

经导管动脉化疗栓塞术联合贝伐珠单抗+信迪利单抗治疗老年不可切除中晚期肝细胞癌

彭文举

郑州大学第五附属医院, 中国·河南 郑州 450000

摘要: 目的: 探讨经导管动脉化疗栓塞术 (TACE) 联合贝伐珠单抗与信迪利单抗治疗不可切除中晚期肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 患者的疗效及安全性。方法: 回顾性分析 2024 年 1 月至 2025 年 6 月于我院接受治疗的 80 例不可切除中晚期 HCC 患者的临床资料, 根据治疗方案分为联合组 (40 例, 采用 TACE 联合贝伐珠单抗 + 信迪利单抗治疗) 和 TACE 组 (40 例, 单纯采用 TACE 治疗)。比较两组患者的客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 及不良反应发生情况。结果: 联合组患者的 ORR (35.50% vs 15.50%, $P < 0.05$) 和 DCR (62.50% vs 37.50%, $P < 0.05$) 显著高于 TACE 组; 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 联合组主要新增不良反应为蛋白尿 (17.50%) 和高血压 (22.50%), 多为 I - II 级, 经对症处理后可缓解。结论: TACE 联合贝伐珠单抗与信迪利单抗治疗老年不可切除中晚期 HCC 疗效显著, 安全性可控, 可作为临床优选方案。**关键词:** 肝细胞癌; 经导管动脉化疗栓塞术; 信迪利单抗; 贝伐珠单抗; 老年患者

Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with Bevacizumab plus Sintilimab in the Treatment of Elderly Patients with Unresectable Intermediate-Advanced Hepatocellular Carcinoma

Peng Wenju

The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, China Henan Zhengzhou 450000

Abstract: Objective: To investigate the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with bevacizumab and sintilimab in the treatment of elderly patients with unresectable intermediate-advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: Clinical data of 80 elderly patients with unresectable intermediate-advanced HCC treated in our hospital from January 2024 to June 2025 were retrospectively analyzed. Patients were divided into the combination group (40 cases, treated with TACE plus bevacizumab and sintilimab) and the TACE group (40 cases, treated with TACE alone). The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Results: The ORR (35.50% vs 15.50%, $P < 0.05$) and DCR (62.50% vs 37.50%, $P < 0.05$) in the combination group were significantly higher than those in the TACE group. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($*P > 0.05$). The main new adverse reactions in the combination group were proteinuria (17.50%) and hypertension (22.50%), mostly grade I-II, which were relieved after symptomatic treatment. Conclusion: TACE combined with bevacizumab and sintilimab shows significant efficacy and controllable safety in elderly patients with unresectable intermediate-advanced HCC, and can be used as a preferred clinical regimen.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; Sintilimab; Bevacizumab; Elderly patients

0 引言

肝细胞癌 (HCC) 是全球第六大常见恶性肿瘤, 中国新发病例占全球接近 50.00%^[1], 其中 70.00%~80.00% 确诊时已为中晚期, 失去根治性手术机会。老年患者 (65~70 岁) 因生理机能减退、合并基础疾病比例高 (如高血压、糖尿病等), 对治疗耐受性较差, 治疗决策的平衡尤为困难, 临床中常出现因高龄而放弃标准治疗方案导致治疗不

足, 或无视患者的整体虚弱状态、多重共病等客观事实应用强效治疗方案导致过度治疗等情况。靶向联合治疗已成为肝癌治疗新方向, 《原发性肝癌诊疗指南 (2024 版)》明确推荐 TACE 联合系统抗肿瘤治疗用于中晚期 HCC^[2]。信迪利单抗 (PD-1 抑制剂) 可解除肿瘤免疫抑制, 激活 T 细胞杀伤功能^[3]; 贝伐珠单抗 (抗 VEGF 抗体) 能抑制肿瘤血管生成, 改善肿瘤微环境缺氧状态^[4]; 二者协同作

用已在 ORIENT-32 研究中证实可延长患者生存期^[5]。此外,小粒径载药微球(70~150 μm)的应用进一步提升 TACE 精准栓塞效果,减少正常肝组织损伤,与靶免联合可能产生“1+1+1>3”的协同效应。目前针对 65~70 岁老年群体的联合治疗数据仍较匮乏,多数研究纳入患者年龄跨度大,未针对性分析该年龄段的疗效与安全性差异。本研究通过回顾性分析 80 例老年患者的临床资料,系统探讨 TACE 联合贝伐珠单抗+信迪利单抗的治疗价值,为临床决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2024 年 1 月至 2025 年 6 月我院收治的老年不可切除中晚期 HCC 患者 80 例,纳入标准:①年龄 65~70 岁;②经病理活检或动态增强 CT/MRI 确诊为 HCC,符合巴塞罗那肝癌分期(BCLC)B 期或 C 期,且 BCLC C 期患者需满足门脉癌栓 Vp1/2 型;③肿瘤无法手术切除(如肿瘤侵犯大血管、肝内多发转移等),肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级;④美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况(PS)评分 0~2 分;⑤预计生存期 ≥ 3.00 个月。排除标准:①合并活动性感染或严重心肾疾病(如心力衰竭、肾功能不全分期 ≥ 3 期);②既往接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂、抗 VEGF 类药物;③存在消化道出血史(近 6 个月内)或高血栓风险(如 D-二聚体 ≥ 5.00 mg/L);④美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况(PS)评分 ≥ 3 分。

根据治疗方案将患者分为联合组(40 例)和 TACE 组(40 例)。联合组中,男性 33 例,女性 7 例;平均年龄(68.51 ± 5.22) 岁;BCLC 分期:B 期 22 例,C 期 18 例;Child-Pugh 分级:A 级 26 例,B 级 14 例;ECOG PS 评分:0 分 18 例,1 分 19 例,2 分 3 例;合并乙型肝炎肝硬化 31 例,丙肝肝硬化 4 例,酒精性肝硬化 5 例;合并基础疾病(高血压/糖尿病)15 例。TACE 组中,男性 31 例,女性 9 例;平均年龄(68.39 ± 5.15) 岁;BCLC 分期:B 期 23 例,C 期 17 例;Child-Pugh 分级:A 级 24 例,B 级 16 例;ECOG 评分:0 分 16 例,1 分 20 例,2 分 4 例;合并乙型肝炎肝硬化 29 例,丙肝肝硬化 5 例,酒精性肝硬化 6 例;合并基础疾病(高血压/糖尿病)17 例。两组患者在性别、年龄、BCLC 分期、Child-Pugh 分级、ECOG 评分、基础疾病及肝硬化类型等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方案

1.2.1 TACE 治疗组

采用 Seldinger 技术经右侧股动脉穿刺,置入 5F 导管鞘,将 RH 导管或微导管送至肝动脉主干,行数字减影血管造影(DSA),明确肿瘤血供来源、数量及分布。随后将小粒径载药微球(70~150 μm,载阿霉素 50.00mg)通过微导管精准注入肿瘤供血动脉,直至 DSA 显示肿瘤血流完全停滞(无造影剂充盈)。术后常规给予保肝(甘草酸二铵肠溶胶囊)、镇痛(氨酚双氢可待因片)治疗,根据术后 1、3、6 个月增强 CT/MRI 检查结果评估肿瘤活性,若存在肿瘤残留或进展则进行下一次 TACE 治疗(按需 TACE),累计治疗次数不超过 5 次。

1.2.2 联合组

在 TACE 治疗基础上,联合贝伐珠单抗+信迪利单抗治疗。TACE 治疗方法同 TACE 组,TACE 治疗频率同样采用“按需”原则,根据影像学检查结果决定是否进行下一次治疗。信迪利单抗(规格:100mg/瓶)用法:200mg,静脉滴注,每 3 周 1 次,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。贝伐珠单抗(规格:100mg/4ml)用法:7.5mg/kg,静脉滴注,每 3 周 1 次,与信迪利单抗同日给药,顺序为先输注信迪利单抗,再输注贝伐珠单抗。用药期间密切监测患者血压、尿常规、凝血功能等指标,若出现高血压,给予降压药物(如硝苯地平、缬沙坦等)控制;若出现蛋白尿,给予 ACEI/ARB 类药物,必要时暂停贝伐珠单抗用药。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效指标

治疗后 1、3、6、12 个月行增强 CT/MRI 检查,按改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评估疗效:①完全缓解(CR):所有靶病灶动脉期强化消失;②部分缓解(PR):靶病灶最长径总和减少 $\geq 30.00\%$;③疾病稳定(SD):靶病灶最长径总和减少 $<30.00\%$ 或增加 $<20.00\%$;④疾病进展(PD):靶病灶最长径总和增加 $\geq 20.00\%$ 或出现新病灶。计算 ORR=(CR+PR)/总例数 $\times 100.00\%$,DCR=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100.00\%$ ^[6]。

1.3.2 安全性指标

记录治疗期间所有不良反应,按《不良事件通用术语标准(CTCAE)5.0 版》分级:I 级(轻微,不影响日常活动)、II 级(中度,影响日常活动)、III 级(严重,需干预治疗)、IV 级(危及生命)。重点监测术后疼痛、蛋白尿、发热、血小板降低、肝功能异常等常见反应,记录

表1 两组患者临床疗效比较[n (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
联合组	40	3(7.50)	11(27.50)	11(27.50)	15(37.50)	14(35.00)	25(62.50)
TACE	40	0(0.00)	6(15.00)	9(35.00)	25(62.50)	6(15.00)	15(37.50)
χ^2	-	-	-	-	-	4.267	5.000
P	-	-	-	-	-	0.039	0.025

表2 两组患者不良反应发生情况比较[n (%)]

不良反应	联合组 (n=40)	TACE组 (n=40)	χ^2	P
肝功能异常	21(52.50)	19(47.50)	0.250	0.617
恶心呕吐	18(45.00)	17(42.50)	0.067	0.796
发热	15(37.50)	14(35.00)	0.071	0.790
腹痛	12(30.00)	11(27.50)	0.082	0.774
白细胞减少	10(25.00)	9(22.50)	0.095	0.758
血小板减少	7(17.50)	6(15.00)	0.114	0.736
高血压	9(22.50)	0(0.00)	50.612	0.000
蛋白尿	7(17.50)	0(0.00)	56.170	0.000
甲状腺功能异常	4(10.00)	2(5.00)	0.727	0.393
任何不良反应	37(92.50)	35(87.50)	0.625	0.429

严重并发症（如胆汁瘤、消化道出血、免疫性肺炎）的发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS27.0 软件进行数据分析，计数资料以“例数 (n)、构成比 (%)”表示，且百分比均保留两位小数；计量资料以“均数 ± 标准差 (±s)”或“中位数 (范围)”表示，其中均值保留两位小数，以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后，联合组患者的 ORR 和 DCR 均显著高于 TACE 组，差异具有统计学意义 (P<0.05)，详见表 1。

2.2 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者治疗期间均出现不同程度的不良反应，主要包括肝功能异常、恶心呕吐、发热、腹痛、骨髓抑制等，联合组新增高血压、蛋白尿等抗血管生成药物相关不良反应。两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 (P>0.05)，且不良反应多为 I - II 级，经对症处理后可缓解，未出现 IV 级严重不良反应及治疗相关死亡事件。详见表 2。

3 讨论

HCC 是一种高度血管化的恶性肿瘤，肿瘤血管生成在其发生、发展和转移过程中发挥重要作用^[7]。TACE 作为不可切除中晚期 HCC 的标准治疗方案，通过栓塞肿瘤供血动脉，可导致肿瘤缺血缺氧坏死，但单纯 TACE 治疗

后，肿瘤周边的侧支循环易形成，导致肿瘤复发和转移，且多次 TACE 治疗可能加重肝功能损伤，影响患者预后。因此，寻找更有效的联合治疗方案已成为 HCC 治疗领域的研究热点。

免疫治疗的出现为 HCC 治疗带来新的希望，例如，信迪利单抗作为 PD-1 抑制剂，可通过特异性结合 PD-1 受体，阻断 PD-1/PD-L1 信号通路，解除肿瘤细胞对 T 细胞的免疫抑制，激活机体抗肿瘤免疫反应。部分研究表明，免疫单药治疗 HCC 的 ORR 约为 14%~23%^[8]。因免疫治疗单药疗效有限，且部分患者可能出现原发性或继发性耐药。

抗血管生成药物与免疫治疗的联合策略基于坚实的协同作用机制。贝伐珠单抗通过阻断 VEGF，不仅抑制肿瘤血管生成，更能逆转免疫抑制性的肿瘤微环境，为 PD-L1 抑制剂激活 T 细胞杀伤功能创造有利条件^[9]。这一协同效应的临床价值在 IMbrave150 III 期研究中得到充分验证。与索拉非尼相比，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在不可切除肝细胞癌一线治疗中显示出压倒性优势。根据研究更新后的数据，联合方案经独立审查评估的客观缓解率可达 30.0%，中位总生存期延长至 19.2 个月，显著优于索拉非尼组^[10]。正是凭借这一确凿的高级别证据，该联合方案已确立其作为晚期肝细胞癌一线标准治疗的地位。

本研究将 TACE 与贝伐珠单抗 + 信迪利单抗联合应用于不可切除中晚期 HCC 患者，结果显示，联合组的 ORR (35.00%) 和 DCR (62.50%) 显著高于 TACE 组

(15.00%、637.50%)，提示该联合方案可显著提高患者的临床疗效，延长生存期。这一结果与既往研究一致，可能的机制如下：(1) TACE 可直接杀伤肿瘤细胞，释放肿瘤抗原，增强机体抗肿瘤免疫反应，与免疫治疗产生协同作用^[1]；(2) 贝伐珠单抗可改善肿瘤微环境，提高免疫治疗疗效，同时减少 TACE 治疗后肿瘤侧支循环的形成，降低肿瘤复发风险。

安全性方面，本研究结果显示，联合组不良反应发生率(92.50%)与 TACE 组(87.50%)比较，差异无统计学意义，且不良反应多为 1-2 级，经对症处理后可缓解。联合组主要新增不良反应为高血压(22.50%)和蛋白尿(17.50%)，均为贝伐珠单抗常见不良反应，通过积极地对症治疗的药物调整，未对患者治疗造成严重影响，尤其对于合并基础高血压的患者，经强化降压治疗后均能耐受，进一步说明该方案的安全性可控。

本研究存在一定局限性：(1) 本研究为回顾性研究，样本量较小，可能存在选择偏倚；(2) 随访时间相对较短，长期疗效和安全性仍需进一步观察；(3) 未对患者的肿瘤标志物(如 AFP)、肿瘤微环境指标等进行深入分析，无法明确其对疗效的影响。未来需要开展大样本、前瞻性、多中心临床研究，进一步验证该联合方案的疗效和安全性，并探索疗效预测标志物，为 HCC 患者的个体化治疗提供依据。

综上所述，TACE 联合贝伐珠单抗 + 信迪利单抗方案治疗老年患者不可切除中晚期 HCC 可显著提高客观缓解率和疾病控制率，且安全性良好，是一种有效的治疗选择，值得临床推广应用。

参考文献：

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2024; 74(3):229-263.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版). *肿瘤综合治疗电子杂志* 2024; 10(3):17-68.

[3] Yu L, Sun M, Zhang Q, Zhou Q, Wang Y. Harnessing the immune system by targeting immune checkpoints: Providing new hope for Oncotherapy. *Frontiers in Immunology* 2022; 13.

[4] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treatment Reviews* 2020; 86.

[5] Ren Z, Xu J, Bai Y, Xu A, Cang S, Du C, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study. *The Lancet Oncology* 2021; 22(7):977-990.

[6] Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *Journal of Hepatology* 2020; 72(2):288-306.

[7] Yao C, Wu S, Kong J, Sun Y, Bai Y, Zhu R, et al. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and anti-angiogenic therapies. *Cancer Biology & Medicine* 2023; 20(1):25-43.

[8] 李金娥, 周彬, 唐德为等. 原发性肝癌的免疫治疗研究进展及面临的挑战. *癌症进展* 2024; 22(12):1281-1287.

[9] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2018; 15(5):325-340.

[10] Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(20):1894-1905.

[11] Yang F, Xu G-L, Huang J-T, Yin Y, Xiang W, Zhong B-Y, et al. Transarterial Chemoembolization Combined With Immune Checkpoint Inhibitors and Tyrosine Kinase Inhibitors for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Efficacy and Systemic Immune Response. *Frontiers in Immunology* 2022.

作者简介：彭文举(1989.05-)，男，汉族，河南省南阳市镇平县，硕士，住院医师。