

DOI: 10.13376/j.cblls/2022024

文章编号: 1004-0374(2022)02-0203-09

免疫检查点抑制剂治疗晚期肝癌的临床研究进展

江梦捷¹, 刘昊天¹, 李海霞², 施 维², 刘爱群^{1*}

(1 广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530021; 2 广西医科大学基础医学院
免疫学教研室, 广西纳米抗体国际联合研究中心, 南宁 530021)

摘要: 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是当前晚期肝癌治疗中最有前景的疗法之一。其中, PD-1/PD-L1 抑制剂 (Nivolumab、Pembrolizumab 和 Camrelizumab) 已先后获批用于晚期肝癌的二线治疗, CTLA-4 抑制剂 (Ipilimumab 和 Tremelimumab) 在晚期肝癌的临床试验中显示出较好的疗效和安全性。但 ICI 单药疗效有限 (患者客观缓解率仅为 10%~20%), 为了进一步提高患者的预后, 基于 ICI 联合治疗的临床研究陆续开展。ICI 与抗血管药联合 (Atezolizumab + Bevacizumab, Pembrolizumab + Lenvatinib 和 Camrelizumab + Apatinib) 已获批用于晚期肝癌一线治疗。此外, 与 ICI 单药相比, ICI 单药间联合, ICI 与放、化疗等治疗方式的联合能够更好地控制肿瘤进展, 并有效延长患者的生存期。但 ICI 治疗仍存在副作用和疗效难以预测、肿瘤超进展等问题。新一代的 ICI (靶向 Tim-3、LAG-3 和 TIGIT) 能否有效治疗晚期 HCC 仍有待探索。

关键词: 肝细胞癌; 免疫检查点抑制剂; 联合治疗; 临床研究

中图分类号: R735.7 文献标志码: A

The clinical research progress of immune checkpoint inhibitor in treatment of advanced liver cancer

JIANG Meng-Jie¹, LIU Hao-Tian¹, LI Hai-Xia², SHI Wei², LIU Ai-Qun^{1*}

(1 Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China; 2 International Nanobody Research Center of Guangxi, Department of Immunology, Basic Medical College of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: Immune checkpoint inhibitor (ICI) is one of the most promising therapies in the treatment of advanced liver cancer. Among them, PD-1 / PD-L1 inhibitors (Nivolumab, Pembrolizumab and Camrelizumab) have been successively approved for the second-line treatment of advanced liver cancer. CTLA-4 inhibitors (Ipilimumab and Tremelimumab) have shown good efficacy and safety in clinical trials of advanced liver cancer. However, the efficacy of ICI monotherapy is limited (the objective remission rate of patients is only 10%-20%). In order to further improve the prognosis of patients, clinical studies based on ICI combined therapy have been carried out one after another. The combination of ICI and antivasculature drugs (Atezolizumab + Bevacizumab, Pembrolizumab + Lenvatinib and Camrelizumab + Apatinib) has been approved for the first-line treatment of advanced liver cancer. In addition, compared with ICI single drug, ICI single drug combination, ICI combined with radiotherapy and chemotherapy and other treatment methods can better control tumor progression and effectively prolong the survival of patients. However, ICI treatment still has problems such as unpredictable side effects and curative effects, and super-progressive tumors. Whether the new generation of ICI (targeting Tim-3, LAG-3 and TIGIT) can effectively treat advanced HCC remains to be explored.

Key words: hepatocellular carcinoma; immune checkpoint inhibitor; combination therapy; clinical research

收稿日期: 2021-06-16; 修回日期: 2021-10-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(81560494)

*通信作者: E-mail: Liuaiqun_2004@163.com; Tel: 13517814202

原发性肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，其发病率位居全球第七位，死亡率高居全球第二位，且在多个国家呈增长趋势，其中肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 约占 75%~85%^[1]。2018 年，Lancet 对全球肿瘤生存趋势的分析报告显示，我国 HCC 的五年生存率仅为 12.1%^[2]。曾经 Sorafenib 等靶向药物的问世给人们带来了希望，然而其总体疗效仍欠佳。目前针对 HCC 的治疗主要以手术切除、肝移植、局部消融等治疗为主，但早期 HCC 无明显临床症状，多数患者就诊时已处于中晚期，随着疾病的进展，可供选择的治疗方案十分有限。

肿瘤免疫治疗通过重新启动并维持肿瘤 - 免疫循环，恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应，从而控制与清除肿瘤^[3]。肝脏其特殊的免疫抑制微环境降低了肿瘤细胞的免疫应答率，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)、下调激活免疫细胞配体以及直接抑制淋巴细胞配体的表达等，从而促进了肿瘤的免疫逃逸。免疫治疗的问世为 HCC 的治疗提供了一种新思路，其中以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的应用最为广泛。细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 -4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、细胞程序性死亡受体 -1 (programmed cell death 1, PD-1)、细胞程序性死亡配体 -1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 是经典的免疫检查点，在生理情况下对 T 细胞起抑制作用，在肿瘤微环境中，

其还可协助肿瘤发生免疫逃逸^[4-5] (图 1)。近 10 年来，免疫检查点抑制剂 (CTLA-4 单抗、PD-1/PD-L1 单抗) 在晚期 HCC 治疗中取得了重大进展。本文就近年来 ICI 单药及联合治疗在晚期 HCC 临床治疗的研究进展及挑战进行综述。

1 ICI单药治疗在晚期HCC中的临床研究进展

1.1 CTLA-4抑制剂相关一/二线临床研究正在进行中

2010 年，Hodi 等^[6]的一项研究显示，CTLA-4 单克隆抗体伊匹单抗 (Ipilimumab) 显著提高了黑色素瘤患者的术后生存期。至此，Ipilimumab 获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准，成为首个上市的 ICI。目前 Ipilimumab 应用于 HCC 治疗的相关研究 (NCT01658878)、(NCT-03222076)、(NCT03510871) 正在有序进行中。替昔木单抗 (Tremelimumab) 作为另一种 CTLA-4 单抗，是最早进行 HCC 临床试验的 ICI。Sangro 等^[7]进行了 Tremelimumab 治疗 HCC 的非对照、多中心的 II 期临床试验研究 (NCT01008358)，结果显示，患者客观缓解率 (objective response rate, ORR) 约为 17.6%，中位总生存期 (median overall survival, mOS) 为 8.2 个月，中位无进展生存期 (median progress free survival, mPFS) 为 6.5 个月。2020 年，Tremelimumab 被 FDA 授予治疗 HCC 的孤儿药资格。目前，Tremelimumab 已用于 HCC、结直肠癌、非小细胞肺癌和转移性黑

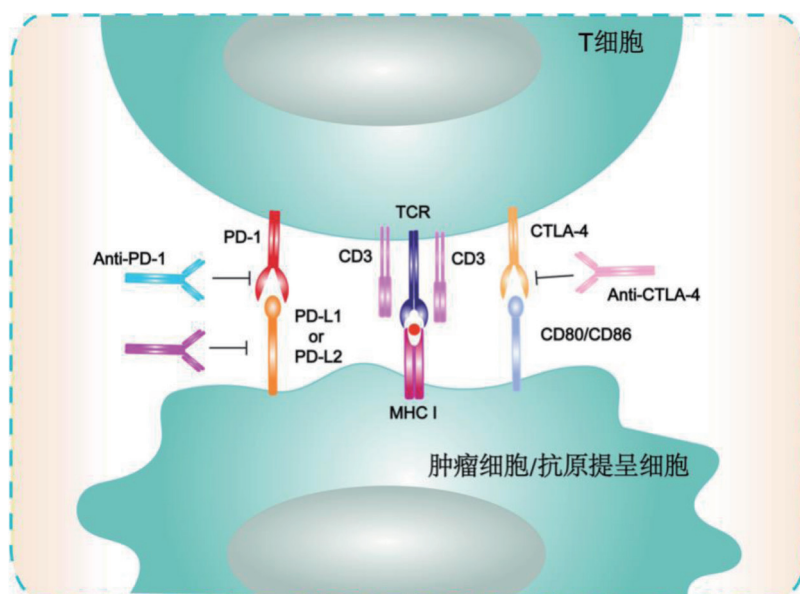


图1 免疫检查点抑制剂的抗肿瘤机制

色素瘤的治疗^[8-10]。且多项关于 Tremelimumab 作为一线/二线的单药/联合治疗 HCC 研究 (NCT-03298451)、(NCT02519348) 正在进行中。

1.2 PD-1/PD-L1抑制剂获批用于晚期HCC的二线治疗

纳武单抗 (Nivolumab) 是针对 PD-1 的人源性 IgG4 单抗。CheckMate-040 是一项国际多中心、单臂、多队列的剂量递增及扩展研究, I 期临床研究结果显示, HCC 患者的 ORR 为 15.0%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 达 58.0%, 中位缓解持续时间为 17.0 个月。II 期结果显示, 使用 Nivolumab 一、二线治疗 HCC 患者的 ORR 分别为 20.0% 和 14.0%, 两者的 mOS 分别为 28.6 个月和 15.6 个月, DCR 分别为 54.0%、55.0%^[11]。基于以上研究, Nivolumab 于 2017 年 9 月获得 FDA 快速审批用于 HCC 患者的二线治疗。III 期临床研究 CheckMate-459 结果显示, 与 Sorafenib 组相比, Nivolumab 治疗能明显改善患者的 ORR, 并能延长患者的 OS^[12], 这进一步支持了 Nivolumab 在晚期 HCC 患者二线治疗的地位。

帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 是首个被批准用于临床的 PD-1 抑制剂。KEYNOTE-224 研究结果显示, Pembrolizumab 可能会对使用 Sorafenib 失败的 HCC 患者有效^[13]。KEYNOTE-240 是一项 Pembrolizumab 单药对比安慰剂用于 Sorafenib 失败的晚期 HCC 二线治疗的 III 期临床试验。结果显示, Pembrolizumab 较安慰剂 OS 获得了 3.3 个月的延长但未达到统计学显著性差异, 然而 ORR 大幅提高, 分别为 18.3% 和 4.4%, 且疗效持久^[14]。

卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab) 是中国自主研发的 PD-1 人源化 IgG4 型单抗。2016 年一项 II 期临床试验深入评估了 Camrelizumab 在治疗晚期 HCC, 特别是合并 HBV 感染患者中的临床疗效及安全性。结果显示, 患者整体 ORR 和 6 个月 OS 较好。同时, 患者 DCR 达到 44.7%, mPFS 为 2.1 个月, mOS 为 13.8 个月^[15]。基于该研究, 2020 年 Camrelizumab 正式获得国家药监局批准, 用于晚期 HCC 患者的二线治疗。

度伐单抗 (Durvalumab) 是针对 PD-L1 的高亲和人 IgG1 单克隆抗体。一项针对 Durvalumab 的多臂扩展 I 期临床研究结果显示, Durvalumab 治疗 HCC 患者的 DCR 为 21.0%^[16]。2017 年一项 Durvalumab 治疗晚期 HCC 的 I/II 期临床试验结果显示, 患者整体 ORR 为 10.3%, mOS 为 13.2 个月, DCR 为 33.3%^[17]。该试验进一步支撑了 Durvalumab 单药治疗晚期 HCC

的发展前景。

目前, 针对 HCC 的单抗还有阿特珠单抗 (Atezolizumab)^[18]、阿维单抗 (Avelumab)^[19] 等正在进行相关临床试验中 (表 1)。

2 基于ICI的联合治疗在晚期HCC中的临床研究进展

随着研究的深入, 发现 ICI 单药的有效率在 10%~20% 左右, 并不能使所有 HCC 患者受益, 且 30%~40% 的患者对 ICI 无应答^[20]。多项研究显示, ICI 联合不同作用机制的治疗方案有助于改善 HCC 免疫微环境, 提高患者反应率和抗肿瘤效应。目前免疫联合治疗策略已在晚期 HCC 中火热开展^[21-22] (表 2)。

2.1 ICI间联合治疗晚期HCC仍处于临床试验阶段

2.1.1 PD-1抑制剂联合CTLA-4抑制剂治疗晚期HCC已进入III期临床研究

CheckMate-040 是最早将双免疫联合治疗策略应用在 HCC 中的研究, 该研究评估了 Nivolumab 联合 Ipilimumab 治疗在 Sorafenib 经治晚期 HCC 患者的安全性和有效性。结果显示, 患者整体 ORR 为 31.0%, DCR 为 49.0%, 其中以 A 组 (Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg + 序贯 Nivolumab 240 mg 维持治疗) 患者的 OS 最优, mOS 达到了 22.8 个月, 30 个月 OS 达 44.0%, 且联合用药方案安全性可控^[23]。该研究首次证实了 ICI 间联合治疗在晚期 HCC 中疗效显著, 且耐受性良好。基于以上研究结果, 2020 年 FDA 批准 Nivolumab 联合 Ipilimumab 用于既往接受过 Sorafenib 治疗的晚期 HCC 患者。目前, CheckMate-9DWIII 期临床研究正在进行中, 旨在评估 Nivolumab 联合 Ipilimumab 一线治疗晚期 HCC 患者的有效性及安全性。

2.1.2 PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂治疗晚期HCC获得突破性进展

Durvalumab 联合 Tremelimumab 是另一种在 HCC 中进行探索的双免疫治疗方案。2017 年一项 Durvalumab 联合 Tremelimumab 治疗晚期 HCC 的 I/II 期研究数据显示, 患者整体 ORR 达 15.0%, 16 周 DCR 为 57.5%。该研究初步显示了 Durvalumab 联合 Tremelimumab 在晚期 HCC 患者治疗中良好的应用前景^[24]。该团队随后开展了一项 II 期临床试验 Study22, 旨在评估不同剂量 Durvalumab 联合 Tremelimumab、Durvalumab 单药及 Tremelimumab 单药用于一线/二线治疗晚期 HCC 患者的安全性

表1 免疫检查点抑制剂单药治疗晚期肝癌的相关临床试验

| 靶点 | 药物 | 试验编号 | N | 阶段 | ORR (%) | mPFS (月) | mOS (月) |
|--------|--------|----------------------------|-----|--------|---------|----------|---------|
| PD-1 | 纳武利尤单抗 | NCT01658878 (CheckMate040) | 659 | I/II | 20.0 | 4.0 | NR |
| | 纳武利尤单抗 | NCT02576509 (CheckMate459) | 743 | III | 15.0 | 3.7 | 16.4 |
| | 帕博利珠单抗 | NCT02702414 (KEYNOTE 224) | 156 | II | 17.0 | 4.9 | 12.9 |
| | 帕博利珠单抗 | NCT02702401 (KEYNOTE 240) | 413 | II | 18.3 | 3.0 | 13.9 |
| | 卡瑞利珠单抗 | NCT02989922 | 220 | II | 14.7 | NR | 13.8 |
| | 替雷利珠单抗 | NCT03419897 | 249 | II | 13.3 | 2.7 | 13.2 |
| | 替雷利珠单抗 | NCT03412773 | 674 | III | 进行中 | | |
| | 特瑞普利单抗 | NCT03859128 | 402 | II/III | 进行中 | | |
| PD-L1 | 度伐利尤单抗 | NCT01693562 | 40 | I/II | 10.3 | NR | 13.2 |
| | 阿维单抗 | NCT03389126 | 30 | II | 10.0 | NR | 14.2 |
| CTLA-4 | 替昔木单抗 | NCT01008358 | 20 | II | 17.6 | 6.48 | 8.2 |

PD-1: programmed cell death protein-1 (程序性死亡受体-1); PD-L1: programmed cell death 1 ligand-1 (细胞程序性死亡-配体1); CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4); N: numbers of patients; ORR: objective response rate (客观缓解率); mPFS: median progress free survival (中位无进展生存期); mOS: median survival time (中位生存期); NR: not reported.

和有效性。结果显示, 所有治疗组均观察到临床获益, 以 T 300 mg + D 1500 mg 组优势最为明显, mOS 达 18.7 个月, ORR 达 22.7%^[25]。2020 年, FDA 授予 Durvalumab 和 Tremelimumab 治疗 HCC 的孤儿药称号。目前, 一项 HIMALAYA III 期研究正在开展, 旨在探索 Durvalumab 联合 Tremelimumab 一线治疗晚期 HCC 的疗效和安全性^[26]。

2.2 ICI与抗血管药物联合治疗晚期HCC疗效显著

2.2.1 Atezolizumab联合Bevacizumab成为晚期HCC标准一线治疗方案

Atezolizumab 是靶向 PD-L1 的单抗, 也是首个获准上市的 PD-L1 抑制剂, 贝伐单抗 (Bevacizumab) 是一种抗 VEGF 的人源化 IgG1 型单抗。2018 年, Atezolizumab 单药对比联合 Bevacizumab 治疗晚期 HCC 患者的 Ib 期 GO30140 研究初步结果显示, 联合治疗能显著提高患者 OS 和 ORR。患者 ORR 达到了 36.0%, mOS 为 17.1 个月, mPFS 为 7.3 个月, DCR 达 71.0%, 且安全性良好^[27]。基于以上研究, FDA 授予 Atezolizumab 联合 Bevacizumab 一线治疗晚期或转移性 HCC 的突破性药物资格。随后开展的一项国际多中心的 III 期临床研究 IMbrave150, 则进一步支持了该联合方案在晚期 HCC 中的应用。结果显示, 对于无法手术切除的晚期 HCC 患者, 联合治疗组在 OS 和 PFS 方面均显著优于 Sorafenib 组^[28]。2021 年公布了 IMbrave150 试验中国亚组的最新数据, 在患者有着更高 HBV 感染率、BCLC

分期更晚等诸多不良预后因素的状态下, 联合治疗组的 mOS 达到了 24.0 个月, 显著优于 Sorafenib 组的 11.4 个月, PFS、ORR、安全性等与之前研究数据一致, 提示“A+T”方案可能更适合中国患者。IMbrave150 使得多个国际 HCC 指南推荐将 Atezolizumab 联合 Bevacizumab 作为晚期 HCC 的标准一线治疗方案, 同时也开启了 ICI 联合抗血管生成药物治疗 HCC 的大门。

2.2.2 Pembrolizumab联合Lenvatinib治疗晚期HCC获得突破性药物资格

乐伐替尼 (Lenvatinib) 是一种酪氨酸激酶抑制剂, 通过拮抗 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR- α 等靶点, 阻止肿瘤新生血管生长, 从而达到抗肿瘤作用。基于 REFLECT 研究, Lenvatinib 已获批用于晚期 HCC 的一线治疗。2018 年, 一项旨在评估 Pembrolizumab 联合 Lenvatinib 治疗不可切除 HCC 的安全性和疗效的 Ib 期临床研究 KEYNOTE-524 结果显示: 患者 ORR 达 26.9%, mPFS 为 9.7 个月。随后该研究将入组人群扩大到美国, 共将 100 例患者纳入分析^[29]。结果显示, 患者 mOS 为 22.0 个月, mPFS 为 8.6 个月, DCR 达 88.0%, ORR 为 36.0%。基于该结果, 2019 年 7 月, FDA 授予 Pembrolizumab 联合 Lenvatinib 方案突破性药物资格, 用于一线治疗晚期不可切除性 HCC。目前, 一项旨在探讨 Pembrolizumab 联合 Lenvatinib 一线治疗晚期 HCC 疗效和安全性的国际多中心、随机、双盲的 III 期临床研究 LEAP-002 正在开展中^[30]。

表2 免疫检查点抑制剂联合用药治疗晚期肝癌的相关临床试验

| 靶点 | 药物 | 试验编号 | N | 阶段 | ORR (%) | mPFS (月) | mOS (月) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------------|-------|------|---------|----------|---------|
| 双免疫联合治疗 | | | | | | | |
| PD-1 + CTLA-4 | 纳武单抗+伊匹单抗 | NCT01658878 (CheckMate 040) | 262 | I/II | 31.0 | NP | 22.8 |
| PD-L1 + CTLA-4 | 度伐单抗+替昔木单抗 | NCT02519348 | 433 | II | 22.7 | NR | 18.7 |
| PD-L1 + CTLA-4 | 度伐单抗+替昔木单抗 | NCT03298451 | 1 504 | III | 进行中 | | |
| PD-1 + CTLA-4 | 伊匹单抗+纳武单抗 | NCT03222076 | 30 | II | 进行中 | | |
| PD-1 + CTLA-4 | 伊匹单抗+纳武单抗 | NCT03510871 | 40 | II | 招募中 | | |
| 免疫联合靶向治疗 | | | | | | | |
| PD-1 + TK | 帕博利珠单抗+乐伐替尼 | NCT03006926 (KEYNOTE 524) | 104 | Ib | 46.0 | 9.3 | 14.6 |
| PD-1 + VEGFR2 | 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 (一线) | NCT03463876 (RESCUE) | 70 | II | 34.3 | 5.7 | 20.1 |
| PD-1 + VEGFR2 | 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 (二线) | NCT03463876 (RESCUE) | 120 | II | 22.5 | 5.5 | 21.8 |
| PD-1 + TK | 纳武单抗+卡博替尼 | NCT03299946 | 15 | Ib | 17.0 | NR | NR |
| PD-L1 + VEGF | 阿特殊单抗+贝伐单抗 | NCT02715531 (GO30140) | 243 | Ib | 36.0 | 7.3 | 17.1 |
| PD-L1 + VEGF | 阿特殊单抗+贝伐单抗 | NCT03434379 (IMbrave 150) | 558 | III | 28.0 | 6.8 | NR |
| PD-1 + TK | 帕博利珠单抗+乐伐替尼 | NCT03713593 | 750 | III | 进行中 | | |
| PD-L1 + VEGF | 度伐单抗+贝伐单抗 | NCT03847428 | 888 | III | 进行中 | | |
| PD-1 + VEGFR2 | 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 | NCT03764293 | 510 | III | 招募中 | | |
| PD-L1 + TK | 阿特殊单抗+卡博替尼 | NCT03755791 | 740 | III | 招募中 | | |
| 免疫联合其他联合治疗 | | | | | | | |
| | 卡瑞利珠单抗+FOLFOX4/ GEMOX | NCT03092895 | 220 | II | 26.5 | 5.5 | NR |
| | 纳武单抗+TACE | NCT03143270 | 14 | I | 招募中 | | |
| | 帕博利珠单抗+SBRT | NCT03316872 | 30 | II | 招募中 | | |
| | 度伐单抗+贝伐单抗+TACE | NCT03778957 | 710 | III | 招募中 | | |
| | 度伐单抗+SBRT | NCT04913480 | 37 | II | 招募中 | | |

PD-1: programmed cell death protein-1; (程序性死亡受体-1); CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4); PD-L1: programmed cell death 1 ligand-1 (程序性死亡配体-1); VEGFR-2: vascular endothelial growth factor receptor-2 (血管内皮细胞生长因子受体-2); TK: tyrosine kinase (酪氨酸激酶); ORR: objective response rate (客观缓解率); mPFS: median progress free survival (中位无进展生存期); mOS: median survival time (中位生存期); N: numbers of patients; NR: not reported; FOLFOX4/GEMOX: FOLFOX4 (亚叶酸钙、氟尿嘧啶联合奥沙利铂)和GEMOX (吉西他滨联合奥沙利铂); TACE: transcatheter arterial chemoembolization (经导管动脉化疗栓塞); SBRT: stereotactic body radiation therapy (立体定向体部放疗)。

2.2.3 Camrelizumab联合Apatinib成为中国晚期HCC患者新选择

阿帕替尼 (Apatinib) 通过高度选择性竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点, 抑制酪氨酸激酶的形成从而阻遏肿瘤血管生成。基于 AHELP 研究, Apatinib 已获国家药监局批准用于晚期 HCC 的二线治疗^[31]。2018 年, Camrelizumab 联合 Apatinib 治疗 HCC、胃癌及胃食管交界癌的 I 期临床研究数据显

示, 在 16 例可评估的 HCC 患者中, ORR 达 50.0%, DCR 为 93.8%, mPFS 为 5.8 个月^[32]。基于该研究, 中国临床肿瘤学会在晚期 HCC 一二线治疗中同时推荐使用 Camrelizumab 联合 Apatinib 方案。2020 年, 一项 II 期临床试验 RESCUE 的研究旨在评估联合用药在 HCC 一线和二线治疗的有效性和安全性。结果显示, 一线治疗组和二线治疗组的 ORR 分别为 34.0% 及 23.8%, 两组的 mPFS 分别为 5.7 个月

和 5.5 个月, 12 个月 OS 分别为 74.7% 和 68.2%^[33]。目前, Camrelizumab 联合 Apatinib 对比 Sorafenib 一线治疗晚期 HCC 的国际多中心、随机对照 III 期临床研究 (NCT03764293) 正在进行中。

2.3 ICI联合TACE/RFA在晚期HCC治疗中展现出较大潜力

2017 年公布的一项 I/II 期临床试验对 Tremelimumab 联合 TACE/RFA 治疗晚期 HCC 进行了评估, 在 19 例可评估的患者中, 26.3% 的患者获得 PR, 其中 14 例 HCV(+) 患者中有 12 例发现术后病毒载量显著降低, 治疗 6 周后行肿瘤活检显示, 临床获益患者的肿瘤病灶 CD8⁺T 细胞明显增加。该研究初步证实了 ICI 联合 TACE 治疗晚期 HCC 的有效性^[34]。此外, 2020 年一项评估 Nivolumab 联合载药微球栓治疗 HCC 患者的 I 期临床研究最新数据显示, 9 例可评估的患者中 2 例达到 PR, 2 例为疾病稳定, 6 月 PFS 为 53.0%, 12 月 PFS 为 40.0%, 12 月 OS 高达 71.0%^[35]。可见, ICI 联合局部治疗在晚期 HCC 中效果明显, 尤其是在控制微小病灶进展方面发挥着重要的作用。当下免疫联合局部治疗仍处于探索阶段, 包括 CheckMate 74W^[36]、EMERALD-1^[37]、LEAP-012^[38] 等。

2.4 ICI联合放疗治疗晚期HCC仍处于探索阶段

多项研究发现, 刺激免疫应答并产生远隔效应的立体定向体部放疗是晚期 HCC 的一种安全有效的局部治疗方法。随着免疫治疗在肿瘤领域持续升温, 关于 ICI 联合放疗的研究相继展开。Kim 等^[39]的一项前瞻性研究结果显示 HCC 患者血液中可溶性 PD-L1 水平与 HCC 侵袭性(肿瘤大小和分期)及预后相关, 而接受立体定向体部放疗的 HCC 患者血液中可溶性 PD-L1 水平显著升高, 表明 ICI 联合放疗可能是 HCC 一种有潜力的治疗方案。Yu 等^[40]进行的一项 Nivolumab 联合放疗对比 Nivolumab 单药治疗的回顾性研究发现, 联合治疗的 HCC 患者的 PFS 和 OS 均明显高于 Nivolumab 组, 且安全性良好。

2.5 ICI联合化疗在晚期HCC治疗中初见成效

HCC 具有高度异质性, 导致传统化疗药物无法使患者获益。有研究发现, HCC 化疗后能重启肿瘤免疫反应, 使其由“冷肿瘤”向“热肿瘤”转变, 此时联合 ICI 可能会提高其疗效^[41]。Qin 等^[42]报道了一项 Camrelizumab 联合 FOLFOX4 方案(亚叶酸钙、氟尿嘧啶联合奥沙利铂)/GEMOX 方案(吉西他滨联合奥沙利铂)系统化疗作为一线方案治疗晚

期 HCC 的多中心 II 期临床研究结果, 在 34 例可评估的 HCC 患者中, 整体 ORR 和 DCR 分别为 26.5%、79.4%, mPFS 可达 5.5 个月, 且安全性可控。基于该研究, 中国临床肿瘤学会在晚期 HCC 二线治疗中推荐使用 Camrelizumab 联合 FOLFOX4 方案。目前, 中国已开展 Camrelizumab 联合 FOLFOX4 对比 Sorafenib/FOLFOX4 一线治疗晚期 HCC 患者的 III 期临床研究。

3 ICI在晚期HCC临床应用中面临的挑战

3.1 ICI治疗相关并发症

尽管 ICI 免疫治疗取得了显著成功, 但部分患者出现了免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)^[43]。irAEs 主要包括皮肤毒性、胃肠道毒性、肝脏毒性等。皮肤毒性是 irAEs 中出现最早且发生率最高的毒副反应, 常表现为皮疹、瘙痒和白癜风, 多发于四肢和躯干。在接受 CTLA-4 抑制剂的患者中, 皮肤毒性发生率超过 40%, 而在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者中, 约 30%~40% 患者发生皮肤毒性反应。且 PD-1 抑制剂具有黏膜毒性, 主要表现为口干和黏膜炎^[44-45]。胃肠道毒性是 irAEs 中的第二大常见毒副反应, 以腹泻和结肠炎最为常见, 其次主要为腹痛、血便、黏液便等。单独使用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂, 胃肠道毒性发生率约为 10%~20%, 而单独使用 CTLA-4 抑制剂或与 PD-1 抑制剂联用时, 发生率约为 30%~40%^[46-47]。肝脏毒性也是 ICI 常见的 irAEs 之一, 主要表现为肝炎, 严重的有导致肝衰甚至死亡的可能。在接受 CTLA-4 抑制剂治疗的患者中, 肝脏毒性的发生率达 15%, 而在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者中, 其发生率为 5%~10%^[48-49]。目前, 针对 irAEs 的治疗措施主要是停止用药并给予对症支持治疗。虽然 irAEs 多种多样且毒性程度不一, 但是绝大部分可逆可控, 仍需重点关注可能导致严重后果的 irAEs 的发生。

3.2 ICI治疗的疗效预测

随着各种研究和临床试验的开展, ICI 对于 HCC 的疗效得到广泛认可, 但数据分析发现并不是所有接受 ICI 治疗的患者都能得到有效且持久的临床疗效, 这表明还需致力于寻找能够提示对 ICI 有良好反应的生物标志物。Harding 等^[50]发现 Wnt/CTNNB1 突变可提示患者是否能从 PD-1/PD-L1 单抗治疗中获益。有临床前研究通过对小鼠模型及肺癌患者样本进行分析, 发现 CD28/B7 可能是 PD-1

抑制剂疗效的预测因子^[51]。同时,相关文献显示,MSI-H/dMMR、PD-L1表达水平、TIL丰度和肿瘤突变负荷等可以预测ICI的疗效^[52-53]。

3.3 免疫治疗超进展(hyperprogressive disease, HPD)

2016年,HPD的研究以“paradoxical progressive disease”(PPD)的形式首次被报道,随后Champiat团队明确提出了HPD这一概念。HPD是指:(1)在免疫治疗中,肿瘤进展时间小于两个月;(2)肿瘤负荷相比于基线期增长超过50%;(3)免疫治疗后肿瘤生长速率增加>2倍。目前HPD的发生多见于阻断PD-1/PD-L1后,其可能的机制有:(1)增强T_{reg}细胞功能,导致免疫抑制肿瘤微环境;(2)替代检查点的代偿性上调可能会导致T细胞的耗竭增加;(3)影响免疫抑制细胞亚群的极化,从而导致分泌免疫抑制细胞因子或可溶性介质;(4)引发不受控制的Th1和Th17细胞介导的炎症反应,从而利于肿瘤免疫逃逸和加速肿瘤生长;(5)可能通过激活原癌基因信号通路直接影响肿瘤细胞生长^[54-55]。Kim等^[56]的一项研究结果显示:与无HPD的进展性疾病患者相比,HPD患者PFS和OS均较差,且对基线免疫特征和治疗中肿瘤生长动力学的分析有助于早期识别因PD-1抑制剂诱导的肿瘤快速生长。但随着对HPD研究的深入,多项研究发现HPD只出现在PD-1治疗的患者中,而在CTLA-4治疗的患者中未观察到此现象,这可能与阻断PD-1后既可促进PD-1⁺CD8⁺T细胞功能的恢复,又可增强PD-1⁺T_{reg}细胞介导的免疫抑制有关。相关研究发现,肿瘤微环境中PD-1⁺CD8⁺T细胞和PD-1⁺T_{reg}细胞的比例可以预测PD-1治疗后的临床疗效,且优于其他预测指标^[57]。目前一旦确认HPD,首先必须停止免疫治疗,然后采用糖皮质激素处理,同时给予其他对症治疗。HPD的发现使得我们更加关注免疫治疗的细节问题,但其确切机制仍有待进一步探索,从而为更多患者的精准治疗提供指导。

4 总结与展望

HCC是一种发病机制复杂、具有免疫原性且异质性高的恶性肿瘤,也是传统药物一直无法攻克堡垒。随着对肝脏免疫机制和肿瘤微环境了解地不断深入,免疫治疗在HCC的系统治疗中扮演着越来越重要的角色。然而,免疫治疗大多尚处于试验阶段,仍需要进一步的临床验证。与此同时诸多问题逐渐显现,部分关键问题尚待解决,例如,如何进一步减少或避免因免疫治疗出现的相关并发

症,如何权衡副作用与疗效,如何解决免疫逃逸问题,如何针对每个患者制定最优化的联合治疗方案,这些问题都值得人们深思。随着新一代ICI(如靶向Tim-3、LAG-3和TIGIT抗体)的问世,其能否有效治疗晚期HCC患者,提升其预后仍有待研究。希望随着对HCC免疫及分子病理的深入探究,能开发出对HCC患者更加安全有效的免疫治疗策略,从而进一步改善晚期HCC患者的预后和生存质量。

[参 考 文 献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-49
- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 2018, 391: 1023-75
- [3] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013, 39: 1-10
- [4] Huang C, Zhu HX, Yao Y, et al. Immune checkpoint molecules. Possible future therapeutic implications in autoimmune diseases. *J Autoimmun*, 2019, 104: 102333
- [5] Pinter M, Scheiner B, Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut*, 2021, 70: 204-14
- [6] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, 363: 711-23
- [7] 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 Hepatol*, 2013, 59: 81-8
- [8] Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, efficacy, and pharmacodynamics of Tremelimumab plus Durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomized expansion of a phase I/II study. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 2991-3001
- [9] Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, et al. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2020, 31: 609-18
- [10] Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the canadian cancer trials group CO.26 study. *JAMA Oncol*, 2020, 6: 831-8
- [11] Yau T, Hsu C, Kim TY, et al. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis. *J Hepatol*, 2019, 71: 543-52
- [12] 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). *Ann Oncol*, 2019, 30: V874-V875
- [13] 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. *Lancet Oncol*, 2018, 19: 940-52
- [14] Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 193-202
- [15] 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. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 571-80
- [16] 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. *Ann Oncol*, 2014, 25: iv361-iv372
- [17] Wainberg ZA, Segal NH, Jaeger D, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*, 2017, 35: 4071
- [18] Stein S, Pishvaian MJ, LEE MS, et al. Safety and clinical activity of 1L atezolizumab+bevacizumab in a phase Ib study in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*, 2018, 36: 4074
- [19] 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 Clin Oncol*, 2019, 37: 4072
- [20] Gretten TF, Mauda-Havakuk M, Heinrich B, et al. Combined locoregional-immunotherapy for liver cancer. *J Hepatol*, 2019, 70: 999-1007
- [21] Yin Z, Li X. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2020, 470: 8-17
- [22] Liu X, Qin S. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges. *Oncologist*, 2019, 24: S3-10
- [23] Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of Nivolumab plus Ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with Sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2021, 7: 140
- [24] 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 Clin Oncol*, 2017, 35: 4073
- [25] Kelley RK, Sangro B, Harris WP, et al. Efficacy, tolerability, and biologic activity of a novel regimen of tremelimumab (T) in combination with durvalumab (D) for patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *J Clin Oncol*, 2020, 38: 4508
- [26] Abou-Alfa GK, Chan SL, Furuse J, et al. A randomized, multicenter phase 3 study of durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): HIMALAYA study. *J Clin Oncol*, 2018, 36: TPS4144-TPS4144
- [27] Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 808-20
- [28] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1894-905
- [29] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib study of Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 2960-70
- [30] Llovet JM, Kudo M, Cheng AL, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for the first-line treatment of patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 LEAP-002 study. *J Clin Oncol*, 2019, 37: TPS4152-TPS4152
- [31] Qin SK, Li Q, Gu SZ, 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 559-68
- [32] 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. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 15-23
- [33] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in combination with Apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase ii trial. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 1003-11
- [34] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2017, 66: 545-51
- [35] Harding JJ, Yarmohammadi H, Reiss KA, et al. Nivolumab (NIVO) and drug eluting bead transarterial chemoembolization (deb-TACE): preliminary results from a phase I study of patients (pts) with liver limited hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*, 2020, 38: 525
- [36] Sangro B, Harding JJ, Johnson M, et al. A phase III, double-blind, randomized study of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI), nivo monotherapy or placebo plus transarterial chemoembolization (TACE) in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*, 2021, 39: TPS349
- [37] Sangro B, Kudo M, Qin S, et al. P-347 A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab or durvalumab plus bevacizumab therapy in patients with locoregional hepatocellular carcinoma: EMERALD-1. *Ann Oncol*, 2020, 31: S202-S203
- [38] Ogasawara S, Llovet J, El-Khoueiry A, et al. P-107 LEAP-012: A randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab plus lenvatinib in combination with transarterial chemoembolization (TACE) in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable

- to curative treatment. *Ann Oncol*, 2020, 31: S124-5
- [39] Kim HJ, Park S, Kim K, et al. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2018, 129: 130-5
- [40] Yu JI, Lee SJ, Lee J, et al. Clinical significance of radiotherapy before and/or during nivolumab treatment in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*, 2019, 8: 6986-94
- [41] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 197-218
- [42] 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 Clin Oncol*, 2019, 37: 4074
- [43] Grigoriou M, Banos A, Hatzioannou A, et al. Regulatory T-cell transcriptomic reprogramming characterizes adverse events by checkpoint inhibitors in solid tumors. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9: 726-34
- [44] Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol*, 2017, 44: 158-76
- [45] Collins LK, Chapman MS, Carter JB, et al. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41: 125-8
- [46] Liu Y, Wang H, Deng J, et al. Toxicity of tumor immune checkpoint inhibitors-more attention should be paid. *Translat Lung Cancer Res*, 2019, 8: 1125-33
- [47] Abu-Shawar O, Singh P, Yenulevich E, et al. Novel platform leveraging electronic medical record (EMR) to triage patients admitted with high-grade immune-related adverse events (irAEs) to the immune-toxicity (ITOX) service. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e000992
- [48] Wang W, Lie P, Guo M, et al. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of published data. *Inter J Cancer*, 2017, 141: 1018-28
- [49] De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*, 2018, 68: 1181-90
- [50] Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J, et al. Prospective genotyping of hepatocellular carcinoma: clinical implications of next-generation sequencing for matching patients to targeted and immune therapies. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 2116-26
- [51] Kamphorst AO, Wieland A, Nasti T, et al. Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent. *Science*, 2017, 355: 1423-7
- [52] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 275-87
- [53] Boyiadzis MM, Kirkwood JM, Marshall JL, et al. Significance and implications of FDA approval of pembrolizumab for biomarker-defined disease. *J Immunother Cancer*, 2018, 6: 35
- [54] Kamada T, Togashi Y, Tay C, et al. PD-1+ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 9999-10008
- [55] Lo Russo G, Moro M, Sommariva M, et al. Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 989-99
- [56] Kim CG, Kim C, Yoon SE, et al. Hyperprogressive disease during PD-1 blockade in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2021, 74: 350-9
- [57] Kumagai S, Togashi Y, Kamada T, et al. The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nat Immunol*, 2020, 21: 1346-58