

程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1 抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期肝细胞癌的临床研究进展[△]

江雪^{1,2*},葛晓英^{1,2},郑丹^{1,2},鲍蕾蕾^{1,2#}(1.江西中医药大学药学院,南昌 330004;2.海军军医大学第三附属医院药剂科,上海 200438)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0124-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.027



摘要 靶向联合治疗在晚期肝细胞癌中发挥着越来越重要的作用,其中程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡受体配体 1(PD-L1)抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期肝细胞患者具有良好的疗效和可接受的毒性。抗血管生成药物不仅可以使肿瘤血管系统正常化,还可以介导免疫微环境,增强 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效。本文总结了 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期肝细胞癌的一线治疗方案,概述联合治疗的作用机制,回顾和分析这些一线治疗方案的临床研究以及差异性,并对其真实世界研究进行探讨,为后续晚期肝细胞癌的治疗策略提供新的方向和思路。

关键词 晚期肝细胞癌;程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1 抑制剂;抗血管生成药物

Progress of Clinical Studies on Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors Combined with Angiogenesis Inhibitors in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma[△]

JIANG Xue^{1,2}, GE Xiaoying^{1,2}, ZHENG Dan^{1,2}, BAO Leilei^{1,2} (1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438, China)

ABSTRACT Targeted therapy combined with immunotherapy is playing an increasingly important role in advanced hepatocellular carcinoma, in which programmed death-1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors combined with angiogenesis inhibitors have significant efficacy and acceptable toxicity in patients with advanced hepatocytes. Angiogenesis inhibitors can not only normalize the tumor vascular system, but mediate the immune microenvironment and enhance the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. This paper summarizes the first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma with PD-1/PD-L1 inhibitors combined with angiogenesis inhibitors, generalizes the mechanism of action of the combined treatment, reviews and analyzes the clinical studies and differences of these first-line treatment regimens, and discusses the real-world studies, so as to provide a new direction and idea for the subsequent treatment strategy of advanced hepatocellular carcinoma.

KEYWORDS Advanced hepatocellular carcinoma; Programmed death-1/programmed death-ligand 1 inhibitors; Angiogenesis inhibitors

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是原发性肝癌最常见的类型,其发病率和病死率逐年升高。大多数 HCC 患者被确诊时已为中晚期,主要采用系统抗肿瘤治疗^[1]。其中,靶向程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡受体配体 1(PD-L1)

抑制剂在治疗 HCC 方面具有巨大的潜力,但Ⅲ期临床研究结果发现,PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的生存率未优于标准治疗^[2-3]。因此,对于晚期 HCC,可能需要 PD-1/PD-L1 抑制剂联合其他治疗方法,从而达到更好的抗肿瘤效果。目前,PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期 HCC 的方案被批准用于一线治疗的有阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(简称“T+A”)、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物 IBI305(简称“双达”)和卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(简称“双艾”)。本文针对上述 3 种治疗方案治疗晚期 HCC 的临床研究进展进行综合阐述。

△ 基金项目:上海市自然科学基金面上项目(No. 23ZR1478100)

* 硕士研究生。研究方向:药理学。E-mail:17856001922@163.com

通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:药理学。

E-mail:annabao212@126.com

1 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物的协同作用机制

PD-1 是一种免疫检查点受体,主要在激活后的成熟 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、树突状细胞(DC)和单核细胞中表达^[4-6]。PD-L1 是 PD-1 的配体,主要在肿瘤细胞、肿瘤浸润细胞和抗原呈递细胞(APC)中表达^[7-8]。T 细胞表面的 PD-1 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合后,会抑制 T 细胞的增殖和细胞因子的释放,导致 T 细胞凋亡,从而诱导肿瘤细胞发生免疫逃逸^[9]。因此,免疫治疗可以通过阻断 PD-1/PD-L1 来抑制肿瘤细胞生长。HCC 是一种具有高微血管密度的高度血管化的实体瘤,肿瘤的生长依赖于新血管的生成。血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成的主要介质^[10]。抗血管生成药物分为大分子单抗药物和小分子多激酶抑制剂,可以通过阻断 VEGF 及其受体来抑制肿瘤内新血管的生成^[11]。

PD-1/PD-L1 和 VEGF 除了调控自己的下游分子外,还能介导免疫应答的不同步骤^[12]。因此在晚期 HCC 中,PD-1/PD-L1 抑制剂和抗血管生成药物联合治疗在作用机制上存在互补和协同的关系。PD-1/PD-L1 抑制剂可以增加 DC、CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的募集和活化,并促进 M1 抗肿瘤巨噬细胞表型^[13]。抗血管生成药物不仅可以诱导肿瘤血管正常化,还能减少缺氧,增加成熟 DC 的数量和功能,促进 CD8⁺ T 淋巴细胞的肿瘤浸润,降低骨髓来源的抑制细胞和调节性 T 细胞的浸润和活性,并额外减少 M2 巨噬细胞极化,最终将免疫抑制转为免疫激活的肿瘤微环境,从而增强 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效^[14-16]。因此,上述 2 类药物联合治疗可以更大程度地攻击肿瘤,达到更好的治疗效果。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物一线治疗晚期 HCC 的临床研究

2.1 “T+A”组合

联合治疗晚期 HCC 的 I b 期研究结果表明,相比于阿替利珠单抗单药治疗,“T+A”组合的中位无进展生存期(mPFS)延长至 5.6 个月,并且具有良好的安全性和有希望的抗肿瘤活性^[17]。Finn 等^[18]进行了一项全球性的 III 期研究(IMbrave150 研究),共纳入 501 例接受“T+A”治疗($n=336$)或索拉非尼治疗($n=165$)从前没有接受过全身治疗的不可切除 HCC 患者,结果显示,“T+A”联合治疗和索拉非尼治疗组患者的 12 个月总生存率分别为 67.2% 和 54.6%,mPFS 分别为 6.8 和 4.3 个月。相较于索拉非尼,“T+A”组合可显著改善总生存期(OS)和无进展生存期(PFS),并且“T+A”组合的耐受性良好,毒性也更容易受控。接下来 12 个月的随访数据表明,“T+A”组合的中位总生存期(mOS)为 19.2 个月,索拉非尼的 mOS 为 13.4 个月,联合治疗比索拉非尼延长了 5.8 个月,但相关不良反应的严重程度仍然相似^[19]。上述数据证实了“T+A”组合是治疗晚期 HCC 的目前获益较大的措施之一,并被《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南(2020)》^[20]和《晚期肝细胞癌的全身治疗:ASCO 指南》^[21]推荐为晚期 HCC 一线治疗方案。

2.2 “双达”组合

联合治疗晚期 HCC 的 I b 期研究结果显示,“双达”组合具有明确的疗效和可控的安全性^[22]。Ren 等^[23]进行了 1 项国内的 II—III 期研究(ORIENT-32 研究),共纳入 571 例接受“双达”治疗($n=380$)或索拉非尼治疗($n=191$)的不可切除的中国 HCC 患者。结果显示,“双达”组合的 mPFS 为 4.6 个月,索拉非尼的 mPFS 为 2.8 个月,“双达”组合的 mOS 还未达到,但明显长于索拉非尼(10.4 个月),并且该联合疗法降低了死亡风险和进展风险,具有可耐受和可控的安全性。对于中国肝癌患者,“双达”组合的疗效更具参考价值,因为纳入的不可切除 HCC 患者中有 94% 为乙型肝炎患者。该方案的获批使得信迪利单抗成为首个获批用于肝癌一线治疗的国产 PD-1,为不可切除或转移性肝癌患者提供了新的治疗选择。

2.3 “双艾”组合

联合治疗晚期 HCC 的 II 期研究结果显示,“双艾”组合具有较高的客观缓解率(ORR)、疾病控制率和可接受的不良反应^[24]。Qin 等^[25]进行了 1 项全球性的 III 期研究(CARES-310 研究),共纳入 543 例接受“双艾”治疗($n=272$)或索拉非尼治疗($n=271$)的不可切除 HCC 患者。结果表明,“双艾”组合和索拉非尼的 mPFS 分别为 5.6 和 3.7 个月,“双艾”组合的 mOS 明显长于索拉非尼(22.1 个月 vs. 15.2 个月)。与索拉非尼相比,联合治疗的死亡风险降低了 38%,获得了更高的反应率和疾病控制率。因此,“双艾”组合是晚期 HCC 的一种新的一线治疗选择。

3 3 种组合治疗晚期 HCC 的 III 期临床研究的差异性

3.1 患者基线特征的差异性

虽然 3 种联合用药组合都是 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物,III 期临床研究设计相似,但 IMbrave150 研究、ORIENT-32 研究和 CARES-310 研究三者之间还是存有区别。ORIENT-32 研究仅在我国进行,而 IMbrave150 研究、CARES-310 研究均为国际研究,因此,研究的患者基线特征存在差异,见表 1。比较上述 3 项研究中接受联合治疗的患者基线特征发现,ORIENT-32 研究中接受联合治疗的患者中位年龄为 53 岁,患者较为年轻,且患者中乙型肝炎病毒(HBV)感染比例最高,美国东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态为 1 的患者较多,高甲胎蛋白患者比例较高,肝外转移发生率很高,以及既往接受局部治疗的患者最多。CARES-310 研究纳入患者情况与 ORIENT-32 研究相似。相对而言,IMbrave150 研究纳入的 HBV 相关 HCC 患者感染比例只有 38%。上述数据说明,与其他国家的患者相比,我国 HBV 相关 HCC 患者的特点为年龄较小,ECOG 表现状态不佳,肝外扩展的可能性增加,肿瘤负担高,既往接受局部治疗的可能性增加,肝功能差并且伴有肝硬化。

3.2 临床结局和不良反应的差异性

由于纳入人群范围和治疗药物的不同,导致 3 项临床研究的临床结局和不良反应发生率也存在差异,见表 2。

表 1 3 项研究的患者基线特征

项目	“T+A”组合 (vs. 索拉非尼) ^[18-19]	“双达”组合 (vs. 索拉非尼) ^[23]	“双艾”组合 (vs. 索拉非尼) ^[25]
研究名称(研究阶段)	IMbrave150 研究(Ⅲ期)	ORIENT-32 研究(Ⅱ-Ⅲ期)	CARES-310 研究(Ⅲ期)
纳入研究人群范围	全球	中国	全球
纳入病例数(接受“T+A”治疗者:接受索拉非尼治疗者)	501 (2:1)	571 (2:1)	543 (1:1)
中位年龄/岁	64 (vs. 66)	53 (vs. 54)	58 (vs. 56)
HBV 感染患者比例/%	49 (vs. 46)	94 (vs. 94)	76 (vs. 73)
ECOG 表现状态为 1 的患者比例/%	38 (vs. 38)	52 (vs. 52)	56 (vs. 57)
巴塞罗那临床肝癌分期 C 期患者比例/%	82 (vs. 81)	85 (vs. 86)	86 (vs. 85)
高甲胎蛋白(≥400 ng/mL)患者比例/%	38 (vs. 37)	43 (vs. 42)	35 (vs. 37)
既往接受局部治疗患者比例/%	48 (vs. 52)	81 (vs. 85)	59 (vs. 55)
大血管侵袭患者比例/%	38 (vs. 43)	28 (vs. 26)	15 (vs. 19)
肝外转移患者比例/%	63 (vs. 56)	73 (vs. 75)	64 (vs. 66)

表 2 3 项研究的临床结局和不良反应发生率

项目	“T+A”组合 (vs. 索拉非尼) ^[18-19]	“双达”组合 (vs. 索拉非尼) ^[23]	“双艾”组合 (vs. 索拉非尼) ^[25]
ORR (RECIST V1.1) /%	30 (vs. 11)	21 (vs. 4)	25 (vs. 6)
mOS/月	19.2 (vs. 13.4), HR=0.66	NR (vs. 10.4), HR=0.57	22.1 (vs. 15.2), HR=0.62
mPFS/月	6.9 (vs. 4.3), HR=0.65	4.6 (vs. 2.8), HR=0.56	5.6 (vs. 3.7), HR=0.52
TRAE 发生率/%	98 (vs. 99)	99 (vs. 98)	97 (vs. 93)
3 级/4 级 TRAE 发生率/%	63 (vs. 57)	52 (vs. 45)	81 (vs. 52)
5 级 TRAE 发生率/%	2 (vs. <1)	3 (vs. 3)	<1 (vs. <1)
严重不良事件发生率/%	49 (vs. 33)	32 (vs. 19)	24 (vs. 6)

注:NR 表示未达到中位 OS。

(1) 3 项临床研究中的 ORR 不同,虽然 IMbrave150 研究的更新数据显示“T+A”组合的 ORR 为 30%,但其实 CARES-310 研究的 ORR 改善幅度(25% vs. 6%)与其一致。相较于上述 2 项研究,ORIENT-32 研究中“双达”组合的 ORR 只有 21%。最新报道显示,“双艾”组合的 mOS 长达 22.1 个月,高于“T+A”组合。迄今为止,“双达”组合在我国晚期 HCC 患者中的 OS 还未达到。(2) 3 项临床研究的任何级别相关治疗不良反应 (TRAE) 的发生率均约 98%, CARES-310 研究中“双艾”组合的 3 级及以上 TRAE 的发生率较高,但大多数患者得到了充分的管理治疗。例如,“双艾”组合中高血压的发生率要远高于其他 2 个组合,而且该研究中索拉非尼组的高血压发生率也高于其他

2 项研究,可能是因为 CARES-310 研究人群中 ECOG 表现状态为 1 且在基线时接受过局部治疗的患者比例较高,其更容易发生高血压。此外,“双艾”组合中一些常见的 3 级以上 TRAE 的发生率高于索拉非尼组,可能是因为该联合治疗时间为索拉非尼的 2 倍,治疗后的安全访问时间也更长。反应性皮肤毛细血管内皮增生症是“双艾”组合特有的不良事件,是卡瑞利珠单抗具有的一种皮肤相关不良事件^[26]。但与卡瑞利珠单抗治疗相比,联合治疗可显著降低皮肤毛细血管内皮反应性增生的发生率,可能通过阻断 VEGF 及其受体来抑制皮肤毛细血管内皮反应性增生的发生^[24,27]。其他常见的 3 级及以上 TRAE 的发生率见表 3。

表 3 3 项研究中常见的 3 级及以上 TRAE 的发生率 (%)

项目	“T+A”组合 (vs. 索拉非尼) ^[18-19]	“双达”组合 (vs. 索拉非尼) ^[23]	“双艾”组合 (vs. 索拉非尼) ^[25]
高血压发生率	12 (vs. 9)	14 (vs. 6)	38 (vs. 15)
天冬氨酸转氨酶升高发生率	5 (vs. 3)	2 (vs. 5)	17 (vs. 5)
丙氨酸转氨酶升高发生率	2 (vs. 2)	1 (vs. 3)	13 (vs. 3)
血小板计数降低发生率	3 (vs. <1)	8 (vs. 3)	12 (vs. 1)
蛋白尿发生率	4 (vs. <1)	5 (vs. 2)	6 (vs. 2)
手足综合征发生率	0 (vs. 8)	0 (vs. 12)	12 (vs. 15)
胃肠道出血发生率	1 (vs. 1)	1 (vs. 2)	—
上消化道出血发生率	1.5 (vs. 0)	2 (vs. 1)	2 (vs. 0)
蛛网膜下腔出血发生率	<1 (vs. 0)	—	—
肺炎发生率	1 (vs. 0)	—	—
肝功能异常发生率	<1 (vs. <1)	3 (vs. 3)	—
肝衰竭发生率	—	1 (vs. 1)	—
低钾血症发生率	—	2 (vs. 1)	—
低钠血症发生率	—	2 (vs. 2)	3 (vs. <1)
血胆红素增高发生率	—	4 (vs. 3)	9 (vs. 1)
白细胞减少发生率	—	2 (vs. 2)	3 (vs. 1)
γ-谷氨酰转氨酶升高发生率	—	5 (vs. 2)	10 (vs. 7)
血碱性磷酸酶升高发生率	—	1 (vs. 1)	1 (vs. 1)
反应性皮肤毛细血管内皮增生症发生率	—	—	3 (vs. 0)

注:“—”表示无此 TRAE 发生。

4 讨论

PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物给晚期 HCC 患

者带来了生存益处,意味着两者联合治疗是晚期 HCC 的一个较好的选择,目前已基本成为主流治疗方案^[28]。然而,近年来

有些联合治疗的Ⅲ期临床研究未得出阳性结果。Kelley等^[29]进行的一项Ⅲ期研究结果显示,与索拉非尼相比,阿替利珠单抗联合卡博替尼治疗显著改善了PFS,其mPFS为6.8个月,但联合治疗的mOS与索拉非尼相似(15.4个月 vs. 15.5个月),差异无统计学意义($P>0.05$)。帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗不可切除的HCC患者的I b期研究结果表明,二者合用表现出有希望的抗肿瘤活性和可控的毒性^[30]。但在Ⅲ期研究结果中,OS($P=0.0227$)未达到预测的统计学差异($P<0.0185$),PFS($P=0.0466$)亦未达到预先规定的统计学意义($P<0.002$),研究以仑伐替尼为对照组,联合治疗不能显著改善mOS(21.2个月 vs. 19个月)和mPFS(8.2个月 vs. 8个月);相比于REFLECT研究中仑伐替尼的mOS和mPFS(13.6和7.4个月)^[31],该研究中仑伐替尼的mOS和mPFS显著延长^[32]。Kelley等^[29]的Ⅲ期研究结果显示,索拉非尼的mOS长达15.5个月。如果该Ⅲ期研究选用索拉非尼作为对照组,可能会取得阳性结果。虽然上述2项临床研究没有表现出差异性的结果,但目前仍有越来越多PD-1/PD-L1抑制剂与抗血管生成药物联合治疗的临床研究正在进行中,见表4。

表4 PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期HCC的在研临床试验

试验名称	药物	研究阶段	状态
NCT04503902	特瑞普利单抗+多纳非尼	I/II期	正在进行中
NCT04523493	特瑞普利单抗+仑伐替尼	III期	正在进行中
NCT04723004	特瑞普利单抗+贝伐珠单抗	III期	正在进行中
NCT05312216	度伐利尤单抗+仑伐替尼	II期	尚未招聘
NCT03847428	度伐利尤单抗+贝伐珠单抗	III期	正在进行中
NCT03439891	纳武利尤单抗+索拉非尼	II期	正在进行中
NCT04042805	信迪利单抗+仑伐替尼	II期	正在进行中
NCT04443309	卡瑞利珠单抗+仑伐替尼	I/II期	正在进行中
NCT04401800	替雷利珠单抗+仑伐替尼	II期	正在进行中
NCT05408221	Rilonitlimab+仑伐替尼	II/III期	正在进行中
NCT04194775	CS1003+仑伐替尼	III期	正在进行中
NCT05862337	派安普利单抗+安罗替尼	III期	正在进行中
NCT04344158	AK105+安罗替尼	III期	正在进行中

注:来源于<http://clinicaltrials.gov/>。

在真实世界中,PD-1/PD-L1抑制剂和抗血管生成药物的3种组合治疗晚期HCC患者的有效性与临床研究疗效基本相似。目前已发现在不同区域的晚期HCC患者中,“T+A”组合治疗显示出相似的疗效结果,与临床研究基本一致^[33-35]。D'Alessio等^[36]进行了1项多中心真实世界研究,不同于Ⅲ期临床研究排除了肝功能分级为Child-Pugh-B级的患者,该研究共纳入154例(占76%)Child-Pugh-A级的患者,48例(占24%)Child-Pugh-B级的患者,结果显示,与Child-Pugh-A级患者相比,Child-Pugh-B级患者具有相似的耐受性。Kim等^[37]首次比较了“T+A”组合与仑伐替尼在真实世界中治疗不可切除的HCC的疗效和安全性,结果表明,两种治疗方式的疗效相当,组间OS、PFS的差异无统计学意义($P>0.05$)。Zeng等^[38]评估了“双达”组合在我国晚期HCC患者真实队列中的疗效和耐受性,结果显示,mOS和mPFS分别为344和238d,有13%的患者发生3级及以上不良事件。研究表明,“双达”组合在实际临床实践中对晚期HCC患者具有良好的临床益处和耐受性。然而,2023年被批准为一线治疗的“双艾”组合在真实世界的研究数据还处于匮乏的状态。

综上所述,PD-1/PD-L1抑制剂与抗血管生成药物联合治疗晚期HCC存在协同互补的作用,抗血管生成药物可显著提高PD-1/PD-L1抑制剂的疗效。目前,PD-1/PD-L1抑制剂与抗血管生成药物联合治疗晚期HCC的临床研究表明,相比于索拉非尼,联合治疗的总体肿瘤反应有所改善,疾病进展减少,PFS相对延长,复发风险降低,不良反应相当。从3种联合用药方案的临床研究中发现,“双达”组合的研究纳入的基本都是HBV相关晚期HCC患者,可能更符合我国临床现状。HCC的发病较为复杂,不同的患者发病机制不同,发病状况不同,可能伴随肝炎病毒感染、代谢性肝病等,都会导致HCC免疫微环境的改变,因此,针对患者的精准用药和个体化用药是晚期HCC治疗研究的重点和难点。PD-1/PD-L1抑制剂与抗血管生成药物联合治疗开启了晚期HCC联合疗法的新时代,许多评估各种免疫疗法组合的临床研究正在进行中,期待这些研究的数据能扩展HCC管理中的治疗策略,为延长晚期HCC患者的生存期提供帮助。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388.
- [2] YAU T, PARK J W, FINN R S, et al. LBA38 PR 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(S5): v874.
- [3] FINN R S, RYOO B Y, MERLE P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(3): 193-202.
- [4] JALILI-NIK M, SOLTANI A, MASHKANI B, et al. PD-1 and PD-L1 inhibitors foster the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 98: 107870.
- [5] NAKAMURA T, SATO T, ENDO R, et al. STING agonist loaded lipid nanoparticles overcome anti-PD-1 resistance in melanoma lung metastasis via NK cell activation [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(7): e002852.
- [6] SAID E A, DUPUY F P, TRAUTMANN L, et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4+ T cell activation during HIV infection [J]. Nat Med, 2010, 16(4): 452-459.
- [7] DAUD A I, WOLCHOK J D, ROBERT C, et al. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(34): 4102-4109.
- [8] ZUO H, WAN Y H. Inhibition of myeloid PD-L1 suppresses osteoclastogenesis and cancer bone metastasis [J]. Cancer Gene Ther, 2022, 29(10): 1342-1354.
- [9] TANG Q, CHEN Y, LI X J, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers [J]. Front Immunol, 2022, 13: 964442.
- [10] MORSE M A, SUN W J, KIM R, et al. The role of angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(3): 912-920.

- [11] ZIRLIK K, DUYSER J. Anti-angiogenics: current situation and future perspectives[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(4): 166-171.
- [12] LIU X F, LU Y, QIN S K. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(17): 2243-2256.
- [13] CASTET F, WILLOUGHBY C E, HABER P K, et al. Atezolizumab plus bevacizumab: a novel breakthrough in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7): 1827-1829.
- [14] HEGDE P S, WALLIN J J, MANCAO C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 117-124.
- [15] BRACKENIER C, KINGET L, CAPPUYNS S, et al. Unraveling the synergy between atezolizumab and bevacizumab for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 348.
- [16] HUANG Y H, KIM B Y S, CHAN C K, et al. Improving immunovascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 195-203.
- [17] LEE M S, RYOO B Y, HSU C H, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (G030140): an open-label, multicentre, phase Ib study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 808-820.
- [18] FINN R S, QIN S K, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [19] CHENG A L, QIN S K, IKEDA M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 862-873.
- [20] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南(2020)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 88.
- [21] 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.
- [22] ZHANG W, BI X Y, SUN Y K, et al. Preliminary results of sintilimab plus different dose of IBI305 (anti-VEGF monoclonal antibody) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase Ib study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 3079.
- [23] REN Z G, XU J M, BAI Y X, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990.
- [24] XU J M, SHEN J, GU S Z, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1003-1011.
- [25] QIN S K, CHAN S L, GU S Z, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133-1146.
- [26] WANG F, QIN S K, SUN X C, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 47.
- [27] QIN S K, REN Z G, MENG Z Q, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571-580.
- [28] 李蓝星, 张音洁, 金永东. 靶向联合免疫治疗在不可切除肝细胞癌的临床研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2022, 35(9): 861-874.
- [29] KELLEY R K, RIMASSA L, CHENG A L, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 995-1008.
- [30] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960-2970.
- [31] KUDO M, FINN R S, QIN S K, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173.
- [32] FINN R S, KUDO M, MERLE P, et al. LBA34 Primary results from the phase III LEAP-002 study: lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(S7): S1401.
- [33] LEE Y C, HUANG W T, LEE M Y, et al. Bevacizumab and atezolizumab for unresectable hepatocellular carcinoma: real-world data in Taiwan-Tainan medical oncology group H01 trial[J]. *In Vivo*, 2023, 37(1): 454-460.
- [34] JOST-BRINKMANN F, DEMIR M, WREE A, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: results from a German real-world cohort[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(11): 1313-1325.
- [35] IWAMOTO H, SHIMOSE S, NODA Y, et al. Initial experience of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2786.
- [36] D'ALESSIO A, FULGENZI C A M, NISHIDA N S, et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and child-Pugh A and B cirrhosis: a real-world study[J]. *Hepatology*, 2022, 76(4): 1000-1012.
- [37] KIM B K, CHEON J, KIM H, et al. Atezolizumab/bevacizumab vs. lenvatinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world, multi-center study[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7): 1747.
- [38] ZENG X H, JIA Y X, CHEN H M, et al. A real-world analysis of survival and cost-effectiveness of sintilimab plus bevacizumab biosimilar regimen in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(11): 9213-9219.

(收稿日期:2023-09-13 修回日期:2023-10-10)