

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.21.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240826.1405.010\(2024-08-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240826.1405.010(2024-08-26))肝动脉灌注化疗联合信迪利单抗及贝伐珠单抗治疗
仑伐替尼失败的中晚期肝细胞癌的效果分析*杨书恒¹, 蒋昌华², 简万均², 罗乔木^{3△}

(重庆大学附属涪陵医院:1. 肝胆外科;2. 重症医学科;3. 消化内科, 重庆 408000)

[摘要] **目的** 探讨肝动脉灌注化疗(HAIC)联合信迪利单抗及贝伐珠单抗应用于仑伐替尼治疗失败的中晚期肝细胞癌(HCC)患者的适用性、安全性和有效性。**方法** 选取 2023 年 2 月至 2024 年 2 月于该院治疗的 62 例仑伐替尼治疗失败的中晚期 HCC 患者为研究对象。根据治疗方案的不同将患者分为 HAIC 组($n=13$)、HAIC+靶向治疗组($n=18$)及 HAIC+联合治疗组($n=31$), HAIC 组仅接受 HAIC 治疗, HAIC+靶向治疗组采用 HAIC+仑伐替尼联合治疗, HAIC+联合治疗组接受 HAIC+信迪利单抗及贝伐珠单抗联合治疗。观察治疗后 3 组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、中位无进展生存(PFS)时间、中位总生存(OS)时间、癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)、糖类抗原 125(CA125)水平, 并记录治疗相关不良反应, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。**结果** 根据实体瘤反应评估标准(RECIST)1.1, HAIC+联合治疗组 ORR 高于 HAIC 组和 HAIC+靶向治疗组(35.5% vs. 23.1% vs. 22.2%), DCR 低于其他两组(83.8% vs. 92.3% vs. 88.9%), 但差异无统计学意义($P>0.05$)。HAIC+联合治疗组中位 OS 时间长于 HAIC 组和 HAIC+靶向治疗组[18.1(95%CI:13.3~22.9)个月 vs. 12.6(95%CI:9.0~16.2)个月 vs. 15.9(95%CI:11.5~20.3)个月], 中位 PFS 时间长于 HAIC 组和 HAIC+靶向治疗组[12.0(95%CI:9.4~14.6)个月 vs. 9.7(95%CI:2.2~17.2)个月 vs. 10.1(95%CI:8.3~11.9)个月], 差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组治疗后 CEA、VEGF 及 CA125 水平较治疗前下降, 且 HAIC+联合治疗组水平最低($P<0.05$)。3 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** HAIC 联合免疫治疗方案对仑伐替尼治疗失败的中晚期 HCC 患者有效, 且具有较高的安全性。

[关键词] 肝细胞癌; 肝动脉灌注化疗; 仑伐替尼; 信迪利单抗; 贝伐珠单抗**[中图分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)21-3257-07Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy combined with sintilimab
and bevacizumab for treatment of advanced hepatocellular
carcinoma with lenvatinib failure*YANG Shuheng¹, JIANG Changhua², JIAN Wanjuan³, LUO Qiaomu^{3△}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery; 2. Department of Intensive Care Medicine; 3. Department of Gastroenterology, Affiliated Fuling Hospital, Chongqing University, Chongqing 408000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the applicability, safety and effectiveness of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with sintilimab and bevacizumab in the patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma (HCC) failed by lenvatinib treatment. **Methods** A total of 62 patients with intermediate and advanced liver cancer failed by lenvatinib treatment in this hospital from February 2023 to February 2024 were selected as the study subjects and divided into the HAIC group ($n=13$), HAIC+targeted therapy group ($n=18$) and HAIC+combined therapy group ($n=31$) according to different treatment regimens. The HAIC group only received the HAIC treatment, the HAIC+targeted therapy group adopted the HAIC+lenvatinib combined treatment and the HAIC+combined treatment group received the HAIC+sintilimab and bevacizumab combined treatment. The objective remission rate(ORR), disease control rate(DCR), median progression-free survival time (mPFS), median overall survival time (mOS), carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor (VEGF), carbohydrate antigen 125 (CA125) levels after treatment were observed in 3 groups, and the treatment related adverse reactions were recorded. The Kaplan-Meier

* 基金项目: 重庆市涪陵区科卫联合医学科研项目(2022KWLH011)。△ 通信作者, E-mail: 718065901@qq.com。

method was used for conducting the survival analysis. **Results** According to RECIST1.1 criteria, ORR of the HAIC+combined treatment group was higher than that of the HAIC group and HAIC+targeted therapy group (35.5% vs. 23.1% vs. 22.2%), DCR was lower than that of the other two groups (83.8% vs. 92.3% vs. 88.9%), but the differences were not statistically significant and the differences were not statistically significant ($P>0.05$). mOS of the HAIC+combined treatment group was longer than that of the HAIC group and HAIC+targeted therapy group [18.1(95%CI:13.3–22.9)months vs. 12.6(95%CI:9.0–16.2)months vs. 15.9(95%CI:11.5–20.3)months]. mPFS in the HAIC+combined treatment group was longer than that in the the HAIC group and HAIC+targeted therapy group [12.0(95%CI:9.4–14.6)months vs. 9.7(95%CI:2.2–17.2)months vs. 10.1(95%CI:8.3–11.9)months], and the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The levels of CEA, VEGF and CA125 after treatment in 3 groups were decreased compared with before treatment, moreover the levels in the HAIC+combined treatment group was the lowest ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of adverse reactions among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The HAIC combined with immunotherapy regimen is effective in the patients with intermediate and advanced HCC failed by lenvatinib treatment, moreover which has high safety.

[Key words] hepatocellular carcinoma; hepatic arterial perfusion chemotherapy; lenvatinib; sintilimab; bevacizumab

原发性肝癌是全球第七大最常见的恶性肿瘤,在全球癌症相关死亡率中排第四位。2018 年有 841 080 例新病例和 781 631 例死亡病例^[1]。中国是肝癌高发国家,新发人数和死亡人数约占全球病例的 50%^[2]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的绝大多数,是原发性肝癌最主要的病理类型。HCC 患者确诊时多为晚期^[3],且预后较差。因此,探究探索 HCC 的治疗方案具有重大意义。

近年来,分子靶向治疗和免疫治疗的进展为晚期肝癌患者提供了新的希望。其中,索拉非尼、仑伐替尼和阿替利珠单抗/贝伐单抗已被批准为一线治疗方案^[4]。作为一线治疗的靶向药物,索拉非尼和仑伐替尼治疗可使患者的中位总生存(overall survival, OS)时间达到 13.6(95%CI:12.1~14.9)个月和 12.3(95%CI:10.4~13.9)个月^[5]。虽然仑伐替尼在治疗初期具有明显效应,但大多数患者最终会对仑伐替尼产生耐药性并影响整体的治疗效益,限制了其疗效和临床应用^[6]。

肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)是晚期 HCC 的一种治疗方式。由于 HCC 主要由肝动脉供血,HAIC 提供了更高的肿瘤内化疗药物浓度,避免了首过效应,理论上具有更高的治疗效果和更小的肝细胞损伤^[7]。目前,HAIC 的化疗方案尚无统一标准。诸多研究表明,使用以奥沙利铂为基础的 FOLFOX 化疗方案的 HAIC 治疗晚期 HCC 可以明显提高肿瘤的反应率和患者生存率^[8-10]。而相比于单一的 HAIC 治疗,HAIC 联合靶向及免疫治疗的贯序治疗有更优的客观缓解率(objective response rate, ORR)及生存优势^[11-13]。近年来,基于免疫检查点抑制剂的联合治疗已经改变了晚期 HCC 的治疗模式,并可能在未来几年内仍是系统治疗的基石^[14-15],但以 HAIC 为核心的联合治疗方案还有待进

一步探索。因此,本研究旨在探讨 HAIC 联合免疫治疗方案应用于仑伐替尼治疗失败的中晚期 HCC 患者的有效性和安全性,为临床应用提供可靠数据,并为治疗方案的选择提供一定参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 2 月至 2024 年 2 月于本院治疗的 62 例中晚期 HCC 患者为研究对象。纳入标准:(1)中晚期 HCC 诊断标准参照《原发性肝癌诊疗指南(2022 版)》;(2)仑伐替尼治疗后经实体瘤反应评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1 判定为疾病进展(progressive diseases, PD);(3)肝功能 Child-Pugh 评分为 A 或 B 级;(4)美国东部肿瘤协作组-体力状况(Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, ECOG-PS)评分为 0~2 分;(5)不适合手术切除/动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)/消融,或手术切除/TACE/消融治疗后发生 PD;(6)无化疗禁忌证。排除标准:(1)临床资料不完整者;(2)对灌注化疗所使用的化疗药物或造影剂过敏者;(3)并发其他脏器恶性肿瘤;(4)对靶向和免疫治疗不耐受或不同意行靶向和免疫治疗患者;(5)凝血功能严重障碍,肝、肾衰竭;(6)治疗期间服用中药者。剔除标准:根据 RECIST1.1,患者死亡或出现无法忍受的不良事件时,停止 HAIC 及相关治疗。62 例研究对象中男 51 例(82.3%),平均年龄(50.51±8.48)岁,巴塞罗那临床肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期 C 期 46 例(74.2%),肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 52 例(83.9%),甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)≥400 ng/mL 的 43 例(69.4%),乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA 阳性 31 例(50.0%);肿瘤最大径≥7 cm 的 38 例(61.3%),合并门静脉侵犯 34 例

(54.8%),合并肝外转移 21 例(33.9%),多发肿瘤 59 例(95.2%)。本研究经本院伦理委员会审议并批准通过(审批号:2023CDFSFLYYEC-001)。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据治疗方案不同,将研究对象分为 HAIC 组($n=13$)、HAIC+靶向治疗组($n=18$)和 HAIC+联合治疗组($n=31$)。HAIC 组仅接受 HAIC 治疗,HAIC+靶向治疗组采用 HAIC+仑伐替尼联合治疗,HAIC+联合治疗组接受 HAIC+信迪利单抗及贝伐珠单抗联合治疗。

1.2.2 治疗方式

HAIC 治疗采用 Seldinger 技术穿刺股动脉。根据具体肿瘤动脉供血情况,超选择性地将导管置入到肿瘤的主要供血动脉。患者卧床接受持续的化疗药物动脉灌注。FOLFOX-HAIC 化疗方案:奥沙利铂 85 mg/m^2 ,动脉滴注 $2\sim3\text{ h}$,亚叶酸钙 400 mg/m^2 动脉滴注 $1\sim2\text{ h}$,5-氟尿嘧啶 400 mg/m^2 动脉团注后再以 2 400 mg/m^2 持续动脉灌注 46 h 。

仑伐替尼(规格 4 mg/粒 ,进口药品注册号 H20180052,日本 Eisai 公司)给药方式为口服每天 1 次,体重 $\geq 60\text{ kg}$ 的患者每次 12 mg ,体重 $< 60\text{ kg}$ 的患者每次 8 mg 。信迪利单抗(规格 $100\text{ mg}\times 10\text{ mL}$,国药准字 S20190016,信达生物制药有限公司)通过静脉输注给药,体重 $\geq 60\text{ kg}$ 的患者输注 200 mg ,体重 $< 60\text{ kg}$ 的患者按 3 mg/kg 输注。贝伐珠单抗治疗(批准文号 S20170035,瑞士 Roche 公司),用药剂量为 7.5 mg/kg 。

1.2.3 观察指标

(1)每 2 个周期 HAIC 后复查上腹部增强 CT 或增强 MRI 评价病灶情况,采用 RECIST1.1 进行实体瘤疗效评价。 $\text{ORR}=[\text{完全缓解}(\text{complete response, CR})+\text{部分缓解}(\text{partial response, PR})]/\text{总人数}\times 100\%$,疾病控制率($\text{disease control rate, DCR}$)= $[\text{CR}+\text{PR}+\text{疾病稳定}(\text{stable disease, SD})]/\text{总人数}\times 100\%$ 。OS 时间定义为开始对肿瘤进行 HAIC 治疗至死亡或未次随访时间差值。无进展生存($\text{progression free survival, PFS}$)时间定义为开始对肿瘤进行 HAIC 治疗到肿瘤进展的时间,于 HAIC 后 1 个月内观察不良反应。(2)采集患者接受治疗前后的全血标本,静置提取上层血清。采用 Beckman Coulter AU5800 全自动生化免疫一体机检测患者癌胚抗原($\text{carcinoembryonic antigen, CEA}$)、血管内皮生长因子($\text{vascular endothelial growth factor, VEGF}$)、糖类抗原 125($\text{carbohydrate antigen 125, CA125}$)水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组一般资料比较

3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 2。

表 2 3 组一般资料比较

项目	HAIC 组($n=13$)	HAIC+靶向治疗组($n=18$)	HAIC+联合治疗组($n=31$)
性别[$n(\%)$]			
男	11(84.6)	17(94.4)	23(74.2)
女	2(15.4)	1(5.6)	8(25.8)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	51.00 \pm 7.84	50.61 \pm 9.63	50.25 \pm 8.31
Child-Pugh 分级[$n(\%)$]			
A 级	12(92.3)	16(88.9)	24(77.4)
B 级	1(7.7)	2(11.1)	7(22.6)
BCLC 分期[$n(\%)$]			
B 期	3(23.1)	4(22.2)	9(29.0)
C 期	10(76.9)	14(77.8)	22(71.0)
AFP[$n(\%)$]			
$< 400\text{ ng/mL}$	3(23.1)	6(33.3)	10(32.3)
$\geq 400\text{ ng/mL}$	10(76.9)	12(66.7)	21(68.7)
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	46.30 \pm 6.34	45.80 \pm 6.27	45.75 \pm 5.73
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	48.96 \pm 5.40	48.15 \pm 4.74	48.48 \pm 5.46
白蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	40.75 \pm 6.19	39.94 \pm 6.43	39.59 \pm 5.91

续表 2 3 组一般资料比较

项目	HAIC 组(<i>n</i> =13)	HAIC+靶向治疗组(<i>n</i> =18)	HAIC+联合治疗组(<i>n</i> =31)
PLT($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	210.42±85.96	222.81±82.47	218.17±79.02
凝血酶原时间($\bar{x}\pm s, s$)	11.83±1.36	11.50±1.51	11.58±1.46
肿瘤特点[<i>n</i> (%)]			
肝外转移	5(38.5)	5(27.8)	11(35.5)
门静脉侵犯	4(30.8)	8(44.4)	22(71.0)
单个肿瘤	0	1(5.6)	2(6.5)
多发肿瘤	13(100.0)	17(94.4)	29(93.5)
最大径<7 cm	5(38.5)	9(50.0)	10(32.3)
最大径≥7 cm	8(61.5)	9(50.0)	21(67.7)
合并高血压或糖尿病[<i>n</i> (%)]	3(23.1)	4(22.2)	12(38.7)
HBV DNA[<i>n</i> (%)]			
阳性	4(30.8)	10(55.6)	17(54.8)
阴性	9(69.2)	8(44.4)	14(45.2)

2.2 疗效评价

62 例研究对象 ORR 和 DCR 分别为 29.0%(18/62)、87.1%(54/62)。HAIC+联合治疗组 ORR 高于其他两组,DCR 低于其他两组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

经分析,3 组治疗后 ORR、DCR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。HAIC 组、HAIC+仑伐替尼组、HAIC+联合治疗组中位 OS 时间分别为 12.6(95%CI:9.0~16.2)、15.9(95%CI:11.5~20.3)、18.1(95%CI:13.3~22.9)个月,但差异无统计学意

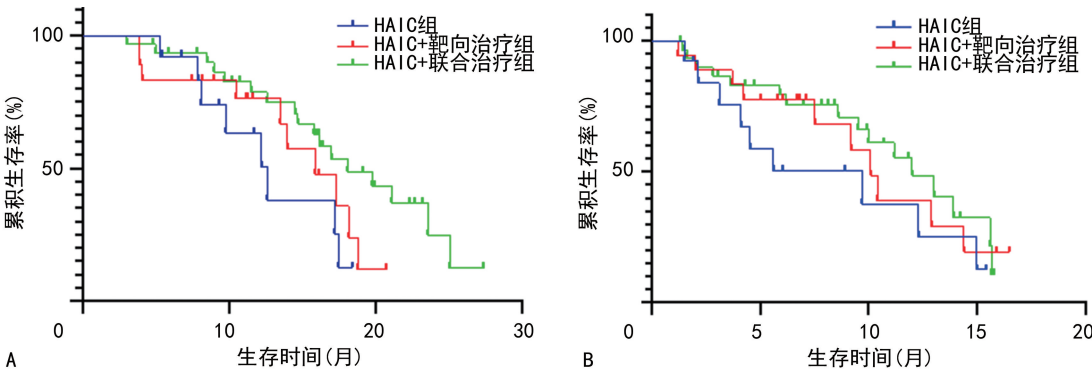
义($\chi^2=4.960, P=0.084$)。HAIC 组、HAIC+靶向治疗组、HAIC+联合治疗组中位 PFS 时间分别为 9.7(95%CI:2.2~17.2)、10.1(95%CI:8.3~11.9)、12.0(95%CI:9.4~14.6)个月,但差异无统计学意义($\chi^2=1.733, P=0.420$),见图 1。

2.3 3 组肿瘤标志物水平比较

3 组治疗前 CEA、VEGF、CA125 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);3 组治疗后 CEA、VEGF、CA125 水平低于治疗前,且 HAIC+联合治疗组水平最低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 3 组疗效比较

组别	<i>n</i>	CR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	SD(<i>n</i>)	PD(<i>n</i>)	ORR(%)	DCR(%)
HAIC 组	13	0	3	9	1	23.1	92.3
HAIC+靶向治疗组	18	0	4	12	2	22.2	88.9
HAIC+联合治疗组	31	0	11	15	5	35.5	83.8
χ^2						1.225	0.540
<i>P</i>						0.534	0.889



A: OS 率; B: PFS 率。

图 1 3 组生存曲线

表 4 3 组肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	HAIC 组(<i>n</i> =13)	HAIC+靶向治疗组(<i>n</i> =18)	HAIC+联合治疗组(<i>n</i> =31)	<i>F</i>	<i>P</i>
CEA($\mu\text{g/L}$)					
治疗前	115.64 \pm 16.47	120.44 \pm 16.46	122.26 \pm 15.56	0.780	0.460
治疗后	111.07 \pm 16.88 ^a	108.35 \pm 12.63 ^a	97.24 \pm 15.03 ^a	5.445	0.007
VEGF(pg/mL)					
治疗前	154.00 \pm 13.02	156.00 \pm 4.30	157.00 \pm 17.28	0.170	0.850
治疗后	140.10 \pm 17.41 ^a	133.84 \pm 14.07 ^a	118.71 \pm 16.90 ^a	9.820	<0.001
CA125(kU/L)					
治疗前	55.01 \pm 12.06	51.88 \pm 14.22	54.86 \pm 14.61	0.290	0.750
治疗后	45.70 \pm 9.67 ^a	40.05 \pm 8.91 ^a	37.46 \pm 7.87 ^a	4.230	0.020

^a:*P*<0.05,与治疗前比较。

2.4 3 组不良反应发生情况比较

3 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 5。

表 5 3 组不良反应发生率比较(*n*)

项目	HAIC 组 (<i>n</i> =13)	HAIC+靶向 治疗组(<i>n</i> =18)	HAIC+联合 治疗组(<i>n</i> =31)	χ^2	<i>P</i>
PLT 减少	1	1	3	0.983	>0.999
肝功能异常	2	3	9		0.562
高血压	2	4	8		0.921
腹泻	5	9	17	3.515	0.612
皮疹	3	4	6		>0.999
WBC 减少	2	7	14		0.172

3 讨 论

HAIC 基本上是一种全身性治疗,且局部疗效更为突出。这些特征使 HAIC 不同于其他经动脉治疗 HCC 的方法,如 TACE 和选择性内放射治疗(selective internal radiation therapy,SIRT),这些方法只能产生局部疗效,不能为晚期 HCC 患者提供生存益处^[16-18]。除此之外,与静脉化疗相比,HAIC 与更少的不良事件相关,其细胞毒性机制与其他 HCC 治疗方式不同。基于以上特点,使 HAIC 成为与其他抗肿瘤药物联合治疗晚期 HCC 的合适候选方案。

近年来,HCC 的免疫治疗策略在多项研究中得到评估和应用。信迪利单抗作为一种免疫检查点抑制剂,其可通过与 T 细胞表面的程序性死亡受体-1(programmed death-1,PD-1)受体结合,阻断 PD-1 与程序性死亡-配体(programmed death-ligand,PD-L)1 和 PD-L2 的相互作用,解除 PD-1 通路介导的 T 细胞抑制信号,从而增强 T 细胞对肿瘤细胞的攻击,有助于恢复免疫系统对肿瘤的识别和清除能力^[19-21]。血管生成是癌症的一个标志,并已被广泛证明与癌症进展和转移有关^[22]。VEGF 驱动的异常肿瘤血管生成可导致免疫抑制性 TME 的形成^[23]。贝伐珠单抗作

为一种抗 VEGFA 单克隆抗体可选择性抑制这一过程,并可以通过多种机制重塑微环境,包括促进树突状细胞的成熟^[24]、改变 M1 与 M2 巨噬细胞的比例^[25],减少调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)的积累^[26],增加细胞毒性 T 细胞^[25,27]的丰度等,从而减弱其免疫抑制作用。

多项研究表明,基于免疫治疗的联合治疗策略取得了良好的收益。IMbrave150 研究评估了阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合用药与索拉非尼的疗效,该研究显示,与索拉非尼相比,联合治疗的 ORR 高达 30%,且具有前所未有的 OS 获益(中位 OS 时间:19.2 个月 *vs.* 13.4 个月,*HR*=0.66)^[28-29]。LEAP-002 研究评估了派姆单抗和恩伐替尼联合治疗与恩伐替尼和安慰剂联合治疗无主干门静脉侵犯的晚期 HCC 患者的情况,该研究显示,ORR 为 36%,中位缓解持续时间为 12.6 个月;中位 PFS 时间为 8.6 个月,中位 OS 时间为 22 个月^[30],且安全性与恩伐替尼单药治疗相似。本研究的结果显示,62 例研究对象 ORR 和 DCR 分别为 29.0%(18/62)、87.1%(54/62)。HAIC+联合治疗组 ORR 高于其他两组,DCR 低于其他两组,但差异无统计学意义(*P*>0.05),且 HAIC+联合治疗组均表现出更长的 OS、PFS 时间。此外,HAIC+联合治疗组 CEA、VEGF 及 CA125 水平相较其他两组更低,表明信迪利单抗联合贝伐珠单抗对于患者具有更高的治疗有效率。究其原因可能是由于上述两种药物的作用机制及作用靶点均有所不同,联合用药相当于从双重途径对 HCC 发挥作用。3 组用药不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),表明联合用药方案具有较高的安全性。

综上所述,HAIC 联合免疫治疗方案对仑伐替尼治疗失败的中晚期 HCC 患者有效,且具有较高的安全性,为临床应用提供了可靠数据。由于本研究为单中心回顾性分析,且样本量较小,后续有待通过高质量、大样本量研究进一步观察。

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] ZHANG X, LI Y, ZHANG G, et al. Temporal trend in hospitalizations for malignant neoplasm and benign neoplasm; a nationwide study, China, 2004—2020[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 154.

[3] SINGAL A G, KANWAL F, LLOVET J M. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology; implications for screening, prevention and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(12): 864-884.

[4] 张传辉, 姚冬月, 柳思琪, 等. 晚期肝细胞癌一线治疗新进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(2): 173-179.

[5] SUN Y, ZHANG W, BI X, et al. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma; chinese consensus-based interdisciplinary expert statements[J]. Liver Cancer, 2022, 11(3): 192-208.

[6] BUTTELL A, QIU W. The action and resistance mechanisms of Lenvatinib in liver cancer [J]. Mol Carcinog, 2023, 62(12): 1918-1934.

[7] QIU X, CAI J, CHEN H, et al. Chemotherapy combined with radiotherapy can benefit more unresectable HCC patients with portal and/or hepatic vein invasion; a retrospective analysis of the SEER database[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1098686.

[8] WEN Y, LU L, MEI J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy vs transcatheter arterial chemoembolization as adjuvant therapy following surgery for MVI-positive hepatocellular carcinoma; a multicenter propensity score matching analysis [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2024, 11: 665-678.

[9] KUDO M. Current therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma in Japan [J]. Liver Cancer, 2023, 12(6): 497-509.

[10] PAN Y, YUAN Z, WANG J, et al. Survival benefit and impact of adjuvant therapies following FOLFOX-HAIC-based conversion therapy with unresectable hepatocellular carcinoma; a retrospective cohort study [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(16): 14761-14774.

[11] LAI Z, HE M, BU X, et al. Lenvatinib, toripalimab plus hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with high-risk advanced hepatocellular carcinoma; a biomolecular exploratory, phase II trial [J]. Eur J Cancer, 2022, 174: 68-77.

[12] YANG H, CONG T, LUO Y, et al. Prognostic effect of sarcopenia in hepatocellular carcinoma patients targeted with interventional therapy combined with immunotherapy and targeted therapy [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2024, 11: 175-189.

[13] 刘领弟, 董士铭, 李园园, 等. 靶免联合经动脉插管化疗栓塞术治疗原发性肝癌相关肝损伤的临床研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(11): 1156-1162.

[14] SANTORO A, ASSENAT E, YAU T, et al. A phase I b/II trial of capmatinib plus spartalizumab vs. spartalizumab alone in patients with pretreated hepatocellular carcinoma [J]. JHEP Rep, 2024, 6(4): 101021.

[15] LI Z, LIU J, ZHANG B, et al. Neoadjuvant tislelizumab plus stereotactic body radiotherapy and adjuvant tislelizumab in early-stage resectable hepatocellular carcinoma; the notable-HCC phase 1b trial [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3260.

[16] YUAN Y, HE W, YANG Z, et al. TACE-HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy versus TACE alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombus; a propensity score matching study [J]. Int J Surg, 2023, 109(5): 1222-1230.

[17] CHEN J J, JIN Z C, ZHONG B Y, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma; The current status and future perspectives [J]. United European Gastroenterol J, 2024, 12(2): 226-239.

[18] WEBER M, LAM M, CHIESA C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(5): 1682-1699.

[19] WANG F, JIN Y, WANG M, et al. Combined anti-PD-1, HDAC inhibitor and anti-VEGF for MSS/pMMR colorectal cancer; a randomized

phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1035-1043.

[20] QIN A, WU C R, HO M C, et al. Sequential therapy with ropeginterferon alfa-2b and anti-programmed cell death 1 antibody for inhibiting the recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: from animal modeling to phase I clinical results[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 433.

[21] DYCK L, PRENDEVILLE H, RAVERDEAU M, et al. Suppressive effects of the obese tumor microenvironment on CD8 T cell infiltration and effector function[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(3): e20210042.

[22] MAJIDPOOR J, MORTEZAEE K. Angiogenesis as a hallmark of solid tumors: clinical perspectives[J]. *Cell Oncol*, 2021, 44(4): 715-737.

[23] QIAN C, LIU C, LIU W, et al. Targeting vascular normalization: a promising strategy to improve immune-vascular crosstalk in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1291530.

[24] RAMJIAWAN R R, GRIFFIOEN A W, DUDA D G. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(2): 185-204.

[25] SHIGETA K, DATTA M, HATO T, et al. Dual programmed death receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade promotes vascular normalization and enhances antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1247-1261.

[26] ABBERGER H, HOSE M, NINNEMANN A, et al. Neuropilin-1 identifies a subset of highly activated CD8⁺ T cells during parasitic and viral infections[J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(11): e1011837.

[27] 王子龙, 张容亮, 李进涛, 等. 低频低功率聚焦超声辐照造影剂微泡空化效应联合贝伐珠单抗治疗兔 VX2 肝癌的实验研究[J]. *重庆医学*, 2023, 52(7): 970-975.

[28] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.

[29] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl. 3): 267.

[30] FINN R, 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: S1401.

(收稿日期: 2024-03-10 修回日期: 2024-07-12)
(编辑: 袁皓伟)

(上接第 3256 页)

patients with primary lung cancer[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2024, 59: 135-139.

[22] HUO Z, CHONG F, YIN L, et al. Comparison of the performance of the GLIM criteria, PG-SGA and mPG-SGA in diagnosing malnutrition and predicting survival among lung cancer patients: a multicenter study[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(6): 1048-1058.

[23] 中国胃肠肿瘤外科联盟, 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 中国胃肠肿瘤外科术后并发症诊断登记规范专家共识(2018 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 28(6): 589-595.

[24] YIN L, CHONG F, HUO Z, et al. GLIM-defined malnutrition and overall survival in cancer patients: a meta-analysis[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2023, 47(2): 207-219.

[25] SU H, LUO Q, WANG X, et al. Prediction of postoperative complications in elderly patients with gastrointestinal malignancies by frailty combined with nutritional risk score[J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(10): 4240-4244.

[26] MATSUI R, RIFU K, WATANABE J, et al. Impact of malnutrition as defined by the GLIM criteria on treatment outcomes in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(5): 615-624.

(收稿日期: 2024-03-11 修回日期: 2024-07-28)
(编辑: 袁皓伟)