

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.008

· 临床研究 ·

卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的疗效评估

许磊, 汪义纯, 康梅, 朱礼阳, 陈东波, 陈象逊, 高玉(安徽医科大学第一附属医院 放射肿瘤科, 安徽 合肥 230000)

[摘要] **目的:** 重新评价卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗原发性肝癌(PHC)的有效性和安全性。**方法:** 回顾性收集2019年1月至2021年5月在安徽医科大学附属第一医院确诊的PHC患者的临床资料。所有患者均接受卡瑞利珠单抗200 mg q3w联合阿帕替尼250 mg qd×21 d治疗。应用卡方检验进行基线特征比较,采用Kaplan-Meier法进行生存分析,从中估计中位总生存期(OS),然后采用Log-Rank检验进行比较;采用单因素Cox回归分析预测影响OS的因素。**结果:** 本研究共纳入43例PHC患者,一线治疗患者的客观缓解率(ORR)为23.3%(7/30),二线及以上治疗患者的ORR为15.4%(2/13)。两组患者的疾病控制率(DCR)分别为83.3%(25/30)和61.5%(8/13),中位无进展生存期(PFS)分别为5.0个月(95% CI 3.2, 6.8)和4.0个月(95% CI 1.7, 6.3)($P=0.514$),中位OS分别为13.0个月(95% CI 11.2, 14.8)和9.0个月(95% CI 2.8, 15.2)($P=0.179$)。在43例患者中,33例(76.7%)存在3级或以上的治疗相关不良反应(AE);最常见的AE为血小板计数下降(14.0%)、高血压(9.3%)和蛋白尿(9.3%)。Cox单因素回归分析显示,Child-Pugh分级是影响PHC患者预后的独立危险因素[$HR=0.324$, 95% CI (0.146, 0.716), $P<0.05$]。**结论:** 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼可显著改善PHC患者的OS、ORR和DCR, AE可控。

[关键词] 原发性肝癌;瑞利珠单抗;阿帕替尼;PD-1抑制剂;免疫治疗;预后

[中图分类号] R735.7;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)04-0331-07

Efficacy evaluation of camrelizumab combined with apatinib in the treatment of primary hepatocellular carcinoma

XU Lei, WANG Yichun, KANG Mei, ZHU Liyang, CHEN Dongbo, CHEN Xiangxun, GAO Yu (Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui, China)

[Abstract] **Objective:** To reevaluate the efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in the treatment of primary hepatic carcinoma (PHC). **Methods:** The clinical data of PHC patients diagnosed in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2019 to May 2021 were retrospectively collected. All patients received camrelizumab 200 mg q3w combined with apatinib 250 mg qd for 21 days. Chi-square test was used to compare the baseline characteristics. Kaplan-Meier method was used to calculate the survival curve, from which the median total survival (OS) was estimated, and then Log-Rank test was used for comparison; Single factor Cox regression analysis was used to predict the factors affecting OS. **Results:** A total of 43 patients with PHC were included in this study. The objective response rate (ORR) of first-line treatment patients was 23.3% (7/30), and the ORR of second-line and above treatment patients was 15.4% (2/13). The disease control rate (DCR) of the two groups were 83.3% (25/30) and 61.5% (8/13), respectively. The median progression-free survival (PFS) was 5.0 months (95% CI 3.2, 6.8) and 4.0 months (95% CI 1.7, 6.3) ($P=0.514$), respectively. The median total survival (OS) was 13.0 months (95% CI 11.2, 14.8) and 9.0 months (95% CI 2.8, 15.2) ($P=0.179$). Among 43 patients, 33 (76.7%) had treatment-related AEs of grade 3 or above. The most common AEs were decreased platelet count (14.0%), hypertension (9.3%) and proteinuria (9.3%). Cox univariate analysis showed that Child-Pugh grade was an independent risk factor affecting the prognosis of PHC patients ($HR=0.324$, 95% CI [0.146, 0.716], $P<0.05$). **Conclusion:** Camrelizumab plus apatinib significantly improved OS, ORR, and DCR in PHC patients, AEs were tolerable and manageable.

[Key words] primary hepatic carcinoma (PHC); camrelizumab; apatinib; PD-1 inhibitor; immunotherapy; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(4): 331-337. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.008]

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是世界上第七大常见癌症,也是癌症死亡的第三大原因^[1-2]。早、中期PHC在手术切除和局部治疗(如肝动脉栓塞化疗术/射频消融)后患者可获得更高的5年总生存(OS)率^[3-4]。目前,包括靶向治疗在内的综合

治疗是提高PHC患者预后的主要措施,但索拉非尼

[基金项目] 安徽省高校自然科学基金(No.KJ2021A0300)

[作者简介] 许磊(1990—),男,硕士,主治医师,主要从事消化道肿瘤的基础及临床研究,E-mail: 346886264@qq.com

[通信作者] 朱礼阳(1991—),E-mail: 773080192@qq.com

和仑伐替尼作为晚期PHC的一线药物预后较差^[5-7]。随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的出现,基于PD-1/PD-L1的ICI已被广泛应用于晚期PHC的治疗^[2,8-9]。虽然通过新的治疗方法提高了PHC患者的OS率,但临床上PHC患者的预后仍然较差,有必要探索更好的抗肿瘤策略来改善PHC的预后^[10]。卡瑞利珠单抗是一种在中国独立开发的PD-1抑制剂。临床研究结果^[11-12]表明,卡瑞利珠单抗对PHC患者临床疗效显著,不良反应(adverse event, AE)可控。阿帕替尼是一种选择性的血管内皮细胞生长因子受体2的酪氨酸激酶抑制剂,在卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期PHC的I、II期临床试验中,均显示了抗肿瘤活性^[13-14]。基于这些理论基础和临床试验开展了本研究,旨在评价卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗PHC在真实世界里的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集安徽医科大学附属第一医院2019年1月至2021年5月期间临床或病理诊断的43例PHC患者的临床资料。本研究为回顾性研究,研究方案征得所在医院伦理审查委员会批准(伦理审批号:quick-PJ2022-08-30),并按照《赫尔辛基宣言》进行。

病例纳入标准:(1)≥18岁;(2)临床或病理诊断为PHC,无局部治疗机会,或患者不愿接受肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)或肝动脉栓塞化疗(transarterial embolization, TAE)或射频消融术(radiofrequency ablation, RFA),不适合手术或局部治疗,或手术或局部治疗后进展;(3)临床病例资料完整,根据第1.1版实体瘤疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumor version 1.1, RECIST 1.1),至少有1个可测量病灶;(4)Child-Pugh分级A或B级,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~1;(5)同意接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗并签署治疗同意书。

病例排除标准:(1)有其他活动性恶性肿瘤者;(2)III~IV级心肺功能不全或高血压不能通过降压药物控制者;(3)严重肝肾功能损害者;(4)3个月内出现出血症状或明确出血倾向、凝血功能异常,有胃肠道出血史或6个月内有明显胃肠道出血倾向或已知遗传性或获得性出血(如凝血功能障碍)或有血栓形成倾向者;(5)孕妇或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

患者饭后口服阿帕替尼250 mg,每日1次。同时静脉注射200 mg卡瑞利珠单抗,持续超过30 min,每3周(21 d)为一周期。出现3/4级AE时暂停治疗,直

到症状缓解至≤2级。治疗持续到疾病发生由RECIST 1.1定义的进展,临床进展(定义为ECOG性能评分=4或症状恶化),不可接受的毒性或死亡。

1.3 疗效及AE评估

本研究的主要终点是OS和无进展生存期(PFS)。肿瘤反应由RECIST 1.1版进行评估,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)定义为CR+PR,疾病控制率(DCR)定义为CR+PR+SD。次要终点包括AE,根据《不良事件常用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Event, CTCAE)》5.0版进行评估。一线治疗队列和二线及以上治疗队列的中位随访时间分别为20.0个月和19.0个月。

1.4 统计学处理

所有数据均采用SPSS 27.0软件进行分析,采用X-tile软件(3.6.1)计算单因素分析的临界值。所有连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数(最小值、最大值)表示,而分类变量则以数字(百分比)表示;采用Kaplan-Meier法进行生存分析,从中估计中位OS,然后采用Log-Rank检验进行比较;采用单因素Cox回归分析,预测影响OS的因素。以双侧 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床基线特征

本研究共纳入了43例不可切除的PHC患者。其中30例患者接受一线阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗的治疗,13例患者接受二线或以上治疗。一线患者男性27例(90%),女性3例(10%)。二线治疗男性11例(84.6%),女性2例(15.4%)。各治疗组间的基线特征平衡良好,见表1。

2.2 疗效

依据RECIST 1.1评价疗效,一线队列PHC患者的ORR为23.3%(7/30),二线及以上队列的ORR为15.4%(2/13)。两组患者的DCR分别为83.3%(25/30)和61.5%(8/13),中位PFS分别为5.0个月(95% CI 3.2, 6.8)和4.0个月(95% CI 1.7, 6.3),中位OS分别为13.0个月(95% CI 11.2, 14.8)和9.0个月(95% CI 2.8, 15.2);6个月OS率分别为80.0%和61.5%,12个月OS分别为63.3%和10.3%。两组间PFS和OS的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$,图1),这提示联合用药在一线和后线治疗的疗效相当(表2)。每个PHC患者最长目标病变直径相对于基线的最佳变化如图2所示。Cox单因素回归分析结果(表3)显示,Child-Pugh分级是影响患者预后的独立危险因素[HR=0.324, 95% CI(0.146, 0.716), $P<0.05$]。

表1 43例PHC患者的临床基线特征

临床基线特征	总例数(N=43)	一线(N=30)	二线及以上(N=13)	χ^2	P
中位年龄/岁	56(53~59)	57(54,61)	54(49,60)		
年龄/岁				0.763	0.302
<60	29	19	10		
≥60	14	11	3		
性别				0.256	0.613
男	38	27	11		
女	5	3	2		
ECOG评分				0.011	0.917
0	7	5	2		
1	36	25	11		
AFP > 400 ng/mL	32	24	8		
Child-Pugh肝功能分级				0.128	0.721
A	35	24	11		
B	8	6	2		
中国肝癌分期				8.074	0.044
I	1	1	0		
II	6	6	0		
III A	6	6	0		
III B	30	17	13		
肿瘤个数				1.596	0.206
单发	17	10	7		
多发	26	20	6		
远处转移	30	17	13	8.074	0.004
HBV感染	27	21	6	2.207	0.137
既往治疗				24.034	<0.001
靶向	9	0	9		
化疗	8	0	8		
手术	16	9	7		
TACE/TAE/RFA	14	12	2		
大血管侵犯	13	10	3	0.452	0.501

表2 PHC患者的疗效评价[n(%)]

疗效	例数(N=43)	一线(N=30)	二线及以上(N=13)	χ^2	P
CR	1(2.3)	1(3.3)	0		
PR	8(18.6)	6(20.0)	2(15.4)		
SD	24(55.8)	18(60.0)	6(46.2)		
PD	10(23.2)	5(16.6)	5(38.4)		
ORR	9(20.9)	7(23.3)	2(15.4)	0.346	0.556
DCR	33(76.7)	25(83.3)	8(61.5)	2.414	0.012

2.3 AE发生情况

根据CTCAE5.0对治疗期间出现的AE进行记录。一线和二线及以上队列PHC患者之间的安全性相似(表3)。在接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗的43例患者中,有42例(97.7%)至少有一次与治疗相关的AE。最常见的AE是贫

血、天冬氨酸转氨酶升高、血小板计数下降。33例(76.7%)报告了3级或以上的治疗相关AE。最常见的AE为血小板计数下降、高血压和蛋白尿(表4)。1例患者发生治疗相关性死亡。多数患者可对对症治疗或停药后缓解,并在治疗期间未发生新的安全事件。

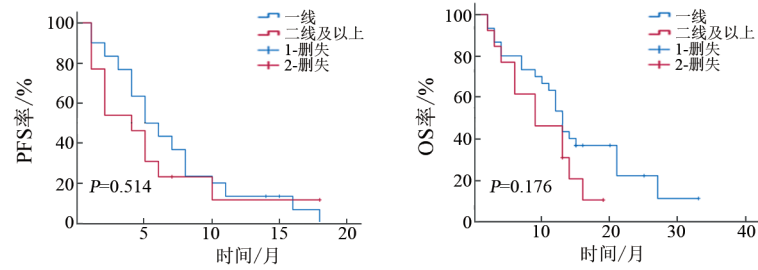
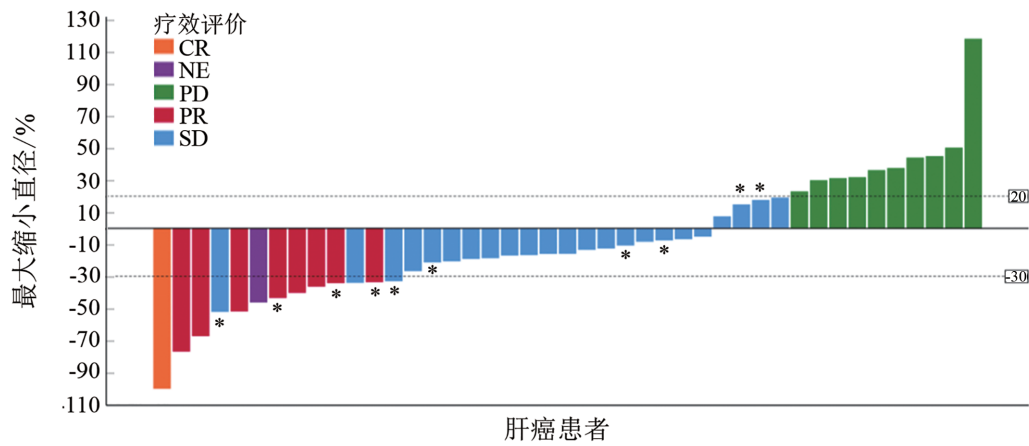


图1 一线和二线治疗PHC患者的PFS和OS的Kaplan-Meier曲线



CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; NE: 不可评估

*仍在接受研究治疗的患者; y轴上肿瘤缩小或增大的比值是最长靶病灶直径之和相对于基线的最佳变化

图2 与基线相比,最长目标病灶直径的最大百分比变化

表3 PHC患者OS的Cox比例风险回归模型分析

	HR	95% CI	P
中国肝癌分期	1.368	0.408, 4.583	0.612
几线治疗	1.654	0.722, 3.791	0.234
年龄(<60 vs ≥60岁)	0.672	0.278, 1.626	0.378
性别(男 vs 女)	2.474	0.907, 6.750	0.077
体表面积(<1.7 vs ≥1.7 m ²)	1.024	0.436, 2.406	0.956
高血压病史(无 vs 有)	0.801	0.317, 2.025	0.639
吸烟史	0.875	0.376, 2.036	0.757
饮酒史	0.930	0.370, 2.333	0.876
ABsAg(阴性 vs 阳性)	0.554	0.256, 1.199	0.134
高血压(无 vs 有)	0.621	0.353, 1.093	0.099
ECOG评分(0 vs 1)	0.972	0.515, 1.835	0.930
Child-Pugh分级(A vs B)	0.324	0.146, 0.716	0.005
AFP(<400 vs ≥400 ng/L)	1.308	0.539, 3.173	0.553
远处转移(无 vs 有)	0.953	0.410, 2.216	0.911
大血管侵犯(无 vs 有)	1.087	0.468, 2.524	0.846
手术(无 vs 有)	0.504	0.208, 1.221	0.129
TACE/TAE/RFA(无 vs 有)	0.489	0.209, 1.143	0.099
GGT(<140 vs ≥140 U/L)	2.535	0.755, 8.518	0.132
淋巴细胞/单核细胞比值	0.511	0.173, 1.508	0.224

GGT:γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyltransferase)

表4 PHC患者AE发生情况 [n(%)]

	总例数(N=43)		一线(N=30)		二线及以上(N=13)	
	1-5级	3/4级	1-5级	3/4级	1-5级	3/4级
全身AE						
乏力	12(27.9)	0	9(30.0)	0	3(23.1)	0
高血压	15(34.9)	4(9.3)	12(40.0)	3(10.0)	3(23.1)	1(7.7)
蛋白尿	17(40.0)	4(9.3)	13(43.3)	3(10.0)	4(30.8)	1(7.7)
手足综合征	14(32.6)	3(7.0)	12(40.0)	3(10.0)	2(15.4)	0
毛细血管增生综合征	10(23.3)	0	8(26.7)	0	2(15.4)	0
血尿	9(20.9)	1(2.3)	8(26.7)	1(3.3)	1(7.7)	0
消化系统AE						
恶心、呕吐	9(20.9)	0	8(26.7)	0	1(7.7)	0
腹泻	12(27.9)	0	10(33.3)	0	2(15.4)	0
腹痛	9(20.9)	1(2.3)	8(26.7)	1(3.3)	1(7.7)	0
腹胀	6(14.0)	0	6(20.0)	0	0	0
食欲不振	8(18.6)	0	7(23.3)	0	1(7.7)	0
血液系统AE						
白细胞减少	17(40.0)	3(7.0)	13(43.3)	2(6.7)	4(30.8)	1(7.7)
贫血	24(55.8)	1(2.3)	15(50.0)	1(3.3)	9(69.2)	1(7.7)
中性粒细胞减少	15(34.9)	3(7.0)	10(33.3)	3(10.0)	5(38.5)	0
血小板减少	18(41.9)	6(14.0)	12(40.0)	3(10.0)	6(46.2)	3(23.1)
肝功能异常						
天冬氨酸转氨酶升高	22(51.2)	3(7.0)	15(50.0)	3(10.0)	7(53.8)	0
丙氨酸转氨酶升高	16(37.2)	3(7.0)	13(43.3)	2(6.7)	3(23.3)	1(7.7)
高胆红素血症	13(30.2)	3(7.0)	10(33.3)	3(10.0)	3(23.1)	0
低蛋白血症	20(46.5)	0	16(53.3)	0	4(30.8)	0
低血钾	3(7.0)	0	2(6.7)	0	1(7.7)	0
其他						
甲状腺功能亢进	1(2.3)	0	1(3.3)	0	0	0
甲状腺功能减低	8(18.6)	0	7(23.3)	0	1(7.7)	0

3 讨论

靶向联合免疫治疗重塑了PHC的治疗前景,提供了一种新的治疗模式。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗已成为美国FDA批准的晚期PHC的一线治疗药物。有研究^[15]显示,阿替利珠单抗联合贝伐单抗的中位PFS为6.8个月,12个月的OS率为67.2%。本研究的结果与以往关于抗血管生成药物与免疫治疗协同作用的研究结果一致^[16-20]。在一项多中心I b/II期临床试验^[4]中,28例患者接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线或以上治疗晚期PHC的ORR为10.7%,中位PFS和OS分别为3.7个月和13.2个月。一项非随机、开放标签、多中心、II期临床研究纳入了对一线靶向治疗无效或难治性/不耐受的晚期PHC患者。一线治疗70例患者,二线治疗120例患者。一线治疗的ORR率为34.3%,二线治疗的ORR率为22.5%。两组患者的中位PFS分别为5.7个月和5.5个月,12

个月OS率分别为74.7%和68.2%^[13]。在本研究中,一线队列的ORR率为20.0%,二线及以上队列的ORR率为15.4%。两组患者的DCR率分别为83.3%和61.5%,中位PFS分别为5.0个月和4.0个月,中位OS分别为13.0个月和9.0个月。进一步证实了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对PHC具有令人鼓舞的抗肿瘤作用,此可能受益于抗血管生成和免疫调节的双重机制。

一些研究^[21-22]已经证实了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗的预后价值,如ECOG评分1、年龄小于65岁、Child-Pugh分级B、AFP大于或等于200 ng/mL、男性、肝硬化、乙肝感染,高淋巴细胞单核细胞比患者的ORR率高于低淋巴细胞单核细胞比患者,高预后营养指数患者的ORR率高于低预后营养指数患者。本研究通过Cox单因素回归分析发现,Child-Pugh分级是影响患者预后的独立危险因素。

在本研究中,最常见的AE分别是贫血(55.8%)、

天冬氨酸转氨酶升高(51.2%)、血小板计数下降(41.9%)、蛋白尿(40.0%)。反应性皮肤毛细血管内皮增生症(reactive cutaneous capillary endothelial, RCCEP)被认为是与卡瑞利珠单抗单药治疗相关的最常见的AE, 先前报道的发生率为67%~97%^[23-28]。本研究结果显示, 与阿帕替尼联合使用时, RCCEP的发生率下降至23.2%。提示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的治疗方案可降低RCCEP的发生率, 与既往研究结果一致^[13-14, 22, 28]。

本研究有几个局限性。首先, 随访时间相对较短, 部分患者未观察到终点事件。其次, 本研究仅纳入43例PHC患者, 样本量小, 可能会导致结果的偏差。第三, 本研究未进一步分析治疗效果是否与患者的分子特征有关, 这可能是预测治疗结果的关键。未来, 需收集更多的大样本和长期的随访医疗数据, 以验证联合方案在一线和后线治疗中的有效性和安全性。在分析预后时, 应考虑患者的分子特征。

综上所述, 本研究结果表明卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗PHC是可行的, 总体耐受性可控。这为不可手术切除的PHC患者的临床治疗提供了强有力的指导。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] KUDO M, FINN R S, EDELINE J, *et al.* Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 167: 1-12. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.02.009.
- [3] 陈巍, 韩峥, 邹艳丽, 等. 瑞戈非尼通过 miR-122 调控人肝癌 SMMC-7721 细胞的增殖和凋亡[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(8): 796-802. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.005.
- [4] Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 7. DOI: 10.1038/s41572-021-00245-6.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [6] ALSINA A, KUDO M, VOGEL A, *et al.* Effects of subsequent systemic anticancer medication following first-line lenvatinib: a post hoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Liver Cancer*, 2020, 9(1): 93-104 [2022-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024884/>. DOI: 10.1159/000504624.
- [7] YAU T, PARK J W, FINN R S, *et al.* Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 77-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5.
- [8] KRAEHEBUEHL L, WENG C H, EGHBALI S, *et al.* Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1): 37-50 [2022-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/1428624/>. DOI: 10.1038/s41571-021-00552-7.
- [9] LLOVET J M, CASTET F, HEIKENWALDER M, *et al.* Immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 151-172. DOI: 10.1038/s41571-021-00573-2.
- [10] HIRAOKA A, KUMADA T, TADA T, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: early clinical experience[J/OL]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2022, 5(2): e1464 [2022-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8842687/>. DOI: 10.1002/cnr.2.1464.
- [11] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
- [12] QIN S K, LI Q, GU S Z, *et al.* Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(7): 559-568. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00109-6.
- [13] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2571.
- [14] MEI K M, QIN S K, CHEN Z D, *et al.* Camrelizumab in combination with apatinib in second-line or above therapy for advanced primary liver cancer: cohort A report in a multicenter phase I b/II trial[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002191 [2022-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7986650/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-002191.
- [15] TSILIMIGRAS D I, MORIS D. Atezolizumab plus bevacizumab for advanced, unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J BUON*, 2021, 26(2): 637.
- [16] TARTOUR E, PERE H, MAILLIERE B, *et al.* Angiogenesis and immunity: a bidirectional link potentially relevant for the monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30(1): 83-95. DOI: 10.1007/s10555-011-9281-4.
- [17] VANNEMAN M, DRANOFF G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 237-251 [2022-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3967236/>. DOI: 10.1038/nrc3237.
- [18] SHARMA P, ALLISON J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 205-214. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.030.
- [19] ALLEN E, JABOUILLE A, RIVERA L B, *et al.* Combined antiangiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor immunity through HEV formation[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(385): eaak9679 [2022-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC5554432/. DOI: 10.1126/scitranslmed.aak9679.
- [20] JU S G, ZHOU C, YANG C T, *et al.* Apatinib plus camrelizumab with/without chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a real-world experience of a single center[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 835889[2022-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8841670/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.835889.
- [21] WANG D X, YANG X, LONG J Y, *et al.* The efficacy and safety of apatinib plus camrelizumab in patients with previously treated advanced biliary tract cancer: a prospective clinical study[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 646979[2022-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8071846/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.646979.
- [22] ZENG Z M, JIANG Y F, LIU C Z, *et al.* Efficacy and biomarker exploration of camrelizumab combined with apatinib in the treatment of advanced primary liver cancer: a retrospective study [J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(10): 1093-1098. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001127.
- [23] FANG W F, YANG Y P, MA Y X, *et al.* Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1338-1350. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30495-9.
- [24] HUANG J, XU B H, MO H N, *et al.* Safety, activity, and biomarkers of SHR-1210, an anti-PD-1 antibody, for patients with advanced esophageal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1296-1304. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2439.
- [25] SONG Y Q, WU J Q, CHEN X C, *et al.* A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24): 7363-7369. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1680.
- [26] CHEN X L, MA L Y, WANG X, *et al.* Reactive capillary hemangiomas: a novel dermatologic toxicity following anti-PD-1 treatment with SHR-1210[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1): 173-181. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0172.
- [27] XIA H, ZHOU C, LUO Z X, *et al.* Apatinib-induced hand-foot skin reaction in Chinese patients with liver cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 624369[2022-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8107464/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.624369.
- [28] PENG Z, WEI J, WANG F, *et al.* Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3069-3078. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4691.

[收稿日期] 2022-12-09

[修回日期] 2023-03-13

[本文编辑] 党瑞山