

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

# 仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂二线治疗 HAIC 后进展性晚期肝细胞癌安全性和有效性

魏启明, 钟 胜, 张海明, 张 红, 张锋涛

**【摘要】 目的** 探讨仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂(ICI)治疗经肝动脉灌注化疗(HAIC)后进展性晚期肝细胞癌(HCC)患者的安全性和有效性。**方法** 回顾性分析 2018 年 5 月至 2022 年 3 月在广东省中医院接受 HAIC 治疗后评估为疾病进展(PD)并以仑伐替尼联合 ICI 方案二线治疗的 67 例巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期 C 期 HCC 患者临床资料。根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评估肿瘤反应,包括总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR)。基于 Cox 比例风险回归模型的单因素和多因素分析确定预后相关危险因素。根据不良事件通用术语标准(CTCAE)记录评估治疗相关不良反应。**结果** 接受仑伐替尼联合 ICI 方案二线治疗的 67 例一线 HAIC 后进展性 BCLC 分期 C 期 HCC 患者中位 OS、PFS 分别为 18.4 个月、7.2 个月,ORR、DCR 分别达 22.4%(15/67)、67.2%(45/67)。Cox 单因素和多因素分析显示,美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)评分和乙型肝炎病毒(HBV)感染是影响 OS 的独立危险因素,而甲胎蛋白(AFP)水平是影响 PFS 的独立危险因素。转氨酶水平升高、高血压和高胆红素血症是主要的治疗相关不良反应,治疗过程中无死亡发生。**结论** 仑伐替尼联合 ICI 二线治疗 HAIC 后进展性晚期 HCC 患者具有良好的有效性及可耐受的不良反应。

**【关键词】** 仑伐替尼;免疫检查点抑制剂;经肝动脉灌注化疗;肝细胞癌;进展

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2025)-003-0261-07

**Safety and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy using second-line lenvatinib plus immune checkpoint inhibitors in the treatment of progressive advanced hepatocellular carcinoma** WEI Qiming, ZHONG Sheng, ZHANG Haiming, ZHANG Hong, ZHANG Fengtao. Department of Interventional Therapy, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong Province 510120, China

Corresponding author: ZHANG Fengtao, E-mail: zhangfengtao2024@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the safety and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy(HAIC) using lenvatinib plus immune checkpoint inhibitors (ICI) in the treatment of progressive advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of 67 patients with HCC of BCLC stage C, who received HAIC treatment at the Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine of China from May 2018 to March 2022 and were assessed as in disease progression (PD) status after HAIC treatment, then had to further receive second-line treatment with lenvatinib plus ICI regimen. According to modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST), the tumor responses, including overall survival (OS), progression free survival (PFS), objective response rate (ORR), and disease control rate (DCR), were evaluated. Univariate analysis and multivariate analysis based on the COX proportional hazards regression model were used to determine the prognosis-related risk factors. According to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2025.03.006

作者单位: 510120 广东广州 广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)介入科(魏启明);东莞东华医院肿瘤与血管介入科(钟 胜);广东药科大学附属第一医院医学影像科(张海明);暨南大学附属第六医院介入治疗科(张 红);华中科技大学协和深圳医院(深圳市南山区人民医院)介入科(张锋涛)

通信作者: 张锋涛 E-mail: zhangfengtao2024@163.com

5.0 (CTCAE 5.0), the treatment-related adverse effects were recorded and evaluated. **Results** The median OS and median PFS in the 67 patients with HCC of BCLC stage C receiving second-line treatment with lenvatinib plus ICI regimen, who were evaluated as in PD status after first-line HAIC treatment, were 18.4 months and 7.2 months respectively. The ORR and DCR were 22.4% (15/67) and 67.4% (45/67) respectively. Univariate analysis and multivariate analysis showed that Eastern Cooperative oncology Group (ECOG) score and hepatitis B virus (HBV) infection were the independent risk factors affecting OS, while AFP level was an independent risk factor affecting PFS. The main treatment-related adverse reactions included elevation of transaminase level, hypertension, and hyperbilirubinemia. No death occurred during the therapeutic course. **Conclusion** For patients with HCC of BCLC stage C, who become in PD status after first-line HAIC treatment, second-line treatment with lenvatinib plus ICI regimen carries satisfactory efficacy and its adverse reaction is tolerable.

**【Key words】** lenvatinib; immune checkpoint inhibitor; hepatic arterial infusion chemotherapy; hepatocellular carcinoma; progression

肝细胞癌(HCC)是一种极具肿瘤异质性的高侵袭性肝脏恶性肿瘤<sup>[1-3]</sup>,大多数患者在首次确诊时已进展至晚期,错过了肝移植或手术切除等根治性机会。晚期 HCC 多合并大血管侵犯、肝外转移及高肿瘤负荷等疾病进展(progressive disease,PD)相关高危因素,面临诸多棘手挑战。传统标准索拉非尼单药治疗晚期 HCC 显示出有限的生存获益、肿瘤缓解率以及较差的耐受性<sup>[4-5]</sup>。根据欧洲肝病研究学会(EASL)HCC 管理指南<sup>[6]</sup>,经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是进展期 HCC 治疗公认的主要可选择方案之一。但 TACE 并不能使所有进展期 HCC 患者受益,尤其是高肿瘤负荷患者。根据巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期及中国肝癌分期方案(CNLC)指南,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、仑伐替尼等靶向治疗联合免疫治疗或单纯靶向治疗是晚期 HCC 一线治疗方式。此外,经肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)具有肿瘤局部高药物浓度的抗肿瘤作用优势<sup>[7]</sup>。既往Ⅲ期临床试验研究已证实 HAIC 相较于 TACE 和传统标准索拉非尼靶向治疗晚期 HCC 的优势,且 HAIC 后靶病灶缩小可通过手术切除、消融和立体定向体部放疗实现转化治疗<sup>[8-9]</sup>。目前日本肝脏病协会(JSH)推荐 HAIC 为晚期 HCC 一线治疗方案并得到广泛应用。然而一线 HAIC 应用于高度肿瘤异质性和较差肿瘤分期的晚期 HCC 患者发生 PD 不可避免,且其 PD 与总生存期(overall survival, OS)低下显著相关<sup>[10]</sup>,因此其二线治疗选择面临重要挑战。仑伐替尼通过多通路机制抑制肿瘤血管生成进而发挥抗肿瘤作用,被推荐为晚期 HCC 一线或二线治疗<sup>[11-12]</sup>。随着 HCC 治疗步入免疫治疗时代,

虽然其单一用药仅在 15%~20% HCC 患者中观察到治疗反应<sup>[13]</sup>,但仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)应用的生存获益在多项临床试验研究中得到了证实。目前仑伐替尼联合 ICI 方案用于一线 HAIC 后发生 PD 的晚期 HCC 患者的疗效尚未明确,为此本研究探讨该替代方案二线治疗首次一线 HAIC 后 PD 的晚期 HCC 患者的安全性和有效性。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2018 年 5 月至 2022 年 3 月于广东省中医院接受 HAIC 治疗后根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评估为 PD 并以仑伐替尼联合 ICI 二线替代治疗的 67 例 BCLC 分期 C 期 HCC 患者临床资料。纳入患者均经 EASL、美国肝病研究学会(ASALD)标准或病理学组织活检确诊。纳入标准:①年龄≥18 岁;②美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)评分 0~1 分;③肝功能 Child-Pugh 分级 A 或 B 级;④BCLC 分期 C 期;⑤一线 HAIC 治疗后出现 PD(肿瘤增大、血管受累、肝内新发病灶及肝外转移)。排除标准:①失访时间>6 个月;②临床数据缺失;③接受过其他 HCC 相关治疗;④合并其他恶性肿瘤;⑤靶向、免疫治疗因不良反应减量或终止时间>6 个月。所有纳入患者均签署治疗知情同意书。

### 1.2 治疗方案

两名经验丰富的介入科医师在 DSA 引导下行肝动脉置管术。化疗药物灌注:根据改良 FOLFOX6 方案通过留置微导管连续输注奥沙利铂(85 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天静脉滴注 2 h)、亚叶酸钙(400 mg/m<sup>2</sup>, 第 1

天静脉滴注 2 h)、氟尿嘧啶(400 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉注射,随后通过微导管连续输注 2 400 mg/m<sup>2</sup>,持续 46 h)。不良反应管理:若出现持续或严重不良反应,予以调整药物剂量或延迟治疗,待患者病情稳定后再恢复治疗。疗效评估:每个治疗周期后,定期评估治疗效果,每间隔 2 个月复查影像学数据。

HAIC 后基于 mRECIST 标准明确为 PD,即停止 HAIC 治疗,并采用仑伐替尼和 ICI 二线治疗。仑伐替尼(日本卫材药业公司)剂量为 12 mg/d(体质量≥60 kg)或 8 mg/d(体质量<60 kg);ICI 包括替雷利珠单抗(广州百济神州生物制药公司)和卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药公司),ICI 每 3 周静脉给药 1 次。患者出现 3 级以上治疗相关不良反应时,终止 ICI 和(或)减量仑伐替尼,对症治疗症状改善后恢复应用。

1.3 研究终点

主要终点:OS 及无进展生存期(PFS)。OS 定义为最初明确诊断为 HCC 至末次随访或死亡时间。PFS 定义为首次确诊 HCC 至治疗后 mRECIST 标准评估时间。两名经验丰富的放射科医师独立依据 mRECIST 标准评估肿瘤反应,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)或 PD。次要终点:肿瘤客观缓解率(objective response rate,ORR)(肿瘤缓解为 CR 或 PR 患者比例)、疾病控制率(disease control rate,DCR)(肿瘤缓解为 CR、PR 或 SD 患者比例)。依据不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events,CTCAE)评估治疗相关不良反应。

1.4 资料收集及随访

患者基线临床特征包括年龄、性别、ECOG 评分、有无乙型肝炎病毒(HBV)感染、Child-Pugh 分级、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、甲胎蛋白(AFP)、BCLC 分期、肿瘤大小及数量、门静脉受累情况及有无转移等。在首个二线替代治疗周期,由两名经验丰富的放射科医师每 4 周对增强 CT 或 MRI 图像进行评估,之后每 8 周复查 1 次。在每个二线仑伐替尼联合 ICI 替代治疗周期后第 3 天进行实验室检查,包括肿瘤标志物复查和肝功能评估。

1.5 统计学方法

采用 R 软件 4.2.2 版、Graphpad Prism 软件 9.5.1 版和 SPSS 软件进行统计学分析。计量资料正态分布以均数±标准差表示,非正态分布以中位数表示。二分类变量以百分率表示。使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析并绘制生存曲线。基于 Cox

比例风险回归模型的单因素和多因素分析确定预后相关危险因素,单因素分析中  $P<0.1$  协变量纳入进一步多因素分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

67 例纳入患者年龄( $48.5 \pm 11.9$ )岁,肿瘤最大直径( $11.4 \pm 2.9$ ) cm。患者一般资料中男性、合并 HBV 感染、ECOG 评分 0 分、合并肝硬化者占比较高,见表 1。

表 1 67 例患者一般资料

参数	n(%)
性别	
男	61(91.0)
女	6(9.0)
年龄	
18~60 岁	61(91.0)
>60 岁	6(9.0)
ECOG 评分	
0 分	63(94.0)
1 分	4(6.0)
合并症	
有	54(80.6)
无	13(19.4)
HBV 感染	
有	64(95.5)
无	3(4.5)
肝硬化	
有	55(82.1)
无	12(17.9)
腹水	
有	17(25.4)
无	50(74.6)
Child-Pugh 分级	
A 级	53(79.1)
B 级	14(20.9)
白蛋白-胆红素(ALBI)评分	
1 分	30(44.8)
2 分	37(55.2)
AFP	
<400 ng/L	13(19.4)
≥400 ng/L	54(80.6)
肿瘤最大直径	
≤10 cm	16(23.9)
>10 cm	51(76.1)
肿瘤数量	
1~3 枚	25(37.3)
>3 枚	42(62.7)
门静脉癌栓	
有	61(91.0)
无	6(9.0)
肝外转移	
有	43(64.2)
无	24(35.8)

2.2 生存结局

治疗后中位随访 17.3 个月,患者中位 OS、PFS 分别为 18.4 个月、7.2 个月;6、12、18 个月 OS 比率和 PFS 比率分别为 92.5%、71.5%、50.4% 和 66.2%、30.0%、16.2%。患者 OS 和 PFS 生存曲线见图 1。

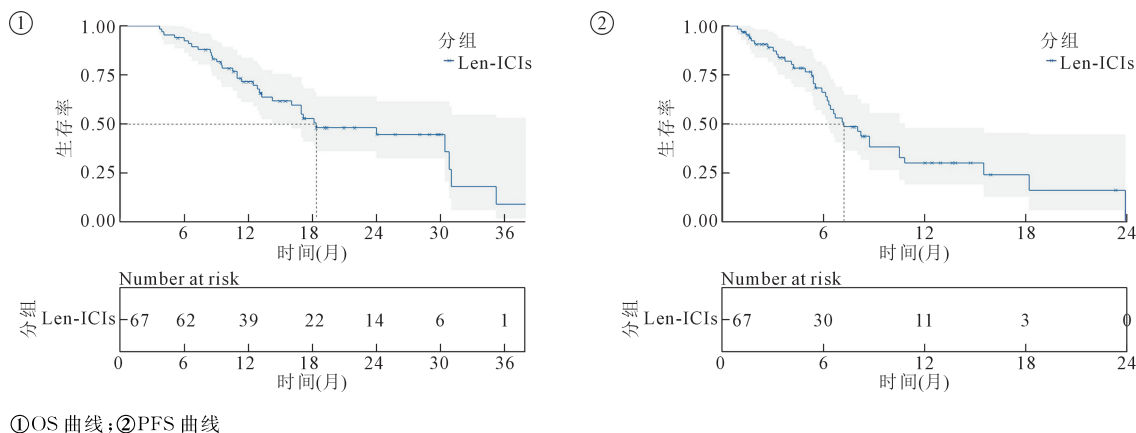


图 1 患者 OS 和 PFS Kaplan-Meier 生存曲线

### 2.3 肿瘤治疗反应

67 例患者中 15 例 (22.4%) 达到 PR, 30 例 (44.8%) 为 SD, 22 例 (32.9%) 出现 PD; ORR、DCR 分别为 22.4% (15/67)、67.2% (45/67)。

### 2.4 PD 后患者替代治疗

22 例患者出现 PD 后替代治疗情况见表 2。

表 2 22 例 PD 后替代治疗情况

替代治疗	n(%)
二线靶向/免疫治疗	
有	18(81.8)
无	4(18.2)
立体定向放射治疗	
有	6(27.3)
无	16(72.2)
放射性粒子植入术	
有	2(9.0)
无	20(91.1)
对症支持治疗	
有	5(22.7)
无	17(77.3)

### 2.5 生存相关危险因素

OS 和 PFS 相关危险因素分析结果如表 3 所示。单因素和多因素分析显示, ECOG 评分为 1 分、合并 HBV 感染是较差 OS 相关独立危险因素, 而 AFP $\geq$ 400 ng/mL 是影响 PFS 的独立危险因素。

### 2.6 治疗相关不良反应

根据 CTCAE 标准, 两组治疗相关不良反应多数为 1~2 级, 未发生 5 级不良事件; 其中丙氨酸转氨酶 (ALT)/天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高 (49.3%/43.3%)、高血压 (37.3%) 以及高胆红素血症 (34.3%) 是主要治疗相关不良反应; 6 例 (9.0%) 出现不良事件相关仑伐替尼减量 and (或) 暂停, 5 例 (7.5%) 出现治疗相关 ICI 暂停, 见表 4。所有不良事件经对症治疗后均得到及时缓解。

## 3 讨论

尽管 HAIC 作为 BCLC 分期 C 期 HCC 标准治疗方法已在不同国家和地区获得支持, 但不同肿瘤学特征个体对局部化疗敏感性存在显著差异<sup>[14-15]</sup>。这是由晚期 HCC 高度异质性决定的, 有待精准医学进一步发展加以解决, 当前管理 BCLC 分期 C 期 HCC 可选择的手段仍极其有限。不可切除的进展期 HCC 一线治疗药物仑伐替尼目前已在全球获得批准用作分子靶向药物, 同时可用于二线及三线治疗。在检测到对一线 HAIC 耐药的肿瘤增大或出现新结节情况下, 应改行二线仑伐替尼联合 ICI 治疗。本研究探讨了该二线替代疗法治疗首次一线 HAIC 后 PD 的晚期 HCC 患者多个治疗终点, 结果显示二线治疗中位 OS、PFS 分别为 18.4 个月、7.2 个月, ORR 为 22.4%, DCR 为 67.2%; 治疗期间无治疗相关死亡发生, 各级治疗相关不良反应可控。

目前关于靶向联合免疫二线治疗 HAIC 后进展性 HCC 效果的报道有限。先前抗程序性细胞死亡蛋白 (PD)-1/程序性细胞死亡蛋白配体 (PD-L) 1 抗体和抗血管生成药物联合治疗 HCC, 作为二线治疗策略仅在 RESCUE 试验研究中首次报道, 其主要治疗终点 ORR、DCR 分别为 30%、91%<sup>[16]</sup>, 高于本组研究结果, 这主要归因于该研究纳入患者中包括 BCLC 分期 B 期 HCC 患者, 且伴有门静脉受累者比例更少。近期 CARES-310 试验研究报道了甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗应用于晚期 HCC 患者 23.8 个月, ORR 达到 26.8%<sup>[17]</sup>。基于这些研究结果, 上述联合治疗方案分别被美国食品药品监督管理局 (FDA) 和中国国家医疗药品监督管理局 (NMPA) 批准用于晚期 HCC 一线治疗, 靶向联合免疫治疗方案得到前所未有进展。此外, 仑伐替尼作为新型多通路靶向药物, 其联合免疫治疗效果在

表 3 OS 和 PFS 相关危险因素分析结果

变量参数	OS				PFS			
	单因素分析 <i>P</i> 值	多因素分析			单因素分析 <i>P</i> 值	多因素分析		
		<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值		<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
性别	0.890	—	—	—	0.296	—	—	—
男								
女								
年龄	0.652	—	—	—	0.779	—	—	—
18~60 岁								
>60 岁								
ECOG 评分	0.001	6.59	2.21~19.67	0.000 1	0.220	—	—	—
0 分								
1 分								
合并症	0.131	—	—	—	0.300	—	—	—
有								
无								
HBV 感染	0.002	8.68	5.69~13.94	0.000 1	0.259	—	—	—
有								
无								
肝硬化	0.282	—	—	—	0.254	—	—	—
有								
无								
腹水	0.316	—	—	—	0.011	1.91	0.76~4.79	0.169
有								
无								
AFP	0.308	—	—	—	0.005	2.82	1.05~7.58	0.039
<400 ng/L								
≥400 ng/L								
Child-Pugh 分级	0.361	—	—	—	0.074	1.15	0.41~3.23	0.793
A 级								
B 级								
ALBI 评分	0.173	—	—	—	0.321	—	—	—
1 分								
2 分								
肿瘤最大直径	0.131	—	—	—	0.203	—	—	—
≤10 cm								
>10 cm								
肿瘤数量	0.207	—	—	—	0.649	—	—	—
1~3 枚								
>3 枚								
门静脉癌栓	0.179	—	—	—	0.188	—	—	—
有								
无								
肝外转移	0.282	—	—	—	0.977	—	—	—
有								
无								

HCC 管理的多个方面得到了验证。目前,仑伐替尼联合派姆单抗(KEYNOTE-524 试验研究)治疗进展期 HCC 已在 I 期试验研究中进行测试,ORR 达到 46%<sup>[18]</sup>。An 等<sup>[19]</sup> 回顾性研究报道一线 HAIC 后进展后联合仑伐替尼和 PD-1 抑制剂治疗进展期 HCC,中位 OS 和 PPS 分别达到 43.6 个月和 35.6 个月。该研究与本研究相比,远期生存时间得到显著延长,可能归因于其更长的随访时间和本研究中

有更高比例 Child-Pugh 分级 B 级患者,其次回顾性研究性质自身和样本量差异也可能存在潜在影响。

本研究中仑伐替尼联合 ICI 二线治疗一线 HAIC 后进展性 HCC 获得生存获益,可能归因于两者联合治疗的协同作用。仑伐替尼是一种针对血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)-1、2、3,成纤维细胞生长因子受体(FGFR)-1、2、3、4 等的多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),其非

表 4 67 例患者治疗相关不良反应[n(%)]

不良反应	1~4 级	3~4 级
发热	10(14.9)	1(1.5)
高血压	25(37.3)	5(7.5)
贫血	21(31.7)	4(6.0)
中性粒细胞减少	13(19.4)	1(1.5)
血小板降低	17(25.4)	3(4.5)
高胆红素血症	23(34.3)	0
ALT 升高	33(49.3)	7(10.4)
AST 升高	29(43.3)	3(4.5)
腹痛	16(23.9)	1(1.5)
腹泻	7(10.4)	0
恶心呕吐	7(10.4)	0
呼吸困难	3(4.5)	0
皮疹	13(19.4)	2(3.0)
手足综合征	9(13.4)	0
蛋白尿	6(9.0)	0
肌酐升高	11(11.4)	1(1.5)

劣于标准索拉非尼的有效性已在 REFLECT 试验研究中证明。相较于传统的索拉非尼,仑伐替尼具有对各个 VEGFR 广泛的抑制作用及多通路抑制血管生成作用,尤其是对 FGFR 的抑制作用,该信号通路已被证实为索拉非尼等传统 VEGFR 靶点靶向药物后耐药的主要肿瘤生长代偿通路。首先,仑伐替尼可抑制 VEGF-VEGFR 通路对肿瘤微环境的免疫抑制和促血管生成作用<sup>[20-21]</sup>,从而增强抗肿瘤免疫反应并提高抗 PD-1 临床获益。同时,VEGFR 靶点抑制可降低细胞毒性 T 细胞和树突状细胞功能,促进 Treg 细胞、肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞等免疫抑制细胞募集,进而改善肿瘤免疫微环境<sup>[22-23]</sup>,对肿瘤浸润产生直接的免疫抑制作用。而且仑伐替尼通过抑制上述肿瘤相关细胞生长抑制其分泌白细胞介素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子等细胞因子释放,消除细胞因子相关免疫抑制,增强淋巴细胞和 NK 细胞活性<sup>[24]</sup>。另外,VEGFR 抑制剂可促进肿瘤血管重组,促进血管正常化,从而增强化疗和抗 PD-1/PD-L1 治疗效果和耐药性<sup>[25]</sup>。仑伐替尼可通过 FGFR-4 靶点显著下调 PD-L1 表达并抑制调节性 Treg 细胞浸润这一限制抗 PD-1 疗效因素,增强肿瘤细胞微循环中免疫激活,进一步增强 ICI 抗肿瘤活性<sup>[26]</sup>。综上,联合治疗方案在高度异质性 HCC 治疗中具有重要意义。

本研究多因素分析显示合并 HBV 感染和 ECOG 评分是与较差 OS 相关的独立危险因素,而 AFP 水平 $\geq 400$  ng/mL 是影响 PFS 的危险因素。作为一种非细胞病变病毒,HBV 被广泛认为可通过异常免疫攻击介导慢性肝损伤,该过程致使适应性

免疫从免疫耐受转变为进行性免疫激活、失活循环最终导致免疫耗竭,引起肿瘤免疫微环境形成和免疫失衡<sup>[27-28]</sup>,该机制也反映了免疫治疗在合并 HBV 感染相关 HCC 治疗中的必要性。既往研究报道了 HBV 感染与 HCC 发生大血管侵犯和肝外转移的显著相关性,这也是 HBC 相关 HCC 预后较差的原因之一<sup>[29]</sup>。ECOG 评分评估 HCC 患者基础情况已得到广泛认可,现有医学证据已证实 AFP 动态反映肿瘤活动、间接反映肿瘤进展能力,且一系列高质量研究报道 AFP 与 HCC 侵袭性肿瘤生物学和生存预后密切相关,因此 AFP 仍是目前为数不多的 HCC 患者生物标志物之一<sup>[30-31]</sup>。

本研究不足之处:本研究为较小样本量单中心回顾性研究,存在选择偏倚;纳入患者使用 ICI 种类存在差异,可能对研究结果有潜在影响;纳入患者多合并 HBV 感染,可能导致全球其他病原学相关 HCC 在二线仑伐替尼联合 ICI 治疗中效果的潜在不一致性。未来有必要通过更大规模的国际临床试验研究予以进一步验证。

总之,仑伐替尼联合 ICI 二线治疗 HAIC 后进展性晚期 HCC 患者具有良好的有效性及可耐受的不良反应,是一种对缺乏 HAIC 敏感性 HCC 有希望的可选择治疗方案。

#### [参考文献]

- [1] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391: 1301-1314.
- [2] 国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华普通外科学文献; 电子版, 2022, 8: 16-53.
- [3] 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.
- [4] Tang W, Chen Z, Zhang W, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5: 87.
- [5] Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, randomized, phase III trial (FOHAIC-1) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40: 468-480.
- [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] Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, et al. Hepatic arterial

- infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of chemo-diversity[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29: 593-604.
- [8] 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.
- [9] You H, Liu X, Guo J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy and sequential ablation treatment in large hepatocellular carcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39: 1097-1105.
- [10] Terashima T, Yamashita T, Takata N, et al. Post-progression survival and progression-free survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated by sorafenib[J]. Hepatol Res, 2016, 46: 650-656.
- [11] Huang A, Yang XR, Chung WY, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5: 146.
- [12] 吕玲, 邹威, 陈晓明. 仑伐替尼治疗中晚期肝癌的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 1128-1131.
- [13] Xu F, Jin T, Zhu Y, et al. Immune checkpoint therapy in liver cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37: 110.
- [14] Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, et al. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17: 139-152.
- [15] Li L, Wang H. Heterogeneity of liver cancer and personalized therapy[J]. Cancer Lett, 2016, 379: 191-197.
- [16] Finn R, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382: 1894-1905.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] An C, Fu Y, Li W, et al. Postprogression treatment of lenvatinib plus PD-1 inhibitor in advanced hepatocellular carcinoma refractory to hepatic arterial infusion chemotherapy [J]. Cancer, 2023, 129: 2235-2244.
- [20] Longo V, Gnani A, Casadei Gardini A, et al. Immunotherapeutic approaches for hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8: 33897-33910.
- [21] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15: 325-340.
- [22] Gavalas NG, Tsiatas M, Tsitsilonis O, et al. VEGF directly suppresses activation of T cells from ascites secondary to ovarian cancer via VEGF receptor type 2[J]. Br J Cancer, 2012, 107: 1869-1875.
- [23] Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells [J]. Nat Med, 1996, 2: 1096-1103.
- [24] Xing R, Gao JP, Cui Q, et al. Strategies to improve the antitumor effect of immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2021, 12: 783236.
- [25] Yuan Y, He W, Yang Z, et al. TACE-HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy versus TACE alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombus: a propensity score matching study[J]. Int J Surg, 2023, 109: 1222-1230.
- [26] Yi C, Chen L, Lin Z, et al. Lenvatinib targets FGF receptor 4 to enhance antitumor immune response of anti-programmed cell death-1 in HCC[J]. Hepatology, 2021, 74: 2544-2560.
- [27] Chen Y, Tian Z. HBV-Induced immune imbalance in the development of HCC[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2048.
- [28] 程俊峰, 厉学民, 任超, 等. 乙肝相关肝细胞癌患者外周血 T 细胞表面 PD-1 分子的表达及临床意义[J]. 肝胆胰外科杂志, 2024, 36: 306-309.
- [29] Huang Y, Wang Z, An S, et al. Role of hepatitis B virus genotypes and quantitative HBV DNA in metastasis and recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. J Med Virol, 2008, 80: 591-597.
- [30] Zhang C, Gao Y, Du C, et al. Hepatitis B-Induced IL8 promotes hepatocellular carcinoma venous metastasis and intrahepatic Treg accumulation [J]. Cancer Res, 2021, 81: 2386-2398.
- [31] Al-Hasan M, Mehta N, Yang JD, et al. Role of biomarkers in the diagnosis and management of HCC [J]. Liver Transpl, 2024, Online ahead of print.

(收稿日期: 2024-08-27)

(本文编辑: 谷珂)