

• 临床研究 Clinical research •

经肝动脉灌注化疗联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗
合并门静脉主干癌栓肝细胞癌安全性和有效性分析

黄树圭, 魏启明, 张锋涛

【摘要】 目的 探究经肝动脉灌注化疗(HAIC)联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗合并门静脉主干癌栓(Vp4)肝细胞癌(HCC)的安全性和有效性。方法 回顾性收集自2018年7月至2023年12月间来自3个三级医疗中心接受HAIC联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗或单纯HAIC治疗合并Vp4HCC患者的临床资料。使用倾向性评分匹配(PSM)平衡组间一般情况差异,比较PSM前后三联治疗组和单纯HAIC治疗组间总生存时间(OS)、无进展生存时间(PFS)和肿瘤应答率。基于COX比例风险回归模型明确生存相关危险因素。安全性方面,对比不同治疗方案组间不良反应发生率差异。结果 整体队列中,HAIC联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗合并Vp4的HCC患者中位OS和中位PFS分别为16.4个月和9.1个月。单纯HAIC治疗组中位OS和中位PFS分别为6.9个月和4.2个月(均 $P<0.001$)。肿瘤应答方面,三联治疗组和单纯HAIC治疗组客观缓解率(ORR)分别为41.2%和15.2%($P<0.001$),而疾病控制率(DCR)分别为77.9%和68.5%($P=0.185$)。PSM队列中,相较于单纯HAIC治疗组中位OS和中位PFS的7.4个月和3.7个月,三联治疗组中位OS和中位PFS分别为16.4个月和9.1个月,较前者显著延长。在肿瘤应答上,三联治疗组和单纯HAIC治疗组ORR分别为39.5%和11.6%($P=0.003$),而DCR分别为81.4%和62.8%($P=0.054$)。单因素和多因素分析显示,接受HAIC联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗是OS和PFS共同的独立影响因素。安全性方面,尽管部分三联治疗组不良反应发生率高于单纯HAIC治疗组,组间各级不良反应发生率差异均无统计学。结论 相较于单纯HAIC治疗,HAIC联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗具有更优的生存获益以及肿瘤应答率,且安全性可耐受,是一种有希望的治疗手段。

【关键词】 经肝动脉灌注化疗;阿帕替尼;卡瑞利珠单抗;肝细胞癌;门静脉主干癌栓;倾向性评分匹配

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2025)-009-1002-08

Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with apatinib and carizolizumab for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: analysis of its safety and efficacy HUANG Shugui¹, WEI Qiming², ZHANG Fengtao^{3,1} Section 1, Department of General Surgery, First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong Province 510080, China;² Department of Interventional Therapy, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong Province 511400, China;³ Department of Intervention, Union Shenzhen Hospital of Huazhong University of Science and Technology (Shenzhen Municipal Nanshan People's Hospital), Shenzhen, Guangdong Province 518052, China

Corresponding author: ZHANG Fengtao, E-mail: 191157980@qq.com

【Abstract】 **Objective** To discuss the safety and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with apatinib and carizolizumab in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with major portal vein tumor thrombosis (Vp4). **Methods** The clinical data of patients with HCC complicated by Vp4 from three certain Grade III medical centers, who received HAIC combined with

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2025.09.017

作者单位:510080 广东广州 广东药科大学附属第一医院普外一科(黄树圭);广东省中医院介入科(魏启明);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:191157980@qq.com

apatinib and carizolizumab (triple treatment group) or received HAIC alone (simple HAIC group) from July 2018 to December 2023, were retrospectively collected. Propensity score matching (PSM) was used to balance the general differences between groups, and the pre-PSM and post-PSM overall survival time (OS), progression-free survival time (PFS), and tumor response rate were compared between the two groups. Based on COX proportional hazards regression model the survival-related risk factors were identified. The clinical safety was evaluated by comparing the incidence of adverse reactions between different therapeutic regimens. **Results** In the overall cohort, the median OS and median PFS in the triple treatment group were 16.4 months and 9.1 months respectively, which in the simple HAIC group were 6.9 months and 4.2 months respectively (both $P < 0.001$). In the triple treatment group and the simple HAIC group, the objective response rate (ORR) was 41.2% and 15.2% respectively ($P < 0.001$), and the disease control rate (DCR) was 77.9% and 68.5% respectively ($P = 0.185$). In the PSM cohort, the median OS and median PFS in the triple treatment group were 16.4 months and 9.1 months respectively, which were significantly longer than 7.4 months and 3.7 months respectively in the simple HAIC group. In the triple treatment group and the simple HAIC group, the ORR was 39.5% and 11.6% respectively ($P = 0.003$), and the DCR was 81.4% and 62.8% respectively ($P = 0.054$). Univariate and multivariate analyses showed that HAIC combined with apatinib and carizolizumab treatment was an independent factor influencing both OS and PFS. No statistically significant difference in the incidence of adverse reactions of all levels existed between the two groups, although the incidence of some adverse reactions in triple therapy group was higher than that in the simple HAIC group. **Conclusion** Compared with pure HAIC therapy, HAIC combined with apatinib and carizolizumab has better survival benefits and tumor response rate, it is clinically safe and effective, besides, the patients can well tolerate this treatment. Therefore, HAIC combined with apatinib and carizolizumab is a promising treatment option for patients with HCC complicated by Vp4.

【Key words】 hepatic arterial infusion chemotherapy; apatinib, camrelizumab; hepatocellular carcinoma; major portal vein tumor thrombosis; propensity score matching

肝细胞癌(HCC)是一种极具肿瘤异质性的肝脏恶性肿瘤,位列世界肿瘤发生率第四位和肿瘤相关死因第三位^[1-2]。多数患者一经诊断即为进展期,因而失去手术切除和消融等根治性手段机会,预后欠佳。根据 BCLC 和 CNLC 指南^[3-4],晚期 HCC 一线治疗方案为靶向免疫治疗。然而,单纯靶向免疫治疗并不足以有效控制 HCC 肿瘤进展^[5]。同时晚期 HCC 存在多种复杂合并症,包括门静脉癌栓(PVTT),远处脏器转移等,影响全身基本状况进一步削弱抗肿瘤治疗的耐受性和有效性。其中,门静脉主干癌栓(Vp4)的发生,一方面作为传统广泛认可的肝动脉化疗栓塞(TACE)经血管局部治疗禁忌证,使可选择治疗手段受限,另一方面可显著增加门静脉高压和肝功能衰竭风险,致使此特殊人群预后极差,中位生存期不足 6.0 个月^[6-8]。经肝动脉灌注化疗(HAIC)是一种通过超选择肝动脉并留置微导管实现肿瘤局部灌注化疗药物,从而有效提高抗肿瘤作用并显著减少全身不良反应的治疗方式,被日本肝脏病协会(JSH)推荐为晚期 HCC 一线治疗手段,且其在合并 PVTT 的晚期 HCC 患者中有令人

鼓舞的疗效和可耐受的安全性这在先前多项研究中被报道^[9-13]。阿帕替尼和卡瑞利珠单抗分别为 VEGFR-2 高亲和性多激酶抑制剂和 PD-1/PD-L1 通路阻滞剂,两者单独应用均为二线可选择方案。根据最近 CARES-310 试验报道,阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗不可切除 HCC 中位总生存时间(OS)达到令人鼓舞的 22.1 个月^[14]。另一项 II 期临床试验报道了 HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗中位无进展生存时间(PFS)和客观缓解率(ORR)分别达 10.4 个月和 77.1%^[15]。因此,HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗可能是一种针对合并 Vp4 的 HCC 患者有希望的治疗方案。截至目前,HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗合并 Vp4 的 HCC 疗效仍未有报道,因此本研究旨在探究 HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗合并 Vp4 的 HCC 患者的安全性和有效性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2018 年 7 月至 2023 年 12 月来自 3

个中心的 HCC 患者,按纳排标准最终共纳入 68 例接受 HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗和 92 例接受单纯 HAIC 治疗的合并 Vp4 的 HCC 患者。所有 HCC 根据穿刺病理学组织活检或欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of the Liver, ESAL)标准明确诊断。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②美国东部肿瘤协作组织(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~1;③肝功能 ALBI 1~2 级;④经影像学评估为 Vp4。排除标准:①失访时间 >12 个月;②临床数据缺失;③入组前接受其他 HCC 治疗;④靶向免疫治疗不耐受;⑤同时合并其他恶性肿瘤。

1.2 治疗方案

所有 HAIC 置管过程均由至少两名经验丰富的介入科医师在 DSA 引导下进行且均取得技术成功,过程如下:2%利多卡因 5 mL 局部麻醉股动脉穿刺点,以改良 Seldinger 法穿刺股动脉并置入 5 F 血管鞘。将 5 F Yashiro 导管(日本东洋制药,东京)分别选至腹腔动脉干和肠系膜上动脉,进行血管造影明确肝动脉血供。序贯将 2.7 F 微导管(ASAHI,东京)超选择置入于肿瘤靶血管。确定并稳定微导管头端位置后,返回病房行 mFOLFOX6 方案肝动脉灌注化疗:奥沙利铂(85 mg/m^2 ,第 1 天动脉滴注 2 h)、亚叶酸钙(400 mg/m^2 ,第 1 天动脉滴注 2 h)、氟尿嘧啶(400 mg/m^2 ,第 1 天动脉注射,随后通过微导管连续输注 $2 \times 400 \text{ mg/m}^2$,持续 46 h)。化疗期间出现持续或严重的治疗相关不良反应可调整药物剂量,待患者病情稳定后恢复治疗。

所有接受三联方案治疗的入组患者在 mFOLFOX6-HAIC 灌注后 4 d 内给予静脉注射卡瑞利珠单抗(艾瑞卡,江苏恒瑞医药股份有限公司;剂量:体重 $\geq 50 \text{ kg}$ 者 200 mg,体重 $< 50 \text{ kg}$ 者 3 mg/kg,每 14 d 一次)以及口服阿帕替尼(艾坦,江苏恒瑞医药股份有限公司;剂量:250 mg/d)。治疗周期中出现无法忍受的不良事件和疾病进展则停止治疗。在治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs) 3~4 级的情况下,可暂停卡瑞利珠单抗和阿帕替尼应用,或减少阿帕替尼剂量(250 mg/d,每周 5 次)。

1.3 研究终点

主要终点包括 OS 和 PFS。OS 定义为从首次明确诊断为 HCC 之日起,直至最后一次随访或患者去世的时间间隔。PFS 则是指自首次确诊 HCC 开始,直至根据实体肿瘤改良反应评估标准 1.1

(mRECIST 1.1)确认病情进展的时间。此外,治疗效果的评估依据 mRECIST 1.1 标准进行,该标准将患者的反应分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和进展性疾病(PD)。肿瘤反应的影像学评估均由两名经验丰富的放射科医生独立完成。次要终点包括 ORR,表示达到 CR 或 PR 的患者比例;疾病控制率(DCR)则是指肿瘤反应为 CR、PR 或 SD 的患者所占的百分比。不良事件的评估依据不良事件通用术语标准 5.0 版(CTCAE 5.0)。

1.4 数据收集及随访

纳入基线包括年龄、性别、东部肿瘤合作组表现状态(ECOG PS)评分、有无乙型肝炎病毒(HBV)感染、肝功能 ALBI 分级、总胆红素(TBil)、血清甲胎蛋白(AFP)水平、最大肿瘤直径、肿瘤数量及有无肝外转移。所有纳入患者均在首次治疗后 1 个月以及随后每间隔 3 个月接受定期随访,包括体格检查、肝功能、AFP 等血生化检查、增强腹部 CT 或 MRI、胸部 CT 以及临床需要的其他影像检查。

1.5 倾向性评分匹配

应用 1:1 倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)平衡组间一般情况差异,纳入协变量包括年龄、性别、ECOG 评分、HBV 感染、最大肿瘤直径、肿瘤数量、肝功能 ALBI 分级及 AFP 水平,匹配容差设置为 0.02。

1.6 统计学方法

统计学分析应用 R 软件(R studio 4.2.2 版本)和 SPSS(IBM, USA)进行。所有连续变量首先进行正态性检验,对于服从正态分布的连续变量使用均数 \pm 标准差表示,并进行两独立变量 t 检验。对于不服从正态分布的连续变量使用中位数表示并进行 Mann-Whitney U 检验。二分类变量以百分率(%)表示,采用 Chi-Square 检验进行分析。使用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析并绘制生存曲线,基于 COX 比例风险回归模型进行单因素,单因素中 $P < 0.1$ 协变量共同纳入多因素分析,根据多因素分析明确 OS 和 PFS 相关影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

整体队列中,纳入患者中男性(89.4%),合并 HBV 感染(92.5%)和 ECOG 评分为 0 者(87.5%)占比显著更高。单纯 HAIC 治疗组相较于 HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗组(HAIC-AC)

ECOG 评分为 1 分及最大肿瘤直径 >7 cm 者占比显著更高。经过 1:1 PSM 调整组间差异后, 获得共 86 例匹配后队列, 上述差异均得到平衡, 整体队列及匹配后队列患者一般情况见表 1。

2.2 生存结局比较

经过 17.4 个月的中位随访, 整体队列中, HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗组中位 OS 和中位 PFS 分别为 16.4 个月和 9.8 个月, 较单纯 HAIC 治疗组的 6.9 个月和 4.2 个月显著延长 (OS: 16.4 个月 *vs* 6.9 个月, HR: 0.42, 95% CI: 0.28~0.68, $P < 0.001$; PFS: 9.8 个月 *vs* 4.2 个月, HR: 0.43, 95% CI: 0.28~0.64, $P < 0.001$)。三联治疗组和单纯 HAIC 治疗组 6、12 和 18 个月生存率分别为 89.7%、66.7%、46.0% 和 80.1%、13.4%、2.2% ($P < 0.001$)。PSM 调整表现相似的生存获

益, 在 PSM 队列中三联治疗组和单纯 HAIC 治疗组中位 OS 分别为 16.4 个月和 7.4 个月 (HR: 0.45, 95% CI: 0.26~0.78, $P < 0.001$), 而中位 PFS 分别为 9.1 个月和 3.7 个月 (HR: 0.14, 95% CI: 0.07~0.28, $P < 0.001$)。HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗组 6、12 和 18 个月生存率为 90.7%、64.0%、42.5%, 单纯 HAIC 治疗组 6、12 和 18 个月生存率为 87.8%、17.4%、3.5%。PSM 前后组间生存曲线见图 1。

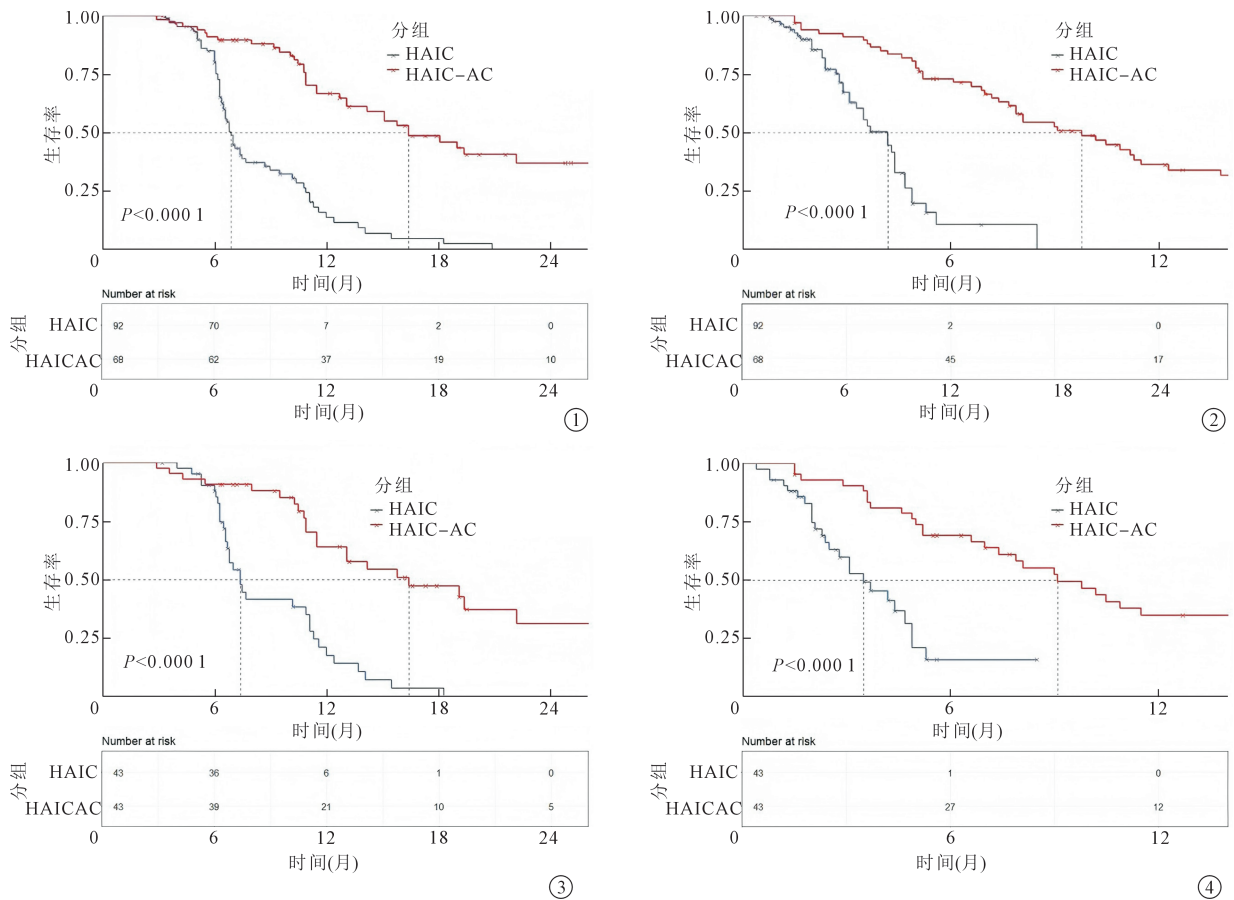
2.3 肿瘤应答

根据 mRECIST 1.1 标准, 整体队列中, HAIC-AC 三联治疗组 CR 1 例, PR 27 例, SD 25 例, PD 15 例。单纯 HAIC 治疗组 CR 0 例, PR 14 例, SD 49 例, PD 29 例。三联治疗组 ORR 和 DCR 分别为 41.2% 和 77.9%, 而单纯 HAIC 治疗组的 ORR 和

表 1 PSM 前后纳入患者一般资料 [$n(\%)$]

参数	整体队列		P 值	PSM 队列		P 值
	HAIC-AC 三联组 ($n = 68$)	单纯 HAIC 治疗组 ($n = 92$)		HAIC-AC 三联组 ($n = 43$)	单纯 HAIC 治疗组 ($n = 43$)	
性别			0.357			1.000
男	59(86.8)	84(91.3)		37(86.0)	37(86.0)	
女	9(13.2)	8(8.7)		6(14.0)	6(14.0)	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.7 \pm 9.9	50.6 \pm 11.5	0.060	49.2 \pm 10.3	48.2 \pm 10.7	1.000
18~60 岁	66(97.1)	82(89.1)		41(95.3)	42(97.7)	
>60 岁	2(2.9)	10(10.9)		2(4.7)	1(2.3)	
ECOG 评分			0.002			0.645
0	66(97.1)	74(80.4)		41(95.3)	40(93.0)	
1	2(2.9)	18(19.6)		2(4.7)	3(7.0)	
HBV			0.060			1.000
0	66(97.1)	82(89.1)		41(95.3)	41(95.3)	
1	2(2.9)	10(10.9)		2(4.7)	2(4.7)	
AFP			0.093			0.348
≤ 400 ng/L	20(29.4)	39(42.4)		15(34.9)	11(25.6)	
>400 ng/L	48(70.6)	53(57.6)		28(65.1)	32(74.4)	
ALBI 分级			0.274			0.829
1	34(50.0)	54(62.0)		21(48.8)	20(46.5)	
2	34(50.0)	38(38.0)		22(51.2)	23(53.5)	
BCLC stage			1.000			1.000
A	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	
B	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	
C	68(100)	92(100)		43(100)	43(100)	
肿瘤最大直径(cm, $\bar{x} \pm s$)	10.7 \pm 4.0	10.9 \pm 4.0	0.001	10.4 \pm 3.9	9.8 \pm 3.9	0.802
≤ 7 cm	29(42.6)	15(16.3)		11(25.6)	10(23.3)	
>7 cm	39(57.4)	77(83.7)		32(74.4)	33(76.7)	
肿瘤数量			0.182			0.639
1~3 个	19(27.9)	35(38.0)		12(27.9)	14(32.6)	
>3 个	49(72.1)	57(62.0)		31(72.1)	29(67.4)	
肝外转移			0.649			1.000
0	33(48.5)	48(52.2)		21(48.8)	21(48.8)	
1	35(51.5)	44(47.8)		22(51.2)	22(51.2)	

ECOG 评分: 美国东部肿瘤协作组织评分; HBV: 乙型肝炎病毒; BCLC 分期: 巴塞罗那分期; AFP: 甲胎蛋白; HBV、腹水、肝外转移中“0”和“1”分别代表“不存在”和“存在”



①整体队列中 OS 生存曲线;②整体队列中 PFS 生存曲线;③PSM 调整后队列中 OS 生存曲线;④PSM 队列 PFS 生存曲线

图 1 整体队列和 PSM 队列 OS 和 PFS 相关生存曲线

DCR 分别为 15.2% ($P < 0.001$) 和 68.5% ($P = 0.185$)。在整体应答和客观缓解方面,三联治疗组应答率更优。PSM 调整后,三联治疗组显示 CR 1 例,PR 16 例,SD 18 例,PD 8 例。单纯 HAIC 治疗组 CR 0 例,PR 5 例,SD 22 例,PD 16 例。三联治疗组和单纯 HAIC 治疗组 ORR 分别为 39.5% 和 11.6% ($P = 0.003$),DCR 分别为 81.4% 和 62.8% ($P = 0.054$)。PSM 调整前后肿瘤应答反应见表 2。

2.4 单因素、多因素分析

Cox 比例危险回归模型被用于单因素和多因素

分析。多因素分析显示,年龄 ≤ 60 岁和接受 HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞丽珠单抗三联治疗是更长 OS 相关影响因素,而接受三联治疗同样是更优 PFS 相关独立影响因素。所有 OS 和 PFS 相关单因素和多因素分析见表 3。

2.5 TRAEs

治疗过程中均无治疗相关死亡发生,所有 TRAEs 中主要为 1~2 级。HAIC-AC 三联组中最常见 1~2 级 TRAEs 为腹痛(52.9%)、转氨酶升高 (AST:50.0%;ALT:45.6%) 和发热(44.1%),单

表 2 PSM 前后组间肿瘤治疗反应[n(%)]

变量	PSM 前		P 值	PSM 后		P 值
	HAIC-AC 三联治疗组 (n = 68)	单纯 HAIC 治疗组 (n = 92)		HAIC-AC 三联治疗组 (n = 43)	单纯 HAIC 治疗组 (n = 43)	
治疗反应			0.003			0.020
CR	1(1.5)	0(0)		1(2.3)	0(0)	
PR	27(39.7)	14(15.2)		16(37.2)	5(11.6)	
SD	25(36.8)	49(53.3)		18(41.9)	22(51.2)	
PD	15(22.1)	29(31.5)		8(18.6)	16(37.2)	
ORR	28(41.2)	14(15.2)	< 0.001	17(39.5)	5(11.6)	0.003
DCR	53(77.9)	63(68.5)	0.185	35(81.4)	27(62.8)	0.054

表 3 OS 和 PFS 相关影响因素

协变量	OS				PFS			
	单因素分析 P 值	多因素分析		单因素分析 P 值	多因素分析			
		HR	95%CI		HR	95%CI	P 值	
性别	0.056	1.48	0.67~3.26	0.327	0.885	-	-	-
男								
女								
年龄	0.007	2.26	1.03~4.97	0.042	0.781	-	-	-
18~60 岁								
>60 岁								
ECOG 评分	0.054	0.85	0.44~1.66	0.637	0.581	-	-	-
0								
1								
HBV	0.039	0.63	0.31~1.28	0.203	0.701	-	-	-
0								
1								
AFP	0.061	0.85	0.55~1.31	0.460	0.385	-	-	-
≤400 ng/L								
>400 ng/L								
ALBI 分级	0.600	-	-	-	0.101	-	-	-
1								
2								
肿瘤最大直径	0.390	-	-	-	0.008	1.49	0.88~2.50	0.136
≤7 cm								
>7 cm								
肿瘤数量	0.489	-	-	-	0.915	-	-	-
1~3 个								
>3 个								
肝外转移	0.843	-	-	-	0.191	-	-	-
0								
1								
治疗方案	<0.001	4.55	2.80~7.41	<0.001	<0.001	5.00	2.85~8.79	<0.001
HAIC-AC								
HAIC								

单纯 HAIC 治疗组中最常见 1~2 级 TRAEs 同样为腹痛 (45.7%)、转氨酶升高 (AST: 39.1%; ALT: 35.9%) 和发热 (33.7%)。HAIC-AC 三联治疗组和单纯 HAIC 治疗组 3~4 级 TRAEs 分别为高血压 (25.0%)、转氨酶升高 (AST: 14.7%; ALT: 13.2%)、手足综合征 (13.2%) 和高血压 (14.1%)、转氨酶升高 (AST: 12.0%; ALT: 7.6%)、蛋白尿

(9.8%)。HAIC-AC 三联治疗组中多数 TRAEs 发生率高于单纯 HAIC 治疗组。各级 TRAEs 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。所有 TRAEs 见表 4。

3 讨论

PVTT 尤其是 Vp4 形成是同 HCC 快速进展和高度肿瘤异质性极其重要的因素之一, 此类特殊人

表 4 治疗相关不良反应[n(%)]

不良反应	1~2 级		P 值	3~4 级		P 值
	HAIC-AC 三联治疗组 (n=68)	单纯 HAIC 治疗组 (n=92)		HAIC-AC 三联治疗组 (n=68)	单纯 HAIC 治疗组 (n=92)	
发热	30(44.1)	31(33.7)	0.180	9(13.2)	6(6.5)	0.150
高血压	29(42.6)	27(29.3)	0.081	17(25.0)	13(14.1)	0.066
蛋白尿	14(20.6)	17(18.5)	0.739	7(10.3)	9(9.8)	0.915
肌酐升高	19(27.9)	27(29.3)	0.846	3(4.4)	4(4.3)	0.984
贫血	17(25.0)	14(15.2)	0.122	3(4.4)	3(3.3)	0.705
中性粒细胞减少	21(30.9)	17(18.5)	0.068	6(8.8)	4(4.3)	0.248
血小板降低	25(36.8)	29(31.5)	0.488	6(8.8)	4(4.3)	0.284
高胆红素血症	23(33.8)	21(22.8)	0.127	2(2.9)	2(2.2)	0.759
ALT 升高	31(45.6)	33(35.9)	0.215	9(13.2)	7(7.6)	0.241
AST 升高	34(50.0)	36(39.1)	0.171	10(14.7)	11(12.0)	0.611
腹痛	36(52.9)	42(45.7)	0.402	2(2.9)	3(3.3)	0.909
手足综合征	21(30.9)	19(20.6)	0.140	9(13.2)	5(5.4)	0.087

群预后极差。本多中心、回顾性研究是首个探究 HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗针对 Vp4 的研究,结果显示 HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗合并 Vp4 的 HCC 中位 OS 和中位 PFS 时间达到了 16.4 个月和 9.8 个月,显著高于单纯 HAIC 治疗。另外,尽管针对此类棘手群体,三联治疗仍具有较好的缩瘤能力,ORR 达到可观的 41.2%。同时,该三联治疗方案不良反应可耐受,具有良好安全性。

PVTT 是 HCC 患者重要的肿瘤负荷因素之一,尽管目前提出了多种治疗方法,但没有一种治疗方法被普遍接受,且门静脉主干受累作为化疗栓塞禁忌证,可选择治疗手段受限^[16]。一项随机对照试验报道了 HAIC 联合索拉非尼治疗门静脉主干及第一分支癌栓 HCC 相较于传统标准口服索拉非尼显著延长了生存时间,中位 OS 和 ORR 分别达 16.3 个月和 41.0%^[10],而门脉第一分支癌栓的共同纳入是该研究结果与本研究相似的主要原因之一,同时该研究纳入 HCC 患者更少比例出现远处转移,合并相对较低的肿瘤负荷。另外,多项研究证实 HBV 相关 HCC 存在免疫微环境紊乱,并提出了免疫治疗对于乙肝相关 HCC 的必要性^[17-18]。随着 IMbraves150 试验和 CARES-310 试验相继成功,免疫治疗加入联合治疗方案使 HCC 治疗得到突破并逐渐成熟。一项回顾性研究报道了在仑伐替尼联合 PD-1 抑制剂治疗合并合并 PVTT 的 HCC 中,HAIC 的加入显著改善了患者的生存预后,中位 OS 相较于单纯靶向免疫组延长 12.5 个月,且 ORR 达到令人满意的 61.8%^[19]。近期另一项多中心回顾性研究首次报道了 HAIC 联合卡瑞利珠单抗及阿帕替尼治疗门静脉受累 HCC 中位 OS 达到 19.6 个月,且显示出较好的缩瘤能力,ORR 达 55.5%,而单纯阿帕替尼及卡瑞利珠单抗中位 OS 仅 11.0 个月^[20]。本研究中纳入 Vp4 型患者为 PVTT 亚型中预后最差的一种,因此生存预后较上述方案欠佳。值得注意的是,Yuan 等^[21]报道了 TACE-HAIC 联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂四联治疗合并 PVTT 的 HCC 中位 PFS 达 14.8 个月,而 ORR 为 53.7%,相较于上述三联治疗方案稍低,这可能在于 TACE 栓塞肿瘤血管后对局部化疗药物灌注疗效的影响。

本研究使用的联合治疗效果可归因于几个因素。首先,化疗药物可通过 DNA 损伤诱导肿瘤细胞凋亡,并促进免疫原性细胞死亡中发挥关键作用,综合发挥抗肿瘤作用^[22-24]。另一方面,阿帕替尼作为具有抗增殖和抗血管生成活性的多激酶抑制剂,

不仅抑制血管内皮生长因子(VEGF)与其受体结合,减少肿瘤血供,促进血管正常化并增强肿瘤对化疗及免疫治疗药物敏感性,还可抑制 VEGF 诱导的免疫抑制性骨髓细胞招募的能力,从而改善肿瘤微环境促进免疫治疗发挥作用^[25-26]。此外,卡瑞利珠单抗通过免疫逃逸阻断提高肿瘤的抗原性,使“脱靶”细胞在肿瘤微环境中更加敏感,以抑制肿瘤细胞的增殖和迁移^[27-28]。通过上述相互协同作用,局部化疗联合免疫靶向治疗互相弥补各自缺陷并有效提升抗肿瘤作用。

本研究单因素和多因素结果显示,年龄 ≤ 60 岁和接受 HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗是较好 OS 相关影响因素,其中年龄因素的影响不除外高龄患者纳入过少影响,因此仍需进一步大规模研究进行论证。而接受 HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗是影响 PFS 的独立影响因素。在安全性方面,HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗三联治疗在 1~2 级和 3~4 级不良事件发生率高于单纯 HAIC 组,其中最常见不良反应为肝功能受损(转氨酶升高、高胆红素血症)、腹痛、发热及骨髓抑制(血红蛋白、中性粒细胞、淋巴细胞计数减少)。尤其是阿帕替尼和卡瑞利珠单抗靶向及免疫治疗的加入,增加了骨髓抑制及手足综合征的发生率,但所有不良反应发生率差异均无统计学意义,其安全性从而得到验证。

本研究仍有一些不足之处。首先,本研究为回顾性研究,尽管使用 PSM 平衡组间差异,但内在差异性仍无法消除,因此仍需进一步随机对照试验验证。其次,本研究虽为多中心研究,但纳入人群仍然有限,需要大规模研究进一步支撑研究结果。另外,本研究中纳入人群多为年龄 < 60 岁、合并 HBV 感染者,以乙肝相关 HCC 为主要入组人群,相较于西方酒精性肝硬化相关 HCC 而言可能存在潜在差异性,该三联方案有效性有待国际性研究验证支撑。

综上,相较于单纯 HAIC 治疗,HAIC 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗联合治疗合并 Vp4 的 HCC 能显著减轻肿瘤负荷并延长生存时间,是一种有希望的可选择手段且具有可耐受的安全性。

[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] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022, 400: 1345-1362.
- [3] Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15: 599-616.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32: 581-630.
- [5] Wang Y, Deng B. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42: 629-652.
- [6] Nakazawa T, Hidaka H, Shibuya A, et al. Overall survival in response to sorafenib versus radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: propensity score analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 84.
- [7] 岳衍晓, 刘吉兵, 李 辉, 等. 肝癌合并门静脉癌栓患者的癌栓碘化油沉积与预后关系[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2024, 31: 693-699.
- [8] Katagiri S, Yamamoto M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus[J]. *Surg Today*, 2014, 44: 219-226.
- [9] Ding Y, Wang S, Qiu Z, et al. The worthy role of hepatic arterial infusion chemotherapy in combination with anti-programmed cell death protein 1 monoclonal antibody immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1284937.
- [10] 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.
- [11] Song DS, Song MJ, Bae SH, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50: 445-454.
- [12] 刘 琦, 张 颖, 张精文, 等. HAIC 联合靶向和免疫治疗晚期肝癌伴门脉主干癌栓的研究[J]. *介入放射学杂志*, 2024, 33: 738-744.
- [13] 戴文聪, 臧梦雅, 袁国盛, 等. 肝动脉灌注化疗及其综合治疗方案对中晚期肝细胞癌患者的临床疗效及预后因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39: 1592-1599.
- [14] Qin S, Chan SL, 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.
- [15] 杨胜利, 任伟新. 肝细胞癌合并门静脉癌栓的治疗进展[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31: 104-108.
- [16] Zhang T, Geng Z, Zuo M, et al. Camrelizumab (a PD-1 inhibitor) plus apatinib (an VEGFR-2 inhibitor) and hepatic artery infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma in Barcelona Clinic Liver Cancer stage C (TRIPLET): a phase II study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 413.
- [17] Lang J, Neumann-Haefelin C, Thimme R. Immunological cure of HBV infection[J]. *Hepato Int*, 2019, 13: 113-124.
- [18] Jin X, Bi J. Prospects for NK-based immunotherapy of chronic HBV infection[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1084109.
- [19] Fu Y, Peng W, Zhang W, et al. Induction therapy with hepatic arterial infusion chemotherapy enhances the efficacy of lenvatinib and pd1 inhibitors in treating hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58: 413-424.
- [20] Li Y, Guo J, Liu W, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy combined with camrelizumab plus rivoceranib for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a multicenter propensity score-matching analysis [J]. *Hepato Int*, 2024, 18: 1286-1298.
- [21] 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.
- [22] Cheu J, Wong C. Mechanistic rationales guiding combination hepatocellular carcinoma therapies involving immune checkpoint inhibitors[J]. *Hepatology*, 2021, 74: 2264-2276.
- [23] Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin[J]. *Oncogene*, 2010, 29: 482-491.
- [24] Gatti L, Cassinelli G, Zaffaroni N, et al. New mechanisms for old drugs: Insights into DNA-unrelated effects of platinum compounds and drug resistance determinants[J]. *Drug Resist Updat*, 2015, 20: 1-11.
- [25] Cai M, Huang W, Huang J, et al. Transarterial chemoembolization combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 848387.
- [26] Chen H, Jiang T, Lin F, et al. PD-1 inhibitor combined with apatinib modulate the tumor microenvironment and potentiate anti-tumor effect in mice bearing gastric cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107929.
- [27] Yi M, Jiao D, Qin S, et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18: 60.
- [28] Bezu L, Gomes-de-Silva LC, Dewitte H, et al. Combinatorial strategies for the induction of immunogenic cell death [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 187.

(收稿日期: 2024-08-08)

(本文编辑: 茹 实)