

阿替利珠单抗联合多纳非尼治疗晚期不可切除肝细胞癌的疗效与安全性观察^Δ

徐晨*, 杨智凯, 张敬坡[#](河北医科大学第一医院肝胆胰外科, 石家庄 050031)

中图分类号 R969.4;R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)19-2550-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.19.11



摘要 **目的** 探索阿替利珠单抗联合多纳非尼治疗晚期不可切除肝细胞癌(uHCC)的疗效与安全性。**方法** 选取2023年5月1日至2025年4月30日于河北医科大学第一医院肝胆胰外科就诊的uHCC患者为研究对象进行回顾性研究。所有患者均接受经导管动脉化疗栓塞术(TACE)和/或肝动脉灌注化疗术(HAIC)介入治疗,在此基础上按照系统治疗方案分为对照组(阿替利珠单抗+贝伐珠单抗, $n=56$)和观察组(阿替利珠单抗+多纳非尼, $n=49$)。比较两组患者的近期(治疗后3个月)疗效和远期疗效;进一步将性别、年龄、乙型肝炎、肝硬化、Child-Pugh分级、巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期、美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG-PS)评分、肿瘤数目、肿瘤最大直径、门静脉癌栓及介入方式作为亚组变量对总生存期进行分析,并对亚组变量与治疗组别进行交互作用检验;比较两组患者治疗期间的不良反应。**结果** 治疗3个月后,观察组患者的疾病控制率显著高于对照组($P<0.05$),但两组在客观缓解率上的差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者的中位无进展生存期为7.53个月[95%置信区间(CI)为6.32~8.53个月],观察组为8.06个月(95%CI为7.33~9.70个月),两组比较的差异无统计学意义($P>0.05$);对照组患者的中位总生存期为13.56个月(95%CI为11.23~15.77个月),观察组为14.92个月(95%CI为12.93~17.11个月),观察组显著长于对照组($P<0.05$)。亚组分析结果显示,在Child-Pugh A级、BCLC B期及未合并门静脉癌栓患者中,观察组相对于对照组的死亡风险较低,风险比分别为0.46、0.49和0.44,交互作用的 P 值分别为0.035、0.008和0.013。两组患者发生的不良反应总体以1~2级为主;各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对于接受介入治疗的晚期uHCC患者,阿替利珠单抗联合多纳非尼方案与较高的疾病控制率和较长的总生存期相关,这种关联主要见于Child-Pugh A级、BCLC B期及未合并门静脉癌栓的患者。

关键词 晚期不可切除肝细胞癌;阿替利珠单抗;多纳非尼;贝伐珠单抗;介入治疗;疗效

Observation on the efficacy and safety of atezolizumab plus donafenib in the treatment of advanced unresectable hepatocellular carcinoma

XU Chen, YANG Zhikai, ZHANG Jingpo (Dept. of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the efficacy and safety of atezolizumab plus donafenib in patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). **METHODS** Patients with uHCC treated at the Dept. of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Hospital of Hebei Medical University, from May 1, 2023 to April 30, 2025 were selected as study subjects for a retrospective study. All patients received interventional therapy with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and/or hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC). On this basis, patients were divided according to the systemic treatment regimen into a control group (atezolizumab plus bevacizumab, $n=56$) and an observation group (atezolizumab plus donafenib, $n=49$). Short-term efficacy at 3 months after treatment and long-term efficacy were compared between the two groups. Subgroup analyses were further performed with sex, age, hepatitis B, liver cirrhosis, Child-Pugh class, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) score, tumor number, maximum tumor diameter, portal vein tumor thrombus, and interventional treatment modality as subgroup variables, with interaction tests conducted between subgroup variables and treatment group. Adverse reactions during treatment were compared between the two groups.

RESULTS At 3 months after treatment, the disease control rate was significantly higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$), whereas the difference in objective response rate between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). The median progression-free survival was 7.53 months [95% confidence interval (CI): 6.32-8.53 months] in the control group and 8.06 months (95%CI: 7.33-

^Δ基金项目 河北省自然科学基金项目(No.202320115)

* 第一作者 主治医师, 硕士。研究方向: 肝胆胰外科疾病的微创诊疗。E-mail: Xclrrxq1123@163.com

[#] 通信作者 副主任医师, 硕士。研究方向: 肝胆常见疾病的微创诊疗。E-mail: jipo004@163.com

9.70 months) in the observation group, with no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). The median overall survival was 13.56 months (95%CI: 11.23-15.77 months) in the control group and 14.92 months (95%CI: 12.93-17.11 months) in the observation group, and overall survival was significantly longer in the observation group than in the control group ($P<0.05$). Subgroup analysis showed that among patients with Child-Pugh class A, BCLC stage B, or without portal vein tumor thrombus, the risk of death was lower in the observation group than in the control group, with hazard ratios of 0.46, 0.49 and 0.44, respectively, and interaction P values of 0.035, 0.008 and 0.013, respectively. Adverse reactions in both groups were mainly grade 1-2, and there were no statistically significant differences in the incidence of individual adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** In patients with advanced uHCC receiving interventional therapy, the atezolizumab plus donafenib regimen was associated with a higher disease control rate and longer overall survival, and this association was mainly observed in patients with Child-Pugh class A, BCLC stage B, or without portal vein tumor thrombus.

KEYWORDS advanced unresectable hepatocellular carcinoma; atezolizumab; donafenib; bevacizumab; interventional therapy; efficacy

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌最常见的病理类型,占比为75%~85%^[1]。2022年全球HCC新发病例约68.5万例,死亡约59.7万例,东亚地区疾病负担较重^[1]。HCC早期症状隐匿,确诊时大多已属晚期;HCC患者由于病灶较大、剩余肝脏容量不足,加之多存在不同程度的肝硬化,已失去手术切除的机会,属于晚期不可切除肝细胞癌(unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC)^[2]。此类患者多采用以经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和/或肝动脉灌注化疗术(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)为基础的系统性治疗方案^[3]。然而,介入治疗后肿瘤组织会通过上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达而促进肿瘤血管生成,这是导致肿瘤复发与转移的主要原因之一^[4]。因此,靶向VEGF的抗血管生成治疗(如应用索拉非尼、贝伐珠单抗等^[5]),是介入治疗后的常规治疗方案,但单药治疗的效果较为有限^[6]。

近年来,以程序性死亡受体1抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂联合介入治疗,已成为改善uHCC患者临床效果的常见策略^[7]。但单纯免疫治疗难以同时抑制VEGF介导的肿瘤血管生成,因此临床上常联合抗血管生成药物,以同时改善肿瘤血供和免疫抑制微环境。基于此,介入治疗联合免疫治疗及抗血管生成治疗已成为uHCC常用的综合治疗模式^[8]。阿替利珠单抗是一种免疫检查点抑制剂,其联合贝伐珠单抗(“T+A”方案)是目前针对uHCC推荐的一线系统治疗方案之一,具有较为明确的疗效和安全性^[9]。即便如此,介入治疗后VEGF相关血管生成与免疫抑制微环境仍可能影响后续治疗效果^[8]。

多纳非尼是我国自主研发的一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其核心机制之一是抑制VEGF通路、阻断血管生成;其单药效果优于索拉非尼,具有良好的治疗前景^[10]。基于此,本研究旨在在回顾性观察阿替利珠单抗联

合多纳非尼治疗晚期uHCC的效果及安全性,评估该方案是否不劣于传统的“T+A”方案,为进一步完善uHCC的临床管理提供试验基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。采用连续病例纳入法,选取2023年5月1日至2025年4月30日于我院肝胆胰外科就诊的晚期uHCC患者,根据下述纳排标准筛选,最终纳入105例。按照患者所选择的治疗方案将其分为对照组(采用“T+A”方案, $n=56$)和观察组(采用阿替利珠单抗+多纳非尼方案, $n=49$)。本研究已获得我院伦理委员会审查批准[伦理批件号:[2026]研审第(Y104)号]。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准

本研究的纳入标准为:(1)参照《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》中的诊断标准^[11],基于病理和影像学结果首次诊断为HCC;(2)巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期^[12]为B或C期;(3)年龄18~65岁;(4)美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS)^[13]评分为0~2分;(5)肝功能Child-Pugh分级^[14]为A或B级;(6)经多学科会诊后不具备根治性手术切除条件;(7)参照实体瘤临床疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1^[15],至少有1个可以测量的靶病灶;(8)临床及随访资料完整。

1.2.2 排除标准

本研究的排除标准为:(1)既往曾因uHCC接受过系统化疗、分子靶向治疗或免疫检查点抑制剂等全身性抗肿瘤治疗者;(2)1年内接受过针对uHCC的局部治疗(如射频消融、无水乙醇注射等)者;(3)合并有心、肾等重要脏器严重功能障碍者;(4)合并有其他恶性肿瘤者;(5)因不能耐受而无法完成治疗者;(6)对本研究所使用药物过敏者;(7)既往有器官移植或免疫缺陷者;(8)合

并有严重凝血功能障碍者；(9)合并有重度食管胃底静脉曲张或红色征者；(10)妊娠期及哺乳期女性。

1.3 治疗方法

1.3.1 介入治疗

所有患者均予以TACE和/或HAIC治疗,严格参照《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[11]中的标准步骤进行。(1)TACE:在数字减影血管造影引导下,采用微导管超选择性插管至肿瘤供血动脉,先经导管灌注洛铂30 mg/m²和氟尿嘧啶1 000 mg,随后将碘化油10~20 mL与吡柔比星50 mg制成乳剂,经微导管缓慢注入并完成栓塞。化疗药物及碘化油用量根据肿瘤范围、血供情况及肝功能等进行个体化调整。(2)HAIC:在数字减影血管造影引导下,将导管超选择性置于肿瘤供血动脉,采用FOLFOX方案进行肝动脉灌注化疗(第1天给予奥沙利铂85 mg/m²持续灌注约3 h、亚叶酸钙400 mg/m²持续灌注3~5 h,随后给予氟尿嘧啶400 mg/m²推注,并以2 400 mg/m²持续灌注46 h)。(3)TACE+HAIC:对于多结节、巨块型或弥漫性病灶,可根据肿瘤血供及肝功能情况选择TACE联合HAIC治疗(先对部分肿瘤供血动脉行TACE,术后留置导管并按上述FOLFOX方案继续进行HAIC)。

1.3.2 系统药物治疗

对照组患者采用“T+A”方案:阿替利珠单抗注射液[德国Roche Registration GmbH/瑞士F. Hoffmann-La Roche Ltd,国药准字SJ20200004,规格为200 mg(20 mL)/瓶]1 200 mg静脉输注,每3周1次;贝伐珠单抗注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字S20190040,规格为100 mg:4 mL)15 mg/kg静脉输注,每3周1次。

观察组患者采用阿替利珠单抗+多纳非尼方案:阿替利珠单抗用法用量同对照组;甲苯磺酸多纳非尼片[苏州泽璟生物制药股份有限公司,国药准字H20210020,规格为0.1 g(按C₂₁H₁₃D₃ClF₃N₄O₃计)]0.2 g口服,每日2次(早、晚各1次,间隔约12 h)。

1.4 观察指标

1.4.1 基线资料

患者的基线资料包括性别、年龄、是否患乙型肝炎、是否患肝硬化、Child-Pugh分级、BCLC分期、ECOG-PS评分、肿瘤数目、肿瘤最大径、是否合并门静脉癌栓以及介入治疗的方式。

1.4.2 近期疗效

对比两组患者治疗前及治疗后3个月的影像学检查结果,参照RECIST v1.1的标准^[15],根据影像学检查结果判断近期疗效:完全缓解(complete response, CR)——肿瘤完全消失(淋巴结短径<10 mm);部分缓解(partial response, PR)——肿瘤直径总和较基线值减少≥30%;

疾病稳定(stable disease, SD)——肿瘤直径总和较基线值减少<30%或增加<20%;疾病进展(progressive disease, PD)——肿瘤直径总和较基线值增加≥20%。客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR例数+PR例数)/患者总例数×100%;疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/患者总例数×100%。

1.4.3 远期疗效

随访截至2026年2月28日。通过查阅住院病历、门诊复查记录及电话随访等方式收集患者的PD、生存状态及后续治疗信息。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为自首次接受系统治疗至影像学确认PD或任何原因死亡的时间;总生存期(overall survival, OS)定义为自首次接受系统治疗至任何原因死亡的时间。未发生相应事件者以末次有效随访日期进行删失。对发生PD的患者进一步记录进展后治疗情况,并计算进展后生存期(定义为首次确认PD至死亡或末次随访的时间)。

1.4.4 不良反应

采用不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0版^[16]对患者在治疗期间所发生的不良反应(包括骨髓抑制、乏力、食欲减退、腹泻、皮疹或瘙痒、免疫性肺炎、反应性皮肤毛细血管增生症等)进行评估,按照严重程度分为1级(无需治疗)、2级(需要较少的局部或非侵入治疗)、3级(不危及生命但可能致残)、4级(危及生命,需要抢救)和5级(死亡)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。本研究中的计数资料以例数或百分比(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间比较;当理论频数不满足 χ^2 检验条件时,采用Fisher确切概率法进行组间比较。PFS、OS及进展后生存期采用Kaplan-Meier法进行组间生存分析,组间比较采用Log-rank检验;采用Cox比例风险模型计算风险比(hazard ratio, HR)及95%置信区间(confidence interval, CI)。进一步将性别、年龄、乙型肝炎、肝硬化、Child-Pugh分级、BCLC分期、ECOG-PS评分、肿瘤数目、肿瘤最大直径、门静脉癌栓及介入方式作为亚组变量对OS进行分析,并在Cox模型中加入治疗组别与亚组变量的交互项,计算交互作用的P值。所有统计学检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料比较

两组患者各项基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有临床可比性,如表1所示。

表1 两组患者的基线资料比较结果[例(%)]

组别	性别(男/女)	年龄 (≥60岁/＜60岁)	乙型肝炎 (是/否)	肝硬化(是/否)	Child-Pugh 分级(A/B)	BCLC分期 (B/C)	ECOG-PS评分(0~ 1分/2分)	肿瘤数目(0~2 个/≥3个)	肿瘤最大直径 (＜5 cm/≥5 cm)	门静脉癌栓 (是/否)	介入方式(TACE/ HAIC/TACE+HAIC)
对照组(n=56)	34(60.71)/ 22(39.29)	33(58.93)/ 23(41.07)	48(85.71)/ 8(14.29)	37(66.07)/ 19(33.93)	29(51.79)/ 27(48.21)	34(60.71)/ 22(39.29)	25(44.64)/ 31(55.36)	29(51.79)/ 27(48.21)	16(28.57)/ 40(71.43)	18(32.14)/ 38(67.86)	34(60.71)/ 10(17.86)/12(21.43)
观察组(n=49)	31(63.27)/ 18(36.73)	28(57.14)/ 21(42.86)	44(89.80)/ 5(10.20)	33(67.35)/ 16(32.65)	25(51.02)/ 24(48.98)	30(61.22)/ 19(38.78)	20(40.82)/ 29(59.18)	26(53.06)/ 23(46.94)	15(30.61)/ 34(69.39)	16(32.65)/ 33(67.35)	28(57.14)/ 9(18.37)/12(24.49)
χ^2	0.072	0.034	0.401	0.019	0.006	0.003	0.156	0.017	0.052	0.003	0.167
P	0.788	0.853	0.526	0.890	0.938	0.957	0.693	0.896	0.819	0.956	0.920

2.2 两组患者的近期疗效比较

治疗3个月后,观察组患者的DCR显著高于对照组($P<0.05$);两组患者的ORR比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果如表2所示。

表2 两组患者的近期疗效比较结果[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组(n=56)	0(0)	24(42.86)	23(41.07)	9(16.07)	24(42.86)	47(83.93)
观察组(n=49)	0(0)	30(61.22)	17(34.69)	2(4.08)	30(61.22)	47(95.92)
χ^2					3.529	4.006
P					0.060	0.045

2.3 两组患者的远期疗效比较

对照组56例患者的中位随访时间为19.38个月(95%CI为16.30~21.89个月),随访期内有53例患者出现PD(94.64%)、41例患者死亡(73.21%);观察组49例患者的中位随访时间为19.67个月(95%CI为16.29~21.73个月),随访期内有40例患者出现PD(81.63%)、30例患者死亡(61.22%)。对照组患者的中位PFS为7.53个月(95%CI为6.32~8.53个月),观察组为8.06个月(95%CI为7.33~9.70个月),两组比较的差异无统计学意义($P>0.05$);对照组患者的中位OS为13.56个月(95%CI为11.23~15.77个月),观察组为14.92个月(95%CI为12.93~17.11个月),观察组显著长于对照组($P<0.05$),如图1所示。进一步分析显示,在发生PD的患者中,对照组与观察组的中位进展后生存期分别为5.18个月(95%CI为4.20~6.43个月)和6.81个月(95%CI为5.47~8.15个月);观察组PD后的死亡风险较低($HR=0.63$,95%CI为0.40~0.99, $P=0.046$)。两组患者PD后接受后续抗肿瘤治疗的比例分别为66.04%和70.00%,差异无统计学意义($P=0.686$)。

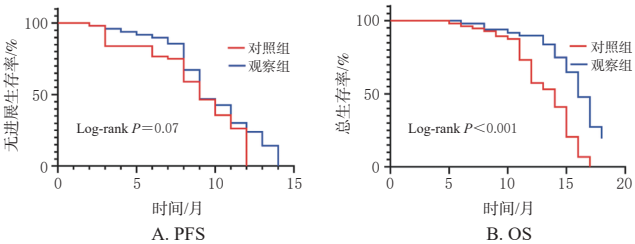


图1 两组患者的远期疗效比较

2.4 两组患者OS的亚组及交互作用分析

上述研究显示观察组患者较对照组的OS显著延长,在此基础上进一步分析两组患者不同亚组变量的交互效应。结果显示,Child-Pugh分级、BCLC分期及门静脉癌栓状态与治疗组别之间存在统计学交互作用——Child-Pugh A级、BCLC B期及未合并门静脉癌栓的患者中,观察组相对于对照组的死亡风险较低($P<0.05$)。其余亚组,包括性别、年龄、乙型肝炎、肝硬化、ECOG-PS评分、肿瘤数目、肿瘤最大直径及介入方式,均未观察到统计学交互作用($P>0.05$)。结果如表3所示。

表3 两组患者OS不同亚组变量的交互效应

亚组变量	分类	观察组相对于对照组的HR(95%CI)	交互作用的P值
性别	男性	0.66(0.54,1.84)	0.465
	女性	0.70(0.51,1.22)	
年龄	≥60岁	0.71(0.54,1.83)	0.388
	<60岁	0.62(0.57,1.81)	
乙型肝炎	是	0.51(0.32,1.16)	0.608
	否	0.46(0.31,1.23)	
肝硬化	是	0.51(0.33,0.71)	0.661
	否	0.47(0.31,0.74)	
Child-Pugh分级	A级	0.46(0.25,0.73)	0.035
	B级	0.84(0.46,0.96)	
BCLC分期	B期	0.49(0.23,0.69)	0.008
	C期	0.87(0.69,0.92)	
	未分期	0.49(0.20,0.89)	
ECOG-PS评分	0~1分	0.49(0.20,0.89)	0.577
	2分	0.55(0.24,0.77)	
肿瘤数目	0~2个	0.65(0.41,0.94)	0.689
	≥3个	0.68(0.43,1.01)	
肿瘤最大直径	<5 cm	0.78(0.59,1.29)	0.662
	≥5 cm	0.77(0.54,1.32)	
门静脉癌栓	是	0.76(0.43,1.32)	0.013
	否	0.44(0.29,0.84)	
介入方式	TACE	0.43(0.31,0.77)	0.785
	HAIC	0.44(0.29,0.68)	
	TACE+HAIC	0.46(0.36,0.87)	

2.5 两组患者的不良反应比较

两组患者发生的不良反应总体以1~2级为主,常见不良反应为白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、食欲减退、乏力及腹泻。3~4级不良反应发生较少。两组患者各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果如表4所示。

表4 两组患者的不良反应比较结果[例(%)]

组别	不良反应级别	白细胞减少	中性粒细胞减少	血小板减少	贫血	乏力	食欲减退	腹泻	皮疹或瘙痒	免疫性肺炎	反应性皮肤毛细血管增生症
对照组(n=56)	1~2级	26(46.43)	29(51.79)	19(33.93)	39(69.64)	18(32.14)	43(76.79)	9(16.07)	9(16.07)	5(8.93)	6(10.71)
	3~4级	3(5.36)	2(3.57)	0(0)	3(5.36)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
观察组(n=49)	1~2级	22(44.90)	20(40.82)	16(32.65)	36(73.47)	15(30.61)	40(81.63)	8(16.33)	8(16.33)	4(8.16)	4(8.16)
	3~4级	3(6.12)	1(2.04)	0(0)	2(4.08)	0(0)	0(0)	1(2.04)	0(0)	0(0)	0(0)

3 讨论

本研究回顾性比较了阿替利珠单抗联合多纳非尼方案与“T+A”方案治疗晚期uHCC的疗效与安全性。结果显示,观察组患者的DCR较对照组高、OS较对照组长,而两组患者ORR和PFS比较的差异无统计学意义,且两组患者的总体安全性相近。由于本研究为回顾性研究,上述结果反映的是治疗方案与治疗结局之间的关联,不能据此作出因果判断。

观察组DCR的升高并非来自更多的SD病例——观察组的SD比例低于对照组(34.69% vs. 41.07%);但观察组的PD比例较低(4.08% vs. 16.07%),说明两组DCR的差异主要由PD病例减少所致。多纳非尼可作用于RAF激酶及VEGF受体相关信号通路,其抗血管生成和抗增殖的作用可能更多表现为延缓PD,而非短期内促进肿瘤缩小^[10]。既往介入治疗联合多纳非尼及免疫治疗的研究也观察到一定的疾病控制作用^[17],但与本研究的研究对象和治疗强度不同,结果不宜直接比较。

本研究中,两组患者的中位PFS仅相差0.53个月,而中位OS相差1.36个月。PFS主要反映首次PD前的疾病控制情况,而OS还会受PD后治疗、PD时肝功能和体能状态、药物暴露时间等因素影响。因此,PFS与OS的比较结果不一致,并不一定提示多纳非尼在PD后仍具有直接作用。尤其在后续治疗构成和肝功能动态资料不完整的情况下,两组患者OS的差异尚不能简单归因于阿替利珠单抗联合多纳非尼方案本身。

亚组分析结果显示,观察组与较低死亡风险的关联主要见于Child-Pugh A级、BCLC B期及无门静脉癌栓患者。两组患者上述指标的基线分布接近,说明总体构成具有可比性,但并不排除肝功能储备和肿瘤负荷对治疗效应的影响。肝功能较好的患者通常具有更好的治疗耐受性和更充分的药物暴露,而BCLC B期及无门静脉癌栓患者的肿瘤负荷和侵袭程度相对较低,可能更有机会从持续的抗血管生成和抗增殖作用中获益。既往多纳非尼联合TACE的研究也提示,基线肝功能与治疗结局密切相关^[18]。此外,性别、年龄、乙型肝炎、肝硬化、ECOG-PS评分、肿瘤数目、肿瘤最大直径及介入方式均未观察到与治疗组别存在明显交互作用。有研究在接受程序性死亡受体1抑制剂联合TACE治疗的HCC患

者中发现,肿瘤微环境中的空间免疫细胞互作与治疗应答相关,提示除临床分层因素外,肿瘤免疫微环境也可能影响介入治疗联合免疫治疗的疗效,但由于该研究部分亚组病例数较少,相关结果仍需进一步验证^[19]。

在安全性方面,两组患者总体及3~4级不良反应的发生率接近。既往真实世界研究显示,多纳非尼联合TACE的部分不良反应发生率低于仑伐替尼联合TACE^[20],但该研究对照方案与本研究不同。两组患者的反应性皮肤毛细血管增生症均为1~2级,且观察组发生率未高于对照组。目前尚无充分证据表明该事件与多纳非尼的RAF激酶通路抑制有关,也无法确定TACE或HAIC是否增加该事件的发生风险,仍需结合更大样本量的研究结果及规范的皮肤科评估进一步判断。

综上,针对接受介入治疗的晚期uHCC患者,阿替利珠单抗联合多纳非尼方案与较高的DCR和较长的OS相关,这种关联主要见于Child-Pugh A级、BCLC B期及未合并门静脉癌栓的患者。该联合方案未能显著改善ORR和PFS,且总体安全性与“T+A”方案相近。考虑到本研究为单中心回顾性研究,样本量有限、介入方式不完全一致,且缺少PD后治疗方案、肝功能动态、生物标志物和生活质量等资料,故相关结果仍需多中心前瞻性研究验证。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Li P, Ding Z, Feng Y Q, et al. Global, regional, and national burden of hepatocellular carcinoma and contribution of nine modifiable risk factors across 185 countries/territories in 2022[J]. Sci Bull, 2026, 71(4): 838-849.

[2] 邵明华,谭斌彬,付颖,等. 钇-90树脂微球经动脉放射栓塞治疗初始不可切除肝脏恶性肿瘤的安全性和短期疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(7): 969-975.

[3] Xu H W, Zhang H L, Li B, et al. Systemic conversion therapies for initially unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 1008.

[4] Cillo U, Caregari S, Barabino M, et al. Hierarchically positioning laparoscopic microwave ablation in the therapeutic span of early hepatocellular carcinoma: a real-life comparative analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2025, 32(2): 1063-1072.

- [5] Gigante E, Bouattour M, Bedoya J U, et al. Atezolizumab and bevacizumab for non-resectable or metastatic combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a multicentric retrospective study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2024, 12(4):429-439.
- [6] Zhou H Y, Song T Q. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3):155-160.
- [7] Shannon A H, Manne A, Diaz Pardo D A, et al. Combined radiotherapy and immune checkpoint inhibition for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1193762.
- [8] Kurebayashi Y, Matsuda K, Ueno A, et al. Immunovascular classification of HCC reflects reciprocal interaction between immune and angiogenic tumor microenvironments [J]. *Hepatology*, 2022, 75(5):1139-1153.
- [9] Chi Q Y, Liu Q Y, Wang S J, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus locoregional treatment for initial unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a multicenter real-world study[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1):1162.
- [10] Qin S K, Bi F, Gu S Z, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II - III trial[J]. *JCO*, 2021, 39(27):3002-3011.
- [11] 国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南: 2024年版[J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(3):532-559.
- [12] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3):681-693.
- [13] Mojsak D, Kuklińska B, Minarowski Ł, et al. Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients: a systematic review[J]. *Adv Med Sci*, 2021, 66(2):381-387.
- [14] Yoshitomi K, Hayashi T, Oe S, et al. Child-Pugh grade deterioration stratified by the etiology after transcatheter arterial chemoembolization as initial treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):3707.
- [15] Yu H L, Bai Y P, Xie X Y, et al. RECIST 1.1 versus mRECIST for assessment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(6):e052294.
- [16] Bouziane J, Loap P, Allali S, et al. Concurrent trastuzumab deruxtecan and radiation therapy in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer: assessing the efficacy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2026, 49(1):33-38.
- [17] Ye Q W, Song Z R, Yu T D, et al. Triple therapy with interventional treatment, donafenib, and anti-PD-1 antibodies in unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective real-world study in China[J]. *J Hepatocellular Carcinoma*, 2025, 12:1905-1919.
- [18] Li J P, Li Y, Li Y M, et al. Efficacy and liver function preservation with donafenib combined with transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: an ALBI grade analysis[J]. *Front Oncol*, 2025, 15:1612477.
- [19] Shi H, Shao W, Song J Y, et al. Graph attention network enables multipurpose prediction of imaging mass cytometry in a hepatocellular carcinoma clinical trial[J]. *Intell Oncol*, 2025, 1(4):326-340.
- [20] Yan H Z, Li G H, Zhao C H, et al. Donafenib vs. lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as initial therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective real-world study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2025, 15(8):7235-7245.

(收稿日期:2026-07-14 修回日期:2026-09-21)

(本文责编:胡晓霖)