

肝动脉插管化疗栓塞术+仑伐替尼+程序性死亡受体 1 联合治疗对不可切除肝癌的影响

陈志文¹, 高恒毅^{1, 2}

(1. 锦州医科大学孝感市中心医院研究生培养基地, 湖北 孝感 432000; 2. 孝感市中心医院普外科, 湖北 孝感 432000)

摘要: **目的** 探索肝动脉插管化疗栓塞术 (TACE) + 仑伐替尼 + 程序性死亡受体 1 (PD-1) 单抗联合治疗对不可切除肝癌患者的疗效及免疫功能的影响。**方法** 回顾性分析 2021 年 8 月至 2023 年 3 月在孝感市中心医院被临床诊断为肝癌晚期患者 50 例的临床资料, 根据治疗方案分为观察组 25 例 (接受 TACE + 仑伐替尼 + PD-1 单抗治疗, 以下称“三联疗法”), 对照组 25 例 (接受 TACE + 仑伐替尼, 以下称“两联疗法”)。比较两组患者的疗效、生存情况以及免疫功能指标。**结果** 两组患者的一般资料指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。单因素回归分析显示治疗方案及门静脉癌栓与肝癌患者的预后相关, 多因素回归分析显示治疗方案及门静脉癌栓是肝癌预后的独立影响因素。观察组的客观缓解率 (ORR) 也优于对照组 (36% vs. 16%, $P < 0.001$)。观察组对不可切除肝癌患者的免疫调节功能强于对照组。观察组的中位总生存期 (OS) (19.80 个月 vs. 16.10 个月, $P = 0.035$) 与中位无进展生存期 (PFS) (10.10 个月 vs. 6.70 个月, $P = 0.041$) 均优于对照组。**结论** 本研究结果显示三联疗法的疗效优于两联疗法, 可延长不可切除肝癌患者的 OS 和 PFS, 对此类患者免疫功能的影响较小, 可有效改善患者预后, 也为肝癌的治疗提供了新的思路以及理论依据。

关键词: 肝动脉化疗栓塞; 仑伐替尼; 程序性死亡受体 1; 不可切除肝癌; 免疫
中图分类号: R735.7

Effect of TACE plus lenvatinib and PD-1 combination therapy on unresectable hepatocellular carcinoma

CHEN Zhiwen¹, GAO Hengyi^{1,2}

(1. Postgraduate Training Base of Xiaogan Central Hospital of Jinzhou Medical University, Xiaogan, Hubei 432000, China; 2. General Surgery Department, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei 432000, China)

Abstract: **[Objective]** To explore the effects of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) plus lenvatinib and PD-1 monoclonal antibody combination therapy on the efficacy and immune function of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. **[Methods]** The clinical data of 50 patients who were clinically diagnosed with advanced hepatocellular carcinoma in Xiaogan Central Hospital from August 2021 to March 2023 were retrospectively analyzed. The patients were divided into 25 cases in the observation group (treated with TACE plus lenvatinib and PD-1 monoclonal antibody, hereinafter referred to as the "triple therapy") and 25 cases in the control group (treated with TACE plus lenvatinib, hereinafter referred to as the "double therapy") according to the treatment plan. The efficacy, survival and immune function indexes of the two groups were compared. **[Results]** There was no statistically significant difference between the general information indexes of the two groups of patients. Univariate regression analysis showed that treatment regimen and portal vein thrombosis were associated with the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma, and multivariate regression analysis showed that treatment regimen and portal vein thrombosis were independent influences on the prognosis of hepatocellular carcinoma. The objective response rate (ORR) of the observation group was also better than that of the control group (36% vs. 16%, $P < 0.001$). The observation group had a stronger

immunomodulatory function than the control group in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. The median overall survival (OS) (19.80 months vs. 16.10 months, $P=0.035$) and median progression-free survival (PFS) (10.10 months vs. 6.70 months, $P=0.041$) were better in the observation group than in the control group. **【Conclusion】** The results of this study show that triple therapy has better efficacy than double therapy, prolongs the overall survival and progression-free survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma, has less effect on the immune function of such patients, effectively improves the prognosis of patients, and also provides a new idea as well as theoretical basis for the treatment of hepatocellular carcinoma.

Keywords: transcatheter arterial chemoembolization; lenvatinib; PD-1; unresectable liver cancer; immune

原发性肝癌是世界上第 6 大常见的癌症，也是癌症死亡的第 4 大原因，每年约有 84 万例新发病例和 78 万例死亡病例^[1]。肝细胞癌（HCC）是原发性肝癌最主要的病理学类型，占总病例数的 85%~90%。且预后极差，五年生存率仅为 12%^[2]。根据患者的分期治疗方案也有所不同，早期患者多建议采用手术治疗，包括肿瘤切除和肝移植，而晚期患者则多采用索拉非尼或肝动脉插管化疗栓塞术（TACE）治疗。随着对肝癌的深入研究，越来越多的研究表明局部治疗联合全身治疗可以增加局部肿瘤的控制率，故在临床中广泛应用^[3]。肝癌的转化治疗是将不可切除肝癌转为可切除肝癌，进而达到治疗效果^[4]。国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗规范（2019 年版）》已将肝癌的转化治疗列为不可切除肝癌的有效治疗方式之一^[4]。外周血 CD4⁺/CD8⁺T 细胞、CD3⁺T 细胞是机体免疫状态的评价指标之一^[5]。有报道^[6]称，CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值的变化与肿瘤直径呈反比，可用来评估肿瘤患者免疫功能的指标。目前，国内有关三联疗法的相关研究较少，两联疗法效果有时并不能达到预期，故本研究以此出发，探索 TACE+仑伐替尼+程序性死亡受体 1（PD-1）单抗治疗对不可切除肝癌的疗效及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2021 年 8 月至 2023 年 3 月在孝感市中心医院被临床诊断为不可切除性肝癌患者 50 例，根据治疗方案分为观察组 25 例（接受 TACE+仑伐替尼+PD-1 单抗治疗，以下称“三联疗法”），对照组 25 例（接受 TACE+仑伐替尼，以下称“两联疗法”）。本研究已获得患者知情同意，医院伦理委员会已批准。

纳入标准：①符合《原发性肝癌诊疗规范（2019 年版）》，确诊为 HCC。②巴塞罗那

（BCLC）分期为 B/C 期，定义为不可切除性肝癌。

③既往未接受过任何治疗。④Child-Pugh 肝功能评级 A 级或 B 级，且 ECOG 评分标准活动状态（PS）评分 < 2 分，可以耐受治疗。

排除标准：①临床资料丢失，患者失访。②病理提示胆管细胞癌或肝细胞-胆管细胞混合癌等。③不良反应无法耐受停药等。④急性炎症或慢性炎症急性发作期。⑤因各种原因不能配合者。

1.2 方法

所有入组患者 TACE 均在孝感市中心医院完成，使用局部浸润麻醉，采 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉成功后，将 5F-RH 导管置于腹腔干及肠系膜上动脉行动脉造影，观察肿瘤供血后将 2.8F-微导管超选至其肝动脉，缓慢注入化疗药物^[7]。复查造影，未见明显碘油沉积，术毕拔管，止血器加压包扎。治疗过程中给予患者仑伐替尼口服（体重 < 60 kg，8 mg/d；体重 ≥ 60 kg，12 mg/d），观察组患者在前基础上加入 PD-1 单抗（替雷利珠单抗 200 mg 静脉输注，14 d/周期）。两组均连续治疗 28 d，治疗期间每 28 d 复查胸腹部增强 CT 评估病情及效果，若因药物不良反应及治疗并发症等其他原因导致停药者，则终止随访。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估 随访数据均来自患者随访电话、门诊定期审查和再入院病例数据，结束日期为 2023 年 5 月。总生存期（OS）定义为从发病日期至死亡日期或至随访终止日期，OS 是本研究的主要终点。无进展生存期（PFS）定义为从发病日期至疾病进展或全因死亡日期（以先发生者为准）的时间。根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 v5.0 评估不良事件（AE）。PFS 和 AE 所致停药是本研究的次要终点。以修订版肝癌疗效评估标准（mRECIST）为主要标准^[8]。

1.3.2 T 淋巴细胞 分别于治疗前和治疗两个周期后抽取患者清晨空腹外周静脉血，采用流式细

胞仪测定患者 CD3⁺T 细胞, CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值。

1.4 统计学方法

本研究绘图软件采用 GraphPad Prism 7.01, 统计分析软件采用 SPSS 26.0 软件。计数资料以百分率 (%) 表示, 采用成组 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行比较; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用配对 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 秩和检验进行比较; 采用 Logistic 回归进行单因素及多因素分析肝癌的影响因素; 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 采用 log-rank 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者一般资料指标比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 (n=25, 例)

指标	观察组	对照组	χ^2	P
年龄				
≤65 岁	11	7	1.389	0.239
>65 岁	14	18		
性别				
男	13	16	0.739	0.390
女	12	9		
高血压				
否	7	10	0.802	0.370
是	18	15		
甲胎蛋白				
≤400 μg/L	5	3	0.595	0.440
>400 μg/L	20	22		
糖尿病				
否	10	4	3.571	0.059
是	15	21		
门静脉癌栓				
否	13	14	0.081	0.777
是	12	11		
肿瘤大小				
≤10 cm	12	9	0.739	0.390
>10 cm	13	16		

2.2 危险因素分析

单因素回归分析显示治疗方案及门静脉癌栓与肝癌患者的预后相关, 多因素回归分析显示治疗方案及门静脉癌栓是肝癌预后的独立影响因素, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

表 2 Logistic 单因素及多因素回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	1.302	0.577~2.941	0.525	0.891	0.383~2.075	0.790
年龄	1.161	0.512~2.633	0.721	1.017	0.422~2.449	0.970
高血压	0.970	0.434~2.170	0.941	0.558	0.194~1.602	0.278
甲胎蛋白	0.907	0.306~2.688	0.860	0.625	0.187~2.093	0.446
治疗方案	0.401	0.177~0.910	0.029	0.243	0.083~0.715	0.010
门静脉癌栓	2.528	1.062~6.018	0.036	2.797	1.158~6.756	0.022

2.3 疗效分析

对两种不同治疗方案的患者进行疗效分析, 根据 mRECIST 标准评价, 50 例研究对象中 0 例 (0.00%) 患者达到完全缓解 (CR), 13 例 (23.10%) 患者达到部分缓解 (PR), 疾病稳定 (SD) 分别为 9 例 (36.00%) 和 10 例 (40.00%), 疾病进展 (PD) 分别为 12 例 (48.00%) 和 6 例 (24.00%)。观察组的客观缓解率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR) 均优于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

表 3 两种治疗方案的疗效分析 [n=25, n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	0(0.00)	4(16.00)	9(36.00)	12(48.00)	4(16.00)	13(52.00)
观察组	0(0.00)	9(36.00)	10(40.00)	6(24.00)	9(36.00)	19(76.00)
χ^2	-	2.599	0.085	3.125	10.395	12.500
P	-	0.107	0.771	0.077	0.001	<0.001

2.4 两组患者治疗前后淋巴细胞差异比较

治疗后两组免疫调节功能均优于治疗前, 且观察组优于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后淋巴细胞差异比较

(n=25, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组				
治疗前	49.31±6.19	26.25±4.20	28.66±3.99	0.93±0.18
治疗后	53.47±4.87	29.95±5.05	26.33±3.82	1.17±0.28
<i>t</i>	2.582	2.762	2.066	3.546
P	0.010	0.008	0.044	<0.001
观察组				
治疗前	50.50±6.18	26.27±4.25	30.34±3.58	0.88±0.20
治疗后	59.18±7.02	34.27±6.97	20.08±4.56	1.79±0.53
<i>t</i>	4.542	4.801	8.679	7.775
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> _(组间治疗后)	3.271	2.459	5.150	5.076
P _(组间治疗后)	<0.001	0.017	<0.001	<0.001

2.5 生存分析

本研究 50 例患者的中位 OS 为 18.05 (95%CI: 15.35~20.10) 个月, 中位 PFS 为 7.55 (95%CI: 6.50~9.10) 个月。Kaplan-Meier 生存显示观察组中位 OS (19.80 个月 vs. 16.10 个月) 优于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.011$); 观察组中位 PFS (10.10 个月 vs. 6.70 个月) 优于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。见图 1、图 2。

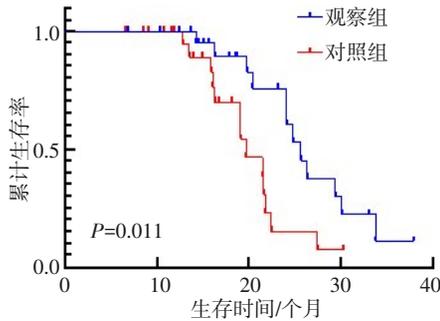


图 1 两组不可切除肝癌患者的中位 OS 曲线

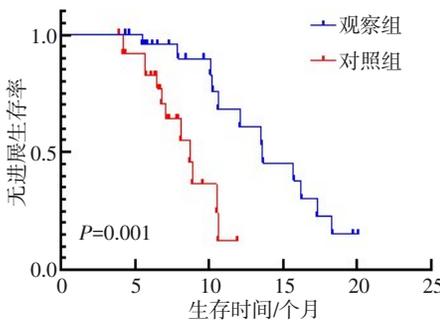


图 2 两组不可切除肝癌患者的中位 PFS 曲线

3 讨论

HCC 由于其高发病率和死亡率以及对治疗反应不佳, 是一个全球性挑战, 也是癌症死亡的主要原因之一, 许多患者发现时已经处于晚期失去了手术机会, 故系统治疗及局部治疗是晚期肝癌的主要治疗方法。目前, 根据肝癌的 BCLC 分期, TACE 被推荐为中晚期肝癌的一线疗法^[9], 对晚期或不可切除性肝癌有较高的控制率且大部分患者均可耐受。有研究表明^[10-11] TACE 对免疫功能具有积极的调节作用, 治疗后能够使机体产生免疫应答。可能的原因是肿瘤供血动脉有效栓塞后, 短时间内明显诱导肿瘤细胞坏死, 肿瘤负荷也明显减轻, 这与对机体的免疫抑制作用明显降低有关, 但单独使用 TACE 治疗后容易造成肿瘤组织缺血、缺氧以及肿瘤细胞坏死, 从而导致 VEGFR 表达增

长, 促进肿瘤血管再生, 大大增加了肿瘤转移和侵袭的风险^[12]。因此, 针对肝癌的治疗, 两联疗法逐渐增多。

多年来肝癌的系统治疗一直以索拉非尼为首选, 但最近, REFLECT 11 试验结果表明, 与索拉非尼相比, 仑伐替尼可显著延长肝癌患者的无进展生存期, 疾病进展期和客观缓解率^[13]。仑伐替尼是治疗肝癌的新型多激酶抑制剂 (TKI), 选择性地抑制酪氨酸激酶 (如 VEGFR1-3)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR1-4)、血小板源生长因子受体 (PDGFR 2) 等, 以抑制新血管生成, 从而达到治疗肿瘤的目的^[14]。因此仑伐替尼+TACE 理论上可抑制 TACE 后缺氧诱导的血管生成, 从而增强 TACE 的抗肿瘤活性, 降低肿瘤的复发率。随着对肝癌肿瘤微环境 (TME) 和免疫机制研究的深入, 有研究表明仑伐替尼在肝癌肿瘤微环境中显现出强大的抗肿瘤活性, 可增强抗 PD-L1 药物的抗肿瘤作用, 从而延迟肿瘤生长, 减少转移。仑伐替尼加抗 PD-L1 的抗肿瘤活性大于任一单一治疗的抗肿瘤活性^[15]。

肿瘤与免疫关系密切, 尤其是细胞免疫, 其中以 T 淋巴细胞介导的细胞免疫尤为重要, 不同的 T 淋巴细胞亚群具有不同的细胞免疫功能, 其中 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞介导的细胞免疫起主导作用。在正常生理状态下, CD4⁺/CD8⁺T 细胞保持着一个动态平衡, 其比值往往可以提示肿瘤患者的细胞免疫功能, 当患者 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值上升时, 提示免疫应答正调节占优势, 而当 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值下降甚至低于 1 时, 则提示患者细胞免疫功能低下^[16]。

研究表明 TKI 能够促进转化生长因子 β (TGF β) 的分泌, 从而促进免疫细胞的增值和杀伤肿瘤细胞。仑伐替尼可降低肿瘤组织中单核细胞、巨噬细胞水平, 提高 CD8⁺T 淋巴细胞水平, 进而起到免疫调节作用。此外, 它还可以通过抑制肿瘤细胞上 PD-L1 的表达来减少免疫逃逸^[17]。因此, 仑伐替尼的免疫调节作用可增强抗 PD-1/PD-L1 治疗的疗效。并且 PD-1 抑制剂竞争性结合 PD-1 并阻断 PD-1/PD-L1 相互作用, 其随后调节 T 细胞表面上的负信号以增强效应 T 细胞的功能并促进 T 细胞的增殖并且能够激活肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 的免疫功能和促进产生更多 IFN- γ 的 T 细胞来激活抗肿瘤免疫应答^[18]。

在本回顾性研究中,笔者首先通过比较两组患者的临床特征,分析其与治疗方案选择之间的差异,结果显示二者差异无统计学意义,这与此前有学者的研究结果不同,经课题组分析讨论后认为这可能与本研究中所采用的实验病例数较少导致,另外地域因素是否影响此结果还需要更加深入的研究。随后通过单因素及多因素回归分析,结果表明治疗方案及门静脉癌栓是肝癌预后的独立影响因素,这与此前学者的观点以及预期结果相符合。针对两种治疗方案对于不可切除肝癌患者的疗效分析,笔者发现 TACE+仑伐替尼+PD-1 治疗与 TACE+仑伐替尼相比,在延长不可切除 HCC 生存期方面具有明显优势。观察组的中位 OS 为 19.80 个月,与对照组相比,中位 OS 延长了 3.7 个月。与对照组相比,观察组的中位 PFS 也较长(10.1 个月 vs. 6.7 个月, $P < 0.05$)。更重要的是,观察组的 ORR 也优于对照组(36% vs. 16%, $P < 0.001$)。因此,对于不可切除肝癌患者,TACE-仑伐替尼-PD-1 三联疗法可更有效控制肿瘤进展,延长患者生存期,改善患者预后。最后,笔者通过分析两种治疗方案治疗前后患者免疫细胞的变化差异,以此来评判治疗药物对患者免疫功能的影响,结果显示,观察组对不可切除肝癌患者的免疫调节功能强于对照组,提示三联治疗不仅可以加强疗效还可以明显改善患者免疫功能。此外,关于两种方案中入组患者均出现不同程度的不良反应,且处于耐受范围内,此外均未发生与治疗相关的死亡情况,这体现了三联疗法的安全性。以上研究结果均表明,TACE-仑伐替尼-PD-1 三联疗法具有良好的治疗效果以及可观的安全性,为不可切除肝癌患者的治疗提供了新的思路以及理论依据。

尽管本研究表明了 TACE-仑伐替尼-PD-1 三联疗法对不可切除肝癌的治疗优势,但本研究为单中心研究且病例数较少,这都为本研究造成了一定的局限性,为了解决这个问题,后续的研究中笔者将进行多中心研究,并扩大样本量,进一步明确 TACE-仑伐替尼-PD-1 三联疗法治疗不可切除肝癌的合理性,也希望众多感兴趣的学者加入进来。

参 考 文 献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 浙江实用医学, 2022, 27(6): 528-536.

[3] 曾红梅, 蔡建强. 中国肝癌诊治现状再思考[J]. 肝癌电子杂志, 2021, 8(2): 23-25.

[4] 孙惠川, 谢青, 英卫东, 等. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 618-632.

[5] Bureau of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 传染病信息, 2020, 33(6): 481-500.

[6] 刘耀鸿, 林宜圣, 杨荣焕, 等. 仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术对中晚期原发性肝癌患者近期疗效、T 淋巴细胞免疫功能及预后的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(7): 60-63.

[7] 樊嘉. 我国肝癌诊疗和临床研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(10): 1010-1014.

[8] DESAI JR, OCHOA S, PRINS PA, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: an update[J]. J Gastrointest Oncol, 2017, 8(2): 243-255.

[9] BAUMEISTER SH, FREEMAN GJ, DRANOFF G, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer[J]. Annu Rev Immunol, 2016, 34: 539-573.

[10] ZHAO YL, HARRISON DL, SONG YR, et al. Antigen-presenting cell-intrinsic PD-1 neutralizes PD-L1 in *cis* to attenuate PD-1 signaling in T cells[J]. Cell Rep, 2018, 24(2): 379-390. e6.

[11] LIAO J, XIAO JW, ZHOU YF, et al. Effect of transcatheter arterial chemoembolization on cellular immune function and regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4): 6065-6071.

[12] SCOTT LJ. Lenvatinib: first global approval[J]. Drugs, 2015, 75(5): 553-560.

[13] SUN LW, XU XL, MENG FG, et al. Lenvatinib plus transarterial chemoembolization with or without immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: a review[J]. Front Oncol, 2022, 12: 980214.

[14] LIU K, MIN XL, PENG J, et al. The changes of HIF-1 α and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Med Res, 2016, 8(4): 297-302.

[15] KATO Y, TABATA K, KIMURA T, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8⁺ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212513.

[16] 谭杨波, 梁典胤, 李柳丽. 结直肠癌患者 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞介导免疫功能的影响因素[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3321-3325.

[17] SHARPE AH, PAUKEN KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(3): 153-167.

[18] WONG RM, SCOTLAND RR, LAU RL, et al. Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs[J]. Int Immunol, 2007, 19(10): 1223-1234.

(张咏 编辑)