

• 述评 Comment •

中晚期肝细胞癌以 TACE 为基础的综合治疗

仲斌演, 滕皋军

【摘要】 经动脉化疗栓塞(TACE)在中晚期肝细胞癌(HCC)的治疗中发挥着重要作用。基于TACE术后肿瘤内部缺氧环境导致血管内皮生长因子增加,使TACE术后病灶进展风险增加这一情况,TACE联合抗血管生成药物治疗中晚期HCC理论上可起到协同增效作用。然而,这方面的研究大多以失败告终。近年来,免疫治疗在HCC领域取得的进展突破,这既推动了TACE治疗,也面临着全身系统治疗的新挑战。考虑到两者间潜在的协同作用机制,TACE联合免疫治疗为主的系统治疗可能比单一治疗更能提高对中晚期HCC患者的疗效。该文结合以TACE为基础的综合治疗这一领域现有的研究证据,讨论已发表和正在进行的关于TACE联合治疗的证据,探讨基于TACE的综合治疗在中晚期HCC患者治疗中的协同疗效及重要地位。

【关键词】 肝细胞癌;经动脉化疗栓塞;免疫治疗;系统治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2025)-001-0001-04

TACE-based combination therapies in the management of intermediate-advanced stage hepatocellular carcinoma

ZHONG Binyan, TENG Gaojun. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China; Center of Interventional and Vascular Surgery, Department of Radiology, Zhongda Hospital, Medical School Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: TENG Gaojun, E-mail: gjteng@vip.sina.com

【Abstract】 Clinically, transarterial chemoembolization (TACE) plays a crucial role in the treatment of intermediate-advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC), and it is the most widely used therapeutic approach in clinical practice. Based on the fact that the hypoxic environment inside the tumor after TACE leads to an increase of the vascular endothelial growth factor, thereby increasing the risk of tumor progression, TACE combined with anti-angiogenic agents might theoretically have a synergistic effect. Nevertheless, most trials on this topic have failed. In recent years, immunotherapy-based systemic therapy has made breakthrough in the field of HCC treatment, which not only promotes TACE treatment, but also makes physicians to face the challenges of new general systemic treatment. Considering that the two treatments may have potential synergistic mechanism, the combination use of TACE and immunotherapy-based systemic therapy may be superior to the use of only one of the two treatment methods in improving the curative effect in patients with intermediate-advanced stage HCC. This article aims to make a detailed review about the current evidence in the field of TACE-based combination therapies and to discuss the published and ongoing trials concerning the combination use of TACE and systemic treatments, focusing on the synergistic efficacy and the important role of TACE-based combination therapies in treating patients with intermediate-advanced-stage HCC.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; immunotherapy; systemic therapy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2025.01.001

作者单位: 215006 江苏苏州 苏州大学附属第一医院介入科(仲斌演);东南大学附属中大医院介入与血管外科(滕皋军)

通信作者: 滕皋军 E-mail: gjteng@vip.sina.com

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球高发的恶性肿瘤, 近一半 HCC 发生于中国, 2022 年我国新发和死亡病例分别达到了 36.77 万和 31.65 万, 分别名列所有恶性肿瘤的第 4 位和第 2 位^[1]。由于起病隐匿、早诊率低, 80% 以上的 HCC 患者确诊时已处于中晚期, 失去了接受根治性治疗的机会^[2]。根据巴塞罗那 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) 分期系统, 中期 HCC 患者标准的治疗方案为经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE)^[3]。一项针对全球范围内 HCC 治疗方式调查的 BRIDGE 研究结果表明, 中期及晚期 HCC 患者最常用的治疗方式均为 TACE^[4]。在我国, TACE 也是中晚期 HCC 患者最常使用的治疗方式^[5]。

1 TACE 应用现状

两项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 及随后的多项研究奠定了使用碘化油的传统 TACE (conventional transarterial chemoembolization, cTACE) 为中期 HCC 标准治疗的基础^[6-7]。Lencioni 等^[8] 报告了一项包括 101 篇文献、涉及 10 108 例接受 cTACE 治疗患者的系统评价, 结果显示, 接受 TACE 治疗的患者客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 52.5%、中位总生存期 (overall survival, OS) 为 19.4 个月。TACE 的其他适应证还包括局部晚期 HCC 伴有血管侵犯但无肝外扩散的患者、无法进行手术或消融治疗的极早期或早期 HCC 以及作为肝移植的桥接治疗^[9-10]。使用载药微球的 TACE (drug-eluting beads transarterial chemoembolization, DEB-TACE) 被视为 cTACE 的替代方案, 其具有在肿瘤组织中持续释放化疗药物和理想药动学的特点。然而, DEB-TACE 相对于 cTACE 的优越性尚未得到充分证明^[11]。

2 TACE 联合抗血管生成药物治疗中晚期 HCC

动物实验表明, TACE 联合抗血管生成药物 (如恩度和索拉非尼) 可显著抑制血管生成标志物^[12]。在过去十余年中进行了多项 RCT, 以探索 TACE 联合靶向药物治疗 HCC 的安全性和有效性, 但大多数研究结果均为阴性^[9]。其主要有两个方面原因: ① 这些 RCT 使用了多种肿瘤应答评估指标 (RECIST 1.1、mRECIST、RECICL) 和主要研究终点, 如至疾病进展时间 (time to progression,

TTP)、无进展生存时间 (progression-free survival, PFS)、OS, 使试验结果难以采取统一的标准进行评估, 且传统的 TTP 和 PFS 是否能够充分反映 TACE 疗效仍不确定; ② TACE 预后受到多种因素的影响, 如手术医师的技术操作水平、栓塞材料的选择、化疗药物的种类以及重复 TACE 的标准等, 使这类 RCT 难以保证 TACE 疗效的均质性。

TACTICS 研究是一项比较 TACE 联合索拉非尼与 TACE 单药治疗的 II 期 RCT, 结果表明, TACE 联合索拉非尼相较于单纯 TACE 可显著改善中期 HCC 患者的中位 PFS (25.2 个月比 13.5 个月; $HR = 0.59, P = 0.006$)^[13]。然而, 另一主要研究终点中位 OS 在联合组中未显示显著优越性 (36.2 个月比 30.8 个月; $HR = 0.861, P = 0.40$)。因此, 将 TACTICS 研究视为“阳性”研究是不精确的。

迄今为止, 唯一达到主要研究终点的试验是 LAUNCH, 这是一项在中国进行的 III 期 RCT, 共纳入 338 例患者, 比较了仑伐替尼联合 TACE 与仑伐替尼单药治疗晚期 HCC 的有效性与安全性。结果显示, 联合组的中位 OS 显著长于单药组 (17.8 个月比 11.5 个月; $HR = 0.45, P < 0.001$)^[14]。该试验为将 TACE 加入晚期 HCC 患者的治疗提供了有力证据。

3 TACE 联合免疫治疗中晚期 HCC

近年来, 随着多项有效的 RCT, 以 PD-(L)1 抑制剂为代表的免疫治疗联合靶向/抗血管生成药物方案已成为晚期肝癌的一线治疗方案^[15-17]。TACE 与免疫和靶向治疗机制协同, 有望为 HCC 患者带来更多的生存机会, 且 TACE 与 PD-(L)1 抑制剂联合治疗已得到越来越广泛地应用^[9]。为探索 TACE 联合以免疫治疗为基础的疗效和安全性, 由中国医师协会介入医师分会发起的中国肝癌临床研究联盟 (CHANCE) 全国注册平台于 2021 年 4 月 20 日在南京启动。目前, CHANCE 已发起二十多项关于 TACE 联合免疫治疗的临床研究。CHANCE001 是一项入组了 826 例 HCC 患者的全国多中心回顾性队列研究, 比较 TACE 联合 PD-(L)1 抑制剂和分子靶向治疗与 TACE 单药治疗不可切除 HCC 的有效性与安全性^[18]。在倾向评分匹配后, 联合治疗组相较于单纯 TACE 组的中位 PFS 显著延长 (9.5 个月比 8.0 个月; $HR = 0.70, P = 0.002$), 中位 OS 也更长 (19.2 个月比 15.7 个月; $HR = 0.63, P < 0.001$)。此外, 联合治疗组的 ORR 也显著增高

(60.1%比 32.0%; $P<0.001$)。在安全性方面,3/4 级不良事件的发生率在联合治疗组和单药组分别为 15.8%和 7.5%。CHANCE001 研究中纳入了多种 PD-(L)1 抑制剂和分子靶向药物组合,随后启动了 CHANCE2211 研究,纳入了固定组合的卡瑞利珠单抗和阿帕替尼^[19]。结果表明,与 TACE 单药治疗相比,TACE 联合卡瑞利珠单抗和阿帕替尼显著改善了中位 OS(24.1 个月比 15.7 个月; $HR=0.41$, $P=0.008$)、PFS(13.5 个月比 7.7 个月; $HR=0.52$, $P=0.003$)和 ORR(59.5%比 37.4%; $P=0.002$)。联合治疗组的 3/4 级不良事件的发生率略高于单药组(16.7%比 8.2%)。

在进一步优化患者选择和统计分析设计后,CHANCE2201 研究比较了 TACE 联合靶免(802 例)与单纯靶免(442 例)在晚期 HCC(BCLC C 期/CNLC IIIa 期)的有效性及安全性,并采用了模拟目标试验框架分析^[20]。结果显示,TACE 联合靶免治疗组中位 OS 及 PFS 分别为 22.6 个月及 9.9 个月,ORR 为 47.3%,均显著优于单纯靶免治疗组的 15.9 个月和 7.4 个月,ORR 为 29.7%。安全性方面,3/4 级不良事件发生率分别为 22.2%比 18.1%。

上述 CHANCE 系列研究从多个维度证实了 TACE 联合免疫靶向药物治疗 HCC 有协同增效作用,形成了较为完整的证据链。值得注意的是,该系列研究挑战了 BCLC 推荐的对晚期 HCC 的治疗策略,即晚期 HCC 的治疗推荐方案应该更新为 TACE+免疫靶向治疗。我国更新的《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》已将伴有血管侵犯的局部晚期(IIIa)HCC 患者的治疗推荐更新为 TACE/TACE+免疫靶向治疗。

随着 TACE 联合免疫靶向药物治疗 HCC 研究的不断深入,目前已有两项 RCT 报道了其中期研究结果。EMERALD-1 比较了 TACE 联合度伐利尤单抗+贝伐珠单抗治疗中期 HCC 的有效性和安全性^[21]。该研究达到了主要研究终点:与单独 TACE 相比,TACE 联合度伐利尤单抗及贝伐珠单抗带来了有临床意义的 PFS(基于 RECIST1.1)改善,两组的 PFS 分别为 15.0 个月及 8.2 个月($HR=0.77$, $P=0.032$)。安全性方面,三联治疗组和单独 TACE 组中,分别有 45.5%和 23.0%的患者出现了 3/4 级不良事件。在欧洲肿瘤学年会(ESMO2024)上发布了 LEAP-012 的中期分析数据结果:与单独 TACE 相比,TACE 联合帕博利珠单抗及仑伐替尼显著提高了 PFS(基于 RECIST1.1)

(14.6 个月比 10.0 个月; $HR=0.66$, $P=0.0002$)。远期预后方面,LEAP-012 的结果与 EMERALD-1 类似,OS 数据尚未成熟,但未达到预设 P 值。安全性方面,三联治疗组和单独 TACE 组中分别有 71.3%和 31.5%的患者出现了 ≥ 3 级不良事件。从 PFS 角度分析,EMERALD-1 及 LEAP-012 的研究结果与 CHANCE 系列研究的结果较为一致,但仍需进一步观察其 OS 的最终结果。目前,有多项 TACE 联合免疫治疗的系统药物治疗中晚期 HCC 患者的 RCT 正在进行中。

4 总结

在免疫治疗时代,TACE 结合免疫治疗为基础的全身治疗在对 HCC 的治疗中发挥着关键作用,以 TACE 为基石的综合治疗已成为中晚期 HCC 的重要治疗方式。该联合疗法的安全性和有效性随着越来越多证据的发表被证实。TACE 联合免疫靶向药物治疗挑战了 BCLC 对晚期 HCC 的治疗策略推荐,即晚期 HCC 的治疗推荐方案应该更新为 TACE+免疫靶向治疗。

[参考文献]

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74: 229-263.
- [2] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 6.
- [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] Park J, 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.
- [5] 刘 嵘,程永德,王小林,等. 中国肝细胞癌 TACE 治疗的历史、现状和展望——纪念我国介入放射学奠基人林贵教授[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 743-746.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Zhong BY, Jin ZC, Chen JJ, et al. Role of transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11: 480-489.
- [10] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31: 1039-1044.
- [11] Zhang L, Sun JH, Ji JS, et al. Imaging changes and clinical complications after drug-eluting bead versus conventional transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma; multicenter study [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 217: 933-943.
- [12] Deng G, Zhao DL, Li GC, et al. Combination therapy of transcatheter arterial chemoembolization and arterial administration of antiangiogenesis on VX2 liver tumor [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34: 824-832.
- [13] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Final results of TACTICS: A randomized, prospective trial comparing transarterial chemoembolization plus sorafenib to transarterial chemoembolization alone in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11: 354-367.
- [14] 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.
- [15] Finn RS, Qin SK, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1894-1905.
- [16] 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.
- [17] Qin S, Chan S, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310); a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402: 1133-1146.
- [18] Zhu HD, Li HL, Huang MS, et al. Transarterial chemoembolization with PD-(L)1 inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001) [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 58.
- [19] Jin ZC, Zhong BY, Chen JJ, et al. Real-world efficacy and safety of TACE plus camrelizumab and apatinib in patients with HCC (CHANCE2211); a propensity score matching study[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33: 8669-8681.
- [20] Jin ZC, Chen JJ, Zhu XL, et al. Immune checkpoint inhibitors and anti-vascular endothelial growth factor antibody/tyrosine kinase inhibitors with or without transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (CHANCE2201); a target trial emulation study[J]. *E Clinical Medicine*, 2024, 72: 102622.
- [21] Lencioni R, Kudo M, Erinjeri J, et al. EMERALD-1; a phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42: LBA432.

(收稿日期: 2024-09-20)

(本文编辑: 靳 宇)