

晚期肝细胞癌的免疫治疗现状综述

王靖超, 安斌斌, 王志鑫, 张灵强, 王海久, 樊海宁, 周 瀛*

青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年11月13日; 录用日期: 2021年12月3日; 发布日期: 2021年12月16日

摘 要

肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其中, 肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)占据主要地位(约85%~90%), 目前, HCC在全球恶性肿瘤相关死因中占据前列。并且因为乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)在我国流行, 我国肝细胞癌患者的发病平均年龄比欧美等发达国家年轻8岁, 这也是造成社会负担巨大的重要原因之一。肝细胞癌的治疗方式一直在不断地求索和创新中, 虽然新的治疗方式已经在临床普遍应用, 但是对晚期肝细胞癌患者的治疗收获还远远不能满足我们和HCC患者的期望值。免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)可以通过阻断免疫检查点分子受体配体的结合等方式, 使趋向衰竭的T细胞功能再次恢复, 从根本上抑制癌细胞的免疫逃逸。本文就目前免疫抑制剂在HCC领域的探索作一综述。

关键词

肝细胞癌, 免疫治疗, PD-1, 综述

A Status Quo Review of Immunotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma

Jingchao Wang, Binbin An, Zhixin Wang, Lingqiang Zhang, Haijiu Wang, Haining Fan, Ying Zhou*

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Nov. 13th, 2021; accepted: Dec. 3rd, 2021; published: Dec. 16th, 2021

Abstract

Liver cancer is one of the most common malignant tumors worldwide, among which hepatocellular carcinoma (HCC) occupies the main position (about 85%~90%), and currently, HCC occupies

*通讯作者。

文章引用: 王靖超, 安斌斌, 王志鑫, 张灵强, 王海久, 樊海宁, 周瀛. 晚期肝细胞癌的免疫治疗现状综述[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5740-5746. DOI: 10.12677/acm.2021.1112849

the forefront of malignant tumor-related causes of death worldwide. In addition, due to the prevalence of hepatitis B virus (HBV) in China, the average age of HCC patients in China is 8 years younger than that in developed countries such as Europe and the United States, which is one of the important reasons for the huge social burden. The therapeutic methods for HCC have been constantly seeking and innovating. Although new therapeutic methods have been widely applied in clinical practice, the therapeutic harvest for advanced HCC patients is far from meeting our and HCC patients' expectations. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) can restore the function of T cells that have a trend of exhaustion by blocking the binding of receptor ligand of immune checkpoint molecules, and fundamentally inhibit the immune escape of cancer cells. This article reviews the recent development of immunosuppressive agents in HCC.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma (HCC), Immunotherapy, PD-1, Review

Copyright © 2021 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. 背景

肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,其中,肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)占据主要地位(约 85%~90%),目前, HCC 在全球恶性肿瘤相关死因中占据前列。最近几年来,肝细胞癌发病率呈现逐年上升的趋势且速度较快,根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在 2018 年的统计报告,全世界 HCC 每年死亡人数达 78.2 万,新发人数达 84.1 万[1]。并且肝细胞癌在全国范围内属于第二大常见恶性肿瘤,中国人口约占全球 20%,但 HCC 年发病率及死亡率均超过全球的一半以上。目前我国 HCC 的总负担正在不断上涨,对国家和人民都是巨大的挑战,给医务工作者带来了沉重的压力。

目前对于 HCC 的治疗手段其实不少,但切实有效的却仍然很少,一直以来手术切除都是早期 HCC 的主要治疗方法,早期手术的治疗效果确实可以达到根治,我国的肝细胞癌患者早期诊断率极低,很难做到早诊断,从而也很少有患者可以做到早期根治手术,大多数肝细胞癌患者诊断时就已经步入了中晚期,且多数患者由于肿瘤巨大、肝内外多发转移、肝内肿瘤的解剖限制或肝功能较差等原因,不能进行早期手术,这就导致肝细胞癌预后极差,经相关数据统计,肝细胞癌患者 5 年总生存期(Overall survival, OS)仅达到 12.5% [2]。并且不得不注意的是,因为乙型肝炎病毒(HBV)在我国流行,我国肝细胞癌患者的发病平均年龄比欧美等发达国家年轻 8 岁,这也是造成社会负担巨大的重要原因之一。自本世纪以来,肝细胞癌的治疗方式一直在不断地求索和创新中,治疗体系也确实得到了有力的补充,如经动脉化疗栓塞(Transarterial chemoembolization, TACE)、射频消融(Radiofrequency ablation, RFA)、立体定向体放射治疗(Stereotactic body radiotherapy, SBRT)等治疗方式的出现无一不是在丰富肝癌的系统治疗,虽然新的治疗方式已经在临床普遍应用,但是对晚期肝细胞癌患者的治疗获益还远远不能满足我们和 HCC 患者的期望值[3]。2008 年,多靶点激酶抑制剂索拉非尼因其对于晚期 HCC 患者良好的治疗效果和安全性被美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南正式纳入晚期 HCC 的一线治疗;直到目前,索拉菲尼在对 HCC 患者的疗效及安全性方面仍然难以被其他药物比肩,索拉菲尼也是目前 HCC 患者的一线治疗药物,但从索拉菲尼应用于临床到现在的长期观察研究中,其达到的临床效果有限[4]。

免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)家族中的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cy-

totoxicity T lymphocyte-associated 4, CTLA4)单克隆抗体在转移性黑色素瘤患者中的应用被 Hodi 等报道之后的几年里[5], 各种 ICI 的研究报道陆续面世, 如程序性细胞死亡蛋白 1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)单克隆抗体、程序性细胞死亡配体 1 (Programmed Cell Death-Ligand 1, PD-L1)单克隆抗体等在各种晚期实体恶性肿瘤的客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)和总体生存期(OS)方面均有较大程度的改善, 尤其是在非小细胞肺癌等恶性肿瘤中尤为明显[6] [7]。

免疫检查点抑制剂(ICIs)可以通过阻断免疫检查点分子受体配体的结合等方式, 使趋向衰竭的 T 细胞功能再次恢复, 从根本上抑制癌细胞的免疫逃逸。ICIs 的主要靶点包括 PD-L1、PD-1 以及 CTLA-4 等, 目前应用最广泛的是程序性细胞死亡因子 PD-1 抗体, 其配体 PD-L1 又称 CD274, 它们是在 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)等多种细胞(包括肿瘤细胞)表面表达的分子, PD-1 与 PD-L1 结合会抑制 T 细胞功能, 促进肿瘤细胞免疫逃逸, 使抗肿瘤免疫应答减弱, 给恶性肿瘤的治疗带来阻碍[8] [9]。

2. 肝细胞癌免疫微环境

肝脏的功能和作用决定了在肝脏运转的生物学过程中会有大量的异物抗原暴露于其中, 如摄入的食物及肠道微生物中产生或存在的外源性抗原。影响肝脏对抗原产生耐受免疫应答的机制有很多, 目前已经得到证实的有两种, 一种是抑制性细胞因子的释放如 kupffer 细胞释放白细胞介素 10 (Interleukin-10, IL-10)及转化生长因子 β (Transforming growth factor- β , TGF- β), 另一种是免疫检查点分子表达的在细胞内的表达上调。肝脏通过这些机制来降低肝脏微环境中功能 T 细胞的活化, 减少肝细胞对外源性抗原的免疫应答, 从而实现保护肝脏避免进入过度的免疫破坏。但也正是因为肝脏的保护机制, 在疾病进展为 HCC 时, 肝脏的免疫应答明显不够, 不能达到清除异变细胞的程度, 从而导致肿瘤细胞的免疫逃逸, 使得 HCC 进展迅速。大量抗原通过一系列机制可导致部分效应 T 细胞的功能衰退, 直至这些 T 细胞逐渐凋亡, 借此来保护肝脏, 以免受抗原引起的自身免疫损伤, 这是肝脏特殊环境决定的[10]。之前已经有研究揭示了肝细胞内的免疫耐受机制, 例如肝脏组织中的多孔层可以把血液和肝脏细胞进行分离[11], 以及从肝窦状内皮细胞(Liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)等肝细胞释放白介素 10 (IL-10)或转化生长因子- β (TGF- β)等免疫抑制因子[12]。除此之外, 肝脏还可以调节性 T 细胞亚群[13]和下调 B7-1/B7-2 LSECs 的表达, 这将限制 CD4⁺ T 细胞的功能性激活[14]。免疫检查点途径、以及 CTLA-4 和 PD-1/(PDL1, PD-L2)也促进肝脏免疫耐受[15]。应该注意的是, 不论是无害的还是有害的抗原, 都可以通过固有的免疫耐受或逃逸机制保护肝脏避免遭受免疫反应带来的损害。

慢性炎症也是造成肿瘤细胞进展的一个不可忽略的因素, 通常慢性炎症被认为是不同细胞因子的持续表达和免疫细胞对问题区域的招募, HBV 病毒感染引起免疫抑制, 随着慢性感染的发展, 产生外周免疫耐受并最终导致肿瘤产生[16]。在慢性病毒性肝炎中, 免疫抑制检查站, 包括 PD-1/PD-L1、CTLA-4 和 T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-3, TIM-3), 通过下调 T 细胞的反应, 在免疫抑制中发挥重要作用。

乙型肝炎病毒(HBV)相关性肝癌的肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)被认为比非 HBV 相关性肝癌的 TME 更具有免疫抑制和枯竭性[17]。作为免疫治疗的热点, 阻断 PD-1/PD-L1 通路逐渐成为拯救免疫细胞、避免肿瘤进展的最重要的治疗方向。而且, 骨髓源性抑制细胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的在 HBV 感染的 HCC 患者中有更高的表达[18]。由于 MDSCs 能够促进肝细胞内免疫抑制持续, 所以 MDSCs 最终导致肿瘤的进展[19]。此外, 上述这些细胞也可通过 PD-1 通路诱导 IL-10 调控慢性 HBV 感染患者的免疫应答并耗竭 CD8⁺ T 细胞, 抑制自然杀伤细胞促进肿瘤免疫逃逸[19]。

3. 免疫抑制剂

现在,对 ICIs 在 HCC 的应用领域已经进行了不少的探索性研究。PD-1/PD-L1 单克隆抗体在晚期 HCC 患者中的疗效研究的最终或中期结果已在大约 20 个临床试验或病例系列研究中报道,一些随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)正在进行中。Nivolumab 是首个被报道的用于治疗 HCC 的 PD-1/PD-L1 单抗,其疗效在 2015 年的 CA209-040 试验中进行了评估。在这项 I/II 期研究中,客观缓解率(ORR)达到了 23%,9 例患者达到完全缓解(Complete response, CR)/部分缓解(partial response, PR),近期疗效有所提高[20]。Nivolumab 也在 CheckMate-040 试验[21]以及其他更大样本量的临床试验中进行了评估。随着 checkmate 040、keynote-240 等研究的面世,帕博立珠单抗(pembrolizumab)和阿替利珠单抗(attezolizumab)也被中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)推荐为 HCC 的临床治疗药物。卡瑞利珠单抗(艾瑞卡)是我国自主研发的 PD-1 抑制剂,已经获得我国的批准上市,其发展前景可观。2020 年,CSCO 关于 HCC 治疗的指南把尼瓦鲁单抗、帕博立珠单抗和卡瑞利珠单抗提高到一级推荐(2a 级证据)。但不得不说,就目前关于免疫抑制剂的临床试验和研究表明,单独使用免疫检查点抑制剂治疗的有效率较低,仍然需进一步探索其在联合其他药物或综合治疗的前景。

4. 免疫联合其他治疗

就目前晚期 HCC 的治疗来看,多学科综合多程综合治疗对于晚期 HCC 患者治疗具有重要意义。首先,单一的治疗方式(如单纯手术或介入等)存在局限性,无法获得理想的治疗效果。其次,患者采用的单一治疗手段可能并不是最合适的选择,因此疗效不佳。最后,多学科多程综合治疗一方面可以提高晚期 HCC 患者的治疗效果,另一方面也可以降低患者的经济和健康负担。由于治疗选择更多,因此也更容易找到最佳方案,避免单一手段反复治疗从而使患者获益更多。在最新发布的《中国肝癌多学科综合治疗专家共识》中,许多联合免疫抑制剂和分子靶向药物的治疗方案也都在展示,如“T+A”等方案。这证明了联合疗法在多学科治疗中的地位和作用。在过去的十年里,当恶性肿瘤局部化时,我们经常会优先选择手术、介入、消融等局部治疗,但是,当恶性肿瘤转移、扩散时,我们便会选择“局部+全身”的综合治疗。尤其是“T+A”等免疫抑制剂联合分子靶向药物方案的使用,在一定程度上也丰富了综合治疗的模式,让患者有机会获得更加确切的疗效。

不久前,随着 REFLECT 研究结果面世,分子靶向药物仑伐替尼已经脱颖而出,治疗晚期 HCC 患者 OS 达到了 10.4 个月,ORR 达到了 24.1% [22] (索拉菲尼 OS 为 8.2 个月,ORR 为 9.2%),但是对于晚期 HCC 患者而言,单药治疗仍然无法满足患者期待与临床需求。多靶点酪氨酸激酶抑制剂如索拉菲尼、仑伐替尼、多纳非尼、瑞戈非尼等药物,联合免疫检查点抑制剂 PD-1 单抗/PD-L1 单抗、CTLA-4 等药物治疗不可一期切除的 HCC 已经进行了一系列的探索。KEYNOTE-524 研究[23]的初步结果于 2018 年公布便引起了热议,该研究主要针对无法手术切除的 HCC 患者。研究使用仑伐替尼联合 pembrolizumab,分两组(单药组与联合组),治疗效果的评价使用 mRECIST 标准,初步结果显示联合组的完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病控制率(Disease control rate, DCR)均有明显的改善,总体生存率(OS)也明显高于对照组。在 2020 年的美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上,样本量进一步扩大的研究结果被公布(100 例),治疗效果客观缓解率(ORR)用 mRECIST 及 RECIST 1.1 分别进行了评价,达到了 46%及 36%,而且中位 OS 也表现出进一步的提升达到了 22% [23]。不仅如此,在治疗的安全性方面,联合组并未表现出不良事件发生率明显增高的态势,治疗相关不良事件大于等于 3 级的发生率表现为 67%,而大于等于 4 级的治疗相关不良事件发生率为 4%。整体而言联合用药的安全性仍在可控范围之内,耐受性良好,目前该研究的 III 期试验已经开始,让我们期待它将带来的成果。

在 2019 年, 欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)的亚洲会议上 Imbrave150 研究[24]的初步结果第一次被公开, 这项研究面向全世界范围招募 HCC 患者, 纳入局部晚期或转移性和/或不可切除的既往未接受过全身治疗的 HCC 患者, 将入组患者分为阿替利珠(attezolizumab)单抗联合贝伐珠单抗(Bevacizumab)治疗组及索拉菲尼(sorafenib)单药治疗组, 这项 III 期临床研究初步结果显示联合组与索拉菲尼单药治疗相比较, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗中位无进展生存期(Progression-Free-Survival, PFS)延长 2.5 个月(联合组为 6.8 个月, 单药组为 4.3 个月), 单用索拉菲尼组 CR 增加 6% (联合组 6%, 单用组 0%)。并且在药物安全性方面, 两组之间并无显著性差异, 在治疗相关不良事件方面联合组占优(联合治疗组 36%, sorafenib 治疗组 46%)。随后, 在 2020 年 5 月该项研究的完整数据公开, Imbrave150 研究的 OS、PFS 都比先前的晚期 HCC 标准治疗方案索拉菲尼明显延长, 取得双重获益, 并且安全可控、耐受性良好, 为不可切除的 HCC 患者带来了福音。在 2021 年 9 月的欧洲肿瘤内科学会年会上, Imbrave150 研究又公开了新的探索性研究进展, 该研究旨在探索低风险 HCC 患者(无肝外扩散或大血管侵犯)与长期生存是否存在相关性, 招募的 501 例患者中共纳入 108 例患者, 接受该项研究的为 106 例, 主要依靠地区(亚洲除日本 vs 亚洲外)、有无大血管侵犯(Macro vascular invasion, MVI)、有无肝外转移(Extrahepatic metastases, EHS)、甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)水平基线及 ECOG 评分来对入组的患者进行分层, 随机 2:1 的方式分为联合组与单药治疗组, 协同主要终点为 OS 及独立评审委员会(Independent Review Committee, IRF)评估的 PFS, 次要终点主要为 IRF 分别使用 mRECIST 和 RECIST1.1 评估的 ORR, 研究结果显示在无 EHS 或 MVI 的患者中观察到 A + T 的 OS 获益优于索拉菲尼: 巴塞罗那临床肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) B: A + T vs. sora: 25.8 m vs 18.1 m; BCLC C: A + T vs. sora: 24.6 个月 vs 19 个月; 根据 RECIST 1.1, 在无 EHS 或 MVI 的患者中观察到 A + T 相对于索拉菲尼中位 PFS 的获益(BCLC B A + T vs. sora: 12.6 个月 vs 8.6 个月; BCLC C A + T vs. sora: 7.0 个月 vs 4.8 个月)。根据 mRECIST, 观察到 A + T 具有相似的 PFS 获益。该探索性研究的安全性分析显示在基线时无 EHS 或 MVI 的 BCLC B 期或 C 期患者中“ A + T ”治疗组持续治疗时间为 12.4 个月, 而索拉菲尼组为 4.1 个月时, 两组安全性无显著性差异, 安全性和耐受性以及个体药物的已知安全特性无显著性差异。此外, 2019 年公布的一项采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗靶向治疗/系统化疗失败或不可耐受的 HCC 患者的前瞻性研究结果显示 ORR 为 10.7% (95% CI 2.3~28.2), DCR 为 67.9% (95% CI 47.6~84.1), 中位 PFS 为 3.7 个月(95% CI 2.0~5.8)、中位 OS 为 13.2 个月, 在公布之时已经得到了良好的有效性, 安全性和耐受性可控[25]。

在 2021 年 ESMO 会议上, 一项前瞻性、单臂、II 期试验(TRIPLET 研究): 肝动脉灌注化疗(Hepatic Artery Infusion Chemotherapy, HAIC)联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗治疗 BCLC C 期 HCC 的初步结果公开[26], 结果显示主要终点 ORR 达到了非常可观的临床获益, ORR 达到 61.54% (RECIST 1.1, 95% CI, 42.54%~77.57%), HAIC、阿帕替尼和卡瑞利珠单抗三联治疗对 BCLC C 期 HCC 显示出有前景的临床获益和可接受的安全性。

从 Imbrave150 等关于免疫抑制剂联合分子靶向药物治疗晚期 HCC 患者的系列研究可以看出, 免疫联合靶向药物治疗比单用免疫抑制剂或者单用分子靶向药物的疗效更加优越可靠, 且安全性和耐受性良好, 但究竟哪种联合治疗方式最佳, 还有待于进一步的研究。

5. 展望

目前, 虽然 PD-1、PD-L1 等免疫抑制剂的单独使用对于 HCC 患者没有表现出足够强势进入一线药物治疗的作用, 但是由于其在联合仑伐替尼、贝伐珠单抗等分子靶向药物共同治疗晚期 HCC 患者中的优越表现, 及其可控的安全性, 以至于各项关于 PD-1、PD-L1 等免疫抑制剂的临床研究已经争先恐后的在

进行。在现阶段的研究中很多前瞻性研究以及病例对照研究都显示出免疫抑制剂联合分子靶向药物的优越性，但是归根到底样本量还显不足，需要进一步更大样本量的数据来验证提供临床证据，相信在更大量样本的临床研究中 PD-1、PD-L1 等免疫抑制剂联合分子靶向药物的作用能够给我们带来惊喜，让我们拭目以待。

参考文献

- [1] Rao, Q., *et al.* (2020) Clinical Benefits of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta Analysis. *Hepatology International*, **14**, 765-775.
- [2] 应倩, 汪源. 肝癌流行现况和趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(3): 185-191.
- [3] Tella, S.H., Mahipal, A., Kommalapati, A. and Jin, Z. (2019) Evaluating the Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Evidence to Date. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 10335-10342. <https://doi.org/10.2147/OTT.S214870>
- [4] Siegel, A.B., Olsen, S.K., Magun, A. and Brown, R.S. (2010) Sorafenib: Where Do We Go from Here? *Hepatology*, **52**, 360-369. <https://doi.org/10.1002/hep.23633>
- [5] Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., Weber, R.W., Sosman, J.A., Haanen, J.B., Gonzalez, R., *et al.* (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 711-723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- [6] Nishijima, T.F., Shachar, S.S., Nyrop, K.A. and Muss, H.B. (2017) Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*, **22**, 470-479. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0419>
- [7] Carretero-Gonzalez, A., Lora, D., Ghanem, I., Zugazagoitia, J., Castellano, D., Sepulveda, J.M., Lopez-Martin, J.A., *et al.* (2018) Analysis of Response Rate with ANTI PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Oncotarget*, **9**, 8706-8715. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24283>
- [8] Boussiotis, V.A. (2016) Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1767-1778. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514296>
- [9] Moskovitz, J., Moy, J. and Ferris, R.L. (2018) Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Current Oncology Reports*, **20**, 22. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0654-5>
- [10] Crispe, I.N. (2003) Hepatic T Cells and Liver Tolerance. *Nature Reviews Immunology*, **3**, 51-62. <https://doi.org/10.1038/nri981>
- [11] Karimi, M.H., Geramizadeh, B. and Malek-Hosseini, S.A. (2015) Tolerance Induction in Liver. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*, **6**, 45-54.
- [12] Tiegs, G. and Lohse, A.W. (2010) Immune Tolerance: What Is Unique about the Liver. *Journal of Autoimmunity*, **34**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.08.008>
- [13] Carambia, A., Freund, B., Schwinge, D., Heine, M., Laschtowitz, A., Huber, S., *et al.* (2014) TGF- β -Dependent Induction of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Tregs by Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Journal of Hepatology*, **61**, 594-599. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.027>
- [14] Makarova-Rusher, O.V., Medina-Echeverez, J., Duffy, A.G. and Greten, T.F. (2015) The Yin and Yang of Evasion and Immune Activation in HCC. *Journal of Hepatology*, **62**, 1420-1429. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.038>
- [15] Okusaka, T. and Ikeda, M. (2018) Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Perspectives. *ESMO Open*, **3**, e000455. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000455>
- [16] Vandeven, N. and Nghiem, P. (2014) Pathogen-Driven Cancers and Emerging Immune Therapeutic Strategies. *Cancer Immunology Research*, **2**, 9-14. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0179>
- [17] Lim, C.J., Lee, Y.H., Pan, L., Lai, L., Chua, C., Wasser, M., *et al.* (2018) Multidimensional Analyses Reveal Distinct Immune Microenvironment in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gut*, **68**, 916-927. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316510>
- [18] Lv, Y., Cui, M., Lv, Z., Lu, J., Zhang, X., Zhao, Z., *et al.* (2018) Expression and Significance of Peripheral Myeloid-Derived Suppressor Cells in Chronic Hepatitis B Patients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **42**, 462-469. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.04.002>
- [19] Kondo, Y. and Shimosegawa, T. (2015) Significant Roles of Regulatory T Cells and Myeloid Derived Suppressor Cells in Hepatitis B Virus Persistent Infection and Hepatitis B Virus-Related HCCs. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 3307-3322. <https://doi.org/10.3390/ijms16023307>

- [20] El-Khoueiry, A.B., Melero, I., Crocenzi, T.S., Welling, T.H., Yau, T.C., Yeo, W.N., Chopra, A., *et al.* (2015) Phase I/II Safety and Antitumor Activity of Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): CA209-040. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, LBA101. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.18_suppl.lba101
- [21] El-Khoueiry, A.B., Sangro, B., Yau, T., Crocenzi, T.S., Kudo, M., Hsu, C., Kim, T.Y., *et al.* (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (CheckMate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial. *The Lancet*, **389**, 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)
- [22] Kudo, M., Finn, R.S., Qin, S., Han, K.H., Ikeda, K., Piscaglia, F., Baron, A., Park, J.W., Han, G., Jassem, J., Blanc, J.F., Vogel, A., Komov, D., Evans, T.R.J., Lopez, C., Dutcus, C., Guo, M., Saito, K., Kraljevic, S., Tamai, T., Ren, M. and Cheng, A.L. (2018) Lenvatinib versus Sorafenib in First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **391**, 1163-1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
- [23] Finn, R.S., Ikeda, M., Zhu, A.X., Sung, M.W., Baron, A.D., Kudo, M., Okusaka, T., Kobayashi, M., Kumada, H., Kaneko, S., Pracht, M., Mamontov, K., Meyer, T., Kubota, T., Dutcus, C., Saito, K., Siegel, A.B., Dubrovsky, L., Mody, K. and Llovet, J.M. (2020) Phase Ib Study of Lenvatinib plus Pembrolizumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2960-2970. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00808>
- [24] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T.Y., Kudo, M., Breder, V., Merle, P., Kaseb, A.O., Li, D., Verret, W., Xu, D.Z., Hernandez, S., Liu, J., Huang, C., Mulla, S., Wang, Y., Lim, H.Y., Zhu, A.X. and Cheng, A.L. (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>
- [25] Xu, J., Shen, J., Gu, S., Zhang, Y., Wu, L., Wu, J., Shao, G., Zhang, Y., Xu, L., Yin, T., Liu, J., Ren, Z., Xiong, J., Mao, X., Zhang, L., Yang, J., Li, L., Chen, X., Wang, Z., Gu, K., Chen, X., Pan, Z., Ma, K., Zhou, X., Yu, Z., Li, E., Yin, G., Zhang, X., Wang, S. and Wang, Q. (2021) Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (RESCUE): A Nonrandomized, Open-Label, Phase II Trial. *Clinical Cancer Research*, **27**, 1003-1011. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2571>
- [26] Zhang, T.-Q., *et al.* (2021) 946P Hepatic Artery Infusion Chemotherapy (HAIC) Combined with Apatinib and Camrelizumab for Hepatocellular Carcinoma (HCC) in BCLC Stage C: A Prospective, Single-Arm, Phase II Trial (TRIPLET Study). *Annals of Oncology*, **32**, S825. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.166>