

• 临床研究 Clinical research •

肝动脉灌注化疗联合卡瑞利珠单抗及索拉非尼治疗
中晚期肝癌的疗效与安全性分析

殷梦杰, 付守忠, 戴 锋, 王 斌, 王晓维, 丁 苇, 蒋逢辰, 沈建东

【摘要】 目的 探讨肝动脉灌注化疗(HAIC)联合索拉非尼及卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌(HCC)的有效性及安全性。**方法** 收集 2019 年 8 月到 2020 年 8 月在南通大学附属南通第三医院接受 HAIC 联合卡瑞利珠单抗及索拉非尼治疗的 36 例 HCC 患者的临床资料,根据改良实体瘤临床疗效评价标准(mRECIST)评估联合治疗后的客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR),采用美国国家癌症研究所制定的不良事件评价标准 5.0 版评估治疗的安全性。**结果** 4 周期的 FOLFOX-HAIC 治疗后患者的 ORR、DCR 分别是 38.9%、77.8%;随访观察 30 个月,患者中位无进展生存期(mPFS)306 d(95%CI: 242.7~369.3),中位总生存期(mOS)为 515 d(95%CI:482.5~547.5)。1 例患者经治疗后成功转化行外科手术治疗。总体不良事件 100%,其中 3 级以上不良事件 9 例(25%),包括严重腹痛 2 例(5.6%),恶心 1 例(2.8%),呕吐 1 例(2.8%),谷丙转氨酶升高 3 例(8.3%),谷草转氨酶升高 1 例(2.8%),因发生严重免疫性肺炎导致肺功能衰竭死亡 1 例(2.8%)。**结论** 中晚期肝癌采用肝动脉灌注化疗联合卡瑞利珠和索拉非尼治疗具有较好的肿瘤客观缓解率和疾病控制率,且安全性可控,为中晚期肝癌的治疗提供了新的选择,但患者长期生存获益有待更大样本量研究证实。

【关键词】 肝细胞癌;肝动脉灌注化疗;安全性;疗效

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-11-1212-06

Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with carrelizumab and sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: its clinical efficacy and safety YIN Mengjie, FU Shouzhong, DAI Feng, WANG Bin, WANG Xiaowei, DING Wei, JIANG Fengchen, SHEN Jiandong. Department of Vascular Intervention, Affiliated Nantong Third Hospital of Nantong University (Nantong Municipal Third People's Hospital), Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: SHEN Jiandong, E-mail: shenjiandong_78722@hotmail.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy(HAIC) combined with carrelizumab and sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** The clinical data of 36 HCC patients, who were admitted to the Affiliated Nantong Third Hospital of Nantong University of China to receive HAIC combined with carrelizumab and sorafenib from August 2019 to August 2020, were collected. According to modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(mRECIST), the objective response rate(ORR) and disease control rate(DCR) of the combination therapy were evaluated. The Common Terminology Criteria Adverse Events Version 5.0 developed by American National Cancer Institute was used to evaluate the clinical safety. **Results** After receiving 4 cycles of FOLFOX-HAIC, the ORR and DCR of the patients were 38.9% and 77.8% respectively. The patients were followed up for 30 months. The median progression-free survival(mPFS) was 306 days(95%CI: 242.7-369.3), and the median overall survival(mOS) was 515 days(95%CI: 248.2-547.5). After HAIC treatment, one patient was successfully changed to surgical operation. The overall incidence of adverse events were 100%. There were 9 adverse events(25%) above grade III,

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.11.011

基金项目:江苏省南通市科学技术局基金(JCZ2022019),南通市科学研究和社会民生科技计划项目(JCZ2022024)

作者单位:226001 江苏南通 南通大学附属南通第三医院(南通市第三人民医院)介入血管科

通信作者:沈建东 E-mail: shenjiandong_78722@hotmail.com

including severe abdominal pain($n=2, 5.6\%$), nausea($n=1, 2.8\%$), vomiting($n=1, 2.8\%$), elevated alanine aminotransferase($n=3, 8.3\%$), elevated aspartate aminotransferase($n=1, 2.8\%$), and death due to pulmonary failure caused by severe immune-induced pneumonia($n=1, 2.8\%$). **Conclusion** For the treatment of advanced HCC, HAIC combined with carrelizumab and sorafenib has better ORR and DCR with controllable safety, which provides a new option for the treatment of advanced HCC. However, studies with large sample size need to be conducted before its long-term survival benefit of patients can be further validated.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; hepatic arterial infusion chemotherapy; safety; curative efficacy

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌病例的 75%~80%^[1], 在中国, 超过 80% 的 HCC 病例源于乙型肝炎病毒(HBV)感染, 5 年总生存率(OS)仅为 10%~18%^[2]。进展到巴塞罗那分期(BCLC)C 期的 HCC 通常丧失了手术切除机会, 大血管侵犯和肝外转移也是预后不良的主要危险因素^[3]。尽管近些年随着以免疫检查点抑制剂(ICI)和抗血管生成等系统抗肿瘤治疗的临床应用, BCLC C 期 HCC 患者的治疗选择有所增加, 但仍需要新的能提高总生存率的治疗策略。采用奥沙利铂、氟尿嘧啶和亚叶酸钙(FOLFOX)方案经肝动脉持续灌注(HAIC)治疗是近年来中晚期 HCC 的有效治疗方法^[4-5]。研究表明, 与单用索拉非尼相比, HAIC 联合索拉非尼可提高肝细胞癌患者的生存率^[6]。采用 FOLFOX-HAIC 联合系统抗肿瘤治疗可进一步提高中晚期 HCC 疗效。近期的一项临床试验表明, 对具有高危特征的晚期 HCC 患者采用 HAIC 联合仑伐替尼和托瑞帕利单抗治疗安全可行^[7]。本研究旨在评估 HAIC 联合卡瑞利珠单抗和索拉非尼治疗中晚期肝癌的有效性及安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2019 年 8 月至 2020 年 8 月在南通大学附属南通第三医院介入科治疗的 36 例 HCC 患者的临床资料, 所有患者均给予 HAIC 联合索拉非尼及卡瑞利珠单抗治疗。纳入标准: ①年龄 18~80 岁; ②肝功能 Child-Pugh A 或 B 级; ③美国东部肿瘤协作组体力状况评分(ECOG)≤2 分; ④原发性肝癌的诊断符合《原发性肝癌诊疗规范(2022 版)》, 肿瘤分期为 II b~III b 期; ⑤HAIC 联合卡瑞利珠单抗加索拉非尼治疗至少 4 个周期。排除标准: ①碘过敏者; ②既往接受过肝动脉栓塞化疗, 免疫靶向等全身治疗; ③伴有严重的心、脑、肾等脏器疾病或其他器官肿瘤史; ④凝血功能障碍。本研究获得南通大学

附属南通第三医院伦理委员会批准通过(EK2022019), 所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均选择股动脉入路, 采用改良 Seldinger 技术穿刺股动脉, 成功后置入 5 F 血管鞘, 用 4 F RH 导管超选择肝固有动脉, 造影明确肝肿瘤范围, 以及有无明显肝动脉-门静脉瘘或肝动脉-肝静脉瘘, 然后将 4 F 导管或微导管(MC-PE27131, TERUMO, 日本)超选择插管至肿瘤供血动脉后, 予以肝素水封管, 穿刺点及体外导管用无菌敷料包扎固定, 返回病房后用电子注药泵经导管行 HAIC 治疗。FOLFOX-HAIC 方案: 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20050962) 85 mg/m², 3 h; 亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20080718) 400 mg/m², 2 h; 氟尿嘧啶(西南药业股份有限公司, 国药准字 H50020128) 400 mg/m², 2 h; 氟尿嘧啶 2 400 mg/m², 46 h。上述治疗方案 4 周 1 次, 每位患者 HAIC 总次数为 4 次。

每位患者第一次 HAIC 治疗肝功能恢复后采用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字 S20190027) 200 mg, 静脉滴注, 每 3 周静脉滴注 1 次, 治疗过程中如果出现严重不良事件则立即停药。同时口服索拉非尼(拜耳医药保健有限公司, 国药准字 H20160201) 400 mg, bid。治疗过程中观察患者药物引起的不良事件, 根据情况调整药物剂量或停药。

1.3 随访及观察指标

每次 HAIC 术前、术后 3 d 及术后 2 周均复查血常规、肝肾功能等实验室指标, 同时观察并记录每位患者出现的不良事件, 使用美国国家癌症研究所制定的第五版不良事件通用术语评价标准^[8](Common Terminology Criteria Adverse Events Version 5.0, CTCAEv. 5.0)评估不良事件。1 次 HAIC + 1 次卡瑞利珠单抗治疗为 1 个周期, 每 8 周随访复查上腹部增强 MRI 及胸部平扫 CT, 并根据实体瘤

mRECIST 标准进行肝脏肿瘤的客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR),疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)例数/总例数 $\times 100\%$,客观缓解率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数 $\times 100\%$ 。并用无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)评估疗效。本研究随访截止到 2023 年 2 月。

1.4 统计学方法

运用 SPSS 25.0 统计软件进行数据统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示,计数资料采用例(%)表示。PFS 和 OS 采用 Kaplan-Meier 进行统计分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料

本研究入组 36 例肝癌患者,男性 32 例,女性 4 例;年龄 <60 岁 22 例,年龄 ≥ 60 岁 14 例,年龄(57.94 ± 8.86)岁;Child-Pugh 分级:A 级 30 例,B 级 6 例;ALBI 分级:1 级 10 例,2 级 25 例,3 级 1 例;HBV 感染 31 例,HCV 感染 4 例,酒精性肝病 1 例;BCLC 分期:B 期 7 例,C 期 29 例;CNLC 分期:II b 期 7 例,III a 期 20 例,III b 期 9 例。肿瘤最大直径 <5 cm 6 例, ≥ 5 cm 30 例,中位直径 8.85 cm,见表 1。所有患者均完成 HAIC 联合卡瑞利珠单抗和索拉非尼治疗 4 个周期。

表 1 患者一般资料[n(%)]

参数	数值
性别	
男	32(88.9)
女	4(11.1)
年龄	
<60 岁	22(61.1)
≥ 60 岁	14(38.9)
Child-Pugh 分级	
A	30(83.3)
B	6(16.7)
ALBI 分级	
1	10(27.8)
2	25(69.4)
3	1(2.8)
病因	
HBV	31(86.1)
HCV	4(11.1)
酒精性肝病	1(2.8)
BCLC 分期	
B	7(19.4)
C	29(80.6)
CNLC 分期	
II b	7(19.4)
II a	20(55.6)
III b	9(25)
肿瘤直径	
<5 cm	6(16.7)
≥ 5 cm	30(83.3)

2.2 疗效评价

HAIC 联合免疫靶向药物治疗 16 周后依据 mRECIST 标准评价,36 例患者中完全缓解 4 例(11.1%),部分缓解 10 例(27.8%),疾病稳定 14 例(38.9%),疾病进展 8 例(22.2%),客观缓解率 14 例(38.9%),疾病控制 28 例(77.8%)。所有患者接受联合治疗后随访 30 个月,中位无进展生存期(mPFS)306 d(95%CI:242.7~369.3),见图 1。中位生存期(mOS)515 d(95%CI:482.5~547.5),见图 2。

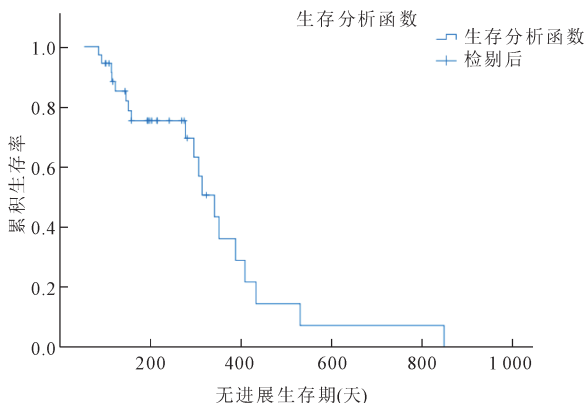


图 1 无进展生存期分析曲线

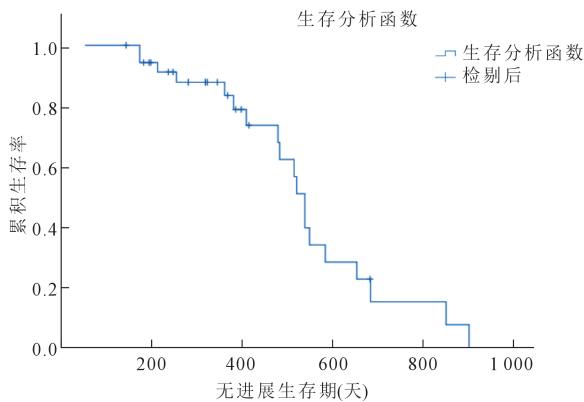
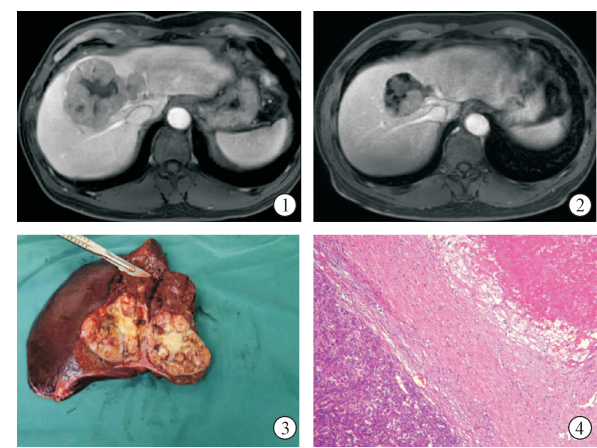


图 2 生存曲线

1 例患者诊断为原发性肝癌 III a 期,初始肿瘤最大直径 9.9 cm,肝癌生化标志物甲胎蛋白(AFP):180.96 ng/mL,异常凝血酶原:1948.06 mAU/mL。经过 4 个周期 FOLFOX-HAIC 联合卡瑞利珠单抗和索拉非尼治疗,肝癌最大直径缩小至 5.5 cm,肝癌生化标志物 AFP 降至 12.37 ng/mL,异常凝血酶原:475.46 mAU/mL。行 II 期扩大左半肝切除术,术后继续靶向免疫治疗,病理学提示部分缓解,随访至 2023 年 2 月,总生存期 154 d,无瘤生存期 52 d,见图 3。



患者 CNLC 分期Ⅲa 期 HCC, 经 HAIC 联合卡瑞利珠单抗加索拉非尼治疗后行手术切除:①治疗前患者上腹部 MRI 增强显示肿瘤最大直径 9.9 cm, 肝左静脉及肝中静脉受侵;②4 个周期的 HAIC 联合卡瑞利珠单抗加索拉非尼治疗后, 上腹部增强 MRI 检查显示肿瘤直径缩小至 5.5 cm, 癌栓缩小;③外科手术切除大体标本, 肿瘤大部分坏死;④多点病理取材显示病灶约 90% 肿瘤坏死(HE 染色 ×100)

图 3 典型病例影像学及手术和病理检查资料

2.3 安全性评估

截止到 2023 年 2 月, 本研究总体不良事件发生率为 100%, 其中大多数不良事件为 1 级和 2 级, 3 级以上不良事件有 9 例(25%)。包括严重腹痛 2 例(5.6%), 恶心 1 例(2.8%), 呕吐 1 例(2.8%), 谷丙转氨酶升高 3 例(8.3%), 谷草转氨酶升高 1 例(2.8%), 见表 2。在随访观察过程中有 1 例(2.8%)因发生严重免疫性肺炎导致肺功能衰竭而死亡。本研究中多数不良事件均可控, 在给予对症治疗后得到缓解。

3 讨论

由于中晚期 HCC 患者常合并血管侵犯或远处转移, 恶性程度高, 单一分子靶向治疗或免疫治疗效果有限。IMbrave150^[9]与 KEYNOTE-524^[10]两项重要研究结果也证实, 靶向联合免疫治疗是晚期 HCC 更为优选的一线治疗选择。近几年, 中国学者的研究证明基于 FOLFOX 方案的 HAIC 显示了良好治疗效果^[11], 特别是 HAIC 同时联合靶向及免疫治疗, 有效提高了患者的疾病控制率和转化后外科手术切除率, 更有效地延长了 HCC 患者的 OS 和 PFS^[12]。因此, 分析临床真实世界 HAIC 联合靶向药物及免疫治疗的疗效与安全性, 对于改善中晚期 HCC 生存期, 以及为临床医师提供理论依据, 具有重要的实际意义。

表 2 HAIC 联合索拉非尼 + 卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌不良事件[例(%)]

不良事件名称	不良事件分级			
	1 级	2 级	3 级	5 级
皮疹	8(22.2)	2(5.6)	0	0
手足综合征	11(30.6)	2(5.6)	0	0
口腔溃疡	5(13.9)	1(2.8)	0	0
甲状腺功能减退	3(8.3)	0	0	0
高血压	4(11.1)	1(2.8)	0	0
发热	5(13.9)	0	0	0
腹痛	2(5.6)	8(22.2)	2(5.6)	0
腹泻	6(16.7)	0	0	0
恶心	4(11.1)	2(5.6)	1(2.8)	0
呕吐	7(19.4)	1(2.8)	1(2.8)	0
冠心病	1(2.8)	0	0	0
疲劳	12(33.3)	0	0	0
血小板减少	12(33.3)	0	0	0
中性粒细胞减少	2(5.6)	1(2.8)	0	0
总胆红素升高	18(50.0)	3(8.3)	0	0
谷丙转氨酶升高	26(72.2)	5(13.9)	3(8.3)	0
谷草转氨酶升高	29(80.6)	5(13.9)	1(2.8)	0
蛋白尿	1(2.8)	1(2.8)	0	0
免疫性肺炎				1(2.8)

一项有 2 006 例 HCC 患者的分层对照研究表明, 与索拉非尼组相比, HAIC 组有微血管侵犯但无肝外转移的患者的总生存期明显更长(HAIC 组和索拉非尼组分别为 10.1 个月和 9.1 个月), 由此可见, FOLFOX-HAIC 对有脉管侵犯, 但无肝外转移的 BCLC C 期 HCC 患者带来明显的生存获益^[13]。在一项关于 HAIC 对比索拉非尼的Ⅲ期临床实验中, HAIC 组的 mOS 为 13.9 个月, 索拉非尼组为 8.2 个月($P<0.001$), FOLFOX-HAIC 较索拉非尼有更好的抗肿瘤效果^[14]。

FOLFOX-HAIC 联合系统抗肿瘤治疗能进一步提高晚期 HCC 疗效。Fu 等^[15]回顾性分析并比较了用 HAIC 联合仑伐替尼加 PD1 抑制剂疗法与仑伐替尼联合 PD1 抑制剂疗法治疗的 HCC 合并门静脉癌栓的疗效, 三联合治疗组 mOS 26.3 个月, mPFS 为 11.5 个月。且 ORR 明显比两联合组治疗高 3 倍(61.8% 比 20.8%, $P<0.001$)。Zhang 等^[16]用卡瑞利珠单抗加阿帕替尼联合 HAIC 治疗 35 例 BCLC C 期 HCC 患者, 结果显示 ORR 为 77.1%, DCR 为 97.1%。mPFS 为 10.38 个月, 且安全性可控。肝动脉灌注化疗联合靶向和免疫治疗方案的 3/4 级治疗不良反应发生率为 8.5%~20%, 主要是与化疗相关的血液系统毒性, 但耐受性较好。

本研究中, 回顾性分析了 36 例 CNLC Ⅱb~Ⅲb 期患者运用 HAIC 联合卡瑞利珠单抗加索拉非尼

治疗的疗效与安全性,达到完全缓解有 4 例(11.1%),其中 1 例转化成功,成功进行了肝内肿瘤病灶二期手术切除;部分缓解有 10 例(27.8%),疾病稳定最多,有 14 例(38.9%),疾病进展 8 例(22.2%),客观缓解 14 例(38.9%)。连续随访 30 个月,mPFS 306 d(10.2 个月);mOS 515 d(17.2 个月)。较 Fu 等^[15]研究的结果中位总生存期少 9.1 个月,可能与本研究入组患者病例少,患者基线肿瘤负荷大以及靶向治疗的方案不同等有关。本研究使用的靶向治疗药物为索拉非尼,其所结合的靶点与阿帕替尼、仑伐替尼不同。仑伐替尼与索拉非尼的Ⅲ期非劣效性试验显示,仑伐替尼相较于索拉非尼已经被证明在晚期 HCC 的治疗上是更好的选择^[17]。本研究入组患者因地方医保政策的限制,均采用了索拉非尼作为联合治疗用药。

根据不良反应统计的结果^[18],HAIC 联合索拉非尼和卡瑞利珠单抗治疗方案对患者肝功能影响较大,超过一半以上的患者出现肝功能损害,主要表现为肝酶和胆红素水平的升高,但在本研究中,均能通过积极保肝降酶以及退黄等治疗得到恢复。另外,与化疗相关的血细胞计数减少的不良反应亦较常见,本研究有 12 例(33.3%)血小板减少,2 例(5.6%)中性粒细胞减少,在及时对症治疗后恢复正常,因此,我们认为该研究的联合治疗方案安全性可控。

TACE 作为传统的介入治疗方法,对中晚期不可切除 HCC 患者治疗的获益是明确的,是目前中晚期肝癌患者的一线治疗手段^[19]。TACE 可以通过介入栓塞使肿瘤局部缺血坏死,也可以使用载药微球对肿瘤细胞直接杀伤破坏。然而,TACE 的局限性也较明显,其很难达到病理学上的完全坏死,单独多次使用容易导致肿瘤组织缺血、缺氧、坏死,微环境产生变化,使肿瘤血管内表皮因子表达增加,促进肿瘤转移,且反复多次 TACE 极易诱发肝功能衰竭^[20]。因此,肝肿瘤个数少,肿瘤体积小的 CNLC 分期Ⅱ期患者使用 TACE 治疗,栓塞能更充分,栓塞后的并发症少。如果同时联合靶向治疗能显示出更好的疗效。

综上所述,HAIC 联合索拉非尼和卡瑞利珠单抗治疗方案,能够显著提高中晚期 HCC 的 mPFS 及 mOS。该治疗方案的安全性可控,可以成为临床治疗中晚期 HCC 的一种安全有效的选择。但是,该研究样本量较少,所有的数据均来自单中心,可能会受到治疗习惯的影响,从而存在选择偏倚。另外,

本研究未设置对照组,其说服力有限。本研究团队后续将进一步探讨联合治疗的长期生存数据以及开展相关对照研究。

[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] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73: 17-48.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5: 953-960.
- [7] Lai Z, He M, Bu X, et al. Lenvatinib, toripalimab plus hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with high-risk advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, phase II trial[J]. Eur J Cancer, 2022, 174: 68-77.
- [8] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. CTCAE version 5.0. evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112: 90-92.
- [9] Finn R, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382: 1894-1905.
- [10] Rizzo A, Dadduzio V, Ricci AD, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab: the next frontier for the treatment of hepatocellular carcinoma? [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2022, 31: 371-378.
- [11] Zheng K, Zhu X, Fu S, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: a randomized trial[J]. Radiology, 2022, 303: 455-464.
- [12] 谢海翔, 韩创业, 彭 凯, 等. 肝动脉灌注化疗联合免疫靶向新辅助治疗单发 CNLC I b 期肝细胞癌的安全性与疗效分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2023, 29: 28-33.