

肝动脉化疗栓塞联合靶向及免疫检查点抑制剂治疗对中晚期肝癌患者的疗效及安全性研究

李颖林^{1,2}, 叶斯斯¹, 康馨丹³, 李娟¹, 白莉¹

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心 肿瘤内科, 北京 100853; ³解放军总医院第二医学中心 呼吸内科, 北京 100853

摘要:背景 免疫检查点抑制剂目前已在多种实体肿瘤治疗中取得了初步成果,但其联合靶向及局部介入治疗对中晚期肝癌患者的疗效有待进一步研究。目的 探讨肝动脉化疗栓塞(trans arterial chemoembolization, TACE)联合靶向药物及免疫检查点抑制剂对中晚期肝癌患者的治疗疗效及安全性。方法 收集2016年1月-2021年1月就诊于解放军总医院第一医学中心经病理学或临床诊断为中晚期肝细胞肝癌患者的临床资料,根据不同治疗方案分为两组,观察组患者采用TACE+靶向药物+免疫检查点抑制剂治疗,对照组患者应用TACE联合靶向药物治疗,分析两组的客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、总生存期(overall survival, OS)及不良反应。结果 观察组98例,男性83例,女性15例,平均年龄为55.5岁;对照组52例,男性43例,女性9例,平均年龄为53.7岁。两组年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组和对照组患者的ORR分别为56.1%和38.5%,DCR分别为81.6%和69.2%,中位总生存期分别为23.1个月和16.27个月,以上差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。观察组最常见的不良反应为高血压(22.4%),其次为腹泻(21.4%)、手足反应(20.4%),而对照组最常见的不良反应为手足反应(32.7%),其次为腹泻(19.2%)、高血压(15.4%),两组各不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 TACE联合靶向药物及免疫检查点抑制剂为延长中晚期肝癌患者的生存时间带来了希望,有望推动局部介入与药物联合治疗的新局面。

关键词: 中晚期肝癌; 肝动脉化疗栓塞; 靶向治疗; 免疫检查点抑制剂; 客观缓解率; 总生存期

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2022)11-1113-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.11.002

网络出版时间: 2022-11-15 11:26

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20221114.0938.002.html>

引用本文: 李颖林, 叶斯斯, 康馨丹, 等. 肝动脉化疗栓塞联合靶向及免疫检查点抑制剂治疗对中晚期肝癌患者的疗效及安全性研究[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(11): 1113-1117.

Effect and safety of TACE combined with targeted therapy and immune checkpoint inhibitors in patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma

LI Yinglin^{1,2}, YE Sisi¹, KANG Xindan³, LI Juan¹, BAI Li¹

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Oncology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Department of Respiratory, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: BAI Li. Email: baili_0795@163.com

Abstract: **Background** Immune checkpoint inhibitors have achieved preliminary results in the treatment of a variety of solid tumors, but the efficacy of their combined targeting and local intervention in patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma needs to be further studied. **Objective** To investigate the efficacy and safety of trans arterial chemoembolization (TACE) combined with targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** Clinical data about patients with hepatocellular carcinoma diagnosed pathologically or clinically in the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2016 to January 2021 were retrospectively collected. A total of 150 patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma were enrolled according to different treatment regimens, 98 patients in the observation group were treated with TACE combined with targeted drugs and immune checkpoint inhibitors, 52 patients in the control group were treated with TACE combined with targeted drugs. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), overall survival (OS) and adverse reactions of the two groups were analyzed. **Results** There were 98 cases in the

收稿日期: 2022-04-26

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1303602)

Supported by the National Key Research and Development Program of China (2016YFC1303602)

作者简介: 李颖林, 女, 硕士。研究方向: 消化道肿瘤。Email: lyingl1997@163.com

通信作者: 白莉, 女, 主任医师, 博士生导师。Email: baili_0795@163.com

observation group, including 83 males and 15 females, with an average age of 55.5 years. Fifty-two cases were in the control group, including 43 males and 9 females, with an average age of 53.7 years. There was no statistically significant difference in age and gender between the two groups ($P > 0.05$). The ORR of the observation group and the control group was 56.1% and 38.5%, respectively, and the DCR was 81.6% and 69.2%, respectively. The median overall survival (mOS) was 23.1 months and 16.27 months, respectively (all $P < 0.05$). The most common adverse events were hypertension (22.4%), diarrhea (21.4%), hand-foot syndrome (20.4%) in the observation group, and hand-foot syndrome(32.7%), diarrhea (19.2%), hypertension (15.4%) in the control group, showing no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TACE combined with targeted drugs and immune checkpoint inhibitors brings hope to prolong the survival time of patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma, which is expected to promote the new situation of local intervention and drug combination therapy.

Keywords: intermediate and advanced hepatocellular carcinoma; trans arterial chemoembolization; targeted therapy; immune checkpoint inhibitors; objective response rate; overall survival

Cited as: Li YL, Ye SS, Kang XD, et al. Effect and safety of TACE combined with targeted therapy and immune checkpoint inhibitors in patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma [J] . Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43 (11) : 1113-1117.

2020 年全球癌症统计报告显示,肝癌的发病率和死亡率在全球范围内分别位居第 6 位和第 3 位,严重威胁人类的生命健康^[1]。肝细胞肝癌(以下简称为肝癌)多在肝炎、肝硬化的背景下发展而来^[2],是原发性肝癌的主要组织学类型。肝癌的早期临床症状不典型,常见的有乏力、上腹部疼痛、食欲缺乏、恶心呕吐等,容易被忽视,故多数患者在就诊时已处于疾病的中晚期,无法行根治性手术切除。目前针对中晚期肝癌的治疗主要包括放射治疗、消融治疗、经动脉化疗栓塞、系统抗肿瘤治疗等,依据疾病的不同分期分别推荐不同的一线治疗方法。肝动脉化疗栓塞(trans arterial chemoembolization, TACE)是巴塞罗那分期为 B 期肝癌的一线疗法^[3]。但有文献报道 TACE 治疗后局部肿瘤坏死率仅有 10%~20%^[4]。以索拉非尼和仑伐替尼为代表的靶向药物及免疫治疗药物免疫检查点抑制剂是晚期肝癌患者系统治疗的重要组成部分,其中以阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗为首的靶免联合治疗被 2020 年版《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南》列为具有良好肝功能患者的 I 级推荐^[5]。目前针对肝癌联合治疗的研究主要集中在免疫检查点抑制剂联合靶向药物、TACE 联合靶向药物,并取得了令人备受鼓舞的实验结果^[6-7]。但鲜有研究探讨 TACE 联合靶向药物及免疫检查点抑制剂时的治疗疗效,故本研究进行了这一回顾性分析以评估三法联合治疗中晚期肝癌的疗效及安全性。

资料与方法

1 研究对象 纳入 2016 年 1 月-2021 年 1 月就诊于解放军总医院第一医学中心的中晚期肝细胞肝癌患者。纳入标准:1)经病理学或临床诊断为肝细胞肝癌;2)BCLC 分期为 B 期或 C 期;3)年

龄 ≥ 18 岁;4) ECOG PS 评分为 0~2 分;5) Child-Push 分级为 A 级或 B 级;6)至少有一个影像学可评估的基线靶病灶;7)采用 TACE 联合靶向及免疫检查点抑制剂治疗或 TACE 联合靶向治疗。排除标准:1)早期肝癌或终末期肝癌;2) ECOG PS 评分 > 2 分;3)患有严重的自身免疫性疾病或目前正处于该类疾病的活动期;4)病理确诊为转移性肝癌。

2 治疗方法 根据患者治疗方法分为观察组和对照组。观察组采用 TACE 联合靶向药物及免疫检查点抑制剂治疗,对照组仅应用 TACE 联合靶向治疗。各方法简介如下。

TACE 治疗:常规局部麻醉后采用改良 Seldinger's 技术穿刺右侧股动脉导入 5F 动脉鞘,插入 5F 动脉导管行选择性腹主动脉和肠系膜上动脉造影及介入治疗。术中用药:500~1250 mg 注射用氟尿嘧啶、100~150 mg 注射用奥沙利铂、30 mg 注射用吡柔比星、5 mL 碘化油注射液及 10 余粒明胶海绵碎粒。术后于右侧腹股沟区行加压包扎 6 h,术后密切观察患者的生命体征及右侧足背动脉搏动情况。对存在门脉癌栓的患者允许采用个体化放疗。

靶向药物治疗:甲磺酸仑伐替尼胶囊,若体质量 < 60 kg,剂量为 8 mg,口服,1 次/d;若体质量 ≥ 60 kg,剂量则为 12 mg,口服,1 次/d。甲磺酸索拉非尼片 0.4 g,口服,2 次/d。甲磺酸阿帕替尼片 750 mg,口服,1 次/d(以上 3 种药物需口服至疾病进展或出现不可耐受的不良反应)。瑞戈非尼片 160 mg,口服,1 次/d(28 d 为 1 个周期,每周期的 d1~d21 服药)。

免疫检查点抑制剂治疗:信迪利单抗注射液 200 mg,静脉滴注,1 次/3 周;纳武利尤单抗注射液 240 mg,静脉滴注,1 次/2 周;帕博利珠单抗

注射液 200 mg, 静脉滴注, 1 次/3 周; 卡瑞利珠单抗注射液 3 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/3 周, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

3 临床疗效及不良反应的评估 疗效评价标准使用实体肿瘤的疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.1 对治疗疗效进行评估, 分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD)^[8]。观察组和联合组人数分别计为 n1 和 n2, 总人数用 N 表示, 客观缓解率 (objective response rate, ORR)=(CR + PR)/n, 疾病控制率 (disease control rate, DCR)=(CR + PR + SD)/n。不良反应评估使用不良反应事件评价标准 (CTCAE 5.0 版) 对靶向药物及免疫检查点抑制剂的不良反应进行评估。总生存期 (overall survival, OS) 为确诊至因任何原因所致死亡的时间, 若随访结束时患者仍存活则以随访截止时间计算总生存期。本研究随访至 2022 年 3 月 31 日。

4 统计学分析 使用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以总生存期资料建立 Kaplan-Meier 乘积限生存曲线模型, 两组生存资料比较为 log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组基线资料比较 观察组 98 例, 男性 83 例, 女性 15 例, 平均年龄为 55.5 岁; 对照组 52 例, 男性 43 例, 女性 9 例, 平均年龄为 53.7 岁。两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、有无肝硬化及病毒感染、是否行抗病毒治疗、原发肿瘤数目、转移数目、手术史、甲胎蛋白水平等指标均差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。所有患者 ECOG 评分均为 0~2 分, 观察组与对照组中分别有 7 例和 2 例无病毒感染病史, 多数患者 HBV 感染。

2 临床疗效评价 观察组中 CR 2 例, PR 53 例, SD 25 例, PD 18 例, ORR 为 56.1%, DCR 为 81.6%; 对照组中 CR 1 例, PR 19 例, SD 16 例, PD 16 例, ORR 为 38.5%, DCR 为 69.2%(表 2)。截至 2022 年 3 月 31 日, 36 例存活, 114 例死亡, 观察组中位总生存期 (median overall survival, mOS) 为 23.1(95% CI: 18.20 ~ 28.00) 个月, 对照组 mOS 为 16.27(95% CI: 12.03 ~ 20.51) 个月 ($P=0.002$), 两组差异有统计学意义。见图 1。

表 1 两组肝癌患者基线特征比较 (n, %)

Tab. 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups (n, %)

Characteristic	Observation group (n=98)	Control group (n=52)	χ^2	P
Age			2.192	0.139
<65 yrs	82(83.7)	48(92.3)		
≥65 yrs	16(16.3)	4(7.7)		
Sex			0.101	0.750
Male	83(83.7)	43(82.7)		
Female	15(16.3)	9(17.3)		
Smoking			3.663	0.056
No	46(46.9)	16(30.8)		
Yes	52(53.1)	36(69.2)		
Drinking			0.295	0.587
No	37(37.8)	22(42.3)		
Yes	61(62.2)	30(57.7)		
Liver cirrhosis			0.247	0.619
No	21(21.4)	13(25)		
Yes	77(78.6)	39(75)		
Virus infection			1.882	0.392
No	6(6.1)	2(3.8)		
HBV	89(90.8)	46(88.5)		
HCV	3(3.1)	4(7.7)		
Antiviral therapy			3.465	0.063
No	33(33.7)	10(19.2)		
Yes	65(66.3)	42(80.8)		
Diameter of tumor			2.340	0.126
≤5 cm	31(31.6)	23(44.2)		
>5 cm	67(68.4)	29(55.8)		
Number of tumors			2.155	0.142
1	28(28.6)	21(40.4)		
≥2	70(71.4)	31(59.6)		
Metastasis			0.215	0.643
≤2	82(83.7)	45(86.5)		
>2	16(16.3)	7(13.5)		
Surgery			0.251	0.616
No	60(61.2)	34(65.4)		
Yes	38(38.8)	18(34.6)		
AFP			0.037	0.848
<400 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	60(61.2)	31(59.6)		
≥400 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	38(38.8)	21(40.4)		
BCLC staging			1.832	0.176
B	14(14.3)	12(23.1)		
C	84(85.7)	40(76.9)		
ECOG PS			5.119	0.072
0	49(50)	33(63.5)		
1	42(42.9)	19(36.5)		
2	7(7.1)	0(0.0)		
Embolism syndrome			0.562	0.453
No	42(42.9)	19(36.5)		
Yes	56(57.1)	33(63.5)		

表2 两组疗效比较

Tab. 2 Comparison of therapeutic effect between the two groups

RECIST	Observation group (n=98)	Control group (n=52)	χ^2	P
CR/n	2	1		
PR/n	53	19		
SD/n	25	16		
PD/n	18	16		
ORR/(n, %)	55(56.1)	20(38.5)	4.239	0.040
DCR/(n, %)	80(81.6)	32(69.2)	6.037	0.014

表3 两组不良反应发生情况 (n)

Tab. 3 Comparison of adverse events between the two groups (n)

Adverse event	Observation group (n=98)	Control group (n=52)	χ^2	P
Hypertension	22	8	1.060	0.303
Fatigue	14	4	1.399	0.237
Diarrhea	21	10	0.100	0.752
Weight loss	8	4	0.010	0.919
Joint pain and myalgia	2	6	6.070	0.014
Bellyache	7	7	1.603	0.205
Hand-foot syndrome	20	17	2.759	0.097
Bleeding	6	3	0.008	0.931
Dysphonia	9	5	0.007	0.931
Proteinuria	10	2	1.866	0.172
Hypothyroidism	8	0		0.051
Immune-associated pneumonia	1	0		1.000
Myelosuppression	6	0		0.083

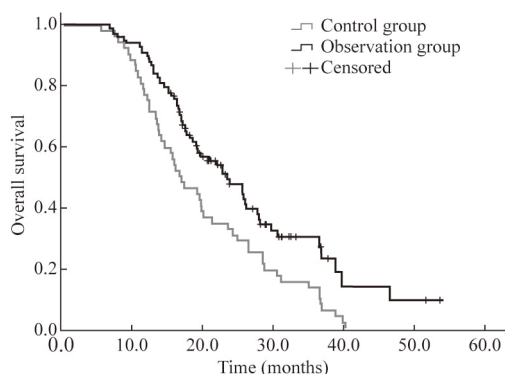


图1 两组总生存期 Kaplan-Meier 分析结果

Fig.1 Comparison of overall survival between the two groups

3 不良反应 观察组最常见的不良反应为高血压 (22.4%), 其次为腹泻 (21.4%)、手足反应 (20.4%)、疲乏 (14.3%)、蛋白尿 (10.2%)、发音困难 (9.2%)、甲状腺功能减退 (8.2%) 等, 其中 1 例患者出现了 II 级免疫相关性肺炎, 应用激素治疗后症状好转。对照组最常见的不良反应为手足反应 (32.7%), 其次为腹泻 (19.2%)、高血压 (15.4%)、关节疼痛及肌痛 (11.5%) 等。对照组关

节疼痛及肌痛的发生率高于对照组, 查阅既往就诊资料考虑可能与骨质疏松等原发病有关。观察组与对照组相比未见明显不良反应增加。TACE 治疗后部分患者出现栓塞后综合征, 即恶心、呕吐、腹痛、发热等症状, 均经过相应处理后好转。见表 3。

讨论

肝细胞肝癌是原发性肝癌的主要类型, 约占其发病总数的 75%^[9]。常见的发病原因包括病毒感染、肥胖、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝等^[10], 多数患者在癌变前都有肝硬化的背景。肝动脉化疗栓塞和系统的抗肿瘤治疗是目前中晚期肝癌患者的主要治疗方式。TACE 作为介入手段之一, 一方面通过将抗肿瘤药物及栓塞剂注入肝内肿瘤动脉发挥直接杀伤和切断血管营养的抗肿瘤作用, 另一方面 TACE 治疗后可使缺氧诱导因子表达量增加, 进而上调血管内皮生长因子及血小板衍生生长因子的表达, 促进肿瘤血管的生长, 从而妨碍抗肿瘤作用^[11]。以仑伐替尼和索拉菲尼为代表的酪氨酸激酶受体抑制剂可抑制 VEGFR 及 PDGFR 的表达, 提高 TACE 的治疗效果, 故 TACE 与靶向药物联用在一定程度上可弥补 TACE 的不足。近年来以 PD-1/PD-L1 单抗、CTLA-4 受体拮抗剂为代表的免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中获得了成功, 使肿瘤内科治疗进入了一个崭新的时代, IMbravel150 研究结果显示与单用索拉菲尼相比, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗可使肝癌患者的中位无疾病进展生存期和中位总生存期明显延长^[12]。

目前已有多种免疫检查点抑制剂成功运用于临床治疗中, 其中运用广泛的 PD-1 单抗通过阻断其与配体 PD-L1、PD-L2 结合可解除免疫抑制效应, 激活 T 细胞功能, 产生肿瘤免疫应答, 发挥抗肿瘤作用^[13]。因肝细胞肝癌的免疫微环境较为特殊和复杂, 主要以免疫抑制状态为主^[14-16], 故单用免疫检查点抑制剂治疗难以带来令人满意的效果, 故我们预测在 TACE 联合靶向药物治疗的基础上加用免疫检查点抑制剂可能有效。既往一项共纳入了 142 例 PD-L1 表达为阳性的不可切除肝细胞肝癌患者的回顾性研究提示接受帕博利珠单抗-仑伐替尼-TACE 序贯治疗较仑伐替尼-TACE 序贯治疗有益, 前组患者的中位 PFS 和中位 OS 较后者分别延长了 3.7 个月和 4 个月, 但不良反应也随之增加, 初步揭示了三种方法联合治疗的优势^[17]。相似的实验结果在其他诸多研究中

也得到了论证^[18-20]。本研究结果显示观察组和对照组患者的中位 OS 分别为 23.1 个月和 16.27 个月, ORR 分别为 56.1% 和 38.5%, DCR 为 81.6% 和 69.2%, 最常见的转移部位为肝 (37.8%) 和门静脉 (37.2%), 其次为肺 (27.6%)、淋巴结 (21.2%)、骨骼 (9.62%) 和肾上腺 (3.21%)。以上结果说明与对照组相比, 观察组在治疗疗效方面更有优势, 这与先前的研究相似。

在药物的安全性方面, 观察组相比对照组未见明显不良反应增加, 但极少数患者出现了免疫相关不良反应, 主要是由于免疫检查点抑制剂诱导的免疫系统不仅针对肿瘤新抗原而且针对自身抗原而激活, 从而导致正常组织的损伤^[21]。在观察组中 1 例患者出现了 II 级免疫相关性肺炎, 经糖皮质激素治疗后好转。提示我们在应用免疫检查点抑制剂治疗过程中需要严密监测不良反应, 及早对症处理。

本研究的不足之处有以下几点: 1) 此研究为回顾性研究, 电话随访时很难获得完整可靠资料, 具有一定的局限性; 2) 研究样本量偏小, 需要更大样本的前瞻性研究证实其疗效。3) TACE 联合免疫检查点抑制剂的具体时机和联合作用的详细机制有待明确。综上所述, 该回顾性研究显示 TACE 联合靶向药物及免疫检查点抑制剂治疗中晚期肝癌疗效良好, 且毒性无明显增加, 是一种疗效可靠且安全的治疗方案。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3) : 209-249.
- 2 Kirstein MM, Vogel A. The pathogenesis of hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Dis*, 2014, 32 (5) : 545-553.
- 3 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南 (2022年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42 (3) : 241-273.
- 4 Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design [J]. *J Hepatol*, 2012, 56 (6) : 1330-1335.
- 5 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 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.
- 6 Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (26) : 2960-2970.
- 7 Fu ZG, Li XW, Zhong JM, et al. Lenvatinib in combination with transarterial chemoembolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) : a retrospective controlled study [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15 (3) : 663-675.
- 8 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (2) : 228-247.
- 9 Petrick JL, Florio AA, Znaor A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012 [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147 (2) : 317-330.
- 10 McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2021, 73 (S1) : 4-13.
- 11 Wang B, Xu H, Gao ZQ, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization [J]. *Acta Radiol*, 2008, 49 (5) : 523-529.
- 12 Galle PR, Finn RS, Qin SK, 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.
- 13 Singh S, Hassan D, Aldawsari HM, et al. Immune checkpoint inhibitors: a promising anticancer therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25 (1) : 223-229.
- 14 沈宗毅, 李卯晨, 白素杭, 等. 肝癌免疫治疗的研究进展 [J]. *生物工程学报*, 2019, 35 (12) : 2326-2338.
- 15 Borgia M, dal Bo M, Toffoli G. Role of virus-related chronic inflammation and mechanisms of cancer immune-suppression in pathogenesis and progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (17) : 4387.
- 16 Harding JJ, El Dika I, Abou-Alfa GK. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: primed to make a difference? [J]. *Cancer*, 2016, 122 (3) : 367-377.
- 17 Chen S, Wu ZQ, Shi F, et al. Lenvatinib plus TACE with or without pembrolizumab for the treatment of initially unresectable hepatocellular carcinoma harbouring PD-L1 expression: a retrospective study [J/OL]. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03767-4>.
- 18 Cao F, Yang Y, Si TG, et al. The efficacy of TACE combined with lenvatinib plus sintilimab in unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 783480.
- 19 Wu JY, Yin ZY, Bai YN, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 1233-1240.
- 20 Liu JF, Li Z, Zhang WG, et al. Comprehensive treatment of trans-arterial chemoembolization plus lenvatinib followed by camrelizumab for advanced hepatocellular carcinoma patients [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 709060.
- 21 Lee DJ, Lee HJ Jr, Farmer JR, et al. Mechanisms driving immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23 (8) : 98.