

免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的研究进展*

关倩婷 韩美文 习东*,湖北武汉 430030

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染性疾病研究所

关键词 原发性肝癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; PD1; PD-L1; CTLA-4

中图分类号 R735.7 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210303

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球一大健康问题,有着高发、难治的特点,是全球癌症发病率第 6、癌症死亡第 3 位的主要原因^[1]。手术切除、肝移植等方法仅适用于早期肝癌患者,大多数晚期肝癌患者治疗选择有限。晚期肝癌一线治疗药物索拉非尼Ⅲ期临床实验显示,治疗后总体死亡风险下降 31%,肿瘤客观缓解率 (objective response rate, ORR) 仅为 2%^[2],疗效欠佳。

肿瘤的发生、发展不仅取决于肿瘤细胞本身的特征,还取决于免疫微环境。在肿瘤微环境中,癌细胞、免疫细胞和免疫分子等相互作用使癌细胞逃脱免疫监视,导致癌细胞持续增殖、血管生成并发生转移^[3]。肿瘤免疫治疗是通过应用免疫检查点抑制剂、癌症疫苗等重新启动、恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应,从而达到控制、清除肿瘤的治疗方法^[4]。程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1, PD1)、细胞程序性死亡受体 1 配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 是经典的免疫检查点,在生理情况下起抑制作用,以调节免疫反应的持续时间和强度,在肿瘤微环境中,参与协助肿瘤免疫逃逸。近 10 年来,免疫检查点抑制剂 (PD1/PD-L1 单抗、CTLA-4 单抗) 在晚期肝癌治疗中取得了重大进展。

2017 年纳武利尤单抗 (Nivolumab) 对比索拉非尼 (Sorafenib) 在晚期肝癌一线治疗的 I/II 期临床研究 Checkmate040 结果显示,纳武利尤单抗治疗组中位总生存期 (median overall survival, mOS)、ORR 显著优于索拉非尼^[5],纳武利尤单抗成为首个美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的肝癌免疫治疗药物,用于二线治疗,自此开启了晚期肝癌免疫治疗时代。从 KEY-

NOTE240、CheckMate459 等队列到 IMBrave150,免疫检查点抑制剂单药、联合应用在晚期肝癌一线、二线治疗中呈现出一定的临床获益。尤其是 IMBrave150^[6],阿替利珠单抗 (Atezolizumab) 联合贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 显著延长了生存时间、降低死亡风险,在中国亚群中效果更为明显,现已列入 2020 年中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 原发性肝癌诊疗指南和美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 晚期肝细胞癌系统治疗诊疗指南一线治疗推荐^[7,8]。此外,部分 PD-1 抑制剂已获国内外权威指南一致推荐作为二线治疗,见表 1。

目前,免疫治疗已在晚期肝癌领域进行了多项临床队列研究。现回顾分析晚期肝癌免疫治疗单药和联合应用队列研究结果,见表 2、3。

免疫单药治疗

免疫单药治疗多为指南二线治疗推荐,均为 PD1 单抗,包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 和卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab)。

纳武利尤单抗 Checkmate459 是一项全球多中心Ⅲ期临床队列研究,旨在探究纳武利尤单抗对比索拉非尼在晚期 HCC 一线治疗作用^[9]。虽然主要终点指标 OS 与索拉非尼比较,差异无统计学意义 (16.4 个月 vs 14.7 个月, $P = 0.0752$),但纳武利尤单抗在延长 OS、提高 ORR 方面均有明显的改善,不论是否合并肝炎病毒、血管侵犯/肝外扩散及是否存在地区差异 (亚洲与非亚洲)。再者,纳武利尤单抗安全性较好,其 3/4 级治疗相关不良事件发生率为 22%,对比索拉非尼组的 49%,前者治疗后患者生活质量更高。值得注意的是,PD-L1 在肿瘤中的表达水平可预测 PD1 单抗治疗应答率。PD-L1 肿瘤

*基金项目:国家科学技术部十三五重大新药创制 (2018ZX09733001-002-006)

*通信作者:习东, E-mail: xidong@tjh. tmmu. edu. cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

表 1 CSCO 原发性肝癌诊疗指南、ASCO 晚期肝细胞癌系统治疗诊疗指南中免疫治疗推荐策略

	CSCO 2020 ^[7]	ASCO 2020 ^[8]
晚期肝癌 一线治疗	对于 Child-Pugh A 级或较好的 B 级患者(≤7 分): I 级专家推荐:阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(1A 类证据) Ⅲ级专家推荐:仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗、奥沙利铂为主的系统化疗联合卡瑞利珠单抗、阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗(2B 类证据)	对于大多数 Child-Pugh A 级、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0-1 分的晚期 HCC 患者: 若无治疗禁忌,首选阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗,若该联合方案存在治疗禁忌,可采用酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼或仑伐替尼
晚期肝癌 二线治疗	对于 Child-Pugh A 级或较好的 B 级患者(≤7 分): I 级专家推荐:PD-1 单抗(包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗等)(2A 类证据) II 级专家推荐:既往使用索拉非尼者可考虑卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 方案(2A 类证据);既往使用奥沙利铂为主的方案者可考虑卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(2B 类证据) Ⅲ级专家推荐:纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(2A 类证据)	使用阿替利珠单抗+贝伐珠单抗作为一线治疗的患者,二线治疗推荐使用酪氨酸激酶抑制剂(索拉非尼、仑伐替尼、卡博替尼、瑞戈非尼) 使用索拉非尼、仑伐替尼作为一线治疗的患者,二线免疫治疗方案推荐: 卡博替尼或瑞戈非尼(索拉非尼耐受者)、雷莫芦单抗(甲胎蛋白≥400 ng/mL 者)、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、帕博利珠单抗或纳武利尤单抗(尤其是不能耐受 TKI 或禁忌者)

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂

表 2 晚期肝癌患者免疫单药治疗临床队列结果

药物	队列特点	人数及纳入人群	分组	中位随访时间(月)
纳武利尤单抗 ^[9]	Checkmate459 Ⅲ期 全球多中心	743 例 一线	纳武利尤单抗(371)vs 索拉非尼(372)	22.8
帕博利珠单抗 ^[10]	KEYNOTE240 Ⅲ期 全球多中心	413 例 二线	帕博利珠单抗(278)vs 安慰剂(135)	39.6 vs 39.8
卡瑞利珠单抗 ^[12]	Ⅱ期中国多中心单臂研究	217 例 二线	用药 2 周 1 次(109) vs 用药 3 周 1 次(108)	12.5
索拉非尼 ^[2] (对照)	SHARP Ⅲ期 全球多中心	602 例 一线	索拉非尼(299) vs 安慰剂(303)	-

药物	mOS(月)	mOS HR(P 值)	mPFS(月)	mPFS HR(P 值)	ORR	1 年 OS 率	G3/4 治疗相关不良反应发生率
纳武利尤单抗 ^[9]	16.4 vs 14.7	0.85 (P=0.0752)	3.7 vs 3.8	-	15% vs 7%	59.7% vs 55.1%	22% vs 49%
帕博利珠单抗 ^[10]	13.9 vs 10.6	0.771	3.3 vs 2.8	0.703	18.3% vs 4.4%	28.8% vs 17.7%	18.6% vs 7.5%
卡瑞利珠单抗 ^[12]	14.2 vs 13.2	-	2.3 vs 2.0	-	总体 14.7%	59.6% vs 52.2%	22%
索拉非尼 ^[2] (对照)	10.7 vs 7.9	0.69 (P<0.001)	-	-	2% vs 1%	44% vs 33%	-

注:一线指纳入患者为未经过系统治疗的晚期 HCC 患者;二线指纳入患者为索拉非尼一线治疗失败或不耐受的晚期肝癌患者

表达水平越高,发生 ORR 的概率越低,这对晚期肝癌患者免疫治疗的药物选择有一定提示意义。

帕博利珠单抗 在 2021 年美国肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposim, ASCO-GI)上,帕博利珠单抗对比安慰剂在晚期 HCC 二线治疗的全球Ⅲ期临床实验 KETNOTE240 结果显示,帕博利珠单抗组未达到 mOS 和无进展生存期(progress free survival,PFS)预定标准的统计学意义^[10],与 Check-

mate459 结论相仿,帕博利珠单抗降低了 23% 的死亡风险、改善无进展生存、疗效持续时间较长、安全性较高。KEYNOTE240 参与者的健康相关的生活质量(health related quality of life, HRQoL)评估提示,帕博利珠单抗治疗组的 HRQoL 与安慰剂组相似,侧面印证帕博利珠单抗的安全性较好,为帕博利珠单抗在晚期肝癌二线治疗应用提供了依据^[11]。

卡瑞利珠单抗 一项中国多中心、研究卡瑞利珠单抗在晚期肝癌二线治疗的Ⅱ期临床试验显

表 3 晚期肝癌患者免疫联合治疗临床队列结果

药物	队列特点	人数及纳入人群	分组	
阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗(A + T) ^[15]	IMBrave150 Ⅲ期 全球多中心	501 例一线	A + T(336) <i>vs</i> 索拉非尼(165)	
仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 ^[17]	KEYNOTE524 Ⅰb 期 全球多中心单臂研究	104 例一线	仑伐替尼 + 帕博利珠单抗(104)	
卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼 ^[18]	RESCUE Ⅱ期 中国多中心单臂研究	190 例	一线(70) <i>vs</i> 二线(120)	
仑伐替尼 + 纳武利尤单抗 ^[19]	Study117 Ⅰb 期 单臂研究	30 例一线	仑伐替尼 + 纳武利尤单抗(30)	
纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗(O 药 + Y 药) ^[23]	Checkmate040 队列 4 Ⅰ/Ⅱ期 全球多中心 单臂研究	148 例二线	A 组 50(O 药 1mg/kg + Y 药 3mg/kg q3w、 4 个疗程后序贯 O 药 240mg q2w) B 组 49(O 药 3mg/kg + Y 药 1mg/kg q3w、 4 个疗程后序贯 O 药 240mg q2w) C 组 49(O 药 3mg/kg + Y 药 1mg/kg q6w)	
替西木单抗 + 德瓦鲁单抗(T 药 + D 药) ^[25]	Study22 Ⅰ/Ⅱ期 全球多中心	332 例二线	T300 + D75(T 药 300mg + D 药 1500mg, 1 个疗程后序贯 D1500mg, q4w) D 104(D 药 1500mg q4w) T 69(T 药 750mg, 前 7 个周期 q4w, 7 个周期后 q12w) T75 + D 84(T 药 75mg + D 药 1500mg, 4 个周期后序贯 D 药 1500mg, q4w)	

药物	中位随访时间 (月)	mOS (月)	mOS <i>HR</i> (<i>P</i> 值)	mPFS (月)
阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗(A + T) ^[15]	15.6	19.2 China 24 <i>vs</i> 13.4 China 11.4	0.66(<i>P</i> < 0.001)	6.8 <i>vs</i> 4.3
仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 ^[17]	11.7	22	—	9.3
卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼 ^[18]	16.7 <i>vs</i> 14	20.3 <i>vs</i> 未达到	—	5.7 <i>vs</i> 5.5
仑伐替尼 + 纳武利尤单抗 ^[19]	—	—	—	—
纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗(O 药 + Y 药) ^[23]	30.7	22.8 <i>vs</i> 12.5 <i>vs</i> 12.7	—	—
替西木单抗 + 德瓦鲁单抗(T 药 + D 药) ^[25]	—	18.7 <i>vs</i> 11.7 <i>vs</i> 17.1 <i>vs</i> 11.3	—	—

药物	mPFS <i>HR</i> (<i>P</i> 值)	ORR	1 年 OS 率	G3 以上治疗不良 反应发生率
阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗(A + T) ^[15]	0.59(<i>P</i> < 0.001)	29.8% <i>vs</i> 11.3%	—	36% <i>vs</i> 46%
仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 ^[17]	—	46%	67.5%	67%
卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼 ^[18]	—	34.3% <i>vs</i> 22.5%	74.7% <i>vs</i> 68.2%	78.6% <i>vs</i> 76.7%
仑伐替尼 + 纳武利尤单抗 ^[19]	—	76.7%	—	—
纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗(O 药 + Y 药) ^[23]	—	32% <i>vs</i> 27% <i>vs</i> 29%	61% <i>vs</i> 56% <i>vs</i> 51%	53% <i>vs</i> 29% <i>vs</i> 31%
替西木单抗 + 德瓦鲁单抗(T 药 + D 药) ^[25]	—	22.7% <i>vs</i> 9.6% <i>vs</i> 7.2% <i>vs</i> 9.5%	—	35.1% <i>vs</i> 17.8% <i>vs</i> 42% <i>vs</i> 24.4%

注：一线指纳入患者为未经过系统治疗的晚期肝癌患者；二线指纳入患者为索拉非尼一线治疗失败或不耐受的晚期肝癌患者；q3w：每 3 周 1 次；q2w：每 2 周 1 次；q4w：每 4 周 1 次；q6w：每 6 周 1 次；q12w：每 12 周 1 次

示^[12],卡瑞利珠单抗组总 mOS 为 13.8 个月,mPFS 为 2.1 个月,ORR 为 14.7%。与其他 PD-1 单抗比较,卡瑞利珠单抗 ORR、PFS 较短,可能与患者基线临床特征较差相关(79% 患者 ECOG 功能评分为 1,51% 患者 AFP 浓度 ≥ 400 ng/mL,82% 患者伴有肝外转移,83% 患者感染乙型肝炎病毒(HBV),23% 患者既往进行过 2 次及以上的系统治疗)。即使基线特征较差,卡瑞利珠单抗仍达到了相似的 mOS、12 个月总生存率和治疗相关不良反应发生率。这是迄今为止针对中国晚期肝癌患者最大的免疫治疗研究,在指导中国晚期肝癌患者治疗方案有很强的提示意义。

总之,免疫单药治疗在晚期肝癌一、二线治疗中显示出一定的治疗获益,在一定程度改善患者 OS、PFS 及 ORR 等,且安全性较好,G3/4 治疗相关不良反应发生率约 20%。

免疫联合疗法

由于肝癌复杂的免疫微环境,免疫单药治疗疗效有限。免疫联合疗法可同时作用于多个靶点,提高机体抗肿瘤效应。据目前已公布实验数据,晚期肝癌免疫联合疗法的效果要优于免疫单药治疗,免疫检查点抑制剂联合血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)单抗、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)等治疗方案均显示出较好的临床获益。

免疫检查点抑制剂联合 VEGF-A 单抗 免疫逃逸和血管生成是肝细胞癌的 2 个重要标志。作为特征性的富血管肿瘤,肝癌的生长、进展和转移与病理性血管生成密切相关。VEGF 与内皮细胞表面 VEGF 受体结合,诱导内皮细胞增殖、迁移,促进血管生成。VEGF 及其受体在 HCC 患者中明显上调,与微血管密度、肿瘤侵袭性和不良预后相关^[13]。贝伐珠单抗是 VEGF-A 单抗,抑制 VEGF-A 与 VEGF 受体结合抑制肿瘤局部血管生成。同时 VEGF 通路还参与抑制树突状细胞、T 细胞成熟,上调 Treg 等免疫抑制细胞的功能^[14]。免疫检查点抑制剂联用 VEGF 单抗一方面可解除对树突状细胞、T 细胞的抑制作用,提高机体抗肿瘤免疫,另一方面可改善肿瘤局部血管情况,从多个方面控制肿瘤。

在阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(“A + T”)对比索拉非尼在晚期肝癌一线治疗作用的Ⅲ期临床实验 IMbrave150 中,与索拉非尼比较,“A + T”联合方案延长生存时间、提高肿瘤应答率均显著优于索拉

非尼^[6]。据 2021 年 ASCO-GI 最新公布的数据^[15],截止至 2020 年 8 月 31 日,“A + T”组和索拉非尼组的 mOS 分别为 19.2 个月和 13.4 个月($HR = 0.66$, $P = 0.0009$)、mPFS 分别为 6.9 个月和 4.3 个月、ORR 分别为 29.8% 和 11.3%。“A + T”联合方案可降低患者死亡风险 34%。中国晚期肝癌患者在“A + T”联合方案中获益更为明显。虽然 IMbrave150 中国亚群有着更高的乙肝感染率、大血管侵犯/肝外转移、甲胎蛋白 ≥ 400 ng/mL 等多种预后不良因素,但中国亚群“A + T”组 mOS 为 24 个月,优于索拉非尼 11.4 个月。“A + T”方案是中国晚期肝癌患者疗效好、安全性高的治疗选择。目前阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗打破了晚期肝癌一线治疗的僵局,已被多个国内外权威临床指南以最优证据级别、最高推荐等级列为推荐疗法。

免疫检查点抑制剂联合 TKI 酪氨酸激酶酶是一种参与多个细胞途径的磷酸化酶,在调节生长因子信号传导中起着至关重要的作用。在肿瘤微环境中,其异常激活可导致癌细胞生长、增殖,并刺激血管生成^[16]。TKI 可以与酪氨酸激酶酶结合抑制信号转导,发挥抗肿瘤作用。TKI 是晚期肝癌的重要治疗药物,目前在临床中应用的 TKI 主要包括索拉非尼、瑞戈非尼(Regorafenib)、仑伐替尼(Lenvatinib)、阿帕替尼(Apatinib)等。

目前有数项免疫检查点抑制剂联合 TKI 在晚期肝细胞癌一线治疗作用的临床队列^[17-19],初步结果提示这种联合方案在延长 OS、PFS 和提高 ORR 上具有较好的获益。但在安全性上,其 3 级以上治疗相关不良反应高于其他免疫联合方案。由于多为 I、II 期临床试验,需要后续Ⅲ期试验进一步评估这种组合的疗效和安全性。

1. 帕博利珠单抗联合仑伐替尼

一项针对帕博利珠单抗联合仑伐替尼在晚期肝癌一线治疗的 Ib 期多中心临床试验 KEYNOTE524 显示,该联合疗法 mOS 为 22 个月,mPFS 为 9.3 个月、ORR 为 46%^[17]。与其他联合疗法相比,本方案在延长 OS 和 PFS 方面较为突出,有作为一线治疗方案的潜力^[17]。目前,仑伐替尼联用帕博利珠单抗对比仑伐替尼联用安慰剂一线治疗晚期肝癌患者的双盲、随机、对照Ⅲ期研究 LEAP-002 正在进行中。

2. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼

卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在晚期肝癌一线、二线治疗作用的Ⅱ期临床研究 RESCUE 中,一线治疗组 mOS 为 20.3 个月,mPFS 为 5.7 个月,ORR 为

34.3%。初步数据展现出较好的临床获益,但在安全性上,发生 3 级以上治疗相关不良事件发生频率较高(78.6%)。其次在纳入的患者中,HBV 感染比例较高(88.6%),提示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼可能在伴有慢性 HBV 感染肝癌患者存在额外获益,待 III 期临床研究进一步评估^[18]。

此外,还有纳武利尤单抗联合仑伐替尼在晚期肝癌一线治疗的 I b 期临床试验 Study117,初步提示该组合 ORR 较高,达 76.7%。但样本量很小(30 例)^[19],需要扩大样本量进一步研究。

3. 双免疫检查点抑制剂

在正常肿瘤免疫中,CD8⁺ T 细胞表面受体(T cell receptor, TCR)识别肿瘤细胞 MHC I 类分子,在 CD28/B7 协同刺激的作用下增殖、活化,发挥抗肿瘤效应。PD1 和 CTLA-4 均可抑制 TCR 下游信号传导,但机制不同。CTLA-4 通过竞争性结合 B7,阻断 T 细胞活化的第二信号(CD28-B7 共刺激信号),直接抑制 T 细胞活化。而 PD1 主要表达于活化 T 细胞,通过与 PD-L1 相互作用,减弱 TCR/MHC/CD28/B7 刺激信号及导致 PD-1 下游通路去磷酸化,防止抗原介导的进一步 T 细胞活化^[20~22]。因此,联用 PD1/PD-L1 单抗和 CTLA-4 单抗可在 T 细胞免疫应答的不同阶段解除免疫抑制效应。目前在人黑素瘤、霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤中,双免疫检查点抑制剂疗法显示出优越的抗肿瘤活性。此外,在晚期肝癌治疗的临床队列中,已公布数据的双免疫检查点抑制剂也显示出了具有临床意义的改善和长期的生存获益^[23~25]。

①纳武利尤单抗(PD1 单抗)联合伊匹木单抗 Ipilimumab(CTLA-4 单抗)

一项全球多中心、探究不同剂量纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在晚期肝癌二线治疗作用的单臂 I/II 期研究 Checkmate040 结果显示, A 组(纳武利尤单抗 1 mg/kg、依匹木单抗 3 mg/kg, 每 3 周 1 次, 4 个疗程后序贯纳武利尤单抗 240 mg, 每 2 周 1 次)治疗效果优于其他 2 组(mOS 22.8 个月 vs 12.5 个月 vs 12.7 个月, ORR 32% vs 27% vs 29%)^[23]。据 2021 ASCO-GI 最新数据,在随访 44 个月时, A 组 mOS 为 22.2 个月, 36 个月总生存率为 42%, 不论基线 PD-L1 表达水平、AFP 水平如何均能达到持续缓解^[24]。在药物安全性方面,双免疫抑制剂的治疗相关不良事件稍高,53%的 A 组患者发生 3/4 治疗不良反应,但整体上可控^[23]。现有数据显示纳武利尤单抗联合伊匹木单抗呈现出较好的 ORR、较长的生

存时间和可控的安全性,目前已被 CSCO 列入晚期肝癌二线治疗 III 级专家推荐。具体治疗获益有待纳武利尤单抗联合伊匹木单抗对比索尼菲尼或仑伐替尼一线治疗晚期肝癌的 III 期临床实验 Checkmate9DW 进一步验证。

②德瓦鲁单抗 Durvalumab(PD-L1 单抗)联合替西木单抗 Tremelimumab(CTLA-4 单抗)

Study22 是首个 PD-L1 单抗联用 CTLA-4 单抗治疗在晚期 HCC 二线治疗的 II 期临床研究,旨在研究不同剂量的德瓦鲁单抗与替西木单抗组合的疗效及安全性。据 2020 ASCO-GI 会议公布的数据显示^[25],“T300 + D”即 1 个疗程替西木单抗 300 mg 联合德瓦鲁单抗 1500 mg 后序贯德瓦鲁单抗 1500 mg (每 4 周 1 次)的疗效最好, mOS 长达 18.73 个月。重要的是“T300 + D”的安全性好, 3/4 级治疗相关不良反应发生率为 36.5%, 明显低于纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 A 组的 53%。目前,德瓦鲁单抗联合替西木单抗对比索尼菲尼一线治疗晚期肝癌的 III 期临床实验 Himalaya 正在进行中。

此外,目前有免疫检查点抑制剂联合 FOLFOX4、GEMOX 化疗、经肝动脉化疗栓塞术(TACE)、围手术期进行免疫治疗等多个临床队列在晚期肝癌一线、二线治疗作用研究。

免疫治疗也面临着一些难题,仅有部分患者在免疫治疗中获得较好的效果,相当一部分患者免疫治疗无效或效果差。在已公布结果的队列中^[15,17~19,23,25],合理的免疫联合治疗方案的效果优于免疫单药治疗。从免疫单药治疗到联合治疗,无论是在 mOS、PFS,还是 ORR 等都出现了较好的改善,晚期肝癌治疗越来越趋向于免疫联合治疗。基于此,如何优化免疫联合方案,如何正确整合免疫治疗和抗肿瘤方法,在提高疗效的同时保证安全性、改善患者预后是未来肝癌免疫治疗研究的一大目标。

参考文献

- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon, France; international agency for research on cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND3.0 IGO.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, et al. Role of the micro-environment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2013, 144(3): 512-527.
- Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy [J]. Science, 2015, 348(6230): 56-61.

- 5 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.
- 6 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.
- 7 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会原发性肝癌诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 87-89.
- 8 Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(36): 4317-4345.
- 9 Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multicenter phase 3 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): 874-875.
- 10 Merle P, Edeline J, Bouattour M, et al. Pembrolizumab (pembro) vs placebo (pbo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) previously treated with sorafenib: Updated data from the randomized, phase III KEYNOTE-240 study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(suppl 3): 268.
- 11 Ryoo BY, Merle P, Kulkarni AS, et al. Health-related quality-of-life impact of pembrolizumab versus best supportive care in previously systemically treated patients with advanced hepatocellular carcinoma: KEYNOTE-240 [J]. Cancer, 2021, 127(6): 865-874.
- 12 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.
- 13 Hilmi M, Neuzillet C, Calderaro J, et al. Angiogenesis and immune checkpoint inhibitors as therapies for hepatocellular carcinoma: current knowledge and future research directions [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 333.
- 14 Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook [J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102017.
- 15 Finn RS, Qin SK, Ikeda M, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(suppl 3): 267.
- 16 Jindal A, Thadi A, Shailubhai K. Hepatocellular carcinoma: etiology and current and future drugs [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(2): 221-232.
- 17 Llovet J, Shepard KV, Finn RS, et al. A phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl 5): 286-287.
- 18 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 [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1003-1011.
- 19 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): 513.
- 20 Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, et al. Revisiting the PD-1 pathway [J]. Sci Adv, 2020, (38): eabd2712.
- 21 Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation [J]. J Exp Med, 1995, 182(2): 459-465.
- 22 Zappasodi R, Merghoub T, Wolchok JD. Emerging concepts for immune checkpoint blockade-based combination therapies [J]. Cancer Cell, 2018, 33(4): 581-598.
- 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 [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(11): e204564.
- 24 El-Khoueiry AB, Yan T, Kang YK, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Long-term results from CheckMate 040 [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(suppl 3): 269.
- 25 Kelly 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]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl 15): 4508.

(2021-03-15 收稿)

《内科急危重症杂志》2021 年各期重点号

第 1 期 消化系统疾病

第 2 期 血液病及风湿性疾病

第 3 期 神经及感染性疾病

第 4 期 肾脏及内分泌疾病

第 5 期 呼吸系统疾病

第 6 期 心血管疾病