·综述·

# 免疫检查点抑制剂在晚期肝细胞癌治疗中的临床研究进展

刘　涛,于　鼎,杨安琪,王训强
(正大天晴药业集团股份有限公司临床医学部,南京 211100)

[摘要]　原发性肝癌的主要病理类型是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC),占 75% ~85%,多数患者就诊时病情较晚,预后差。晚期 HCC 的治疗方式有限,索拉非尼等靶向药物仅能将患者的总生存期延长至 1 年左右,难以满足临床需要,亟需开发新的治疗方式。纳武利尤单抗进一步延长了患者的总生存期,成为首个获批用于治疗晚期 HCC 的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs),也拉开了晚期 HCC 免疫治疗的序幕。随后的临床研究显示 ICIs 联合其他疗法如靶向治疗、局部治疗、全身化疗等不仅可增强疗效,且不良反应没有明显增加。总之,ICIs 在晚期 HCC 治疗上有广阔的应用前景,联合治疗将是晚期 HCC 治疗的主要方式。

[关键词]　晚期肝细胞癌;免疫检查点抑制剂;疾病进展
[中图分类号] R972.6　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 -3734(2021)16 -1483 -06

# Progress in clinical research on immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma

LIU Tao, YU Ding, YANG An-qi, WANG Xun-qiang
(*Department of Clinical Medicine, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Nanjing* 211100, *China*)

[**Abstract**]　Hepatocellular carcinoma (HCC) is the main pathological type of primary liver cancer, accounting for 75% ~85%, and most of the patients are diagnosed late with poor prognosis. The treatment choices of advanced HCC are limited, sorafenib and other targeted drugs can only prolong the overall survival of patients to about one year, which is difficult to meet the clinical needs, so it is urgent to develop new treatment methods. Nivolumab further prolongs the overall survival of patients, and it was the first immune checkpoint inhibitor (ICI) approved for the treatment of advanced HCC, which also opened the prelude of immunotherapy for advanced HCC. Subsequent clinical studies indicated that immune checkpoint inhibitors (ICIs) combined with other therapies such as targeted therapy, local treatment, systemic chemotherapy could not only enhance the efficacy, but also had no significant increase in adverse reactions. In conclusion, ICIs have broad application prospects in the treatment of advanced HCC, and combination therapy will be the main treatment for advanced HCC.

[**Key words**]　advanced hepatocellular carcinoma; immune checkpoint inhibitors; progression of disease

原发性肝癌被认为是全球第六大常见的恶性肿瘤,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)约占 75% ~85%[1]。我国的肝癌年新发病例及死亡病例约占全球的一半,形势尤为严峻,常见的病因为乙肝病毒感染、长期酗酒、非酒精性脂肪肝等。仅有 30% 的 HCC 患者能够在疾病早期阶段被发现,接受手术或消融等治疗,但 5 年复发率仍高达 70%[2]。大部分患者在发现时已为中晚期,失去了手术治疗机会,随着疾病的进展,可供选择的治疗方案十分有限。

晚期 HCC 的治疗以系统治疗为主,在 2017 年以前,靶向治疗始终占据了重要地位,但总体疗效一

[作者简介]　刘涛,男,硕士研究生,临床医学经理,主要从事创新药肝胆系统恶性肿瘤临床试验工作。E-mail:lt9821@163.com。
[通讯作者]　王训强,男,临床总监,主要从事抗肿瘤创新药上市前临床试验相关工作。联系电话:(025)68551504,E-mail:wxq01@126.com。

般,与安慰剂相比,索拉非尼组总生存期(OS)延长不足 3 个月(10.7 vs 7.9 个月)[3],仑伐替尼虽在客观缓解率(ORR)、无进展生存期(PFS)等方面明显好于索拉非尼,但在 OS 上,两者相差无统计学差异[4],舒尼替尼、布立尼布等在与索拉非尼的头对头比较中也均以失败告终。而全身化疗的疗效更是差强人意,仅能将患者的 OS 延长至半年左右[5]。因此,迫切需要开发新的治疗方式。免疫治疗是近年来的热点又以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)为主要方向,最常见的是 PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂,这些抑制剂进入体内后,可与存在于体内免疫细胞或肿瘤细胞中的一些蛋白质结合,从而使免疫细胞具有杀灭肿瘤细胞或者识别肿瘤细胞的能力,现已在肺癌、黑色素瘤、淋巴瘤等的治疗上取得了不错的疗效。作为晚期 HCC 的重磅研究,CheckMate 040 研究显示了更好的疗效[6],拉开了晚期 HCC 免疫治疗的序幕,随后多个 ICIs 相继获批上市,进一步的临床研究显示 ICIs 联合其他疗法,如靶向治疗、局部治疗、全身化疗等不仅可增强疗效,且不良反应没有明显增加。现将截至 2020 年 5 月的临床研究情况做一综述。

## 1 HCC 的免疫研究概况

研究发现,晚期 HCC 微环境中有免疫检查点分子的高表达,主要见于肝脏巨噬细胞(Kupffer 细胞),也见于肿瘤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞,PD-1 与 PD-L1 结合可导致抗肿瘤免疫活性显著降低,从而导致肿瘤免疫逃逸[7-11]。事实上,PD-1 和 PD-L1 在肿瘤浸润淋巴细胞和肿瘤细胞上的相互作用,分别导致 T 细胞衰竭、肿瘤特异性 T 细胞功能障碍和肿瘤细胞的免疫逃逸,PD-1 及 CTLA-4 抑制剂可逆转这种情况[12]。但 HCC 的免疫逃逸机制是复杂的,牵涉到多个方面,包括淋巴细胞比例失调、分泌其他免疫调节细胞因子(如 IL-10)、下调激活免疫细胞的配体以及直接抑制淋巴细胞配体的表达等[13]。

## 2 ICIs 在晚期 HCC 的研究

**2.1 PD-1 抑制剂** CheckMate 040 是一项多队列、Ⅰ/Ⅱ期临床研究,旨在评估免疫单药以及联合治疗方案对晚期 HCC 患者的疗效与安全性。其中一个队列共纳入 262 例既往索拉非尼治疗失败的 HCC 患者,给予纳武利尤单抗(O 药)单药治疗,其中剂量递增 48 例,剂量拓展 214 例,主要疗效终点 ORR 分别为 20% 和 15%,剂量拓展组患者的中位缓解持续时间(mDoR)为 17 个月,总生存率均为 66%,中位总生存期(mOS)达到 15 个月,总体安全性较好[6]。基于这一结果,美国 FDA 有条件批准了 O 药用于晚期 HCC 的二线治疗。这是第一个用于晚期 HCC 的 ICIs,在仅有的几种靶向及化疗的治疗时代,此药的获批拉开了晚期 HCC 免疫治疗的序幕。

BGB-A317 在既往接受过治疗的晚期 HCC 患者中也进行了临床研究,共入组患者 50 例,49 例可评估,确认的 ORR 和疾病控制率(DCR)分别为 12.2%(6/49)和 51.0%(25/49),mDoR 为 15.7 个月。最常见的治疗引起的不良事件是食欲下降、皮疹、体重下降和咳嗽,多为轻中度[14]。初步的安全性和抗肿瘤活性为其进一步在晚期 HCC 的临床研究提供了依据。BGB-A317 对照索拉非尼一线治疗晚期 HCC 的随机对照Ⅲ期临床试验(RATIONALE-301,NCT03412773)正在开展中。期待在与对照组的疗效比较中能够获得统计学差异,也有可能在不久的将来迎来第一个对比索拉非尼胜出的 ICIs。

KEYNOTE-224 研究中纳入了 104 例索拉非尼治疗不耐受或治疗后出现影像学进展的晚期 HCC 患者,给予帕博利珠单抗(K 药)治疗,ORR 为 17%,DCR 为 62%,mPFS 及 mOS 分别达到 4.9 和 12.9 个月,至数据截止日,17 例(16%)患者仍在接受 K 药治疗。常见的 3 级治疗相关事件为转氨酶升高和疲劳。3% 的患者发生免疫性肝炎,但没有病毒暴发[15]。基于这一研究结果,K 药同样被 FDA 有条件批准用于晚期 HCC 的二线治疗。短短 14 个月 2 个 ICIs 相继获批,可见其疗效及安全性还是被广泛认可的,也逐渐凸显了其治疗的地位。

O 药及 K 药治疗晚期 HCC 的Ⅲ期随机对照试验虽都以失败告终,但也不乏亮点。KEYNOTE-240 研究中,K 药二线治疗晚期 HCC 较安慰剂延长了 3.3 个月的 OS,虽没有达到既定的统计学差异,但显示出很强的 OS 和 PFS 获益趋势[16]。相同设计方案,针对亚洲人群的 KEYNOTE-394 研究目前还在进行中,本试验结果将有助于了解不同人种间的差异,期待结果的早日公布。CheckMate 459 晚期 HCC 一线研究中,虽没有达到预定的统计阈值,但显示出 OS 具有改善的趋势(16.4 vs 14.7 个月)和 ORR 明显提高,3/4 级治疗相关的不良事件中,O 药组与索拉非尼组的发生率为 22% 和 49%,O 药组明显占优[17]。在中国单独开展的桥接试验(CheckMate 459-China)目前数据还不成熟。分析两大研究失败

的主要原因,我们认为可能是患者出组后接受了较多的后线治疗,影响了对 OS 的判断,这也为后续研究敲响了警钟。

国产 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗二线治疗晚期 HCC 也有不俗的表现,这是一项多中心Ⅱ期临床试验,共纳入 220 例受试者,这是迄今为止全球范围内样本量最大的 PD-1 抑制剂治疗乙型肝炎病毒(HBV)高感染率的晚期 HCC 临床研究。总的 ORR 为 14.7%,6 个月总生存率为 74.4%,12 个月总生存率 55.9%,mOS 为 13.8 个月。整体不良反应较小,不良事件发生率与其他 PD-1 单抗相似,仅反应性毛细血管增生症(RCCEP)为其特有的不良事件,但发生情况多为 1 ~2 级,且 RCCEP 的发生与疗效成正相关[18]。这是目前纳入中国肝癌患者最多的研究,基本反映出中国患者对 PD-1 抑制剂的疗效。基于以上结果,国家药品监督管理局(NMPA)批准卡瑞利珠单抗用于晚期 HCC 的二线治疗。

**2.2 PD-L1 抑制剂** PD-L1 抑制剂单药在晚期 HCC 的临床研究较少,在一项评估 durvalumab 在晚期实体瘤患者安全性及疗效的试验中,纳入 19 例晚期 HCC 患者,治疗相关的不良事件(TRAE)发生率约为 46%,其中 3 级及以上不良事件发生率约为 7%,耐受性良好;尽管依据 RECIST 1.1 评估标准没有达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR)的患者,但有 21% 的患者在治疗 12 周时疾病得到控制[19]。本结果提示 PD-L1 抑制剂在 HCC 治疗中有一定的潜力,也为后续开展的一系列 PD-L1 联合方案的研究提供了依据。

**2.3 CTLA-4 抑制剂** 在一项观察 CTLA-4 抑制剂 tremelimumab 治疗 HCC 合并 HCV 感染患者抗肿瘤、抗病毒疗效及安全性的临床研究中,ORR 为 17.6%,DCR 达 76.4%,中位至疾病进展时间(mTTP)为 6.48 个月,安全性良好,没有患者因为严重的免疫相关不良事件(irAE)而需要激素治疗。部分患者在第 1 次给药后出现短暂的转氨酶升高,但在随后的周期内没有再升高;同时也观察到病毒载量明显下降,这种抗病毒作用与增强特异性抗 HCV 免疫应答有关[20]。仅从目前的结果来看,其疗效并不弱于 PD-1 抑制剂,而且安全性可耐受,非常值得进一步探索。

## 3 ICIs 联合治疗在晚期 HCC 的研究

**3.1 ICIs 联合抗血管生成药物** 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期 HCC 的Ⅰ期临床研究结果显示,18 例晚期 HCC 中,ORR 和 DCR 分别为 50.0% 和 93.8%,mPFS 达 7.2 个月,mDoR 为 3.4 个月;治疗相关不良反应可控,患者耐受性良好,未观察到 HBV 的再激活[21]。本研究目前已完成,虽为二线治疗,但结果明显高于预期,这也为后续一线研究的开展奠定了基础。

2019 美国临床肿瘤学会(ASCO)报道了 durvalumab 联合雷莫卢单抗后线治疗晚期 HCC 队列疗效,共纳入患者 28 例,ORR 为 11%,DCR 为 61%,mOS 为 10.7 个月,mPFS 为 4.4 个月,基线 PD-L1 高表达患者疗效更佳,未出现非预期的毒性,不良反应可控[22]。因入组的 HCC 患者甲胎蛋白(AFP)不低于正常值上限的 1.5 倍,并非是不低于 400 $ng \cdot mL^{-1}$,故不宜与雷莫卢单抗单药治疗晚期 HCC 的疗效比较。

VEGF Liver100 研究是一项 avelumab 联合阿昔替尼一线治疗晚期 HCC 患者安全性和疗效的Ⅰb 期研究,该研究在 2019 ASCO 上报道了最新结果,纳入 22 例患者,ORR 达 31.8%,mPFS 为 3.8 个月,OS 数据暂未达到。该组合疗法最常见的 3 级 TRAE 为高血压和手足综合征,irAE 为甲状腺功能异常,没有患者因 TRAE 或 irAE 中止治疗[23]。2 种无 HCC 适应证的联合治疗方案显示了初步疗效,安全性可耐受,同时这又是一项 PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物在晚期 HCC 的临床研究,可见 PD-L1 抑制剂的作用也越来越受到关注。

“可乐”组合一直受到格外关注,也多次更新了疗效。2019 欧洲肿瘤内科学会(ESMO)大会上报道了 KEYNOTE-524/Study116 研究的最新结果。这是一项 K 药联合仑伐替尼一线治疗晚期 HCC 的Ⅰb 期临床试验,67 例患者中,34 例(50.7%)患者仍在治疗中,IRC 评估的 ORR 为 44.8%,DCR 为 82.1%,PFS 达 9.7 个月,OS 达 20.4 个月,42 例(62.7%)的患者出现严重不良事件,未出现新的安全问题[24]。基于前期结果,2019 年 7 月,FDA 已授予帕博利珠单抗联合仑伐替尼针对不能局部治疗的晚期 HCC 患者的一线治疗突破性疗法认定。

IMbrave150 研究是目前唯一一项已完成的开放、随机、对照Ⅲ期临床研究,在 2019 ESMO Asia 上公布了其最终结果。共纳入 501 例患者,结果显示,与标准疗法索拉非尼相比,阿特珠单抗与贝伐珠单抗联合治疗组的 OS 尽管暂未达到,但 ORR 和 PFS 都达到了具有统计学意义和临床意义的改善,将患者死亡风险降低了 42%。安全性方面,联合治疗组

57%的患者发生了3~4级不良事件,与对照组发生率相近,其中36%与治疗相关,没有发现新的安全性问题[25]。中国亚组人群获得相似的结果。可见本联合疗法的疗效没有明显的地区差异。这是ICIs联合抗血管生成药物首次在治疗晚期HCC上获得成功,现已成为首个获批的用于晚期不可切除HCC的一线联合治疗方案。

Study117研究是一项开放Ⅰb期研究,探讨O药联合仑伐替尼一线治疗晚期HCC的疗效,在2020 ASCO GI上公布了其最新结果,入组30例患者,ORR为76.7%,DCR为96.7%,在24例一线治疗患者中,ORR更是高达79.2%[26]。初步研究结果显示,ORR是目前ICIs联合抗血管生存药物临床研究中最高的,该组合疗法非常值得期待,但其随机对照Ⅲ期临床试验(NCT04044651)目前显示已终止,具体原因不详。

正大天晴药业集团股份有限公司目前正在开展一项AK105注射液(PD-1抑制剂)联合盐酸安罗替尼胶囊对比索拉非尼一线治疗晚期HCC的随机对照Ⅲ期临床试验(NCT04344158),2种试验用药在前期的疗效及安全性方面都有不俗的表现,结果值得期待。其他正在开展的临床研究均为一线治疗的探索或确证性研究,见表1,这也意味着未来可能会有更多的一线治疗方案问世。

**表1** ICIs联合抗血管生成药物在晚期HCC的临床研究

| 临床试验编号 | 试验药物 | 试验简称 | 线数及阶段 |
|---|---|---|---|
| 03755791 | 阿特珠单抗联合卡博替尼 | COSMIC-312 | 一线,Ⅲ期临床研究 |
| 03713593 | K药联合仑伐替尼 | LEAP-002 | 一线,Ⅲ期临床研究 |
| 03764293 | 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 | — | 一线,Ⅲ期临床研究 |
| 03439891 | O药联合索拉非尼 | — | 一线,Ⅱ期临床研究 |
| 03347292 | K药联合瑞戈非尼 | KN-743 | 一线,Ⅰb期临床研究 |
| 03794440 | 信迪利单抗联合贝伐单抗类似物 | ORIENT-32 | 一线,Ⅱ/Ⅲ期临床研究 |

**3.2 ICIs之间的联合** 首个PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂在晚期HCC的临床研究正在上演,在一项评估durvalumab联合tremelimumab对比durvalumab单药治疗HCC的有效性和安全性研究中,共入组40例患者,联合组的ORR为25%,优于durvalumab单药组,并且联合治疗的毒性并没有明显的增加[27]。基于这项研究结果,目前正在开展一项Ⅲ期随机对照HIMALAYA试验(NCT03298451),旨在评估durvalumab联合tremelimumab双免疫一线治疗晚期HCC是否优于索拉非尼。2020年1月,durvalumab和tremelimumab联合疗法已被FDA授予治疗HCC的孤儿药资格。

CheckMate 040研究另一队列探讨了O药联合伊匹木单抗(Y药)二线治疗晚期HCC的疗效及安全性,在2019年ASCO上报道了联合用药的疗效,其中一个队列(O药1 mg·kg$^{-1}$ + Y药3 mg·kg$^{-1}$)的ORR为32%,DCR为54%[28]。近期又更新了疗效,随访时间达到了28个月,结果显示ORR为33%,几乎为免疫单药治疗的2倍,DOR介于4.6~30.5个月,OS达22.8个月,患者对不良反应整体耐受性良好。基于以上结果,FDA批准此联合方案用于既往接受过索拉非尼治疗的HCC患者。从此,HCC进入了双免疫联合治疗时代。其Ⅲ期对照试验CheckMate 9DW也在进行中(NCT04039607),将进一步验证此联合方案的疗效及安全性。

LAG-3是一种免疫检查点受体蛋白,主要在活化的T细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)、B细胞和浆细胞树突细胞中表达,LAG-3可通过与配体MHC Ⅱ分子结合,下调T细胞的活性,同时LAG-3可增强调节性T细胞的抑制活性。利用LAG-3单抗可解除对T细胞的抑制,从而增强机体免疫应答能力。目前尚未有针对此靶点的药物上市。一项LAG3单抗(relatlimab)联合O药一线治疗晚期HCC的Ⅰ/Ⅱ期临床试验正在开展中(NCT01968109),希望新的联合疗法能够在治疗晚期HCC的研究中有所斩获。

**3.3 ICIs联合化疗** 2019 ASCO报道了一项Ⅱ期临床研究,纳入34例未接受过系统治疗的晚期HCC患者,给予卡瑞利珠单抗联合FOLFOX4方案治疗。在34例可评估的HCC患者中,确认的ORR为26.5%,DCR高达79.4%,mPFS为5.5个月,mOS尚未达到[29],初步疗效明显好于单用FOLFOX4方

案,也说明 ICIs 联合化疗具有一定的协同作用。基于这一数据,卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 方案随机对照Ⅲ期试验目前正在进行中(NCT03605706),将有可能给中国广大的肝癌人群提供性价比较高的一种治疗方案。

**3.4 ICIs 联合局部治疗** 局部治疗可引起肿瘤坏死,释放肿瘤抗原并诱导细胞因子免疫反应,促进 $CD_8^+$ T 淋巴细胞的浸润导致 PD-L1 表达增加,此机制研究为联合 ICIs 治疗增加了可行性[30]。在一项 tremelimumab 联合射频消融(RFA)治疗晚期 HCC 研究中,入组 32 例巴塞罗那肝癌临床分期(BCLC)B 期及 C 期的患者,在 19 例可评价患者中,ORR 为 26.3%,14 例 HCV 患者中有 12 例病毒载量明显降低。6 和 12 个月 PFS 率分别为 57.1% 和 33.1%,mOS 为 12.3 个月[31]。本联合疗法安全性可耐受,临床疗效可期,并可下调 HCV 病毒载量,另外也观察到肿瘤内 $CD_8^+$ T 细胞的聚集,是一种潜在的新疗法。同时经 tremelimumab 治疗的患者 T 细胞明显激活,并确定了潜在的生物标记物以识别疗效[32]。其他如 K 药 + TACE(NCT03397654)、O 药 + TACE(NCT04268888)等研究正在进行中,目前暂无数据公布。

## 4 结语

ICIs 通过阻断 PD-1/PD-L1,CTLA-4 等免疫检查点,改变肿瘤细胞的微环境,激发出免疫细胞攻击肿瘤的巨大潜能,借助自身免疫细胞来杀灭肿瘤[33-34]。在使用 ICIs 治疗晚期 HCC 的过程中,虽取得了不错的疗效,但也发生了治疗相关的不良反应,如皮炎、肝炎、肺炎、结肠炎、内分泌毒性等,需要在治疗期间密切关注,及时发现与处理,减少不必要的治疗中断。ICIs 联合治疗将成为晚期 HCC 治疗的主要方式,在众多联合疗法中,ICIs 联合抗血管生成药物疗效最确切,且已有随机对照研究结果证实,其他联合治疗目前还停留在探索阶段或缺乏强有力的证据,期待将来有更多的数据报道。另外,目前对生物标志物的探索更多集中在 PD-L1 的表达上,虽然部分临床研究结果显示高表达(≥1%)患者的疗效更佳,但并不足以作为潜在的获益人群,临床实际应用中也并未区分其表达情况,因而在以后的临床研究中需进一步探索相关生物标志物。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[2] OIKONOMOPOULOS G, ARAVIND P, SARKER D. Lenvatinib: a potential breakthrough in advanced hepatocellular carcinoma? [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(4): 465-476.

[3] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, *et al*. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.

[4] 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.

[5] QIN S, BAI Y, LIM HY, *et al*. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3501-3508.

[6] EL-KHOUEIRY AB, SANGRO B, YAU T, *et al*. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*,2017,389(10088):2492-2502.

[7] FU J, XU D, LIU Z, *et al*. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Gastroenterology*, 2007,132(7):2328-2339.

[8] LI H, LI CW, LI X, *et al*. MET inhibitors promote liver tumor evasion of the immune response by stabilizing PDL1[J]. *Gastroenterology*,2019,156(6):1849-1861.

[9] LI Z, LI B, DAN P, *et al*. Expression and clinical significance of PD1 in hepatocellular carcinoma tissues detected by a novel mouse anti-human PD1 monoclonal antibody[J]. *Int J Oncol*, 2018,52(6):2079-2092.

[10] MAKAROVA-RUSHER OV, MEDINA-ECHEVERZ J, DUFFY AG, *et al*. The Yin and Yang of evasion and immune activation in HCC[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(6): 1420-1429.

[11] KAMIMURA H, YAMAGIWA S, TSUCHIYA A, *et al*. Reduced NKG2D ligand expression in hepatocellular carcinoma correlates with early recurrence[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2): 381-388.

[12] WHERRY EJ, KURACHI M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J]. *Nat Rev Immunol*,2015,15(8):486-499.

[13] BUONAGURO L, MAURIELLO A, CAVALLUZZO B, *et al*. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(2): 291-297.

[14] YEN CJ, MARKMAN B, CHAO Y, *et al*. Preliminary results of a phase IA/IB study of BGB-A317, an anti-PD-1 monoclonal antibody (mAb), in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 3):S54.

[15] ZHU AX, FINN RS, EDELINE J, *et al*. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940-952.

[16] FINN RS, RYOO BY, MERLE P, *et al*. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15): S4004.

[17] YAU T, PARK JW, FINN RS, *et al*. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J]. *Ann Oncol*, 2019,30(Suppl 5): S874-S875.

[18] QIN S, REN Z, MENG Z, *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.

[19] SEGAL NH, HAMID O, HWU W, *et al*. 1058PD-A phase I

multi-arm dose-expansion study of the anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody MEDI4736: preliminary data [J]. *Ann Oncol*,2014,25(Suppl 4):S365.

[20] SANGRO B, GOMEZ-MARTIN C, DE LA MATA M, *et al*. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*,2013,59(1):81 - 88.

[21] XU J, ZHANG Y, JIA R, *et al*. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 515 - 523.

[22] YUNG-JUE B,TALIA G, LAETITIA D,*et al*. Ramucirumab and durvalumab for previously treated, advanced non-small-cell lung cancer, gastric/gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, or hepatocellular carcinoma: An open-label, phase Ia/b study (JVDJ)[J]. *Eur J Cancer*,2020,137(2020):272 - 284.

[23] KUDO M, MOTOMURA K, WADA Y, *et al*. First-line avelumab + axitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results from a phase 1b trial (VEGF Liver 100)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15):S4072.

[24] LLOVET J,SHEPARD KV,FINN RS,*et al*. 747P-A phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma(uHCC):Updated results[J]. *Ann Oncol*,2019,30(Suppl 5):S286 - S287.

[25] FINN RS, QIN S, IKEDA M, *et al*. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894 - 1905.

[26] KUDO M, IKEDA M, MOTOMURA K, *et al*. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus nivolumab (NIV) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Study 117 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 4):S513.

[27] KELLEY RK, ABOU-ALFA GK, BENDELL JC, *et al*. Phase Ⅰ/Ⅱ study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase Ⅰ safety and efficacy analyses[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 15): S4073.

[28] HE AR, YAU T, HSU C, *et al*. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subgroup analyses from CheckMate 040[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 4): S512.

[29] QIN S, CHEN Z, LIU Y, *et al*. A phase II study of anti-PD-1 antibody camrelizumab plus FOLFOX4 or GEMOX systemic chemotherapy as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma or biliary tract cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15):S4074.

[30] VIVEIROS P, RIAZ A, LEWANDOWSKI RJ, *et al*. Current state of liver-directed therapies and combinatory approaches with systemic therapy in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1085.

[31] DUFFY AG, ULAHANNAN SV, MAKOROVA-RUSHER O, *et al*. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3): 545 - 551.

[32] AGDASHIAN D, ELGINDI M, XIE CQ, *et al*. The effect of anti-CTLA4 treatment on peripheral and intra-tumoral T cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immun*, 2019, 68(4): 599 - 608.

[33] 夏琳,宋媛媛,郝瑞敏,等. 我国晚期肾细胞癌临床试验关注要点的考虑[J]. 中国新药杂志,2021,30(10):871 - 875.

[34] 汪龙,金荣,韩一萱,等. 免疫检查点抑制剂致急性肾损伤的研究进展[J]. 中国新药杂志,2021,30(1):38 - 42.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 05 - 24