

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

信迪利单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效及安全性

谭永华, 蔡江霞, 刘慧利, 刘煜, 张静

【摘要】目的 评价信迪利单抗治疗晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的疗效及其安全性。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2021 年 5 月巴州人民医院收治的晚期不可切除 HCC 患者 70 例,随机分为对照组 38 例和联合组 32 例。对照组采用 TACE+索拉非尼方案;联合组采用 TACE+索拉非尼+信迪利单抗,于 TACE 术后第 3 天静脉滴注信迪利单抗 200 mg,每 3 周给药 1 次。观察无进展生存时间(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、不良反应、甲胎蛋白(AFP)及生活质量(quality of life, QOL)评分。**结果** 联合组的 PFS 为 11.90(6.46, 17.34)个月,高于对照组的 4.70(0, 11.34)个月,差异有统计学意义($Z=4.013, P=0.045$)。联合组的 OS 未达到足够 50%死亡的数据,对照组为 11.90(0, 23.83)个月,差异有统计学意义($Z=4.511, P=0.045$)。联合组 ORR 和 DCR 分别为 34.3%和 75.0%,均高于对照组的 31.6%和 71.1%,但差异无统计学意义($\chi^2=0.062, 0.137, P=0.804, 0.711$)。联合组中甲状腺功能减低、低蛋白血症、白细胞减少的比例分别为 28.1%、34.4%、34.4%,高于对照组的 7.9%、10.5%、13.2%,差异有统计学意义($\chi^2=5.005, 5.868, 4.435, P=0.025, 0.015, 0.035$)。随访 2~24 周,两组患者 QOL 评分有逐渐增高的趋势,但是组内比较,差异均无统计学意义($F=1.437, 1.495, P=0.201, 0.181$);AFP 逐渐下降,组内比较差异均有统计学意义($Z=29.474, 51.195$, 均 $P<0.01$)。随访第 0、2、4、6 周时,对照组与联合组的 AFP 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但随访第 8、16、24 周时,联合组低于对照组,且差异均有统计学意义($Z=-2.247, -2.665, -3.130, P=0.025, 0.008, 0.002$)。**结论** TACE+索拉非尼+信迪利单抗方案对晚期 HCC 的疗效优于 TACE+索拉非尼方案,且安全性较好。

【关键词】 肝细胞癌; 信迪利单抗; 免疫治疗

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2023)-08-0750-05

Sintilimab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: analysis of its clinical efficacy and safety TAN Yonghua, CAI Jiangxia, LIU Huili, LIU Yu, ZHANG Jing. Interventional Department, People's Hospital of Bayingolin Mongolian Autonomous Prefecture, Korla, Xinjiang Uygur Autonomous Region 841099, China

Corresponding author: CAI Jiangxia, E-mail: caicaiwulumuqi@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of sintilimab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** A total of 70 patients with unresectable advanced HCC, who were admitted to the People's Hospital of Bayingolin Mongolian Autonomous Prefecture of China between January 2018 and May 2021, were collected. The patients were randomly divided into the control group($n=38$) and combination group($n=32$). Transarterial chemoembolization(TACE)+sorafenib regimen was employed for the patients of the control group, while TACE+sorafenib+sintilimab regimen was adopted for the patients of the combination group. Intravenous infusion of sintilimab 200 mg was started on the third day after TACE, which was repeated administered once every 3 weeks. The progression-free survival(PFS), overall survival(OS), objective response rate(ORR), disease control rate(DCR), adverse reactions, AFP level and quality of life(QOL) score were recorded. **Results** The median PFS in the combination group was 11.90 (6.46, 17.34) months, which was longer than 4.70 (0, 11.34) months in the control group, and the difference between the

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.08.005

基金项目: 新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项研究项目(WJWY-202108), 巴州科学技术研究项目(202018)

作者单位: 841099 新疆库尔勒 巴音郭楞蒙古自治州人民医院介入科(谭永华), 临床药理学室(蔡江霞), 医务科(刘慧利), 消化科(刘煜), 护理部(张静)

通信作者: 蔡江霞 E-mail: caicaiwulumuqi@163.com

two groups was statistically significant ($Z=4.013$, $P=0.045$). The median OS in the combination group didn't reach enough data of 50% deaths, which in the control group was 11.90 (0, 23.83) months, and the difference between the two groups was statistically significant ($Z=4.511$, $P=0.045$). The ORR and DCR in the combination group were 34.3% and 75.0% respectively, which were higher than 31.6% and 71.1% respectively in the control group, but the differences between the two groups were not statistically significant ($\chi^2=0.062$, $P=0.804$ and $\chi^2=0.137$, $P=0.711$, respectively). In the combination group, the incidences of hypothyroidism, hypoproteinemia and leukopenia were 28.1%, 34.4% and 34.4% respectively, which were remarkably higher than 7.9%, 10.5% and 13.2% respectively in the control group, and the differences between the two groups were statistically significant ($\chi^2=5.005$ and $P=0.025$, $\chi^2=5.868$ and $P=0.015$, $\chi^2=4.435$ and $P=0.035$, respectively). During the follow-up period of 2-24 weeks, in both groups the QOL scores showed a trend of gradually increasing, but within the group comparison of QOL scores the differences were not statistically significant ($F=1.437$ and $P=0.201$, $F=1.495$ and $P=0.181$, respectively). The AFP levels showed a gradually decreasing trend, the differences within the group comparison were statistically significant ($Z=29.474$ and $Z=51.195$ respectively, both $P<0.01$). At the 0-, 2-, 4- and 6-week follow-up testing, the differences in AFP levels between the two groups were not statistically significant (all $P>0.05$), but at the 8-, 16- and 24-week follow-up testing, the AFP levels in the combination group were strikingly lower than those in the control group, and the differences between the two groups were statistically significant ($Z=-2.247$, $Z=-2.665$, $Z=-3.130$ respectively, $P=0.025$, $P=0.008$, $P=0.002$ respectively). **Conclusion** For the treatment of advanced HCC, TACE+sorafenib+sintilimab regimen is superior to TACE+sorafenib regimen in clinical efficacy and safety. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 750-754)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; sintilimab; immunotherapy

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为我国病死率第三的恶性肿瘤,因起病隐匿,早期症状不典型,部分患者在确诊时已处于疾病的中晚期。目前临床以肝动脉栓塞化疗术(transarterial chemoembolization, TACE)联合抗血管生成药索拉非尼作为标准治疗方案,但效果比较局限^[1]。2019年,一项全球开放性的3期临床试验结果显示,在不能切除的中晚期HCC患者中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗比索拉非尼有更好的总体生存率和无进展生存率^[2]。信迪利单抗是我国信达生物制药原研的免疫抑制剂,通过阻断PD-1通路发挥免疫抑制作用^[3]。目前多中心3期临床试验显示信迪利单抗联合顺铂和紫杉醇作为晚期食管鳞癌患者的一线治疗药物,在总体生存率和无进展生存率方面更具优势^[4]。本研究评估标准方案联合信迪利单抗治疗中晚期HCC的安全性及初步抗肿瘤活性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

纳入2018年1月至2021年5月巴州人民医院收治的中晚期不可切除肝癌患者70例。男62例,女8例,年龄(59.3 ± 12.5)岁。HCC诊断标准参考《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[5]。纳入标准:①经影像学、病理组织学确诊的巴塞罗那肝癌临床分期系统(Barcelona Clinic Liver Cancer staging system, BCLC)^[6]为B或C期;②Child-Pugh肝功能分级^[7]

为A或B级;③根据美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)活动状态 ≤ 2 分;④有至少一个可测量的客观病灶,采用mRECIST和RECIST1.1标准评估^[8]。排除标准:①对研究所用药物过敏或不能耐受药物不良反应中途停药者;②合并其他恶性肿瘤者;③合并心血管系统疾病、血液系统疾病及其他严重内科疾病者;④严重肝肾功能损伤不能耐受者。本研究通过医院伦理审核批准(20200428-06),所有参与者签署知情同意书。

1.2 治疗方法

采用随机数字表法分为对照组和联合组。对照组给予TACE+索拉非尼。TACE治疗,经股动脉插管,选择肿瘤供血动脉将奥沙利铂60 mg/m²经导管局部灌注化疗后,将吡柔比星20 mg/m²与10~20 mL碘化油制成混悬液,栓塞肿瘤供血血管,TACE术后第3天开始给予索拉非尼0.4 g, 2次/d,口服。每45 d为1个周期,共8周期。联合组给予TACE+索拉非尼+信迪利单抗治疗,TACE+索拉非尼方案同对照组;于TACE术后第3天信迪利单抗静脉滴注,剂量为200 mg,每3周给药1次。信迪利单抗(商品名:达伯舒,国药准字:S20180016)由信达生物制药(苏州)有限公司提供。

1.3 生存分析

末次随访时间为2021年11月31日,随访终点为无进展生存时间(progression-free survival, PFS),即从随机化分组开始随访至疾病进展或者各种原

因导致的死亡及随访结束。

总生存期(overall survival, OS):从随机化分组开始,至因任何原因引起死亡的时间。

疗效评价:客观缓解率(objective response rate, ORR)及疾病控制率(disease control rates, DCR)。根据 CT 测量实体瘤大小结果评价临床疗效,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。CR 指已有病灶消失并最少保持 4 周;PR 指肿瘤最大单径之和减少 30%,并最少保持 4 周;PD 指肿瘤最大单径之和增加 20%或出现新病灶;SD 指介于部分缓解和进展标准之间的患者。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数。

肿瘤相关指标检测:于 2、4、6、8、16、24 周检测甲胎蛋白(AFP)并行生活质量(quality of life, QOL)评估。生活质量评估采用 ECOG 体力评分,评分越高代表生活质量越低^[9]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数(%)表示,比较采用卡方检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_1-P_{100})$ 表示,两组比较采用秩和检验。估算 PFS 和 OS 使用 Kaplan-Meier 生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

70 例患者中,对照组 38 例,年龄为(56.5±10.5)岁;联合组 32 例,年龄为(61.7±14.2)岁;两组患者年龄差异无统计学意义($t = -1.759, P = 0.083$)。联合组与对照组患者基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 疗效分析

70 例患者的 PFS 为 11.40 (7.42, 15.38) 个月, OS 为 14.90(8.01, 21.79)个月。联合组的 PFS 为 11.90 (6.46, 17.34)个月,高于对照组的 4.70(0, 11.34)个月,差异有统计学意义($Z = 4.013, P = 0.045$)。联合组的 OS 未到达足够 50%死亡的数据,对照组为 11.90 (0, 23.83)个月,差异有统计学意义($Z = 4.511, P = 0.045$)。

联合组与对照组患者疗效比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

表 1 联合组与对照组患者基线资料比较[例(%)]

参数	对照组(n=38)	联合组(n=32)	χ^2 值	P 值
性别			0.246	0.620
男	33(86.8)	29(90.6)		
女	5(13.2)	3(9.4)		
BCLC 分期			0.320	0.572
B	18(47.4)	13(40.6)		
C	20(52.6)	19(59.4)		
QOL 评分			0.246	0.620
0~1	33(86.8)	29(90.6)		
2	5(13.2)	3(9.4)		
Child-Pugh 分级			0.734	0.392
A	35(92.1)	31(96.9)		
B	3(7.9)	1(3.1)		
HBesAg			0.405	0.524
阳性	34(89.5)	30(93.8)		
阴性	4(10.5)	2(6.2)		
AFP 值			0.338	0.561
≥400 ng/mL	30(78.9)	27(84.4)		
<400 ng/mL	8(21.1)	5(15.6)		
肿瘤负荷			1.008	0.315
肝外转移	28(73.7)	20(62.5)		
无肝外转移	10(26.3)	12(37.5)		

表 2 联合组与对照组患者疗效比较[例(%)]

疗效	所有患者(n=70)	对照组(n=38)	联合组(n=32)	χ^2 值	P 值
ORR	23(32.9)	12(31.6)	11(34.3)	0.062	0.804
DCR	51(72.9)	27(71.1)	24(75.0)	0.137	0.711
CR	2(2.9)	1(2.6)	1(3.1)	0.015	0.902
PR	21(30.0)	11(28.9)	10(31.3)	0.044	0.834
SD	28(40.0)	15(39.5)	13(40.6)	0.010	0.922
PD	19(27.1)	11(28.9)	8(25.0)	0.137	0.711

2.3 不良反应比较

70 例患者中,至少发生一种治疗不良反应的有 53 例(75.7%),未出现致死性不良反应。联合组中甲状腺功能减低、低蛋白血症、白细胞减少的比例高于对照组,且差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组间皮疹、腹泻、反应性皮肤毛细血管增生症、ALT 或 AST 升高、胆红素升高、血小板减少及其他不良反应差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.4 生活质量及 AFP 评估

随访 2~24 周,两组患者 QOL 评分有逐渐增高的趋势,但是组内比较,差异均无统计学意义($F = 1.437, 1.495, P = 0.201, 0.181$);对照组与联合组比较, QOL 评分差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 4。随访 2~24 周,两组患者 AFP 逐渐下降,组内比较差异均有统计学意义($Z = 29.474, 51.195$, 均 $P < 0.01$);随访第 0、2、4、6 周时,对照组与联合组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但随访第 8、16、24 周时,联合组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 3 联合组与对照组患者不良反应比较[例(%)]

参数	对照组(n=38)	联合组(n=32)	χ^2 值	P 值
皮疹	6(15.8)	6(18.8)	0.107	0.743
腹泻	1(2.6)	2(6.3)	0.554	0.456
RCCEP	9(23.7)	10(31.3)	0.503	0.478
甲状腺功能减低	3(7.9)	9(28.1)	5.005	0.025
ALT 或 AST 升高	14(36.8)	14(43.8)	0.345	0.557
胆红素升高	6(15.8)	8(25.0)	0.921	0.337
低蛋白血症	4(10.5)	11(34.4)	5.868	0.015
白细胞减少	5(13.2)	11(34.4)	4.435	0.035
血小板减少	8(21.1)	6(18.8)	0.058	0.810
其他	8(21.1)	9(28.1)	0.473	0.492
合计	27(71.1)	26(81.3)	0.982	0.322

RCCEP 为反应性皮肤毛细血管增生症

3 讨论

受多种因素如肿瘤负担、基线肝功能等的影响,HCC 患者的预后具有高度异质性^[6]。对于不能切除的肝癌,由于其具有侵袭性、高复发率和转移率以及缺乏有效的抗肿瘤药物,治疗面临着巨大的挑战。免疫抑制疗法作为抗肿瘤治疗的热点近年来受到了关注,当淋巴细胞、巨噬细胞及活化的 T 细胞表面 PD-1 受体与肿瘤细胞表面的配体 PD-L1 结合后,免疫细胞失去攻击能力,造成肿瘤的免疫逃逸现象^[10-11]。因此,免疫抑制剂通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,能够发挥有效的抗肿瘤作用。

PD-1 抑制剂在许多晚期肿瘤如胃癌、乳腺癌、肺癌中均表现出良好的抗肿瘤潜力^[12-14]。信迪利单抗属于重组全人源抗 PD-1 单克隆免疫球蛋白,是能够阻断 PD-1 与 PD-L1 结合的 IgG4 抗体。研究显示,阿替利珠单抗(抗 PD-L1 抗体)联合贝伐珠单抗(抗血管内皮生长因子抗体)加化疗治疗非小细胞肺癌的方案能够明显延长患者的生存时间^[15]。由于 HCC 的微环境可诱导血管内皮生长因子的表达,促进肿瘤血管形成,在这个过程中会上调多种肿瘤抑制性受体的表达,包括 PD-1、CTLA4 等^[16]。对中晚期

HCC 患者免疫检查点抑制剂的检测中发现了 PD-1 的表达,理论上积极阻断 PD-1 与其配体结合能够有效改善中晚期 HCC 患者的预后。PD-1 抑制剂帕博利珠单抗在治疗 HCC 的 2 期临床研究中已经显示出良好预后效果^[17]。因此,PD-1 抑制剂在改善中晚期 HCC 患者的疗效方面具有良好的应用前景。在本研究中,联合组增加了信迪利单抗免疫治疗后,其 PFS 和 OS 均较对照组有明显的提高,与 Llovet 等^[18] 研究中公布的 9.3 个月的 PFS 相似。在非小细胞肺癌中,如果 PD-L1 的表达超过 50%,对患者的治疗效果会更好^[19]。然而在 HCC 患者中 PD-L1 的表达与免疫检查点抑制剂疗效之间的关系尚不清楚。Li 等^[20] 的研究显示,PD-L1 阳性细胞占总细胞数比率 $\geq 1\%$ 患者的中位 PFS 和 OS 明显长于 PD-L1 $<1\%$ 的患者,但是 PD-L1 占比 $\geq 1\%$ 的患者数量较少,不足总研究例数的 1/3。本研究的次要终点,中位数 OS 并没有达到,这可能与随访时间不足有关。这些研究结果提示,在传统治疗的基础上联合 PD-1 单抗治疗能够有效改善中晚期肝癌患者的预后,在探讨 PD-L1 的表达与信迪利单抗药物疗效的关系方面,还需要在更长的随访期内进行更大规模的研究来验证。

有研究显示,虽然 PD-1 免疫抑制剂治疗晚期恶性肿瘤可引起疲劳、恶心、关节痛、瘙痒及皮疹等不良反应,但耐受性均较好^[21]。本研究中常见不良反应主要为皮疹、腹泻、反应性皮肤毛细血管增生症、甲状腺功能减低、ALT 或 AST 升高等,与国内相关研究相仿^[22-23]。联合组中甲状腺功能减低、低蛋白血症、白细胞减少的比例高于对照组,提示联合用药会增加不良反应的风险,但无不良反应相关的致死病例,说明联合组的用药方案安全性较好。相关研究显示,与 TACE 联合治疗并不会增加药物不良反应的发生率,而不良反应的发生率可能与用药剂量有关^[24]。目前关于免疫抑制治疗药物的临床

表 4 不同随访时间两组患者 QOL 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	随访时间(周)						
		0	2	4	6	8	16	24
对照组	38	0.92±0.49	0.84±0.55	1.03±0.79	1.05±0.70	1.11±0.76	1.18±0.77	1.24±0.88
联合组	32	0.84±0.44	0.78±0.49	0.91±0.59	0.81±0.64	0.97±0.74	1.06±0.72	1.16±0.77
t 值		0.686	0.486	0.729	1.488	0.756	0.682	0.404
P 值		0.495	0.629	0.469	0.141	0.462	0.497	0.688

表 5 不同随访时间两组患者 AFP 比较[mol/L, $M(P_1-P_{100})$]

组别	例数	随访时间(周)						
		0	2	4	6	8	16	24
对照组	38	815(139-7320)	680(79-5307)	625(63-4388)	555(41-3522)	491(24-2913)	395(13-2316)	236(17-2278)
联合组	32	726(231-5682)	585(130-4974)	410(82-4155)	312(46-3327)	210(19-2425)	107(9-1947)	95(8-1729)
Z 值		-1.055	-1.126	-1.468	-1.476	-2.247	-2.665	-3.130
P 值		0.291	0.260	0.142	0.081	0.025	0.008	0.002

用量尚无共识,临床上药物剂量的选择主要与患者肝功能、整体状态等有关^[25]。因此,仍需要大量多中心随机对照研究来验证药物剂量与患者疗效、不良反应的关系。

有研究表明,70%以上的肝癌患者血清中 AFP 水平显著升高。在本研究中,两组治疗方案均能有效控制 AFP 升高,但在治疗前 6 周两组无差异,随访第 8、16、24 周,联合组 AFP 较对照组显著降低,不仅提示信迪利单抗在改善 AFP 水平方面优于无免疫治疗的对照组,而且说明免疫治疗激活体内抗肿瘤免疫应答的过程需要一段免疫应答时间生成相关成熟记忆 T 细胞^[26]。随着随访时间的延长,AFP 持续下降,说明该免疫机制有助于维持抗肿瘤免疫反应,从而获得长期的疗效及生存效益。

综上所述,联合组较对照组能有效改善中晚期 HCC 患者的 PFS 和 OS,虽然不良反应的比例有所增加,但无致死性不良事件。随着随访时间的延长,联合组降低 AFP 水平的优势逐渐突出,因此,信迪利单抗具有良好的安全性和抗肿瘤活性。

[参考文献]

- [1] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trialp[J]. Gut,2020,69:1492-1501.
- [2] Finn R, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2020, 382:1894-1905.
- [3] Iwai Y, Hamanishi J, Chamoto K, et al. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway[J]. J Biomed Sci, 2017, 24: 26.
- [4] Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT - 15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial[J]. BMJ, 2022,377:e068714.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36:277-292.
- [6] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391:1301-1314.
- [7] Meier V, Ramadori G. Clinical staging of hepatocellular carcinoma [J]. Dig Dis,2009,27:131-141.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis,2010,30:52-60.
- [9] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update [J]. Hepatol,2022,76:681-693.
- [10] Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, et al. PD - 1/PD - L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy[J]. J Cell Physiol,2019,234:16824-16837.
- [11] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020,10:727-742.
- [12] 郑桂丽, 梁秀菊, 董 敏, 等. PD-1 抑制剂联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期胃癌的效果[J]. 中国医药导报, 2021, 18:98-101.
- [13] Messenheimer DJ, Jensen SM, Afentoulis ME, et al. Timing of PD-1 blockade is critical to effective combination immunotherapy with anti-OX40[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23: 6165-6177.
- [14] Thommen DS, Koelzer VH, Herzig P, et al. A transcriptionally and functionally distinct PD-1+ CD8+ T cell pool with predictive potential in non - small - cell lung cancer treated with PD - 1 blockade[J]. Nat Med, 2018, 24: 994-1004.
- [15] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. N Engl J Med, 2018, 378:2288-2301.
- [16] Shigeta K, Datta M, Hato T, et al. Dual PD-1 and VEGFR-2 blockade promotes vascular normalization and enhances anti - tumor immune responses in HCC [J]. Hepatology, 2020, 71: 1247-1261.
- [17] Zhu AX, Finn RS, 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: 940-952.
- [18] Llovet J, Shepard KV, Finn RS, et al. A phase ibtrial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma(uHCC): updated results[J]. Ann Oncol, 2019, 30:v286-v287.
- [19] Reck M, Rodriguez - Abreu D, Robinson AG, et al. Five - year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score \geq 50[J]. J Clin Oncol,2021, 39:2339-2349.
- [20] Li D, Xu L, Ji J, et al. Sintilimab combined with apatinib plus capecitabine in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective, open - label, single - arm, phase II clinical study[J]. Front Immunol, 2022, 13:944062.
- [21] 何晶晶, 杨欣静, 范卫君. 经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗恶性肿瘤所致免疫相关不良反应[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 171-175.
- [22] 何斯怡, 张 敏, 许 震, 等. 信迪利单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌的效果及对免疫功能指标的影响[J]. 中国实用医药, 2021, 16:12-15.
- [23] Chen J, Hu X, Li Q, et al. Effectiveness and safety of toripalimab, camrelizumab, and sintilimab in a real-world cohort of hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma patientsp [J]. Ann Transl Med, 2020, 8:1187.
- [24] Dai L, Cai X, Mugaanyi J, et al. Therapeutic effectiveness and safety of sintilimab - dominated triple therapy in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep,2021,11:19711.
- [25] Xue J, Astère M, Zhong M, et al. Efficacy and safety of apatinib treatment for gastric cancer, hepatocellular carcinoma and non-small cell lung cancer: a meta - analysis [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11:6119-6128.
- [26] Sun X, Mei J, Lin W, et al. Reductions in AFP and PIVKA - II can predict the efficiency of anti - PD - 1 immunotherapy in HCC patients[J]. BMC cancer, 2021, 21: 775

(收稿日期:2022-10-27)

(本文编辑:新 宇)