存曲线,LogRank 法分析差异性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本特征

两组患者的基线特征比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),见表 1。

2.2 肿瘤缓解反应

截至随访终止,两组患者均未能达到 CR,且总体及 BCLC B 期和 C 期的最佳肿瘤缓解反应差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),见表 2。

2.3 甲胎蛋白(AFP)反应及治疗次数

AFP 反应定义为首次治疗前 AFP≥400 ng/mL 的患者,于首次随访时 AFP 下降≥20%。首次治疗前 AFP≥400 ng/mL 的患者,TACE+TKI+ICI 组为 27 例(54.0%),HAIC+TKI+ICI 组为 30 例(58.9%),差异无统计学意义(*P*=0.625);治疗后的首次随访中,AFP 水平下降超过 20%的患者,TACE+TKI+ICI 组为 19 例(70.4%),HAIC+TKI+ICI 组为 22 例(73.3%),差异无统计学意义(*P*=0.625);HAIC+TKI+ICI 组治疗次数为 5.83±2.49,TACE+TKI+ICI 组为 4.00±1.28,差异有统计学意义(*P*<0.01)。

表 1 两组患者的基线特征

参数	TACE+TKI+ICI (<i>n</i> =50)	HAIC+TKI+ICI (<i>n</i> =51)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄[例(%)]			0.004	0.951
≤60 岁	36 (72.0)	37(72.5)		
>60 岁	14 (28.0)	14(27.5)		
性别[例(%)]			1.096	0.295
男	44 (88.0)	41(80.4)		
女	6 (12.0)	10(19.6)		
Child-Pugh 分级[例(%)]			0.157	0.692
A	48 (96.0)	47(92.1)		
B	2 (4.0)	4(7.9)		
肿瘤大小[例(%)]			1.699	0.192
<10 cm	20 (40.0)	27(53.0)		
≥10 cm	30 (60.0)	24(47.0)		
肿瘤数量[例(%)]			3.637	0.057
≤3 个	32 (64.0)	23(45.0)		
>3 个	18 (36.0)	28(55.0)		
肝炎[例(%)]			0.722	0.863
乙型肝炎	41 (82.0)	39(76.5)		
丙型肝炎	3 (6.0)	3(5.9)		
无肝炎	6 (12.0)	9(17.6)		
甲胎蛋白[例(%)]			0.256	0.613
≥400 ng/mL	22 (44.0)	25(49.02)		
<400 ng/mL	28 (56.0)	26(50.98)		
白蛋白(g/L)	40.32±4.36	38.80±4.22	1.780	0.078
总胆红素(μmol/L)	20.19±9.79	22.67±12.52	-1.105	0.271
凝血酶原时间(s)	12.16±1.02	12.41±1.38	-1.026	0.306
血小板计数(×10 ⁹)	186.76±74.49	191.31±96.87	-0.264	0.791
肌酐(μmol/L)	73.20±14.20	72.62±15.85	0.194	0.846
门静脉癌栓[例(%)]			1.200	0.273
有	28(56.0)	22(43.1)		
无	22(44.0)	29(56.9)		
肝外转移[例(%)]			0.092	0.762
有	10(20.0)	9(17.7)		
无	40(80.0)	42(82.3)		
BCLC 分期[例(%)]			1.247	0.264
B	19(38.0)	25(49.0)		
C	31(62.0)	26(51.0)		

2.4 OS 及 PFS

HAIC+TKI+ICI 组 PFS 为 11.0 个月(95%CI:7.7~14.3),TACE+TKI+ICI 组 PFS 为 12.0 个月(95%CI:10.0~14.0),差异有统计学意义(*P*=0.030)。HAIC+TKI+ICI 组 OS 为 14.6 个月(95%CI:12.0~17.3),TACE+TKI+ICI 组未达到 OS,差异有统计学意义

表 2 最佳肿瘤缓解反应[例(%)]

肿瘤反应	总体			BCLC B 期			BCLC C 期		
	TACE+TKI+ICI (<i>n</i> =50)	HAIC+TKI+ICI (<i>n</i> =51)	<i>P</i> 值	TACE+TKI+ICI (<i>n</i> =19)	HAIC+TKI+ICI (<i>n</i> =25)	<i>P</i> 值	TACE+TKI+ICI (<i>n</i> =31)	HAIC+TKI+ICI (<i>n</i> =26)	<i>P</i> 值
CR	0	0	1.000	0	0	1.000	0	0	1.000
PR	35 (70.0)	34 (66.7)	0.719	16 (84.2)	18 (72.0)	0.552	19 (61.2)	16 (61.5)	0.985
SD	12 (24.0)	14 (27.5)	0.692	3 (15.8)	6 (24.0)	0.710	9 (29.0)	8 (30.8)	0.886
PD	3 (6.0)	3 (5.8)	1.000	0	1 (4.0)	1.000	3 (9.7)	2 (7.7)	1.000
DCR	47 (94.0)	48 (94.1)	0.719	19(100.0)	24 (96.0)	1.000	28 (90.2)	24 (91.5)	1.000

($P=0.047$)。BCLC C 期患者的 PFS 差异有统计学意义($P=0.005$),其余分组之间均未见明显差异。两组患者的生存分析曲线见图 1。

2.5 不良反应

HAIC+TKI+ICI 组发生胃肠道反应、乏力和白蛋白降低的患者比例高于 TACE+TKI+ICI 组($P<0.05$),TACE+TKI+ICI 组总胆红素升高及肝功能损伤的发生率高于 HAIC+TKI+ICI 组($P<0.05$)。两组患者 3~4 级不良反应事件的发生数量相当,见表 3。

3 讨论

基于 TKI 和 ICI 的全身治疗,改变了中晚期

HCC 治疗的格局,以局部治疗序贯全身治疗的模式对肿瘤进行干预和控制,获得了较好的临床疗效^[12]。

本研究中,TACE+TKI+ICI 组的总体 PFS 及 OS 优于 HAIC+TKI+ICI 组,与既往研究结果一致^[13-14]。而 He 等^[15]研究表明,HAIC 单独治疗不可切除 HCC 的有效性和安全性都高于 TACE。另一项随机 III 期试验对比的结果也与其一致^[16]。上述研究结果可能与样本量较少、TACE 未标准化和介入治疗的质量控制有关^[17]。治疗次数也可能对最终的结果产生影响,本研究病情稳定的患者中,较少有人选择再次外科手术切除,这可能影响两组生存获益的比较结

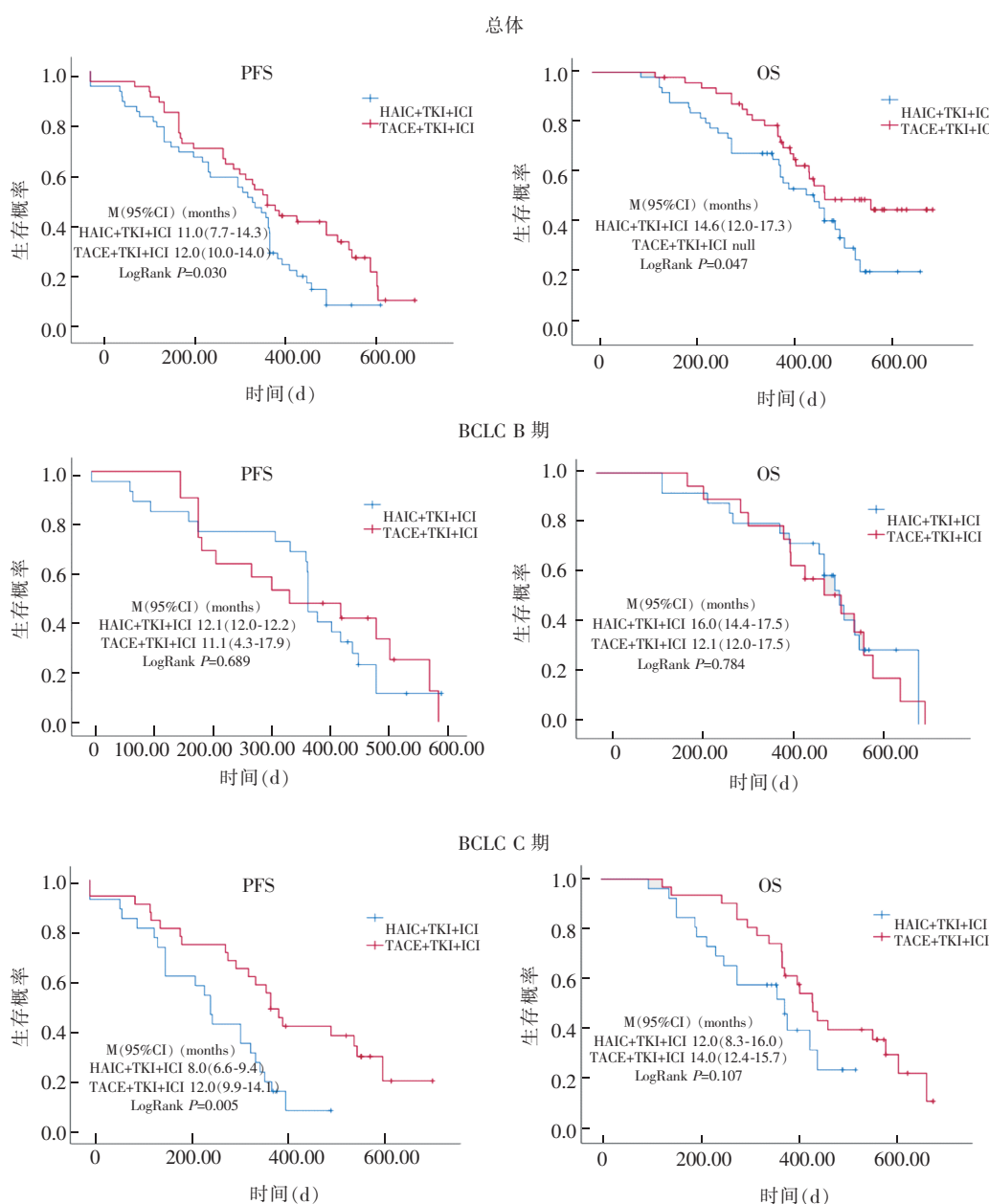


图 1 总体、BCLC B 期、BCLC C 期的 PFS 及 OS 生存曲线

表 3 不良反应事件(例)

不良事件	总体			3~4 级		
	TACE+TKI+ICI (n=50)	HAIC+TKI+ICI(n=51)	P 值	TACE+TKI+ICI (n=50)	HAIC+TKI+ICI(n=51)	P 值
总不良事件	37	41	0.444	16	14	0.617
ALT 升高	15	12	0.463	1	0	1.000
血小板降低	18	24	0.186	3	4	1.000
白蛋白降低	17	32	0.002	0	0	1.000
白细胞降低	6	10	0.295	1	3	0.624
总胆红素升高	23	11	0.009	2	1	0.986
肝功能损伤	13	5	0.033	0	0	1.000
牙龈出血	8	10	0.636	0	1	1.000
胃肠道反应	7	16	0.037	1	2	0.986
乏力	10	20	0.035	0	0	1.000
手足皮肤反应	25	24	0.767	0	1	1.000
肌酐	1	0	1.000	0	0	1.000
感觉神经异常	9	6	0.378	0	1	1.000
高血压	26	24	0.619	11	9	0.583
凝血时间延长	2	3	1.000	0	0	1.000
四肢水肿	5	4	0.975	0	1	1.000

果。目前, TACE 对于超 up-to-7 标准的 HCC 患者治疗相对无效,使 HAIC 对中晚期 HCC 的疗效优势明显^[18]。TACE 治疗中晚期 HCC 相对无效,一方面是巨大 HCC 的侧支循环丰富,单纯使用栓塞难以达到满意效果,且病灶体积大需要增加栓塞药物的剂量,加重患者肝脏负担,术后不良反应发生率也将增加;另一方面,TACE 引起的肿瘤微环境改变,使多种细胞因子表达上调,加速新生血管的产生和肿瘤细胞的分裂分化,最终加速肿瘤的复发和转移。联合 TKI 和 ICI,TACE 的这些局限性得以改善,TACE 栓塞造成肿瘤的免疫原性细胞缺血坏死,进而诱导肿瘤抗原的释放,增加 PD-L1 以及炎症细胞因子表达,有助于 ICI 对肿瘤的识别^[19]。TKI 一方面针对肿瘤微环境的改变,拮抗新生血管产生,破坏其原有的低氧微环境,减弱其对化疗药物的抗性^[20];另一方面,抑制肿瘤细胞的增殖和分化,调节多种信号通路介导的免疫抑制和逃逸,促进 T 细胞在肿瘤部位的应答和浸润,在降低 TACE 副作用的同时,增强 ICI 的免疫治疗活性^[21]。联合疗法弥补了单一 TACE 治疗的缺陷,放大了 TACE 原有的优势,进而改善了中晚期 HCC 患者的预后。

本研究中,HAIC+TKI+ICI 组和 TACE+TKI+ICI 组患者的 DCR 均超过了 90%,表明两种联合疗法对于中晚期 HCC 患者的治疗效果均令人满意。而 AFP 反应相同则表明,两种联合疗法对于疾病的早期快速应答无明显差异。尽管在远期生存获益方面,TACE+TKI+ICI 组优于 HAIC+TKI+ICI 组,但短期疗效无明显差异。此外,两组患者均以 1~2 级不

良反应为主,3~4 级不良反应少见,主要为高血压,且经对症治疗后均能缓解和控制,未出现意外的毒性反应。进一步分析发现,HAIC+TKI+ICI 组的平均治疗次数高于 TACE+TKI+ICI 组,这可能是两组方案本身的治疗间隔所产生的差异。HCC 患者的肝功能储备水平对于后续的治疗耐受以及临床结局都起着至关重要的作用。对于肝功能储备不佳的中晚期患者,早期应用 HAIC 联合 TKI 及 ICI 的疗法,有助于避免大病灶行 TACE 栓塞造成的肝功能损伤,迅速降低肿瘤负荷,改善肝脏血供,更好的维持肝功能储备,而在适当的时机应用 TACE 进行补充栓塞,则有助于减少局部治疗次数,减轻肝脏的手术损伤,增加患者的依从性,获得更好的远期生存结局。

本研究的不足有以下几点:首先,是单中心回顾性研究,样本量相对较小,随访时间较短,且有随访的主观性,存在无法消除的各种偏倚;其次,患者的经济状况和对于药物的耐受程度不同,应用 TKI 药物的类别上存在着差异,这影响了治疗方案的一致性;再次,新冠疫情的影响使患者接受局部治疗的时间间隔不同,这可能会降低疗效统计的把握度。因此,今后需进行大样本、前瞻性、多中心随机对照试验进行准确评估。

总之,TACE+TKI+ICI 治疗方案的远期生存率优于 HAIC+TKI+ICI,且安全性良好。HAIC+TKI+ICI 治疗方案的短期疗效与 TACE+TKI+ICI 相当,但患者拥有更好的肝功能储备。因此,对中晚期 HCC 患者,应根据其肝功能储备水平及全身状态酌情选择治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [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] Xue T, Le F, Chen R, et al. Transarterial chemoembolization for huge hepatocellular carcinoma with diameter over ten centimeters: a large cohort study[J]. Med Oncol, 2015, 32: 64.
- [4] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 914-921.
- [5] Kim HY, Kim JD, Bae SH, et al. A comparative study of high-dose hepatic arterial infusion chemotherapy and transarterial chemoembolization using doxorubicin for intractable, advanced hepatocellular carcinoma[J]. Korean J Hepatol, 2010, 16: 355-361.
- [6] Khalaf MH, Sundaram V, AbdelRazek Mohammed MA, et al. A predictive model for postembolization syndrome after transarterial hepatic chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. Radiology, 2019, 290: 254-261.
- [7] Xue J, Ni H, Wang F, et al. Advances in locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combined with immunotherapy and targeted therapy[J]. J Interv Med, 2021, 4: 105-113.
- [8] 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.
- [9] Thomas MB, Garrett-Mayer E, Anis M, et al. A randomized phase II open-label multi-institution study of the combination of bevacizumab and erlotinib compared to sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2018, 94: 329-339.
- [10] Liu BJ, Gao S, Zhu X, et al. Real-world study of hepatic artery infusion chemotherapy combined with anti-PD-1 immunotherapy and tyrosine kinase inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Immunotherapy, 2021, 13: 1395-1405.
- [11] Ju S, Zhou C, Hu J, et al. Late combination of transarterial chemoembolization with apatinib and camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma is superior to early combination[J]. BMC Cancer, 2022, 22: 335.
- [12] Palmer DH, Malagari K, Kulik LM. Role of locoregional therapies in the wake of systemic therapy[J]. J Hepatol, 2020, 72: 277-287.
- [13] 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.
- [14] Mei J, Tang YH, Wei W, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with PD-1 inhibitors plus lenvatinib versus PD-1 inhibitors plus lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 618206.
- [15] He MK, Le Y, Li QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study[J]. Chin J Cancer, 2017, 36: 83.
- [16] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40: 150-160.
- [17] 陈晓明, 程永德. 中期肝癌 TACE 之争论与研究现状[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 751-755.
- [18] Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference [J]. Hepatology, 2021, 73: 158-191.
- [19] Montasser A, Beaufriere A, Cauchy F, et al. Transarterial chemoembolisation enhances programmed death - 1 and programmed death - ligand 1 expression in hepatocellular carcinoma [J]. Histopathology, 2021, 79: 36-46.
- [20] Zhang J, Li H, Huang Z, et al. Hypoxia attenuates Hsp90 inhibitor 17 - DMAG - induced cyclin B1 accumulation in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Stress Chaperones, 2016, 21: 339-348.
- [21] Llovet JM, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18: 293-313.

(收稿日期: 2023-05-04)

(本文编辑: 新 宇)