

·论著·

mFOLFOX7 方案全身化疗联合卡瑞利珠单克隆抗体和阿帕替尼治疗肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓的疗效

彭林辉¹ 陈涛¹ 徐云修¹ 王捷¹ 陈捷¹ 李永² 黄拼搏¹ 钟国平¹ 陈茜¹
叶聪婷¹ 陈亚进¹

¹中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科, 广州 510120; ²中山大学孙逸仙纪念医院放射科, 广州 510120

通信作者: 陈亚进, Email: cyj0509@126.com

【摘要】 目的 探讨 mFOLFOX7 方案全身化疗联合卡瑞利珠单克隆抗体和阿帕替尼治疗肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓的疗效。**方法** 采用单臂、开放、探索性临床研究方法。收集 2021 年 4 月至 2023 年 10 月中山大学孙逸仙纪念医院收治的 15 例肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓患者的临床病理资料; 男 14 例, 女 1 例; 年龄为 48(33~67) 岁。患者均行 mFOLFOX7 方案+卡瑞利珠单克隆抗体+阿帕替尼治疗。观察指标: (1) 临床疗效。(2) 生存情况。偏态分布的计量资料以 $M(\text{范围})$ 表示。计数资料以绝对数或百分比表示。**结果** (1) 临床疗效。15 例患者均行 mFOLFOX7 方案+卡瑞利珠单克隆抗体+阿帕替尼治疗。根据实体瘤反应评价标准 v1.1 评估, 15 例患者客观缓解占比为 10/15, 完全缓解占比为 1/15, 部分缓解占比为 9/15, 疾病控制占比为 15/15; 中位无进展生存时间和中位总生存时间均未达到(>9 个月)。根据改良实体瘤反应评价标准评估, 15 例患者客观缓解占比为 12/15, 完全缓解占比为 6/15, 部分缓解占比为 6/15, 疾病控制占比为 15/15; 中位无进展生存时间和中位总生存时间均未达到(>9 个月)。15 例患者中, 7 例成功转化(手术转化占比为 7/15, 均实现 R₀ 切除), 6 例转化失败, 2 例尚在转化治疗。7 例成功转化患者中, 5 例病理学完全缓解; 1 例主要病理学缓解, 90% 肿瘤坏死; 1 例影像学检查完全缓解, 但在继续观察中肝脏出现多处新发病灶, 予以手术切除, 组织病理学检查证实有肝内多发转移。15 例患者治疗相关不良反应发生占比为 13/15, 其中 ≥3 级不良反应发生占比为 7/15, 包括腹泻(3/15)、中性粒细胞减少(2/15)、血小板减少(2/15)和丙氨酸转氨酶增高(2/15)。同 1 例患者可发生 ≥1 种不良反应。患者均经对症治疗后好转。(2) 生存情况。15 例患者均获得随访, 随访时间为 13.0(2.0~31.0) 个月。随访期间 3 例患者死亡, 其中 1 例为部分缓解, 发生上消化道出血死亡, 生存时间为 7.5 个月; 1 例为肝内多发转移, 肿瘤 >70% 肝体积, 生存时间为 9.5 个月; 1 例为肝脏多发肿瘤合并双肺转移, 达到部分缓解, 病情进展后死亡, 生存时间为 13.5 个月。7 例行手术患者术后随访时间为 14.0(2.0~25.0) 个月。7 例患者中, 1 例术后 20.0 个月复发, 6 例至随访截止时间均无复发(3 例治疗结束进入随访观察), 最长生存时间为 31.0 个月。**结论** mFOLFOX7 方案全身化疗联合卡瑞利珠单克隆抗体和阿帕替尼治疗肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓安全、可行。

【关键词】 肝肿瘤; 门静脉癌栓; 全身化疗; 免疫检查点抑制剂; 抗血管生成靶向药物; 疗效

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240126-00044

收稿日期 2024-01-26

引用本文: 彭林辉, 陈涛, 徐云修, 等. mFOLFOX7 方案全身化疗联合卡瑞利珠单克隆抗体和阿帕替尼治疗肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓的疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 265-271. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240126-00044.



基金项目:国家卫生健康委人才交流服务中心项目(RCLX2315049);广东省消化系统疾病临床医学研究中心项目(2020B1111170004)
临床试验注册:美国 ClinicalTrials.gov 注册, NCT05412589

Efficacy of mFOLFOX7 regimen systemic chemotherapy combined with camrelizumab and apatinib for hepatocellular carcinoma with Vp4 portal vein tumor thrombus

Peng Linhui¹, Chen Tao¹, Xu Yunxiu¹, Wang Jie¹, Chen Jie¹, Li Yong², Huang Pinbo¹, Zhong Guoping¹, Chen Xi¹, Ye Congting¹, Chen Yajin¹

¹Department of Hepatobiliary Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; ²Department of Radiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Chen Yajin, Email: cyj0509@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of mFOLFOX7 regimen systemic chemotherapy combined with camrelizumab and apatinib for hepatocellular carcinoma (HCC) with Vp4 portal vein tumor thrombus (PVTT). **Methods** The single-arm, open, exploratory clinical study was conducted. The clinicopathological data of 15 HCC patients with Vp4 PVTT who were admitted to the Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University from April 2021 to October 2023 were collected. There were 14 males and 1 female, aged 48(range, 33–67)years. All patients underwent treatment with mFOLFOX7 regimen combined with camrelizumab and apatinib. Observation indicators: (1) clinical efficacy; (2) survival of patients. Measurement data with skewed distribution were represented as *M*(rang), and count data were described as absolute numbers or percentages. **Results** (1) Clinical efficacy. All 15 patients underwent treatment with mFOLFOX7 regimen combined with camrelizumab and apatinib. According to the response evaluation criteria in solid tumors version 1.1, the ratio of objective response, ratio of complete response, ratio of partial response, ratio of disease control, median progression free survival time and median total survival time of the 15 patients were 10/15, 1/15, 9/15, 15/15, not reached and not reached. The median progression free survival time and median total survival time were both >9 months. According to the modified response evaluation criteria in solid tumors, the ratio of objective response, ratio of complete response, ratio of partial response, ratio of disease control, median progression free survival time and median total survival time of the 15 patients were 12/15, 6/15, 6/15, 15/15, not reached and not reached. The median progression free survival time and median total survival time were both >9 months. Of the 15 patients, 7 cases were successfully treated with conversion therapy with the surgical conversion rate as 7/15, and all of them achieved R₀ resection. The other 6 cases were failed in conversion therapy, and there were 2 cases still undergoing conversion therapy. Of the 7 patients with successful conversion therapy, 5 cases achieved complete pathological remission, 1 case achieved major pathological remission with 90% of tumor tissue necrosis, and 1 case achieved complete remission through imaging examination, but new liver lesions appeared in multiple locations during further observation which were surgically removed. Results of histopathology examination on the patient confirmed multiple liver metastases. The proportion of treatment-associated adverse reactions in 15 patients was 13/15, with 7/15 having ≥grade 3 adverse reactions, including diarrhea (3/15), neutropenia (2/15), thrombocytopenia (2/15), and elevated aspartate aminotransferase (2/15). One patient may experience ≥1 adverse reaction. All patients were improved after symptomatic treatment. (2) Survival of patients. All 15 patients were followed up for 13.0(range, 2.0–31.0)months. During the follow-up period, 3 patients died. One case died of upper gastrointestinal bleeding after achieving partial remission, with a survival time of 7.5 months. One case died of multiple liver metastases of tumor, with tumors accounting for over 70% volume of liver and a survival time of 9.5 months. One case with multiple liver tumors and bilateral lung metastasis died due to disease progression after achieving partial remission, with a survival time of 13.5 months. The postoperative follow-up time for 7 patients undergoing surgical treatment was 14.0(range, 2.0–25.0)months. Of the 7 patients, 1 case experienced tumor recurrence 20.0 months after surgery, and 6 cases had no recurrence at last time of the follow-up (3 cases completed treatment and entered follow-up observation). The longest survival time was 31.0 months. **Conclusion** The mFOLFOX7 regimen systemic chemotherapy combined with camrelizumab and apatinib for HCC with Vp4 PVTT is safe and feasible.

【Key words】 Liver neoplasms; Portal vein tumor thrombus; Systemic chemotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Anti-angiogenetic target drugs; Efficacy

Fund programs: Talent Exchange Service Center of National Health Commission (RCLX2315049); Guangdong Provincial Clinical Research Center for Digestive Diseases (2020B1111170004)

Clinical Trial Registration: registered at ClinicalTrials.gov in United States, NCT05412589

门静脉癌栓是肝癌预后不良的主要因素之一,常在短时间内发生肝内外转移、门静脉高压、黄疸、腹水等,平均生存时间仅为 2.7~4.0 个月,其中合并 Vp4 型门静脉癌栓的患者预后更差^[1-2]。国际肝癌指南推荐系统治疗作为该类患者的一线治疗方法,但总体疗效不佳^[3]。Imbrave150 研究中患者的中位总生存时间仅为 7.6 个月^[4]。我国指南推荐局部联合系统治疗方案,提高了疾病控制率,延长了患者生存时间^[5]。本研究回顾性分析 2021 年 4 月至 2023 年 10 月我院收治的 15 例肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓患者的临床病理资料,探讨 mFOLFOX7 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)全身化疗联合卡瑞利珠单抗(以下简称单抗)和阿帕替尼治疗肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓的疗效。

资料与方法

一、一般资料

采用单臂、开放、探索性临床研究方法。收集 15 例肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓患者的临床病理资料;男 14 例,女 1 例;年龄为 48(33~67)岁。15 例患者美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分 0、1 分分别为 8、7 例;肝功能 Child-Pugh 分级 A 级、B 级分别为 6、9 例;HBsAg 均为阳性;BCLC 分期均为 C 期;中国肝癌分期Ⅲa 期、Ⅲb 期分别为 7、8 例;门静脉癌栓程氏分型Ⅲ型、Ⅳ型分别为 7、8 例;肿瘤单发、多发分别为 3、12 例;AFP>400 μg/L 12 例;肿瘤靶病灶长径为 118(44~258)mm。本研究通过本院医学伦理委员会审批,批号为 2021-KY-139。患者及家属均签署知情同意书。

二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)年龄为 18~75 岁。(2)肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级。(3)ECOG 体力状况评分<2 分。(4)治疗前组织病理学检查或临床诊断为肝癌且临床分期为中国肝癌分期Ⅲ期^[6]。(5)≥1 个可测量肿瘤靶病灶。(6)未使用其他一线药物治疗,如索拉非尼、仑伐替尼等。(7)预期生存时间≥12 周。

排除标准:(1)既往行免疫治疗。(2)对治疗方案中的药物过敏。(3)既往病史包括其他肿瘤或合

并有第二类肿瘤。(4)合并未能控制的心脏临床症状或疾病。(5)高血压药物控制效果不佳,经评估使用阿帕替尼风险较高。(6)治疗开始前合并严重感染。(7)严重凝血功能障碍,有明显出血倾向。(8)有免疫缺陷病史,如人类免疫缺陷病毒检测阳性。(9)有器官移植或骨髓移植病史,正在使用激素或其他免疫抑制类药物。(10)有精神类药物滥用史且无法戒除或有精神障碍,合并脑转移或肝性脑病。

三、治疗方法

(一)术前治疗

患者均行 mFOLFOX7 方案+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼治疗。mFOLFOX7 方案:第 1 天,奥沙利铂 85 mg/m²静脉滴注;第 1 天,左亚叶酸钙 200 mg/m²静脉滴注;第 1 天,氟尿嘧啶 400 mg/m²静脉推注;2 400 mg/m²维持 46 h,静脉泵入;3 周为 1 个周期^[7]。卡瑞利珠单抗:第 1 天 200 mg 静脉滴注。阿帕替尼:第 1 天 250 mg 餐后 30 min 口服。mFOLFOX7 方案进行 6 个周期,卡瑞利珠单抗及阿帕替尼持续用药至疾病进展或无法耐受,或治疗满 1 年或达到其他的研究终止标准。

(二)手术治疗

患者进行血液及影像学检查,肿瘤达到转化成功标准,停用阿帕替尼 1 周后行手术治疗。

(三)术后治疗

术后 3 周继续采用 mFOLFOX7 方案+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼治疗,用药方案同术前治疗。

四、观察指标和评价标准

观察指标:(1)临床疗效。(2)生存情况。

评价标准:根据日本门静脉癌栓 Vp 标准分型。肿瘤反应采用 RECIST v1.1 和改良 RECIST 评估^[8-9]。转化成功标准:(1)肝功能 Child-Pugh 评分<7 分。(2)ECOG 体力状况评分≤1 分。(3)无肝外病变或肝外病变已控制。(4)保留肝脏血管结构完整。(5)剩余肝体积充足(非肝硬化患者剩余肝体积>35% 标准肝体积,肝硬化患者剩余肝体积>40% 标准肝体积)。无进展生存时间为入组时间至疾病进展或死亡的时间。总生存时间为入组时间至末次随访或死亡时间。手术转化占比=转化成功并手术切除例数/总例数。客观缓解占比=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数。疾病控制占比=(完全缓解例数+

部分缓解例数+疾病稳定例数)/总例数。不良反应采用常见不良事件评价标准 5.0 进行评估。

五、随访

采用门诊方式进行随访治疗。了解患者治疗相关不良反应和生存情况。随访时间截至 2023 年 11 月。

六、统计学分析

应用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。偏态分布的计量资料以 M (范围) 表示。计数资料以绝对数或百分比表示。

结 果

一、临床疗效

15 例患者均行 mFOLFOX7 方案+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼治疗。根据 RECIST v1.1 评估, 15 例患者客观缓解占比为 10/15, 完全缓解占比为 1/15, 部分缓解占比为 9/15, 疾病控制占比为 15/15; 中位无进展生存时间和中位总生存时间均未达到(>9 个月)。根据改良 RECIST 评估, 15 例患者客观缓解占比为 12/15, 完全缓解占比为 6/15, 部分缓解占比为 6/15, 疾病控制占比为 15/15; 中位无进展生存时间和中位总生存时间均未达到(>9 个月)。

15 例患者中, 7 例成功转化(手术转化占比为 7/15, 均实现 R_0 切除), 6 例转化失败, 2 例尚在转化治疗。7 例成功转化患者中, 5 例病理学完全缓解(图 1); 1 例主要病理学缓解(图 2), 90% 肿瘤坏死; 1 例影像学检查(PET/CT 和 MRI)达完全缓解, 但在继续观察中肝脏出现多处新发病灶, 予以手术切除, 组织病理学检查证实有肝内多发转移(图 3); 其临床特点见表 1。6 例转化失败患者中, 1 例肝内多发转移, 肿瘤>70% 肝体积; 1 例弥漫性肝癌合并双肺转移; 1 例肿瘤缩小不明显, 剩余肝体积不足; 1 例肝脏多发肿瘤合并双肺转移; 1 例肿瘤缩小明显但剩余肝体积不足; 1 例肿瘤缩小明显, 但病程中发生上消化道出血死亡。

15 例患者治疗相关不良反应发生占比为 13/15, 其中≥3 级不良反应发生占比为 7/15, 包括腹泻(3/15)、中性粒细胞减少(2/15)、PLT 减少(2/15)和 ALT 增高(2/15)。同 1 例患者可发生≥1 种不良反应。患者均经对症治疗后好转。

二、生存情况

15 例患者均获得随访, 随访时间为 13.0(2.0~

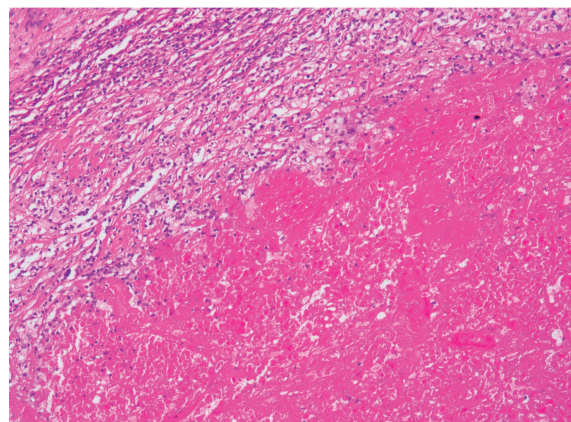


图1 肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓转化治疗患者组织病理学检查示病理学完全缓解 HE 染色 低倍放大

Figure 1 Histopathological examination shows complete pathological remission in hepatocellular carcinoma patient of Vp4 portal vein tumor thrombus who underwent conversion therapy HE staining Low magnification

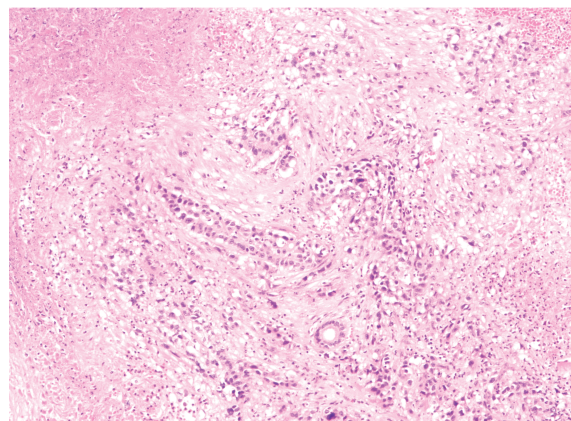


图2 肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓转化治疗患者组织病理学检查示主要病理学缓解 HE 染色 低倍放大

Figure 2 Histopathological examination shows major pathological remission in hepatocellular carcinoma patient of Vp4 portal vein tumor thrombus who underwent conversion therapy HE staining Low magnification

31.0) 个月。随访期间 3 例患者死亡, 其中 1 例为部分缓解, 发生上消化道出血死亡, 生存时间为 7.5 个月; 1 例为肝内多发转移, 肿瘤>70% 肝体积, 生存时间为 9.5 个月; 1 例为肝脏多发肿瘤合并双肺转移, 达到部分缓解, 病情进展后死亡, 生存时间为 13.5 个月。7 例行手术患者术后随访时间为 14.0(2.0~25.0) 个月。7 例患者中, 1 例术后 20.0 个月复发, 6 例至随访截止时间均无复发(3 例治疗结束进入随访观察), 最长生存时间为 31.0 个月。

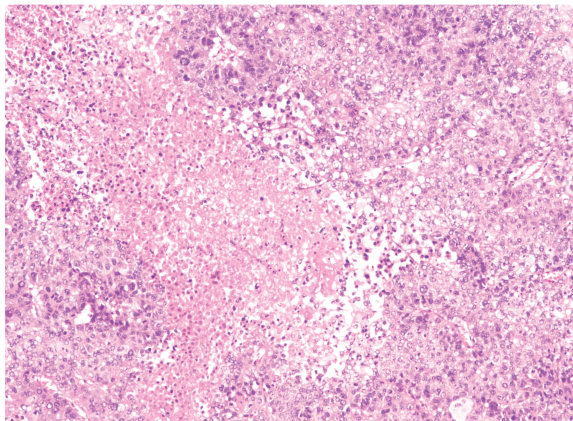


图3 肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓成功转化患者继续观察肝内多发转移组织病理学检查情况 HE 染色低倍放大

Figure 3 Histopathological examination shows multiple liver metastases in hepatocellular carcinoma patient of Vp4 portal vein tumor thrombus after successful conversion therapy and follow-up HE staining Low magnification

讨论

原发性肝癌患者合并门静脉癌栓时,肿瘤细胞侵入门静脉主干或分支,阻塞血管引起门静脉高

压,导致上消化道出血、腹水及肝功能持续恶化等严重并发症;且癌栓会随着门静脉播散,引起肝内外转移^[10]。同时门静脉癌栓程度是肝癌患者生存的独立影响因素^[11-12]。门静脉癌栓Ⅲ型患者手术治疗中位总生存时间仅约6个月^[12-13]。对于不能行手术治疗的门静脉癌栓患者,国内外学者尝试行放射治疗+TACE或肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、¹²⁵I 粒子植入、伽马刀治疗等,但中位生存时间也仅6个月至1年^[14-20]。

近年来,免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物在晚期肝癌治疗中取得较好效果^[21-26]。如 SHR-1210-III-310 研究采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗 BCLC C 期肝癌患者,结果显示:患者客观缓解率分别为 25.4%(RECIST v1.1)和 33.1%(改良 RECIST),中位无进展生存时间为 5.6 个月,疾病控制率为 78.3%(改良 RECIST),中位总生存时间为 22.1 个月^[25]。但 IMbrave150 研究中,48 例合并 Vp4 型门静脉癌栓肝癌亚组患者行阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗,中位总生存时间仅为 7.6 个月^[4]。

FOLFOX 方案全身化疗可为不可手术切除的晚期肝癌患者带来生存获益,应用 HAIC 后也能明

表 1 7 例肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓成功转化患者临床特点

Table 1 Clinical characteristics of 7 hepatocellular carcinoma patients with Vp4 portal vein tumor thrombus who were successfully treated with conversion therapy

患者	联合治疗前 肿瘤长径(mm)	手术前 肿瘤长径(mm)	肿瘤数目及分布	肝外转移	程式门静脉癌栓分型	术前癌栓变化情况
1	115	37	>3 个,左半肝、右半肝	淋巴结	Ⅲ型	完全退缩至右半肝内
2	93	42	1 个,肝左内叶	无	Ⅲ型	完全退缩至左半肝内
3	170	68	>3 个,肝右叶	无	Ⅲ型	基本消失
4	114	30	1 个,肝右叶	无	Ⅳ型合并下腔静脉癌栓	肝静脉及下腔静脉癌栓消失,门静脉部分退缩
5	83	33	>3 个,肝右叶	无	Ⅳ型	大部分退缩
6	146	47	>3 个,肝右叶	淋巴结	Ⅲ型	大部分退缩
7	41	40	1 个,肝左外叶	淋巴结	Ⅳ型	基本消失

患者	甲胎蛋白术前变化情况	术前治疗周期数 (个)	手术方式	术后并发症	术后病理学 情况	术后无瘤 生存时间
1	13 172 μg/L 降至正常	5	右半肝切除+胆囊切除术	无	完全缓解	20.0 个月
2	113 μg/L 降至正常	4	左半肝切除+胆囊切除+门静脉切开 取栓+肝门部淋巴结清扫术	胆漏	完全缓解	22.0 个月
3	一直正常	4	肝 S5、S6 段切除术	无	完全缓解	15.0 个月
4	3 673 μg/L 降至正常	5	肝 S7 段切除+肝右静脉切开取栓+胆 囊切除术	无	完全缓解	14.0 个月
5	21 508 μg/L 降至 113 μg/L	14	肝 S2、S5、S6 段切除+胆囊切除术	无	部分缓解	3.0 个月
6	4 463 μg/L 降至 8.91 μg/L	9	腹腔镜下肝 S5、S8 段切除+胆囊切 除术	无	主要缓解	2.5 个月
7	425 μg/L 降至正常	5	肝 S2 段切除+肝门部淋巴结清扫+脾 部分切除术	无	完全缓解	2.5 个月

显改善晚期肝癌预后^[27-30]。采用 FOLFOX-HAIC 联合免疫检查点抑制剂和抗血管生成靶向药物治疗晚期肝癌的多项研究结果显示:患者客观缓解率为 52.9%~76.9%(改良 RECIST);疾病控制率为 85.3%~92.3%^[31-34]。对于合并 Vp3~Vp4 型门静脉癌栓肝癌的治疗,也有学者进行了局部联合全身治疗的探索。徐永康等^[35]回顾性分析 19 例合并 Vp3~Vp4 型门静脉癌栓肝癌行 FOLFOX-HAIC 联合卡瑞利珠单抗和仑伐替尼治疗效果,客观缓解率为 26.3%(RECIST v1.1)和 63.1%(改良 RECIST),疾病控制率为 68.4%(RECIST v1.1)和 78.9%(改良 RECIST)。Xu 等^[36]采用 mFOLFOX-HAIC 联合替雷利珠单抗和仑伐替尼联合治疗合并 Vp3~Vp4 型门静脉癌栓肝癌,22 例可评估患者中,客观缓解率为 45.5%(RECIST v1.1)和 77.3%(改良 RECIST),疾病控制率为 90.9%(RECIST v1.1),中位疾病无进展生存时间为 6 个月。

肝癌合并门静脉癌栓发生率高、预后差,如何提高疗效成为目前治疗的瓶颈,合并 Vp4 型门静脉癌栓肝癌更是治疗难点^[37]。本研究在卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗基础上加入 mFOLFOX 全身化疗,客观缓解、疾病控制情况和中位无进展生存时间均获得明显改善。其效果可与 FOLFOX-HAIC 联合免疫检查点抑制剂和抗血管生成靶向药物治疗晚期肝癌相媲美,显示了 mFOLFOX 全身化疗联合卡瑞利珠单抗和阿帕替尼在合并 Vp4 型门静脉癌栓肝癌中的优势。本研究结果显示:化疗联合靶向治疗没有明显增加不良反应,不良事件均可控。该治疗方案效果提升的原因可能除了化疗药物对肿瘤细胞的直接杀灭,更重要的在于化疗对肿瘤微环境和全身免疫状态的影响。多项研究结果显示:奥沙利铂、氟尿嘧啶可以诱导肿瘤细胞发生免疫原性的细胞死亡,诱发机体的抗肿瘤免疫应答^[38]。动物实验结果显示:奥沙利铂能调节肝肿瘤微环境,并与免疫检查点抑制剂治疗有协同作用^[39]。因此,笔者推测:奥沙利铂和氟尿嘧啶可创造有利于免疫及靶向治疗的微环境,从而提高靶向治疗效果。

综上,mFOLFOX7 方案全身化疗联合卡瑞利珠单抗和阿帕替尼治疗肝细胞癌合并 Vp4 型门静脉癌栓安全、可行。由于本研究病例数较少,期待未来大样本量、多中心研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢方晓强、宗卓在文献检索、资料整理方面的协助

作者贡献声明 彭林辉、陈亚进、陈涛:研究设计,论文撰写,患者

治疗,资料收集;徐云修、王捷、陈捷、黄拼搏、钟国平、陈茜、叶聪婷:患者管理、治疗,随访及资料收集;李永:患者影像学评估及资料收集

参 考 文 献

- [1] Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein[J]. Hepatogastroenterology, 2007,54(74):499-502.
- [2] Jiang JF, Lao YC, Yuan BH, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: advances and challenges[J]. Oncotarget, 2017,8(20):33911-33921. DOI:10.18632/oncotarget.15411.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018,69(1):182-236. DOI:10.1016/j.jhep. 2018.03.019.
- [4] Breder VV, Vogel A, Merle P, et al. IMbrave150: exploratory efficacy and safety results of hepatocellular carcinoma (HCC) patients (pts) with main trunk and/or contralateral portal vein invasion (Vp4) treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in a global Ph III study [J]. J Clin Oncol, 2021,39(15_suppl):4073.
- [5] 中国医师协会肝癌专业委员会. 中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华医学杂志, 2022,102(4): 243-254. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20211117-025677.
- [6] 《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中国临床医学, 2020,27(1): 140-156. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200065.
- [7] Li XP, Wen F, Yang W, et al. The role of tiopronin for the prevention of chemotherapy-related liver toxicity in advanced colorectal cancer patients treated with mFOLFOX7: a prospective analysis[J]. Tumori, 2014,100(4):446-451. DOI: 10.1700/1636.17908.
- [8] 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(2):515-523. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2484.
- [9] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1):52-60. DOI:10.1055/s-0030-1247132.
- [10] 张浩,仲富瑞,程宜立,等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(1):35-42. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.005.
- [11] Gon H, Kido M, Tanaka M, et al. Growth velocity of the portal vein tumor thrombus accelerated by its progression, alpha-fetoprotein level, and liver fibrosis stage in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Surgery, 2018,164(5): 1014-1022. DOI:10.1016/j.surg.2018.06.025.
- [12] 翟伟,曹李,许世友,等. 原发性肝细胞癌合并门静脉癌栓手术治疗的预后相关因素分析[J/CD]. 中华普外科手术学杂志:电子版, 2022,16(6):610-613. DOI:10.3877/cma.j.issn. 1674-3946.2022.06.008.
- [13] Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a large-scale, multicenter, propensity matching score analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(11):e3015. DOI:

- 10.1097/MD.0000000000003015.
- [14] Li XL, Guo WX, Hong XD, et al. Efficacy of the treatment of transarterial chemoembolization combined with radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score analysis[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(11):1088-1098. DOI:10.1111/hepr.12657.
 - [15] Shui Y, Yu W, Ren X, et al. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1):188. DOI:10.1186/s13014-018-1136-5.
 - [16] 苏茂,周军,王喆,等.¹²⁵I粒子植入治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓的初步临床疗效分析[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2023, 6(1):19-24. DOI:10.3760/cma.j.cn101548-20210927-00110.
 - [17] 蒋富强,杜鹏,张嘉诚.FOLFOX4 方案肝动脉灌注化疗联合¹²⁵I粒子植入治疗原发性肝癌合并Ⅲ型门静脉癌栓患者的疗效与安全性研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2022, 45(5):415-421. DOI:10.3760/cma.j.cn115455-20210908-01131.
 - [18] 曹白露,艾敏,黄平等.中晚期肝细胞癌的局部治疗联合系统治疗研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(8):1972-1976. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.031.
 - [19] 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(7):1592-1599. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.013.
 - [20] 赵增富,王茹芳,任庆莹,等.肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌合并门静脉癌栓的疗效分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2014, 17(8):634-636. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2014.08.017.
 - [21] Galle PR, Finn RS, Qin S, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave 150): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):991-1001. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00151-0.
 - [22] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):977-990. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
 - [23] Kudo M, Ikeda M, Motomura K, et al. A phase 1b study of lenvatinib (LEN) plus nivolumab (NIV) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): study 117[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4_suppl):513. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.513.
 - [24] Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12):1399-1410. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00469-2.
 - [25] 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(10408):1133-1146. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00961-3.
 - [26] 樊嘉,高强.肝癌的免疫治疗:有希望便是光明[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2):199-204. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20220215-00080.
 - [27] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28):3501-3508. DOI:10.1200/JCO.2012.44.5643.
 - [28] Qin S, Cheng Y, Liang J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the EACH study[J]. *Oncologist*, 2014, 19(11):1169-1178. DOI:10.1634/theoncologist.2014-0190.
 - [29] Lyu N, Kong Y, Mu L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):60-69. DOI:10.1016/j.jhep.2018.02.008.
 - [30] He M, Le Y, Li Q, et al. 使用mFOLFOX进行肝动脉灌注化疗与肝动脉化疗栓塞术治疗不可切除的巨块型肝细胞癌:一项前瞻性非随机研究[J]. *癌症*, 2018, 37(6):251-259.
 - [31] Jingxin Yan, Manjun Deng, Ting Li, et al. Efficacy and complications of transarterial chemoembolization alone or in combination with different protocols for hepatocellular carcinoma: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *iLIVER*, 2023, 2(2): 130-141. DOI:10.1016/j.iliver.2023.03.002.
 - [32] He MK, Shi M, Lai ZC, et al. A phase II trial of lenvatinib plus toripalimab and hepatic arterial infusion chemotherapy as a first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (LTHAIC study)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):4083. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4083.
 - [33] 刘东明,穆瀚,刘长富,等.免疫及靶向药物联合肝动脉灌注化疗治疗晚期肝癌的回顾性分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(17):888-892. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230764.
 - [34] Zhang TQ, Zuo MX, Geng ZJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) combined with apatinib and camrelizumab for hepatocellular carcinoma (HCC) in BCLC stage C: a prospective, single-arm, phase II trial (TRIPLT study) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5):S825.
 - [35] 徐永康,付舒敏,李丹,等.肝动脉灌注化疗联合卡瑞利珠单抗和仑伐替尼治疗肝癌合并VP3/4型门静脉癌栓的近期疗效与安全性[J]. *南昌大学学报:医学版*, 2022, 62(5):32-37. DOI:10.13764/j.cnki.ncdm.2022.05.006.
 - [36] Xu YK, Fu SM, Mao Y, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with tislelizumab and lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) with Vp3-4 portal vein tumor thrombosis (PVTT): a single-arm, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl):e1645. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16166.
 - [37] 程树群,孙居仙.肝癌合并门静脉癌栓的诊治进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(5):513-518. DOI:10.7507/1007-9424.201904022.
 - [38] 刘潇衍.肿瘤化疗联合免疫治疗从理论基础到临床实践[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(9):452-458. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.09.177.
 - [39] Zhu H, Shan Y, Ge K, et al. Oxaliplatin induces immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma cells and synergizes with immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(6):1203-1214. DOI:10.1007/s13402-020-00552-2.