

TACE 联合靶向或免疫药物治疗中晚期肝细胞癌的研究进展

李国良^{1,2} 赵得武^{1,2} 潘彪^{1,2} 王海久^{1*}

1. 青海大学附属医院 青海西宁 810000

2. 青海大学 青海西宁 810000

摘要：原发性肝癌（primary carcinoma of liver）主要包括肝细胞癌（HCC）、肝内胆管癌（ICC）和混合型肝细胞癌—胆管癌（cHCC-CCA）三种不同病理学类型，其中 HCC 占 75%~85%，最为多见。HCC 的全球发病率上升和死亡率居高不下，要求我们采取紧急和创新的措施来改善患者的预后。随着近些年靶向治疗的兴起，通过治疗方式的改进，较大程度降低了 HCC 患者死亡率，并改善了患者生活质量。在本综述中，我们论述了 TACE 联合靶向以及 TACE 联合免疫治疗中晚期 HCC 的最新研究成果，涵盖了联合治疗策略的临床证据，以及探索了未来 TACE 联合治疗在未来为肝癌患者提供个性化的综合治疗方案，提高患者生存期的潜力。

关键词：TACE；靶向治疗；免疫治疗；肝细胞癌

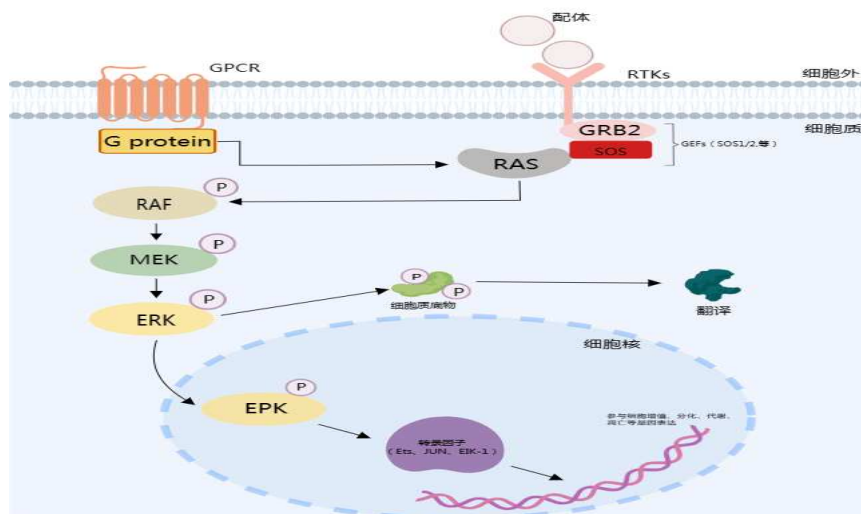


图 1 (Created with MedPeer,medpeer.cn)

引言

肝细胞癌 (HCC) 是全球最常见的恶性肿瘤之一，在癌症相关死亡中位列第三^[1]。HCC 的特点是发病隐匿，肝细胞癌恶性程度高，死亡率高，多数患者确诊时已属中晚期，预后较差^[2]，对于中晚期 HCC 患者，经导管动脉化疗栓塞 (Transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是最常用的治疗方法之一^[3,4]。TACE 治疗因其方式的局限性常引起大多数肿瘤细胞坏死，导致残留肿瘤中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平升高，这被认为与肿瘤复发之间存在相关关系^[5]。抗血管生成药物

可以通过阻断缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) / VEGF 通路抑制 TACE 后残留肿瘤的增殖和转移，这可能与改善预后有关^[5]。免疫逃逸是恶性肿瘤发生发展的重要机制之一，PD-1 主要表达于 T 细胞表面，通过与 PD-L1 结合调节 T 细胞活性，诱导 T 细胞衰竭，抑制 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤能力^[6]，免疫检查点抑制剂通过与 PD-1 结合，阻止 T 细胞表面 PD-1 受体与肿瘤细胞表面 PD-L1 结合，从而减轻肿瘤细胞对 T 细胞的耗竭作用，理论上增强肿瘤免疫，在实体肿瘤中可表现出一定的疗效^[7]。

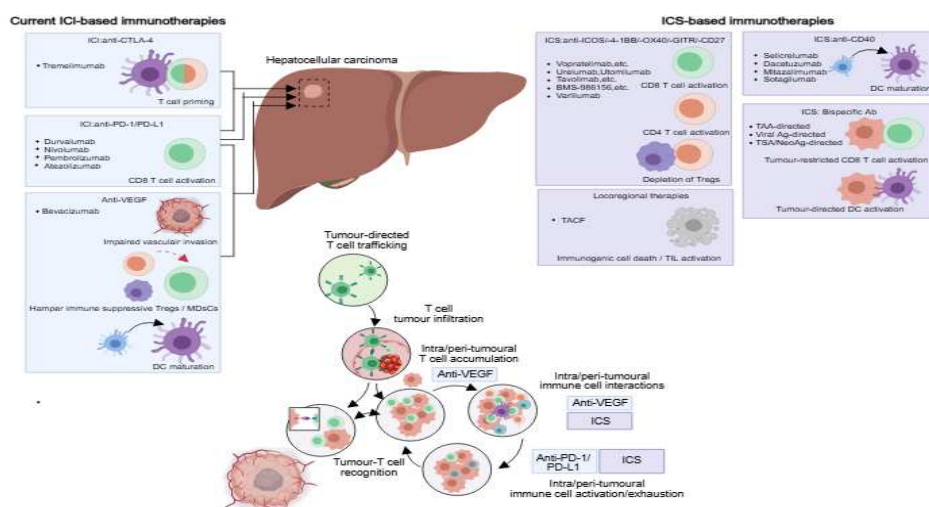


图 2 (Created with MedPeer,medpeer.cn)

1. TACE 联合靶向治疗的理论依据

受体酪氨酸激酶 (Receptor tyrosine kinases, RTKs) 是最大的一类酶联受体, 当细胞中的 RTKs 异常激活时, 它们可以成为肿瘤发展的推动因素。RTK-Ras-MAPK 信号通路在细胞内扮演着至关重要的角色, 这一通路的激活引发了一连串蛋白质相互作用和磷酸化事件, 最终导致细胞核内基因表达的调节。当外界配体结合到细胞膜上的 RTK 时, 信号传导路径启动, 该路径的基本步骤见图 1。根据 BCLC, 治疗根据肿瘤分期、肝功能和体能状态进行分层。无法进行手术治疗或消融的中期 HCC (BCLC B 期) 最好通过 TACE 治疗, 该疗法已被证明可将中位生存期从 16 个月延长至 20 个月 [8, 9]。TACE 治疗后的反应率约为 35% [9, 10]。TACE 治疗可导致 HCC 患者 VEGF 上调 [11]。由于靶向治疗药物也针对 VEGF [12], 它作为抑制因子与 TACE 联合使用可能会减少新血管形成, 从而增强化疗栓塞的效果。

1.1 TACE 联合索拉非尼

对于 BCLC C 期患者, 索拉非尼是一种口服多酪氨酸激酶和血管生成抑制剂, 具有抗血管内皮生长因子受体 (VEGFR)-2、PDGFR、c-Kit 受体、BRAF 和 p38 信号转导通路的活性, 在研究进行时被视为标准治疗 (SOC) [13]。Zhao 等 [14] 人提出了一种风险评分, 根据血管侵犯、Child-Pugh 分期和肿瘤负荷将 BCLC C 期患者进一步分为亚组。评分低于 11.5 的患者应接受联合治疗。2020 年一项试验结果 [15], 表示在靶向治疗期间, 出现病情进展后使用靶向联合 TACE 序贯治疗可改善 HCC 患者的预后情况 (HR=0.08; 95%CI: 0.01 ~ 0.71;

P=0.023)。提示单纯靶向药物治疗的 HCC 患者在肿瘤进展后, 继续联合 TACE 治疗仍然能使患者生存获益。

Liu 等 [16] 人回顾性地比较了接受 TACE 和索拉非尼治疗的 BCLC C 期 HCC 患者与单独接受 TACE 治疗的患者; 证实了联合组具有更好的局部肿瘤控制和更长的生存期。德国三家肝病中心的回顾性队列研究中 TACE 单药治疗组的一年中位 OS 和生存率略高于 Liu 等 [13] 人报告的。Lee 等 [17] 人分析了接受 TACE 单药治疗或联合索拉非尼治疗的患者, 单药治疗组的生存时间短于联合治疗组。然而, 由于 BCLC C 期患者的临床变异性很高, 因此必须谨慎解读这些差异 [17]。Varghese 等 [18] 人还分析了 BCLC B 期和 C 期患者的混合数据集, 发现联合治疗对这两个阶段的生存都有好处。此外, Kudo 等 [19] 人最近进行的一项前瞻性试验 (TACTICS) 强调了联合治疗对局部肿瘤控制的影响, 尽管只有少数患者患有 BCLC C 期 HCC。总之, 对于 BCLC C 期患者, TACE 和索拉非尼联合治疗似乎是可行且安全的。

1.2 TACE 联合仑伐替尼

TACE 联合序贯仑伐替尼的贯疗法是治疗中期 HCC 的首选疗法。一项回顾性研究 [20] 结果显示 ORR 为 76.7%, DCR 为 96.7%, 中位 PFS 为 6.1 个月。而韩国一项关于仑伐替尼治疗 HCC 的研究的 ORR、DCR 和 PFS 分别为 16.2%、83.8% 和 4.6 个月 [21]。通过与韩国研究的比较可以发现序贯疗法的效果明显优于仑伐替尼单药治疗。一项多中心、随机、开放标签、平行组、III 期临床研究 [22] 在中位随访 17.0 个月后的预设事件驱动中期分析中, LEN-TACE 组的

中位 OS 显著更长 (17.8 对 11.5 个月; 风险比 0.45; $P < 0.001$), LEN-TACE 组的中位无进展生存期为 10.6 个月, LEN 组为 6.4 个月 (风险比, 0.43; $P < 0.001$), 根据改良的 RECIST, LEN-TACE 组患者的客观缓解率更高 (54.1% 对 25.0%, $P < 0.001$)。

与靶向治疗失败后接受 TACE 治疗相比, TACE-仑伐替尼序贯治疗具有以下优势: TACE 通过化疗药物直接杀伤肿瘤细胞、栓塞剂阻断肿瘤供血血管, 有效缩小肿瘤体积; 仑伐替尼可抑制 TACE 后缺血诱导的血管生成因子表达, 减少血管生成和肿瘤复发; 而靶向药物诱导后, 由于肿瘤血管缺血、“正常化”, 肝脏血流量和肝动脉管径较靶向药物诱导前明显减少^[23]。

1.3 TACE 联合瑞戈非尼

瑞戈非尼是一种新型口服多激酶抑制剂, 2017 年获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于索拉非尼治疗失败后晚期 HCC 患者的二线治疗。瑞戈非尼可以抑制 VEGFR、免疫球蛋白酪氨酸激酶及表皮生长因子同源结构域-2 (TIE-2)、血小板衍生的生长因子受体- β (PDGFR- β) 和成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR-1) [24, 25]。多项临床研究表明, TACE 联合靶向药物治疗晚期 HCC 患者疗效更佳 [19, 26]。一项研究^[27]中, 62.5% 的晚期 HCC 患者通过瑞戈非尼联合 TACE 治疗获得客观缓解, 81.3% 的患者获得疾病控制, 3 个月和 6 个月 PFS 时间分别为 92.7% 和 81.3%; 联合治疗期间, CTCAE 3 级以上患者最常见的 sAE 为高血压, 发生率为 18% ($n=3$, 其中 3 级 sAE 2 例, 4 级 sAE 1 例), 无治疗相关死亡发生。

瑞戈非尼作为一种多靶点 TKI, 可以在 TACE 治疗后降低 VEGFRs 的表达, 从而改善肿瘤反应, 降低复发率^[28]。Choi 等^[26]的研究显示, 在 TACE 基础上联合另一种 TKI (索拉非尼) 对延缓晚期 HCC 患者的肿瘤进展有显著作用, 但尚无明确证据表明患者有生存获益。因此一线靶向治疗后复发的患者有望从瑞戈非尼联合 TACE 治疗中获益。

2. TACE 联合免疫治疗的理论依据

程序性死亡受体 1 (PD-1) 为共刺激受体 B7/CD28 家族成员, 主要表达于 T 细胞表面^[29], 而其配体 PD-L1 主要在人体细胞中广泛表达, 而两者的结合可以抑制免疫细胞对自身的攻击, PD-L1 的高表达通过降低与受体结合的敏感性造成 T 细胞耗竭^[30], 而 PD-1 的低表达也会抑制 T 细胞的

增殖, 肝癌组织相比正常组织, PD-L1 明显高表达, 促使肿瘤血管生成及转移, 同时抑制免疫细胞的功能, 从而逃避免疫监视^[31], 免疫检查点抑制剂通过与 PD-1/PD-L1 结合, 该路径的基本步骤见图 2, 从而阻断 PD-1 与其受体 PD-L1 结合, 抑制肿瘤细胞对 T 淋巴细胞的耗竭, 增强机体抗肿瘤能力。抑制程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1) 和程序性死亡配体 1(PD-L1) 之间免疫检查点相互作用的免疫疗法已在某些多组织来源转移性癌症患者中表现出显著的生存获益^[32-35]。HCC 病变中存在表达 PD-1 的肿瘤浸润淋巴细胞及其与结果的相关性表明, 免疫治疗方法可能在这种情况下有用^[36-39]。

2.1 TACE 联合 PD-1 抑制剂

帕博利珠单抗是一种针对 PD-1 的人源化单克隆抗体, 在一项研究^[40]中, 该药物与仑伐替尼联合使用, 在无法接受 TACE 治疗的不可切除性 HCC 患者中表现出良好的抗肿瘤活性和可控的安全性^[41]。恢复抗肿瘤免疫活性和抑制血管生成可能与 TACE 所实现的局部坏死相辅相成^[42]。在一项研究^[10]中, TACE 联合帕博利珠单抗的抗肿瘤活性表明超过 93% 的患者在治疗后 12 周内无进展, 中位持续时间为 10.3 个月。尽管这项临床研究缺乏对照组, 但 TACE 联合帕博利珠单抗使接受治疗的患者获得了持久的抗肿瘤反应, 持续时间中位数为 7.3 个月, 中位 OS 为 33.9 个月。与最近发表的一项研究^[10]相比更为有利, 进一步加强了未来对这一部分 HCC 人群进行研究的理由。目前全球范围内进行的临床研究说明一部分患者可能从 TACE 加 PD-1 单药治疗中获益, 而不会遭受过多的 AE。

研究^[10]还发现了 SPP1 过度表达的证据, SPP1 是 HCC 中的不良预后标志物, 也称为骨桥蛋白, 它有助于通过髓细胞/巨噬细胞极化^[43]形成 HCC 中的免疫耐受性微环境^[44]并对免疫治疗反应产生不利影响^[45]。基线 SPP1 表达与对 TACE 联合帕博利珠单抗的反应之间出现正相关性, 因为它与回顾性证据相呼应, 表明在具有促炎性肿瘤微环境的患者中接受 TACE 的预后转归有所改善^[46]。TACE 联合帕博利珠单抗的组合是可耐受的、可实现的, 并且具有初步但令人信服的疗效证据, 适用于中期 HCC 患者。

2.2 TACE 联合 PD-L1 抑制剂

度伐利尤单抗是一种针对程序性死亡配体-1 (PD-L1) 的人源化单克隆抗体, 其作用机制在于阻断 PD-L1 与活化 T 细胞表面的 PD-1 及 CD80 的结合, 进而增强 T 细胞对肿

瘤细胞的杀伤能力^[47]。EMERALD-1是首项TACE联合靶向免疫治疗肝癌获得阳性结果的全球Ⅲ期研究,对TACE联合度伐利尤单抗+贝伐珠单抗、TACE+度伐利尤单抗与单纯TACE进行了对比,显示TACE联合度伐利尤单抗+贝伐珠单抗较单纯TACE显著提升了客观缓解率(ORR 43.6% vs 29.6%),延长了中位无进展生存期(mPFS 15.0 vs 8.2个月)^[48]。

在度伐利尤单抗联合TACE(D-T)治疗阶段中,抗PD-L1的度伐利尤单抗作为免疫治疗药物的安全性和耐受性良好。因此,在继HIMALAYA研究和TOPAZ-1研究的亮眼表现之后,EMERALD-1研究又为肝胆肿瘤带来了综合治疗手段和疗效上的新突破。

3. 总结

TACE与免疫治疗或靶向治疗的联合在现有的临床研究中证实具有协同增效的作用;相较于单纯TACE治疗,具有更好的局部疗效,总生存期、无进展生存期明显获益。联合治疗的不良反应发生率可能较高,但程度较轻,总体可控,无严重不良事件发生,因此联合治疗是安全、有效的。

4. 展望

在我们上文论述的临床研究中,联合治疗的部分患者肝内病灶明显缩小,局部疗效明显,对于如何甄别那些能明显生存获益的患者,如何选择最优的TACE方案、联合治疗的顺序和时机,让不同的患者接受个体化治疗,达到更好的疗效,仍是今后需要探索的方向^[49],近几年随着新靶向药物以及免疫治疗的兴起,例如细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)是另一个肿瘤免疫治疗的重要靶点^[50],在晚期HCC中,CTLA-4单抗伊匹木单抗(Ipilimumab)与TACE的抗联合方案应用暂未出现,对于不同的、未出现却具有潜力的联合治疗方案层出不穷,何时联合、如何联合能达到更好的疗效,是临床医生、科研工作者探讨的热点,期待将来的研究能解决这些问题,为肝癌患者提供个性化的综合治疗方案,提高患者生存期。

注:李国良和赵得武撰写了本文,他们对这项工作的贡献相同,王海久是通讯作者

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.

[2] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*,2018,391(10127):1301-1314.

[3] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2018,69(1):182-236.

[4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *临床肝胆病杂志*,2024,40(5):893-918.

[5] Wang B, Xu H, Gao Z Q, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Acta Radiol*,2008,49(5):523-529.

[6] Liu Y, Cao X. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis[J]. *J Mol Med (Berl)*,2016,94(5):509-522.

[7] Yap T A, Parkes E E, Peng W, et al. Development of Immunotherapy Combination Strategies in Cancer[J]. *Cancer Discov*,2021,11(6):1368-1397.

[8] EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2012,56(4):908-943.

[9] Llovet J M, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*,2003,37(2):429-442.

[10] Han G, Berhane S, Toyoda H, et al. Prediction of Survival Among Patients Receiving Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Response-Based Approach[J]. *Hepatology*,2020,72(1):198-212.

[11] Schicho A, Hellerbrand C, Kruger K, et al. Impact of Different Embolic Agents for Transarterial Chemoembolization (TACE) Procedures on Systemic Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2016,4(4):288-292.

[12] Greten T F, Korangy F, Manns M P, et al. Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*,2009,100(1):19-23.

[13] Koch C, Goller M, Schott E, et al. Combination of Sorafenib and Transarterial Chemoembolization in Selected Patients with Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study at Three German Liver Centers[J]. *Cancers (Basel)*,2021,13(9).

[14] Zhao Y, Wang W J, Guan S, et al. Sorafenib combined

with transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a large-scale multicenter study of 222 patients[J]. *Ann Oncol*,2013,24(7):1786–1792.

[15] Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, et al. Lenvatinib–Transarterial Chemoembolization Sequential Therapy as an Effective Treatment at Progression during Lenvatinib Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma[J]. *Liver Cancer*,2020,9(6):756–770.

[16] Liu K C, Hao Y H, Lv W F, et al. Transarterial Chemoembolization Combined with Sorafenib in Patients with BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma[J]. *Drug Des Devel Ther*,2020,14:3461–3468.

[17] Lee S W, Lee T Y, Peng Y C, et al. The therapeutic benefits of combined sorafenib and transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Dig Dis*,2020,21(5):287–292.

[18] Varghese J, Kedarisetty C, Venkataraman J, et al. Combination of TACE and Sorafenib Improves Outcomes in BCLC Stages B/C of Hepatocellular Carcinoma: A Single Centre Experience[J]. *Ann Hepatol*,2017,16(2):247–254.

[19] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. *Gut*,2020,69(8):1492–1501.

[20] Chen R, Li L, Li Y, et al. Efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization–lenvatinib sequential therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a single–arm clinical study[J]. *J Gastrointest Oncol*,2022,13(3):1367–1375.

[21] Cheon J, Chon H J, Bang Y, et al. Real–World Efficacy and Safety of Lenvatinib in Korean Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis[J]. *Liver Cancer*,2020,9(5):613–624.

[22] Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First–Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH)[J]. *J Clin Oncol*,2023,41(1):117–127.

[23] Matsuda N, Imai N, Kuzuya T, et al. Progression After Molecular Targeted Agents: Hepatic Arterial Changes and Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma[J]. *In Vivo*,2021,35(2):1185–1189.

[24] Rimassa L, Pressiani T, Personeni N, et al. Regorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*,2017,17(7):567–576.

[25] Mross K, Frost A, Steinbild S, et al. A phase I dose–escalation study of regorafenib (BAY 73–4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*,2012,18(9):2658–2667.

[26] Choi G H, Shim J H, Kim M J, et al. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial chemoembolization for advanced–stage hepatocellular carcinoma: results of propensity score analyses[J]. *Radiology*,2013,269(2):603–611.

[27] Wang H, Xiao W, Han Y, et al. Study on safety and efficacy of regorafenib combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma after first–line targeted therapy[J]. *J Gastrointest Oncol*,2022,13(3):1248–1254.

[28] Bao Y, Feng W M, Tang C W, et al. Endostatin inhibits angiogenesis in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. *Hepatogastroenterology*,2012,59(117):1566–1568.

[29] Wei F, Zhong S, Ma Z, et al. Strength of PD–1 signaling differentially affects T–cell effector functions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2013,110(27):E2480–E2489.

[30] Strome S E, Dong H, Tamura H, et al. B7–H1 blockade augments adoptive T–cell immunotherapy for squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*,2003,63(19):6501–6505.

[31] Bai J, Liang P, Li Q, et al. Cancer Immunotherapy – Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*,2021,16(2):239–248.

[32] Whiteside T L, Demaria S, Rodriguez–Ruiz M E, et al. Emerging Opportunities and Challenges in Cancer Immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*,2016,22(8):1845–1855.

[33] Weber J S, D’ Angelo S P, Minor D, et al. Nivolumab

versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2015,16(4):375-384.

[34] Motzer R J, Escudier B, Mederott D F, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*,2015,373(19):1803-1813.

[35] Topalian S L, Drake C G, Pardoll D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*,2015,27(4):450-461.

[36] Prieto J, Melero I, Sangro B. Immunological landscape and immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2015,12(12):681-700.

[37] Flecken T, Schmidt N, Hild S, et al. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8+ T-cell responses in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*,2014,59(4):1415-1426.

[38] Shi F, Shi M, Zeng Z, et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Int J Cancer*,2011,128(4):887-896.

[39] Breous E, Thimme R. Potential of immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2011,54(4):830-834.

[40] Llovet J M, Vogel A, Madoff D C, et al. Randomized Phase 3 LEAP-012 Study: Transarterial Chemoembolization With or Without Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Curative Treatment[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2022,45(4):405-412.

[41] Finn R S, Ikeda M, Zhu A X, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(26):2960-2970.

[42] Llovet J M, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol*

Hepatol,2021,18(5):293-313.

[43] Liu L, Zhang R, Deng J, et al. Construction of TME and Identification of crosstalk between malignant cells and macrophages by SPP1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2022,71(1):121-136.

[44] Liu Y, Xun Z, Ma K, et al. Identification of a tumour immune barrier in the HCC microenvironment that determines the efficacy of immunotherapy[J]. *J Hepatol*,2023,78(4):770-782.

[45] Yamauchi R, Ito T, Yoshio S, et al. Serum osteopontin predicts the response to atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol*,2023,58(6):565-574.

[46] Pinato D J, Murray S M, Forner A, et al. Trans-arterial chemoembolization as a loco-regional inducer of immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma: implications for immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*,2021,9(9).

[47] Cheng Y, Spigel D R, Cho B C, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*,2024,391(14):1313-1327.

[48] Riccardo Lencioni et al., EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization.. *JCO 42, LBA432-LBA432(2024)*.

[49] 姜楠, 黄金涛, 聂宏, 等. TACE联合靶向免疫药物治疗晚期肝细胞癌的有效性和安全性[J]. *介入放射学杂志*,2023,32(5):441-445.

[50] Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, Zenke Y, Lee KH, Wang Q, Navarro A, Bernabe R, Buchmeier EL, Chang JW, Shiraishi Y, Goksu SS, Badzio A, Shi A, Daniel DB, Hoa NTT, Zemanova M, Mann H, Gowda H, Jiang H, Senan S; ADRIATIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Oct 10;391(14):1313-1327.