

FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗初诊不可切除肝细胞瘤的临床回顾

黄鹏翔¹, 张昆¹, 王明波², 康志龙¹, 苏一男¹, 魏文平¹, 张毅明¹, 宋燕州¹, 李志伟¹, 赵新¹

¹深圳市第三人民医院肝胆外科, 广东省深圳市 518000; ²深圳市第三人民医院放射介入科, 广东省深圳市 518000

摘要: 目的: 探讨FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼与替雷利珠单抗在中晚期肝细胞瘤转化治疗中的临床效果。方法: 回顾分析2023年1月至2024年9月深圳市第三人民医院15例不适合手术的中晚期肝癌患者, 评估治疗前后肿瘤大小、AFP水平及疗效(mRECIST标准)。排除既往接受综合治疗或合并严重疾病者。结果: 治疗后10例(66.7%)肿瘤缩小, 其中7例(46.7%)缩小 $\geq 30\%$; 10例AFP下降, 7例降幅 $\geq 90\%$ 。mRECIST评估: 完全缓解7例(46.7%), 部分缓解2例(13.3%), 疾病稳定3例(20.0%), 进展3例(20.0%)。5例成功转化并接受根治性手术, 术后肿瘤大部分或完全坏死。结论: FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗方案安全性良好, 在肝癌综合治疗上能够起到快速、有效且深度的疗效, 为中晚期肝癌患者提供了一种高效的治疗选择。

关键词: 肝细胞瘤, 综合治疗, 外科手术

Clinical review of FOLFOX-HAIC/TACE combined with lenvatinib and tislelizumab in the treatment of initially diagnosed unresectable hepatocellular carcinoma

Pengxiang Huang¹, Kun Zhang², Mingbo Wang¹, Zhilong Kang¹, Yinan Su¹, Wenping Wei¹, Yiming Zhang¹, Yanzhou Song¹, Zhiwei Li¹, Xin Zhao¹

¹Department of Hepatobiliary Surgery, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518000, China; ²Department of Radiology and Interventional Therapy, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518000, China

Abstract: Objective: To evaluate the clinical efficacy of FOLFOX-HAIC/TACE combined with lenvatinib and tislelizumab in the conversion therapy of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: A retrospective analysis was conducted on 15 patients with unresectable advanced HCC treated at Shenzhen Third People's Hospital from January 2023 to September 2024. Tumor size, AFP levels, and treatment response (assessed by mRECIST criteria) were evaluated before and after treatment. Patients with prior comprehensive HCC treatment or severe comorbidities were excluded. Results: After treatment, tumor shrinkage was observed in 10 patients (66.7%), with 7 (46.7%) achieving a reduction of $\geq 30\%$. AFP levels decreased in 10 patients, with 7 (46.7%) showing a reduction of $\geq 90\%$. According to mRECIST criteria, 7 patients (46.7%) achieved complete response, 2 (13.3%) partial response, 3 (20.0%) stable disease, and 3 (20.0%) disease progression. Five patients successfully underwent conversion surgery, with postoperative pathology indicating extensive or complete tumor necrosis. Conclusion: The combination of FOLFOX-HAIC/TACE with lenvatinib and tislelizumab demonstrates good safety and efficacy, providing rapid and profound therapeutic effects in comprehensive HCC treatment and offering an effective option for patients with advanced HCC.

Keywords: hepatocellular carcinoma, comprehensive treatment, surgery

收稿日期: 2025-1-29; 修回日期: 2025-2-26

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 赵新/Xin Zhao, E-mail: drzhaoxin@126.com; 李志伟/Zhiwei Li, E-mail: lzw302@126.com

com

1. 引言

原发性肝细胞瘤(简称肝癌)为临床上常见的恶性肿瘤之一, 是全球第五大最常见的恶性肿瘤, 每年新发病例大于50万例^(1,2)。近年来虽然肝癌的诊断技术不断提高, 我国首诊时中晚期肝癌比例超过70%⁽³⁾, 总体5年OS率略有提升, 但仍显著低于其他消化系统肿瘤⁽⁴⁻⁶⁾。中晚期肝癌常因残余肝提及不足或伴肝外转移等使患者丧失外科手术机会。

转化治疗是指对手术不可切除或肿瘤学不适合手术的肝癌患者，通过局部治疗、系统治疗或系统联合局部治疗，以消除手术不可切除因素，使患者达到手术切除的标准^[7]。当前中晚期肝癌转化治疗高级别研究证据仍然有效，各种治疗方案复杂且疗效不一。本研究回顾性分析深圳市第三人民医院肝胆外科2023年1月至2024年9月的肝癌综合治疗患者，探讨FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗在肝癌转化治疗中的临床疗效。

2. 患者与方法

2.1. 一般资料

收集2023年1月至2024年9月于深圳市第三人民医院肝胆外科就诊的肝癌患者的临床治疗方案与资料。纳入标准：（1）18岁≤患者年龄≤75岁；（2）术前影像学或临床确诊的肝癌；（3）初诊为手术不可切除或不适合手术：残余肝体积<50%、肿瘤位于左右两个肝叶、伴有肝外转移；（4）肝功能Child-pugh评分A、B级；（5）ECOG PS 0或1分。

排除标准：（1）合并有其他肿瘤；（2）既往接受过除FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗之外的其他肝癌综合治疗方案；（3）存在其他严重的合并症，包括心、肺、身、凝血功能障碍等；（4）既往接受过器官移植，包括肾移植、肝移植等；（5）临床资料不全者；（6）妊娠或哺乳期者；（7）精神疾病或依从性差者；（8）对研究药物或材料过敏者。

2.2. 研究内容

通过回顾2023年1月至2024年9月于本中心就诊的肝癌患者的临床治疗方案与资料，符合纳入标准的病例共15例，对比患者治疗前后：1）影像学变化，包括：肿瘤大小及肿瘤影像学活性情况；2）检验指标变化，包括：甲胎蛋白及异常凝血酶原；3）病理学情况等。评估FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗综合治疗方案在肝癌中晚期患者中的临床疗效。

治疗期间根据患者个体情况按需安排HAIC或TACE治疗，所有患者均经过至少1次HAIC或TACE治疗、联合仑伐替尼治疗≥3个月及替雷利珠单抗治疗≥3次。本中心HAIC治疗方案为：奥沙利铂85-130mg/m²，静脉泵入2至3小时、亚叶酸钙400mg/m²、静脉泵入1至2小时，5-氟尿嘧啶400mg/m²团注、5-氟尿嘧啶2400mg/m²静脉泵入23小时/46小时。体表面积计算：[身高（cm）+体重（Kg）-60]/100。TACE治疗方案为吡柔比星10-30mg+碘油5-15ml的乳化剂共约4ml。所有介入治疗均由同一位高年资介入专家完成。

2.3. 评价标准

依据mRECIST制定疗效评价标准。完全缓解（complete response, CR）：所有目标病灶动脉期增强显影均消失；部分缓解（partial response, PR）：目标病灶（动脉期增强显影）的直径总和缩小≥30%；稳定（stable disease, SD）：缩小未达PR或增加未达PD；进

展（progressive disease, PD）：目标病灶（动脉期增强显影）的直径总和增加≥20%或出现新病灶。

3. 结果

3.1. 入组患者的基本情况

本研究共纳入15例患者，其中其中男性13例（85.71%），女性2例（14.29），平均年龄49.21岁，其中乙肝患者14例，丙肝患者1例；Child-Pugh分级中A级患者11例（73.33%），B级患者4例（26.67%）；巴塞罗那分期中，B期患者6例（40.00%），C期患者9例（60.00%）；中国肝癌分期中，IIa期患者3例（20.00%），IIb期患者3例（20.00%），IIIa期患者7例（46.67%），IIIb期患者2例（13.33%）。入组患者内，初次检查甲胎蛋白水平≥400ng/mL的患者9例（53.33%），初次检查发现伴有血管侵犯或肝外转移的患者8例（53.33%），初次检查时肿瘤体积≥3cm的患者14例（93.33%），门静脉癌栓日本Vp分型中，Vp1型患者9例（60.00%），Vp3型患者3例（20.00%），Vp4型患者4例（20.00%）（见表1）。

3.2. 治疗后患者甲胎蛋白变化情况

15例患者经过FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗后，10例患者（66.67%）甲胎蛋

表1 15例肝细胞癌患者临床基本情况

因素	
年龄，岁	49.21 (22-69)
性别	
男	13 (85.71%)
女	2 (14.29)
Child-Pugh分级	
A	11 (73.33%)
B	4 (26.67%)
巴塞罗那分期	
B	6 (40.00%)
C	9 (60.00%)
中国肝癌分期	
IIa	3 (20.00%)
IIb	3 (20.00%)
IIIa	7 (46.67%)
IIIb	2 (13.33%)
甲胎蛋白（AFP）	
AFP<400ng/mL	6 (40.00%)
AFP≥400ng/mL	9 (60.00%)
术前提示血管侵犯和/或局部、远处转移	
无	7 (46.67%)
有	8 (53.33%)
乙肝病毒感染/丙肝病毒感染	14/1
肿瘤最大直径	
直径<80mm	6 (40.00%)
直径≥80mm	9 (60.00%)
日本Vp分型	
Vp0	9 (60.00%)
Vp1	0
Vp2	0
Vp3	3 (20.00%)
Vp4	3 (20.00%)

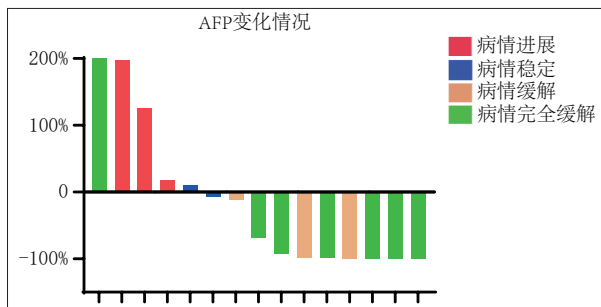


图1 患者治疗后甲胎蛋白变化情况。

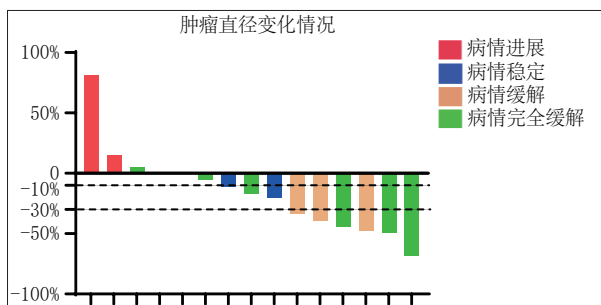


图2 患者治疗后肿瘤直径变化情况。

白水平出现了下降，其中的9例患者术前甲胎蛋白水平 $\geq 400\text{ng/mL}$ 。10例患者中7例患者的甲胎蛋白水平下降明显 $\geq 90\%$ 。在甲胎蛋白下降组的患者内，有9例患者病情处于缓解或稳定，1例患者病情进展；15例患者内有5例患者（33.33%）的甲胎蛋白出现了不同水平的升高（见图1）。

3.3. 治疗后患者肿瘤影像学变化情况

经过治疗后，15例患者中的10例患者（66.67%）肿瘤体积出现了不同程度的减小，其中7例患者肿瘤体积缩小 $>30\%$ ，3例患者肿瘤体积缩小10–30%；15例患者中4例患者出现了不同程度的体积增大，其中2例患者病情进展，1例患者病情稳定，1例患者影像学完全缓解；15例患者中有1例患者体积无显著变化（见图2）。15例患者经过治疗后，按照mRECIST标准，7例患者（46.67%）为CR，2例患者（13.33%）为PR，3例患者（20.00%）为SD，3例患者（20.00%）为PD（见表2）。

3.4. 典型病例

本研究共入组15例患者，其中5例患者转化后实施外科手术肝癌切除手术（见表3），其中3例行局部根治性肝癌切除，1例行左半肝切除，1例行右半肝切除。

入组患者中，12例患者病例的到控制或缓解，3例患者病情有所进展。其中列出2例典型病例，病例一未实施外科手术治疗，病例二实施右半肝切除手术治疗。

病例一：52岁男性，入院甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）55381ng/mL，异常凝血酶原3596mAU/ml。初诊上腹部增强CT：1、肝硬化、脾大，伴少量腹水；门静脉高压及侧枝循环形成。2、考虑肝右叶肝细胞

表2 患者治疗效果

mRECIST (n, %)	
CR	7 (46.7%)
PR	2 (13.3%)
SD	3 (20.0%)
PD	3 (20.0%)

表3 5例手术患者治疗情况

病例	性别	年龄 (岁)	肿瘤个数	肿瘤最大直径 (mm, 初诊/术前)	转化时间 (月)
1	男	52	多发	94/29	5
2	女	56	多发	81/48	3
3	男	51	多发	82/68	5
4	男	46	多发	86/70	2
5	男	46	多发	203/164	5

癌可能大，肿物最大直径65mm，门静脉及右支癌栓形成可能（见图3.1-3.2）。

入院后予7次TACE联合替雷利珠和仑伐替尼进行肝癌综合治疗。

治疗后复查检验指标甲胎蛋白2.7ng/mL，异常凝血酶原13mAU/mL。复查上腹部增强CT：1、肝硬化、脾大，原腹水基本吸收；门静脉高压及侧枝循环形成。2、考虑肝右叶肝细胞癌可能大，介入术后改变，病灶较前缩小，不排除残存活癌灶可能，肿物最大直径36mm，门静脉及右支癌栓形成可能（见图3.3-3.4）。目前治疗9个月，疗效判定为临床治愈，继续口服仑伐替尼，替雷利珠单抗免疫治疗维持。

病例二：55岁女性，初诊上腹部增强CT：1、肝右叶恶性肿瘤性病变，伴门静脉右支-主干癌栓（见图4.1-4.2）。

入院后予2次TACE联合替雷利珠和仑伐替尼进行肝癌综合治疗。

治疗后复查上腹部增强CT：1、肝右叶恶性肿瘤性病变，病灶较前缩小。伴门静脉右支-主干癌栓，未见明显强化（见图4.3-4.4）。于转化治疗3个半月后行右半肝切除术，病理报告：中-低分化肝细胞癌，伴大片坏死，未见明确脉管癌栓。术后继续给与仑伐替尼联合替雷利珠辅助治疗半年，目前随访9个月，未见肿瘤复发。

4. 讨论

本研究通过回顾性分析15例中晚期肝癌患者，经过FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗综合治疗方案，12例患者病例的到控制或缓解，3例患者病情有所进展，且所有患者均未出现严重临床不良反应，提示FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗在临床中晚期肝癌患者中是安全且有效的方案。

目前认为初诊为IIb期及IIIa期的肝癌患者，或I期及IIa期肝癌行根治性切除剩余肝体积不足的患者可对患者进行转化治疗。临床上对于IIb及IIIa期的潜在可切除肝癌患者在诊疗时间上更为迫切，如何快速、有效且深度对该类肝癌患者进行降期是临床应该重视的问题。Mohamad等人在随机对照试验中进行了一项高质量的网络荟萃分

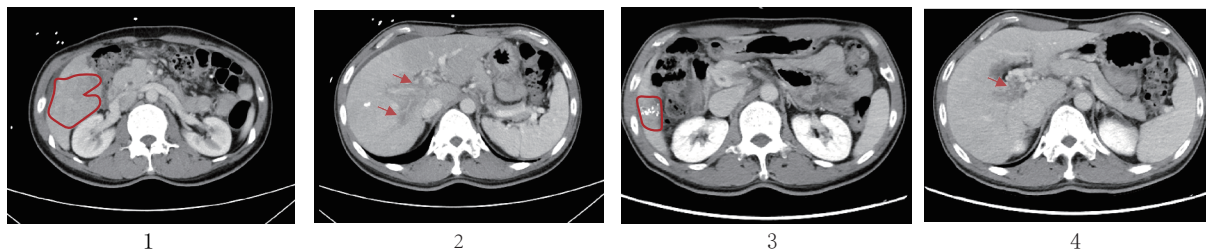


图3 1-2表示患者治疗前(2024-4-13)图像,标记处为肿瘤及癌栓;3-4表示患者治疗后(2024-9-25)图像,标记处为肿瘤及癌栓。

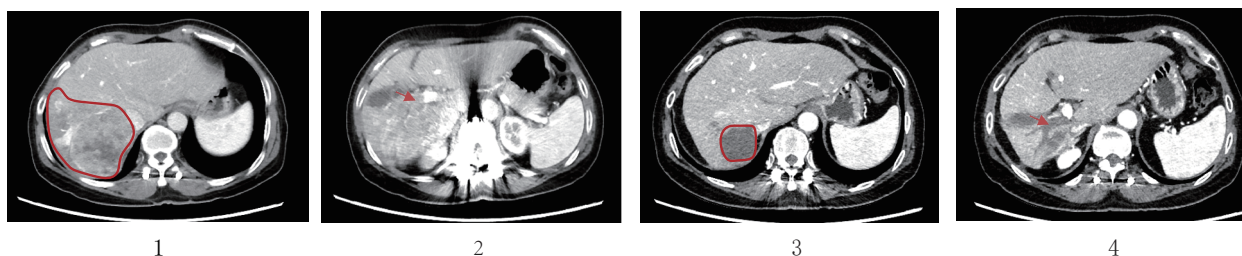


图4 1-2表示患者治疗前(2023-12-23)图像,标记处为肿瘤及癌栓;3-4表示患者治疗后(2024-4-08)图像,标记处为肿瘤及癌栓。

析,以评估2007年至2022年HCC一线全身治疗方案的OS、PFS、ORR和安全性。与安慰剂相比,所有治疗方案在OS中都显示出显著的生存优势⁽⁸⁾。而替雷利珠单抗在中国不可切除HCC是最具成本效益的一线治疗,具有较好的推广性⁽⁹⁾。RATIONALE-301研究结果表明,替雷利珠单抗组近3成患者OS超过3年,仅单药治疗可获深度缓解⁽¹⁰⁾,本研究入组的15例患者中,IIb、IIIa及IIIb患者为12例(73.33%),通过FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗综合治疗方案,稳定或缓解9例,进展2例,其中成功转化后手术患者5例,术后病理见肿瘤均大部分坏死或完全坏死,平均治疗周期为4个周期,提示该治疗方案在IIb期及以上的中晚期肝癌患者中能够起到快速、有效且深度的降期作用,并且经济负担较小。然而该结论仍需加大样本量进一步验证。

近期多项临床研究结果提示,替雷利珠与索拉菲尼联合治疗肝癌均显示出良好的安全性⁽¹⁰⁾。相似的,本研究FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗综合治疗方案在15例患者中未发现严重不良反应。

对于成功转化并行外科手术治疗的术后患者,何时实施外科手术目前尚无统一推荐意见。前期研究提示,完全缓解的患者应在综合治疗6个月后实施外科手术,部分缓解的患者应在6-12个月的综合治疗后行外科手术切除⁽¹¹⁾。此外,对于术后何时停药目前仍有争议,近期目前有多项研究提示,患者术后行继续辅助TACE或FOLFOX-HAIC治疗能降低中高度复发风险患者的术后复发时间并改善总生存期^(12,13)。本研对于究成功行外科手术治疗的平均治疗周期为4个周期,术后经验性予2个周期的FOLFOX-HAIC及半年的仑伐替尼联合替雷利珠单抗治疗,目前最长随访患者时间为1年半,未见明确肿瘤复发,然而由于本研究病例数较少,需要更多高级别证据验证。此外,随着肝癌综合治疗方案的不断探索,临床上也有较多通过非手术治疗后肝癌影像学活性完全消失的病例,本研究成功转化后实施外科手术的患者,术后病理见肿瘤均大部分坏死或完全坏死,临床上对于这类患者上是否能够通过持续综合治疗以达到肝癌去手术化

值得进一步研究。

本研究仍有较大的局限性。首先病例例数较少,仍需扩大样本量进一步验证研究结论;其次作为回顾性研究,患者的治疗方案无法做到完全统一,可能会因此出现结论偏差,后续应开展更高级别证据包括前瞻性研究等;治疗跟踪时间较短,部分病人仍在进行该方案治疗,未达到观察终点,结论较为单薄,目前我们中心已经根据初步结果逐步开展前瞻性临床研究。

综合来说,我们中心通过回顾性分析初步结果提示FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗方案在肝癌综合治疗上能够起到快速、有效且深度的疗效,该方案在肝癌转化治疗上周期相对较短且安全性较好,然而该结论仍需通过更高级别的证据进一步验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385:117-171.
3. Wen N, Cai Y, Li F, *et al.* The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends.* 2022;16:20-30.
4. Zeng H, Chen W, Zheng R, *et al.* Changing cancer survival in China during 2003-15: A pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health.* 2018;6:e555-e567.
5. 孙惠川,谢青,英卫东,等. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021

- 版). 中国实用外科杂志. 2021;41:618-632.
6. Tang H, Zhang W, Cao J, *et al.* Chinese expert consensus on sequential surgery following conversion therapy based on combination of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma (2024 edition). *Biosci Trends.* 2025;18:505-524.
 7. 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版). 协和医学杂志. 2024;15:532-559.
 8. Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SAA, *et al.* Systemic therapy and sequencing options in advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6:e204930.
 9. Han Y, Zhi WH, Xu F, *et al.* Selection of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2021;27:2415-2433.
 10. Qin S, Kudo M, Meyer T, *et al.* Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023;9:1651-1659.
 11. Hakoda H, Ichida A, Hasegawa K. Advances in systemic therapy leading to conversion surgery for advanced hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends.* 2025;18:525-534.
 12. 马亚楠, 宋培培, 唐伟. 解读原发性肝细胞癌在日本的规范化治疗. 医学新视角. 2024;1:226-233.
 13. Li SH, Mei J, Cheng Y, *et al.* Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A multicenter, phase III, randomized Study. *J Clin Oncol.* 2023;41:1898-1908.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 黄鹏翔, 张昆, 王明波, 康志龙, 苏一男, 魏文平, 张毅明, 宋燕州, 李志伟, 赵新. FOLFOX-HAIC/TACE联合仑伐替尼和替雷利珠单抗治疗初诊不可切除肝细胞癌的临床回顾. 医学新视角. 2025;2(1):34-38. doi:10.5582/npjm.2025.01003
- Pengxiang Huang, Kun Zhang, Mingbo Wang, Zhilong Kang, Yinan Su, Wenping Wei, Yiming Zhang, Yanzhou Song, Zhiwei Li, Xin Zhao. Clinical review of FOLFOX-HAIC/TACE combined with lenvatinib and tislelizumab in the treatment of initially diagnosed unresectable hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(1):34-38. doi:10.5582/npjm.2025.01003