

## •肿瘤介入 Tumor intervention•

HAIC 联合靶向和免疫治疗晚期肝癌伴  
门脉主干癌栓的研究

刘 琦, 张 颖, 张精文, 陈路皓, 杨 奕, 刘 岩

**【摘要】 目的** 评估以 mFOLFOX 为基础的肝动脉灌注化疗术(HAIC)联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和免疫检查点抑制剂(ICI)治疗 HCC 伴门静脉癌栓(PVTT, Vp3, Vp4)的疗效及安全性。**方法** 本回顾性研究纳入 2021 年 1 月至 2023 年 1 月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科接受以 mFOLFOX 为基础的 HAIC 联合 TKI 和 ICI 治疗的 37 例患者进行分析,主要终点是 PVTT 反应的客观缓解率,次要终点是 6 个月、1 年生存率和总生存期(OS),评估了相应的不良反应事件及并发症。使用 ITK-SNAP 软件评估 PVTT 反应,寿命表计算 6 个月及 1 年的生存率,Kaplan-Meier 生存曲线评估总 OS,logistic 回归及 Cox 回归分析了与 PVTT 反应及 OS 相关的风险因素。**结果** 37 例患者中 7 例 (18.92%)PVTT 体积完全消失(CR),21 例(56.76%)患者 PVTT 体积减少超过 50%(PR)。PVTT 的客观缓解率(ORR)为 75.68%。6 个月生存率为 89%,1 年生存率为 66%,中位 OS 为 15.8 个月。在单变量分析中,治疗中出现门静脉海绵样变(CTPV)( $P=0.010$ )与 PVTT 反应相关,Child-Pugh 评分( $P=0.010$ )、治疗中出现 PVTT 反应( $P=0.004$ )作为预测 OS 的重要因素;在多变量分析中,癌栓治疗前体积( $P=0.033$ )、门静脉海绵样变( $P=0.007$ )是预测 PVTT 反应的重要因素,Child-Pugh 评分( $P=0.035$ )、治疗中出现 PVTT 反应( $P=0.015$ )作为预测 OS 的重要因素。在不良反应及并发症方面,与 HAIC 相关的最常见的不良反应为与奥沙利铂相关的疼痛(30.80%)和血小板减少症(22.59%),其中 10 例(27%)发生了 3 级的疼痛,4 例(11%)出现了 3 级的血小板计数减少,在出现疼痛后通过减慢泵入速度及相应的止痛治疗后可得到缓解;与靶向及免疫治疗相关的常见不良反应为手足反应(16.45%),其中 6 例(16%)发生了 3 级手足反应。**结论** 以 FOLFOX 为基础 HAIC 联合靶向及免疫治疗诱导了 75.68%的 PVTT 客观缓解率,为肝内肿瘤提供了更多的治疗选择。

**【关键词】** 肝细胞癌; 门静脉癌栓; 经肝动脉灌注化疗术; 酪氨酸激酶抑制剂; 免疫抑制剂

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-07-0738-07

**HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy for advanced liver cancer complicated by main portal vein tumor thrombus: a clinical study** LIU Qi, ZHANG Ying, ZHANG Jingwen, CHEN Luhao, YANG Yi, LIU Yan. Department of Intervention, Affiliated Cancer Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang Province 150006, China

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

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of mFOLFOX-based hepatic arterial infusion chemotherapy(HAIC) combined with tyrosine kinase inhibitors(TKIs) and immune checkpoint inhibitors(ICIs) in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma(HCC) complicated by portal vein tumor thrombus(PVTT). **Methods** The clinical data of 37 patients with HCC complicated by PVTT, who received mFOLFOX-based HAIC combined with TKI and ICI at the Department of Intervention, Affiliated Cancer Hospital of Harbin Medical University of China between January 2021 and January 2023, were retrospective analyzed. The primary endpoint was the objective remission rate of PVTT response, and the secondary endpoints included the 6-month survival rate, one-year survival rate, and overall survival(OS). The treatment-related adverse events and complications were evaluated. PVTT response was assessed using ITK-SNAP software, life table was used to calculate 6-month and one-year survival, Kaplan-Meier survival curve was used to assess overall OS, and

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.07.008

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

logistic regression analysis and Cox regression analysis were used to analyze the risk factors associated with PVTT response and OS. **Results** Of the 37 patients, complete resolution of PVTT volume (CR) was obtained in 7 (18.92%), and reduction of PVTT volume over 50% was obtained in 21 (56.76%). The objective remission rate (ORR) of PVTT was 75.68%. The 6-month survival rate was 89%, the one-year survival rate was 66%, and the median OS was 15.8 months. Univariate analysis indicated that cavernous degeneration of portal vein (CTPV) was correlated with PVTT response ( $P=0.010$ ). The Child-Pugh score ( $P=0.010$ ) and the presence of PVTT response ( $P=0.004$ ) to treatment were the important factors for predicting OS. Multivariate analysis revealed that the preoperative volume of cancer thrombus ( $P=0.033$ ), cavernous degeneration of portal vein ( $P=0.007$ ) were the important factors for predicting the PVTT response, and the Child-Pugh score ( $P=0.035$ ) and the presence of PVTT response during treatment ( $P=0.015$ ) were the important factors for predicting OS. The most common adverse reactions related to HAIC were oxaliplatin-related pain ( $n=30$ , 80%) and thrombocytopenia ( $n=22$ , 59%), among them 10 patients (27%) developed grade III pain and 4 patients (11%) developed grade III thrombocytopenia. The pain could be alleviated by slowing down the pump velocity and corresponding pain relief treatment. The targeted therapy and immunotherapy-related common adverse reaction was hand and foot reactions ( $n=16$ , 45%), among them 6 patients (16%) developed grade III hand and foot reactions. **Conclusion** FOLFOX-based HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy can obtain a 75.68% ORR of PVTT, which provides more therapeutic options for intrahepatic tumors. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 738-744)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; hepatic arterial infusion chemotherapy; tyrosine kinase inhibitor; immune checkpoint inhibitor

肝细胞癌(HCC)占原发性肝癌的 75%~85%, 是每年全球癌症死亡的第 4 大原因<sup>[1]</sup>。门静脉癌栓(PVTT)形成是晚期肝癌常见的并发症,发生在 10%~60%的患者中<sup>[2]</sup>,如未经治疗,或仅在支持治疗下,中位生存期(OS)为 2.7~4.0 个月<sup>[3-4]</sup>,预后不佳。PVTT 因为增加肿瘤扩散的风险,增加门静脉压力和减少门静脉流量,这可能导致进一步的并发症,包括静脉曲张、出血、腹水、肝功能衰竭等<sup>[5]</sup>。尤其是癌栓侵及门脉主干(Vp4)及主要分支(Vp3),预后很差,很多临床研究都将 Vp3 和 Vp4 的患者排除在外。任何伴有 PVTT 的 HCC 患者都被归类为晚期(BCLC C 期),并且适用于姑息全身治疗<sup>[6-8]</sup>,这一阶段 A+T 索拉非尼、仑伐替尼被推荐为一线治疗。

Jeong 等<sup>[9]</sup>通过一项回顾性研究证实了索拉非尼单药治疗 Vp3, Vp4 PVTT 的有效性,其中中位 OS 为 3.1 个月(95%CI:2.7~3.5),中位无进展生存期(PFS)为 2 个月(95%CI:1.96~2.05)。3 例部分缓解(PR)的患者在 4 个月实现了门静脉的血运重建。一项 III 期多中心的在晚期不可切除 HCC 患者( $n=954$ )的非劣效应实验中<sup>[10]</sup>,仑伐替尼组( $n=478$ )和索拉非尼组( $n=476$ )的中位 OS 分别是 13.6 和 12.3 个月,仑伐替尼也证明是非劣效的,具有可比的 OS 和可接受的安全性,然而它在 Vp4 患者中的疗效尚未得到证实。最近与索拉非尼相比,A+T 作为晚期 HCC 的一线治疗显示出更好的 OS,这种全身性联

合疗法已被推荐为有 PVTT 的 HCC 患者的一线疗法<sup>[11]</sup>,在一线治疗环境中提供改善总体生存率,免疫疗法在后期治疗中也证明了安全性和有效性。正在进行的大量实验,正在努力研究酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和免疫检查点抑制剂(ICI)的新组合<sup>[12]</sup>。由于 PVTT 的肝动脉血供的生理基础<sup>[13]</sup>,肝动脉灌注化疗(HAIC)加 FOLFOX(奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶)方案治疗不可切除 HCC 的研究显示出良好的效果,尤其是在 BCLC C 期的患者中,中位 OS 达到 14.5 个月<sup>[14-16]</sup>。

局部治疗、免疫治疗和靶向治疗在 HCC 的临床治疗中各有千秋,然而,结合两种或多种方法已显示出有希望的结果<sup>[17]</sup>。在这些研究的基础上,我们推测 HAIC(FOLFOX)联合 TKI+ICI 可能给晚期 HCC 伴 Vp3, Vp4 的患者带来更大的治疗益处。因此我们开展这项研究的目的是评估 HAIC(FOLFOX)联合 TKI+ICI 治疗 PVTT 的有效性和安全性。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

我们回顾性分析了 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在哈尔滨医科大学附属肿瘤医院介入科接受 $\geq 3$ 个周期的 HAIC,同时接受 TKI+ICI 联合治疗的 156 例患者资料进行分析研究。研究流程见图 1。

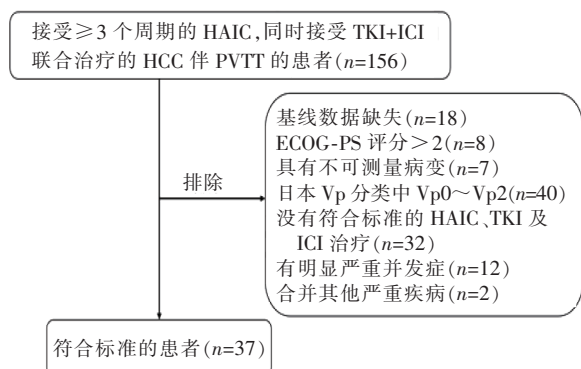


图1 研究对象选择流程图

纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②经过病理学或影像学诊断为HCC的患者;③根据增强CT或增强MR诊断为PVTT Vp3,Vp4并发症患者;④入院时肝功能Child-Pugh评分5~7分;⑤接受长期TKI类靶向药和ICI类免疫药联合治疗的患者;⑥接受3个周期以上的HAIC治疗。排除标准:①基线数据不完整的患者;②体能状态ECOG-PS评分 $>2$ 的患者;③具有不可测量病变的患者;④日本Vp分类中Vp0~Vp2的患者;⑤没有同时接受TKI及ICI治疗的患者;⑥有明显并发症的患者;⑦合并其他严重疾病。

## 1.2 治疗方案

**1.2.1 HAIC流程** 术前常规准备,采用Seldinger技术将5F导管鞘置入股动脉,导入导丝导管,在主动脉弓处恢复导管形状,然后分别在肠系膜动脉、肝动脉及膈动脉处造影,找到肿瘤的供血血管,并在透视下配合导丝,将微导管超选进入肿瘤的供血血管,如肿瘤由多支血管供血,应将导管放置多根供血血管的起始部。固定微导管,然后泵入奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶(改良的FOLFOX方案),详细方案如图2所示。每3~4周重复治疗1次,并且持续到出现无法治疗的进展或不能耐受的治疗相关毒性。

**1.2.2 TKI+ICI药物治疗** 患者在HAIC治疗后开始使用TKI类药物(仑伐替尼、多纳非尼、瑞戈非尼)。计量和频次严格按照患者的自身状态和药品说明进行判断,在HAIC结束21d后开始给患者静滴抗PD-1类免疫药(注射用信迪利单抗、注射用卡瑞利珠单抗),每21d1次,最多不超过1年。

## 1.3 随访评估和重复治疗

每次随访包括详细的病史和体格检查。实验室检查,上腹增强CT(三期),肝增强MR检查,胸部增强CT,所有患者均在HAIC 2~3个周期进行评估。所

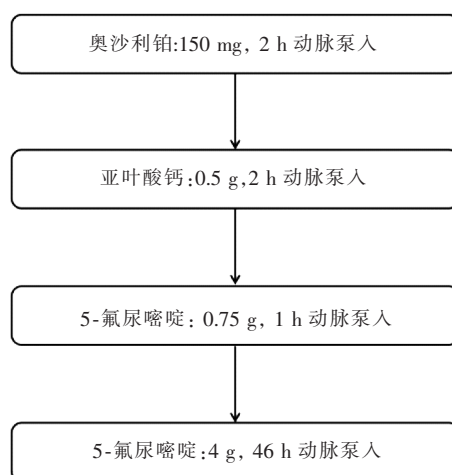


图2 改良的FOLFOX方案

有患者在治疗期间未出现新发病灶或肝内肿瘤增长直径未大于20%的患者均继续接受HAIC治疗。

本研究的主要终点是PVTT缓解率,还分析了其他的评价指标,如总生存期(OS)、6个月和1年生存率,PVTT反应采用ITK-SNAP 5.2.1软件<sup>[18-19]</sup>(开源软件,ITK-SNAP Home, [www.itksnap.org](http://www.itksnap.org)) 在动态增强CT或增强MR的基础上勾画出PVTT图像,精确计算出PVTT体积,比较治疗前后PVTT体积减少的程度。CR(完全缓解):PVTT完全消失;PR(部分缓解):PVTT体积减少大于50%;SD(疾病稳定):PVTT体积减少小于等于50%或增加不超过10%;PD(疾病进展):PVTT体积增大大于10%。根据mRECIST标准,通过对比增强CT或MR对肝内肿瘤进行评估,通过不良反应事件(AE)和并发症来评估安全性。

在PVTT得到良好疗效后,我们对PS评分为0~1且具有良好肝功能的患者,针对肝内肿瘤在HAIC的基础上加入TACE治疗。

## 1.4 统计学方法

应用SPSS 26.0和R(R for Windows 4.1.2版,R统计计算基金会,奥地利维也纳)软件进行数据统计分析。利用logistic回归对PVTT反应进行单因素及多因素分析,寿命表和Kaplan-Meier生存曲线用于评估6个月、1年生存率和总生存期,利用Cox比例风险回归对OS的预测因子进行单因素及多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线特征

本项回顾性队列研究一共纳入37例患者,37例患者初始治疗前的数据特征见表1。

表 1 患者基线特征( $n=37$ )

参数	数值
性别(男/女)	34/3
年龄(岁)	56(42~73)
门脉癌栓分型(Vp3/Vp4)	23/14
治疗前 PVTT 体积( $\text{mm}^3$ )	22 160(317.1~147 300)
肿瘤长径(mm)	90(9~162)
AFP( $\text{ng/mL}$ )	979(0.78~451 613)
ALT( $\text{U/L}$ )	44(14~307)
AST( $\text{U/L}$ )	64(19~182)
血清总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	20.9(6.4~44.6)
白蛋白( $\text{g/L}$ )	37.7(25.9~44.9)
血小板( $10^9/\text{L}$ )	157(81~262)
血浆凝血酶原时间(s)	12.5(10.8~14.2)
Child-Pugh 评分(5/6/7)	23/9/5
EC 评分(0/1)	12/25
是否肝外转移(是/否)	3/34
肝炎(乙肝/丙肝/无)	28/2/7
靶向药	
多纳非尼	13
仑伐替尼	23
瑞戈非尼	1
免疫药	
卡瑞利珠单抗	26
信迪利单抗	11
先前治疗(RF/TACE/手术/索拉非尼/无)	4/5/5/2/21

## 2.2 PVTT 反应和影响 PVTT 反应的因素

所有患者均接受 $\geq 3$ 个周期的 HAIC 治疗,中位数为 5 个周期(3~8 个周期),经过联合治疗所有患者的 PVTT 反应如图 3 所示。37 例患者中 7 例(18.92%)PVTT 体积完全消失(CR),21 例(56.76%)患者 PVTT 体积减少超过 50%(PR),5 例(13.51%)患者 PVTT 体积稳定(SD),3 例患者(8.11%)PVTT 体积进展(PD),1 例患者在治疗过程中意外死亡(DO)。PVTT 的客观缓解率(ORR)为 75.68%,疾病控制率(DCR)为 89.19%,如图 4 所示。

PVTT 反应与各种因素之间关系的单变量分析结果见表 2。在单变量分析中,治疗过程中出现门静脉海绵样变(CTPV)是预测 PVTT 反应的唯一重要

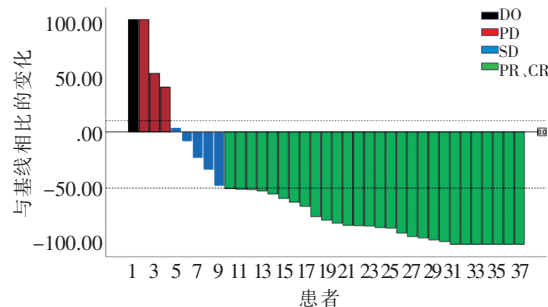


图 3 HAIC 联合 TKIs 和 ICIs 治疗 PVTT 的客观疗效

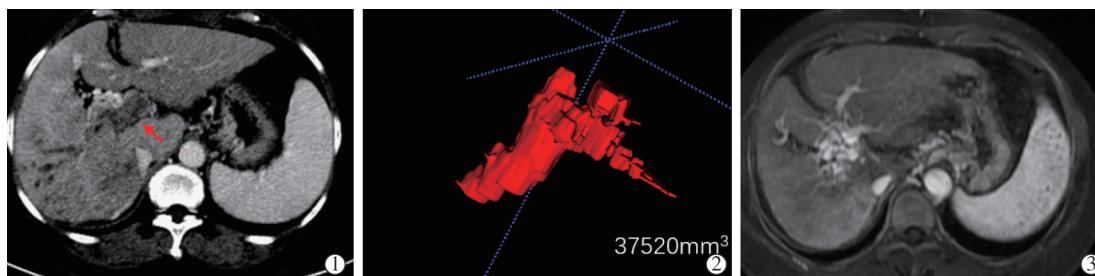
参数, $P=0.010$ ,其他参数如年龄、性别、体力状况、肝硬化、肝功能、AFP 水平、肿瘤长径等因素无显著关联。在多变量分析中,癌栓治疗前体积( $P=0.033$ , $OR=40.343$ ,95% $CI$ :1.353~1203.325)和门静脉海绵样变( $P=0.007$ , $OR=0.014$ ,95% $CI$ :0.001~0.320)是影响 PVTT 治疗效果的两个重要的独立因素。

## 2.3 OS 及影响 OS 的预后因素

所有患者的中位 OS 为 15.8 个月,6 个月生存率为 89%,1 年生存率为 66%。根据 PVTT 反应评估 OS(见图 5 所示),PD/SD/DO 患者的中位 OS 为 11.2 个月,小于所有患者的中位 OS(15.8 个月),而获得 PR/CR 的较多患者还未出现生存终点,无法计算出中位 OS,但在图 5 生存曲线中,PR/CR 患者的生存率及生存时间远远大于 PD/SD/DO 患者的生存时间。在单因素分析中,Child-Pugh 评分( $P=0.010$ )和治疗后 PVTT 反应( $P=0.004$ )作为预测 OS 的重要因素;在多因素分析中,Child-Pugh 评分( $P=0.035$ , $HR=2.415$ ,95% $CI$ :1.063~5.484)和治疗后 PVTT 反应( $P=0.015$ , $HR=0.199$ ,95% $CI$ :0.055~0.729)仍然是预测 OS 的独立的因素见表 3。

## 2.4 联合治疗后的后续治疗

23 例(62%)患者在 1~2 个 HAIC 治疗周期后 PVTT 体积得到缓解,临床医生综合评估后对其肝内病灶在 HAIC 的基础上加入了 TACE 治疗。



患者女,55 岁,被诊断为晚期 HCC 伴 PVTT(Vp4):①联合治疗前对比增强 CT,显示门静脉主干及其右支充满 PVTT(箭头所指);②通过 ITK 勾画的 PVTT 图像,得出 PVTT 体积为 37 520  $\text{mm}^3$ ;③经过 5 个周期 HAIC(mFOLFOX)联合多纳非尼和卡瑞利珠单抗治疗后的增强 MR 图像,显示门脉癌栓消失并出现门静脉海绵样变,PVTT 反应达到了 CR

图 4 晚期 HCC 伴 PVTT(Vp4)患者联合治疗前后影像



表 2 预测治疗后 PVTT 反应的单因素和多因素分析

参数	单因素	多因素		
	P 值	OR	95%CI	P 值
年龄(>56/≤56 岁)	0.297			
癌栓治疗前体积(>22 160/≤22 160 mm <sup>3</sup> )	0.297	40.343	1.353~1203.325	0.033
肿瘤长径(>90/≤90 mm)	0.395	0.084	0.006~1.270	0.074
AFP(>979/≤979 ng/mL)	0.635			
Child-Pugh 评分(5/6/7)	0.217	0.294	0.052~1.651	0.165
远处转移(是/否)	0.066	0.039	0.001~1.337	0.072
EC 评分(1/0)	0.381			
乙/丙肝(乙丙肝/无)	0.861			
癌栓分型(Vp4/Vp3)	0.215			
门静脉海绵样变(有/无)	0.010	0.014	0.001~0.320	0.007

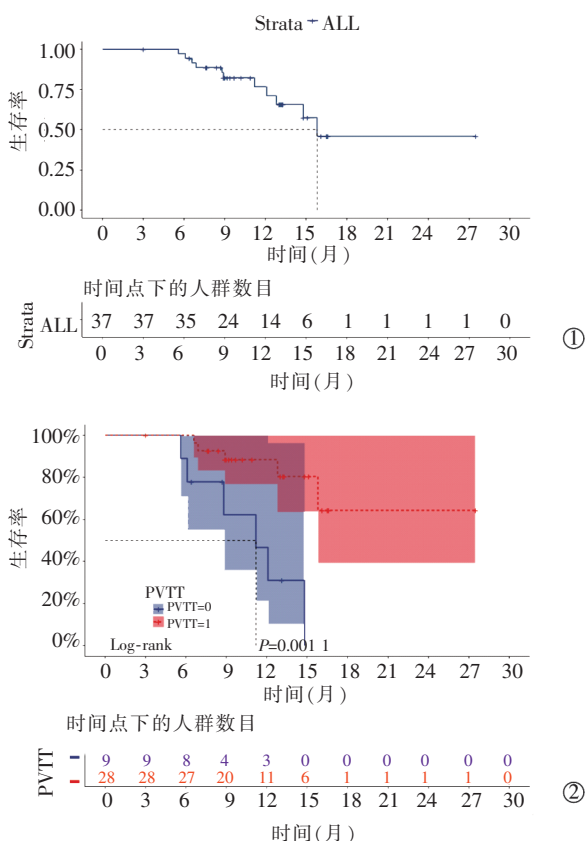


图 5 患者生存曲线

## 2.5 治疗相关不良反应事件

本研究中发生的不良反应事件,最常见的不良反应事件是 HAIC 过程中与奥沙利铂相关的疼痛(30 例,80%),其中 10 例(27%)患者发生了 3 级或 3 级以上的疼痛,20 例(54%)患者通过减慢奥沙利铂的泵入速度可以缓解,10 例(27%)患者通过减慢泵入速度及止痛对症治疗可以缓解。未发生因股动脉穿刺及留置导管相应不良反应。与靶向及免疫药相关的常见不良反应有手足反应(16 例,43%),口

表 3 预测治疗后 OS 的单因素和多因素分析

参数	单因素	多因素		
	P 值	OR	95%CI	P 值
年龄(>56/≤56 岁)	0.628			
PVTT 反应(CR,PR/SD,PD)	0.004	0.199	0.055~0.729	0.015
癌栓治疗前体积(>22 160/≤22 160 mm <sup>3</sup> )	0.099			
肿瘤长径(>90/≤90 mm)	0.057			
AFP(>979/≤979 ng/mL)	0.288			
Child-Pugh 评分(5/6/7)	0.010	2.415	1.063~5.484	0.035
远处转移(是/否)	0.286			
乙/丙肝(乙丙肝/无)	0.250			
癌栓分型(Vp4/Vp3)	0.101			
门静脉海绵样变(有/无)	0.325			

腔牙龈出血(9 例,24%)等,其中 6 例(16%)发生了 3 级的手足反应,这些不良反应在对应治疗后都得到恢复见表 4。

表 4 不良反应事件及并发症分析 [n(%)]

不良反应事件	任何等级	3 级及以上
疼痛	30(80.0)	10(27.0)
乏力	22(59.0)	0
ALT/AST 升高	12(32.0)	2(5.0)
血小板减少症	22(59.0)	4(11.0)
白细胞计数减少	2(5.0)	2(5.0)
发热	20(54.0)	0
高血压	3(8.0)	3(8.0)
手足反应	16(43.0)	6(16.0)
皮疹	6(16.0)	4(11.0)
腹泻	3(8.0)	0
口腔牙龈出血	9(24.0)	0
鼻出血	4(11.0)	0
上消化道出血	4(11.0)	2(2.0)
腹痛	2(5.0)	0
死亡	1(3.0)	1(3.0)

## 3 讨论

晚期 HCC 伴 PVTT(Vp3,Vp4)患者的预后极差,一直是肿瘤科医生的棘手问题。癌栓侵入门脉主干减少了肝实质的血液供应,从而使肝功能恶化、门静脉高压,可能并发上消化道出血,这是许多晚期 HCC 患者的主要死因。目前尚无标准的治疗方案,而且东西方在治疗选择上有很大差异。西方对 HCC 伴 PVTT 的患者更多选择全身治疗,最近将阿替利珠单抗联合贝伐单抗列入晚期 HCC 一线治疗。根据 2021 年美国癌症研究协会(AACR)Imbrave150 研究<sup>[20]</sup>结果显示,具有 Vp4 的 HCC 患者中 A+T 中位 OS 为 7.6 个月,优于索拉非尼(中位 OS 为 5.5 个月)。但是该研究没有分析 PVTT 反应。Huang 等<sup>[21]</sup>的一项回顾性研究分析了仑伐替尼联合 PD-1 抗体对 PVTT 的 ORR 为 54.5%,而本研究在 TKI 及 ICI 联合治疗外加入了以 mFOLFOX 为基础的 HAIC,得到 PVTT

的 ORR 为 75.68%, 明显优于上述研究。在东方对具有 PVTT 的 HCC 患者更多地选择局部治疗, 日本和中国台湾基于共识的指南推荐将 HAIC 作为 Vp3 和 Vp4 型 PVTT 的治疗选择之一<sup>[22-23]</sup>。一项多中心随机开放的临床试验报道, 索拉非尼与含有 5- 氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂(mFOLFOX)的 HAIC 联合比单用索拉非尼获得了更长的中位 OS(13.37 vs 7.13)个月<sup>[24]</sup>。本研究在以 mFOLFOX 为基础的 HAIC 联合 TKI 治疗中加入了 ICI, 获得了更长的中位 OS(15.8 个月)。而且本研究主要分析了联合治疗对 PVTT 的效果, 在先前的研究中, 对于 PVTT 主要采取局部治疗或几种局部治疗的联合治疗。Kosaka 等<sup>[25]</sup>在一项回顾性研究中分析了 HAIC 与放射治疗(RT)联合治疗 HCC 合并 Vp4 的疗效, 中位 OS 为 12.1 个月, PVTT 的 ORR 为 51.0%, PVTT 反应者的中位 OS(19.4 个月)明显高于无反应者的中位 OS(SD 患者 14.6 个月和 PD 患者 4.2 个月); Sun 等<sup>[26]</sup>在晚期 HCC 的研究中显示了放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入与 TACE 联合组 PVTT 的 ORR 为 42.1%, <sup>125</sup>I 粒子植入到 PVTT 中可以杀死癌栓, 维持了肝脏的血液供应, 有利于更好地进行 TACE; 我国学者杨胜利等<sup>[27]</sup>通过 <sup>125</sup>I 粒子植入联合血管支架植入治疗 PVTT, 降低了门脉压力, 恢复部分肝脏血流灌注, 扩大了 TACE 的适应证, 有效延长患者的生存期; Chen 等<sup>[28]</sup>采用 Habib<sup>TM</sup>VesOpen 血管内射频消融导管经皮穿刺 PVTT 射频消融产生了积极的临床效果。

以上的研究都对 PVTT 进行了治疗, 而且部分研究中 PVTT 得到缓解者的中位 OS 明显高于无反应者, 这与本研究相似。本研究的对象为 Vp3 及 Vp4 的患者, 主要评估了 PVTT 的 ORR(75.68%), 在 PVTT 得到缓解后, 针对肝内病灶进行了安全的 TACE 治疗, 我们的研究结果优于之前的研究。而且, 对于 PVTT 的评估我们采用了 ITK- SNAP 对于治疗前后的癌栓图像进行勾画, 计算出体积, 并作治疗前后对比, 更精确地评估癌栓的治疗效果。但是, 作为单中心的单臂回顾性研究, 我们的研究患者数量较少, TKI 及 ICI 药物并不统一, 纳入患者的随访时间较短, 部分患者并没有达到 OS 终点。目前尚无统一的 PVTT 反应评估标准, 为了临床进一步研究 PVTT, 相关领域专家应就 PVTT 反应达成共识至关重要。

综上所述, 以 FOLFOX 为基础 HAIC 联合靶向及免疫治疗诱导了 75.68% 的 PVTT 客观缓解率, 为肝内肿瘤提供了更多的治疗选择。

## [参 考 文 献]

- [1] Gordan JD, Kennedy EB, Abou- Alfa GK, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline[J]. J Clin Oncol, 2020, 38: 4317- 4345.
- [2] Yin J, Bo WT, Sun J, et al. New evidence and perspectives on the management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5: 169- 176.
- [3] Chan SL, Johnson PJ, Mo F, et al. International validation of the Chinese university prognostic index for staging of hepatocellular carcinoma: a joint United Kingdom and Hong Kong study[J]. Chin Cancer, 2014, 33: 481- 491.
- [4] Kudo M, Izumi N, Kubo S, et al. Report of the 20th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan[J]. Hepatol Res, 2020, 50: 15- 46.
- [5] Tarantino L, Busto G, Nasto A, et al. Percutaneous electrochemotherapy in the treatment of portal vein tumor thrombosis at hepatic hilum in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a feasibility study[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23: 906-918.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines; management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 182- 236.
- [7] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67: 358- 380.
- [8] Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification[J]. Semin Liver Dis, 1999, 19: 329- 338.
- [9] Jeong SW, Jang JY, Shim KY, et al. Practical effect of sorafenib monotherapy on advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis[J]. Gut Liver, 2013, 7: 696- 703.
- [10] Kudo M, Finn RS, 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.
- [11] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382: 1894-1905.
- [12] Gaten TF, Abou- Alfa GK, Cheng AL, et al. Society for immunotherapy of cancer(SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9: e002794.
- [13] Sun J, Shi J, Huang B, et al. The degree of hepatic arterial blood supply of portal vein tumor thrombus in patients with hepatocellular carcinoma and its impact on overall survival after transarterial chemoembolization[J]. Oncotarget, 2017, 8: 79816-79824.
- [14] Lyu N, Kong Y, Mu L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 60- 69.
- [15] Lyu N, Lin Y, Kong Y, et al. FOXAI: a phase II trial evaluating the efficacy and safety of hepatic arterial infusion of

- oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2018, 67: 395-396.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Gomes AF, Brasil DM, Silva AIV, et al. Accuracy of ITK-SNAP software for 3D analysis of a non-regular topography structure[J]. *Oral Radiol*, 2020, 36: 183-189.
- [19] Yushkevich PA, Pashchinskiy A, Oguz I, et al. User-guided segmentation of multi-modality medical imaging datasets with ITK-SNAP[J]. *Neuroinformatics*, 2019, 17: 83-102.
- [20] Breder VV, Vogel A, Merle P, et al. IMbrave150: Exploratory efficacy and safety results of hepatocellular carcinoma (HCC) patients(pts) with main trunk and/or contralateral portal vein invasion(Vp4) treated with atezolizumab(atezo) + bevacizumab(bev) versus sorafenib(sor) in a global Ph III study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 4073.
- [21] Huang C, Zhu XD, Shen YH, et al. Organ specific responses to first-line lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. *Biomark Res*, 2021, 9: 19.
- [22] 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.
- [23] Surveillance group, Diagnosis group, Staging group, et al. Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2016 updated by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117: 381-403.
- [24] Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma(SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 424-432.
- [25] Kosaka Y, Kimura T, Kawaoka T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with radiation therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk or bilobar of the portal vein[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10: 151-160.
- [26] Sun H, Zhang M, Liu RB, et al. Endovascular implantation of <sup>125</sup>I seed combined with transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2018, 14: 1165-1176.
- [27] 杨胜利, 顾俊鹏, 曹耿飞, 等. <sup>125</sup>I 粒子条联合血管支架植入治疗原发性肝癌合并门脉癌栓 17 例[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30: 674-679.
- [28] Chen ZW, Lin ZY, Chen YP, et al. Clinical efficacy of endovascular radiofrequency ablation in the treatment of portal vein tumor thrombus of primary hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14: 145-149.

(收稿日期:2023-07-17)

(本文编辑:茹 实)