

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.06.014
文章编号: 1005-8982 (2024) 06-0086-06

临床研究·论著

信迪利单抗、贝伐珠单抗联合肝动脉化疗栓塞术 在中晚期肝癌患者中的临床应用*

惠锋¹, 马守成², 裴霞霞³

(1. 庆阳市中医医院 肿瘤科, 甘肃 庆阳 745000; 2. 兰州大学第一附属医院 肿瘤内科, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第二附属医院 肿瘤内科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 目的 探究信迪利单抗、贝伐珠单抗联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗中晚期肝癌患者的临床疗效。**方法** 选取2018年12月—2019年12月庆阳市中医医院收治的中晚期肝癌患者84例, 采用随机数字表法分为研究组和对照组, 每组42例。所有受试者接受TACE治疗, 对照组采用贝伐珠单抗治疗, 研究组在对照组基础上联合信迪利单抗治疗。治疗3个月后, 评估两组临床疗效、肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)]、免疫指标[CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤细胞(NK)]及药物不良反应。随访3年, 记录患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。**结果** 研究组客观缓解率为83.33%, 高于对照组的61.90%($P < 0.05$)。研究组、对照组疾病控制率分别为92.86%和85.71%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组治疗前后AFP、CEA、CA199、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK的差值均高于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访3年, 研究组死亡23例, 中位PFS 14个月, 中位OS 23个月, 3年总生存率为42.50%; 对照组死亡26例, 中位PFS 10个月, 中位OS 20个月, 3年总生存率为31.58%。研究组PFS、OS优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 信迪利单抗、贝伐珠单抗联合TACE治疗中晚期肝癌, 可有效调节患者的肿瘤标志物和免疫因子水平, 延长患者的生存时间, 且安全性良好。

关键词: 中晚期肝癌; 化疗栓塞术; 信迪利单抗; 贝伐珠单抗

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Clinical efficacy of sintilimab and bevacizumab combined with TACE in treating patients with advanced liver cancer*

Hui Feng¹, Ma Shou-cheng², Pei Xia-xia³

(1. Department of Oncology, Qingyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingyang, Gansu 745000, China; 2. Department of Medical Oncology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Department of Medical Oncology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of sintilimab and bevacizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of advanced liver cancer. **Methods** From December 2018 to December 2019, a total of 84 patients with advanced liver cancer admitted to Qingyang Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected and divided into the study group and the control group by the random number table method, with 42 patients in each group. All patients received TACE treatment. The control group was treated with bevacizumab, while the study group was treated with sintilimab plus bevacizumab. After 3 months of treatment, the clinical efficacy, levels of tumor markers [alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA),

收稿日期: 2023-07-03

* 基金项目: 甘肃省科技计划项目(No: 20JR10QA808)

carbohydrate antigen 19-9 (CA199)] and immune indexes [CD3⁺ cell, CD4⁺/CD8⁺ ratio, natural killer (NK) cell], and adverse drug reactions were compared. The patients were followed up for 3 years, and the progression free survival (PFS) and the overall survival (OS) were recorded. **Results** The objective remission rate of the study group was 83.33%, which was higher than that of the control group (61.90%) ($P < 0.05$). The disease control rates of the study group and the control group were 92.86% and 85.71%, respectively. There was no significant difference in the disease control rate between the two groups ($P > 0.05$). The differences of levels of AFP, CEA, CA199, CD3⁺ cell, CD4⁺/CD8⁺ ratio, and NK cell before and after the treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). During the 3-year follow-up, 23 patients died in the study group, with a median PFS of 14 months, a median OS of 23 months and a 3-year overall survival rate of 42.50%. There were 26 cases of death in the control group, with a median PFS of 10 months, a median OS of 20 months and a 3-year overall survival rate of 31.58%. The PFS and OS in the study group were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Sintilimab and bevacizumab combined with TACE effectively regulates the levels of tumor markers and immune factors in patients with advanced liver cancer, and prolongs the survival of patients with good safety.

Keywords: advanced liver cancer; chemoembolization; sintilimab; bevacizumab

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)短时间内可实现肝肿瘤供血血管栓塞,控制病情进展。但相关研究报道,TACE并非手术治疗,无法实现对肿瘤病灶的完整性切除,TACE治疗后残存病灶因肿瘤供血血管栓塞,可能表现为应激性过表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),促进肝肿瘤的复发及转移,且肝脏血供丰富,单纯TACE治疗后VEGF的应激性表达更明显,不利于患者长期预后^[1-4]。贝伐珠单抗是VEGF抗体,可抑制内皮细胞有丝分裂,减少新生血管形成,具有强效抑制作用,并且可增强TACE达到肿瘤细胞的化疗药物浓度,发挥抗肿瘤作用^[5-6]。2009年贝伐珠单抗首次经美国食品药品监督管理局(FDA)批准可联合标准化疗方案治疗转移性结肠癌^[7]。信迪利单抗是我国自主研发的全人源化抗程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)单克隆抗体,通过抑制PD-1与PD-1配体(programmed death ligand-1, PD-L1)结合,阻断PD-1/PD-L1引起的免疫抑制,提高免疫监视,发挥抗肿瘤作用^[8]。本研究采用前瞻性研究方法分析信迪利单抗、贝伐珠单抗联合TACE治疗中晚期肝癌患者的临床疗效,为后续临床实践的合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2018年12月—2019年12月庆阳市中医医院收治的中晚期肝癌患者84例,随机分为研究组、

对照组,每组42例。对照组女性16例,男性26例;年龄43~77岁,平均(57.13±4.02)岁;中华医学会肝癌学组(China Liver Cancer, CNLC)肝癌分期:ⅡB期14例、ⅢA期28例;Child-pugh分级:A级10例、B级32例;东部合作肿瘤组织(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况评分:0分7例、1分35例;瘤体最大径25~146 mm,平均(8.17±1.64)mm;合并乙型肝炎病毒感染39例。研究组女性13例,男性29例;年龄44~78岁,平均(57.25±3.79)岁;CNLC肝癌分期:ⅡB期12例、ⅢA期30例;Child-pugh分级:A级11例、B级31例;ECOG体能状况评分:0分8例、1分34例;瘤体最大径29~135 mm,平均(8.23±1.58)mm;合并乙型肝炎病毒感染40例。两组上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)》^[9]中原发性肝癌的临床诊断,且经手术病理或肝穿刺活检病理检查确诊;②年龄>18岁;③可检测活化肿瘤病灶≥1个;④无法实施手术根治性切除;⑤CNLC肝癌分期ⅡB~ⅢA期。

1.2.2 排除标准 ①存在活动性出血病灶;②合并多器官功能障碍;③入组前1个月接受外科手术;④严重精神疾病;⑤远端转移;⑥合并其他恶性肿瘤。

1.3 治疗方法

所有受试者接受TACE治疗。经股动脉行肝动脉穿刺血管造影,确定病灶位置和供血动脉方向

后,将雷替曲塞 4 mg 经 2.7 F 微导管置入肿瘤供血动脉,微导管越过胆囊动脉分支预防胆囊穿孔,将罂粟乙碘油 6 mL、洛铂 40 mg、表柔比星 30 mg 经导管注入肿瘤供血支,行肝动脉栓塞化疗。待血管中血流变缓至停止后,再次行肝动脉造影,观察到肿瘤病灶颜色消失后,闭塞供血动脉。

对照组采用贝伐珠单抗治疗。TACE 术后静脉滴注贝伐珠单抗(瑞士罗氏制药,规格:100 mg,批号:H0162B09,)15 mg/kg,每 3 周给药 1 次。所有患者维持治疗至病情进展或无法耐受。

研究组在对照组基础上联合信迪利单抗治疗。静脉滴注信迪利单抗(苏州信达生物制药有限公司,规格:10 mL:100 mg,批号:S20180016)200 mg,每 3 周给药 1 次。所有患者维持治疗至病情进展或无法耐受。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评估 治疗 3 个月后,根据 CT 及 MRI 等影像学结果,参考实体瘤评价标准 1.1^[10]评估患者抗肿瘤效果,包括进展(progressive disease, PD)、稳定(stable disease, SD)、部分缓解(partial response, PR)和完全缓解(complete response, CR),疾病控制率=(SD+PR+CR)例数/总例数×100%,客观缓解率=(PR+CR)例数/总例数×100%。

1.4.2 肿瘤标志物 治疗前、治疗后 3 个月采集两组患者外周静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测两组患者血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平。

1.4.3 免疫指标 治疗前、治疗后 3 个月采集两组

患者外周静脉血,采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤(natural killer, NK)细胞,并计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.4.4 不良反应 参考美国国家癌症研究所不良反应事件通用术语标准^[11]评价研究药物不良反应,包括消化道毒性(食欲不振、腹泻)、皮肤黏膜毒性(手足皮肤反应、口腔黏膜出血、皮疹、水泡、头皮毛囊炎)、肌肉组织毒性(面部浮肿、肚脐下方疼痛、乏力、后背疼痛、关节酸痛)。

1.4.5 随访 自患者首次给药始,采用电话回访、门诊复查等方式进行 3 年的跟踪随访,记录总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。PFS 为首次给药日期到疾病进展或者患者死亡或失访日期;OS 为入组诊断日期到患者死亡或失访日期。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较用 Log-rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

研究组与对照组客观缓解率分比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.850, P=0.028$);研究组客观缓解率高于对照组。研究组与对照组疾病控制率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=1.120, P=0.290$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n=42, 例(%)]

| 组别 | CR | PR | SD | PD | 客观缓解 | 疾病控制 |
|-----|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| 研究组 | 9(21.43) | 26(61.90) | 4(9.52) | 3(7.14) | 35(83.33) | 39(92.86) |
| 对照组 | 5(11.90) | 21(50.00) | 10(23.81) | 6(14.29) | 26(61.90) | 36(85.71) |

2.2 两组治疗前后肿瘤标志物的变化

两组治疗前后 AFP、CEA、CA199 的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),研究组治疗前后 AFP、CEA、CA199 的差值均高于对照组。见表 2。

2.3 两组治疗前后免疫指标的变化

两组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 的差值比

表 2 两组治疗前后肿瘤标志物的差值比较

(n=42, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | AFP 差值(ng/mL) | CEA 差值(ng/mL) | CA199 差值(u/mL) |
|-------|----------------|---------------|----------------|
| 研究组 | 219.63 ± 35.27 | 16.38 ± 3.17 | 80.47 ± 16.35 |
| 对照组 | 201.03 ± 32.81 | 14.34 ± 2.09 | 67.93 ± 18.73 |
| t 值 | 2.502 | 3.482 | 3.269 |
| P 值 | 0.014 | 0.001 | 0.002 |

较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组治疗前后 $CD3^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 的差值均高于对照组。见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较

两组食欲不振、腹泻、手足皮肤反应、口腔黏膜出血、皮疹、水泡、头皮毛囊炎、面部浮肿、肚脐下方疼痛、乏力、后背疼痛、关节酸痛的发生率比较, 经

表 3 两组治疗前后免疫指标的差值比较 ($n=42, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | CD3 ⁺ 差值/% | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 差值 | NK 差值/% |
|-------|-----------------------|---------------------------------------|-------------|
| 研究组 | 7.61 ± 1.39 | 0.73 ± 0.21 | 9.51 ± 2.06 |
| 对照组 | 5.71 ± 1.42 | 0.42 ± 0.18 | 7.79 ± 1.12 |
| t 值 | 6.196 | 7.264 | 4.754 |
| P 值 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |

χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生率比较 [$n=42$, 例(%)]

| 组别 | 食欲不振 | | 腹泻 | | 手足皮肤反应 | | 口腔黏膜出血 | | 皮疹 | | 水泡 | |
|------------|-----------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 |
| 研究组 | 12(28.57) | 2(4.76) | 8(19.05) | 0(0.00) | 7(16.67) | 3(7.14) | 3(7.14) | 0(0.00) | 2(4.76) | 0(0.00) | 1(2.38) | 0(0.00) |
| 对照组 | 9(21.43) | 1(2.38) | 8(19.05) | 0(0.00) | 5(11.90) | 2(4.76) | 1(2.38) | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) |
| χ^2 值 | 1.029 | | 0.000 | | 0.668 | | 1.050 | | 0.049 | | 0.000 | |
| P 值 | 0.598 | | 1.000 | | 0.716 | | 0.306 | | 0.952 | | 1.000 | |

| 组别 | 头皮毛囊炎 | | 面部浮肿 | | 肚脐下方疼痛 | | 乏力 | | 后背疼痛 | | 关节酸痛 | |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|----------|---------|---------|---------|
| | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 | I、II级 | III、IV级 |
| 研究组 | 2(4.76) | 0(0.00) | 4(9.52) | 0(0.00) | 1(2.38) | 0(0.00) | 11(26.19) | 1(2.38) | 6(14.29) | 0(0.00) | 3(7.14) | 0(0.00) |
| 对照组 | 1(2.38) | 0(0.00) | 1(2.38) | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) | 7(16.67) | 0(0.00) | 3(7.14) | 0(0.00) | 1(2.38) | 0(0.00) |
| χ^2 值 | 0.364 | | 1.914 | | 0.000 | | 1.700 | | 1.120 | | 1.050 | |
| P 值 | 0.557 | | 0.167 | | 1.000 | | 0.192 | | 0.290 | | 0.306 | |

2.5 两组预后

截止随访结束, 研究组失访 2 例, 对照组失访 4 例, 总随访率为 92.86%。研究组死亡 23 例, 中位 PFS 14 个月, 中位 OS 23 个月, 3 年总生存率为 42.50%; 对照组死亡 26 例, 中位 PFS 10 个月, 中位

OS 20 个月, 3 年总生存率为 31.58%。两组 PFS、OS 生存曲线比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.144$ 和 2.702, $P=0.002$ 和 0.036), 研究组 PFS、OS 优于对照组。见图 1、2。

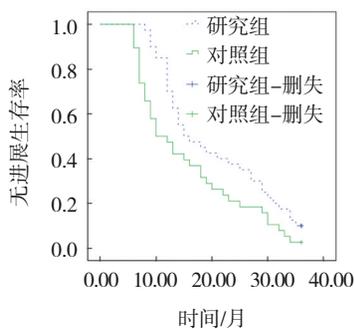


图 1 两组 PFS 生存曲线

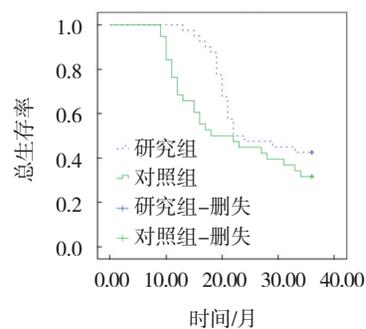


图 2 两组 OS 生存曲线

3 讨论

肝癌作为我国常见的一类恶性肿瘤, 发病率、病死率居高不下。相关研究认为, 缺乏典型性临床

症状、体征可能是早期检出率低、远期生存预后差的重要原因; 目前我国临床报道的多数原发性肝癌患者多以乙型病毒性肝炎为基础病因, 且可能通过肝炎-肝纤维化-肝硬化-肝癌病理途径逐步向肝癌

过渡,加之临床实践过程中患者对肝脏穿刺活检的接受率低,导致多数患者确诊时已至中晚期,错失行根治性手术切除的最佳时机,长期预后差^[12-14]。部分学者发现,肝脏肿瘤的血供几乎全部来源于肝动脉,有效阻断肝脏供血动脉,对促进肿瘤细胞坏死、凋亡具有积极作用^[15-16]。TACE是不可切除原发性肝癌的首选治疗方案之一,在中晚期肝癌患者中应用逐渐广泛且表现出较好的临床效果^[17]。但近些年相关研究提出,TACE在肝癌治疗后的短期疗效虽较理想,但伴随病情进展,残存病灶和继发性新病灶仍然是威胁患者远期生存的关键,因此在TACE治疗基础上联合其他治疗方案进一步提高抗肿瘤效果成为近些年临床医师不断探索的重点^[18-19]。

肿瘤新生血管抑制剂是近些年免疫治疗的研究热点之一,其中贝伐珠单抗作为一种人源化免疫球蛋白是目前最广泛抑制肿瘤血管生成的单克隆抗体。早期研究证实,贝伐珠单抗治疗晚期肾细胞癌、复发性非小细胞肺癌、转移性或复发性宫颈癌、胶质母细胞瘤、原发性腹膜癌、上皮性卵巢癌等恶性肿瘤疗效较好^[20-21]。PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂是免疫治疗中不同于抗肿瘤新生血管生成的另一作用机制的生物靶向药物。越来越多的证据表明PD-1通路损伤在肝癌发病机制中发挥重要作用^[20-21]。其中PD-1是免疫T细胞上的一种跨膜受体,主要在CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、树突状细胞、NK细胞、B细胞等免疫细胞中表达。正常状态下,当抗原进入机体后,T细胞被激活并分化、增殖为效应T细胞发挥免疫杀伤作用,且T细胞激活过程中,诱导表达的PD-1与树突状细胞上表达的PD-L1结合后可向T细胞传达抑制指令,避免T细胞无限增殖,维持机体免疫T细胞表达的动态平衡;当正常细胞癌变后,PD-L1、PD-L2表达上调,PD-1/PD-L1、PD-1/PD-L2信号路径被激活,对T细胞的活化、增殖产生负反馈调节作用,诱导肿瘤免疫逃逸,减少对肿瘤细胞的杀伤作用^[22]。此外效应T细胞上的PD-1表达升高可加重患者自身免疫紊乱。结合既往研究报道,本研究尝试使用我国自主研发的PD-1抑制剂信迪利单抗联合贝伐珠单抗应用于中晚期肝癌的治疗效果,结果显示,研究组总生存率高于对照组,客观缓解率高于对照组,AFP、CEA及CA199低

于对照组,表明信迪利单抗、贝伐珠单抗联合TACE治疗中晚期肝癌,更有助于提升抗肿瘤效果。在机体对肿瘤细胞的免疫监视、识别、杀伤过程中,肿瘤细胞中过表达的PD-L1配体和浸润在肿瘤组织中的T细胞过表达的PD-1,通过PD-1/PD-L1信号途径相互作用实现了对机体细胞免疫反应的抑制作用,进而使肿瘤细胞得以逃避免疫细胞的监视。信迪利单抗则通过阻断PD-1/PD-L1信号通路,提高免疫监视,从而达到抗肿瘤的作用,提升整体抗肿瘤效果。本研究结果显示,研究组治疗前后CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK的差值均高于对照组,表明信迪利单抗、贝伐珠单抗联合TACE治疗中晚期肝癌,更有助于调节患者的免疫细胞水平,其原因可能与信迪利单抗阻断PD-1/PD-L1信号途径,激活T细胞活性有关。药物毒性反应一直是临床抗肿瘤治疗中无法攻克的难点。信迪利单抗作为我国新研发的全人源性抗PD-1,其安全性尚需大量研究不断证实。赵慧等^[23]研究报道,患者在接受信迪利单抗治疗30~180d出现1例严重放射性召回性肺炎;吴玉佩等^[24]研究发现信迪利单抗治疗后出现罕见紫癜样皮肤血管炎;田丹杏^[25]报道在连续3次使用信迪利单抗治疗后,患者出现大面积皮疹。本研究中两组患者均未出现严重的不良反应,仅少数患者出现较为严重的食欲不振、手足皮肤病和乏力症状,经治疗后症状缓解,均可耐受,提示信迪利单抗、贝伐珠单抗联合TACE治疗中晚期肝癌患者,安全性良好。

研究存在的不足之处:本研究纳入样本量有限,可能无法完全客观反映对药物毒性的分析,后续研究中仍需针对早期报道中有关信迪利单抗可能出现的严重不良反应进行佐证。此外,由于生物靶向制剂的药价高于多数常规抗肿瘤化疗药物,尽管信迪利单抗作为国产抗PD-1生物靶向制剂,相对于进口生物靶向制剂价格有所降低,但对于长期接受抗肿瘤治疗的家庭仍是一笔不小的负担,因此后续研究针对中晚期肝癌患者的整体治疗方案设计时,仍需进行成本-效益分析,以确定适合患者的最佳治疗方案。

综上所述,信迪利单抗、贝伐珠单抗联合TACE治疗中晚期肝癌患者,可有效调节肿瘤标志物和免疫因子水平,延长患者生存时间,且安全性良好。

参 考 文 献 :

- [1] LLOVET J M, DE BAERE T, KULIK L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 293-313.
- [2] GRETEN T F, MAUDA-HAVAKUK M, HEINRICH B, et al. Combined locoregional-immunotherapy for liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5): 999-1007.
- [3] RAOUL J L, FORNER A, BOLONDI L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: how and when to use it based on clinical evidence[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72: 28-36.
- [4] COURI T, PILLAI A. Goals and targets for personalized therapy for HCC[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(2): 125-137.
- [5] HABER P K, PUIGVEHÍ M, CASTET F, et al. Evidence-based management of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (2002-2020) [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(3): 879-898.
- [6] SANGRO B, SAROBE P, HERVÁS-STUBBS S, et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8): 525-543.
- [7] US FDA. U. S. BL 125085/169 amendment: bevacizumab-genentech, Inc[EB/OL]. [2023-06-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s0169lbl.pdf.
- [8] 杨建奇, 曹文森, 吴银霞, 等. 卡瑞利珠单抗或信迪利单抗联合仑伐替尼治疗肝癌的效果及对肿瘤标志物的影响[J]. *肝脏*, 2022, 27(10): 1080-1083.
- [9] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(3): 145-151.
- [10] SCHWARTZ L H, SEYMOUR L, LITIÈRE S, et al. RECIST 1.1 standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62: 138-145.
- [11] KLUETZ P G, CHINGOS D T, BASCH E M, et al. Patient-reported outcomes in cancer clinical trials: measuring symptomatic adverse events with the national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2016, 35: 67-73.
- [12] 滕颖, 丁晓燕, 李文东, 等. 程序性细胞死亡受体1抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的效果及不良反应[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3): 606-610.
- [13] 吴婧婧, 黄琦. 原发性肝细胞癌免疫治疗药物的临床药理研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(11): 1842-1846.
- [14] 唐浩淳, 夏铮铮, 左靖, 等. 肿瘤患者免疫检查点抑制药用安全性的回顾性研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(5): 315-318.
- [15] KIM K W, van den ABEELE A D. Evolution of transarterial chemoembolization for the treatment of liver cancer[J]. *Radiology*, 2019, 293(3): 704-706.
- [16] LLOVET J M, LENCIONI R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 288-306.
- [17] LLOVET J M, VILLANUEVA A, MARRERO J A, et al. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference[J]. *Hepatology*, 2021, 73 Suppl 1: 158-191.
- [18] PINATO D J, MURRAY S M, FORNER A, et al. Trans-arterial chemoembolization as a loco-regional inducer of immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma: implications for immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e003311.
- [19] SU G L, ALTAYAR O, O'SHEA R, et al. Aa clinical practice guideline on systemic therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 920-934.
- [20] OURA K, MORISHITA A, TANI J, et al. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5801.
- [21] SPERANDIO R C, PESTANA R C, MIYAMURA B V, et al. Hepatocellular carcinoma immunotherapy[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 267-278.
- [22] 王俊洁, 徐龙, 袁国盛, 等. 信迪利单抗联合仑伐替尼二线治疗不可切除肝细胞肝癌的临床疗效及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(9): 1130-1135.
- [23] 赵慧, 郑婷婷, 任爽, 等. 信迪利单抗不良反应文献分析[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(10): 2372-2376.
- [24] 吴玉佩, 张丽娜, 尹岳松. 信迪利单抗致罕见紫癜样皮炎血管炎1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(12): 1290-1292.
- [25] 田丹杏. 信迪利单抗致重度药疹[J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(10): 554-556.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 惠锋, 马守成, 裴霞霞. 信迪利单抗、贝伐珠单抗联合肝动脉化疗栓塞术在中晚期肝癌患者中的临床应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(6): 86-91.

Cite this article as: HUI F, MA S C, PEI X X. Clinical efficacy of sintilimab and bevacizumab combined with TACE in treating patients with advanced liver cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(6): 86-91.