

• 临床研究 Clinical research •

TACE 联合瑞戈非尼及 PD-1 二线序贯治疗中晚期肝细胞癌的临床研究

石佳鹏, 汤小星, 顾祝新, 施荣峰, 陆小华, 赵 辉

【摘要】目的 探讨 TACE 联合瑞戈非尼及程序性死亡受体(PD-1)二线序贯治疗中晚期肝细胞癌(HCC)的有效性和安全性。**方法** 纳入南通大学附属医院及南通市第三人民医院 2020 年 10 月至 2022 年 5 月所有接受 TACE 联合瑞戈非尼及 PD-1(TACE-RP, 三联组)和接受 TACE 联合瑞戈非尼治疗(TACE-R, 二联组)的患者进行回顾性研究,共 83 例。收集、评估患者的临床资料,采用改良的实体瘤反应评估标准(mRECIST 方法)评估治疗效果,比较两组患者无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)以及治疗相关不良事件(TRAEs)。以 Kaplan-Meier 法绘制 PFS 及 OS 曲线,采用 Log-rank 检验进行组间比较,绘制 COX 回归模型确定 PFS 和 OS 的影响因素。**结果** 两组患者基线数据差异无统计学意义($P \geq 0.05$);三联组患者客观缓解率(ORR, 31.1% vs 18.4%, $P = 0.024$)和疾病控制率(DCR, 77.8% vs 57.8%, $P = 0.038$)均高于二联组。三联组患者的 mOS、mPFS 均高于二联组(分别为 16.80 个月 vs 13.20 个月, 9.10 个月 vs 7.40 个月)。两组间用药不良反应差异无统计学意义($P \geq 0.05$)。**结论** TACE 联合瑞戈非尼及 PD-1 二线序贯治疗中晚期 HCC 较 TACE 联合瑞戈非尼治疗效果更佳,可优先作为 HCC 的二线治疗。

【关键词】 肝细胞癌;TACE;瑞戈非尼;PD-1;临床疗效;安全性

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-09-0995-06

TACE combined with regorafenib and PD-1 second-line sequential therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a clinical study SHI Jia peng, TANG Xiaoxing, GU Zhuxin, SHI Rongfeng, LU Xiaohua, ZHAO Hui. Interventional Department of Nantong Traditional Chinese Medicine Hospital, Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: ZHAO Hui, E-mail: zhaohui088@163.com

【Abstract】Objective To discuss the effectiveness and safety of transarterial chemoembolization (TACE) combined with regorafenib and programmed death receptor-1 (PD-1) in the second-line sequential treatment of advanced hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** The clinical data of a total of 83 patients with advanced HCC, who received TACE combined with regorafenib and PD-1 (triple-therapy group) or TACE combined with regorafenib (dual-therapy group) at the Affiliated Hospital of Nantong University and Nantong Municipal Third People's Hospital of China between October 2020 and May 2022, were retrospectively analyzed. The clinical data were collected and evaluated. Modified response evaluation criteria in solid tumors(mRECIST) was used to evaluate the curative effect. The progression-free survival(PFS), overall survival(OS) and treatment-related adverse events(TRAEs) were compared between the two groups. The Kaplan-Meier method was used to draw PFS and OS curves, the Log-rank test was used to compare the relevant data between the two groups, and the COX regression model was drawn to determine the factors influencing PFS and OS. **Results** There were no statistically significant differences in the baseline data between the two groups($P \geq 0.05$). In the triple-therapy group and the dual-therapy group, the objective response rate(ORR) was 31.1% and 18.4% respectively($P = 0.024$), and the disease control rate(DCR) was 77.8% and 57.8% respectively($P = 0.038$). The OS and

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2024.09.013

作者单位: 226001 江苏南通 南通市中医院介入科(石佳鹏、汤小星);南通大学附属医院介入与血管外科(顾祝新、施荣峰、陆小华、赵 辉)

通信作者: 赵 辉 E-mail: zhaohui088@163.com

PFS in the triple-therapy group were higher than those in the dual-therapy group (16.80 months vs 13.20 months, and 9.10 months vs. 7.40 months, respectively). No statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions existed between the two groups ($P \geq 0.05$). **Conclusion** In the second-line sequential treatment of advanced HCC, TACE combined with regorafenib and PD-1 is more effective than TACE combined with regorafenib, therefore, it can be used as a preferred second-line treatment for advanced HCC.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; regorafenib; programmed death receptor-1; clinical efficacy; safety

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球最常见的恶性肿瘤类型之一。目前我国,肝癌位居肿瘤致死病因的第 2 位,每年造成 745 000 人死亡^[1]。肝癌起病隐匿,大部分患者就诊时已是中晚期,失去外科手术机会,肝癌死亡率较高,5 年生存期较短^[2]。随着肝动脉化疗栓塞术 (transarterial chemoembolization, TACE)、靶向药物、免疫药物 (程序性死亡受体 1, programmed death-1, PD-1) 等各种治疗手段的不断进步,中晚期 HCC 患者的治疗方式也出现巨大变化^[3],已经进入了手术联合介入以及靶向免疫全身治疗的综合治疗时代。瑞戈非尼作为 HCC 二线靶向药物,已在众多临床试验中被证实可以有效改善中晚期 HCC 患者的预后。有研究表明, TACE 联合瑞戈非尼 (TACE-R) 作为索拉非尼一线治疗后 HCC 的二线治疗,比瑞戈非尼单药治疗更有效^[4-5]。另一项多中心研究显示,瑞戈非尼联合 PD-1 比瑞戈非尼单药治疗中晚期 HCC 疗效更佳^[6]。以上研究为 TACE 联合瑞戈非尼与 PD-1 的联合治疗方案提供了理论依据,本研究旨在探讨 TACE 联合瑞戈非尼及 PD-1 (TACE-RP, 三联组) 与 TACE 联合瑞戈非尼 (TACE-R, 二联组) 在中晚期 HCC 治疗中的有效性与安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2020 年 10 月至 2022 年 5 月在南通大学附属医院及南通市第三人民医院接受 TACE 联合瑞戈非尼及 PD-1 与 TACE 联合瑞戈非尼治疗的中晚期肝癌患者共 112 例,最终 83 例患者纳入本研究。纳入标准:①年龄 18~75 岁;②经病理组织检验或临床确诊为 HCC;③ ECOG 0 或 1 分;④巴塞罗那分期 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) B 期或 C 期;⑤肝功能 Child-Pugh A 或 B 级;⑥既往服用过索拉非尼或仑伐替尼;⑦影像学上至少 1 个

可测量靶病灶,包括多结节 HCC;⑧无合并自身免疫性疾病。排除标准:①既往接受过除索拉非尼或仑伐替尼以外的其他靶向治疗;②既往接受过免疫治疗;③目前或既往存在除 HCC 以外的其他任何恶性肿瘤;④合并其他严重的全身疾病,包括严重器官功能障碍和凝血功能障碍;⑤随访时间少于 3 个月。

1.2 治疗方法

所有入组患者服用靶向药物瑞戈非尼 (德国拜耳公司),用法:40~160 mg,口服,每日 1 次,1 个疗程持续 28 d,每个疗程的第 1 至第 21 天用药。三联组加用 PD-1 (信迪利单抗注射液或卡瑞利珠单抗注射液或替雷利珠单抗注射液,每 3 周用药 1 次,200 mg)。在治疗过程中,根据复查情况进行 TACE 治疗,完善术前准备,包括胸部 CT、上腹部增强 CT 或 MRI、心电图、肝肾生化、甲胎蛋白 (AFP)、凝血功能、感染 8 项、乙肝丙肝病毒定量检测等。

TACE 方法:采用 Seldinger 法穿刺右侧股动脉,以 5 F RH 肝管送至腹腔干后行肝动脉造影,根据造影情况,将 Progreat 微导管分别超选至肝左、肝右动脉,灌注化疗药物 (洛铂),同时注入适量乳化剂 (碘油 + 表柔比星) 进行栓塞。退出微导管、RH 导管,拔除导管鞘,穿刺点压迫止血后加压包扎。患者返回病房后予常规补液、护肝等支持治疗。

根据国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE) 对治疗相关的不良事件 (adverse event, AE) 进行评估。根据评估结果,延迟或中止瑞戈非尼或 PD-1 的给药。如果是 3 级的治疗相关性不良事件 (treatment-related adverse events, TRAEs),则按需对症处理,必要时延迟用药。如果发现有 4 级 TRAEs 则应立即停止用药,并给予对症处理,直到 TRAEs 低于 3 级才能继续使用。在患者不良反应缓解恢复用药后,如果再次发生 4 级 TRAEs,即永久停止使用。

1.3 随访策略

在接受联合治疗后,患者随访问隔时间为 3 至 6 周,随访至 2023 年 5 月。随访内容包括:患者病史、体格检查、胸部 CT 平扫及上腹部增强 CT/MRI、实验室检查(全血细胞计数、AFP、总胆红素、凝血酶原时间、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血清白蛋白、肌酐、碱性磷酸酶、尿液分析和甲状腺功能检查等)。根据改良的实体瘤反应评估标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)评估治疗反应,将肿瘤治疗后评估分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)或疾病进展(PD)。计算并比较两组疾病控制率(DCR = CR + PR + SD)和客观缓解率(ORR = CR + PR)。无进展生存期(progression-free-survival, PFS)定义为从二线治疗开始到肿瘤进展的时间,总生存期(overall survival, OS)定义为从二线治疗开始到任何原因死亡的时间。中位生存期(median survival time, mOS)定义为累积生存率为 0.5 时所对应的生存时间。中位无进展生存期(median progression-free-survival, mPFS)定义为 50% 的患者能达到的无进展生存期。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 和 R 4.0.3 对数据进行整理和分析,计量资料行正态性检验,满足正态分布以均数 ± 标准差描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布的计量指标采用中位数表示,组间比较行秩

和检验。计数资料以百分比进行描述,组间比较采用卡方检验和 Fisher 确切概率法。采用 COX 回归分析,对总体生存率进行单因素分析,采用 COX 回归模型进行多因素分析,确定生存分析的独立影响因素。以 Kaplan-Meier 法绘制 PFS 及 OS 曲线,采用 Log-rank 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

本研究按照纳入和排除标准最终入组 83 例患者,两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P \geq 0.05$),见表 1。

2.2 疗效评价

三联组 ORR 及 DCR 较二联组更佳,分别为 31.1% vs 18.4%, $P = 0.024$ 和 77.8% vs 57.8%, $P = 0.038$,见表 2;三联组 mPFS 和 mOS 均高于二联组,分别为 9.10 个月 vs 7.40 个月($P \geq 0.05$), 16.80 个月 vs 13.20 个月($P < 0.05$),见图 1、图 2。

单因素及多因素 COX 回归分析,单因素回归分析结果显示 BCLC 分期、肝外转移、腹水、凝血酶原时间、淋巴细胞计数、治疗方案与患者 OS 相关;多因素结果显示 BCLC 分期、淋巴细胞计数和治疗方案为影响患者 OS 的独立危险因素,见表 3。

表 1 两组患者基线特征比较

参数	二联(<i>n</i> = 38)	三联(<i>n</i> = 45)	统计值	<i>P</i> 值
性别[<i>n</i> (%)]			0.003	0.958
男	34(89.5)	39(86.7)	—	—
女	4(10.5)	6(13.3)	—	—
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.58 ± 8.48	62.44 ± 8.91	0.070	0.944
病理类型[<i>n</i> (%)]			—	1.000
HCC	38(100.0)	45(100.0)	—	—
BCLC 分期[<i>n</i> (%)]			0.001	0.979
B 级	17(44.7)	20(44.4)	—	—
C 级	21(55.3)	25(54.3)	—	—
肝功能评分	6.50(6.00, 7.00)	7.00(6.00, 7.00)	−0.014	0.988
Child 分级[<i>n</i> (%)]			2.115	0.146
A 级	27(71.1)	25(55.6)	—	—
B 级	11(28.9)	20(44.4)	—	—
ECOG 评分	1.00(1.00, 1.00)	1.00(1.00, 1.00)	0.000	1.000
肝癌病因[<i>n</i> (%)]			1.465	0.226
乙肝	28(73.7)	38(84.4)	—	—
其他	10(26.3)	7(15.6)	—	—
既往分子靶向药[<i>n</i> (%)]			0.609	0.435
索拉非尼	21(55.3)	21(46.7)	—	—
仑伐替尼	17(44.7)	24(53.3)	—	—
既往肝脏手术次数	1.00(0.00, 1.00)	1.00(0.00, 1.00)	−1.899	0.058
既往 TACE 次数	3.00(2.00, 4.00)	3.50(2.00, 4.75)	−0.756	0.450

表 2 二联组与三联组疗效比较[n(%)]

参数	二联(n=38)	三联(n=45)	P 值
CR	0(0)	2(4.4)	0.498
PR	7(18.4)	12(26.7)	0.373
SD	15(40.7)	21(46.7)	0.510
PD	16(42.1)	10(22.2)	0.052
ORR	7(18.4)	14(31.1)	0.024
DCR	22(57.8)	35(77.8)	0.038

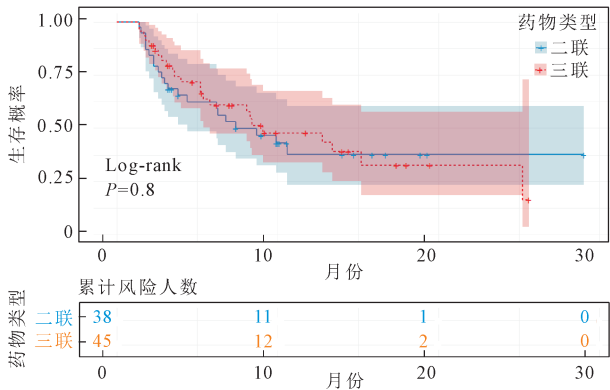


图 1 两组患者 PFS 曲线

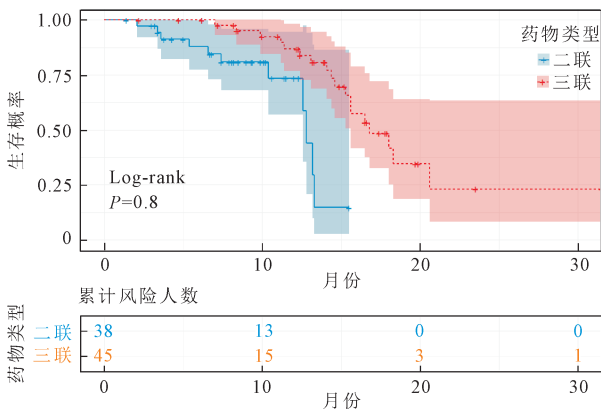


图 2 两组患者 OS 曲线

2.3 安全性分析

所有入组患者中共 53 例(63.8%)出现不同程度和类型的 AE,其中 27 例(32.5%)为 1~2 级 AE,8 例(9.6%)为 3 级 AE,未出现危及生命的 4 级 AE。各级 AE 以手足综合征(21.6%)、乏力(16.8%)多见。

表 3 肝癌患者总生存期单因素及多因素 COX 回归分析

变量	单因素分析	P 值	多因素分析	P 值
性别	1.014(0.350,2.939)	0.980		
年龄	1.015(0.977,1.056)	0.441		
BCLC 分期	3.195(1.396,7.314)	0.006	5.101(1.943,12.954)	0.001
肝功能评分	1.004(0.668,1.507)	0.986		
Child 分级	2.546(1.214,5.340)	0.013		
肝癌病因	1.168(0.740,1.843)	0.505		
既往肝脏手术次数	0.738(0.410,1.330)	0.312		
既往 TACE 次数	0.825(0.683,0.996)	0.046		
高血压	0.904(0.422,1.938)	0.795		
血管侵犯	1.564(0.740,3.308)	0.242		
淋巴结转移	1.563(0.736,3.320)	0.245		
其他肝外转移	2.911(1.253,6.763)	0.013	3.823(1.426,10.003)	0.106
腹水	2.397(1.102,5.212)	0.027	4.512(1.768,12.186)	0.201
TBiL(μ mol/L)	0.985(0.952,1.020)	0.395		
ALT(U/L)	0.994(0.979,1.010)	0.461		
AST(U/L)	0.998(0.986,1.009)	0.687		
ALB(U/L)	1.028(1.000,1.056)	0.049		
PT(s)	1.064(1.013,1.116)	0.012	1.085(1.001,1.112)	0.061
PLT($\times 10^9$ /L)	1.004(0.999,1.009)	0.126		
NE($\times 10^9$ /L)	1.021(0.996,1.047)	0.101		
LY($\times 10^9$ /L)	1.112(1.034,1.197)	0.004	1.148(1.055,1.265)	<0.001
NLR	1.001(0.980,1.022)	0.940		
PLR	1.002(0.999,1.005)	0.258		
HbsAg	0.830(0.366,1.881)	0.655		
肝硬化	2.452(1.163,5.169)	0.018		
门脉高压	0.541(0.259,1.131)	0.103		
肿瘤最大径	1.010(0.999,1.020)	0.076		
AFP(ng/mL)	1.000(1.000,1.000)	0.102		
CEA(ng/mL)	0.997(0.850,1.168)	0.966		
CA199(U/mL)	0.999(0.994,1.004)	0.668		
PIVKA-II (mAU/mL)	1.000(1.000,1.000)	0.340		
三联 vs 二联	0.632(0.288,0.921)	0.009	0.684(0.325,0.893)	<0.001

两组患者的 AE 相似,大多数患者有手足反应(≤ 2 级)。三联组中的 1 例患者腹泻,6 例患者乏力,1 例患者皮肤反应较重(2 级),另 1 例患者出现面部浮肿(2 级)。二联组中,8 例患者乏力(3 级),减量后好转,1 例患者出现肾功能损伤,4 例患者出现腹泻(2 级)。所有患者的 TRAEs 给予对症处理以及推迟给药时间后可缓解至不良反应 2 级以下,未观察到药物致死病例,见表 4。

表 4 两组患者不良事件分布情况[n(%)]

不良事件	二联(n=38)	三联(n=45)	χ^2 值	P 值
腹泻	4(10.5)	1(2.2)	1.257	0.113
手足皮肤反应	8(21.1)	10(22.2)	0.017	0.898
皮疹	1(2.6)	1(2.2)	-	1.000
声音嘶哑	1(2.6)	1(2.2)	-	1.000
肾衰竭	1(2.6)	0(0.0)	-	1.000
乏力	8(21.1)	6(1.3)	0.875	0.349
腹痛	1(2.6)	1(2.2)	-	1.000
便秘	1(2.6)	0(0.0)	-	1.000
关节疼痛	3(7.9)	2(4.4)	0.038	0.845
食欲不振	0(0.0)	3(6.7)	-	0.656

3 讨论

本研究通过比较 TACE 联合瑞戈非尼、PD-1 三联疗法和 TACE 联合瑞戈非尼二联疗法这两种治疗方式,发现对于 HCC 一线靶向治疗进展后的患者,这两种治疗方案都能有效改善患者预后,三联方案疗效更佳,且这两种治疗方案均安全可行。

RESORCE 研究证实瑞戈非尼在 HCC 二线治疗中的价值,其结果显示相较于安慰剂,瑞戈非尼可以显著延长患者生存期^[7]。在本研究中,三联组和二联组的 mOS(16.80 个月 vs 13.20 个月)和 mPFS(9.10 个月 vs 7.40 个月)均高于既往瑞戈非尼单药治疗的结果,在一定程度上说明联合治疗相比瑞戈非尼单药治疗能够取得更好的疗效。梁军等^[8]研究表明,TACE 联合瑞戈非尼治疗中晚期 HCC 的 mOS 为 14.3 个月,与本研究二联组结果相近。Zou 等^[9]研究表明,瑞戈非尼联合 PD-1 比瑞戈非尼单药治疗 HCC 有更长的 mOS(12.9 个月 vs 10.3 个月, $P=0.010$)和 mPFS(5.9 个月 vs 3.0 个月, $P<0.001$),进一步证实瑞戈非尼联合 PD-1 可以取得更佳的疗效。而本研究 TACE 联合瑞戈非尼、PD-1 三联治疗的 mOS 和 mPFS 均高于既往瑞戈非尼单药和 TACE 联合瑞戈非尼治疗的结果,为中晚期 HCC 的二线治疗提供一定的指导价值。原因可能与这三者起到的协同抗肿瘤作用相关:①TACE 可

增强瑞戈非尼对肿瘤细胞的细胞毒性,从而延长疾病控制时间;②肝功能是 TACE 预后不良的独立危险因素^[10],有研究表明瑞戈非尼联合 TACE 可通过减少 TACE 次数相应降低对肝功能的损害^[11];③既往研究表明 TACE 可以引起肿瘤缺氧,升高血清 HIF-1 α 和血管内皮生长因子(VEGF)水平,导致肿瘤组织新生血管形成和供氧增加,从而诱导肿瘤复发和转移^[12]。瑞戈非尼是一种小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可抑制 TACE 后缺氧诱导的血管生成,增强 TACE 的抗肿瘤活性,降低肿瘤复发率^[13]。

PD-1 单药治疗 HCC 疗效差强人意^[14-16]。但有研究证实瑞戈非尼可以逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态,使血管通透性和免疫环境正常化,从而增强 PD-1 抑制剂的治疗效果^[17]。本研究结果显示,三联组患者 ORR 和 DCR 均高于二联组(31.0% vs 18.4%、77.7% vs 57.8%),且说明在 TACE 联合瑞戈非尼靶向治疗的基础上,再联用 PD-1 可以进一步加强疾病控制率。且三联组 mOS 和 mPFS 分别达 16.80 个月和 9.10 个月,表明三联治疗可以有效延长患者的生存期。本研究表明,在 TACE 联合瑞戈非尼的基础上加用 PD-1 可以取得更好的治疗效果。

本研究根据患者用药后出现的不良反应调整了瑞戈非尼的剂量。其中 8.43%($n=7$)的患者接受每日瑞戈非尼剂量为 160 mg,43.37%($n=36$)为 120 mg,33.73%($n=28$)为 80 mg,14.45%($n=12$)为 40 mg。绝大部分患者接受瑞戈非尼的剂量为 120 mg 和 80 mg,在此剂量下用药安全性可控。另外一些患者接受了 160 mg 的瑞戈非尼初始剂量,随后因不良反应逐渐减至 120 mg 或 80 mg,未再出现不适症状。

本研究也存在一定的局限性。首先,这是一项回顾性研究,且样本量相对较少,今后应纳入更多医院的病例以进行多中心的前瞻性研究。其次,本研究纳入的绝大部分为 HBV 感染患者,对于 HCV 感染的患者,需要更多的研究来确定 HCV 感染者的治疗方案和同时管理两种病毒的最佳治疗方法。第三,本研究随访时间相对较短,尚未证实联合治疗的 3 年或 5 年生存率,待今后开展多中心的随机对照研究来验证 TACE-RP 与 TACE-R 二线序贯治疗的远期疗效。

总之,对于一线靶向药物治疗进展后的 HCC, TACE 联合瑞戈非尼及 PD-1 相比于 TACE 联合瑞戈非尼更为有效且安全,可优先作为 HCC 的二线治疗。