

替雷利珠单抗联合索拉非尼治疗不可切除肝细胞性肝癌的疗效和安全性



姜静华¹, 胡益挺²

1. 浙江大学医学院附属金华医院肝胆胰外科 (浙江金华 321000)
2. 树兰 (杭州) 医院肝胆胰外科 (杭州 310006)

【摘要】目的 分析替雷利珠单抗 (TIS) 联合索拉非尼 (SRF) 一线治疗方案对不可切除肝细胞性肝癌 (HCC) 的临床疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 1 月浙江大学医学院附属金华医院及树兰 (杭州) 医院诊治的不可切除 HCC 患者的临床资料。根据诊疗方案分为联合组 (TIS 联合 SRF) 和对照组 (SRF)。研究主要观察指标为客观反应率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。此外, 关注治疗过程中不良反应发生情况评估安全性。**结果** 研究共纳入患者 61 例, 联合组 31 例、对照组 30 例。两组 ORR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而联合组 DCR 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。生存分析表明联合组中位 PFS、中位 OS 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。安全性方面, 两组手足综合症、转氨酶升高、食欲减退、蛋白尿、皮疹、腹泻、血小板减少和乏力发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而联合组发生甲状腺功能减退 8 例 (25.81%), 毛细血管增生 4 例 (12.90%), 对照组未发生甲状腺功能减退和毛细血管增生。此外, 无患者因不良反应死亡或中止治疗。**结论** 较单药 SRF 比较, TIS 联合 SRF 一线方案治疗不可切除 HCC 可提高 DCR, 延长中位 PFS 和 OS, 且安全性良好。

【关键词】 替雷利珠单抗; 索拉非尼; 不可切除; 肝细胞性肝癌; 客观反应率; 疾病控制率; 无进展生存期; 总生存期

Efficacy and safety of tislelizumab combined with sorafenib in the treatment for unresectable hepatocellular carcinoma

JIANG Jinghua¹, HU Yiting²

1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Jinhua Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: JIANG Jinghua, Email: qzyjjh@163.com

【Abstract】Objective To Analyze tislelizumab (TIS) combined with sorafenib (SRF) as the first-line treatment regimen for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Clinical data of patients with unresectable HCC treated in Jinhua Hospital and

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202406071

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2022KY1325)

通信作者: 姜静华, 硕士, 副主任医师, Email: qzyjjh@163.com

Shulan (Hangzhou) Hospital affiliated to Zhejiang University School of Medicine from January 2020 to January 2023 were retrospectively analyzed. They were divided into a combined group (TIS combined with SRF) and a control group (SRF) according to the diagnosis and treatment protocol. The main observational indexes of the study were objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). In addition, attention was paid to the occurrence of adverse reactions during the treatment to assess safety. **Results** A total of 61 patients were included in the study, with 31 in the combined group and 30 in the control group. The difference in ORR between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$), while DCR was significantly higher in the combined group than in the control group ($P<0.05$). Survival analysis showed that the median PFS and median OS of the combined group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). In terms of safety, there was no statistically significant difference in the incidence of hand-foot syndrome, transaminase elevation, loss of appetite, proteinuria, rash, diarrhea, thrombocytopenia, and malaise between the two groups ($P>0.05$); whereas 8 cases of hypothyroidism (25.81%) and 4 cases of capillary hyperplasia (12.90%) occurred in the combined group, and no hypothyroidism or capillary hyperplasia occurred in the control group. In addition, no patients died or discontinued treatment due to adverse effects. **Conclusion** Compared to single drug SRF, the combination of TIS and SRF first-line treatment for unresectable HCC can improve DCR, prolong median PFS and OS, and the safety is controllable.

【Keywords】 Tirilizumab; Sorafenib; Unresectable; Hepatocellular carcinoma; Objective response rate; Disease control rate; Progression-free survival; Overall survival

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝癌病理类型^[1-3], 也是全球癌症相关死亡的主要原因^[4]。由于早期症状不典型, 大多数患者确诊多为晚期或发生转移^[5], 失去了根治性手术机会^[6], 预后较差^[7]。如何有效改善晚期 HCC 患者预后一直是临床诊疗的重点问题。

索拉非尼 (sorafenib, SRF)、仑伐替尼等酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗等均是晚期 HCC 系统治疗的一线方案^[8]。根据 IMbrave-150 试验结果, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗为不可切除晚期 HCC 首选一线方案^[9]。单药 TKIs 常用于血管内皮生长抑制剂禁忌证的不可切除晚期 HCC 患者^[10]。然而, 单药 TKIs 往往会出现腹泻、疲劳等不良事件, 影响患者的生活与治疗, 甚至可能导致停药^[11]。此外, 单药 TKIs 长期治疗可导致耐药, 临床效益有限^[12]。因此, 联合用药克服了耐药性限制, 可能对患者更加有效^[13]。

SRF 是一种常见 TKIs, 已在不可切除 HCC 中广泛应用。替雷利珠单抗 (tirilizumab, TIS)

是一种对 PD-1 具有高亲和力的特异性单克隆抗体, 在肺癌^[14]、肝癌^[15-16]、食管癌^[17] 等实体肿瘤中展示出显著疗效和可耐受的安全性。RATIONALE-208 试验结果显示, TIS 治疗不可切除 HCC 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和中位总生存期 (overall survival, OS) 分别为 2.7 个月和 13.2 个月^[18]。此外, 与单药 SRF 比较, PD-1/PD-L1 药物联合 SRF 一线方案治疗不可切除 HCC 疗效更好, 安全性更高^[12, 19]。然而, 关于免疫检查点抑制剂联合 SRF 一线方案治疗不可切除晚期 HCC 的真实世界数据仍有限, 需要进一步探究以改善不可切除晚期 HCC 患者的治疗现状。本研究拟通过回顾性研究, 分析 TIS 联合 SRF 一线方案治疗不可切除肝细胞癌的疗效和安全性, 以期对晚期不可切除 HCC 患者诊疗提供参考依据和循证基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究是一个双中心回顾性分析研究, 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月浙江大学附属金华医

院和树兰（杭州）医院诊治的不可切除 HCC 患者资料。根据一线治疗方案分为联合组和对照组。纳入标准：①经组织病理学证实为 HCC，且不符合手术切除适应症；②年龄 ≥ 18 周岁；③ Child-Pugh A 级，且存在至少 1 个可测量病灶；④东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分为 0 或 1 分；⑤ Child-Pugh A 级，且存在至少 1 个可测量病灶；⑥肝癌巴塞罗那（Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC）分期为 B 级或 C 级；⑦不符合手术治疗或局部治疗适应症或局部治疗后疾病进展。排除标准：①合并其他恶性肿瘤、严重全身感染或感染未控制、自身免疫性疾病或高血压未能控制者；②严重肝、肾、凝血功能障碍者；③临床资料缺失者；④无法评价疗效者；⑤同时接受本研究方案以外的抗肿瘤治疗。本研究经浙江大学附属金华医院医学伦理委员会 [批件号：（2023）伦审第（228）号] 和树兰（杭州）医院医学伦理委员会（批件号：KY2024042）批准，并豁免知情同意。

1.2 抗肿瘤方案

对照组不可切除 HCC 患者口服苯磺酸索拉非尼（Bayer Schering Pharma AG，规格：200 mg，批号：BXK2US1）400 mg，bid，直至疾病进展或不可耐受毒副作用。联合组口服苯磺酸索拉非尼（同上）及静脉滴注替雷利珠单抗 [百济神州（上海）生物科技有限公司，规格：200 mg，批号：RG20220804] 200 mg，Q3W，直至疾病进展或不可耐受的毒副作用。

1.3 资料收集

通过电子病例系统收集不可切除 HCC 患者的年龄、性别、ECOG 评分、BCLC 分期、既往史 [乙型肝炎病毒感染、手术史和 TCAE（transcatheter arterial chemoembolization）治疗史]、甲胎蛋白、影像学资料（用于判断是否血管侵犯或远处转移）。

1.4 疗效评估及随访

（1）根据实体肿瘤 1.1 版（RECIST v1.1）反应评价标准评估客观反应率（objective response rate, ORR）和疾病控制率（disease control rate, DCR）。完全缓解（complete response, CR）定义为所有靶病灶完全消失，所有目标结节须缩小至正常大小（短轴 < 10 mm）。部分缓解（partial response, PR）定义为与基线相比，所有可测量靶病灶的直径总和缩小幅度 $\geq 30\%$ 。疾病稳

定（stable disease, SD）定义为靶病灶直径减少的程度未达到 PR，增加的程度未达到疾病进展（progressive disease, PD），即介于两者之间。PD 定义为靶病灶直径之和超过参考值的 20% 或以上，且绝对值增加至少 5 mm。ORR = (CR+PR) / (CR+PR+SD+PD)，DCR = (CR+PR+SD) / (CR+PR+SD+PD)。

（2）PFS：从治疗开始至疾病进展、死亡或随访结束的时间。

（3）OS：从治疗开始至任何原因死亡或随访结束的时间。

（4）随访：从治疗开始，每 2 个治疗周期行 CT、磁共振成像、血常规、肝肾功能、电解质、心电图等检查。随访形式为门诊或电话。末次随访时间截止至 2024 年 5 月 1 日。删失定义为从治疗开始至末次随访时间仍未达到随访终点。

1.5 安全性评估

根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 5.0 版（NCI CTCAE v5.0）进行安全性评估。

1.6 统计学分析

数据统计分析和图形绘制通过 R 4.2.0 软件完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较通过独立样本 t 检验进行；治疗前后的比较，采用配对样本 t 检验。计数资料以 n （%）描述，使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制，并用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究共纳入患者 61 例，联合组 31 例，对照组 30 例。两组年龄、性别、体重指数等方面差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 1。

2.2 疗效评估

联合组和对照组 ORR 差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），但联合组 DCR 显著高于对照组（ $P < 0.05$ ）。具体见表 2。

2.3 预后评估

联合组和对照组分别死亡 15 人和 17 人。生存分析表明联合组中位 PFS（10.99 个月）和中位 OS（19.16 个月）显著高于对照组的中位 PFS（6.50 个月）和中位 OS（14.44 个月）。具体见图 1 和图 2。

表1 一般资料比较
Table 1. Comparison of the general data

一般情况	联合组 (n=31)	对照组 (n=30)	χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.41 ± 6.40	58.67 ± 6.69	0.449	0.655
性别[n (%)]			0.004	0.949
男性	25 (80.65)	24 (80.00)		
女性	6 (19.35)	6 (20.00)		
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.08 ± 1.75	24.13 ± 1.64	-0.122	0.903
ECOG[n (%)]			-	0.473
0	6 (19.35)	3 (10.00)		
1	25 (80.65)	27 (90.00)		
BCLC分期[n (%)]			0.005	0.944
B期	7 (22.58)	7 (23.33)		
C期	24 (77.42)	23 (76.67)		
远处转移[n (%)]	12 (38.71)	10 (33.33)	0.191	0.662
血管侵犯[n (%)]	25 (80.65)	27 (90.00)	-	0.473
乙型病毒性肝炎感染[n (%)]	25 (80.65)	27 (90.00)	-	0.473
甲胎蛋白 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)			3.682	0.055
<400	21 (67.74)	13 (43.33)		
≥400	10 (32.26)	17 (56.67)		
手术及TCAE治疗史[n (%)]			0.012	0.912
有	13 (41.94)	13 (43.33)		
无	18 (58.06)	17 (56.67)		

表2 近期疗效比较[n (%)]
Table 2. Comparison of the recent efficacy

指标	联合组 (n=31)	对照组 (n=30)	χ^2	P
CR	1 (3.23)	0 (0.00)		
PR	7 (22.58)	3 (10.00)		
SD	10 (32.26)	6 (20.00)		
PD	13 (41.94)	21 (70.00)		
ORR	8 (25.81)	3 (10.00)	2.577	0.108
DCR	18 (58.06)	9 (30.00)	4.867	0.027

2.4 安全性评估

两组患者不良反应经对症治疗后均好转，无患者因不良反应死亡或中止治疗。联合组和对照组不良反应比例相似，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表3。

3 讨论

随着 TKIs 获批应用，晚期不可切除 HCC 治疗迎来了分子靶向治疗时代，在一定程度上延长了晚期不可切除 HCC 患者的 OS。但 TKIs 耐药性仍是晚期不可切除 HCC 患者治疗过程中的严重阻碍。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的出现给晚期不可切除 HCC 的

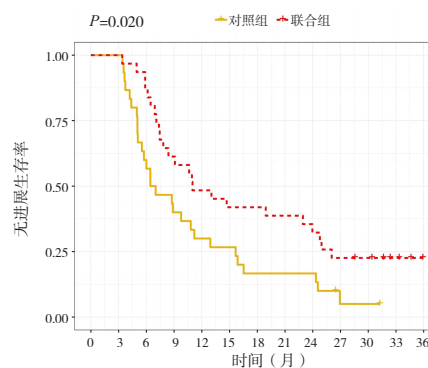


图1 PFS比较

Figure 1. Comparison of PFS

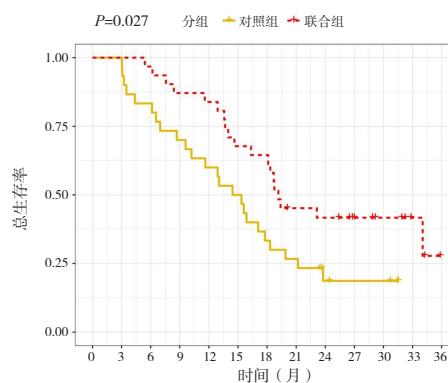


图2 OS比较

Figure 2. Comparison of OS

表3 不良反应比较 [n (%)]

Table 3. Comparison of adverse effects [n (%)]

不良反应	联合组 (n=31)	对照组 (n=30)	χ^2	P
手足综合症	8 (25.81)	12 (40.00)	1.394	0.238
转氨酶升高	4 (12.90)	7 (23.33)	1.122	0.289
食欲减退	6 (19.35)	5 (16.67)	0.075	0.785
蛋白尿	7 (22.58)	5 (16.67)	0.337	0.561
皮疹	5 (16.13)	2 (6.67)	1.344	0.246
腹泻	7 (22.58)	4 (13.33)	0.882	0.348
血小板减少	3 (9.68)	3 (10.00)	-	1.000
乏力	6 (19.35)	5 (16.67)	0.075	0.785
甲状腺功能减退	8 (25.81)	0 (0.00)	-	-
毛细血管增生	4 (12.90)	0 (0.00)	-	-

治疗提供新方案。单药 ICI 或 TKI 联合 ICI 一线方案治疗晚期不可切除 HCC 已逐渐替代单药 TKI 治疗，成为新的首选方案。虽然目前大多数研究均是随机对照试验报道，但关于 TKI 联合 ICI 一线方案治疗晚期不可切除 HCC 数据仍然有限。本研究旨在评估 TIS 联合 SRF 治疗晚期不可切除 HCC 患者的临床疗效和安全性，以期为 TKI 联合 ICI 方案治疗不可切除 HCC 提供参考。

既往研究表明，ICI 联合 TKI 治疗晚期 HCC 患者的 ORR 和 DCR 分别为 18.9%~34.6% 和 51.3%~76.9%^[12,19]，与本研究结果基本相符（ORR 和 DCR 分别为 25.81% 和 58.06%）。进一步分析表明，两组 ORR 比较差异无统计学意义，与既往研究大致相符^[12,19]，提示 TIS 联合 SRF 一线治疗方案不能改善不可切除 HCC 患者客观缓解率。此外，联合组 DCR 显著高于对照组 DCR（58.06% vs. 30.00%），提示与单药 SRF 比较，TIS 联合 SRF 一线治疗方案可提升晚期不可切除 HCC 患者疾病控制率。上述结果可能与联合用药方案克服了耐药限制性有关。然而，张玉迪^[12]和李飞扬^[19]的研究表明，与单药 TKI 比较，ICI 联合 TKI 一线治疗方案的 DCR 并无显著改善。不同的研究结果可能是由混杂因素所致。在上述两项研究中，研究者并未区分 ICI 和 TKI 类别，这可能是导致结果不一致的原因所在。未来应该进行更加细致化研究，对 ICI 和 TKI 进行亚组分析，以明确 ICI 联合 TKI 对晚期 HCC 患者 ORR 和 DCR 的具体影响。

SHARP 试验表明，与安慰剂比较，SRF 治疗晚期 HCC 的中位 OS 为 10.7 个月^[20]。IMbrave-150

临床试验显示单药 SRF 治疗晚期 HCC 中位 PFS 和 OS 分别为 4.3 个月和 13.4 个月^[9]。RATIONALE-301 试验显示单药 SRF 治疗晚期 HCC 中位 PFS 和 OS 分别为 3.4 个月和 14.1 个月^[21]。在本研究中，单药 SRF 一线方案治疗不可切除 HCC 的 mPFS 和中位 OS 分别为 6.50 个月和 14.44 个月，均略高于 SHARP、IMbrave-150 和 RATIONALE-301 研究结果。其可能原因跟本研究样本量较少有关，未来应进一步扩大样本量进行深入研究。此外，IMbrave-150 试验数据显示^[9]，TIS 联合贝伐珠单抗治疗晚期 HCC 患者的中位 PFS 和中位 OS 分别为 6.9 个月和 19.2 个月，与本研究 TIS 联合 SRF 治疗结果接近。本研究中中位 PFS 结果较 IMbrave-150 试验数据延长 4 个月，该结果提示 TIS 联合 SRF 在特定情况下可能是血管生成因子抑制剂禁忌证晚期 HCC 患者一种有前景的治疗选择。但本研究样本量较少，结果可靠性仍需进一步验证。进一步分析表明，与对照组比较，联合组中位 PFS 和中位 OS 显著延长，与既往研究结果基本相符^[12,19]。在安全性方面，联合组和对照组不良反应未见明显差异，且绝大多数不良反应通过对症支持治疗均好转，提示 TIS 联合 SRF 一线方案治疗不可切除 HCC 总体安全良好。

综上所述，TIS 联合 SRF 一线方案治疗不可切除 HCC 优于单药 SRF 可提高 DCR，显示出改善生存结局的潜力，且安全性良好。但本研究存在以下不足：第一，回顾性研究可能存在选择偏倚；第二，样本量较小，结果稳定性仍需进一步探究；第三，未设置单药 TIS 治疗组，TIS 联

合 SRF 疗效是否优于单药 TIS 尚不清楚。未来, 更大规模、更长时间的随机对照试验将有助于更全面地评估 TIS 联合 SRF 一线方案对不可切除 HCC 患者生存结局的影响。

参考文献

- 1 张繁芹, 张景媛, 郭思宇, 等. 基于网络药理学和分子对接的艾迪注射液治疗肝细胞癌作用机制研究 [J]. 中国药师, 2022, 25(5): 771-781. [Zhang FQ, Zhang JY, Guo SY, et al. Research on the mechanism of Aidi injection in the treatment of hepatocellular carcinoma based on network pharmacology and molecular docking[J]. China Pharmacists, 2022, 25(5): 771-781.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.05.004](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.05.004).
- 2 张拓, 李达军, 王海涛, 等. CYP2C9 对肝细胞癌的迁移、侵袭和增殖的影响 [J]. 医学新知, 2024, 34(6): 674-681. [Zhang T, Li DJ, Wang HT, et al. The effect of CYP2C9 on the migration, invasion, and proliferation of hepatocellular carcinoma[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(6): 674-681.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202404060](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202404060).
- 3 周梦云, 龚财芳, 游川. 多模式镇痛在肝癌肝切除患者中有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(1): 59-67. [Zhou MY, Gong CF, You C. Meta-analysis of the effectiveness and safety of multi-modal analgesia in patients undergoing hepatectomy for liver cancer[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(1): 59-67.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202311117](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202311117).
- 4 孙童, 胡世平, 王馨, 等. 射频消融联合经导管动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的系统评价再评价 [J]. 华西医学, 2023, 38(8): 1211-1218. [Sun T, Hu SP, Wang X, et al. A systematic review and reevaluation of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of primary liver cancer[J]. China West Medical Journal, 2023, 38(8): 1211-1218.] DOI: [10.7507/1002-0179.202302008](https://doi.org/10.7507/1002-0179.202302008).
- 5 张笑丹, 苏江卫, 梁惊, 等. 硫利达嗪通过调控 miR-3174 表达对肝癌 Huh-7 细胞增殖、迁移和侵袭的影响 [J]. 中国药师, 2023, 26(11): 189-196. [Zhang XD, Su JW, Liang J, et al. The effect of thioridazine on the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma Huh-7 cells by regulating the expression of miR-3174[J]. China Pharmacists, 2023, 26(11): 189-196.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202310067](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202310067).
- 6 Lencioni R, Marrero J, Venook A, et al. Design and rationale for the non-interventional global investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and its treatment with sorafenib (GIDEON) study[J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(8): 1034-1041. DOI: [10.1111/j.1742-1241.2010.02414.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02414.x).
- 7 Zhang JF, Shu ZJ, Xie CY, et al. Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of seven staging systems (TNM, Okuda, BCLC, CLIP, CUPI, JIS, CIS) in a Chinese cohort[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e88182. DOI: [10.1371/journal.pone.0088182](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088182).
- 8 蔡秀军, 陈鸣宇, 曹佳胜, 等. 美国国立综合癌症网络临床实践指南: 肝胆癌 (2022.V2) 更新解读 [J]. 临床外科杂志, 2023, 31(1): 11-13. [Cai XJ, Chen MY, Cao JS, et al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in the United States: Update and Interpretation of Hepatobiliary Cancer (2022. V2) [J]. Journal of Clinical Surgery, 2023, 31(1): 11-13.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-6483.2023.01.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2023.01.004).
- 9 Cheng AL, Qin SK, 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. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.11.030](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030).
- 10 Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO Guideline[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(36): 4317-4345. DOI: [10.1200/JCO.20.02672](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02672).
- 11 Kudo M, Finn RS, Qin S, 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. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
- 12 张玉迪. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物对比索拉非尼一线治疗不可切除肝细胞癌的疗效及安全性分析 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023. DOI: [10.26921/d.cnki.ganyu.2023.000495](https://doi.org/10.26921/d.cnki.ganyu.2023.000495).
- 13 Boshuizen J, Peeper DS. Rational cancer treatment combinations: an urgent clinical need[J]. Mol Cell, 2020, 78(6): 1002-1018. DOI: [10.1016/j.molcel.2020.05.031](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.031).
- 14 Wang J, Lu S, Yu X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for

- advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5): 709–717. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.0366](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0366).
- 15 马进原, 王珮, 朱全刚, 等. 仑伐替尼联合替雷利珠单抗治疗肝细胞癌致结肠炎迅速进展 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(3): 349–354. [Ma JY, Wang Y, Zhu QG, et al. A case of rapid progression of colitis caused by hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib combined with tislelizumab[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(3): 349–354.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202305080](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202305080).
- 16 苏展, 车金辉, 裴锐锋. 替雷利珠单抗较索拉非尼作为晚期不可切除肝细胞癌一线治疗的成本-效用分析[J]. *中国药师*, 2024, 27(1): 109–116. [Su Z, Che JH, Pei RF. Cost effectiveness analysis of tirizizumab compared to sorafenib as first-line treatment for advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *China Pharmacist*, 2024, 27(1): 109–116.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202312216](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202312216).
- 17 Shen L, Kato K, Kim SB, et al. RATIONALE-302 Investigators. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(26): 3065–3076. DOI: [10.1200/JCO.21.01926](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01926).
- 18 Ren Z, Ducreux M, Abou-Alfa GK, et al. Tislelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (RATIONALE-208): a multicenter, non-randomized, open-label, phase 2 trial[J]. *Liver Cancer*, 2022, 12(1): 72–84. DOI: [10.1159/000527175](https://doi.org/10.1159/000527175).
- 19 李飞扬. PD-1 单抗在中晚期原发性肝癌中应用的疗效及安全性分析 [D]. 西宁: 青海大学, 2022. DOI: [10.27740/d.cnki.gqhdx.2022.000327](https://doi.org/10.27740/d.cnki.gqhdx.2022.000327).
- 20 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378–390. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857).
- 21 Qin SK, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs. sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(12): 1651–1659. DOI: [10.1001/jamaoncol.2023.4003](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4003).

收稿日期: 2024 年 06 月 14 日 修回日期: 2024 年 07 月 12 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮