



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.12

文章编号: 2095-1264(2024)06-0731-07

阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗 TACE 抵抗中晚期肝细胞癌的疗效及安全性分析^{*}

郭 栋¹, 张锋利², 郑 伟^{1*}

(¹陕西省核工业二一五医院 普外二科, 陕西 咸阳, 712000; ²陕西中医药大学第二附属医院 胃病科, 陕西 咸阳, 712099)

摘要: 目的 探讨阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗经肝动脉化疗栓塞术(TACE)抵抗的中晚期肝细胞癌(HCC)的疗效及安全性。**方法** 选取2020年1月至2022年12月我院收治的84例TACE抵抗的中晚期HCC患者,根据治疗方法不同分为对照组和试验组,每组42例。在按需行TACE的基础上,对照组采用索拉非尼治疗,试验组采用阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗。比较两组患者的疗效、肿瘤标志物和血管生成因子水平、肿瘤无进展生存期(PFS)及不良反应。**结果** 试验组治疗总有效率(73.81%)明显高于对照组(47.62%)($P<0.05$);治疗后,两组患者血清甲胎蛋白(AFP)、血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)水平均低于治疗前,且试验组显著低于对照组($P<0.05$);随访9~32个月,试验组患者中位PFS明显长于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但试验组免疫性皮炎发生率明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合疗法对TACE抵抗的中晚期HCC患者疗效显著,能有效降低肿瘤标志物与血管生成因子水平,延长PFS,整体安全性较好。

关键词: 肝细胞癌; 经肝动脉化疗栓塞术; 索拉非尼; 阿替利珠单抗; 贝伐珠单抗

中图分类号: R735.7; R979.5 **文献标识码:** A

Efficacy and safety analysis of atezolizumab combined with bevacizumab in the treatment of TACE-resistant advanced hepatocellular carcinoma^{*}

GUO Dong¹, ZHANG Fengli², ZHENG Wei^{1*}

(¹Department of the Second General Surgery, Shaanxi Provincial Nuclear Industry 215 Hospital, Xianyang, 712000, Shaanxi, China; ²Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, 712099, Shaanxi, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of atezolizumab combined with bevacizumab in the treatment of transcatheter arterial chemoembolization (TACE)-resistant advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 84 patients with TACE-resistant advanced HCC admitted to our hospital between January 2020 and December 2022 were selected, and divided into the control group ($n=42$) and the test group ($n=42$) according to different treatment methods. On the basis of on-demand TACE, the control group was treated with sorafenib, while the test group was treated with atezolizumab and bevacizumab. A comparison was made between the two groups, focusing on the curative effects, levels of tumor markers, angiogenic factors, progression-free survival (PFS), and any adverse reactions experienced. **Results** The test group demonstrated a significantly higher effective treatment rate than the control group (73.81% vs. 47.62%) ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of alpha fetoprotein (AFP), platelet-derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth fac-

^{*}基金项目:陕西省中医药管理局中医药科研课题(JCMS014)。

作者简介:郭栋,男,硕士,主治医师,研究方向为肝胆胃肠肿瘤的早期诊断与治疗。

^{*}通信作者:郑伟,男,主治医师,研究方向为肝胆胃肠疾病的临床与基础研究。

tor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the two groups were lower than those before treatment, and those in the test group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The duration of follow-up in this study ranged from 9 to 32 months, with no patients lost tracking. The median PFS of the test group was 10 months, which was longer than that of the control group (5 months), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 5.72, P = 0.017$). The difference between the two groups in the incidence rate of adverse reactions did not reach statistical significance ($P > 0.05$), but the test group exhibited a significantly higher incidence rate of immune dermatitis than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination therapy of atezolizumab and bevacizumab has a significant effect on patients with TACE-resistant advanced HCC. It can effectively improve the levels of tumor markers and angiogenic factors, prolong the progression-free survival of patients, with relatively good safety at the same time.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; Sorafenib; Atezolizumab; Bevacizumab

0 前言

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 具有高发病率和致死率, 是我国恶性肿瘤患者的主要致死原因之一。由于 HCC 起病隐匿, 发展迅速, 患者确诊时多已进展至中晚期, 外科手术已无法根治^[1-2]。经肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是中晚期 HCC 患者的重要基础介入治疗方案之一, 并已获得多数临床实践指南推荐 (如巴塞罗那临床肝癌指南)^[3]。然而, 单独使用 TACE 治疗 HCC 效果仍不理想, 且反复进行 TACE 后, 患者易出现治疗无效, 甚至可能伴随肝功能损害, 导致预后不佳。因此, 临床上因势提出 TACE 抵抗的概念并被广泛接受^[4]。目前, 索拉非尼是 HCC 非手术治疗的一线靶向药物, 当患者出现 TACE 抵抗后, 临床医师多采用索拉非尼口服治疗, 可有效改善 TACE 抵抗。TACE 联合索拉非尼是既往中晚期 HCC 的主要治疗方案, 但疗效仍有待提高^[5]。近年来, 靶向免疫治疗已成为 HCC 研究领域的热点, 既往研究及近期指南已证实免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在中晚期 HCC 的治疗中取得了较好的疗效, 联合抗血管生成药物 (如贝伐珠单抗) 能够通过作用于内皮细胞和免疫细胞, 影响肿瘤微环境, 改变病灶的血管结构和功能, 从而发挥协同抑癌作用^[6-7]。此外, 靶向免疫治疗方案众多, 如阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的疗效已在肾癌、肺癌及 HCC 等多种恶性肿瘤的治疗研究中被证实^[8]。但该治疗方案在某些特定群体中的疗效及安全性仍需更多的研究验证, 如高危复发患者、肝功能较差的 Child-Pugh B 级患者及对 TACE 产生抵抗的中晚期 [如中国肝癌临床分期标准 (China Liver Cancer Clinical Staging, CNLC) 的 II b 期和 III a 期] HCC 患者。本研究拟探讨阿替利珠单

抗联合贝伐珠单抗治疗 TACE 抵抗 HCC 的疗效及安全性, 旨在为 TACE 抵抗 HCC 的临床治疗提供更优决策。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2020 年 1 月至 2022 年 12 月我院行 TACE 治疗后出现抵抗的 84 例中晚期 HCC 患者, 根据治疗方法不同分为对照组和试验组, 每组 42 例。纳入标准: (1) 符合 2017《原发性肝癌诊疗规范》中 HCC 的诊断标准^[9]; (2) 符合 2014 年日本肝癌研究组 (Liver Cancer Study Group of Japan, LCSGJ) 对 TACE 抵抗的定义^[10], TACE 连续治疗 ≥ 2 次后 3 个月, 检查结果显示, 与治疗前相比, 靶病灶仍有 50% 以上残存活性或出现新发病灶, 并伴随血管侵犯或肝外转移或术后肿瘤标志物水平持续升高; (3) 既往未行外科手术, 一线基础治疗方案为 TACE; (4) CNLC 分期为 II b 期和 III a 期; (5) Child-Pugh 评分为 A 或 B。排除标准: (1) ECOG 评分 > 2 分; (2) 合并其他恶性肿瘤; (3) 合并重要器官功能障碍; (4) 预计生存期 < 6 个月; (5) 存在阿替利珠单抗或贝伐珠单抗用药禁忌; (6) 评估后可行肝动脉灌注化疗且疗效明确的 HCC 患者。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

1.2 治疗方法

所有患者序贯行 TACE (对照组中有 40 例接受 1 次治疗, 2 例接受 2 次治疗; 试验组中有 30 例接受 1 次治疗, 12 例接受 2 次治疗)。TACE 治疗方案: 采用 Seldinger 法经股动脉将导丝、导管鞘及 RH 管置入肝总动脉处; 使用数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 明确肿瘤染色及相关供血动脉 (部分患者经过评估后选择性增加肝外动脉

表 1 患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the general informations of patients

指标	对照组 (n=42)	试验组 (n=42)	t/χ^2	P
性别	男	24	23	0.048 0.826
	女	18	19	
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	58.55±10.36	57.45±10.96	0.473	0.638
肿瘤直径($\bar{x}\pm s$)/cm	7.46±2.52	7.19±2.88	0.457	0.649
Child-Pugh	A	20	17	1.127 0.289
	B	22	25	
ECOG 评分	0~1 分	16	14	1.326 0.250
	2 分	26	28	
CNLC 分期	Ⅱ b 期	24	22	1.714 0.190
	Ⅲ a 期	18	20	
病因	乙肝	16	14	0.435 0.804
	丙肝	17	20	
	其他	9	8	

栓塞);插入微导管,腔内灌注化疗药物(注射用奥沙利铂、盐酸表柔比星/吡柔比星、氟尿嘧啶)及 10~20 mL 碘化油;观察肿瘤病灶染色逐渐变浅或消失,待碘油充分沉积后(辅以适量微球或明胶海绵颗粒栓塞),复查造影以确认肿瘤供血减弱或消失。在出现 TACE 抵抗后,对照组患者口服甲苯磺酸索拉非尼片(重庆药友制药,国药准字 H20203403),2 次/d,400 mg/次。试验组患者接受阿替利珠单抗(Roche Diagnostics GmbH, F. Hoffmann-La Roche Ltd., S20200004)联合贝伐珠单抗(Roche Diagnostics GmbH, S20170036)治疗,阿替利珠单抗 1 200 mg 静脉滴注 60 min,次日给予贝伐珠单抗注射液 15 mg·kg⁻¹ 静脉滴注 90 min,每 3 周 1 次。治疗 3 个月复查相关指标。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估 依据改良实体瘤疗效评价标准(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, mRECIST)^[11] 进行评估。完全缓解(complete response, CR):肿瘤动脉减弱或完全失活;部分缓解(partial response, PR):肿瘤残留组织减少≥30%;疾病进展(progressive disease, PD):肿瘤残留组织增加≥20%或出现新病灶;疾病稳定(stable disease, SD):变化介于 PD 与 PR 之间。总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。

1.3.2 肿瘤标志物检测 治疗前后抽取患者空腹静脉血 4 mL,离心取血清,采用全自动生化分析仪测定甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平。

1.3.3 血管生成因子检测 治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 mL,离心取血清,酶联免疫法测定血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,严格按照说明书进行操作。

1.3.4 不良反应 采用美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)常见不良事件术语评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)4.0 版^[12] 将不良反应分为 1~5 级。1 级(轻度):无不良反应或仅为临床或诊断所见轻微症状,无需额外用药;2 级(中度):与患者年龄相适的工具性日常生活活动能力受限,需要局部或非侵入性干预;3 级(严重):易致残,但非即刻危及生命,患者日常生活无法自理,需住院系统干预;4 级(危及生命):需紧急治疗,否则可能导致死亡;5 级(死亡):与不良反应相关的死亡。

1.4 随访方案

治疗后 1 个月,通过复查等方式对患者进行定期随访,频率根据病情而定。随访截止日期为 2023 年 12 月,以死亡、疾病进展、更换治疗方案或截止日期为随访终点。无进展生存期(progression-free survival, PFS)为患者首次治疗至肿瘤进展的时间。

1.5 统计学方法

利用 SPSS 24.0 软件进行数据处理。计量资料以“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,组间两两比较采用 t 检验;计数资料以“百分率”(%)表示,采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-Rank 检验比较两组 PFS。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

试验组患者治疗总有效率(73.81%)明显高于对照组(47.62%),差异有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

2.2 两组患者 AFP 水平比较

治疗前,两组患者 AFP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 AFP 水平均低于治疗前,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 3)。

表 2 两组患者疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of the efficacy between the two groups [n (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率
对照组	42	2	18	13	9	20(47.62)
试验组	42	6	25	6	5	31(73.81)
χ^2						4.446
<i>P</i>						0.035

2.3 两组患者血清血管生成因子比较

治疗前,两组患者血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平均低于治疗

表 3 两组患者 AFP 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng·mL⁻¹)

Tab. 3 Comparison of the AFP level between the two groups

组别	例数	AFP/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照组	42	61.33±5.96	47.21±4.11*
试验组	42	60.96±5.33	35.86±5.94*
<i>t</i>		0.300	10.183
<i>P</i>		0.765	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

Note: Compared with the level before treatment, * $P<0.05$.

前,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 4)。

表 4 两组患者血清血管生成因子比较

Tab. 4 Comparison of serum levels of angiogenic factors between the two groups

组别	例数	PDGF/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		bFGF/(ng·L ⁻¹)		VEGF/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	2.43±0.62	1.68±0.41*	183.46±26.15	141.96±19.87*	478.65±40.86	401.46±40.32*
试验组	42	2.36±0.57	1.19±0.39*	187.88±25.46	119.88±21.44*	483.44±41.75	326.55±42.15*
<i>t</i>		0.539	5.612	0.785	5.339	0.531	8.323
<i>P</i>		0.592	0.000	0.435	0.000	0.597	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

Note: Compared with the level before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组患者 PFS 比较

随访时间截至 2023 年 12 月,共随访 9~32 个月,试验组患者中位 PFS 为 10 个月(95% CI: 7.48~10.52),对照组患者中位 PFS 为 5 个月(95% CI: 4.10~5.90),试验组明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.72$, $P=0.017$)(图 1)。

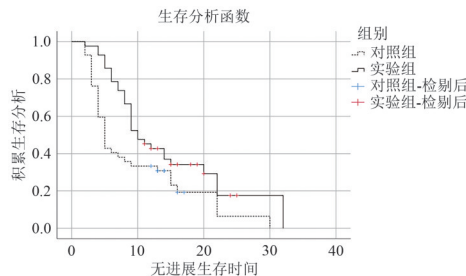


图 1 PFS 情况比较

Fig. 1 Comparison of the PFS of patients

2.5 两组患者不良反应比较

两组患者治疗后均未发生 3 级以上不良反应,调整剂量后均自行缓解,无需变更治疗方案。试验组不良反应总发生率与对照组比较,差异无统计学

意义(66.67% vs. 50.00%, $P>0.05$),但试验组免疫性皮炎发生率明显高于对照组($P<0.05$)(表 5-表 6)。

表 5 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [n (%)]

组别	例数	不良反应			
		1 级	2 级	3 级	总发生率
对照组	42	14	4	3	21(50.00)
试验组	42	18	6	4	28(66.67)
χ^2					1.339
<i>P</i>					0.247

3 讨论

当 HCC 病情发展至中晚期,错过了手术切除的最佳时机,TACE 成为其主要治疗手段之一。TACE 的疗效已被多项国内外指南认可和推荐,特别是在我国,TACE 已成为 CNLC III 期肝癌患者的首选治疗方案^[13]。然而,由于患者个体差异及 HCC 生物学特性的不同,TACE 重复治疗对部分患者可能无效,还

表 6 具体不良反应发生情况
 Tab. 6 Occurrence of adverse reactions

不良反应	对照组(n=42)	试验组(n=42)	χ^2	P
发热	3	5	0.553	0.457
乏力	5	10	2.029	0.154
食欲减退	4	6	0.454	0.500
恶心呕吐	8	9	0.073	0.786
手足综合征	7	10	0.664	0.415
腹泻	4	7	0.942	0.332
免疫性皮炎	3	13	7.721	0.005

会增加其肝功能损伤及不良反应。这一现象引出了 TACE 抵抗的概念,但其定义尚不统一,其中以日本肝病学会 2014 年提出的定义在临床试验中应用最为广泛^[14-15]。对于发生 TACE 抵抗的 HCC 患者,目前尚无统一治疗方案,但联合治疗尤为必要。有研究表明,联合方案可有效改善 TACE 抵抗,部分患者仍能继续从 TACE 治疗中获益^[16]。然而,具体采取何种联合治疗方案以获得最佳治疗效果,仍需大量研究进一步探索。

索拉非尼常用于 HCC 的一线治疗,其作用机制包括抗增殖、抗血管生成和促凋亡等。既往研究表明,TACE 联合索拉非尼对 HCC 的治疗效果显著优于单一治疗^[17]。当患者出现 TACE 抵抗时,索拉非尼口服全身治疗也是常规方案。Lin 等^[18]研究表明,索拉非尼联合 TACE 治疗 TACE 抵抗中晚期 HCC 患者疗效显著。靶向免疫治疗是近年来 HCC 研究领域的热点之一,ICIs 联合贝伐珠单抗是主要联合方案之一^[19]。ICIs 可通过增强 T 细胞对肿瘤的免疫监视功能,显著降低肿瘤细胞免疫逃逸风险,展现出显著的抗肿瘤效果。阿替利珠单抗疗效确切,已成为临床上主要应用的 ICIs 之一。此外,贝伐珠单抗作为抗血管生成靶向药物,具有抑制肿瘤生长和转移及诱导免疫系统攻击肿瘤细胞等多种作用。既往研究表明,ICIs 联合贝伐珠单抗具有较好的协同作用,可发挥“1+1>2”的作用,已应用于多种恶性肿瘤的治疗^[20-21]。

AFP 作为 HCC 诊断常用肿瘤标志物,在中晚期 HCC 患者中含量显著升高,对于评估肝癌复发或转移具有重要意义。TACE 相关定义也涉及治疗后肿瘤标志物的变化是否明显。因此,肿瘤标志物水平是评估治疗方案有效性的重要指标之一^[22]。本研究显示,试验组患者治疗总有效率明显高于对照

组,表明阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗对 TACE 抵抗 HCC 的治疗效果显著优于常规疗法(TACE+索拉非尼)。分析其原因,TACE 术后肿瘤损伤导致大量肿瘤抗原被激活并释放,刺激 HIF-1 α 、VEGF 和 FGF 等因子的表达,诱导肿瘤生长。而阿替利珠单抗可以激活淋巴结中新生的 T 细胞,增强机体抗肿瘤免疫应答,提高对肿瘤的杀伤效应。贝伐珠单抗等抗血管生成药物可拮抗 TACE 术后损伤引起的血管生成异常,并促使血管恢复正常。此外,阿替利珠单抗还可增强贝伐珠单抗的抗血管生成效果,对 TACE 抵抗中晚期 HCC 患者的肿瘤杀伤效果明显优于索拉非尼^[23]。

TACE 术后损伤引发的肿瘤微血管生成显著促进了中晚期 HCC 的进展,是导致 TACE 治疗失败的关键因素之一。在这一过程中,血管生成因子异常升高发挥了至关重要的作用,不仅可促进肿瘤微血管生成,还与机体的免疫抑制状态紧密相连。如肿瘤细胞会异常分泌 PDGF,进而诱导其自身的增殖和迁移,并为肿瘤供血管异常增生提供条件。bFGF 与 PDGF 类似,在肿瘤细胞中高表达,还可释放到细胞外发挥自分泌细胞因子的作用,刺激肿瘤细胞增殖,同时发挥旁分泌细胞因子的作用,刺激肿瘤细胞周围毛细血管内皮细胞增殖。VEGF 多由肿瘤细胞和周围间质产生,与肿瘤进展和血管密度增加密切相关。因此,PDGF、bFGF 及 VEGF 异常高表达是肿瘤维持增殖和迁移血管微环境的重要基础^[24]。本研究中,两组患者治疗后血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平均低于治疗前,且试验组显著低于对照组,表明阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗具有较好的抗血管生成作用,能拮抗 TACE 术后损伤引起的肿瘤血管异常增生,且效果优于索拉非尼。此外,经过 9~32 个月的随访发现,试验组患者的 PFS 明显长于对照组,进一步表明试验组联合治疗方案能有效发挥 TACE、阿替利珠单抗与贝伐珠单抗的协同作用,从多角度改善患者的预后。

治疗期间,两组患者的不良反应经积极干预后均可有效缓解,未发生 3 级以上不良反应,未出现需变更治疗方案的患者。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组免疫性皮炎发生率明显高于对照组($P<0.05$),但多为 1~2 级,干预后可有效缓解,这可能与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗引起的机体免疫性炎症相关。阿替利珠单抗在解除肿瘤对免疫系统的抑制、增强贝

伐珠单抗敏感性的同时,也容易导致机体免疫失衡。既往报道多有免疫性肠炎、免疫性肺炎等不良反应,但本研究中患者仅发生免疫性皮炎,未见严重免疫相关不良反应^[25]。总体而言,阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合的靶向免疫治疗方案在安全性方面表现良好,与索拉非尼相比,并未显著增加 TACE 抵抗 HCC 患者的药物不良反应风险。

综上所述,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗发生 TACE 抵抗的中晚期 HCC 具有较好疗效,可通过提高免疫应答和抗血管生成协同抗肿瘤。该联合治疗方案对肿瘤的杀伤力较大,可显著降低肿瘤标志物水平和血管生成因子水平,延长 PFS,效果明显优于索拉非尼,安全性较高,但增加了免疫性皮炎的发生风险。

参考文献

- [1] 韦广旭,刘敬禹,江旭,等. DEB-TACE 治疗 TACE 失败/抵抗的肝细胞肝癌安全性及有效性评估[J]. 实用放射学杂志, 2022, 38(1): 130-134. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2022.01.031.
- [2] HAAS Y, DOSCH M P, VOGL T J. Response comparison of PLC and SLC with magnetic resonance elastography after TACE [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 8317. DOI: 10.1038/s41598-022-12478-w.
- [3] 肖正芳,郑游冰,邓飞燕,等. 基于 TACE 联合治疗原发性肝细胞癌的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2024, 33(6): 688-692. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2024.06.020.
- [4] HU H F, SANG Y F. A real-world study of Chinese hepatocellular carcinoma patients treated with TACE [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(9): 3091-3099. DOI: 10.26355/eurev_202205_28726.
- [5] 吴徐璐,陈炜越,郑丽云,等. 索拉非尼联合免疫检查点抑制剂治疗 TACE 抵抗的中晚期肝癌的疗效及安全性[J]. 肝胆胰外科杂志, 2021, 33(10): 585-589. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2021.10.003.
- [6] 邱亮,郭庆良,段斌炜,等. 免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗 TACE 抵抗晚期原发性肝癌的效果及对血清 PDGF、VEGF 的影响[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(1): 54-59. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.010.
- [7] 张恩辉,笄荣峰. 中晚期肝细胞癌免疫治疗研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(8): 754-758. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.008.021.
- [8] 彭敏华,陈公琰. 抗血管生成疗法与免疫疗法联合治疗晚期非小细胞肺癌的作用机制及应用研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(17): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.17.021.
- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001.
- [10] KUDO M, MATSUI O, IZUMI N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSCJ criteria 2014 update [J]. Oncology, 2014, 87(Suppl 1): 22-31. DOI: 10.1159/000368142.
- [11] LLOVET J M, LENCIONI R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements [J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 288-306. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.026.
- [12] NARVAEZ C, DOEMER C, IDEL C, et al. Radiotherapy related skin toxicity (RAREST-01): Mepitel[®] film versus standard care in patients with locally advanced head-and-neck cancer [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 197. DOI: 10.1186/s12885-018-4119-x.
- [13] 张中,张磊,仲斌演,等. “TACE 抵抗/失败”:需要全面认识 [J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(8): 743-747. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.08.001.
- [14] 刘金,曹刚,张根山,等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗 D-TACE 后进展的中晚期肝癌的初步疗效及安全性分析[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(29): 2304-2309. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201223-03444.
- [15] ZHU C H, CHEN H B, FANG Q, et al. Improvement in the condition of patients with primary liver cancer with transcatheter arterial chemoembolization before and after microwave ablation interventional therapy [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(10): 11908-11916.
- [16] 杨俊辉,夏景林. 肝癌 TACE 抵抗的预测及后续治疗研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2023, 35(10): 629-637. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2023.10.013.
- [17] 揭云云,喻蓉艳,张芳,等. 索拉非尼联合 TACE 治疗肝细胞癌的效果及对患者血清因子水平的影响[J]. 临床合理用药, 2024, 17(25): 12-15. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.25.004.
- [18] LIN P T, TENG W, JENG W J, et al. Add-on sorafenib is beneficial for hepatocellular carcinoma patients with transarterial chemoembolization refractoriness: a real-world experience [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(9): 1192-1199. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001637.
- [19] 刘琳,秦叔逵. 分子靶向药物与免疫检查点抑制剂治疗晚期肝细胞癌的研究现状与进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(9): 839-849. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2019.09.015.
- [20] 石鑫林,王继洲,姜洪池,等. 影响肝癌患者肝移植术后复发的血管因素研究进展[J]. 器官移植, 2019, 10(6): 727-730. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.06.017.
- [21] SHE Y Q, HUANG Q F, YE Z, et al. The therapeutic principle of combined strengthening Qi and eliminating pathogens in treating middle-advanced primary liver cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 714287. DOI: 10.3389/fphar.2021.714287.
- [22] 翁洋,王吉魁,温艳惠,等. 血清 AFP、CEA、CA19-9 和 CA125 检测在原发性和转移性肝细胞癌诊断中的临床价值[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(5): 470-472. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.05.023.
- [23] 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. DOI: 10.1056/
NEJMoa1915745.

- [24] 郭稳稳, 程昌盛, 吴燕, 等. 安罗替尼联合肝动脉化疗栓塞
术治疗晚期肝癌的疗效及对血清肿瘤相关因子的影响[J].
川北医学院学报, 2022, 37(7): 902–905. DOI: 10.3969/j.
issn.1005–3697.2022.07.019.
- [25] 王汉萍. 肝癌免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应及处理[J].
临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 985–991. DOI: 10.3969/j.
issn.1001–5256.2022.05.003.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 郭栋, 张锋利, 郑伟. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗
治疗 TACE 抵抗中晚期肝细胞癌的疗效及安全性分析[J]. *肿瘤药学*,
2024, 14(6): 731–737. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2024.06.12.

Cite this article as: GUO Dong, ZHANG Fengli, ZHENG Wei. Efficacy
and safety analysis of atezolizumab combined with bevacizumab in the
treatment of TACE-resistant advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Anti-
tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 731–737. DOI: 10.3969/j. issn. 2095–
1264.2024.06.12.