

·综述 General review·

基于 TACE 联合治疗原发性肝细胞癌的研究进展

肖正芳, 郑游冰, 邓飞燕, 郑思茜, 孙宏伟, 刘妍妍, 陆骊工

【摘要】 肝癌是常见且恶性程度高的癌症之一,其中 90%为肝细胞癌,对人类健康构成严重威胁。由于早期肝癌无特异性表现,大部分确诊时已处于中晚期,错过了最佳的根治治疗时机。关于中晚期原发性肝细胞癌治疗的探索从未停歇。近年来,经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)已被纳入原发性肝细胞癌的标准治疗方案中。随着多学科综合治疗的推进,各种减轻肝细胞癌负荷的治疗方案已经广泛应用于临床中,如肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、靶向治疗和免疫治疗等与 TACE 的联用,提高了肝癌患者的总生存率。本文重点介绍原发性肝细胞癌研究中, TACE 与其他疗法的联用在降低肿瘤负荷、提高患者生存率方面的进展,并总结联合治疗中需要进行更深入研究的关键问题。

【关键词】 肝细胞癌; 肝动脉化疗栓塞; 灌注化疗; 靶向治疗; 免疫治疗; 联合治疗

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2024)-06-0688-05

Research progress in TACE-based combination therapy for primary hepatocellular carcinoma XIAO Zhengfang, ZHENG Youbing, DENG Feiyan, ZHENG Siqian, SUN Hongwei, LIU Yanyan, LU Ligong. Affiliated Zhuhai Hospital of Jinan University (Zhuhai Municipal People's Hospital), Guangdong Provincial Key Laboratory of Tumor Interventional Diagnosis and Treatment, Zhuhai, Guangdong Province 519000, China

Corresponding author: LU Ligong, E-mail: luligong1969@126.com

【Abstract】 Liver cancer is a prevalent and highly malignant cancer worldwide, with 90% of cases being hepatocellular carcinoma, presenting a significant risk to human health. As early-stage liver cancer often lacks specific manifestations, most patients with liver cancer are already in the middle and late stage of the disease when liver cancer is diagnosed, thus, missing the opportunity for optimal radical treatment. However, the exploration of the treatment for middle and advanced primary hepatocellular carcinoma has never ceased. In recent years, transarterial chemoembolization(TACE) has been included in the standard treatment regimens for primary hepatocellular carcinoma. With the advancement of multidisciplinary comprehensive treatment, various treatment options to reduce the burden of liver cancer lesion with satisfactory therapeutic results have been reported and have been widely used in clinical practice, e.g. hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC), targeted therapy, and immunotherapy in combination with TACE, which have significantly improved the overall survival of patients with liver cancer. This paper aims to make a comprehensive review about the latest progress of combination use of TACE and other therapies in reducing tumor burden and improving patient survival in the treatment of primary hepatocellular carcinoma, and to summarize the key issues in combination therapy that require more in-depth research. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 688-692)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; hepatic arterial chemoembolization; perfusion chemotherapy; targeted therapy; immunotherapy; combination therapy

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一。2020 年统计显示, HCC 是第六

大常见癌症, 病死率位居第三^[1]。根据病理学分类, HCC、肝内胆管细胞癌、混合型肝癌都是肝癌的

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2024.06.020

基金项目: 多模态可视化筛选肝癌介入术后免疫治疗获益人群的研究(82230067), 广东省肿瘤介入诊治研究重点实验室(2021 年度)(2021B1212040004)

作者单位: 519000 广东珠海 暨南大学附属珠海医院(珠海市人民医院), 广东省肿瘤介入诊疗重点实验室

通信作者: 陆骊工 E-mail: luligong1969@126.com

亚型,其中 HCC 占原发性肝癌的 75%~95%^[2]。慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国肝癌发病的主要危险因素^[3]。由于早期症状无特异性,大部分患者在确诊时已经处于疾病中晚期,只有约 1/3 的患者能够获得根治性治疗^[4-5]。目前,以经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)为代表的局部疗法是原发性肝癌常用的治疗方式之一^[6]。HCC 主要由肝动脉供血, TACE 治疗的机制是在栓塞肝动脉的同时局部注射化疗药物以达到治疗效果^[7]。随着医学研究的发展,各种先进的治疗方法逐步纳入指南中,如肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、靶向治疗、免疫治疗联合 TACE 等,这些也是近年来 HCC 临床研究的重点^[8]。研究表明,与单一疗法相比, TACE 联合疗法能提供更好的治疗反应^[9-11]。现介绍以 TACE 为主的联合治疗 HCC 的最新进展及前景。

1 TACE

1978 年,日本学者 Yamada 提出了 TACE,通过使用碘油和明胶海绵栓塞肝动脉,并在局部注射化疗药物以诱导肿瘤缺血坏死以防止肝癌复发和转移^[12]。相较于系统治疗, TACE 可以避免更多的不良反应。TACE 主要适用于中晚期 HCC 患者,对于一些老年、肝功能不全或合并严重心脑血管疾病且无法耐受手术或肝移植等治疗的早期肝癌患者也是一个很好的选择^[13]。目前 TACE 主要有 3 种术式,①常规 TACE(c-TACE):通过碘油、化疗药物栓塞肿瘤血管床,再使用明胶海绵栓塞供血动脉。②载药微球 TACE(DEB-TACE):将化疗药物载在可缓释的微球上作为栓塞剂,可以改善碘油不沉积的问题。③球囊闭塞 TACE(B-TACE):利用球囊微导管阻断供血动脉,注入含碘油的化疗乳剂,再输注明胶颗粒栓塞^[7]。有研究比较了这 3 种技术的疗效,结果表明在肿瘤反应、进展时间和总生存期(overall survival, OS)方面, c-TACE 与 DEB-TACE 比较,差异无统计学意义^[14-15],而 B-TACE 的疗效则优于 c-TACE^[16]。有研究显示,大肝癌或巨块型肝癌经 TACE 治疗后可降期,进而获得二期手术机会^[17-18]。然而,由于肝癌的异质性,只有 30% 的患者对 TACE 敏感。重复的 TACE 会加速肝功能恶化,对后续治疗起限制作用。因此,越来越多的研究证实 TACE 联合治疗较单一治疗效果更好。目前关于 TACE 联合治疗的研究越来越多样,联合治疗方案不同,其优势也不尽相同,未来需要开展更多更具体的联合治

疗方案,以发挥 TACE 的最大优势。

2 TACE 联合 HAIC

HAIC 是用于中晚期 HCC 的一种治疗方法,最初在日本报道并被广泛应用^[19]。该术式主要通过置入导管并将化疗药物持续注入相应的肿瘤供血血管,在肿瘤局部聚集高浓度的化疗药物,减轻全身毒性^[20-21]。研究表明, HAIC 主要适用于不可切除的大肝癌、单个或多个肝癌以及合并门静脉癌栓的中晚期肝癌^[22-23]。HAIC 的主要化疗方案有:①基于 5-氟尿嘧啶(5-FU)和顺铂的化疗药物,在日本各大医疗机构广泛使用;② FOLFOX 方案(奥沙利铂、亚叶酸钙及 5-FU)。由于奥沙利铂的半衰期短、单次吸收率高(95%)、对肿瘤的活性高出 400 倍以及全身毒性发生率低,在临床试验中表现出良好的疗效^[24]。但中晚期 HCC 同时合并多支侧支动脉,由于 HAIC 导管的局限性,无法置入侧支动脉而影响治疗效果,这是 HAIC 治疗不彻底的原因之一。针对这一问题,有学者建议采用 HAIC 与 TACE 联合治疗以实现优势互补。Gao 等^[25]在一项回顾性研究中表明, TACE 和 HAIC 联合治疗是一种安全有效的方法,术后不良反应均在可控范围内。近期研究表明, TACE 联合 HAIC 治疗的无进展生存期(progression free survival, PFS)比单一治疗长,但 OS 无明显差异,这也是目前国际上不认可 HAIC 术式的主要原因^[9, 23, 26-28]。

3 TACE 联合靶向治疗

靶向治疗是针对特定分子阻断肿瘤生长和转移的新方法,其在临床已经取得了显著疗效。索拉非尼是首个被批准用于治疗中晚期 HCC 的靶向药物,在过去的 10 年中,它是唯一被批准用于中晚期 HCC 的靶向药物^[29]。随着靶向药物的不断研发,目前仑伐替尼已被批准为肝癌一线用药,瑞戈非尼和卡博替尼为二线用药^[30]。一项比较仑伐替尼与 TACE 联合治疗或仑伐替尼单药治疗的研究表明,联合治疗组的客观缓解率(objective response rate, ORR)高达 54.1%;在生存期方面,联合治疗组的中位 OS 为 17.8 个月,比单药治疗组长 6 个月以上;联合治疗组的中位 PFS 为 10.6 个月,长于单药治疗组的 6.4 个月;联合治疗组中有近 15.3% 的患者因降期而接受了治愈性手术切除,因此仑伐替尼联合 TACE 也可以作为一种有效转化治疗方法^[31]。Cai 等^[32]对索拉非尼联合 TACE 与单一 TACE 治疗的晚期 HCC

患者进行荟萃分析,发现索拉非尼联合 TACE 的 ORR、疾病控制率(disease control rate,DCR)、半年 OS 率($OR=2.60,95\%CI:1.57\sim4.29, P=0.0002$)和 1 年 OS 率($OR=1.88,95\%CI:1.39\sim2.53, P<0.01$)均优于单一 TACE。关于 TACE 和分子靶向药物的联合作用可以解释为,靶向药物发挥抗血管生成和抗肿瘤生长作用,抑制癌细胞发生血管侵袭和远处转移^[30, 33]。虽然靶向治疗取得了很大进展,但由于耐药性和个体差异性,新的靶点和靶向药物仍需不断探索。

4 TACE 联合免疫治疗

研究表明,肿瘤细胞通过逃避免疫监视或抑制免疫活性细胞的激活(免疫抑制)而不断增殖^[34]。免疫治疗可通过诱导肿瘤细胞产生特异性免疫反应,从而更准确地识别并杀灭肿瘤细胞,提高肝癌术后的总生存率^[35]。免疫疗法包括免疫检查点抑制剂(ICI)、过继细胞疗法(ACT)、溶瘤病毒疗法、细胞因子疗法和肿瘤疫苗疗法^[36]。ICI 的发展相当迅速,PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂已经成为许多癌症药物的重要组成部分,其中以 PD-L1 抑制剂为代表的免疫治疗可以明显改善中晚期 HCC 患者的疗效^[37-38]。TACE 后局部缺氧会促进 PD-L1 的表达并抑制 T 细胞功能,进而诱导免疫抑制微环境的形成^[39-40]。这激起了科学界对 TACE 和 ICI 联合使用的研究兴趣。在 Zhang 等^[41]的一项回顾性研究中,TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗后,ORR 为 35.3%,中位 PFS 和 OS 分别为 6.1 个月和 13.3 个月,实现了有效的肿瘤控制并提高了患者的生存率。

5 TACE 联合靶向及免疫治疗

有研究显示,TACE 联合靶向及免疫三联治疗模式的安全性和耐受性都较好。TACE 联合 ICI 治疗 3 个月,TACE 联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗 1 个月被定义为 TACE+ICI+TKI 的三联治疗。相关研究表明,TKI 联合 ICI 对缺氧和免疫抑制微环境产生积极的强化反馈效应,同时减弱缺氧及免疫抑制的发生,而 TACE 的作用则相反^[42]。因此,TACE 与 ICI 和 TKI 的联合是合理的。在三项 III 期 RCT 研究中,靶向治疗的 ORR 为 11%~29.8%,中位 OS 为 15.4~19.2 个月,不同药物联合治疗的效果不同,因此需要更深入的研究^[43-45]。Wu 等^[46]的一项回顾性分析显示,TACE、仑伐替尼联合 PD-1 作为一线治疗,患者中位 PFS 为 12.2 个月(7.6~33.3 个月),通过

研究者和独立盲法评估的 ORR 分别为 80.6%和 77.4%,53.2%的患者符合可切除 HCC 的转化标准。最常见的不良反应为血小板减少、肝功能异常及高血压等。Han 等^[47]对作为二线治疗的 TACE+瑞戈非尼+PD-1 三联治疗进行了研究,其 ORR 为 51%,中位 OS、PFS 分别为 16.0 个月、9.0 个月,收获了较好的疗效。目前有比较多的研究证实了三联疗法的效果,但由于大部分为回顾性研究,样本量有限,随访时间短,使得研究存在潜在的选择偏倚和相对不足的医学证据。

6 TACE 联合 HAIC 联合靶向免疫治疗

现有多个指南和共识主张综合、个体化治疗中晚期 HCC^[48-49]。不同治疗方式机制不同,四种方式联合治疗在中晚期 HCC 治疗中表现出潜在协同效应。Yuan 等^[50]发现,与单一 TACE 组 10.4 个月的 OS 相比,TACE-HAIC 联合靶向免疫治疗明显改善了门静脉瘤栓(portal vein tumor thrombus,PVTT)HCC 患者的中位 OS 和中位 PFS(联合治疗组未达到中位 OS, $P<0.01$;中位 PFS 分别为 2.3 个月和 14.8 个月, $P<0.01$)。两组之间 3/4 级不良事件的发生率分别为 28.1%和 35.9%,差异无统计学意义($P=0.092$)。另一项回顾性研究表明,联合应用 TACE-HAIC、靶向和免疫治疗可显著提高 HCC 患者的 ORR 和 DCR,分别为 80%和 94%;而单一 TACE 组的 ORR 和 DCR 分别为 41.2%和 74.5%。联合组的中位 OS 和 PFS 分别为 15.6 个月和 8.8 个月,显著高于单一 TACE 组^[51]。另一项研究发现,联合应用 TACE-HAIC、仑伐替尼和 PD-1 抑制剂可显著提高中晚期 HCC 患者的 PFS 和 OS,与接受索拉非尼-TACE 治疗的患者相比效果更佳。其中,联合治疗组的 PFS 为 11.4 个月,与之前报道的仑伐替尼、特瑞普利单抗联合 HAIC(11.1 个月)以及 HAIC、PD-1 抑制剂和 TKI 治疗方案(10.6 个月)相当;但明显优于接受一线系统治疗的中晚期 HCC 患者。在这项研究中,联合治疗具有更强的肿瘤抑制效果,为后续治疗提供了新的思路和临床经验。HCC 的异质性在一定程度上增加了转移的风险。联合治疗对肝功能有一定的影响,不良反应的发生率也明显增加,但大多数患者能耐受。此外,部分合并 PVTT 的肝癌患者在联合治疗后可进行二期肝切除术。因此,联合治疗可能是合并 PVTT 肝癌患者的理想治疗策略。当前有多项 TACE-HAIC 联合靶向和免疫治疗的研究正在进行,有望取得良好效果。

随着对肝癌领域的不断探索,肝癌治疗已不再局限于靶向治疗、介入治疗和免疫治疗等单一疗法,而是朝着多学科综合治疗模式方向发展。联合治疗可以显著延长中晚期 HCC 患者的生存期,改善预后,已成为中晚期 HCC 治疗的重要趋势,但还需要更进一步的临床试验来证实现有成果。介入治疗仍是中晚期 HCC 治疗的主流,在局部介入治疗的基础上,将靶向治疗与免疫治疗相结合值得探索。尽管如此,目前研究仍存在样本量小、随访时间短等缺陷,需要积极开展大样本量的前瞻性多中心临床试验,为肝癌患者提供高质量的循证医学证据和更有效的治疗方案。鉴于 HCC 的异质性,部分人群对 TACE 和相关药物呈现耐药性,且不同药物联用其治疗效果不一,未来需针对不同特征的人群开发不同性质的新药物,探索更多治疗方式的联用,并进一步研究不同治疗方案的相关生物标志物,如患者预后、适应证和不良反应预测等方面的信息,实现个体化治疗,以获得更好的治疗反应和生存优势,更好地指导临床选择合适的治疗方法。

[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] Rinaldi L, Guarino M, Perrella A, et al. Role of liver stiffness measurement in predicting HCC occurrence in direct - acting antivirals setting: a real-life experience[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64: 3013-3019.
- [3] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. Lancet, 2015, 386: 1546-1555.
- [4] Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35: 519-524.
- [5] Lin SM. Local ablation for hepatocellular carcinoma in Taiwan[J]. Liver Cancer, 2013, 2: 73-83.
- [6] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2018, 68: 723-750.
- [7] Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 8165.
- [8] 丁晓毅,王 征,石 洁,等. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37: 278-285.
- [9] Guo W, Gao J, Zhuang W, et al. Efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy combined with transarterial embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score - matching cohort study[J]. JGH Open, 2020, 4: 477-483.
- [10] Kim HY, Park JW. Clinical trials of combined molecular targeted therapy and locoregional therapy in hepatocellular carcinoma: past, present, and future[J]. Liver Cancer, 2014, 3: 9-17.
- [11] 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.
- [12] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. Hepatology, 2016, 64: 106-116.
- [13] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2013, 59: 300-307.
- [14] Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin - eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2014, 111: 255-264.
- [15] Facciorusso A, Mariani L, Sposito C, et al. Drug - eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31: 645-653.
- [16] Irie T, Kuramochi M, Kamoshida T, et al. Selective balloon-occluded transarterial chemoembolization for patients with one or two hepatocellular carcinoma nodules: retrospective comparison with conventional super-selective TACE[J]. Hepatol Res, 2016, 46: 209-214.
- [17] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359: 1734-1739.
- [18] Orlicchio 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: 1694-1700.
- [19] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan[J]. Liver Cancer, 2014, 3: 458-468.
- [20] Lyu N, Kong YN, Mu LW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 60-69.
- [21] Ogasawara S, Ooka Y, Itokawa N, et al. Sequential therapy with sorafenib and regorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study in Japan[J]. Invest New Drugs, 2020, 38: 172-180.
- [22] Song MJ. Hepatic artery infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 3843-3849.

- [23] Chen CT, Liu TH, Shao YY, et al. Revisiting hepatic artery infusion chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 12880.
- [24] Zhao X, Sun X, Jing J, et al. Safety study of FOLFOX-HAIC in relieving bed restriction[J]. *J Interv Med*, 2021, 4: 203-207.
- [25] Gao S, Zhang PJ, Guo JH, et al. Chemoembolization alone vs combined chemoembolization and hepatic arterial infusion chemotherapy in inoperable hepatocellular carcinoma patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 10443-10452.
- [26] Liu BJ, Gao S, Zhu X, et al. Combination therapy of chemoembolization and hepatic arterial infusion chemotherapy in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis compared with chemoembolization alone: a propensity score-matched analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6670367.
- [27] Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, et al. Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembolization refractory status[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33: 1780-1786.
- [28] Radu P, Dufour JF. Changing TACTICS in intermediate HCC: TACE plus sorafenib[J]. *Gut*, 2020, 69: 1374-1376.
- [29] Hulin AN, Stocco J, Bouattour M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of transarterial chemoembolization and targeted therapies in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58: 983-1014.
- [30] Hatanaka T, Yata Y, Naganuma A, et al. Treatment strategy for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization, systemic therapy, and conversion therapy [J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15: 1798.
- [31] 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.
- [32] Cai R, Song R, Pang P, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib versus transcatheter arterial chemoembolization alone to treat advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17: 714.
- [33] Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10: 181-223.
- [34] Okusaka TKI, Ikeda M. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives[J]. *ESMO Open*, 2018, 3: e000455.
- [35] Lawal G, Xiao Y, Rahneima-Azar AA, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9: 1184.
- [36] 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.
- [37] 王 曦, 冯 苏, 李 红, 等. 免疫检查点抑制剂联合 TACE 在肝癌治疗中的研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32: 90-93.
- [38] 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.
- [39] Hato T, Zhu AX, Duda DG. Rationally combining anti-VEGF therapy with checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8: 299-313.
- [40] Khan KA, Kerbel RS. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15: 310-324.
- [41] 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.
- [42] Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: iv238-iv255.
- [43] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1894-1905.
- [44] 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.
- [45] Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma(COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23: 995-1008.
- [46] 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.
- [47] Han Y, Cao G, Sun B, et al. Regorafenib combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21: 393.
- [48] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8: 16-53.
- [49] 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.
- [50] Yuan Y, He W, Yang Z, et al. TACE-HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy versus TACE alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombus: a propensity score matching study[J]. *Int J Surg*, 2023, 109: 1222-1230.
- [51] 李 灵, 贺 剑, 谢义星, 等. TACE-HAIC-靶向-免疫四联治疗中晚期肝细胞癌的回顾性对照研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30: 939-946.

(收稿日期:2023-05-31)

(本文编辑:新 宇)