

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼
治疗晚期肝细胞癌 16 例

黄 剑, 葛乃建, 徐 伟, 于晓河, 石志勇, 蔡 飞, 张小锋, 周小琴,
杨业发

【摘要】 目的 评估 TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌(HCC)的安全性及疗效。**方法** 回顾性分析我科 2019 年 1 月至 2020 年 12 月接受 TACE 联合卡瑞利珠单抗及阿帕替尼治疗的 HCC 患者临床资料。依据 NCI-CTCAE(National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events)标准评估患者联合治疗后不良事件发生率,依据 mRECIST 标准分析患者肿瘤完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、稳定(SD)、肿瘤进展(PD)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)。采用 SPSS 软件对患者随访数据进行分析。**结果** 收集联合治疗资料完善且符合本研究方案的患者 16 例。中位随访时间 11 个月(3~26 个月)。TACE 术后 16(100%)例患者均出现栓塞后综合征,14(87.5%, 95%CI, 69.3%~100%)例患者出现靶向药及 PD-1 相关并发症,其中 6 例(37.5%)患者出现 3 级并发症,包括 2 例(12.5%, 95%CI, 0~30.7%)手足综合征、3 例(18.75%, 95%CI, 0~40.2%)腹泻及 1 例(6.2%, 95%CI, 0~19.6%)免疫性肺炎。16 例患者中 2 例(12.5%, 95%CI, 0~30.7%)CR, 10 例(62.5%, 95%CI, 35.9%~89.1%)PR, 2 例(12.5%, 95%CI, 0~30.7%)SD; 14 例(87.5%, 95%CI, 69.3%~100%)DCR。中位 PFS 长达 9 个月(95%CI, 5.58~13.29 个月),中位 OS 长达 12 个月(95%CI, 9.04~16.09 个月)。**结论** TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌严重不良事件发生率低、肿瘤控制率高,患者生存明显获益。

【关键词】 肝细胞癌; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 卡瑞利珠单抗; 甲磺酸阿帕替尼

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-08-0774-06

TACE combined with camrelizumab and apatinib for advanced hepatocellular carcinoma: preliminary results in 16 patients HUANG Jian, GE Naijian, XU Wei, YU Xiaohe, SHI Zhiyong, CAI Fei, ZHANG Xiaofeng, ZHOU Xiaoqin, YANG Yefa. Minimally-Invasive Intervention Center, Affiliated Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: GE Naijian, E-mail: gelarge@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with camrelizumab and apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of advanced HCC patients, who received TACE combined with camrelizumab and apatinib between January 2019 and December 2020 at authors' Department, were retrospectively analyzed. According to National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTCAE) standards, the incidences of postoperative adverse events were assessed. Based on modified response evaluation criteria in solid tumor(mRECIST), the complete remission(CR) rate, partial remission (PR) rate, stable disease(SD) rate, progression disease(PD) rate, disease control(DC) rate, progression-free survival(PFS) and overall survival(OS) were evaluated. SPSS software was used to analyze the patients' follow-up data. **Results** A total of 16 HCC patients, who had complete information and were consistent with this research program, were enrolled in this study. The median follow-up time was 11 months(3-26 months). After

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.08.006

基金项目: 国家自然科学基金(31971249)

作者单位: 200438 上海 海军军医大学附属东方肝胆外科医院微创介入中心

通信作者: 葛乃建 E-mail: gelarge@163.com

TACE, 16 patients developed post-embolism syndrome (100%), and 14 patients developed targeted drug-related and PD-1-related complications (87.5%, 95%CI=69.3%-100%), of whom 6 (37.5%) developed severe grade 3 complications, including hand-foot syndrome ($n=2$, 12.5%, 95%CI=0%-30.7%), diarrhea ($n=3$, 18.75%, 95%CI=0%-40.2%) and immune pneumonia ($n=1$, 6.25%, 95%CI=0%-19.6%). Among the 16 patients, CR was obtained in 2 (12.5%, 95%CI=0%-30.7%), PR in 10 (62.5%, 95%CI=35.9%-89.1%), SD in 2 (12.5%, 95%CI=0%-30.7%), and DC in 14 (87.5%, 95%CI=69.3%-100%). The median PFS was up to 9 months (95%CI=5.58-13.29 months) and the median OS was up to 12 months (95%CI=9.04-16.09 months).

Conclusion For the treatment of advanced HCC, TACE combined with camrelizumab with apatinib has low incidence of severe complications and high tumor control rate, providing patients with great benefits.

(J Intervent Radiol, 2021, 30:774-779)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; camrelizumab, apatinib

HCC 起病隐匿、进展迅速且早期诊断困难,大部分患者就诊时即进展至中晚期,无法手术切除或超出肝移植适应证^[1]。TACE 为不可手术切除 HCC 患者最佳治疗方案^[2-3],但单纯 TACE 治疗 5 年生存率仅为 8%~43%,且肿瘤伴肝内多发灶时治疗效果欠佳,且对肝外转移病灶无效^[4]。因此国内外学者针对不同抗癌机制研发出了诸多抗肿瘤新药,主要包括针对血管内皮细胞生长的靶向药及免疫抑制剂 PD(L)-1^[5-6]。靶向药或 PD-1 单一用药肿瘤控制率低,且耐药率高、药物不良反应较大,因此迫切需要研究针对不同抗癌机制的系统性联合治疗以减少 HCC 的耐药率及提高联合治疗的疗效^[2]。

有研究表明我国自主研发的卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕尼对消化系统恶性肿瘤有较高的治疗价值^[7]。本课题遂采用传统的 TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗晚期 HCC,评估其安全性和疗效,为临床晚期肝细胞癌的综合系统性治疗提供临床循证依据。

1 材料与方法

1.1 病例选择

回顾性分析我科 2019 年 1 月至 2020 年 12 月接受 TACE 联合卡瑞利珠单抗和甲磺酸阿帕替尼治疗的晚期 HCC 患者的临床资料。研究对象纳入标准:①经组织病理学或影像学临床确诊 HCC;②符合中国 HCC 分期方案 CNLC III a/III b (2019 版《肝细胞癌诊疗规范》)及 BCLC C 期;③Child-Pugh A/B;④体力状况评分(PS)0~2 分;⑤肿瘤总体积占全肝比例小于 70%。排除标准:①肝功能严重障碍(Child-Pugh C 级),包括黄疸、肝性脑病、难治性腹

水或肝肾综合征;②凝血功能严重减退,且无法纠正;③门静脉主干被癌栓完全栓塞,且侧支血管形成少;④合并活动性肝炎或严重感染且不能同时治疗;⑤美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分大于 2 分、恶液质或多器官功能衰竭;⑥肿瘤总体积占全肝体积>70%;⑦肾功能障碍指肌酐>175 $\mu\text{mol/L}$ 或者肌酐清除率<30 mL/min;⑧化疗药物或其它药物引起的外周血白细胞和血小板显著减少,白细胞< $3.0\times 10^9/\text{L}$ 、血小板< $50\times 10^9/\text{L}$ 且不能纠正;⑨合并肺部、肾脏、心脑血管等其他严重疾病而无法接受 TACE+靶向药+PD1 联合治疗^[3]。

1.2 方法

1.2.1 联合治疗方案

1.2.1.1 TACE 治疗:①采用 Seldinger 方法经皮穿刺股动脉途径插管,将导管置于腹腔干、肝总动脉行 DSA 造影,造影图像采集包括动脉期、实质期及静脉期,部分患者必要时加做肠系膜上动脉、右肾动脉及右膈动脉等造影寻找肿瘤侧支供血。②采用微导管超选肿瘤供血动脉,根据动脉造影结果需依次超选所有肿瘤供血动脉。③主要化疗药物包括盐酸表柔比星 40~80 mg、羟基喜树碱 10~20 mg 及奥沙利铂 100 mg,先经微导管灌注一部分,再将另一部分表柔比星及羟基喜树碱与碘油混合成乳剂,同时交替注射颗粒性栓塞剂(聚乙烯醇颗粒及明胶海绵颗粒)进行联合性栓塞。栓塞完全后再次造影,明确肿瘤是否完全栓塞,如有局部欠缺则继续栓塞至造影示肿瘤完全栓塞。巨大肿瘤及左右叶多发肿瘤为防止肝肾功能衰竭,分 2 次进行 TACE 治疗。

1.2.1.2 阿帕替尼治疗:TACE 治疗栓塞后综合征缓解后,1 周即开始口服甲磺酸阿帕替尼(250 mg, 每日 1 次)治疗。后续 TACE 治疗前 3 d 暂停甲磺酸

阿帕替尼治疗。当患者不良反应较大时,阿帕替尼剂量减小或隔天口服用药。当无法耐受药物不良反应时则停止用药。

1.2.1.3 卡瑞利珠单抗治疗:TACE 治疗栓塞后综合征缓解后 2 周内开始进行卡瑞利珠单抗(200 mg, 静脉滴注),后每 3 周重复用药 1 次。

首次联合治疗后 1 个月进行第 1 次影像学评估(推荐增强 MRI)、肝功能评估及血清 AFP、异常凝血酶原(PIVKA)水平测定。如肝内仍有活性肿瘤病灶,则补做 1 次 TACE 治疗。后每 3 个月进行一次上述评估,如有新生肿瘤且无 TACE JSH 定义的 TACE 失败或抵抗,则可继续行 TACE 治疗。治疗期间因非疾病进展的原因停止联合治疗时,则结束联合治疗时进行一次评估。患者出现肿瘤进展且联合治疗不再获益、不可耐受的不良反应及其他任何原因无法联合治疗时则视为联合治疗终止。

1.2.2 结局评价指标

1.2.2.1 安全性评估:依据 NCI-CTCAE v5.0 (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events)标准对联合治疗后的不良反应进行评估,不良事件(1、2 级)及严重不良事件(3~5 级)^[8]。TACE 治疗栓塞后综合征指 TACE 治疗后因肿瘤组织缺血坏死引起的恶心、呕吐、腹痛、发热、食欲下降等一系列临床症状。高胆红素血症指总胆红素(TBIL)>51 μmol/L,高转氨酶血症指 ALT>200 IU/mL、AST>200 IU/mL。

1.2.2.2 疗效评估:依据改良实体瘤评价标准(mRecist)及 RECIST version 5 标准评估肿瘤完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、肿瘤进展(PD)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)^[9-10]。PD 指无法继续联合治疗或联合治疗不再获益,包括肝内肿瘤病灶较基线增大超过 50%、肝功能恶化至 Child-Pugh C 级、肿瘤侵犯门静脉主干或下腔静脉及肝外转移,还包括 JSH 定义的 TACE 失败/抵抗(JSH-LCSGJ criteria 2014 update)^[4]。DCR 的定义为 CR、PR、SD 之和。PFS 指从接受联合治疗开始至肿瘤进展或任何原因引起死亡的时间。OS 指患者从联合治疗开始至末次随访时间或任何原因致患者死亡的时间。

1.3 统计学方法

所有结果数据均采用 SPSS 23.0(SPSS, Chicago, IL, USA)进行统计学分析。无进展生存时间及总生存时间以中位数表示,研究结果百分数均计算 95%CI。

2 结果

2.1 一般患者临床资料

患者详细临床资料及肿瘤特征如表 1 所示。16 例患者均为 BCLC C 期,其中 CNLC IIIa 10 例,CNLC IIIb 6 例。JSH-LCSGJ 共识肿瘤直径>4 cm 及瘤个数>7 个及肿瘤散发于左右肝叶均提示 TACE 疗效均欠佳。肿瘤侵犯门静脉共 10 例,其中累及门静脉主干 5 例,仅累及右侧门静脉 3 例,仅累及左侧门静脉 2 例。肿瘤累及下腔静脉 2 例,仅累及肝静脉 3 例。9 例患者合并肝外转移,其中合并肺转移 5 例,合并腹腔内淋巴结转移 3 例,合并腹腔内转移 1 例。截至最后一次随访 16 例患者行 TACE 手术共 39 例/次,1 次 TACE 3 例(18.8%)、2 次 TACE 7 例(43.7%)、3 次 TACE 3 例(18.8%)、4 次 TACE 2 例(12.5%)、5 次 TACE 1 例(6.2%)。

表 1 患者一般临床资料及肿瘤特征

	n
总数 n=16	
年龄(<53/≥53)	7/9
性别(男/女)	13/3
病毒性肝炎(乙肝/无)	14/2
ECOG 评分(0/1)	11/5
Child-Pugh(A/B)	11/5
CNLC(IIIa/IIIb)	11/5
BCLC(B/C)	0/16
手术史(有/无)	9/7
治疗方法	
手术切除	3
动脉化疗栓塞	8
放疗	2
门静脉癌栓(有/无)	10/6
肝/腔静脉癌栓(有/无)	5/11
肿瘤位置(单叶/双叶)	6/10
肝外转移(有/无)	7/9
最大肿瘤直径(≤4 cm/>4 cm)	0/16
肿瘤个数(≤7/>7)	7/9

2.2 联合治疗相关不良事件

16 例患者联合治疗后相关并发症具体如表 2。16 例(100%)患者首次 TACE 治疗后均出现 TACE 栓塞后综合征,13 例(81.25%)出现术后 ALT、AST 升高,经对支持治疗均好转。1 例患者 TACE 术后出现肝脓肿,后行经皮肝脓肿穿刺引流后好转。联合治疗过程中 14(87.5%,95%CI,69.3%~100%)例出现靶向药及 PD-1 相关不良事件,其中 1 例患者出现少见的免疫性垂体炎,乏力明显,经甲强龙逐步递减治疗后好转,各项指标均正常。6 例(37.5%,95%CI,10.9%~64.1%)出现 3 级严重不良事件,包括 2 例(12.5%,95%CI,0~30.7%)手足综合征,3 例(18.75%,95%CI,0~40.2%)严重腹泻和 1 例(6.25%,

95%CI, 0~19.6%) 免疫性肺炎, 经临床对症支持治疗后均好转。所有患者均未出现 4、5 级严重不良事件及导致患者死亡的严重不良反应。

表 2 16 例患者联合治疗过程中相关不良事件 n(%)

不良事件	1/2 级	3 级
TACE 栓塞后综合征	16(100)	0
ALT>200IU/ml	13(81.2)	0
AST>200IU/ml	13(81.2)	0
手足综合征	10(62.5)	2(12.5)
腹泻	9(56.2)	3(18.7)
高血压	9(56.2)	0
皮疹	6(37.5)	0
高胆红素血症	6(37.5)	0
皮肤血管瘤	5(31.3)	0
脱发	5(31.3)	0
纳差	4(25.0)	0
免疫性肺炎	3(18.8)	1(6.2)
声音嘶哑	3(18.8)	0
血小板减少症	2(12.5)	0
乏力	2(12.5)	0
甲状腺功能减退	2(12.5)	0
免疫性垂体炎	1(6.2)	0
肝脓肿	0	1(6.2)

2.3 联合治疗肿瘤反应及预后

16 例患者中位随访时间 11 个月(3~24 个月)。2 例(12.5%, 95%CI, 0~30.7%) 达到 CR(图 1), 10 例(62.5%, 95%CI, 35.9%~89.1%)PR, 2 例(12.5%, 95%CI, 0~30.7%)SD, 14 例(87.5%, 95%CI, 69.3%~100%)患者联合治疗 3 个月后复查达到 DCR(表 3)。中位 PFS 长达 9 个月(95%CI, 5.58~13.29), 中位

OS 12 个月(95%CI, 9.0~16.1 个月)(表 3)。截至末次随访 3 例(18.8%)患者死亡, 1 例联合治疗 6 个月后肿瘤进展, 再次行 TACE 治疗后出现肝脓肿, 遂停止联合治疗, 后肿瘤全身多发转移致多脏器功能衰竭死亡。2 例(12.5%, 95%CI, 0~30.7%)联合治疗无效, 肿瘤迅速进展致肝功能衰竭死亡。

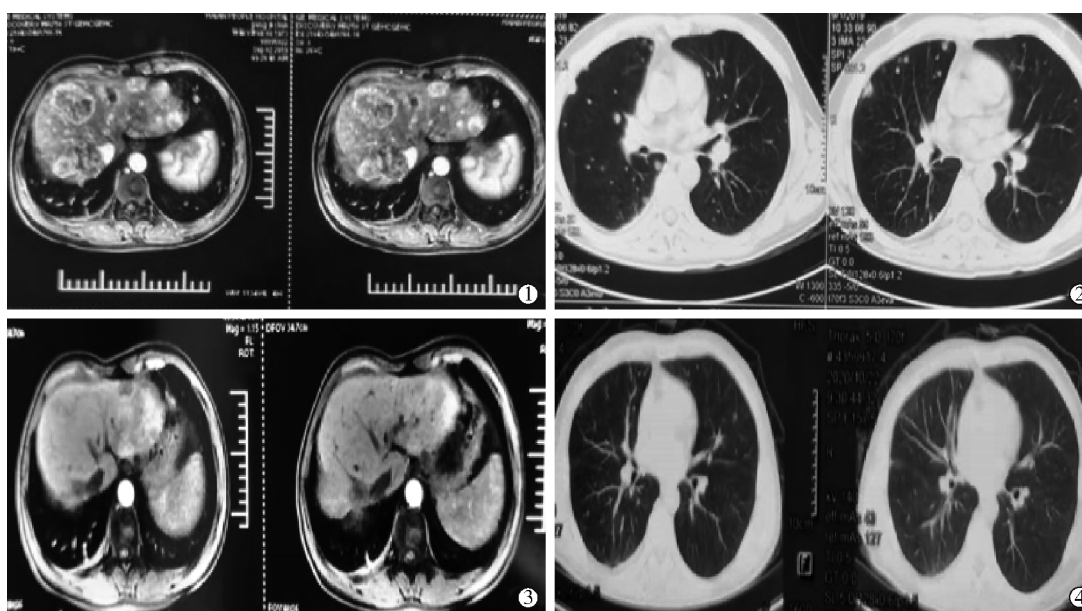
表 3 患者联合治疗预后

类别	总数 n=16
肿瘤反应/n(%)	
CR	2(12.5)
PR	10(62.5)
SD	2(12.5)
DCR(CR+PR+SD)	14(87.5)
PD	2(12.5)
中位 PFS/月	9
中位 OS/月	12

CR 肿瘤完全缓解, PR 肿瘤部分缓解, SD 肿瘤稳定, DCR 肿瘤控制率, PD 肿瘤进展, PFS 肿瘤无进展生存期, OS 总生存期。

3 讨论

TACE 已成为不可切除中晚期 HCC 的最佳治疗方案, 其在阻断肿瘤血供的同时还于瘤体内聚集高浓度的化疗药, 最大限度地杀灭肿瘤细胞^[1,3]。HCC 多次 TACE 治疗后随着原供血血管闭塞、侧支毛细血管生长及肿瘤细胞对化疗药物的耐受, 肿瘤即进入 TACE 耐受或 TACE 失败期^[4]。HCC 伴肝内多发转移, 特别是肿瘤位于肝左右叶时, TACE 可能损伤无肿瘤肝组织致肝功能损伤,



①联合治疗前增强 MR 动脉期示肝内多发活动性肿瘤病灶;②联合治疗前胸部 CT 示双肺多发转移肿瘤病灶;③联合治疗后增强 MR 动脉期示肝内肿瘤病灶均坏死;④联合治疗后胸部 CT 示双肺转移肿瘤病灶均消失

图 1 TACE 联合卡瑞利珠单抗及阿帕替尼治疗 HCC 伴肺转移前后对比

甚至因大面积肝组织缺血致肝功能衰竭死亡^[4]。肿瘤个数 4~6、7~10 和 >10 个时, TACE 无效率分别达到 23%、32% 和 42%, 因此当 TACE 疗效不佳、肿瘤多发或合并肝外转移时, 则需及时调整治疗方案^[2,11]。

TACE 可导致栓塞组织细胞缺血缺氧, 刺激残存病中的 VEGF 表达, 从而促使肿瘤血管再生并导致肿瘤复发和转移^[4-5]。有效抑制肿瘤区血管新生即可抑制肿瘤细胞的生长及减少肿瘤转移发生率, 因此 TACE 联合靶向药理论上不仅可有效抑制肿瘤生长, 还可有效防止 HCC 肝内或肝外转移^[5,12]。目前临床上治疗 HCC 抗血管生成靶向药物主要有索拉非尼、仑伐替尼、阿帕替尼、瑞戈非尼、卡博替尼及克唑替尼等^[5]。肝脏的长期慢性炎症反应可上调 PD-1 受体, 促进免疫细胞自发凋亡而诱导 HCC 的发生与发展, 因此免疫治疗被认为是 HCC 治疗的新方向^[13]。目前用于 HCC 的 PD-1 抑制剂主要包括 nivolumab、pembrolizumab、bevacizumab、卡瑞利珠单抗等^[5,13]。虽然 PD-1 免疫治疗在 HCC 的治疗中已显示出良好疗效, 但单用时有效率仍不足 20%^[5]。一项 pembrolizumab 联合 lenvatinib 治疗 HCC 的研究结果显示靶向药联合 PD-1 疗效要优于单一用药^[14], TACE 联合靶向药及 PD-1 将成为不可切除 HCC 的治疗新趋势。

虽然靶向药及 PD-1 的出现给不可切除 HCC 带来了新的希望, 但两种药物的不良反应也受到临床关注, 因此 TACE 联合靶向药及 PD-1 联合治疗的并发症也需进一步深入研究^[13]。一项卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕尼治疗晚期肝细胞癌及胃癌的 I 期临床研究中, 出现 27 例次 3 级治疗相关不良事件, 但仅 1 例患者因胆红素升高而停止治疗, 所有患者均无治疗相关的不良事件, 且无患者出现血管内皮增生症^[7]。另外一项研究 PD-(L)1 联合 osimertinib 治疗肺癌的研究中, 41 例患者仅有 6 (95%CI 7%~29%) 例出现 3~4 级不良事件, 其中只有 1 例 4 级肝炎, 且对症治疗后均好转出院^[15]。说明靶向药联合 PD-1 治疗 HCC 还是相对较安全的。本研究中仅 1 例患者 TACE 后出现肝脓肿 3 级不良事件, 穿刺引流后好转。联合治疗过程中仅 6 例 (37.5%, 95%CI 10.9%~64.1%) 出现卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕尼治疗相关 3 级不良事件, 所有患者均未出现 4、5 级不良事件。说明 TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕尼治疗 HCC 严重不良事件发生率低, 安全性可靠。

Park 等^[16]研究 TACE 联合索拉非尼治疗不可切除 HCC, 6 个月肿瘤无进展率高达 52%, 肿瘤中位无进展时间长达 7.1 个月, 且患者无明显严重不良事件。陈成等^[17] meta 分析 TACE 联合阿帕替尼治疗 HCC 疾病客观缓解率及疾病控制率明显高于单纯 TACE, 且患者 6 个月、12 个月生存期联合治疗明显优于单纯 TACE 组。Zhu 等^[14]研究 pembrolizumab 治疗靶向药失败的 HCC, 肿瘤客观缓解率 18%, 其中 1 例患者达到 CR, DCR 也高达 44%。Xu 等^[7]开展的一项卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕尼治疗不可手术消化道肿瘤的研究, 晚期肝癌的 PR 高达 50%^[9]。鉴于上述靶向药及 PD-(L)1 在 HCC 治疗中的价值, 本研究即开展了 TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕尼的探索性研究。14 例 (87.5%, 95%CI 69.3%~100%) 患者联合治疗 3 个月后达到 DCR, 说明对于晚期 HCC 患者联合治疗可有效提高患者的肿瘤控制率。值得一提的是 2 例 HCC 伴肺转移患者达到 CR, 肝内肿瘤及双肺转移瘤均完全消失, 联合治疗为 HCC 伴全身多发转移患者提供了根治的希望。本研究中 16 例患者均为 BCLC C 期及 CNLC III 期, 治疗困难且预后不佳, 但中位 PFS 高达 9 个月 (95%CI 5.58~13.29 个月) 及中位 OS 高达 12 个月 (95%CI 9.04~16.09), 说明 TACE 联合靶向药及 PD-1 可有效延长患者生存期, 使患者生存获益。但我们观察到患者中位 OS 较中位 PFS 仅延长 3 个月, 我们的研究中 2 例未获得 DCR 患者即因肿瘤短期内进展致肝功能衰竭死亡, 可能为 HCC 患者一旦 TACE 联合靶向药及 PD-1 治疗失败后, 很难提供其他有效的治疗方案, 肿瘤即迅速进展致患者死亡。

本研究也有一定的局限性, 首先样本量较小, 不排除数据结果的偏倚。其次随访时间较短, 大部分患者 OS 未观察到终点事件, 我们预期如进一步延长患者随访时间, 中位 OS 可能会进一步延长。再次本研究为单样本观察, 缺乏相应的对照组, 实验结果说服力有待进一步提高。我们参与了腾皋军教授牵头的课题“TACE 联合卡瑞利珠单抗和甲磺酸阿帕替尼对比 TACE 治疗中晚期肝癌的随机对照、开放、多中心临床研究”, 将会为 HCC 联合治疗获取更为可靠的循证依据。

综上所述, TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕尼治疗晚期 HCC 严重不良事件发生率低, 肿瘤控制率较高, 可有效延长患者生存期, 值得进一步研究及临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines; management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.
- [2] Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: 2017 update[J]. Oncology, 2017, 93(Suppl 1): 135-146.
- [3] 中国介入医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:1117-1126.
- [4] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update[J]. Oncology, 2014, 87(Suppl 1): 22-31.
- [5] Jindal A, Thadi A, Shailubhai K. Hepatocellular carcinoma: etiology and current and future drugs[J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9: 221-232.
- [6] Doycheva I, Thuluvath PJ. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: an update of a rapidly evolving field [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9: 588-596.
- [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]. Clin Cancer Res, 2019, 25: 515-523.
- [8] Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events(PRO-CTCAE)[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106 :dju244.
- [9] Lencioni R, Llovet JR. Assessment for hepatocellular carcinoma [J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [10] Kudo M, Ueshima K, Kubo S, et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) (2015 revised version) [J]. Hepatol Res, 2016, 46: 3-9.
- [11] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2018, 68: 723-750.
- [12] Kong Y, Sun L, Hou Z, et al. Apatinib is effective for treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8: 105596-105605.
- [13] Waidmann O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2018, 18: 905-910.
- [14] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib(KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19: 940-952.
- [15] Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib[J]. Ann Oncol, 2019, 30: 839-844.
- [16] Park JW, Koh YH, Kim HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56: 1336-1342.
- [17] 陈 成, 沈艳峰, 董 云, 等. 阿帕替尼联合 TACE 治疗原发性肝癌有效性和安全性 meta 分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 251-259.

(收稿日期:2021-04-10)

(本文编辑:俞瑞纲)

· 书 讯 ·

《当代医学影像误诊学》即将出版

巫北海教授总主编的专门研究和讨论误诊的新书《当代医学影像误诊学》,将于 2021 年 10 月由天津科学技术出版社正式出版,书号为 ISBN 978-7-5576-9449-4。

作为《活体形态学》的姐妹篇,《当代医学影像误诊学》全书约 800 万字,图文并茂。与《活体形态学》一样,也分为六卷:第一卷(颅脑脊髓),第二卷(面颈和多系统多部位疾病),第三卷(胸心),第四卷(腹盆上),第五卷(腹盆下),第六卷(肌骨和脊柱)。本书适用于临床医学影像诊断各科医务工作者、临床各科医生、各类医学院校师生阅读,有利于扩大知识面,增加信息量,是有关临床医学影像诊断继续教育较好的参考资料。本书由新华书店发行,在京东、当当和淘宝网上可网购。

(秦将均供稿)