

肝动脉灌注化疗联合靶向免疫治疗在晚期肝癌治疗的研究进展

肖 逸 招秋婵 刘晓光 陈念平 陈念平^{通讯作者}

广东医科大学附属肝胆外科 广东湛江 524557

【摘要】肝动脉灌注化疗（HAIC）联合靶向、联合免疫治疗分别在晚期肝细胞癌（HCC）显示出有希望的结果。然而，缺乏 HAIC 联合靶向免疫治疗的三联方案对晚期肝癌的疗效相关的临床研究及报道。HAIC 联合靶向免疫是否能成为晚期不可切除肝癌的一线推荐治疗，还有待更多的 III 期临床试验去证实。本综述旨在分析国内外文献，分析目前 HAIC 联合靶向免疫治疗在晚期不可切除肝癌治疗的研究进展。

【关键词】HAIC；靶向；免疫；晚期肝癌；联合治疗

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753 (2023) 05-175-02

原发性肝癌是世界上常见的消化系统恶性肿瘤，每年新发病例约 90.5 万例，死亡 83 万例^[1]；中国肝癌发病率很高，每年约有 37 万新病例和 32.5 万人死于肝癌^[2]。肝细胞癌 HCC 是原发性肝细胞癌的主要病理类型，约占 90%。在亚临床阶段，患者往往无症状或无明显症状。诊断时大部分患者已达到局部晚期或远处转移，自然生存期仅 3-4 个月。只有不到 30% 的患者适合手术性肝切除术和肝移植^[3]。大部分发现已经处于中晚期，失去了手术指征。在晚期肝癌的综合治疗中，二期肿瘤切除或肝移植患者的 5 年生存率为 24.9%-57.0%，与一次根治性切除患者的 5 年生存率无显著差异^[4]。为此，转化疗法是国内外研究的热点。转化治疗有血管介入治疗（如 HAIC、TACE）、靶向治疗、免疫治疗、全身化疗等手段。近年来，以 FOLFOX 方案（奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶）为基础的 FOLFOX-HAIC 方案显著提高肿瘤反应率，具有较高的转化切除率以及较高的安全性，受到了越来越多的关注和应用^[5]。以 HAIC 为基础的临床试验也相继开展，本文结合国内外相关文献，对以 HAIC 为基础联合靶向以及免疫治疗对中晚期肝癌患者的安全性以及有效性做出总结。

1 历史背景

肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy HAIC），该技术已有 30 余年的发展，国内外研究者的不同化疗方案大致可分为三个阶段，（1）以表柔比星为基础的 HAIC，最早在开始于 1952 年，而后在日本、韩国都有所报道，但由于效果不佳基本已经被弃用了^[6]；（2）以顺铂为基础的 HAIC，顺铂联合 5-氟尿嘧啶（PF 方案）是日本最常用的 HAIC 方案。其客观缓解率（ORR）达到 27.5%-40.5%^[7-9]。被日本肝癌指南推荐为肝癌合并门脉癌栓的标准治疗方案^[10]；（3）以 FOLFOX 方案（奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶）为基础的 HAIC，是我国目前临床上应用最多的方案，表现出较好的肿瘤客观反应率及手术转化率^[11]。

2 HAIC 以及联合治疗的理论依据

2.1 HAIC 理论基础

肝脏是一个特殊的脏器，由肝动脉和门静脉系统双重供血。原发性肝癌约 70% 的血供来自肝动脉，门静脉参与肿瘤的少量血供^[12]。正因为这一特性，介入治疗技术得以引入。HAIC 主要通过股动脉插管，经肝动脉向目标病灶内部输送化疗药物，从而让该肿瘤区域内部药物浓度升高，也有通过皮

下埋泵的方式对肝内目标病灶进行持续的化疗药物灌注。另一方面，还可以让化疗药物尽可能少的经过血管流至全身，减少全身的毒副作用。

2.2 联合治疗的理论依据

化疗、TKIs 和 PD-1/PD-L1 之间互有协同作用，目前以 FOLFOX 为主的 HAIC 序贯治疗具有较强的细胞毒性活性，在化疗药物组合和副作用方面具有独特优势、局部高浓度化疗药物灌注后局部肿瘤微环境发生变化，促进新抗原的释放，从而使肿瘤微环境由免疫抑制变为免疫支持，有利于免疫治疗发挥其疗效^[12]。此外，化疗还可通过肿瘤细胞免疫原性细胞凋亡增加抗原性，降低其在肿瘤微环境中的脱靶免疫抑制作用。另一方面，靶向药物 TKIs 通过抑制 VEGFR 受体和 FGFR 受体来减轻肿瘤及其微环境中的免疫抑制作用，最终增强 PD-1 单抗的功效，并且 PD-1 抑制剂可通过促进血管正常化来增加化疗药物的输送。因此，三者联合有望达到 1+1+1 > 3 的疗效。

3 HAIC 联合治疗

3.1 HAIC 联合免疫

免疫治疗近年在肝癌领域取得突破性进展，由于单药免疫药物治疗肝癌未能呈现令人满意的疗效，但联合治疗带来了新的曙光，免疫联合靶向已成为肝癌治疗的一线药物，与此同时，免疫联合 HAIC 也成为国内外学者关注的领域^[5]。但目前进行的关于 HAIC 联合免疫治疗相关的临床研究尚少，由中山大学肿瘤防治中心进行的一项回顾性分析研究中，HAIC 联合抗 PD-1 免疫疗法（HAICAP）的中位总生存期（18.0 个月比 14.5 个月，P=0.018）、中位无进展生存期（10.0 个月比 5.5 个月，P=0.005）以及疾病控制率（83% 对 55%；P=0.005）等方面明显优于单纯 HAIC 组。与 HAIC 相比，HAIC 联合免疫治疗与更好的治疗反应及生存获益相关。中山大学肿瘤防治中心进行的另一项前瞻性、非随机、对照 II 期临床研究中，25 例可评价患者中有 17 例实现了手术根治性切除，结果表明，信迪利单抗联合 HAIC 的双联方案对晚期肝细胞癌安全有效的，对可局部切除的晚期 HCC 的转化率也有所提高。

3.2 HAIC 联合靶向

酪氨酸酶抑制剂（TKIs）如索拉非尼、仑伐替尼等，能有效地拮抗血管生成而抑制肿瘤生长，达到不错的抗肿瘤效果。目前 HAIC 联合靶向药物对晚期肝癌具有不错的效果，在了一项前瞻性、多中心、开放标记随机 II 期临床研究中，以顺

铂为主的 HAIC 联合索拉非尼在总体生存时间优于单药索拉非尼 (10.5 个月: 8.5 个月, $P=0.031$), 而在 PFS 以及 ORR 上, 差异无明显统计学意义; 另一项前瞻性随机 III 期临床试验证实, FP 方案的 HAIC 联合索拉非尼在总体生存时间也优于索拉非尼组 (11.8 个月: 11.5 个月, $P=0.955$)。以上的研究说明 HAIC 联合靶向药物可延长患者生存时间, 但还需要更多的 III 期试验证明其联合治疗的有效性; 单组 II 期临床研究的结果显示, FOLFOX 方案的 HAIC 联合索拉非尼治疗晚期 HCC 较索拉非尼安全有效。基于该 II 期临床研究的前瞻性随机 III 期研究结果显示: 二联组的 OS (13.37 个月比 7.13 个月; $P<0.001$), PFS (7.03 个月比 2.05 个月, $P<0.001$) 及 ORR (40.8% 比 2.5%, $P<0.001$), 显著优于单药组。双联组中有 15 个患者进行了根治性外科切除手术, 术后病理显示其中 3 例肿瘤完全坏死; 单药组中仅有 1 例患者接受了根治性手术。因此, 以 FOLFOX 方案为主的 HAIC 联合索拉非尼手术切除率明显提高 (12.8%: 0.8%, $P<0.001$)。

仑伐替尼是另一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 其 III 期临床试验 REFLECT 研究显示, 接受仑伐替尼治疗的晚期 HCC 患者总体生存期不劣于使用索拉非尼的人群 (13.5 个月 vs. 12.3 个月)。仑伐替尼已成为国内外指南推荐的晚期肝癌药物的一线治疗药物。在一项单臂、回顾性研究中, 改良 FOLFOX 方案的 HAIC 联合仑伐替尼显示出有希望的客观缓解率, 无进展生存期以及 5、9、12 个月的 OS 率, 但仍需一项前瞻性的 III 期对照研究去证实这些结果的合理性。

3.3 HAIC 联合免疫靶向

HAIC 联合免疫以及 HAIC 联合免疫都呈现均获得了不错的生存效益, 但关于三者之间的联合, 目前少有报道。关于 HAIC 联合免疫靶向治疗, 2013 年由我国主导 EACH 研究证明了 FOLFOX 系统性化疗方案治疗肝癌的有效性和安全性, 中山大学肿瘤防治中心进行的开放标签、单中心的真实世界研究中显示, 与 HAIC 组相比, HAIC 联合 PD-1 联合 TKIs 治疗可显著提高患者的疾病控制率和肝内缓解率, 联合组的平均 PFS 为 10.0 个月, HAIC 组的平均 PFS 为 5.5 个月 ($p=0.005$; HR=0.55; 95% CI: 0.43-0.87), 此外, 联合组的 mPFS 为 10.5 个月, ORR 和疾病控制率 (DCR) 分别为 53.0% 和 92.5%。此外 2020 年 ASCO 年会电子会议摘要报道 HAIC 联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗具备强大的抗肿瘤作用, 肿瘤客观反应率达到 100%。

4 未来展望

HAIC 技术的不断发展和改进, 国内外研究者不停的探索新的方案, 其中主要是化疗方案的不断推陈出新, 我国的 HAIC 治疗以奥沙利铂为基础的 FOLFOX 方案, 表现出可观的客观缓解率 (ORR) 和手术转化率, 让不少晚期不可切除的肝癌患者得到不错的生存效益。随着免疫治疗、靶向治疗药物的更新换代, 单药治疗已不作为晚期肝癌的首选, 免疫联合靶向已然成为晚期肝癌治疗的一线推荐。并且 HAIC 联合免疫以及 HAIC 联合靶向在国内领域已暂露头角。国内外学者将继续研究将 HAIC 与免疫和靶向治疗药物相结合, 寻找对患者最有利的治疗方案。尽管有研究表明基于 HAIC 的转化治疗可以延长肝癌患者的生存期, 改善其生活质量, 但缺乏大量的 III 期

随机对照试验来证实其有效性。随着 HAIC 技术及国内外相关临床研究的普及, 以 HAIC 为基础的联合治疗将会成为晚期不可切除肝癌的一盏明灯。

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: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3).
- [2] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(03):145-149.
- [3] Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: recent advances and future perspective[J]. Nihon Shokakibyo Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastroenterology, 2021, 118(5).
- [4] Lau WY, Lai ECH. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma—a strategy to increase resectability[J]. Annals of surgical oncology, 2007, 14(12).
- [5] 徐立, 陈敏山, 胡自力. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的作用[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(03):272-275. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.07.
- [6] Intra-arterial administration of epirubicin in the treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma. Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma. [J]. Cancer chemotherapy and pharmacology, 1987, 19(3).
- [7] Xu J, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 Combined with Apatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma, Gastric, or Esophagogastric Junction Cancer: An Open-label, Dose Escalation and Expansion Study. [J]. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2019, 25(2).
- [8] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. [J]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2020, 38(26).
- [9] Choi JH, Chung W J, Bae SH, et al. Randomized, prospective, comparative study on the effects and safety of sorafenib vs. hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. [J]. Cancer chemotherapy and pharmacology, 2018, 82(3).
- [10] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. [J]. Liver cancer, 2014, 3(3-4).
- [11] 陈敏山, 元云飞, 郭荣平, 等. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的应用——中山大学肿瘤防治中心的经验总结[J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2021, 13(03):70-76.