

• 循证医学 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.018

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221205.1706.005.html>(2022-12-06)

免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗中晚期肝癌 安全性和临床效果的 meta 分析^{*}

鲜 枫^{1,2}, 张 弛², 许国辉^{3△}

(1. 南充市中心医院肿瘤中心, 四川南充 637000; 2. 电子科技大学医学院, 成都 611731;

3. 四川省肿瘤医院介入科, 成都 610042)

[摘要] **目的** 评价免疫检查点抑制剂(ICIs)联合抗血管生成治疗不可切除或中晚期肝癌的临床效果及安全性。**方法** 检索 Pubmed、Embase、Web of science、ClinicalTrials.gov、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊系统数据库(VIP)、万方数据资源系统等数据库及中国临床实验注册中心,纳入评价 ICIs 联合抗血管生成方案治疗不可切除肝癌的随机对照研究或回顾性研究。检索时限为建库至 2022 年 2 月 10 日,文献资料经过筛选、提取及偏倚风险评价后,采用 RevMan 5.3 软件及 Stata 14.0 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 9 项研究,包括 1 707 例肝细胞癌患者。meta 分析结果显示,联合治疗组的无进展生存期[危险比值(HR)=0.46,95%置信区间(95%CI)=0.35~0.60, $P<0.01$]、总生存期(HR =0.52,95%CI=0.41~0.64, $P<0.05$)较对照组明显延长,客观缓解率[相对危险度(RR)=1.72,95%CI=1.28~2.30, $P<0.01$]、疾病控制率(RR =1.36,95%CI=1.14~1.63, $P<0.01$)明显高于对照组。联合治疗组的不良反应发生率与对照组相似(RR =0.99,95%CI=0.95~1.03, $P=0.59$),其中高血压(RR =1.58,95%CI=1.14~2.18, $P<0.01$)和甲状腺功能减退(RR =6.79,95%CI=2.31~20.01, $P<0.01$)的发生率高于对照组,而两组在胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻)、皮疹、食欲减退、肝功能损伤(转氨酶升高)等方面发生率无差异($P>0.05$)。**结论** 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗不可切除肝癌的临床效果显著,安全性可接受。

[关键词] 肝癌;免疫检查点抑制剂;抗血管生成治疗;meta 分析**[中图法分类号]** R322**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)04-0569-07

Safety and clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors combined with anti-angiogenesis in the treatment of advanced liver cancer: a meta-analysis^{*}

XIAN Feng^{1,2}, ZHANG Chi², XU Guohui^{3△}

(1. Nanchong Central Hospital Tumor Center, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 611731, China; 3. Department of Intervention, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan 610042, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors (ICIs) combined with anti-angiogenesis in the treatment of unresectable or advanced liver cancer. **Methods** Databases such as Pubmed, Embase, Web of science, ClinicalTrials.gov, CBM, CNKI, VIP, Wanfang Data Resource System and China Clinical Experiment Registration Center were searched. Randomized controlled studies or retrospective studies evaluating ICIs combined with anti-angiogenic regimen in the treatment of unresectable liver cancer were included. The search time limit was from the establishment of the database to February 10, 2022. After the literature was screened, extracted, and assessed for risk of bias, Rev Man5.3 software and STATA14 software were used for meta-analysis. **Results** A total of nine studies including 1 707 patients with hepatocellular carcinoma were included. The results of meta-analysis showed that the progression-free survival(HR =0.46,95%CI=0.35-0.60, $P<0.01$) and overall survival (HR =0.52,95%CI=0.41-0.64, $P<0.01$) of the combination therapy group were significantly longer than those of the single-drug group, and the objective response rate (RR =1.72,95%CI=1.28-2.30, $P<0.01$) and disease control rate (RR =1.36,95%CI=1.14-1.63, $P<0.01$) were significantly higher than those of the single-drug group.

^{*} 基金项目:北京医学奖励基金会课题(YXJL-2020-0972-0424)。 作者简介:鲜枫(1989-),主治医师,硕士,主要从事肿瘤免疫的基础与临床研究。 △ 通信作者, E-mail: xfoncology@outlook.com。

The incidence of adverse reactions ($RR = 0.99, 95\%CI = 0.95 - 1.03, P = 0.59$) in the combined treatment group was similar to that in the control group, and the incidence of hypertension ($RR = 1.58, 95\%CI = 1.14 - 2.18, P < 0.01$) and hypothyroidism ($RR = 6.79, 95\%CI = 2.31 - 20.01, P < 0.01$) were higher than those in the control group. However, there were no differences between the two groups in terms of gastrointestinal reactions (nausea, vomiting, diarrhea), rash, loss of appetite, and liver function damage (transaminase elevation) were higher than those in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Immune checkpoint inhibitors combined with anti-angiogenesis have a significant clinical effect and acceptable safety in the treatment of unresectable liver cancer.

[Key words] liver cancer; immune checkpoint inhibitors; anti-angiogenesis therapy; meta-analysis

肝癌在全球所有恶性肿瘤的发病率居第 6 位,致死率居第 3 位^[1]。在中国,超过 78% 的肝癌发生与乙型肝炎病毒感染相关,肝癌成为危害我国居民健康的主要问题之一。肝细胞癌(HCC)患者早期经过手术切除等手段可获得较高的 5 年生存率,而对于不可切除的晚期肝癌患者,治疗手段较为局限且疗效欠佳^[2]。多靶点拮抗剂索拉菲尼和仑伐替尼作为晚期 HCC 的一线治疗药物,可在一定程度上控制肿瘤进展,但单药的疗效十分有限。近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现为晚期肝癌的治疗提供了新方案。肝脏具有特殊的免疫抑制细胞体系,使其存在固有免疫耐受状态,因此肝癌在发生时会通过多途径导致肿瘤“免疫逃逸”。ICIs 通过解除免疫抑制,对肝癌的治疗发挥作用,其中纳武利尤单抗及帕博利珠单抗被多个指南推荐为晚期肝癌二线治疗用药^[3-4]。血管生成和免疫逃逸是肝癌发生和发展的两种途径^[5],抗血管内皮生长(VEGF)疗法联合 ICIs 在理论上既可以促进 HCC 的血管正常化,也可以增强肿瘤免疫反应^[6-9]。目前,部分临床研究表明 ICIs 联合抗血管新生药物可以提高对肝癌的治疗效果,但在该联合方案的疗效及安全性方面尚无一致性结论。本研究为全面评估 ICIs 联合抗血管药物治疗肝癌的疗效及安全性,对现有使用 ICIs 联合抗血管药物治疗肝癌的临床研究进行系统评价和荟萃分析,以提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

纳入标准:(1)分为 ICIs 联合抗血管生成组和对照组,治疗肝癌患者所开展的随机对照研究或回顾性研究,对照组为 ICI 单药或抗血管生成单药;(2)经手术或穿刺病理活检证实为原发性 HCC;(3)所有研究必须提供无进展生存(PFS)时间、总生存(OS)时间、客观缓解率(ORR)、常见不良反应发生率等以下至少 1 个研究终点指标,文献中需报告 PFS 或 OS 时间及其危险比值(HR)、95%置信区间(95%CI);(4)对于同一作者的研究,仅纳入近期发表或样本量较大、质量较高的研究。排除标准:(1)研究类型未明确说明;(2)无法从文中提取有效结局数据;(3)重复文献;(4)

无法获取全文;(5)样本量太小(组中病例数 <5 例);(6)文献中病例包含非原发性 HCC 患者或患者同时患有其他恶性肿瘤性疾病;(7)文献来源为综述、会议报告、个案报告等文献;(8)涉及药物不同剂量的自身对照及未设置对照组的研究。

1.2 文献检索

检索 Pubmed、Embase、Web of science(WOS)、ClinicalTrials.gov、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普-中文科技期刊系统数据库(VIP)、万方数据资源系统等数据库及中国临床实验注册中心(ChiCTR)。检索时限为从建库至 2022 年 2 月 10 日。英文检索词:“Liver Cancer”“Hepatocellular Carcinoma”“immune checkpoint inhibitors”“PD L1 Inhibitors”“Molecular Targeted Therapy”“Angiogenesis Inhibitors”“VEGFR targeted therapy”。中文检索词:“肝癌”“免疫检查点抑制剂”“PD-1/PD-L1 抑制剂”“分子靶向药”“血管生成抑制剂”“VEGFR 抑制剂”“血管内皮生长因子受体拮抗剂”。对检索结果的参考文献做进一步检索,以防漏检。

1.3 数据提取

由两名研究员分别对检索文献进行筛选,并且对文献的一般信息和研究信息进行提取,当存在争议时由通信作者决定是否纳入。文献筛选时先读取文献题目和摘要,在排除明显不相关的文献后,进行全文阅读以确定是否最终纳入。

资料提取的内容包括:(1)纳入研究的基本信息,包括研究题目、研究类型、第一作者、发表时间等;(2)研究对象的基本特征,包括样本总数、入组病例性别构成等;(3)干预的具体方法、随访时间等;(4)所关注的结局指标;(5)文献质量评价所需要的信息。

1.4 文献质量评估

按照 Cochrane 协作网编辑的“Cochrane 偏倚风险评估工具”,按以下 6 个方面对纳入的研究进行评价:(1)随机分配方法;(2)分配方案隐蔽;(3)盲法;(4)结果数据的完整性;(5)选择性报告研究结果;(6)其他偏倚来源(样本量少、随访偏倚、干预措施偏倚

等)。依据偏倚风险评估标准,对以上偏倚做出“低偏倚风险”“不清楚”和“高偏倚风险”判断,利用 RevMan 5.3 软件绘制偏倚风险图。如遇到分歧,经两名研究者及通信作者讨论、协商后达成一致。

1.5 统计学处理

采用 RevMan 5.3 和 Stata 14.0 软件对提取的数据进行分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其 95%CI 对合并效应量进行统计分析。采用 Mantel-Haenszel 法进行分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 χ^2 检验对各组研究的异质性进行分析,当 $I^2 \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$ 时采用固定效应模型分析;当 $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.1$ 时表明研究异质性大,采用随机效应模型分析。当检测到显著异质性时,通过拉贝图、星状图并排除个别研究后进行敏感性分析,以探寻异质性来源。当纳入文献少于 3 篇时,仅对结果做描述性分析。采用 Begg 法检测发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果

在所选数据库中,共检索到文献 2 656 篇,按照纳

入、排除标准进行筛选,剔除重复的 803 篇文献,通过阅读题目、摘要排除 meta 分析、系统评价、综述及动物实验类文献 899 篇、研究内容不吻合的文献 914 篇,阅读全文后最终纳入 9 篇文献^[10-18],文献筛选流程见图 1,纳入文献的基本特征见表 1。

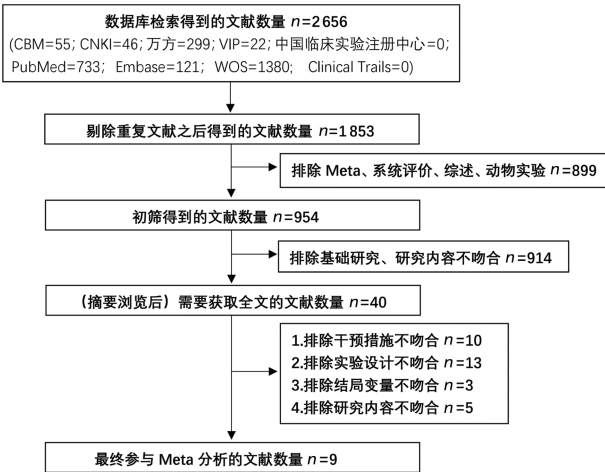


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	发表年份 (年)	研究类型	例数(n)		治疗方法		观察指标
			T 组	C 组	T 组	C 组	
赵梅等 ^[10]	2021	回顾性研究	39	34	PD-1 抗体+抗血管生成	PD-1 抗体/抗血管	ORR,DCR,不良反应
李嘉祺 ^[11]	2021	随机对照研究	12	10	卡瑞利珠+阿帕替尼	卡瑞利珠	DCR,不良反应
陈孝强 ^[12]	2021	回顾性研究	36	31	PD-1 抗体+仑伐替尼	索拉菲尼	ORR,DCR,不良反应
CHEN 等 ^[13]	2021	回顾性研究	65	45	ICIs+乐伐替尼	ICIs	PFS,OS,ORR,DCR,不良反应
CHEN 等 ^[14]	2022	回顾性研究	58	82	PD-1 抗体+索拉菲尼	PD-1 抗体	PFS,OS,ORR,DCR
GALLE 等 ^[15]	2021	随机对照研究	336	165	阿替利珠+贝伐珠单抗	索拉菲尼	不良反应
LEE 等 ^[16]	2020	随机对照研究	60	59	阿替利珠+贝伐珠单抗	阿替利珠	PFS,ORR,DCR,不良反应
FINN 等 ^[17]	2020	随机对照研究	329	156	阿替利珠+贝伐珠单抗	索拉菲尼	PFS,OS,不良反应
QIN 等 ^[18]	2021	随机对照研究	132	58	阿替利珠+贝伐珠单抗	索拉菲尼	PFS,OS,ORR,DCR,不良反应

T 组:试验组及 ICIs 联合抗血管生成组(联合治疗组);C 组:对照组及 ICIs 或抗血管生成单药治疗组(单药治疗组);DCR:客观缓解率。

2.2 文献质量评估

对纳入的 9 篇文献进行方法学的质量评价,除其中 4 篇文献未明确提出是否采用随机分配原则外,其余文献均明确采用了随机分组原则;部分未表明是否采用分配隐藏及双盲。经绘制偏倚风险总结图后提示纳入文献质量整体较高,可用于二次分析,见图 2。

2.3 疗效指标

2.3.1 PFS

共纳入 5 篇文献^[13-14,16-18],经过异质性检验($P=0.46$, $I^2=0\%$),提示纳入研究文献之间无异质性,选择固定效应合并效应量。结果显示,ICIs 联合抗血管生成药治疗晚期肝癌较单药治疗可显著延长患者的

PFS($P<0.01$),联合治疗组出现疾病进展的风险为对照组的 0.46 倍($HR=0.46$, $95\%CI=0.36\sim 0.60$),见表 2。

2.3.2 OS

共纳入 4 篇文献^[13-14,17-18],经过异质性检验($P=0.77$, $I^2=0\%$),提示纳入研究文献之间无异质性,选择固定效应合并效应量。结果显示,ICIs 联合抗血管生成药治疗晚期肝癌较单药治疗可显著延长患者的 OS 时间($P<0.01$),联合治疗组出现疾病进展的风险为对照组的 0.52 倍($HR=0.52$, $95\%CI=0.41\sim 0.64$),见表 2。

2.3.3 DCR

共纳入 7 篇文献^[10-14,16,18],经过异质性检验($P=0.08, I^2=47\%$),提示纳入研究文献之间存在显著异质性,进一步考察拉贝图和星状图(图 3、4),结果提示,本研究纳入文献之间存在轻度异质性,选择随机

效应合并效应量。结果显示,ICIs 联合抗血管生成药治疗晚期肝癌较单药治疗的疾病控制率更高($P<0.01$),联合治疗组的疾病控制率为对照组的 1.36 倍($RR=1.36, 95\%CI=1.14\sim1.63$),见表 2。

表 2 ICIs 联合抗血管生成与单药靶向组疗效指标 meta 分析结果

项目	具体文献	异质性		分析模型	HR	R^2	95%CI	P
		P	$I^2(\%)$					
PFS	[13-14,16-18]	0.46	0	固定效应模型	0.46	—	0.35~0.60	<0.01
OS	[13-14,17-18]	0.77	0	固定效应模型	0.52	—	0.41~0.64	<0.01
DCR	[10-14,16,18]	0.08	47	随机效应模型	—	1.36	1.14~1.63	<0.01
ORR	[10,12-14,16,18]	0.20	32	固定效应模型	—	1.72	1.28~2.30	<0.01

—:不适合进行该类分析。

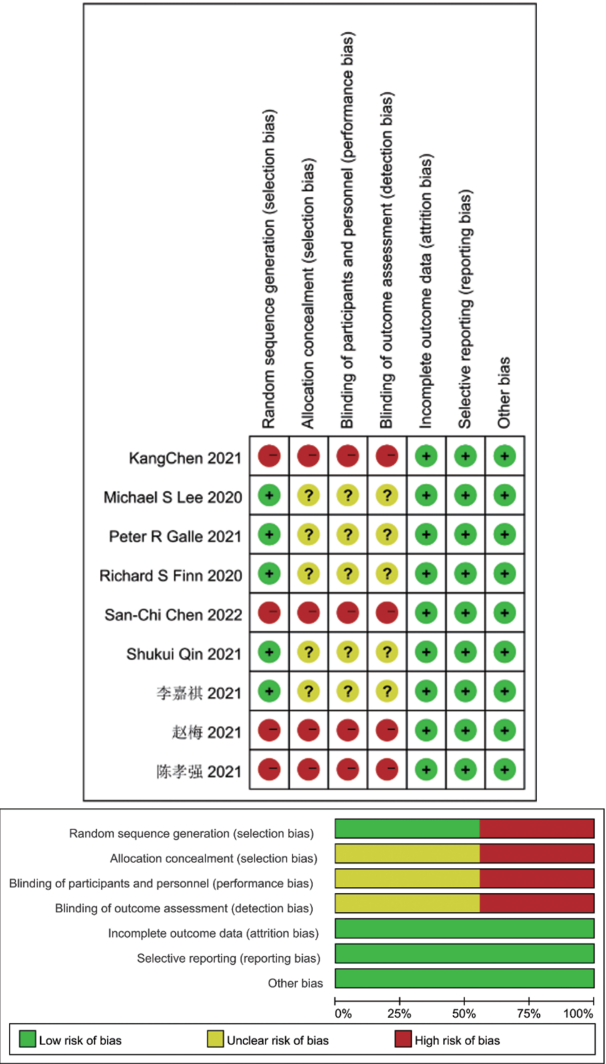


图 2 偏倚风险评估图

2.3.4 ORR

共纳入 6 篇文献^[10,12-14,16,18],经过异质性检验($P=0.20, I^2=32\%$),选择固定效应合并效应量。结果显示,ICIs 联合抗血管生成药治疗晚期肝癌较单药治疗可明显提高 ORR($P<0.01$),联合治疗组的客观缓解率为对照组的 1.72 倍($HR=1.72, 95\%CI=$

1.28~2.30),见表 2。

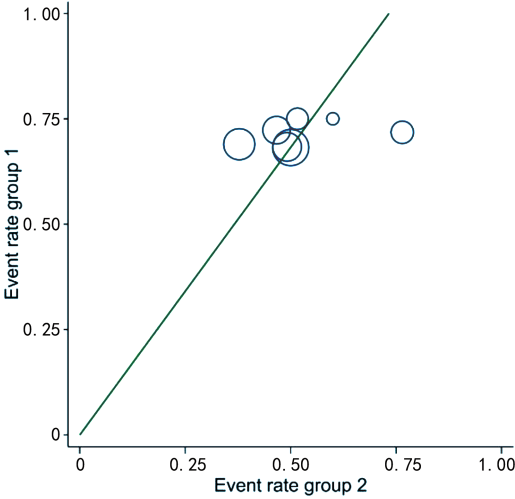


图 3 拉贝图

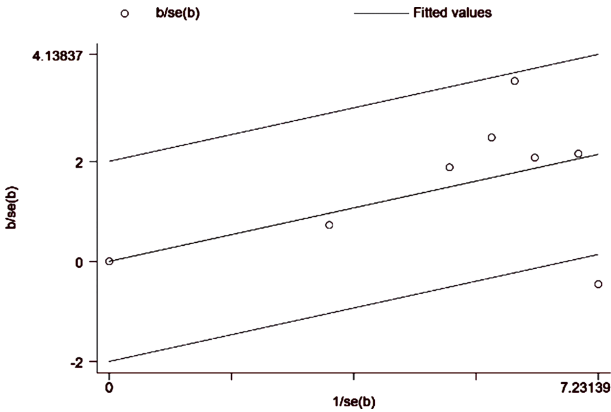


图 4 星状图

2.4 安全性指标

2.4.1 不良反应总发生率

共纳入 4 篇文献^[10,12,17-18],经过异质性检验($P=0.92, I^2=0\%$),各研究间不存在异质性,采用固定效

应合并效应量。结果显示,联合治疗组发生不良反应的风险略低于对照组,但差异无统计学意义($RR=0.99,95\%CI=0.95\sim1.03,P=0.59$),见表 3。纳入 5 篇文献^[12,14,16-18],行重度不良反应(≥ 3 级)发生率分析,各文献间无异质性($P=0.41,I^2=0\%$),采用固定效应合并效应量。结果显示,联合治疗组中重度不良反应发生率略高于对照组,但差异无统计学意义($RR=1.12,95\%CI=0.96\sim1.30,P=0.14$),见表 3。综上提示,ICIs 联合抗血管治疗方案与单药治疗发生不良反应风险与 ≥ 3 级不良反应的风险均无明显差异。

2.4.2 高血压发生情况

共纳入 5 篇文献^[11-13,16,18],各研究间不存在异质性($P=0.33,I^2=13\%$),采用固定效应合并效应量。

结果显示,联合治疗组发生高血压的风险高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.58,95\%CI=1.14\sim2.18,P<0.01$),见表 3)。

2.4.3 甲状腺功能减退

共纳入 3 篇文献^[10,12,18],各研究间不存在异质性($P=0.48,I^2=0\%$),采用固定效应合并效应量。结果显示,联合治疗组发生甲状腺功能减退的风险高于对照组,差异有统计学意义($RR=6.79,95\%CI=2.31\sim20.1,P<0.01$),见表 3。

2.4.4 其他不良反应事件

通过亚组分析,在恶心呕吐、乏力、腹泻、皮疹、食欲减退、转氨酶上升等不良反应方面,联合治疗组和对照组之间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 ICI 联合抗血管生成与单药靶向组其他部分不良反应的 meta 分析结果

项目	具体文献	异质性		分析模型	RR	95%CI	P
		P	I ² (%)				
总发生率	[10,12,17-18]	0.92	0	固定效应模型	0.99	0.70~1.03	0.59
重度不良反应	[12,14,16-18]	0.41	0	固定效应模型	1.12	0.95~1.30	0.14
高血压	[11-13,16,18]	0.33	13	固定效应模型	1.58	1.14~2.18	<0.01
甲状腺功能减退	[10,12,18]	0.48	0	固定效应模型	6.79	2.31~20.01	<0.01
恶心呕吐	[10,13,15,18]	0.18	38	固定效应模型	0.86	0.65~1.14	0.31
乏力	[10-11,13,15-16,18]	0.85	0	固定效应模型	1.09	0.91~1.30	0.33
腹泻	[10-11,13,15-16,18]	0.00	77	随机效应模型	0.67	0.36~1.24	0.21
皮疹	[10-13,16,18]	0.75	0	固定效应模型	1.12	0.72~1.74	0.62
食欲减退	[10,12,15-16,18]	0.94	0	固定效应模型	0.9	0.71~1.14	0.39
转氨酶上升	[10,12-13,16,18]	0.04	61	随机效应模型	1.13	0.66~1.93	0.66

3 讨 论

HCC 是肝癌最常见的病理类型(占肝癌的 80%~90%),其发病隐匿,超过 70% 的患者无手术指征,以姑息治疗为主^[19-20]。索拉非尼、卡博替尼等常被用于一、二线姑息治疗^[21],但不能避免耐药的发生。ICIs 的开发对 HCC 治疗具有重大突破。研究显示,纳武利尤单抗和帕博利珠单抗治疗索拉非尼耐药患者的 ORR 和 OS 时间分别为 15% 和 1 年^[4];替西木单抗治疗丙型肝炎相关 HCC 的 ORR 达到 17.6%,中位 PFS 时间为 6.48 个月,且治疗期间丙型肝炎病毒载量降低^[22]。尽管显示出部分临床获益,但 ICIs 单药在一线、二线治疗中的疗效仍欠佳^[23-24]。因此,临床将 HCC 的治疗目光转向了联合用药,抗血管生成和免疫疗法的联合成为焦点。抗血管生成联合 ICIs 是基于促血管生成因子 VEGF-A 在肿瘤中的免疫调节作用,抑制 VEGF-A 表达会导致肿瘤组织内 CD8⁺ 细胞数量的增加和肿瘤生长减缓^[25-27]。

研究证实,VEGF-A 在促肿瘤“免疫逃逸”方面具有关键作用,对非小细胞肺癌、肾细胞癌及结直肠癌模型的研究表明,抗 VEGF-A 可使血管正常化并增加 T 细胞对肿瘤的浸润^[28]。在肾细胞癌模型中,经贝伐珠单抗(抗 VEGF)联合阿替利珠单抗(抗 PD-L1)治疗后,检测结果显示主要组织相容性复合体(MHC) I 类、Th1 标志物和效应 T 细胞在肿瘤内的表达增加^[29]。

本次纳入评价的文献中,联合用药组的 PFS、OS 时间均显著长于对照组,这与合并后的效应量一致,提示 ICIs 联合抗血管药物可以显著改善 HCC 患者的预后。各纳入文献均展示了良好的疾病控制率,仅部分研究^[12]显示联合用药组的 ORR 虽优于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),经合并效应量后得出 ICIs 联合抗血管药物治疗 HCC 可以显著提高 DCR 和 ORR,这与 ZUCMAN-ROSSI 等^[30]及 KU-DO 等^[31]的研究结果一致。试验过程中,部分结果显

示联合用药组的不良反应发生率高于对照组,但经过效应量合并后显示,两者间的总不良反应发生率及胃肠道反应、皮疹、食欲减退、肝功能损伤、严重不良反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),但联合用药组的高血压、甲状腺功能减退发生率显著高于对照组,可能是因为 ICIs 和抗血管药物均会导致血压升高及甲状腺功能损伤,这与相关研究观察到的不良反应发生情况一致^[30-32]。本研究结果表明,ICIs 联合抗血管生成治疗 HCC 可改善患者预后、提高疾病控制率,但需密切防控高血压、甲状腺功能减退的发生。研究对于纳入的文献进行了严格筛查,尽可能减少偏倚的发生,但本研究仍存在纳入研究较少、纳入研究随访时间较短的缺陷,需多中心、大样本量研究进一步证实。

综上所述,ICIs 联合抗血管生成治疗是不可切除或中晚期肝癌的一种有效治疗方式,且在一线治疗中疗效明显优于索拉非尼单药,有望延长复发性肝癌患者的 PFS 时间,打破治疗困局,为患者治疗方案的选择开辟新途径。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] LU C, RONG D, ZHANG B, et al. Current perspectives on the immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 130.
- [3] HUANG A C, POSTOW M A, ORLOWSKI R J, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response[J]. Nature, 2017, 545(7652): 60-65.
- [4] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma(CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [5] MORSE M A, SUN W, KIM R, et al. The role of angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(3): 912-920.
- [6] LIU Z L, ZHU L L, LIU J H, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 and its association with tumor immune regulatory gene expression in hepatocellular carcinoma[J]. Aging, 2020, 12(24): 25172-25188.
- [7] LIU X, QIN S. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges[J]. Oncologist, 2019, 24(Suppl 1): S3-S10.
- [8] KUDO M. Scientific rationale for combined immunotherapy with PD-1/PD-L1 antibodies and VEGF inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2020, 12(5): 1089.
- [9] GORDAN J D, KENNEDY E B, ABOU-ALFA G K, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO Guideline [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(36): 4317-4345.
- [10] 赵梅, 刘萍萍, 张以若, 等. PD-1 抗体联合抗血管生成药物治疗晚期肝细胞癌疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(16): 1247-1252.
- [11] 李嘉祺. 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗晚期肝细胞癌的临床观察[D]. 大理: 大理大学, 2021.
- [12] 陈孝强. 仑伐替尼联合 PD-1 抑制剂与索拉非尼一线治疗中晚期原发性肝癌疗效及安全性对比分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [13] CHEN K, WEI W, LIU L, et al. Lenvatinib with or without immune checkpoint inhibitors for patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice [J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 71(5): 1063-1074.
- [14] CHEN S C, HUANG Y H, CHEN M H, et al. Anti-PD-1 combined sorafenib versus anti-PD-1 alone in the treatment of advanced hepatocellular cell carcinoma: a propensity score-matching study[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 55.
- [15] GALLE P R, FINN R S, QIN S, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 991-1001.
- [16] LEE M S, RYOO B Y, HSU C H, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase I b study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 808-820.
- [17] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezoli-

- zumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894-1905.
- [18] QIN S, REN Z, FENG Y H, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in the Chinese subpopulation with unresectable hepatocellular carcinoma: phase 3 randomized, open-label IMbrave150 study[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(4):296-308.
- [19] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):182-236.
- [20] LLOVET J M, ZUCMAN-ROSSI J, PIKARSKY E, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16018.
- [21] CHENG A L, KANG Y K, CHEN Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):25-34.
- [22] ZHU A X, FINN R S, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):940-952.
- [23] YAU T, PARK JW, FINN R S, et al. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs. sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30:874.
- [24] FINN R S, RYOO B Y, MERLE P, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs. best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15):4004.
- [25] SUZUKI H, ONISHI H, WADA J, et al. VEGFR2 is selectively expressed by FOXP3 high CD4⁺ Treg[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(1):197-203.
- [26] HANAHAN D, COUSSENS L M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3):309-322.
- [27] MOTZ G T, SANTORO S P, WANG L P, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6):607-615.
- [28] WALLIN J J, BENDELL J C, FUNKE R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12624.
- [29] PISHVAIAN M J, LEE M S, RYOO B Y, et al. LBA26-Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab+bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29:718-719.
- [30] ZUCMAN-ROSSI J, VILLANUEVA A, NAULT J C, et al. Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(5):1226-1239.
- [31] KUDO M, MOTOMURA K, WADA Y, et al. Avelumab in combination with axitinib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from the phase 1b VEGF liver 100 trial[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(3):249-259.
- [32] FINN R S, DUCREUX M, QIN S, et al. IMbrave150: a randomized phase III study of 1L atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15):4141.