

阿替利珠联合贝伐珠治疗晚期肝癌的安全性及有效性的荟萃分析

田维松, 陈治梁, 余天雾*

重庆医科大学附属永川医院, 肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2025年2月25日; 录用日期: 2025年3月18日; 发布日期: 2025年3月26日

摘要

目的: 阿替利珠单抗(attezolizumab)联合贝伐珠单抗(bevacizumab)于2020年被中国国家药品监督管理局批准作为晚期肝细胞癌(HCC)的一线治疗药物。但各随机对照试验(RCT)及回顾性研究报道的两药安全性及有效性不尽相同, 本研究的目的是进一步评估两者联合治疗晚期HCC的有效性 & 安全性。方法: 在Web of Science、PubMed、Embase、Cochrane、CBM、知网、万方、维普各数据库检索了2018年1月1日至2023年10月1日关于阿替利珠单抗联合贝伐单抗来治疗晚期HCC的合格文献。结果包括总缓解率(OR)、完全缓解率(CR)、部分缓解率(PR)、中位总生存期(mOS)、中位无进展生存期(mPFS)和不良事件(AE)。结果: 纳入了42项研究, 包括3168名患者。基于实体瘤反应评价标准(RECIST)的长期(超过6周)治疗反应的OR、CR和PR分别为26%、3%和23%。合并的总生存期为12.2个月, 合并中位无进展生存期为6.9个月。在治疗期间, 63%的患者发生了不良事件, 其中3级及以上的不良事件的发生率为42%。结论: 阿替利珠单抗联合贝伐单抗治疗晚期HCC有效性和安全性良好。阿替利珠单抗联合贝伐单抗在晚期HCC的长期、一线和标准剂量治疗中显示出较好的肿瘤缓解率。

关键词

肝细胞癌, 阿替利珠单抗, 贝伐珠单抗

Meta-Analysis of Safety and Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma

Weisong Tian, Zhiliang Chen, Tianwu Yu*

Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 田维松, 陈治梁, 余天雾. 阿替利珠联合贝伐珠治疗晚期肝癌的安全性及有效性的荟萃分析[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 92-109. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42151

Received: Feb. 25th, 2025; accepted: Mar. 18th, 2025; published: Mar. 26th, 2025

Abstract

Objective: Atezolizumab in combination with bevacizumab was approved by the National Medical Products Administration of China in 2020 as the first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). However, the safety and efficacy reported varied between randomized controlled trials (RCT) and retrospective studies. The purpose of this study was to further evaluate the efficacy and safety of the combination in the treatment of advanced HCC. **Method:** The databases of Web of Science, PubMed, Embase, Cochrane, CBM, CNKI, Wanfang, and Virpup for the combination of bevacizumab and bevacizumab for advanced HCC were searched from January 1, 2018 to October 1, 2023. The results included the overall response rate (OR), complete response rate (CR), partial response rate (PR), median overall survival (mOS), median progression-free survival (mPFS), and adverse events (AEs). **Results:** 42 studies were included, including 3168 patients. The OR, CR, and PR for long-term treatment response (over 6 weeks) based on the response evaluation criteria (RECIST) for solid tumors were 26%, 3%, and 23%, respectively. The combined overall survival was 12.2 months, and the combined median progression-free survival was 6.9 months. During the treatment period, 63% of the patients had adverse events, with the incidence of grade 3 and above being 42%. **Conclusion:** Atezolizumab combined with bevacizumab in advanced HCC. Atezolizumab combined with bevacizumab showed better tumor response rates in long-term, first-line and standard dose therapy for advanced HCC.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Atezolizumab, Bevacizumab

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

肝细胞癌(HCC)是最常见的肝癌类型, 约占 90%的病例[1]。已知 HCC 的主要危险因素是病毒性、代谢性、毒性和免疫系统相关疾病[2]。尽管乙型肝炎病毒(HBV)疫苗计划的成功实施降低了中年人(30~59岁) HCC 的发病率, 但由于非酒精性脂肪性肝病的流行, HCC 的发病率和死亡率继续上升。研究表明, 到 2040 年, 全球 HCC 死亡率将再增加 41% [3] [4]。根治性切除是治疗肝癌最有效的方法, 但我国肝癌的早期诊断率低, 仅有不到 30%的患者具备根治性手术的机会, 大多数肝癌患者在初诊时已属中晚期(CNLC-IIb 期、IIIa 期、IIIb 期) [5]。对于晚期 HCC, 系统性抗癌策略是主要治疗方法[6] [7]。2020 年 5 月, 基于 III 期 IMbrave150 试验, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗被授权作为晚期 HCC 的一线治疗新药[8] [9]。但各研究中心的 RCT 及回顾性研究的结果不一致, 需要进一步的研究来确定联合治疗在临床实践中的真正效用[9]-[11]。一篇纳入了 23 项研究, 包括 3168 名患者的荟萃分析显示: 基于实体瘤反应评价标准(RECIST)的长期(超过 6 周)治疗反应的 OR、CR 和 PR 分别为 26%、2%和 23%, 合并的 mOS 为 14.7 个月, mPFS 为 6.7 个月[12]。本荟萃分析纳入更多的原始研究及样本量, 旨在进一步评估阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗晚期 HCC 的有效性和安全性。

2. 研究方法

2.1. 数据库与检索策略

2 名研究人员独自在 Web of Science、PubMed、Embase、Cochrane、CBM、知网、万方、维普中检索了 2018 年 1 月 1 日至 2023 年 10 月 1 日发表的符合条件的论文。中文数据库检索策略是(“贝伐珠单抗”和“阿替利珠”和“肝细胞癌”)。英文数据库使用的搜索策略是(“atezolizumab”或“MPDL3280A”或“Tecentriq”或“RG7446”)和(“Bevacizumab”或“Mvasi”或“Avastin”或“Bevacizumab awwb”) AND (“Liver cancer” OR “Hepatocellular Carcinoma” OR “Hepatoma” OR “HCC”)。搜索没有基于地理、种族或年龄的限制。此外,对可能符合条件的文章的参考文献进行了调查,以进行有用的研究。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准如下: (1) 研究对象: 所有经影像学及病理学明确诊断为 HCC 的患者; (2) 干预措施: 患者使用阿替利珠单抗和贝伐珠单抗进行治疗, 且按阿替利珠 1200 mg + 贝伐珠 15 mg/kg 标准剂量; (3) 结局: 文献中至少记录了一种临床肿瘤结局, 如总缓解率、完全缓解率、部分缓解率、中位总生存期、中位无进展生存期和不良事件; (4) 研究: 前瞻性临床和回顾性研究, 包括随机对照试验、队列研究和单臂研究。排除标准如下: (1) 病理研究、动物实验、病例报告、综述、信函、会议摘要、评论和社论; (2) 其他文字文献或者资料不全的; (3) 原始文献缺失。

2.3. 数据提取与质量评价

2 名研究者独立从纳入的文章中提取数据。提取的数据如下: 第一作者、发表年份、研究类型、样本量、年龄、干预方法、报告终点。临床和安全性结果为 mOS、mPFS、OR、CR、PR 以及任何 AE 和 ≥ 3 级 AE。纳入的回顾性单臂研究的质量采用 JBI 量表(the JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series)进行评估[13]。采用纽卡斯尔-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa Scale)对纳入的 RCT 研究和有对照组的回顾性研究进行评价[14]。

2.4. 统计分析

所有数据分析均使用 STATA MP 17.0, 当数据不符合正态分布时, 应用双反正弦变换。95% CI 表示所有合并结果的影响幅度。采用 I^2 统计量对研究进行异质性分析, 当 $I^2 < 50\%$ 时采用固定效应模型, 当 $I^2 > 50\%$ 时采用随机效应模型。当 $I^2 \geq 50\%$, 异质性显著, 对基于效应量入选所有文章进行敏感性分析。此外, 采用 Egger's 检验评估纳入研究的发表偏倚。

3. 研究结果

3.1. 纳入文献情况

通过仔细检索上述数据库, 共找到份有关 3361 篇相关文献。经过一系列筛选和去重复步骤(具体过程见图 1), 最终本篇荟萃分析纳入了 42 项研究, 涉及 6742 例患者。详细的研究筛选过程如图 1 所示。42 项研究的总体特征和质量评价结果分别见表 1 和表 2。

3.2. 表 2 中问题具体内容

问题 1, 是否有明确的病例纳入标准? 问题 2, 是否采取标准及可信的方法确定病例疾病或健康问题? 问题 3, 是否使用了有效的方法确诊疾病或健康问题? 问题 4, 病例中研究对象的纳入是否连贯? 问题 5, 病例中研究对象的纳入是否全面? 问题 6, 是否清晰报告了研究对象的人口学信息? 问题 7, 是否清晰报

告了研究对象的临床信息？问题 8，是否清晰报告了病例的结局或随访结果？问题 9，是否清晰报告了病例的地理/社会学信息？问题 10，统计分析方法是否合适？

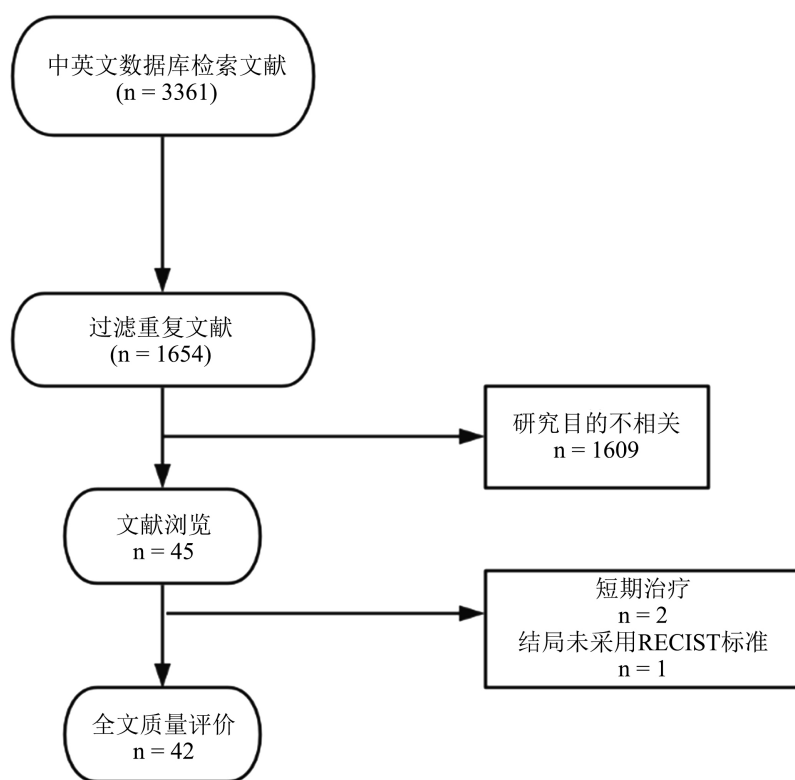


Figure 1. The process of literature screening

图 1. 文献筛选过程

Table 1. Baseline clinical characteristics of the included studies

表 1. 纳入研究的基线临床特征

文献	设计类型	研究时间	样本量(男/女)	年龄(中位数, 年)	干预措施	结局指标
Castro 2022 [15]	回顾性研究	11/2019~11/2021	147 (125/22)	68.7 (30~96)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Teng 2022 [16]	回顾性研究	09/2020~01/2022	89 (75/14)	61.3 (56.4~67.8)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Komatsu 2022 [17]	回顾性研究	10/2020~01/2021	34 (25/9)	73 (45~82)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, AEs
Cheon 2022 [18]	回顾性研究	05/2020~02/2021	121 (101/20)	61 (36~83)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS, AEs
Himmelsbach 2022 [19]	回顾性研究	12/2018~08/2021	66 (54/12)	65 (30~88)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS, AEs
Maesaka 2022 [20]	回顾性研究	10/2020~05/2021	88 (71/17)	75 (47~91)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS, AEs

续表

Iwamoto 2021 [21]	回顾性研究	11/2020~03/2021	51 (45/6)	71 (37~85)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS, AEs
Sho 2022 [22]	回顾性研究	10/2020~02/2022	115 (95/20)	72 (31~89)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, AEs
Chon 2022 [23]	回顾性研究	05/2020~04/2021	121 (100/21)	63 (57~71)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS, AEs
D'Alessio 2022 [24]	回顾性研究	01/2019~01/2022	202 (173/29)	69 (23~90)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Eso 2021 [25]	回顾性研究	10/2020~08/2021	40 (35/5)	70.5 (53~82)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS, AEs
Chen 2022 [26]	回顾性研究	01/2018~05/2021	41 (38/3)	65 (23~83)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, OS
Fulgenzi 2022 [27]	回顾性研究	01/2019~01/2022	296 (245/51)	66 (59~73)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Tada 2022 [28]	回顾性研究	09/2020~10/2021	317 (258/59)	74 (68~80)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Chuma 2022 [29]	回顾性研究	10/2020~06/2021	94 (73/21)	73 (37~87)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, AEs
Wang 2022 [30]	回顾性研究	01/2020~10/2021	48 (38/10)	62 (31~80)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Kim 2022 [31]	回顾性研究	08/2019~07/2021	86 (70/16)	62 (56~71)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS, AEs
Hiraoka 2022 [32]	回顾性研究	01/2020~01/2022	194 (148/46)	74 (68~79)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS, AEs
Cheng 2022 [33]	临床试验	03/2018~08/2020	336 (227/109)	64 (56~71)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Lee 2020 [11]	临床试验	07/2016~06/2019	60 (54/6)	60 (22~82)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Kazuki 2022 [34]	回顾性研究	08/2018~09/2020	66 (50/16)	76 (49~93)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, AEs
Chung 2022 [35]	回顾性研究	05/2018~03/2022	46 (38/8)	61.2 (38.4~83.9)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Fabian 2023 [36]	回顾性研究	01/2020~03/2022	100 (87/13)	67 (61~72)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Toshifumi 2023 [37]	回顾性研究	03/2018~12/2022	177 (134/43)	74 (70~79)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OS, PFS

续表

Mathew 2023 [38]	回顾性研究	/	191 (161/30)	68.4 (61.8~75.2)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, OS, PFS, AEs
Yang 2023 [39]	回顾性研究	06/2019~11/2021	35 (31/4)	61 (42~83)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS
Taito 2023 [40]	回顾性研究	10/2020~10/2021	150 (120/30)	72 (65~77)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, AEs
Takeshi 2023 [41]	回顾性研究	09/2020~04/2022	202 (164/38)	74 (67.3~80)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	PFS
Matthias 2023 [42]	回顾性研究	01/2019~10/2021	41 (31/10)	68 (56.9~79.3)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OS, PFS
Norikazu 2023 [43]	回顾性研究	09/2020~11/2022	154 (124/30)	75 (70~80)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR
Kazuki 2023 [44]	回顾性研究	10/2020~01/2022	86 (72/14)	76 (49 ~ 93)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS
Atsushi 2023 [45]	回顾性研究	07/2020~07/2022	525 (420/105)	74 (68~80)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR
Toshifumi 2023 [46]	回顾性研究	09/2020~09/2022	268 (211/57)	74 (68~79.3)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS
Yasuto 2023 [47]	回顾性研究	2020~2022	182 (153/29)	74 (30~92)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR
Sho Matoya 2023 [48]	回顾性研究	10/2020~07/2022	110 (89/21)	74 (69~80)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR
Kazunari 2023 [49]	回顾性研究	09/2020~12/2022	371 (291/80)	74 (69~81)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS
Shigeo 2023 [50]	回顾性研究	2020~10/2022	156 (121/35)	73 (37~93)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS
Masatoshi 2023 [51]	回顾性研究	05/2018~04/2022	110 (82/28)	/	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR
Hitomi 2023 [52]	回顾性研究	11/2020~04/2023	61 (51/10)	74 (44~88)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, PFS
Andrea 2023 [53]	回顾性研究	05/2015~04/2022	864 (682/182)	72 (64~78)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OS, AEs
Hideko 2023 [54]	回顾性研究	04/2018~07/2022	29 (23/06)	72 (67~81)	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs
Margherita 2023 [55]	回顾性研究	12/2018~05/2022	65 (58/07)	/	A 1200 mg + B 15 mg/kg	OR, PR, CR, OS, PFS, AEs

Table 2. Quality evaluation of the included studies
表 2. 纳入研究的质量评价

纳入回顾性单臂研究的 JBI 量表										
纳入研究	问题 1	问题 2	问题 3	问题 4	问题 5	问题 6	问题 7	问题 8	问题 9	问题 10
Castro 2022 [15]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是
Teng 2022 [16]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是
Komatsu 2022 [17]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Cheon 2022 [18]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Himmelsbach 2022 [19]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Maesaka 2022 [20]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Iwamoto 2021 [21]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Sho 2022 [22]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Chon 2022 [23]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
D'Alessio 2022 [24]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是
Eso 2021 [25]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Chen 2022 [26]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Fulgenzi 2022 [27]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是
Tada 2022 [28]	是	是	是	模糊	是	是	是	是	是	是
Chuma 2022 [29]	是	是	是	模糊	是	是	是	是	是	是
Wang 2022 [30]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Kazuki 2022 [34]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Chung 2022 [35]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Fabian 2023 [36]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Toshifumi 2023 [37]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Mathew 2023 [38]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Yang 2023 [39]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Taito 2023 [40]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Takeshi 2023 [41]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是
Matthias 2023 [42]	模糊	是	是	是	否	是	是	是	是	是
Norikazu 2023 [43]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Kazuki 2023 [44]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Atsushi 2023 [45]	模糊	是	是	是	是	是	是	是	是	是

续表

Toshifumi 2023 [46]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Yasuto 2023 [47]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是
Sho Matoya 2023 [48]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Kazunari 2023 [49]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Shigeo 2023 [50]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Masatoshi 2023 [51]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Hitomi 2023 [52]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是
Andrea 2023 [53]	模糊	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Hideko 2023 [54]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Margherita 2023 [55]	模糊	是	是	是	是	是	是	是	是	是

其他研究适用 NOS 量表(纽卡斯尔 - 渥太华量表)

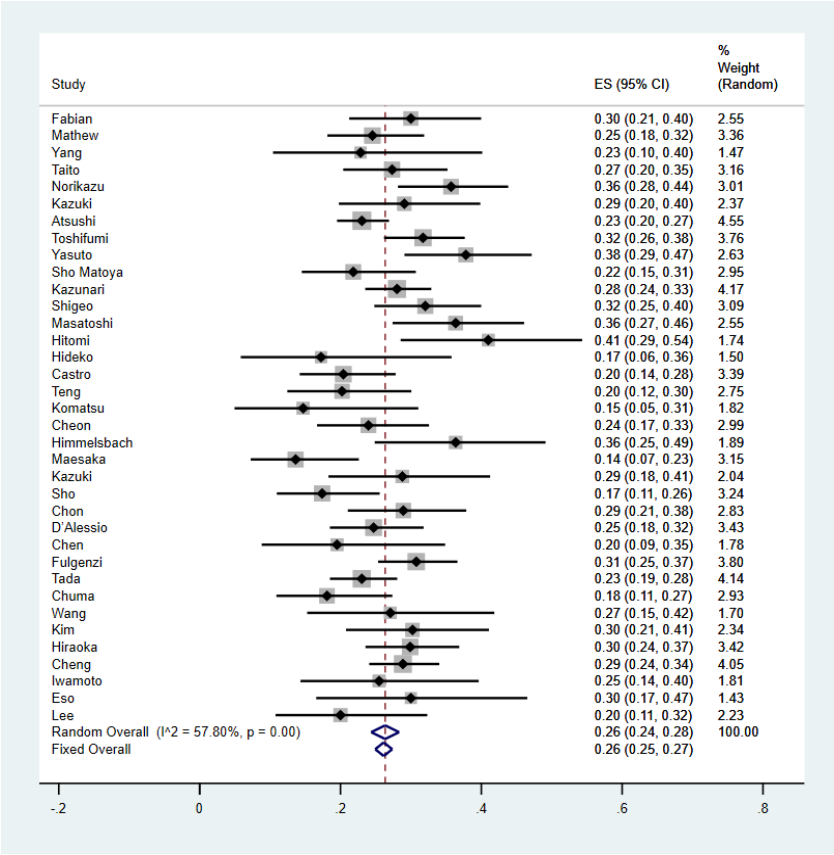
	人群 选择	可比性	结果 评价	总分
Lee 2020 [11]	4	2	2	8
Kim 2022 [31]	4	2	2	8
Hiraoka 2022 [32]	4	2	3	9
Cheng 2022 [33]	4	2	3	9

3.3. 有效性分析

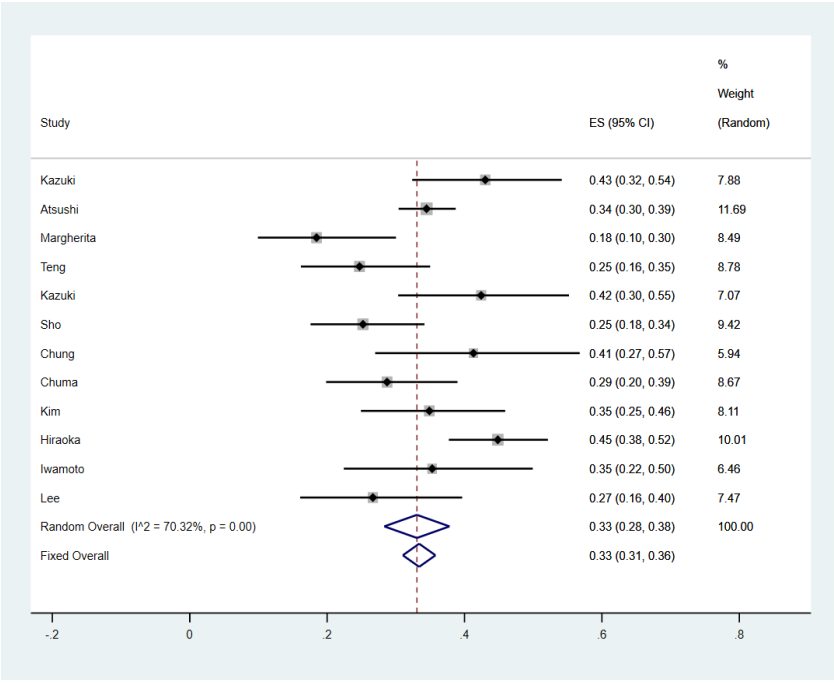
纳入文献中，共计 38 项研究报道了阿替利珠和贝伐珠单抗联合治疗晚期 HCC 的长期疗效(超过 6 周)。其中 36 项研究均报告了用 RECIST 评估阿替利珠联合贝伐珠单抗治疗后的长期 OR，合并 OR 率为 26% (95% CI, 24%~28%, $I^2 = 57.80\%$, $p = 0.00$, 图 2(a))。12 项研究报道了采用改良 RECIST (mRECIST) 评估的长期 OR，合并 OR 率为 33% (95% CI, 28%~38%, $I^2 = 70.32\%$, $p = 0.00$, 图 2(b))。38 项研究中分别有 27 项及 36 项报告了用 RECIST 评估的长期 CR 和 PR，合并 CR 和 PR 率分别为 3% (95% CI, 2%~4%, $I^2 = 53.53\%$, $p = 0.00$, 图 3(a))和 23% (95% CI, 21%~26%, $I^2 = 77.98\%$, $p = 0.00$, 图 4(a))。此外，38 项研究中分别有 8 项和 10 项报道了采用 mRECIST 评估的长期 CR 和 PR，合并 CR 和 PR 率分别为 5% (95% CI, 5%~7%, $I^2 = 80.54\%$, $p = 0.24$, 图 3(b))和 28% (95% CI, 24%~32%, $I^2 = 60.34\%$, $p = 0.01$, 图 4(b))。6 项研究报道了联合治疗的完整 mOS 数据，合并 mOS 为 12.21 个月(95% CI, 8.53~15.89, $I^2 = 92.2\%$, $p = 0.002$, 图 5(a))。15 项研究报道了完整的 mPFS 数据，合并的 mPFS 为 6.88 个月(95% CI, 6.39~7.38, $I^2 = 12.0\%$, $p = 0.319$, 图 5(b))。

3.4. 安全性分析

18 项研究报道了全级别 AE 的发生率，合并发生率为 63% (95% CI, 49%~76%, $I^2 = 99.04\%$, $p = 0.00$, 图 6(a))。22 项研究报道了≥3 级 AE 的发生率，合并发生率为 42% (95% CI, 31%~53%, $I^2 = 98.04\%$, $p = 0.00$, 图 6(b))。



(a)



(b)

Figure 2. (a) OR based on RECIST; (b) OR based on mRECIST
图 2. (a) 基于 RECIST 的 OR; (b) 基于 mRECIST 的 OR

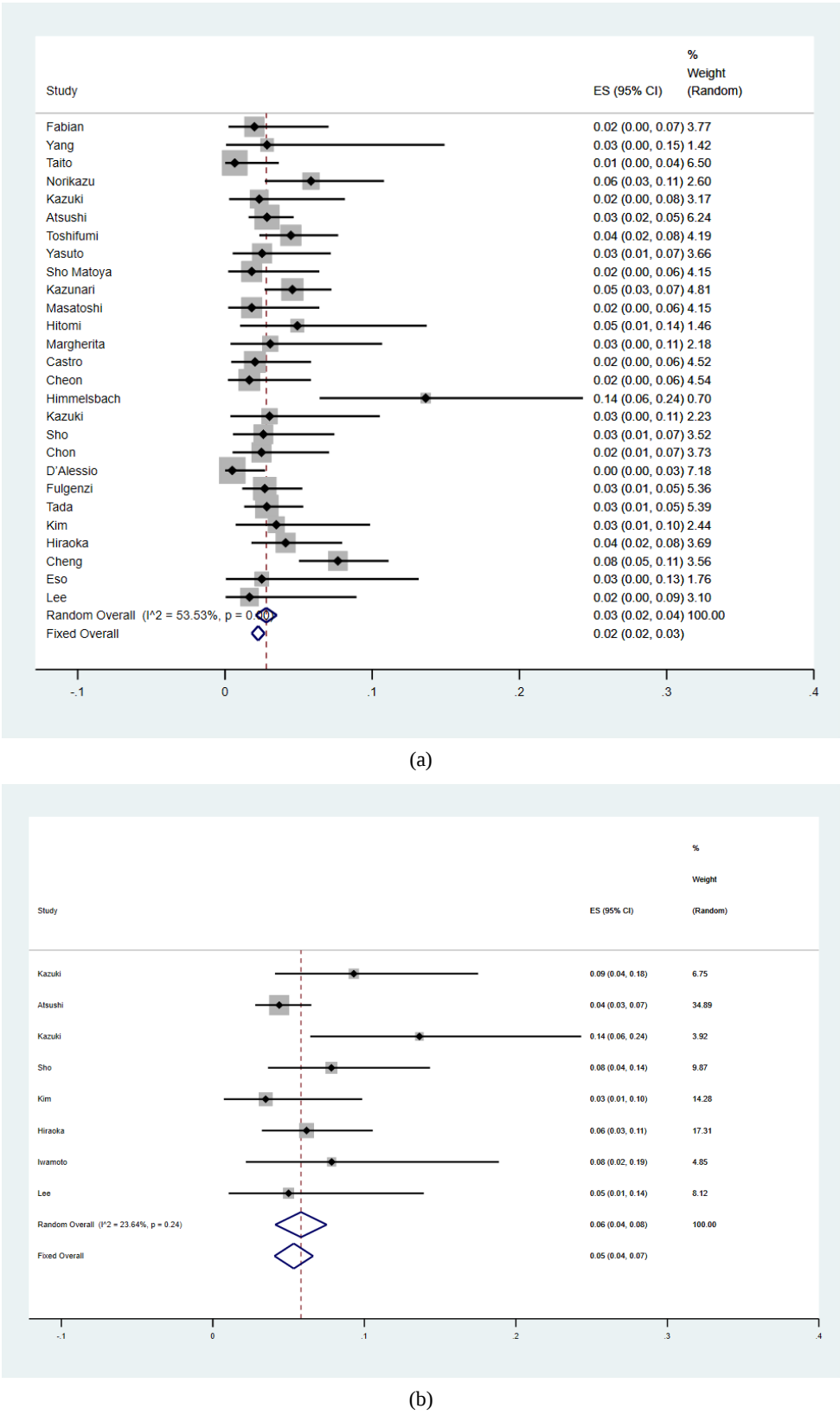
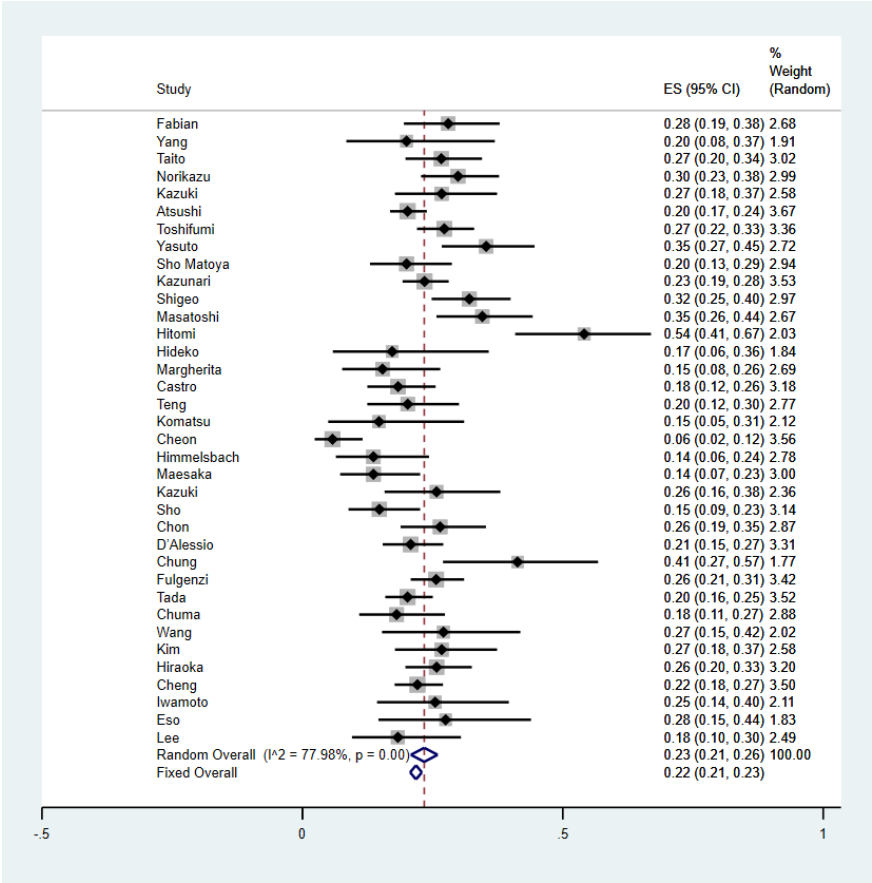
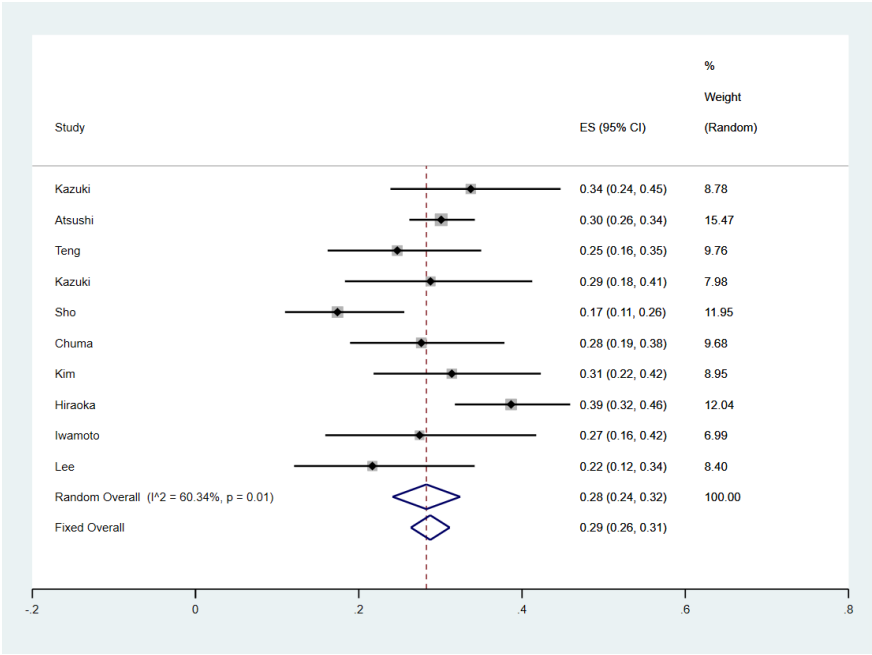


Figure 3. (a) CR based on RECIST; (b) CR based on mRECIST
图 3. (a) 基于 RECIST 的 CR; (b) 基于 mRECIST 的 CR

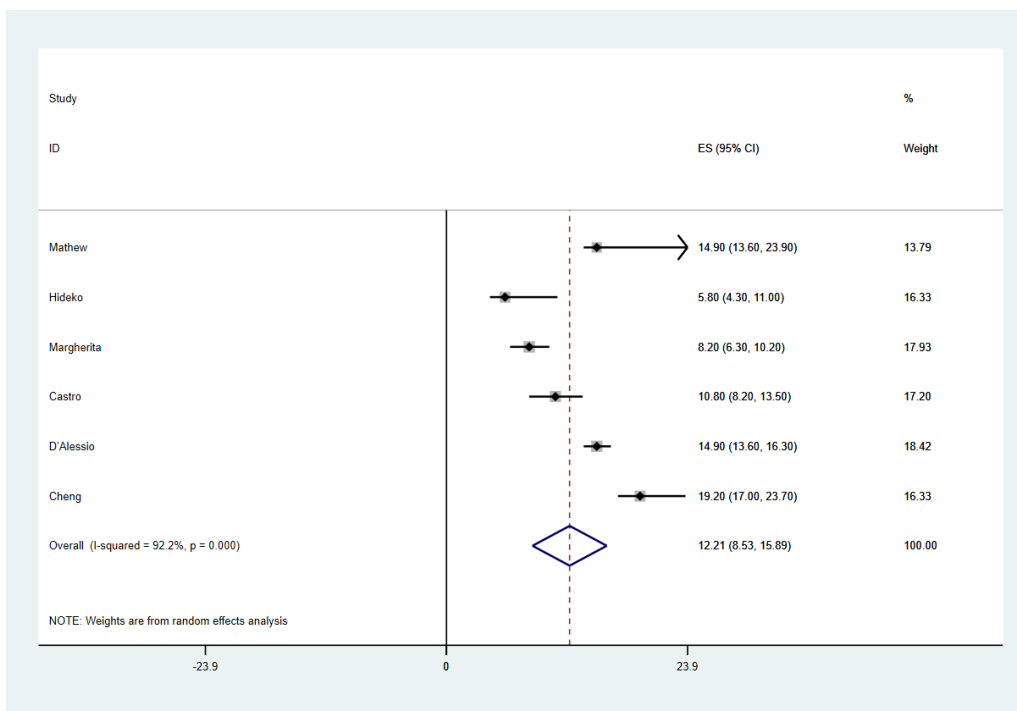


(a)

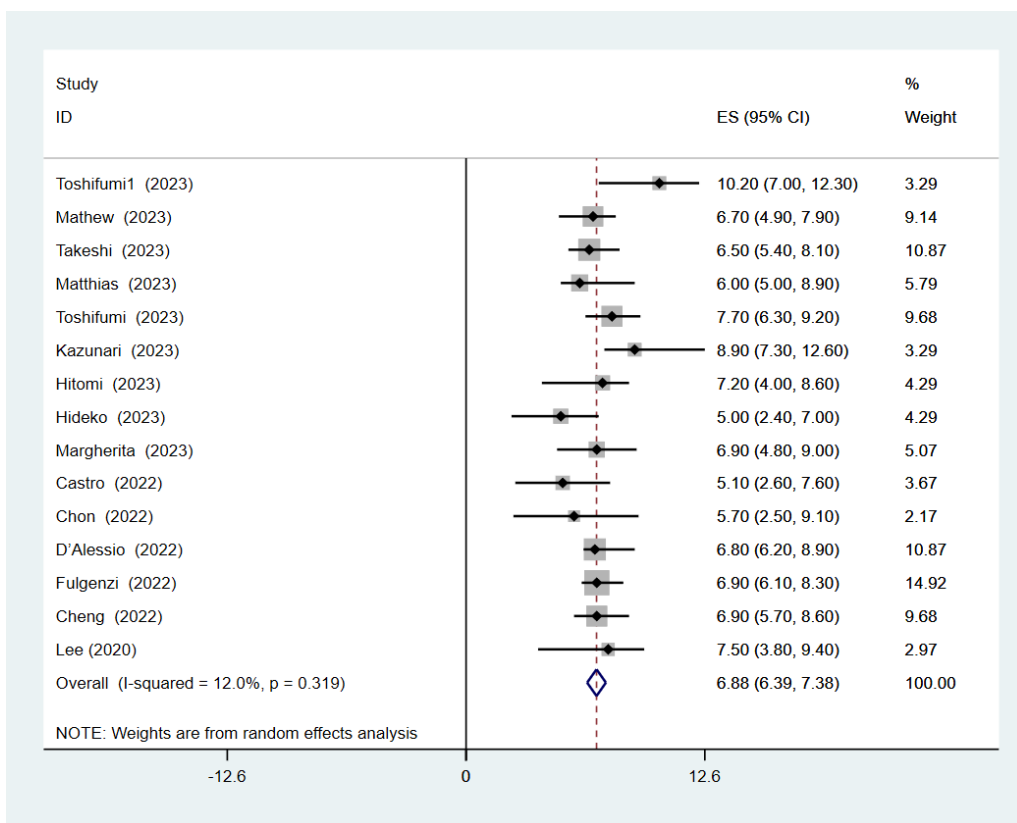


(b)

Figure 4. (a) PR based on RECIST; (b) PR based on mRECIST
图 4. (a) 基于 RECIST 的 PR; (b) 基于 mRECIST 的 PR

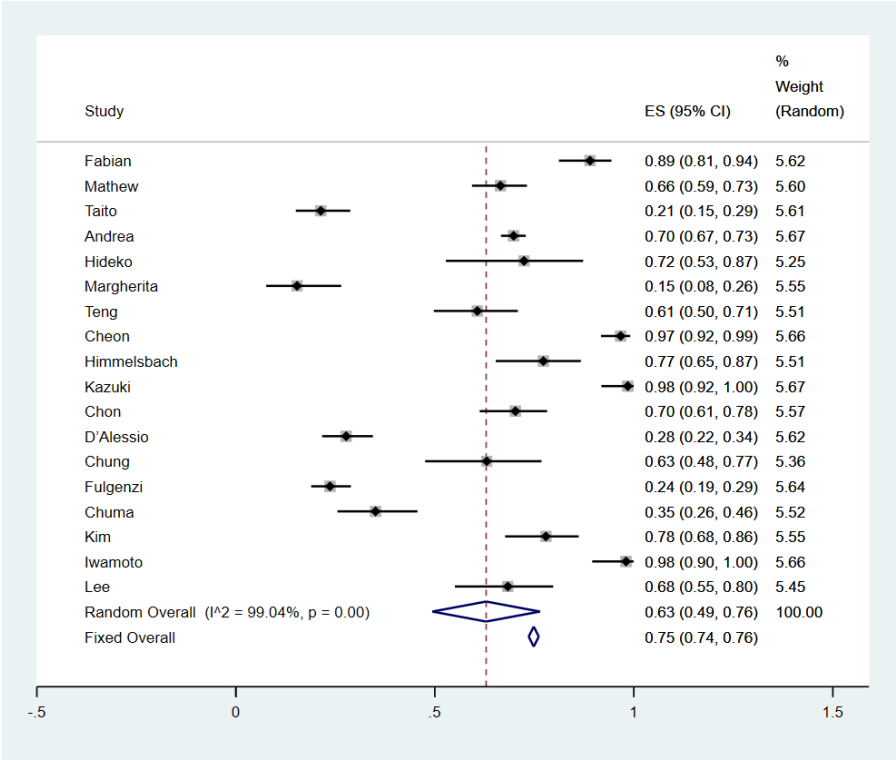


(a)

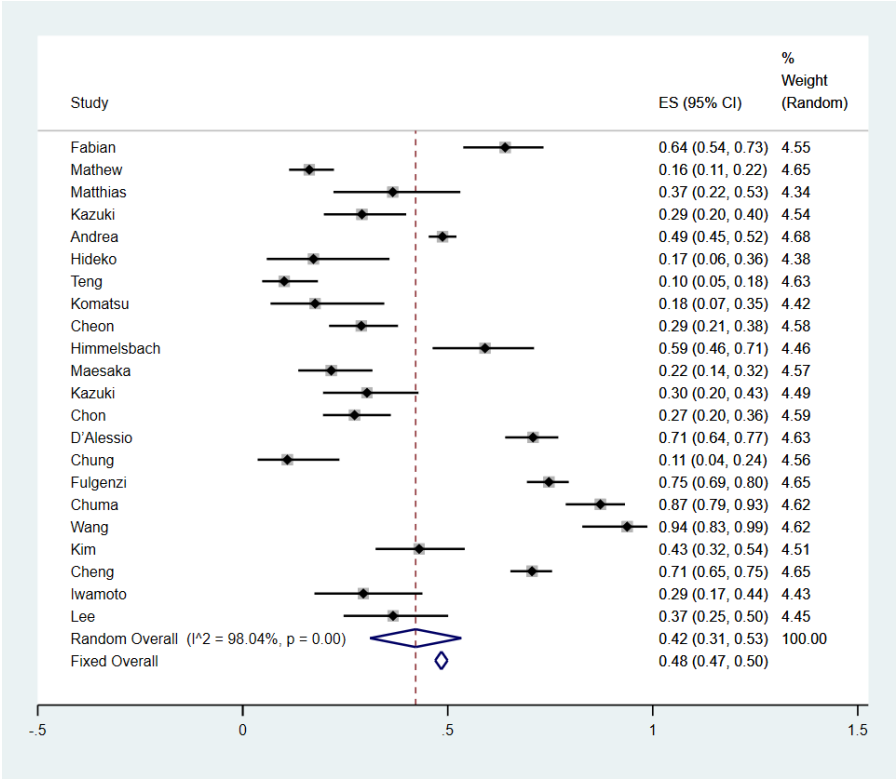


(b)

Figure 5. (a) Pooled mOS; (b) Pooled mPFS**图 5.** (a) 合并的 mOS; (b) 合并的 mPFS



(a)



(b)

Figure 6. (a): Incidence of full-grade AEs; (b): Incidence of AEs of grade 3 and above
图 6. (a): 全级别 AE 的发生率; (b): 3 级及以上 AE 的发生率

3.5. 敏感性分析

通过逐一删除每项研究来进行敏感性分析,以确定其对汇总结果的影响。结果显示,合并的结果均未受到任何单一研究的显著影响,说明本研究的结果是相对可靠的。

3.6. 发表偏倚

通过绘制漏斗图考察本次研究是否存在发表偏倚,漏斗图对称意味着不存在发表偏倚。进一步对各效应量的漏斗图进行对称性检验(Egger's 检验)。评价结果显示 RECIST 评价的 OR (Egger's 检验: $p = 0.924 > 0.05$)、CR (Egger's 检验: $p = 0.09 > 0.05$)、PR (Egger's 检验: $p = 0.241 > 0.05$), mRECIST 评价的 OR (Egger's 检验: $p = 0.63 > 0.05$)、PR (Egger's 检验: $p = 0.858 > 0.05$), mPFS (Egger's 检验: $p = 0.488 > 0.05$), mOS (Egger's 检验: $p = 0.452 > 0.05$), 全级别 AE (Egger's 检验: $p = 0.401 > 0.05$)和 3 级及以上 AE (Egger's 检验: $p = 0.916 > 0.05$)的合并发生率不存在显著的发表偏倚,而 mRECIST 评价的 CR (Egger's 检验: $p = 0.035 < 0.05$)存在发表偏倚。

4. 讨论

自 2007 年以来,索拉非尼已成为晚期 HCC 的一线治疗药物[33]。随着肝癌的系统治疗研究的不断发展,在 2018 年,仑伐替尼被批准作为一线治疗药物[33];2020 年,鉴于 IMbrave150 试验对 HCC 患者预后的显著改善,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗被批准作为晚期 HCC 的一线治疗方案[9]。本荟萃分析基于最新发表的研究,探讨了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗晚期 HCC 临床实践中的疗效和耐受性。

在所有纳入的 42 项研究中,女性患者数量明显低于男性患者,这可能与男性 HCC 发病率较高有关[1]。基于 RECIST,合并 OR 率为 26%,略低于与 IMbrave150 试验的结果,这可能与 IMbrave150 试验严格纳入 A 级肝功能病例有关[9][36],而本篇荟萃分析所有纳入研究的病例中夹杂 B 级、C 级肝功能(Child-Pugh 分级)的病人。因而,这可能进一步拓宽联合治疗基于肝功能状态的适用指征。与索拉非尼或仑伐替尼相比,接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗的 HCC 患者的总 mOS (12.21 个月)和 mPFS (6.88 个月)显著延长。

阿替利珠单抗的作用机制是通过阻断 PD-L1 与 PD-1 或 A7-1 受体的结合来重新激活 T 细胞毒性[56],在 Ib 期研究中,晚期 HCC 患者的单药 OR 率为 17% [57]。贝伐珠单抗可以抑制血管生成和肿瘤生长,在一项 II 期研究中,单药 OR 率为 14% [58]。这两种药物单药治疗效果并不理想,但免疫逃避和血管生成通常是相互依存的,并且在肿瘤微环境(TME)中同时发生[59]。这些临床前研究为阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合治疗提供了坚实的理论基础,临床研究最终验证了联合治疗的疗效[11][15]-[55]。最近的一项研究表明,贝伐珠单抗不仅可以抑制血管生成,还可以抑制血管内皮生长因子(VEGF)介导的调节性 T 细胞(Treg)增殖和骨髓细胞炎症,并与阿替利珠单抗协同作用,增加 TME 中 CD8+T 细胞和树突状细胞的比例,从而激活抗肿瘤免疫,阻碍肿瘤生长[60]。此外,一些研究表明,治疗后较低的中性粒细胞值、肿瘤标志物(甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体及异常凝血酶原)患者获得更好的治疗效果[48][49],提示这可能是联合治疗有效性的预测指标。总的来说,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗晚期 HCC 的有效率并不高,需要进一步探索对于治疗效果的预测指标。

根治性切除是治疗肝癌的首选方法,通过联合治疗,更多的病人实现转化治疗,即获得根治性手术切除机会是最好的治疗结局。一项回顾性多中心队列研究纳入了在日本 7 个研究所接受阿替利珠联合贝伐珠作为一线治疗的 Child-Pugh A 肝功能不可切除中晚期 HCC 患者[51]。该项研究共纳入 110 个病例,其中 7 人成功获得手术转化,转化率为 6.4%。另一项回顾性研究纳入了 156 例使用阿替利珠联合贝伐珠治疗的 Child-Pugh A 级晚期 HCC 患者[50]。其中 17 人成功获得手术转化,转化率为 10.9%。阿替利珠联

合贝伐珠治疗的转换率较低,可积极联合其他局部或全身治疗方式提高转换率,从而延长患者的总生存期。

阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的 AE 的总发生率为 63%,3 级及以上 AE 的发生率为 42%。在总的不良事件中,转氨酶(ALT/AST)升高占比最高,其次是蛋白尿及高血压。因此在治疗过程中密切监测患者的生物学指标,及时调整药物剂量和疗程,积极有效地治疗各种与治疗相关的不良反应。有研究表明[52],在开始联合治疗之前,有自身抗体(抗核抗体、类风湿因子、抗甲状腺球蛋白抗体、甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺刺激激素受体抗体和乙酰胆碱受体抗体)的患者发生免疫相关性 AE (irAE)的风险很高,需要谨慎的随访,自身抗体可能成为预测 irAE 发展风险的标志物。

本篇荟萃分析也存在一些不足。首先,由于近年开展的随机对照实验较少,本研究只纳入了两项随机对照试验,可能存在选择偏倚。其次,本研究只是针对阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的安全性及有效性,故不涉及与主流一线药物的比较。再次,由于本研究为单臂试验,缺少对照组,纳入的研究对象难以控制其同质性,故各研究之间存在显著的异质性。最后,基于 mRECIST 评价的 CR 的研究存在发表偏倚。

5. 结论

在本研究中,我们发现,无论既往治疗、疾病状态如何,阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗对整个组晚期 HCC 患者均有一定的疗效,且长期有效率为 26%。本篇荟萃分析也证实了 IMbrave150 试验作为晚期 HCC 治疗临床指南的权威性。此外,联合治疗的耐受性较好。

参考文献

- [1] Kim, E. and Viatour, P. (2020) Hepatocellular Carcinoma: Old Friends and New Tricks. *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 1898-1907. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00527-1>
- [2] Rinaldi, L., Guarino, M., Perrella, A., Pafundi, P.C., Valente, G., Fontanella, L., et al. (2019) Role of Liver Stiffness Measurement in Predicting HCC Occurrence in Direct-Acting Antivirals Setting: A Real-Life Experience. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 3013-3019. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05604-8>
- [3] Rich, N.E., Yopp, A.C., Singal, A.G. and Murphy, C.C. (2020) Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing among Younger Adults in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 242-248.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.043>
- [4] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [5] 孙惠川, 谢青, 蒯卫东, 等. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 618-632.
- [6] Llovet, J.M., Real, M.I., Montaña, X., Planas, R., Coll, S., Aponte, J., et al. (2002) Arterial Embolisation or Chemoembolisation versus Symptomatic Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **359**, 1734-1739. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08649-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08649-x)
- [7] Bouattour, M., Mehta, N., He, A.R., Cohen, E.I. and Nault, J. (2019) Systemic Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, **8**, 341-358. <https://doi.org/10.1159/000496439>
- [8] US Food and Drug Administration (2020) FDA Approves Atezolizumab plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>
- [9] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., et al. (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915745>
- [10] Macaluso, F.S., Maida, M., Ventimiglia, M. and Orlando, A. (2022) Effectiveness and Safety of Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis: A Single-Arm Meta-Analysis of Observational Studies. *Digestive and Liver Disease*, **54**, 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.04.018>

- [11] Lee, M.S., Ryoo, B., Hsu, C., Numata, K., Stein, S., Verret, W., *et al.* (2020) Atezolizumab with or without Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (GO30140): An Open-Label, Multicentre, Phase 1b Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 808-820. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30156-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30156-x)
- [12] Gao, X., Zhao, R., Ma, H. and Zuo, S. (2023) Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Real World: A Single-Arm Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 635. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11112-w>
- [13] Moola, S., Munn, Z., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Lisy, K., *et al.* (2015) Conducting Systematic Reviews of Association (Etiology): The Joanna Briggs Institute's Approach. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, **13**, 163-169. <https://doi.org/10.1097/xeb.0000000000000064>
- [14] Lo, C.K., Mertz, D. and Loeb, M. (2014) Newcastle-Ottawa Scale: Comparing Reviewers' to Authors' Assessments. *BMC Medical Research Methodology*, **14**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45>
- [15] De Castro, T., Jochheim, L.S., Bathon, M., Welland, S., Scheiner, B., Shmanko, K., *et al.* (2022) Atezolizumab and Bevacizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma with Impaired Liver Function and Prior Systemic Therapy: A Real-World Experience. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **14**, Article 17588359221080298.
- [16] Teng, W., Lin, C., Lin, P., Hsieh, Y., Ho, M., Hsieh, C., *et al.* (2022) Combination of CRAFTY Score with Alpha-Fetoprotein Response Predicts a Favorable Outcome of Atezolizumab plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **77**, S373. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(22\)01098-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(22)01098-4)
- [17] Komatsu, S., Yano, Y., Fujishima, Y., Ishida, J., Kido, M., Kuramitsu, K., *et al.* (2022) Current Role of Atezolizumab plus Bevacizumab Therapy in the Sequential Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Research*, **42**, 1403-1412. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15610>
- [18] Cheon, J., Yoo, C., Hong, J.Y., Kim, H.S., Lee, D., Lee, M.A., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab in Korean Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver International*, **42**, 674-681. <https://doi.org/10.1111/liv.15102>
- [19] Himmelsbach, V., Pinter, M., Scheiner, B., Venerito, M., Sinner, F., Zimpel, C., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Atezolizumab and Bevacizumab in the Real-World Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Experience from Four Tertiary Centers. *Cancers*, **14**, Article 1722. <https://doi.org/10.3390/cancers14071722>
- [20] Maesaka, K., Sakamori, R., Yamada, R., Tahata, Y., Imai, Y., Ohkawa, K., *et al.* (2022) Hyperprogressive Disease in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Receiving Atezolizumab plus Bevacizumab Therapy. *Hepatology Research*, **52**, 298-307. <https://doi.org/10.1111/hepr.13741>
- [21] Iwamoto, H., Shimose, S., Noda, Y., Shirono, T., Niizeki, T., Nakano, M., *et al.* (2021) Initial Experience of Atezolizumab plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real-World Clinical Practice. *Cancers*, **13**, Article 2786. <https://doi.org/10.3390/cancers13112786>
- [22] Sho, T., Suda, G., Yamamoto, Y., Furuya, K., Baba, M., Ogawa, K., *et al.* (2022) Efficacy and Effect on Liver Functional Reserve of Atezolizumab and Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Patients Who Do Not Meet Eligibility Criteria of IMbrave150. *Cancers*, **14**, 3938. <https://doi.org/10.3390/cancers14163938>
- [23] Chon, Y.E., Cheon, J., Kim, H., Kang, B., Ha, Y., Kim, D.Y., *et al.* (2023) Predictive Biomarkers of Survival in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Receiving Atezolizumab plus Bevacizumab Treatment. *Cancer Medicine*, **12**, 2731-2738. <https://doi.org/10.1002/cam4.5161>
- [24] Gulati, P., Taneja, S., Duseja, A. and Singh, V. (2022) Letter to the Editor: Preliminary Evidence of Safety and Tolerability of Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh a and B Cirrhosis: A Real-World Study—Should We Extend the Boundaries? *Hepatology*, **76**, E80-E81. <https://doi.org/10.1002/hep.32554>
- [25] Eso, Y., Takeda, H., Taura, K., Takai, A., Takahashi, K. and Seno, H. (2021) Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive Marker of Response to Atezolizumab plus Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma. *Current Oncology*, **28**, 4157-4166. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050352>
- [26] Chen, C., Feng, Y., Yen, C., Chen, S., Lin, Y., Lu, L., *et al.* (2022) Prognosis and Treatment Pattern of Advanced Hepatocellular Carcinoma after Failure of First-Line Atezolizumab and Bevacizumab Treatment. *Hepatology International*, **16**, 1199-1207. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10392-x>
- [27] Fulgenzi, C.A.M., Cheon, J., D'Alessio, A., Nishida, N., Ang, C., Marron, T.U., *et al.* (2022) Reproducible Safety and Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab for HCC in Clinical Practice: Results of the AB-Real Study. *European Journal of Cancer*, **175**, 204-213. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.024>
- [28] Tada, T., Kumada, T., Hiraoka, A., Hirooka, M., Kariyama, K., Tani, J., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab in Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Analysis. *Cancer Medicine*, **11**, 3796-3808. <https://doi.org/10.1002/cam4.4763>
- [29] Chuma, M., Uojima, H., Hattori, N., Arase, Y., Fukushima, T., Hirose, S., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Early Clinical Practice: A Multicenter

- Analysis. *Hepatology Research*, **52**, 269-280. <https://doi.org/10.1111/hepr.13732>
- [30] Wang, J., Chen, Y., Kee, K., Wang, C., Tsai, M., Kuo, Y., *et al.* (2022) The Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Hepatocellular Carcinoma Receiving Atezolizumab plus Bevacizumab. *Cancers*, **14**, Article 343. <https://doi.org/10.3390/cancers14020343>
- [31] Kim, B.K., Cheon, J., Kim, H., Kang, B., Ha, Y., Kim, D.Y., *et al.* (2022) Atezolizumab/bevacizumab Vs. Lenvatinib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Real-World, Multi-Center Study. *Cancers*, **14**, Article 1747. <https://doi.org/10.3390/cancers14071747>
- [32] Hiraoka, A., Kumada, T., Tada, T., Hirooka, M., Kariyama, K., Tani, J., *et al.* (2023) Does First-Line Treatment Have Prognostic Impact for Unresectable HCC?—Atezolizumab plus Bevacizumab versus Lenvatinib. *Cancer Medicine*, **12**, 325-334. <https://doi.org/10.1002/cam4.4854>
- [33] Cheng, A., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., *et al.* (2022) Updated Efficacy and Safety Data from Imbrave150: Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **76**, 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>
- [34] Maesaka, K., Sakamori, R., Yamada, R., Doi, A., Tahata, Y., Miyazaki, M., *et al.* (2022) Comparison of Atezolizumab plus Bevacizumab and Lenvatinib in Terms of Efficacy and Safety as Primary Systemic Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **52**, 630-640. <https://doi.org/10.1111/hepr.13771>
- [35] Su, C., Teng, W., Lin, P., Jeng, W., Chen, K., Hsieh, Y., *et al.* (2023) Similar Efficacy and Safety between Lenvatinib versus Atezolizumab plus Bevacizumab as the First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Medicine*, **12**, 7077-7089. <https://doi.org/10.1002/cam4.5506>
- [36] Jost-Brinkmann, F., Demir, M., Wree, A., Luedde, T., Loosen, S.H., Müller, T., *et al.* (2023) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from a German Real-World Cohort. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **57**, 1313-1325. <https://doi.org/10.1111/apt.17441>
- [37] Tada, T., Kumada, T., Hiraoka, A., Hirooka, M., Kariyama, K., Tani, J., *et al.* (2023) Comparison of Prognostic Impact of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Lenvatinib in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver International*, **44**, 113-124. <https://doi.org/10.1111/liv.15753>
- [38] Vithayathil, M., D'Alessio, A., Fulgenzi, C.A.M., Nishida, N., Schönlein, M., von Felden, J., *et al.* (2023) Impact of Body Mass Index in Patients Receiving Atezolizumab plus Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology International*, **17**, 904-914. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10491-3>
- [39] Lee, Y., Huang, W., Lee, M., Tsao, C. and Feng, Y. (2023) *In Vivo*, **37**, 454-460. <https://doi.org/10.21873/invivo.13099>
- [40] Fukushima, T., Morimoto, M., Kobayashi, S., Ueno, M., Uojima, H., Hidaka, H., *et al.* (2023) Association between Immune-Related Adverse Events and Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab. *The Oncologist*, **28**, e526-e533. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad090>
- [41] Hatanaka, T., Kakizaki, S., Hiraoka, A., Tada, T., Hirooka, M., Kariyama, K., *et al.* (2023) Association of Proton Pump Inhibitor and Antibiotic Use with the Clinical Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients Receiving Atezolizumab and Bevacizumab: A Multicenter Analysis. *Hepatology Research*, **53**, 737-748. <https://doi.org/10.1111/hepr.13905>
- [42] Jeschke, M., Ludwig, J.M., Leyh, C., Pabst, K.M., Weber, M., Theysohn, J.M., *et al.* (2023) Bilobar Radioembolization Carries the Risk of Radioembolization-Induced Liver Disease in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Safety and Efficacy Comparison to Systemic Therapy with Atezolizumab/Bevacizumab. *Cancers*, **15**, Article 4274. <https://doi.org/10.3390/cancers15174274>
- [43] Tanabe, N., Saeki, I., Aibe, Y., Matsuda, T., Hanazono, T., Nishi, M., *et al.* (2023) Early Prediction of Response Focused on Tumor Markers in Atezolizumab plus Bevacizumab Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **15**, Article 2927. <https://doi.org/10.3390/cancers15112927>
- [44] Maesaka, K., Sakamori, R., Yamada, R., Doi, A., Tahata, Y., Ohkawa, K., *et al.* (2023) Pretreatment with Antibiotics Is Associated with Reduced Therapeutic Response to Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLOS ONE*, **18**, e0281459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281459>
- [45] Hiraoka, A., Kumada, T., Tada, T., Hirooka, M., Kariyama, K., Tani, J., *et al.* (2023) Geriatric Nutritional Risk Index as an Easy-to-Use Assessment Tool for Nutritional Status in Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab. *Hepatology Research*, **53**, 1031-1042. <https://doi.org/10.1111/hepr.13934>
- [46] Tada, T., Kumada, T., Hiraoka, A., Hirooka, M., Kariyama, K., Tani, J., *et al.* (2023) Impact of First-Line Systemic Therapy with Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **38**, 1389-1397. <https://doi.org/10.1111/jgh.16225>
- [47] Takeuchi, Y., Nouse, K., Fujioka, S., Kariyama, K., Kobashi, H., Uematsu, S., *et al.* (2023) The Prediction of Early Progressive Disease in Patients with Hepatocellular Carcinoma Receiving Atezolizumab plus Bevacizumab. *Cancer Medicine*, **12**, 17559-17568. <https://doi.org/10.1002/cam4.6369>

-
- [48] Matoya, S., Suzuki, T., Matsuura, K., Suzuki, Y., Okumura, F., Nagura, Y., *et al.* (2023) The Neutrophil-to-lymphocyte Ratio at the Start of the Second Course during Atezolizumab plus Bevacizumab Therapy Predicts Therapeutic Efficacy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Analysis. *Hepatology Research*, **53**, 511-521. <https://doi.org/10.1111/hepr.13886>
 - [49] Tanaka, K., Tsuji, K., Hiraoka, A., Tada, T., Hirooka, M., Kariyama, K., *et al.* (2023) Usefulness of Tumor Marker Score for Predicting the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab: A Multicenter Retrospective Study. *Cancers*, **15**, Article 4348. <https://doi.org/10.3390/cancers15174348>
 - [50] Shimose, S., Iwamoto, H., Shirono, T., Tanaka, M., Niizeki, T., Kajiwar, M., *et al.* (2023) The Impact of Curative Conversion Therapy Aimed at a Cancer-free State in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab. *Cancer Medicine*, **12**, 12325-12335. <https://doi.org/10.1002/cam4.5931>
 - [51] Kudo, M., Aoki, T., Ueshima, K., Tsuchiya, K., Morita, M., Chishina, H., *et al.* (2023) Achievement of Complete Response and Drug-Free Status by Atezolizumab plus Bevacizumab Combined with or without Curative Conversion in Patients with Transarterial Chemoembolization-Unsuitable, Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Proof-of-Concept Study. *Liver Cancer*, **12**, 321-338. <https://doi.org/10.1159/000529574>
 - [52] Takada, H., Yamashita, K., Osawa, L., Komiyama, Y., Muraoka, M., Suzuki, Y., *et al.* (2024) Significance of the Auto-antibody Assay in Predicting the Development of Immune-Related Adverse Events in Patients Receiving Atezolizumab plus Bevacizumab Combination Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **54**, 162-173. <https://doi.org/10.1111/hepr.13969>
 - [53] Casadei-Gardini, A., Rimini, M., Tada, T., *et al.* (2023) Atezolizumab plus Bevacizumab versus Lenvatinib for Unresectable Hepato-Cellular Carcinoma: A Large Real-Life Worldwide Population. *European Journal of Cancer*, **180**, 9-20.
 - [54] Ohama, H., Hiraoka, A., Tada, T., Hirooka, M., Kariyama, K., Tani, J., *et al.* (2023) Comparison between Atezolizumab plus Bevacizumab and Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Pugh Class B in Real-World Clinical Settings. *Oncology*, **101**, 542-552. <https://doi.org/10.1159/000530028>
 - [55] Rimini, M., Persano, M., Tada, T., Suda, G., Shimose, S., Kudo, M., *et al.* (2023) Survival Outcomes from Atezolizumab plus Bevacizumab versus Lenvatinib in Child Pugh B Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 7565-7577. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04678-2>
 - [56] Herbst, R.S., Soria, J., Kowanetz, M., Fine, G.D., Hamid, O., Gordon, M.S., *et al.* (2014) Predictive Correlates of Response to the Anti-PD-L1 Antibody MPDL3280A in Cancer Patients. *Nature*, **515**, 563-567. <https://doi.org/10.1038/nature14011>
 - [57] Liu, X., Lu, Y. and Qin, S. (2021) Atezolizumab and Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma: Mechanism, Pharmacokinetics and Future Treatment Strategies. *Future Oncology*, **17**, 2243-2256. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-1290>
 - [58] Boige, V., Malka, D., Bourredjem, A., Dromain, C., Baey, C., Jacques, N., *et al.* (2012) Efficacy, Safety, and Biomarkers of Single-Agent Bevacizumab Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist*, **17**, 1063-1072. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0465>
 - [59] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
 - [60] Zhu, A.X., Abbas, A.R., de Galarreta, M.R., Guan, Y., Lu, S., Koeppen, H., *et al.* (2022) Molecular Correlates of Clinical Response and Resistance to Atezolizumab in Combination with Bevacizumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Nature Medicine*, **28**, 1599-1611. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01868-2>