

多纳非尼联合PD-1抑制剂及血管介入治疗在不可切除肝细胞癌中的临床效果观察^Δ

苏 兰^{1*},朱婧茵¹,刘明明¹,杨雅蓉¹,张 育¹,陈祖涛^{1,2#}(1.苏州大学附属第四医院感染与肝病科,江苏苏州 215000;2.苏州大学附属第一医院感染科,江苏苏州 215006)

中图分类号 R969.4;R735.7;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)21-2692-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.21.13



摘 要 **目的** 观察多纳非尼联合程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂及血管介入治疗在不可切除肝细胞癌(HCC)中的临床效果。**方法** 回顾性选取2022年6月至2023年3月苏州大学附属第四医院和苏州大学附属第一医院接受PD-1抑制剂(替雷利珠单抗或者信迪利单抗,下同)联合血管介入治疗(对照组,89例)和多纳非尼联合PD-1抑制剂及血管介入治疗(观察组,76例)共计165例不可切除HCC患者的临床资料。比较两组患者的近期疗效(治疗后3个月)、远期疗效(治疗后2年),治疗前和治疗3个月后的肝功能指标(血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素)和肿瘤标志物(血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原19-9、异常凝血酶原)水平,以及治疗期间的药物不良反应(ADR)发生情况;并对总有效率(ORR)进行基于PD-1抑制剂种类的亚组分析。**结果** 治疗后,观察组患者的ORR显著高于对照组($P<0.05$),疾病控制率虽然高于对照组但差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者的中位总生存期为16.9个月[95%置信区间(CI)为14.2~19.1个月],显著长于对照组(12.4个月,95%CI为10.1~15.3个月)($P<0.05$)。亚组分析结果显示,该疗效优势在信迪利单抗亚组与替雷利珠单抗亚组中的趋势一致,且亚组间无显著异质性($P>0.1, I^2<0.001\%$)。治疗前,两组患者的上述肝功能指标和肿瘤标志物水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的肝功能指标和肿瘤标志物水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组降低得更明显($P<0.05$)。两组患者的ADR总发生率和3级及以上ADR的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对于不可切除的HCC患者,多纳非尼联合PD-1抑制剂及血管介入治疗有望能获得较好的临床疗效,且不增加治疗相关的ADR风险。**关键词** 多纳非尼;程序性死亡受体1抑制剂;血管介入治疗;肝细胞癌;替雷利珠单抗;信迪利单抗;临床疗效

Clinical efficacy of donafenib combined with PD-1 inhibitor and vascular intervention therapy in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma

SU Lan¹, ZHU Jinghan¹, LIU Mingming¹, YANG Yarong¹, ZHANG Yu¹, CHEN Zutao^{1,2} (1. Dept. of Infection and Hepatology, the Fourth Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China; 2. Dept. of Infection, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To observe the clinical efficacy of donafenib combined with programmed death-1 (PD-1) inhibitors and vascular intervention therapy in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). **METHODS** This retrospective study included 165 patients with unresectable HCC who were treated at the Fourth and First Affiliated Hospitals of Soochow University between June 2022 and March 2023. Among them, 89 patients received PD-1 inhibitors (tisulizumab or sintilimab, similarly hereinafter) plus vascular intervention (control group) and 76 patients received donafenib in combination with PD-1 inhibitors and vascular intervention (observation group). Short-term efficacy (3 months after treatment), long-term efficacy (2 years after treatment), the levels of liver function indexes [serum alanine amino-transferase (ALT), aspartate transferase (AST), and total bilirubin (TBil)] and tumor biomarkers [alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), and des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)] before treatment and after 3 months of treatment, as well as the occurrence of adverse drug reaction (ADR) during treatment, were compared between the two groups. In addition, overall response rate (ORR) stratified by PD-1 inhibitor type was analyzed. **RESULTS** After treatment, the ORR was significantly higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$); although the disease control rate was higher in the observation group compared to the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The median overall survival of patients in the observation group was 16.9 months [95% confidence interval (CI): 14.2 to 19.1 months], which was significantly longer than that in the control group (12.4 months, 95%CI: 10.1 to 15.3 months) ($P<0.05$). Subgroup analysis result indicated that therapeutic advantage was consistent across both

^Δ基金项目 江苏省自然科学基金项目(No.202404041076)
* 第一作者 主治医师,硕士。研究方向:感染、病毒性肝炎、肝硬化及肝胆恶性肿瘤。E-mail:lovelysulana@163.com
通信作者 主任医师,硕士。研究方向:感染、病毒性肝炎、肝硬化及肝胆恶性肿瘤。E-mail:13004503747@163.com

sintilimab and tislelizumab subgroups, with no significant heterogeneity ($P>0.1$, $I^2<0.001\%$). Before treatment, there were no significant differences in liver function indexes or tumor marker levels between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, both groups showed significant declines in these indicators compared with baseline ($P<0.05$), with greater reductions observed in the observation group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in overall incidence of ADR and grade ≥ 3 ADRs between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** For patients with unresectable HCC, the combination of donafenib, PD-1 inhibitors and vascular intervention therapy may achieve superior clinical outcomes without increasing the risk of treatment-related ADR.

KEYWORDS donafenib; programmed death-1 inhibitor; vascular intervention; hepatocellular carcinoma; tislelizumab; sintilimab; clinical efficacy

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌, 约占所有肝癌病例的75%^[1]。HCC早期症状隐匿, 大多数患者确诊时已属晚期。由于靶病灶肿瘤体积较大, 剩余肝容量不足, 加之伴随不同程度的肝硬化无法进行大面积肝切除, 故而患者失去了广泛外科干预的可能性^[2]。血管介入治疗包括肝动脉灌注化疗术(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)和肝动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 两者主要用于治疗不可切除的HCC和其他无法通过手术切除的肿瘤^[3]。然而, 血管介入治疗后肿瘤组织可通过上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子表达, 导致部分患者出现肿瘤复发甚至转移^[4]。这种术后的肿瘤复发与转移是导致患者HCC病情进入晚期阶段的主要原因, 此时需要有效的全身治疗来控制病情。

近年来, 以程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂, 联合血管介入治疗已成为改善HCC患者临床疗效的常用策略^[5]。其协同机制在于: 介入治疗诱导的肿瘤坏死能释放大量肿瘤抗原, 发挥原位疫苗效应, 而PD-1抑制剂则能解除免疫抑制, 激活T细胞以识别并攻击这些肿瘤抗原所“标记”的肿瘤细胞^[5]。尽管如此, 该联合方案仍未能解决介入治疗后VEGF上调所驱动的血管生成及免疫抑制微环境的问题。多纳非尼作为一种我国自主研发的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 其核心机制之一是通过抑制VEGF受体通路来阻断肿瘤血管生成^[6], 理论上能与介入治疗形成良好的机制互补。因此, 本研究拟探讨在PD-1抑制剂联合血管介入这一当前常用二联方案的基础上, 加用多纳非尼组成局部控制+免疫激活+抗血管生成的三联疗法, 是否能为不可切除HCC患者带来更大的临床获益, 并评估其安全性, 以期为临床治疗不可切除HCC提供新的参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为: (1)参考《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》的诊断标准^[7], 通过病理和影像学结果诊

断为原发性HCC。(2)按巴塞罗那肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期标准^[8]评估为不可切除的B期[多结节(>3 个)或单个结节直径 >5 cm, 无血管/远处转移]或C期[门静脉癌栓或肝外(淋巴结/肺/骨)转移]。(3)年龄 ≥ 18 岁。(4)美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, ECOG-PS)评分^[9]为0~2分。(5)Child-Pugh分级为A或B级, 肝功能尚可, 但因肿瘤负荷较大、解剖位置复杂或存在血管侵犯、肝外转移等原因, 经多学科团队评估后不具备根治性切除条件^[10]。(6)所有患者均接受了包含以下2种治疗方式的基础方案——① ≥ 1 次的血管介入治疗; ② ≥ 2 个周期的PD-1抑制剂(本院用药主要为替雷利珠单抗或信迪利单抗)治疗, 其中PD-1抑制剂与血管介入治疗的间隔时间在2个月以内。(7)临床资料完整。

本研究的排除标准为: (1)入组本研究前6个月内接受过针对肝脏肿瘤的其他局部治疗方案, 如射频消融、局部放射治疗、无水乙醇注射等治疗者; (2)合并心力衰竭、严重肺纤维化、肝硬化、重症胰腺炎、尿毒症等严重疾病影响生存或不能耐受治疗者; (3)合并肾、肺、脑、胰腺等其他脏器恶性肿瘤者; (4)治疗期间更换其他抗肿瘤药物(如索拉非尼、仑伐替尼等)者。

1.2 研究对象

按照上述纳排标准回顾性选取2022年6月至2023年3月苏州大学附属第四医院和苏州大学附属第一医院接受PD-1抑制剂(或联合多纳非尼)联合血管介入治疗的165例不可切除HCC患者的临床资料。将上述患者分为两组: 接受多纳非尼+PD-1抑制剂+血管介入治疗者为观察组(76例), 接受PD-1抑制剂+血管介入治疗者为对照组(89例)。本研究已获得苏州大学附属第四医院(审核编号为2025伦研批第251204号)和苏州大学附属第一医院(审核编号为2025伦研批第250416号)医学伦理委员会审核批准。

1.3 治疗方法

两组患者先给予血管介入(HAIC或TACE或二者联合)治疗。介入治疗方案参考《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[7]制定。HAIC的治疗方式为: 将患者以5

mL 2%利多卡因局部麻醉后,采用Seldinger法经皮穿刺其右股动脉,选择5F导管插入其腹主动脉进行血管造影及影像学检查;将导管插入其肝动脉,经导管输注化疗药物——(1)奥沙利铂 85 mg/m^2 (如果肿瘤直径大于10 cm,则调整为 130 mg/m^2),输注时间超过2 h;(2)亚叶酸钙 200 mg/m^2 ,输注时间超过2 h;(3)氟尿嘧啶先以 400 mg/m^2 在15 min内输注完毕,然后以 $2\ 400\text{ mg/m}^2$ 输注超过46 h。4周后重新插入导管,重复下一个化疗周期。TACE的治疗方式为:将患者以5 mL 2%利多卡因局部麻醉后,在数字减影血管造影引导下,将导管经患者主动脉插入腹腔干,随后通过肝总动脉进入肿瘤供血分支,注入碘油+盐酸多柔比星 $30\sim 50\text{ mg/m}^2$,输注时间15~30 min,然后用明胶海绵加强栓塞;手术中见病灶内碘油填充满意、供血动脉支血流减慢即视为栓塞成功,此时可留置导管于肝动脉用于后续灌注化疗;化疗后撤出导管,在穿刺点加压包扎,术后监测患者血压、脉搏、穿刺点出血等情况。介入治疗方案中化疗药物剂量的选择,需根据患者的体表面积、肿瘤大小、肿瘤部位、肝功能、体重以及介入医师的经验而定。

对照组患者在血管介入治疗3 d后予以注射用替雷利珠单抗注射液[广州百济神州生物制药有限公司,国药准字S20190045,规格 $100\text{ mg}(10\text{ mL})/\text{瓶}$]或信迪利单抗注射液[信达生物制药(苏州)有限公司,国药准字S20180016,规格 $100\text{ mg}(10\text{ mL})/\text{瓶}$]静脉注射,体重 $< 60\text{ kg}$ 者给予 3 mg/kg , $\geq 60\text{ kg}$ 者给予 200 mg ,均为每周1次,计为1个治疗周期。观察组患者在对照组治疗的基础上予以甲苯磺酸多纳非尼片[苏州泽璟生物制药股份有限公司,国药准字H20210020,规格 0.1 g (按 $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{D}_3\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 计)] 200 mg 口服,早晚各1次,间隔约12 h。所有治疗开始后,每2~3个月进行一次增强计算机断层扫描术(computer tomography,CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)检查,以观察疾病进展情况。

1.4 观察指标

1.4.1 基线资料

收集两组患者的基线资料,包括年龄、性别、体重指数(body mass index,BMI)、肝癌病因、肝硬化状态、肝功能Child-Pugh分级、BCLC分期、ECOG-PS评分、肝内肿瘤数目、肝内肿瘤最大直径、门静脉癌栓情况,以及接受的PD-1抑制剂种类(替雷利珠单抗或信迪利单抗)与血管介入方式(TACE、HAIC或两者联合)等信息。

1.4.2 近期疗效

收集两组患者治疗后3个月时的增强CT或MRI复查结果,按照实体瘤临床疗效评价标准(1.1版)评估疗效^[1]:完全缓解(complete response,CR)——肿瘤全部消失(淋巴结短径 $< 10\text{ mm}$);部分缓解(partial response,

PR)——肿瘤直径总和较基线值减小 $\geq 30\%$;疾病稳定(stable disease,SD)——肿瘤直径总和缩小 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$;疾病进展(progressive disease,PD)——肿瘤直径总和增加 $\geq 20\%$ 。总有效率(overall response rate,ORR)=(CR+PR例数之和)/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(di-sease control rate,DCR)=(CR+PR+SD例数之和)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 远期疗效

收集两组患者自接受治疗之日算起随访2年内的无进展生存期(progression-free survival,PFS)、总生存期(overall survival,OS)和1年生存率数据。

1.4.4 肝功能指标

收集两组患者治疗前和治疗3个月后的血清丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase,ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase,AST)和总胆红素(total bilirubin,TBil)数据。

1.4.5 肿瘤标志物

收集两组患者治疗前和治疗3个月后采用酶联免疫吸附试验检测的血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein,AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9,CA19-9)和异常凝血酶原(des-gamma-carboxy prothrombin,DCP)数据。

1.4.6 药物不良反应

按照常见不良事件评价标准(5.0版)^[12]记录治疗期间两组患者的药物不良反应(adverse drug reaction,ADR)发生情况,包括乏力、食欲减退、腹泻、皮疹或瘙痒、免疫性肺炎、反应性毛细血管增生及血小板减少等。

1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据处理与统计学分析。计量资料若符合正态分布,则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;若不符合正态分布,则以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验,组内治疗前后比较采用Wilcoxon符号秩检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;当理论频数 < 5 时,则采用Fisher精确检验。患者的PFS和OS采用Kaplan-Meier法进行分析并绘制生存曲线,组间生存率的比较采用Log-rank检验,并采用Cochran's Q 检验和 I^2 指数评估亚组间的异质性。所有统计检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

本研究共纳入165例患者,其中男95例、女70例;年龄50~70岁,平均年龄(63.02 ± 7.65)岁;主要病因为乙型肝炎(151例);肝内肿瘤平均数目为(2.13 ± 1.60)个;肝内肿瘤平均最大直径为(7.57 ± 3.42)cm。两组患者的年龄、BMI、性别等基线资料比较的差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1。

表1 两组患者基线资料比较

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	性别/例		肝癌病因/例			BCLC分期/例		ECOG-PS评分/例					
				男	女	乙型肝炎	丙型肝炎	其他	B	C	0~1分	2分				
对照组	89	63.04 ± 7.14	23.02 ± 4.35	53	36	79	4	6	54	35	35	54				
观察组	76	62.96 ± 8.25	23.11 ± 4.95	42	34	72	2	2	49	27	28	48				
t/χ^2		0.668	0.124	0.309		1.979			0.252		0.107					
P		0.947	0.901	0.579		0.372			0.616		0.743					
组别	n	Child-Pugh 分级/例		肝硬化/例		肿瘤最大直径/例		肝内肿瘤数目/例		门静脉癌栓/例		PD-1 抑制剂种类/例		血管介入方式/例		
		A	B	是	否	<5 cm	≥5 cm	<3 个	≥3 个	是	否	替雷利珠单抗	信迪利单抗	TACE	HAIC	TACE+HAIC
对照组	89	43	46	67	22	20	69	49	40	31	58	42	47	65	10	14
观察组	76	40	36	54	22	15	61	35	41	23	53	33	43	54	6	16
t/χ^2		0.306		0.375		0.184		1.330		0.389		0.235		1.133		
P		0.580		0.540		0.669		0.249		0.533		0.628		0.568		

2.2 两组患者近期疗效比较

治疗后3个月时,两组的CR患者均为0例;观察组患者的ORR显著高于对照组($P<0.05$),虽然其DCR也高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 两组患者近期疗效比较

组别	n	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照组	89	0	42	35	12	47.19	86.52
观察组	76	0	46	21	9	60.53	88.16
χ^2						2.053	0.337
P						0.040	0.562

2.3 两组患者远期疗效比较

观察组患者的中位OS为16.9个月[95%置信区间(confidence interval, CI)为14.2~19.1个月],显著长于对照组(OS为12.4个月, 95%CI为10.1~15.3个月)($P<0.05$);观察组患者的中位PFS为9.5个月(95%CI为7.9~11.3个月),对照组患者的中位PFS为8.7个月(95%CI为6.9~10.4个月),两组PFS比较的差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见图1、图2。

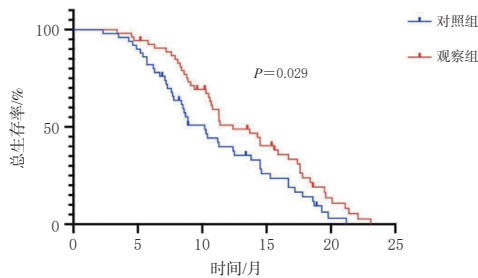


图1 两组患者的OS曲线

2.4 两组患者治疗前后肝功能指标比较

治疗前,两组患者的ALT、AST、TBil水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。相比治疗前,两组患者治疗后的上述肝功能指标水平均显著降低($P<0.05$),且观察组患者降低得更明显($P<0.05$)。结果见表3。

表3 两组患者治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT/(U/L)		AST/(U/L)		TBil/(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	89	49.24±5.24	36.02±9.63 ^a	59.76±4.65	37.64±3.94 ^a	26.65±3.48	23.53±1.75 ^a
观察组	76	48.32±7.04	32.62±8.83 ^a	58.65±4.87	28.94±3.42 ^a	26.46±3.02	21.97±1.44 ^a
t		0.960	2.348	1.495	15.02	0.372	6.185
P		0.338	0.020	0.137	<0.001	0.711	0.025

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

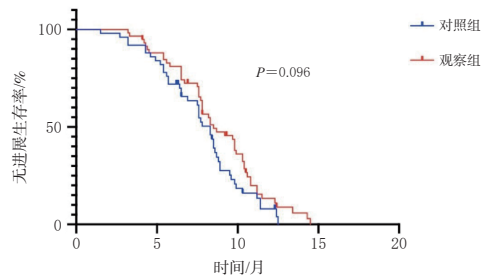


图2 两组患者的PFS曲线

表3 两组患者治疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT/(U/L)		AST/(U/L)		TBil/(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	89	49.24±5.24	36.02±9.63 ^a	59.76±4.65	37.64±3.94 ^a	26.65±3.48	23.53±1.75 ^a
观察组	76	48.32±7.04	32.62±8.83 ^a	58.65±4.87	28.94±3.42 ^a	26.46±3.02	21.97±1.44 ^a
t		0.960	2.348	1.495	15.02	0.372	6.185
P		0.338	0.020	0.137	<0.001	0.711	0.025

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后肿瘤标志物比较

治疗前,两组患者的AFP、CEA、CA19-9、DCP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。相比治疗前,两组患者治疗后的上述肿瘤标志物水平均显著降低($P<0.05$),且观察组患者降低得更明显($P<0.05$)。结果见表4。

2.6 两组患者治疗期间ADR比较

对照组患者1~2级ADR的发生率为38.20%,3级及以上ADR的发生率为10.11%,观察组分别为38.16%、9.21%。两组患者3级及以上ADR的发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.038$, $P=0.845$)。两组患者ADR总发生率分别为48.31%和47.37%,差异亦无统计学意义($\chi^2=0.015$, $P=0.903$)。经对症治疗后,两组患者的上述ADR症状大多有所缓解(虽然反应性毛细血管增生未缓解,但仍在可耐受范围内)。结果见表5。

表4 两组患者治疗前后肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP/(ng/mL)		CEA/(ng/mL)		CA19-9/(U/mL)		DCP/(mAU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	89	775.92±83.42	653.43±72.62 ^a	68.62±5.53	44.62±5.84 ^a	145.94±8.95	66.53±5.59 ^a	547.74±73.13	362.86±59.88 ^a
观察组	76	782.62±85.65	612.35±74.41 ^a	66.54±7.72	35.53±6.42 ^a	146.52±9.53	53.85±5.42 ^a	563.62±69.94	277.54±73.13 ^a
t		1.057	4.775	1.386	5.402	1.057	3.182	1.571	8.239
P		0.293	0.029	0.169	0.015	0.293	0.022	0.118	<0.001

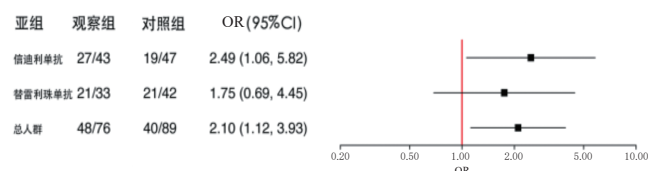
a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表5 两组患者ADR比较[例(%)]

组别	n	分级	乏力	食欲减退	腹泻	皮疹或瘙痒	免疫性肺炎	反应性毛细血管增生	血小板减少	小计	总计
对照组	89	1~2	7(7.87)	6(6.74)	4(4.49)	5(5.62)	3(3.37)	6(6.74)	3(3.37)	34(38.20)	43(48.31)
		≥3	2(2.25)	1(1.12)	1(1.12)	2(2.25)	1(1.12)	2(2.25)	0	9(10.11)	
观察组	76	1~2	6(7.89)	5(6.58)	3(3.95)	4(5.26)	2(2.63)	4(5.26)	5(6.58)	29(38.16)	36(47.37)
		≥3	1(1.32)	1(1.32)	1(1.32)	0	1(1.32)	2(2.63)	1(1.32)	7(9.21)	

2.7 不同PD-1抑制剂种类对疗效的影响

由“2.2”项下可知,总人群的近期疗效结果显示,观察组患者的ORR显著高于对照组,差异具有统计学意义[优势比(odds ratio, OR)=2.10, 95%CI为1.12~3.93, $P=0.012$]。为进一步评估不同PD-1抑制剂种类对近期疗效的影响,本研究进行了亚组分析。结果显示,在信迪利单抗亚组中,两组患者的ORR差异无统计学意义(OR=2.49, 95%CI为1.06~5.82, $P=0.135$);在替雷利珠单抗亚组中,两组患者的ORR差异亦无统计学意义(OR=1.75, 95%CI为0.69~4.45, $P=0.264$)。结果见图3。亚组间异质性检验结果显示,两种PD-1抑制剂对ORR影响的差异无统计学意义($Q=0.232$, $P=0.571$, $I^2<0.001\%$)。



注:“/”左右数据分别表示达到客观缓解(CR+PR)的患者例数和该组总例数。

图3 基于PD-1抑制剂种类的ORR亚组分析森林图

3 讨论

目前,PD-1抑制剂被广泛用于肿瘤的治疗,其可以通过阻止PD-1与程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)/PD-L2结合,激活T细胞功能,诱导肿瘤免疫反应,从而减轻免疫抑制,发挥抗肿瘤作用^[13]。尽管目前已有多种PD-1抑制剂获批用于晚期HCC的全身治疗,但由于HCC复杂的免疫微环境,单纯免疫治疗的有效率不足20%^[14]。血管介入治疗可以诱导肿瘤组织坏死,释放肿瘤抗原,促进肿瘤特异性免疫反应,与PD-1抑制剂联合应用可进一步增强对HCC的免疫调节作用,但其最佳联合模式及获益人群尚需进一步探索。现有临床研究结果显示,部分患者在治疗后仍存在免疫原性不足、血管再生及肿瘤残留等问题,提示PD-1抑制剂联合血管介入治疗虽具潜力,但疗效尚不稳定,其抗肿瘤反应可能需要进一步通过靶向药物的参与来强化^[15]。

多纳非尼是我国自主研发的I类创新药,能通过抑

制多种酪氨酸激酶的活性,阻断肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖,从而发挥抗肿瘤作用。该药在索拉非尼的化学结构基础上进行了优化,旨在提高疗效和安全性^[16]。Deng等^[17]探索了肝癌患者术后使用多纳非尼靶向辅助治疗的疗效和安全性,结果显示,多纳非尼单药辅助治疗复发高危肝癌患者的1年无复发生存率接近87%,OS获益也显著优于单独接受TACE治疗的对照组,且患者耐受性良好;但与其他多靶点药物(如索拉非尼)类似,该药在长期使用后可能使肿瘤通过旁路激活或微环境适应产生耐药性,导致疾病进展^[18]。由上可知,将多纳非尼与PD-1抑制剂及血管介入治疗联合应用,可在多层形成互补:靶向药物抑制血管生成、改善免疫抑制微环境;介入治疗实现局部肿瘤负荷减除与抗原释放;PD-1抑制剂激活T细胞免疫杀伤反应。三者联用有望在局部与系统层面协同抑制肿瘤进展,提高疗效并延缓复发。因此本研究探讨了PD-1抑制剂联合多纳非尼以及血管介入治疗不可切除HCC的疗效和安全性。

本研究结果显示,与PD-1抑制剂联合血管介入治疗相比,加用多纳非尼的三联疗法能为不可切除HCC患者带来更优的临床获益,其ORR和DCR分别达到了60.53%和88.16%,中位OS为16.9个月,均显著优于对照组。这一发现在其他研究中也得到了印证。例如,叶禾清等^[19]报道,载药微球化疗栓塞联合多纳非尼及PD-1抑制剂治疗中晚期肝癌能显著提高局部控制率并改善近期疗效;Deng等^[20]的倾向评分匹配分析结果显示,TACE联合多纳非尼和免疫检查点抑制剂可显著延长患者的PFS及OS,且安全性良好;王宏博等^[21]的研究显示,TACE联合多纳非尼和替雷利珠单抗治疗中晚期肝癌的ORR为52.9%、DCR为82.4%,与本研究数据接近。此外,郭泽毅等^[22]也报道了采用类似三联方案成功将1例中晚期肝癌患者转化为可手术切除的个案,这些都证实了该方案在临床应用中的有效性。

本研究还观察到,接受三联疗法的观察组患者,其血清肿瘤标志物(AFP、CEA、CA19-9、DCP)水平均较治疗前显著下降,且改善幅度优于对照组;同时,患者的肝功能指标(ALT、AST和TBil)也得到明显改善。这可能得益于该联合方案有效的肿瘤控制能力,其能通过强效

抑制肿瘤活性、缩小肿瘤体积,减轻肿瘤负荷对患者机体及肝功能的持续损害,最终体现为相关实验室指标的向好趋势。

该联合方案的协同增效机制可能体现在多个层面。首先,血管介入治疗在实现局部肿瘤“精准打击”的同时,联合多纳非尼可有效抑制栓塞后残余病灶的血管再生^[15]。其次,作为一种多靶点激酶抑制剂,多纳非尼可通过抑制参与肿瘤血管生成和细胞增殖的多条关键信号通路(如 VEGF 受体通路、血小板衍生生长因子受体通路等)来抑制肿瘤生长^[16,18]。与此同时,PD-1 抑制剂通过解除免疫抑制、增强 T 细胞的肿瘤杀伤功能,能够清除微小转移灶并建立全身性的抗肿瘤免疫记忆^[13]。三者结合形成了局部控制与全身治疗互补的模式,覆盖了肿瘤微环境中的不同调控节点,从而发挥出更强的抗肿瘤效应^[20-21,23]。

虽然本研究中两组患者 ADR 的总发生率和 3 级及以上 ADR 的发生率差异均无统计学意义,但由于观察组为三联治疗方案,其 ADR 呈现多靶点叠加特征,因此需要特别关注。PD-1 抑制剂可能诱发免疫性肺炎,因此需密切观察患者呼吸急促、持续发热等早期症状;其还可导致患者出现甲亢/甲减^[24],而多纳非尼可能通过代谢进一步加重电解质失衡(低磷血症、低钾血症),因此需定期检测患者甲状腺激素及电解质水平^[25]。多纳非尼还会引发血小板计数下降,增加患者出血风险,因此需在治疗期间定期检测患者血常规,密切关注其血小板计数的变化,并警惕皮肤瘀斑、牙龈出血等任何出血迹象;一旦出现严重血小板减少,应及时调整药物剂量或暂停用药,并予以对症处理。

本研究也存在一些局限性。首先,回顾性研究存在选择性偏倚和适应证偏倚;其次,本研究使用了两种 PD-1 抑制剂,包括替雷利珠单抗和信迪利单抗,而不同药物在疗效强度、不良反应谱等方面可能存在差异,但本研究通过亚组分析可知,两种 PD-1 抑制剂对 ORR 影响的差异无统计学意义,后续还可针对每种 PD-1 抑制剂开展大规模的亚组研究;最后,本研究的随访时间较短、患者样本量较小,后续需开展多中心、大样本量的前瞻性对照试验来进一步证实本研究结果。

综上所述,对于不可切除的 HCC 患者,多纳非尼联合 PD-1 抑制剂及血管介入治疗有望为其提供更好的临床疗效,且不会额外增加治疗相关 ADR,这可能为延长不可切除 HCC 患者生存期的治疗方案提供新选择。

参考文献

- [1] BI X Y, ZHAO H T, ZHAO H, et al. Consensus of Chinese experts on neoadjuvant and conversion therapies for hepatocellular carcinoma: 2023 update[J]. *Liver Cancer*, 2025, 14(2): 223-238.
- [2] 胡晓云, 臧梦雅, 李祺, 等. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗一线治疗不可切除肝细胞癌的临床疗效[J]. *中华消化外科杂志*, 2021(增刊2): 20-24.
- [3] WANG G L, ZHANG J X, LIU H, et al. Embolization alone is as effective as TACE for unresectable HCC: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 195.
- [4] LANZA C, ASCENTI V, AMATO G V, et al. All you need to know about TACE: a comprehensive review of indications, techniques, efficacy, limits, and technical advancement[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(2): 314.
- [5] DING Z R, FANG G X, TANG Y Y, et al. The impact of PD-1 inhibitors on prognosis in unresectable hepatocellular carcinoma treated with TACE and lenvatinib: a retrospective study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 14334.
- [6] LI J P, LI Y, SONG J L, et al. Efficacy and safety analysis of transarterial chemoembolization plus donafenib with or without immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective, single-arm, single-center, phase II clinical study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11: 1207-1219.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南: 2022 年版[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(2): 288-303.
- [8] LLOVET J M, ZUCMAN-ROSSI J, PIKARSKY E, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16018.
- [9] GORDAN J D, KENNEDY E B, ABOU-ALFA G K, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15): 1830-1850.
- [10] LEE J, JIN Y J, SHIN S K, et al. Clinical outcomes of transarterial chemoembolization in Child-Turcotte Pugh class A patients with a single small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(9): 1924-1931.
- [11] KIM D H, MIN E J, KIM B, et al. RECIST 1.1, mRECIST, and Choi criteria for evaluating treatment response and survival outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with atezolizumab plus bevacizumab [J]. *Eur Radiol*, 2025, 35(2): 684-694.

- [12] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5[EB/OL]. [2025-09-21]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [13] LOU Y D, ZHANG X L, SUN P F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy enhances the efficacy of lenvatinib plus PD-1 inhibitors in hepatocellular carcinoma patients with tumor thrombosis in the inferior vena cava and/or right atrium[J]. *Acad Radiol*, 2025, 32(2): 787-797.
- [14] WANG M X, LAI T, LIU A X, et al. Comparative efficacy of transarterial chemoembolization with and without PD-1 inhibitor in the treatment of unresectable liver cancer and construction and validation of prognostic models[J]. *Transl Cancer Res*, 2025, 14(1): 383-403.
- [15] JIANG J Y, ZHANG H, OU Y J, et al. The immune-reinforcements of lenvatinib plus anti-PD-1 and their rationale to unite with TACE for unresectable hepatocellular carcinoma treatment[J]. *Immunol Lett*, 2025, 275: 107003.
- [16] MA Y H, SUN Y G, AILIKENJIANG K, et al. Donafenib induces mitochondrial dysfunction in liver cancer cells via DRP1[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2025, 83(2): 2379-2388.
- [17] DENG W, XIE J, WANG T, et al. The safety and efficacy of tyrosine kinase inhibitors and programmed cell death protein-1 inhibitors combined with HAIC/TACE in the treatment of recurrent unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 779.
- [18] LI H, DAI Y F, WU D, et al. Integrated multi-omics demonstrates enhanced antitumor efficacy of donafenib combined with FADS2 inhibition in hepatocellular carcinoma [J]. *Transl Oncol*, 2025, 51: 102142.
- [19] 叶禾清, 李杰, 张玉元, 等. 载药微球化疗栓塞联合多纳非尼及 PD-1 治疗中晚期大肝癌的疗效分析[J/OL]. *中华介入放射学电子杂志*, 2024, 12(3): 212-216[2025-03-04]. <https://zhjrfstdzzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2024.03.004>.
- [20] DENG L W, SUN Y Y, WANG H Q, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus donafenib with or without immune checkpoint inhibitors as the first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11: 29-38.
- [21] 王宏博, 刘福晨, 刘辉, 等. 经肝动脉化疗栓塞术联合多纳非尼与替雷利珠单抗治疗中晚期肝癌 34 例[J]. *临床放射学杂志*, 2024, 43(3): 443-449.
- [22] 郭泽毅, 伍焱平, 谢庆余, 等. 中晚期肝癌多纳非尼联合抗 PD-1 单抗、HAIC 治疗成功转化 1 例[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(7): 669-670.
- [23] XIAO X H, FU H X, QIN H X, et al. Case report: complete response after transcatheter arterial chemoembolization combined with donafenib plus tislelizumab therapy for hepatocellular carcinoma with main trunk portal vein tumor thrombus in a patient coinfecting with HIV and HBV [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1422801.
- [24] WANG J T, LI J, TANG G J, et al. Clinical outcomes and influencing factors of PD-1/PD-L1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 279.
- [25] 张伟, 高炜, 刘晨, 等. 多纳非尼联合 HAIC 和信迪利单抗治疗伴下腔静脉癌栓的肝细胞癌并完全缓解一例[J]. *天津医药*, 2023, 51(2): 203-206.

(收稿日期: 2025-07-10 修回日期: 2025-10-16)

(编辑: 胡晓霖)