

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

# 经动脉化疗栓塞联合免疫和靶向药物治疗 Child-Pugh B 级肝细胞癌研究

陈 荔, 吴大广, 朱光宇, 仲斌演, 郭金和

**【摘要】 目的** 探讨经动脉化疗栓塞(TACE)联合免疫检查点抑制剂(ICI)和分子靶向治疗对 Child-Pugh(CP)分级 B 级肝细胞癌(HCC)的疗效和安全性。**方法** 筛选 2018 年 1 月至 2021 年 5 月在东南大学附属中大医院等 3 中心接受 TACE 联合 ICI 和分子靶向治疗(联合治疗组)或 TACE 单独治疗(单独治疗组)的 CP B 级 HCC 患者。主要终点为总生存期(OS),次要结局包括无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)和安全性。**结果** 126 例患者纳入研究,其中联合治疗组 64 例,单独治疗组 62 例。联合治疗组、单独治疗组中位 OS 比较差异无统计学意义[17.7 个月(95%CI:11.9~29.9)比 13.2 个月(95%CI:7.8~19.9), $P=0.160$ ],联合治疗组中 CP 评分 7 分患者获得了明显更好的 OS[19.0 个月(95%CI:13.6~NR)比 13.2 个月(95%CI:8.0~NR), $P=0.024$ ]。两组中位 PFS、ORR 比较差异均无统计学意义( $P=0.720$ 、 $P=0.960$ )。联合治疗组、单独治疗组分别有 9 例(14.1%)、6 例(9.7%)患者出现 3 级/4 级不良事件。**结论** TACE 联合免疫和靶向治疗 CP B 级 HCC 患者并未显示出比 TACE 单独治疗更好的预后,而联合治疗组 CP 评分 7 分患者 OS 明显更好。

**【关键词】** 肝细胞癌;经动脉化疗栓塞;Child-Pugh 分级 B 级

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-09-0968-06

**Transarterial chemoembolization combined with immune checkpoint inhibitor and molecular targeted therapy for Child-Pugh grade B hepatocellular carcinoma** CHEN Li, WU Daguang, ZHU Guangyu, ZHONG Binyan, GUO Jinhe. Department of Interventional & Vascular Surgery, Affiliated Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: GUO Jinhe, E-mail: jinheguo@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical efficacy and safety of transarterial chemoembolization (TACE) combined with immune checkpoint inhibitor(ICI) and molecular targeted therapy for Child-Pugh grade B hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The patients with Child-Pugh grade B HCC, who received TACE combined with ICI and molecular targeted therapy (combination group) or TACE monotherapy(monotherapy group) at the three medical centers including the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University of China between January 2018 and May 2021, were enrolled in this study. The primary outcome was overall survival(OS), and the secondary outcomes included progression-free survival (PFS), objective response rate(ORR), and clinical safety. **Results** A total of 126 patients were enrolled in this study, including 64 patients in the combination group and 62 patients in the monotherapy group. No statistically significant difference in median OS existed between the combination group and the monotherapy group[17.7 months (95% CI: 11.9-29.9 months) vs. 13.2 months (95% CI: 7.8-19.9 months);  $P=0.160$ ]. In the combination group, the patients having a Child-Pugh score of 7 points obtained a significantly better OS[19.0 months (95% CI: 13.6-NR) vs. 13.2 months (95% CI: 8.0-NR),  $P=0.024$ ]. The differences in the median PFS and ORR between the two groups were not statistically significant( $P=0.720$  and  $P=0.960$  respectively). Grade III/IV adverse events occurred in 19 patients

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.09.008

作者单位: 210009 江苏南京 东南大学附属中大医院介入与血管外科(陈 荔、朱光宇、郭金和);盐城市阜宁县人民医院肿瘤科(吴大广);苏州大学附属第一医院介入科(仲斌演)

通信作者: 郭金和 E-mail: jinheguo@sina.com

(14.1%) of the combination group and in 6 patients(9.7%) of the monotherapy group. **Conclusion** In treating patients with Child-Pugh grade B HCC, TACE combined with ICI and molecular targeted therapy does not show a better prognosis than TACE monotherapy, however, the patients having a Child-Pugh score of 7 points in the combination group can have a much better OS.

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; Child-Pugh grade B

约 80% 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者在确诊时处于中晚期<sup>[1-3]</sup>。根据巴塞罗那临床肝癌 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 分期, 经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 是中期 HCC 标准治疗方法, 而包括分子靶向药物或联合免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在内的全身治疗是晚期 HCC 标准推荐治疗方法<sup>[4-5]</sup>。TACE 通过阻断肿瘤供血动脉诱导缺血和缺氧改变控制肿瘤病变<sup>[6-8]</sup>。这种缺血和缺氧微环境还可减弱对免疫功能的抑制作用, 增加免疫细胞和肿瘤细胞表面程序性细胞死亡蛋白配体 (PD-L) 1 表达<sup>[9-10]</sup>, 将 HCC 免疫抑制“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”<sup>[11]</sup>。因此, TACE 联合免疫和靶向药物治疗有望产生潜在的协同抗肿瘤作用<sup>[12]</sup>。一些回顾性研究已有报道, 部分随机对照试验 (RCT) 研究也正在进行中<sup>[13-14]</sup>。HCC 治疗前肝功能评估在治疗中起着重要作用<sup>[15]</sup>。Child-Pugh (CP) 分级是目前应用最广泛的肝功能评估工具。尽管免疫联合靶向治疗已被推荐作为晚期 HCC (包括 CP A 和 B 级) 标准治疗, 但相关 RCT 研究中纳入患者大多数为 CP A 级<sup>[16-19]</sup>。HCC 指南推荐免疫联合靶向治疗也主要针对 CP A 级患者, 对 B 级患者的疗效和安全性仍存争议。在接受 TACE 治疗的 CP B 级患者中加入这种联合治疗的疗效和安全性数据也有待探讨。本研究回顾性分析 CP B 级 HCC 患者接受 TACE 联合免疫和靶向治疗的有效性和安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 患者入组

筛选 2018 年 1 月至 2021 年 5 月在东南大学附属中大医院、阜宁县人民医院、苏州大学附属第一医院接受 TACE 联合免疫和靶向治疗 (联合治疗组) 或 TACE 单独治疗 (单独治疗组) 的 CP B 级 HCC 患者。纳入标准: ① 根据美国肝脏疾病研究协会或欧洲肝脏研究协会诊断标准<sup>[20-21]</sup> 确诊为 HCC; ② 肝功能 CP B 级; ③ TACE 联合免疫和靶向治疗或 TACE 单独治疗。排除标准: ① BCLC 分期 A 期或

D 期; ② CP A 级; ③ 无法满足组合时间定义。TACE 联合免疫和靶向治疗定义为: TACE 与免疫治疗同时或在免疫治疗前 60 d 进行, 分子靶向药物与 TACE 或免疫治疗同时使用, 初始 TACE 治疗后至少使用 1 个周期免疫治疗。对 CP B 级 HCC 患者行 TACE 联合治疗或 TACE 单独治疗的决定, 因机构而异。本研究得到了所有参与医院机构审查委员会批准 (2021ZDSYLL179-P01)。

### 1.2 TACE 操作步骤

所有纳入研究患者均接受常规 TACE (conventional-TACE, cTACE) 或药物洗脱微球 TACE (drug-eluting beads TACE, DEB-TACE) 治疗。TACE 在标准化基础上进行<sup>[22-24]</sup>, 基于随访 CT 或 MRI “按需” 行重复 TACE。出现下列情况不再行 TACE: ① 肝功能恶化至 CP C 级 (无法控制的腹水、严重黄疸、明显的肝性脑病或肝肾综合征); ② 3 次 TACE 治疗后肝内靶病变持续进展; ③ 美国东部肿瘤研究协作组 (ECOG) 评分 > 2。

### 1.3 免疫和靶向药物治疗

联合治疗组中, 所有免疫治疗在每次 TACE 治疗前后至少 3 d 给药。按照标准剂量和频率给药, 不允许减少剂量, 但允许因不良事件 (adverse event, AE) 中断免疫治疗。分子靶向药物均按标准剂量和频率给药。除了贝伐单抗外, 允许患者因 AE 减少用药剂量。患者持续接受靶向药物治疗, 直至出现不可接受的不良反应或疾病进展。

### 1.4 随访

每隔 9~12 周进行对比增强 CT 或 MRI 随访, 并在每次治疗前和每次常规随访评估期间进行实验室检查。根据修订的实体肿瘤反应评价标准 (mRECIST), 由每个参与中心 2 名具有 5 年以上放射诊断经验的独立放射科医师进行肿瘤反应评估<sup>[25]</sup>。根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (5.0 版) 对 AE 严重程度进行分级。所有纳入患者均接受常规随访, 直至死亡或研究结束 (2022 年 5 月 30 日)。

### 1.5 结局

本研究主要终点是总生存期 (overall survival,

OS),其定义为自开始治疗(联合治疗组开始治疗,单独治疗组接受 TACE 治疗)至任何原因死亡的时间。次要结局包括无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)和安全性。PFS 定义:自开始治疗(联合治疗组开始治疗,单独治疗组接受 TACE 治疗)至疾病进展或任何原因导致死亡。ORR 定义:确定完全缓解或部分缓解患者百分比。

## 1.6 统计学分析

采用 4.1.0 版 R 软件和 24.0 版 SPSS 软件进行统计学分析。比较两组患者基线特征时,连续变量分析采用 Mann-Whitney *U* 检验(非正态分布数据)或 *t* 检验(正态分布数据),分类变量比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。采用 Log-rank 检验比较两组间 OS 和 PFS, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,单变量和多变量 Cox 比例风险模型评估两组间 OS 与 PFS 差异。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

共纳入 126 例患者,其中 64 例接受 TACE 联合免疫和靶向治疗,62 例接受 TACE 单独治疗。患者基线特征如表 1 所示,联合治疗组、单独治疗组患者 HCC 主要病因为乙型肝炎病毒感染,分别占 71.9%、67.7%;肿瘤负担均很高,分别有 82.8%、61.3%患者分类为 BCLC 分期 C 期;CP 评分 B7、B8、B9 患者分别占 62.5%、31.3%、6.2%,75.8%、16.1%、8.1%。

联合治疗组、单独治疗组分别有 13 例(20.3%)、7 例(11.3%)患者出现疾病进展,36 例(56.3%)、33 例(53.2%)死亡。联合治疗组中位 OS 为 17.7 个月(95%CI:11.9~29.9),与单独治疗组 13.2 个月(95%CI:7.8~19.9)相当( $P = 0.160$ )(图 1);亚组分析显示,联合治疗组中 CP 7 分患者中位 OS 明显更好于单独治疗组[19.0 个月(95%CI:13.6~NR)比 13.2 个月(95%CI:8.0~NR)]( $P = 0.024$ )(图 2),CP 8~9 分患者中位 OS 与单独治疗组相当[10.0 个月(95%CI:7.4~NR)比 7.5 个月(95%CI:5.3~NR)]( $P > 0.05$ )。

联合治疗组、单独治疗组中位 PFS 分别为 7.6 个月(95%CI:4.9~10.5)、6.8 个月(95%CI:5.5~14.0)( $P = 0.720$ );亚组分析显示两组 CP7 分与 8~9 分间结果相似。联合治疗组、单独治疗组 ORR 分别为 37.5%、35.5%( $P = 0.960$ ),亚组分析显示两组 CP 7 分(42.5%比 40.4%, $P > 0.999$ )与 8~9 分(29.2%比 20.0%, $P = 0.794$ )间结果相似。多变量 Cox 比例

表 1 患者基线特征

参数	单独治疗组 ( <i>n</i> = 62)	联合治疗组 ( <i>n</i> = 64)	<i>P</i> 值
中位年龄(岁)	64(57~71)	57(51~66)	0.005
性别[ <i>n</i> (%)]			$> 0.999$
女	12(19.4)	12(18.8)	
男	50(80.6)	52(81.2)	
病因[ <i>n</i> (%)]			0.756
乙型肝炎病毒	42(67.7)	46(71.9)	
其他	20(32.3)	18(28.1)	
肝硬化[ <i>n</i> (%)]			0.757
无	16(25.8)	14(21.9)	
有	46(74.2)	50(78.1)	
CP 评分[ <i>n</i> (%)]			0.137
B7	47(75.8)	40(62.5)	
B8	10(16.1)	20(31.2)	
B9	5(8.1)	4(6.2)	
ECOG 评分[ <i>n</i> (%)]			0.029
0 分	42(67.7)	30(46.9)	
1 分	20(32.3)	34(53.1)	
BCLC 分期[ <i>n</i> (%)]			0.013
B 期	24(38.7)	11(17.2)	
C 期	38(61.3)	53(82.8)	
血管侵犯[ <i>n</i> (%)]			0.216
无	32(51.6)	25(39.1)	
有	30(48.4)	39(60.9)	
肝外转移[ <i>n</i> (%)]			0.126
无	44(71.0)	36(56.2)	
有	18(29.0)	28(43.8)	
TACE 类型[ <i>n</i> (%)]			0.592
cTACE	48(77.4)	53(82.8)	
DEB-TACE	14(22.6)	11(17.2)	

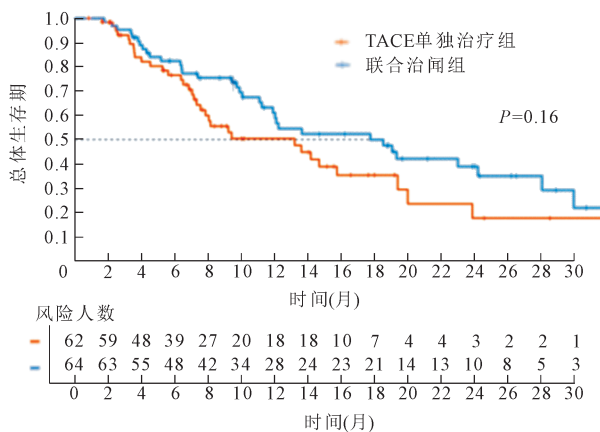


图 1 CP 分级 B 级患者 OS 生存曲线

风险模型显示,联合治疗与更好的 OS 相关( $HR: 0.57, 95\%CI: 0.34 \sim 0.95, P = 0.032$ )(表 2)。

联合治疗组、单独治疗组分别有 46 例(71.9%)、37 例(59.7%)患者发生 AE,其中分别有 9 例(14.1%)、6 例(9.7%)为 3 级/4 级 AE,均未见 5 级 AE。联合治疗组中有 4 例(6.3%)患者因 AE

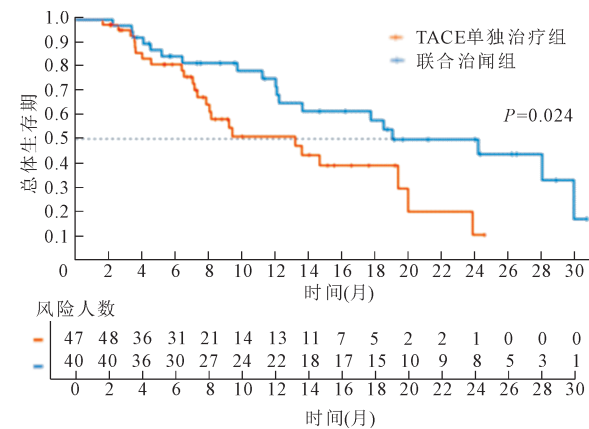


图2 CP评分7分患者OS生存曲线

停用免疫治疗,8例(12.5%)停用靶向药物;9例(14.1%)免疫治疗中断,13例(20.3%)靶向药物剂量减少或中断。

3 讨论

本多中心回顾性队列研究结果表明,TACE联合免疫和靶向治疗CP B级HCC患者OS、PFS或ORR与TACE单独治疗相比,没有明显改善;亚组分析显示,联合治疗组CP评分7分患者与单独治疗组相比获得了更好OS。值得注意的是,本研究两组患者肿瘤负荷均较高,联合治疗组>80%患者为BCLC分期C期。其中>60%患者治疗前已出现门静脉癌栓,43%出现肝外转移。

CheckMate 040 队列5研究是目前报道的唯一

一篇免疫治疗CP分级B级晚期HCC患者前瞻性研究,49例CP B级患者接受纳武利尤单抗单药治疗,结果显示中位PFS为2.7个月,ORR为12%(5%~25%)<sup>[26]</sup>。Fessas等<sup>[27]</sup>近期报道一项聚焦于纳武利尤单抗治疗晚期HCC经验的国际回顾性研究,CP B级患者中位OS为7.3个月,明显短于A级患者(16.3个月, $P<0.001$ )。虽然间接比较应予谨慎,但本研究与CheckMate 040队列研究和国际回顾性研究相比,两组OS或PFS明显更好。

虽然分子靶向治疗、免疫治疗或免疫联合靶向治疗是晚期HCC(CP A和B级)标准推荐治疗方法,但几乎所有与系统性治疗相关的前瞻性试验研究均仅纳入CP A级患者。目前仅有一项多中心回顾性研究报道了免疫联合靶向治疗对CP B级HCC患者疗效和安全性,对154例(76%)CP A级、48例(24%)B级HCC患者分别一线使用阿替利珠单抗联合贝伐单抗治疗,结果显示整个队列中位OS为14.9个月,CP A级、B级患者分别为16.8个月、6.7个月( $P=0.0003$ ),A级与B级患者ORR比较差异无统计学意义(26%比21%, $P>0.05$ )<sup>[28]</sup>。该回顾性研究报道的OS和ORR均低于本研究。

BCLC分期系统中,TACE被推荐作为中期HCC(包括CP A级和B级)患者的标准治疗方法。先前研究表明,接受TACE治疗患者理想的肝功能为CP A级或B级(限制在评分7)<sup>[29]</sup>。相比之下,一些研究表明TACE可有效和安全地应用于CP B

表2 OS单因素和多因素分析

变量参数	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
ECOG评分 1:0	1.19	0.73~1.93	0.481			
病因 乙型肝炎病毒:其他	1.35	0.77~2.37	0.299			
肝硬化 有:无	1.53	0.85~2.78	0.157	1.79	0.97~3.30	0.061
C-P分级评分 B8~9:B7	1.30	0.79~2.15	0.304			
BCLC分期 C:B	1.70	0.94~3.06	0.078	0.71	0.26~1.93	0.500
门静脉侵犯 有:无	2.25	1.33~3.80	0.002	2.89	1.21~6.90	0.017
肝外转移 有:无	0.79	0.47~1.31	0.359			
TACE类型 DEB-TACE:cTACE	0.95	0.51~1.78	0.874			
治疗 联合治疗:单独治疗	0.71	0.44~1.15	0.160	0.57	0.34~0.95	0.032

多因素分析包括单因素分析中 $P\leq 0.2$ 的变量

级,甚至 C 级 HCC 患者<sup>[30]</sup>。因此,对于 CP B 级,特别是 CP 评分 8~9 分患者,应仔细评估 TACE 潜在预后和并发症。本研究也发现,与 TACE 单独治疗相比,只有 CP 评分为 7 的 B 级患者可从 TACE 联合免疫和靶向治疗中获益。

本研究局限性:①回顾性研究可能会导致选择偏差;②使用多种免疫和靶向药物进行研究,存在不同厂家药物间差异;③研究样本量相对较小。

总之,尽管本研究结果有令人满意的 PFS 和 ORR,但 TACE 治疗中联合免疫和靶向治疗并不能显著改善 CP B 级 HCC 患者预后。仍有必要进一步进行大样本量前瞻性研究。

### 【参考文献】

- [1] Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019,380:1450-1462.
- [2] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet,2018,391:1301-1314.
- [3] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers,2021,7:6.
- [4] 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.
- [5] Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. Liver Int,2015,35:2155-2166.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2002, 35: 1164-1171.
- [9] Chang X, Lu X, Guo J, et al. Interventional therapy combined with immune checkpoint inhibitors: emerging opportunities for cancer treatment in the era of immunotherapy[J]. Cancer Treat Rev,2019,74:49-60.
- [10] Pinato DJ, Murray SM, Forner A, et al. Trans arterial chemoembolization as a loco-regional inducer of immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma: implications for immunotherapy[J]. J Immunother Cancer,2021,9:e003311.
- [11] Tischfield DJ, Gurevich A, Johnson O, et al. Transarterial embolization modulates the immune response within target and nontarget hepatocellular carcinomas in a rat model [J]. Radiology,2022,303:215-225.
- [12] Montasser A, Beaufrère 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.
- [13] Ben Khaled N, Seidensticker M, Rieke J, et al. Atezolizumab and bevacizumab with transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: the DEMAND trial protocol [J]. Future Oncol,2022,18:1423-1435.
- [14] Llovet JM, Vogel A, Madoff DC, et al. Randomized phase 3 LEAP-012 study: transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment [J]. Cardiovasc Intervent Radiol,2022,45:405-412.
- [15] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16: 589-604.
- [16] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2020,382:1894-1905.
- [17] 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.
- [18] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. Clin Cancer Res,2021,27:1003-1011.
- [19] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase I b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38: 2960-2970.
- [20] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol,2018,69:182-236.
- [21] 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.
- [22] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗 (TACE) 临床实践指南 [J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1117-1126.
- [23] Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition) [J]. Liver Cancer,2020,9:682-720.
- [24] Lu J, Zhao M, Arai Y, et al. Clinical practice of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: consensus statement from an international expert panel of International Society of Multidisciplinary Interventional Oncology (ISMIO) [J]. Hepatobiliary Surg Nutr,2021,10:661-671.