

## 基于 FOLFOX 方案的 HAIC 联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓的临床疗效和安全性研究

李剑飞, 麦大海, 黄逸生, 李嘉允

茂名市人民医院肿瘤科三区 广东茂名

**【摘要】目的** 研究并分析基于 FOLFOX 方案的 HAIC 联合仑伐替尼和 PD1 单抗治疗中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓的临床疗效和安全性。**方法** 以 2020 年 9 月 1 日至 2021 年 11 月 30 日 这一时间段作为研究时段, 选取本院接收的 56 例肝细胞癌合并门静脉癌栓的患者作为本次研究对象, 随机分为两组, 对照组和实验组分别具有 28 例患者, 其中对照组患者实行仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗, 实验组则在此前提下进行基于 FOLFOX 方案的 HAIC 联合治疗。治疗完成后对比两组患者的临床疗效。**结果** 实验组患者的临床治疗总有效率高于对照组, 数据差异明显具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 并且不显著增加并发症发生率。**结论** 采用基于 FOLFOX 方案的 HAIC 联合仑伐替尼和 PD1 单抗治疗中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓患者具有良好的临床疗效, 并且不增加并发症的发生率。

**【关键词】** FOLFOX 方案; HAIC 联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗; 中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓

### Clinical efficacy and safety of HAIC combined with lenvatinib and tislelizumab based on FOLFOX regimen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

Jianfei Li, Dahai Mai, Yisheng Huang, Jiayun Li

The Third District, Department of Oncology, Maoming People's Hospital, Maoming, Guangdong

**【Abstract】 Objective:** To study and analyze the clinical efficacy and safety of HAIC combined with lenvatinib and PD1 monoclonal antibody based on FOLFOX regimen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. **Methods** Taking the period from September 1, 2020 to November 30, 2021 as the research period, 56 patients with hepatocellular carcinoma combined with portal vein tumor thrombus received in our hospital were selected as the research objects and randomly divided into two groups There were 28 patients in the control group and the experimental group, respectively. The patients in the control group were treated with lenvatinib and tislelizumab, and the experimental group was treated with HAIC combined therapy based on the FOLFOX regimen under this premise. After treatment, the clinical efficacy of the two groups of patients was compared. **Results** The total effective rate of clinical treatment in the experimental group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), and the incidence of complications was not significantly increased. **Conclusion** The FOLFOX-based regimen of HAIC combined with lenvatinib and PD1 monoclonal antibody has good clinical efficacy in the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma complicated with portal vein tumor thrombus, and does not increase the incidence of complications.

**【Keywords】** FOLFOX regimen; HAIC combined with lenvatinib and tislelizumab therapy; advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

## 前言

随着社会工业化进程的推进,环境污染加剧,我国疾病发生率逐年上升。肝细胞癌(HCC)是一种原发性肝癌,是全球最为常见的恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和致死率。主要发病部位在肝脏,并会随着病情进展进一步扩散到心脏、肺脏、肾脏、血管等重要生理器官,引发门静脉癌栓(PVTT),对人体生命安全造成了极大威胁<sup>[1]</sup>。早期肝癌临床表现不明显,中晚期肝细胞癌患者,会出现持续性发热,肝脏部位疼痛,身体水肿,还常常伴有腹痛腹胀、恶心呕吐、食欲不振等临床表现<sup>[2]</sup>。然而目前对于中晚期肝癌患者的疗效较差,一旦引发门静脉癌栓,会导致病情加重,极大缩短患者寿命。肝动脉灌注化疗(HAIC)作为不可切除肝癌的临床有效治疗方式,疗效确切,常常与其他治疗方式联用以提高治疗效果,例如:靶向治疗、免疫治疗、放射治疗<sup>[3]</sup>。因此,本研究选取我院56例肝细胞癌合并门静脉癌栓患者作为研究对象,进行基于FOLFOX方案的HAIC联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗,并分析临床疗效以及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以2020年9月1日至2021年11月30日这一时间段作为研究时段,选取本院接收的56例肝细胞癌合并门静脉癌栓的患者作为本次研究对象,采用随机数字表法分为两组,每组28例。其中对照组,男16例女12例,年龄54~75岁,平均年龄(63.53±3.14)岁;实验组,男18例,女10例,年龄55~72岁,平均年龄(62.93±3.64)岁;对比两组基本资料分析可知,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。此外,本研究选取的所有患者均为自愿参与本次临床试验,我院伦理委员会完全知情并同意此研究。

### 1.2 方法

#### (1) 术前准备

详细向患者及其家属讲解中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓致病机理、手术治疗方案、手术流程以及注意事项等相关知识,详细告知其术中、术后风险,取得患者及其家属同意后,签署相关知情同意书。注意观察患者及其家属的心理状态以及情绪变化,进行针对性心理疏导,提高患者治疗依从性,树立良好的治疗信心。术前,准备好所需药物以及

各类手术器械,进行清点,仔细检查急救药品有无缺失,仪器设备有无损坏。

#### (2) 手术治疗

本次研究所有中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓患者均给予仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗,甲磺酸仑伐替尼胶囊(进口药品注册证号:H20180052,研发公司:日本卫材,规格:4mg),对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 的患者,每日一次,一次12mg;对于体重 $< 60\text{kg}$ 患者,一日一次,一次8mg。雷利珠单抗注射液(国药准字:S20190045,生产厂家:百济神州(广州)生物科技有限公司,规格:10ml:100mg)进行静脉滴注,每三周一次,一次200mg。

实验组在仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗的基础上进行基于FOLFOX方案的肝动脉灌注化疗,本次研究实验组28例患者的手术均由HAIC手术经验丰富的医师完成,并严格按照相应手术标准进行手术治疗。手术具体如下:患者于DSA床取仰卧位,常规消毒、铺巾,局麻下以Seldingers技术穿刺左侧桡动脉或右侧股动脉,插入血管鞘及导管并行腹腔干、肝固有动脉造影,根据造影情况,明确导管位置后留管并固定,结束手术。随后患者返病房进行持续肝动脉灌注化疗,FOLFOX化疗方案具体如下:奥沙利铂(按照肿瘤染色进行剂量调整,肿瘤染色直径 $>10\text{cm}$ ,采用 $130\text{mg}/\text{m}^2$ ;肿瘤染色直径 $< 7\text{cm}$ ,采用 $85\text{mg}/\text{m}^2$ ;肿瘤染色直径 $< 5\text{cm}$ ,采用 $65\text{mg}/\text{m}^2$ )对患者进行两小时肝动脉输注,使用 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 左亚叶酸钙进行两小时输注,使用 $2500\text{mg}/\text{m}^2$ 的5-FU行46小时输注。实验组患者持续进行两天动脉灌注化疗,将右下肢进行束缚,避免患者运动导致导管移位或出血。待化疗完成后拔除动脉导管,并进行术后护理。

#### (3) 术后护理

手术完成后,实时检测患者各项生命体征,密切关注患者是否出现发热、呕吐、腹胀、腹泻等不良反应,若有异常,立即采取有效措施进行治疗。在手术完成后的第3天进行常规血液以及肝功能检查,如果患者出现骨髓抑制现象,可采用相应措施进行治疗;若患者肝功能受损,则需进行肝脏保护治疗。

### 1.3 疗效标准

#### (1) 临床疗效

本次研究疗效标准采用临床治疗有效率进行评价,分为显效,有效,无效三个标准。显效:患者的肝肿瘤明显缩小,门静脉癌栓消失,病情得到控制;有效:患者的肝肿瘤、门静脉癌栓缩小,病情得到控制,病症有所好转;无效:患者的肿瘤进展,患者的病情没有得到任何变化甚至加重。

## (2) 并发症发生情况

记录并统计两组患者是否发生其他并发症情况以及发生例数。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 20.0 软件分析数据,计数资料采用  $\chi^2$  验证,用率(%)表示, $P < 0.05$  表示为差异显著,有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床治疗效果对比

实验组和对照组显效例数分别为 2 例和 0 例,显效率分别为 7.14%和 0.00%,经统计学检验得: $\chi^2=2.074$ ,  $P=0.150$ ,  $P > 0.05$ ,无统计学意义;实验组和对照组有效例数分别为 25 例和 18 例,显效率分别为 89.29%和 64.29%,经统计学检验得: $\chi^2=4.909$ ,  $P=0.027$ ,  $P < 0.05$ ,有统计学差异;实验组和对照组无效例数分别为 1 例和 10 例,显效率分别为 3.57%和 35.71%,经统计学检验得: $\chi^2=9.164$ ,  $P=0.002$ ,  $P < 0.05$ ,明显有统计学差异。实验组治疗总有效率为 96.43%高于对照组 64.29%,数据差距存在统计学意义( $\chi^2=9.164$ ,  $P=0.002$ ,  $P < 0.05$ )。

### 2.2 两组患者并发症发生率对比

实验组并发症发生例数为 4 例,并发症发生率为 14.29%;对照组并发症发生例数为 3 例,并发症发生率为 10.71%;数据差异无显著统计学意义( $\chi^2=8.115$ ,  $P=0.06$ ,  $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

肝细胞癌是一种对人体危害极大的恶性肿瘤,近些年来在受到多种因素的影响下,其发病率逐年升高。肝细胞癌的死亡率特别高,已经成为威胁我国居民生命安全的第 2 位癌症杀手。由于肝细胞癌的生物特征以及肝脏的解剖学特征,导致肝脏内的血管极易受到侵害,特别是门静脉系统,进而引发门静脉癌栓。中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓是影响肝癌患者预后的重要因素。中晚期肝细胞癌在出现门静脉癌栓,病情进展非常迅速,在短时间内

都会发生肝内外转移、腹水、门静脉高压等,并且预后效果比较差,患者的生存时间更短,风险也比较大。随着医疗技术的进步和发展,目前对肝细胞癌的临床治疗已获得较好的成果,大幅度延长了患者寿命,然而中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓的治疗依旧是临床治疗的一大难题<sup>[4]</sup>。基于 HCC 合并 PVTT 对人体的危害以及目前的治疗效果,对于该病的治疗需要采用科学有效的措施,控制病情进展,延长患者生存。

临床上也可采用肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗肝细胞癌伴发门静脉癌栓,并且随着随着肝动脉化疗栓塞术的超选择技术的发展完善,TACE 被广泛用于 HCC 伴有 PVTT 的临床治疗,具有良好的临床效果以及较高的安全性<sup>[5]</sup>。超选择技术的不断成熟,能够实现局部精确栓塞,大幅度减少肝脏栓塞面积。相关研究得到,门静脉癌栓形成中,门静脉会产生大部分侧支循环,虽然肝动脉发生阻塞,但是门静脉仍然能够为肝脏供氧供血。然而,部分研究发现肝动脉化疗栓塞术对于门静脉癌栓的特异性较低,临床治疗效果不佳<sup>[6]</sup>。HAIC 在治疗中晚期肝癌疾病中取得了十分显著的疗效,可以改善患者的预后效果,并且副作用更小等优点,在临床上得到了广泛的应用,在治疗的过程中可以通过选择性的加化疗药物注射到肝动脉,提高药物的浓度,滞留肿瘤组织的时间更长,对肿瘤的生长起到抑制的作用。通过采用 HAIC 进行治疗,可以避免患者反复多次的接受静脉穿刺插管,进一步减轻患者的痛苦与负担。HAIC 更加适合合并门静脉癌栓的肝癌患者,或者是通过使用传统介入治疗后但是治疗效果并不令人满意的肝癌患者。中晚期肝细胞癌患者的临床治疗常采用化疗作为姑息治疗,究其原因这是由于肝细胞癌对于大部分药物不敏感,药物治疗效果不佳。随着医学技术的不断进步与发展,肝癌药物治疗的进展,临床上有大量的研究证实治疗中晚期肝细胞癌的过程中采用 FOLFOX 方案取得了确切的效果。FOLFOX 化疗由于其良好的临床疗效,成为临床治疗中的主要化疗手段<sup>[7]</sup>。在肝动脉灌注化疗过程中应用 FOLFOX 方案,对于中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓的治疗具有良好的临床效果,不仅能够有效控制患者的病情发展,降低不良并发症发生,还能促进患者身体机能恢复,改善

患者肝脏功能,为延长患者的生命以及提高临床治疗效果提供了坚实的基础<sup>[8]</sup>。本次研究结果表明,实验组患者的临床治疗总有效率高于对照组,数据差异明显具有统计学意义( $P<0.05$ ),由此可以看出,在治疗中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓采取 FOLFOX 方案的 HAIC 联合仑伐替尼和替雷利珠单抗,对患者的临床症状有良好的改善效果,对治疗中晚期肝细胞癌疗效更加显著,并且不显著增加并发症发生率。

综上所述,基于 FOLFOX 方案的 HAIC 联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓具有非常显著的临床疗效,安全可靠,能够有效改善患者病情,控制肝癌细胞扩散,降低不良反应发生率。

### 参考文献

- [1] 陈嵩,吴志强,庄文权,等. 经肝动脉栓塞术联合 FOLFOX4 方案持续动脉灌注化疗治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓 15 例近期临床疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2019, 028(004):328-333.
- [2] 金才权,孙红花. 雷莫芦单抗在治疗基线甲胎蛋白升高的肝癌患者中的应用前景[J]. 饮食保健,2019,6(9): 81-82.
- [3] 王瑞亭,袁国盛. 阿帕替尼联合 TACE 治疗肝细胞肝癌合并门静脉癌栓的临床疗效[J]. 广东医学, 2020, 41(01):25-30.
- [4] 肖全平,牛焕章,高万勤,等. TACE 联合小剂量阿帕替

尼治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 016(011):662-667.

- [5] 张凤博,张春娇,姜洪池. 肝细胞癌合并门静脉癌栓的治疗现状及进展[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20 (5):6.
- [6] 易杰明,周新红,郑祖祥,等. 不同方式治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓的疗效分析[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2019, 042(005):P.418-421.
- [7] 张学文,戴朝六. 肝细胞癌合并门静脉癌栓治疗现状与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(04):205-210.
- [8] 景静源. TACE 联合 3DCRT 治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓的近远期疗效及其生存的影响[J]. 医学理论与实践,2021,34(13): 2255-2257.

收稿日期: 2022 年 4 月 15 日

出刊日期: 2022 年 5 月 31 日

引用本文: 李剑飞, 麦大海, 黄逸生, 李嘉允, 基于 FOLFOX 方案的 HAIC 联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌合并门静脉癌栓的临床疗效和安全性研究[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(3): 121-124.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220122

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS