

# 以免疫抑制剂为基础的全身系统治疗在晚期肝细胞癌的应用及研究进展

范晨晶<sup>1</sup>, 姬发祥<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月22日

## 摘要

自20世纪50年代起化疗开始用于肝癌的全身治疗, 全身化疗是最早用于晚期原发性肝癌的内科治疗方式, 在EACH研究数据公布之前, 传统的全身化疗模式在晚期HCC的治疗上临床数据亟待突破。肝细胞癌的治疗在过去的几年里发生了根本性的变化。而索拉非尼的问世无疑是为肝细胞癌的全身治疗带来了里程碑式突破。近年来, 免疫抑制剂治疗如火如荼, 免疫检查点抑制剂(PD-1、PD-L1以及CTLA-4)对晚期肝细胞癌表现出潜在的治疗效果, 为晚期HCC的治疗开启了治疗新大门。目前随着免疫抑制剂的临床研究的探索, 使得越来越多的PD-1/PD-L1免疫抑制剂单药或免疫抑制剂联合疗法或与常规治疗方法相结合应用于更多晚期原发性肝癌患者, 而且联合治疗的模式使得每种药物发挥最大的效益, 进而实现1 + 1 > 2的临床效果, 为晚期原发性肝癌的患者提高生活质量、延长生命提供了更多的可能性。

## 关键词

PD-1/PD-L1抑制剂, 晚期HCC, 分子靶向治疗, 全身系统化疗

# Application and Research Progress of Immunosuppressive Agent-Based Systemic System Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma

Chenjing Fan<sup>1</sup>, Faxiang Ji<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 20<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2022

文章引用: 范晨晶, 姬发祥. 以免疫抑制剂为基础的全身系统治疗在晚期肝细胞癌的应用及研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 3079-3086. DOI: 10.12677/acm.2022.124444

## Abstract

Since the 1950s, chemotherapy has been used in the systemic treatment of liver cancer. Systemic chemotherapy is the earliest medical treatment mode used for advanced primary liver cancer. Before the release of EACH research data, the traditional systemic chemotherapy mode urgently needs to be a breakthrough in the treatment of advanced HCC. The treatment of HCC has changed radically over the last few years. The advent of sorafenib is undoubtedly a milestone in the systemic treatment of hepatocellular carcinoma. In recent years, immunosuppressant therapy has been in full swing, with immune checkpoint inhibitors (PD-1, PD-L1, and CTLA-4) acting against advanced hepatocellular carcinoma. The potential therapeutic effect is shown, opening a new door for the treatment of advanced HCC. With the exploration of clinical research of immunosuppressive agents, more and more PD-1/PD-L1 immunosuppressive agent monotherapy or immunosuppressive combination therapy or combined with conventional treatment method are applied to more patients with advanced primary liver cancer, and the combination treatment mode makes each drug play the maximum benefit, thus achieve the clinical effect of  $1 + 1 > 2$ . It provides more possibilities to improve the quality of life and prolong the life for the patients with advanced primary liver cancer.

## Keywords

PD-1/PD-L1 Inhibitor, Advanced HCC, Molecular Targeted Therapy, Systemic System Chemotherapy

Copyright © 2022 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. 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)简称肝癌, 是全世界范围内最常见的实体肿瘤之一。在我国, PLC 病因依旧不明, 慢性乙型、丙型肝炎病毒感染、酒精性肝病、非酒精脂肪性肝炎、黄曲霉素等仍然是原发性肝癌的主要风险因素。近年来一项研究证实了年龄在 40 岁以上的男性患原发性肝癌的风险较大 [1]。另外, 更值得关注的是药物性肝损、吸烟、肥胖和糖尿病等也是 PLC 的危险因素 [2]。我国人口仅占全球的 18.4%, 可肝癌年新发病例就高达到 46.6 万人, 死亡人数达 42.2 万人, 分别为全球的 55.4% 和 53.9% [3] [4] [5] [6], 由此可见肝癌在我国尤其高发, 我国肝癌负担不容小觑。传统上, PLC 的根治性/治愈性的治疗选择包括: 肝移植和手术切除。根据最新的研究资料表明: PLC 患者在早期很少出现特殊或明显的症状, 近 80% 的 PLC 患者就诊时已处于晚期, 故仅有少数患者确诊时具有手术或肝移植的机会, 再加上 PLC 术后 5 年复发率高达 70% [7] [8]。使得绝大多数患者失去了治愈的机会, 而且 2/3 的患者 2 年内复发肝内扩散。故全身系统治疗模式在晚期 PLC 患者治疗中显得尤为重要。目前肝癌的免疫抑制剂治疗已进入 2.0 时代: 精确, 联合, 多样化。为了能够更详尽地了解以免疫抑制剂为基础的全身系统治疗在晚期 HCC 中的有效性和安全性问题, 本文对免疫抑制剂在原发性肝癌治疗中的作用机制及免疫或免疫联合系统治疗的相关临床试验现状进行综述。

## 2. PD-1/PD-L1 抑制剂介绍

PD-1 (programed cell death-1, 程序性死亡受体-1), 也称为 CD279, 是在 1992 年由 Yasumasa Ishida, Tasuku Honjo 及其同事发现的 288 个氨基酸的 I 型膜蛋白 [9]。人类的 PD-1 蛋白是由 PDCD1 基因编码的

B7-CD28 共刺激因子超家族成员。PD-1 是一种细胞表面受体, 主要表达于活化的 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 细胞、NK 细胞、单核细胞及髓细胞[10]。蛋白质的结构包括细胞外 IgV 结构域, 其后是跨膜区和细胞内尾。细胞内尾部含有位于基于免疫受体酪氨酸的抑制基序和基于免疫受体酪氨酸的开关基序中的两个磷酸化位点, 这表明 PD-1 负调节 T 细胞受体 TCR 信号。PD-1 结合两个配体, 程序性死亡配体 1 (Programmed death ligand-1, PD-L1, B7-H1)和程序性死亡配体 2 (Programmed death ligand-2, PD-L2, B7-DC)。1999 年, DONG 等首次报道了人类 B7-H1 (B7 Homolog 1)的 T 细胞调节功能并参与肿瘤免疫逃逸[11] [12]。在结构上, PD-L1 与 PD-L2 约有 40%是相同的。在分布上, PD-L1 广泛表达在 T 细胞、B 细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、多种肿瘤细胞及一些非淋巴细胞组织上。而 PD-L2 的表达相对比较局限, 目前仅在树突状细胞、巨噬细胞以及某些 B 细胞的亚类中发现, 当下对 PD-L1 抑制剂的研究较多[13] [14]。在正常生理情况下, 组织细胞表面表达的 PD-1 与其配体程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)结合后可抑制 T 细胞的过度增殖活化, 减少 PD-1 阳性细胞的增殖, 抑制其细胞因子的分泌, 诱导细胞凋亡, 以维持机体正常的免疫平衡。而在肿瘤发生发展时, T 细胞上过度表达的 PD-1 通过干扰保护性免疫反应来促进肿瘤的增殖[15], 此时 PD-1 可以减弱宿主对肿瘤细胞的免疫反应。与存在肿瘤表面及肿瘤浸润淋巴细胞表面的配体 PD-L1 结合可提供一种免疫抑制信号进而阻止 T 细胞的活化及增殖, 进行负性调节免疫应答, 诱导 T 细胞凋亡, 使肿瘤细胞发生免疫逃逸, 进而促进肿瘤细胞增长[16]。

### 3. PD-1/PD-L1 抑制剂在 HCC 中的应用

#### 3.1. 一线治疗

##### 3.1.1. Atezolizumab 联合 Bevacizumab

PD-1/PD-L1 抑制剂能够提高肿瘤对抗血管生成治疗的敏感性, 提高抗血管生成的疗效, 而抗血管生成能够促使肿瘤血管正常化, 重塑肿瘤微环境, 从而提高免疫疗法的效果, 故免疫联合靶向治疗起到“1 + 1 > 2”的作用。在 2018 年 ASCO 大会上首次公布了 Atezolizumab 联合 Bevacizumab 一线治疗 HCC 的 Ib 期研究初步结果[17], 在疗效可评估 21 例患者的 ORR 为 62%。2019 年 11 月欧洲肿瘤内科学会亚洲大会(ESMO-ASIA)上报了 IMbrave 150 研究(NCT03434379) [18]数据结果。结果显示:与索拉非尼组相比, 联合治疗组在 OS 和 PFS 方面均取得较好的效果, 联合治疗组 ORR 为 27.3%、DCR 11.9%, 显著高于索拉非尼组的 ORR 11.9%及 DCR 55%。在安全性方面, 联合治疗组≥3 级 TRAE 发生率 38%, 而索拉非尼组为 46%。该研究进一步证明联合治疗组较索拉非尼组而言普遍耐受性良好且毒性可管理。在 2020 年初 EASL 肝癌峰会上, 进一步报告了中国患者的亚组数据[19], 结果显示:联合治疗组的 mOS 尚未达到, 索拉非尼组 mOS 为 11.4 个月; mPFS 分别为 5.7 个月和 3.2 个月。可以看到, 对于预后相对更差的中国晚期肝细胞癌患者, 联合治疗组比索拉非尼组具有更好的 OS 及 PFS。在 2020 版肝癌 NCCN 指南中, Atezolizumab 联合 Bevacizumab 治疗模式成为晚期 HCC 一线治疗, 标志着晚期 HCC 已进入靶向联合免疫治疗探索的新时代。

##### 3.1.2. Sintilimab 联合 Bevacizumab

Sintilimab 联合 Bevacizumab 用于晚期肝癌一线治疗, 2020 年 9 月 28 日的一项随机、对照、开放的多中心 III 期临床研究(ORIENT-32)中, 分析达到主要研究终点。这是全球首个达到主要研究终点的 PD-1 抑制剂联合治疗用于晚期肝癌一线治疗的 III 期研究。研究共纳入 571 例未经系统治疗的不可切除中国肝癌患者, 按照 2:1 的比例随机接受 Sintilimab (200 mg, 静脉注射, Q3w) + Bevacizumab (15 mg/kg, 静脉注射, Q3w)或 Sorafenib (400 mg, po, bid)治疗。主要研究终点方面, 联合治疗组的 OS 显著优于索拉非尼组, 中位 OS 在联合治疗组未达到, 索拉非尼组为 10.4 个月; 联合治疗组的 PFS 也显著优于索拉非尼,

中位 PFS 分别为 4.5 个月和 2.8 个月(HR = 0.567, 95% CI 0.457~0.704, P < 0.0001)。联合治疗组的 ORR 也显著高于索拉非尼组, 以 RECIST v1.1 标准评估, 两组 ORR 分别是 20.3%和 4.1%; 以 mRECIST 标准评估, 两组 ORR 分别是 23.4%和 7.1%。这项研究改变了国内晚期 HCC 的一线标准治疗格局。

### 3.1.3. Lenvatinib 联合 Pembrolizumab

KEYNOTE-524 研究[20]是一项 Ib 期开放性、单臂、多中心研究, 该研究旨在探索 Lenvatinib 联合 Pembrolizumab 在治疗不可切除晚期 HCC 患者的安全性和有效性。2019 年 ESMO 报道了该研究的最新结果, 根据 mRECIST 标准评价, 在可评估的 67 例患者中 ORR、mPFS、mOS 分别为 46.3%、9.7 个月、20.4 个月, 表明了 Lenvatinib 联合 Pembrolizumab 治疗晚期 HCC 具有较好的安全性和有效性, 而且应答持续存在, 但由于本研究样本量少, 结论还需进一步研究证明。目前一线治疗晚期 HCC 患者的 III 期临床试验(LEAP-002)正在进行中, 该研究旨在评估 Lenvatinib 联合 Pembrolizumab 对比 Lenvatinib 联合安慰剂的安全性及疗效性, 期待其阳性结果。

### 3.1.4. Lenvatinib 联合 Nivolumab

在 2020 年 ASCO-GI 上汇报了 Study117 的初步研究结果, 该研究是一项 Ib 期研究, 旨在评估 Lenvatinib 联合 Nivolumab 一线治疗不可切除的 HCC 患者的耐受性和安全性。结果显示: 根据 mRECIST 评估标准, Lenvatinib 联合 Nivolumab ORR 达 76.7%, DCR 为 96.7%, 临床获益率为 83.3%。相比于 Lenvatinib 联合 Pembrolizumab, 而 Lenvatinib 联合 Nivolumab 治疗具有更好的疗效。

### 3.1.5. Camrelizumab 联合奥沙利铂为主的系统化疗

奥沙利铂可诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡, 可能提高 PD-1 单抗的疗效。因此, 化疗与 PD-1 单抗的联合治疗可能会给肝细胞癌患者带来更好的临床效果。一项前瞻性、单臂、两组全国多中心 II 期临床研究[21]指出 Camrelizumab 联合 FOLFOX4 方案(氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 + 奥沙利铂)/GEMOX 方案(吉西他滨 + 奥沙利铂)在治疗晚期肝细胞癌/胆道肿瘤中具有协同作用。结果显示: 在 34 例可评估晚期 HCC 患者中的 ORR 为 26.5%, DCR 为 79.4%, mTTP 和 mPFS 均为 5.5 个月, 其中 85.3%的晚期 HCC 患者发生 3/4 级 TRAE 主要与化疗相关。根据进一步研究显示, 对于既往接受过 Sorafenib 治疗的晚期 HCC 患者二线可选用 Camrelizumab 联合 FOLFOX4。目前, 国内已开展 Camrelizumab 联合 FOLFOX4 化疗对比 Sorafenib/FOLFOX4 一线治疗晚期 HCC 的 III 期临床研究。

### 3.1.6. Camrelizumab 联合 Apatinib

Camrelizumab 是中国首个获批肝癌适应症的 PD-1 抑制剂。一项开放、多队列、多中心的 Ib/II 期临床试验(NCT03092895) [22], 该试验共纳入 28 例采用 Camrelizumab 联合 Apatinib 靶向治疗和/或全身系统化疗失败或不可耐受的晚期 HCC 的患者。结果显示: 确认的 ORR 为 10.7%, DCR 为 67.9%, mTTP 和 mPFS 均为 3.7 个月。共 16 例患者死亡, 12 例仍在进行生存随访, mOS 是 13.2 个月。6 个月 OS 率为 85.7%, 12 个月的 OS 率为 63.9%。26 例患者发生 ≥3 级 TRAEs, 最常见的是高血压其中有 9 例, 5 例中性粒细胞计数下降, 4 例血小板计数下降。对于晚期 HCC 患者, 采用 Camrelizumab 联合 Apatinib 治疗安全性可控, 初步显示良好的有效性, 但对比此前的单药 Apatinib 研究, 联合治疗并没有增加 ORR 率, 令人遗憾。一项有关 Camrelizumab 联合 Apatinib 对比 Sorafenib 一线治疗晚期 HCC 的开放、随机、对照、国际多中心的 III 期临床试验(NCT03764293)也正在积极招募患者中。

## 3.2. 二线治疗

### 3.2.1. Nivolumab

自 2014 年美国食品药品监督管理局批准 O 药上市以来, O 药陆续被批准应用于黑色素瘤、转移性



NSCLC 等多种癌种中[23] [24] [25] [26]。Nivolumab 是一种完全人源化的单克隆抗体,可靶向结合 PD-1,从而干扰免疫检查点信号传导并恢复抗肿瘤 T 细胞活性[27]。CheckMate-040 研究[28]是一项开放标签、多中心,包含两个队列研究,该研究纳入 Sorafenib 耐药或不能耐受 Sorafenib 治疗的晚期 HCC 患者 262 例伴或未伴 HCV 或 HBV 感染,剂量递增组 48 例给予 Nivolumab (0.1~3.0 mg/kg, 静脉注射, Q2W)和剂量扩展组 214 例给予 Nivolumab (3 mg/kg, 静脉注射, Q2W)。结果显示:该项 1/2 期研究的 ORR 为 15%~20%, DCR 达 58%~64%,且疗效持续时间久。进一步随访表明:未接受 Sorafenib 治疗的晚期 HCC 患者,采用 Nivolumab 单药治疗,其 mOS 长达 28.6 个月;而接受过 Sorafenib 治疗的患者,二线治疗的 mOS 也达到 15.6 个月。2017 年 9 月 23 日基于以上研究成果 Nivolumab 已获得 FDA 有条件地批准用于肝细胞癌二线治疗的适应证。2019 年 9 月 ESMO 会议上报道了一项随机、对照、国际多中心 III 期临床试验 (NCT02576509) [29],该研究旨在评估 Nivolumab 对比 Sorafenib 治疗无法切除的晚期 HCC 患者的临床疗效和安全性。结果显示:Nivolumab 组和 Sorafenib 组的 OS 分别为 16.4 个月和 14.7 个月, Nivolumab 组安全性高于 Sorafenib 组, 3/4 级治疗相关不良事件发生率分别为 22%、49%,分析可得, Nivolumab 相比于 Sorafenib 安全性及耐受性好。

### 3.2.2. Pembrolizumab

Pembrolizumab 是特异性的重组单克隆人免疫球蛋白 IgG4 抗体。自 2015 年 7 月 K 药获得 EMA 批准上市以来,又被批准用于肝细胞癌(HCC)、黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、胃癌等多个癌种中。KEYNOTE-224 研究[30]是一项单臂 II 期、开放标签、多中心,旨在评估 Pembrolizumab 单药治疗既往接受 Sorafenib 治疗的晚期 HCC 的疗效性及安全性。结果显示: ORR 为 17%,其中有 1 例患者 CR, 17 例患者 PR, 46 例患者 SD; mPFS 为 4.9 个月, mOS 为 12.9 个月, 6 个月的 PFS 和 OS 率分别为 43.1%和 77.9%, 1 年 PFS 和 OS 率分别为 28%和 54%。基于以上研究结果, 2018 年 11 月 9 日美国 FDA 有条件批准 Pembrolizumab 可用于晚期 HCC 的二线治疗。随后 Pembrolizumab 开展了 KEYNOTE-240 研究[31],该研究是随机的、国际多中心的、确证性的 III 期临床研究,该研究却未能达预设的终点。但是,从 OS 和 ORR 角度看, KEYNOTE-240 研究和 KEYNOTE-224 研究的结果基本保持一致。目前 KEYNOTE-394 研究正在进行生存随访,该研究为 Pembrolizumab 二线治疗晚期肝细胞癌患者的关键性 III 期临床研究,期待最终的研究结果。

### 3.2.3. Camrelizumab

Camrelizumab 是我国自主研发并在国内首个获批 HCC 适应证的 PD-1 抑制剂。目前已在复发或难治性霍奇金淋巴瘤的治疗中获批[32]。2018 年 ESMO 大会上,公布了 II 期临床研究(NCT02989922)的中期数据[33]。该临床研究是前瞻性、随机、平行对照、全国多中心探索 Camrelizumab 二线治疗中国晚期 HCC 患者研究。该研究共纳入 220 例患者,按照 1:1 的比例,随机给予 Camrelizumab (3 mg/kg, 静脉注射, Q2W/Q3W)治疗。结果显示, Q2W 组与 Q3W 组的 ORR 分别为 11.0%和 16.7%, 6 个月 OS 率为 76.1%和 74.1%, 2 组的有效性相似,将 2 组患者合并后总 DCR 为 44.7%。基于以上研究结果,在 2020 年 3 月 4 日 Camrelizumab 获得我国 CDE 审核通过,批准用于 HCC 二线治疗。

### 3.2.4. Camrelizumab 联合 Apatinib

Camrelizumab 联合 Apatinib 显示出较好的前景。在 I 期研究[34]中,纳入至少经过标准一线治疗失败 HCC 患者接受 Camrelizumab (200 mg, 静脉注射, Q2W)联合 Apatinib 治疗。Apatinib 剂量爬坡(125 mg、250 mg、500 mg 口服,每天 1 次)后,确定了扩展组 250 mg 的联合剂量。16 例可评价患者 ORR 为 50%, DCR 93.8%, mPFS 为 5.8 个月。从数据上看,联合治疗与 Camrelizumab 单药治疗比较,其疗效明显提高,RCCEP 发生率降低(<10%)。目前, Camrelizumab 联合 Apatinib 治疗晚期 HCC 的 II 期研究已完成入

组, 与 Sorafenib 一线治疗对比的国际多中心 III 期研究相继开展。此外, 2019 年 ASCO 报道的 Ia/b 期研究中, 德瓦鲁单抗联合雷莫芦单抗对于治疗进展后 HCC 患者(28 例)的 ORR 为 11%, mPFS 和 mOS 分别为 4.4 个月和 10.7 个月[35]。

### 3.2.5. Nivolumab 联合 Ipilimumab

2019 年 ASCO 年会上报告了 Nivolumab 联合 Ipilimumab 二线治疗晚期 HCC 的 II 期 CheckMate-040 研究[36]结果。旨在评估 Nivolumab 联合 Ipilimumab 对晚期 HCC 患者的疗效, 该研究共纳入了既往接受过索拉非尼治疗的患者 148 例, 按 1:1:1 分为三组: A 组为 Nivolumab (1 mg/kg, 静脉注射, Q3W)联合 Ipilimumab (3 mg/kg, 静脉注射, Q3W), 4 次; B 组为 Nivolumab (3 mg/kg, 静脉注射, Q3W)联合 Ipilimumab (1 mg/kg, 静脉注射, Q3W), 4 次; C 组为 Nivolumab (3 mg/kg, 静脉注射, Q2W)联合 Ipilimumab (1 mg/kg, 静脉注射, Q6W); A、B 两组随后进入 Nivolumab (240 mg, 静脉注射, Q2W)固定剂量, 所有患者均治疗至疾病进展或毒性不可耐受。结果显示: 3 组疗效对比显示, 各组的 ORR、mDOR、DCR 相似, 各组均一致获得较高的 ORR。A 组、B 组及 C 组的 mOS 分别为 22.8 个月、12.5 个月、12.7 个月, 24 个月的 OS 率分别为 48%、30%和 42%。其中 A 组患者连续用药 4 周后序贯维持治疗 OS 最优, mOS 达到 22.8 个月, 30 个月的 OS 高达 44%。安全性分析: Nivolumab 联合 Ipilimumab 的耐受性良好, 最常见的 TRAE 为瘙痒和皮疹; 3~4 级不良反应较少, 且可逆可控。该研究结果首次证实了 Nivolumab 联合 Ipilimumab 在晚期 HCC 中疗效显著且安全性可控。

## 4. 综上所述

晚期肝细胞癌的全身系统化疗及分子靶向药物已到达治疗瓶颈且单药治疗的有效率均偏低。寻找恰当的联合治疗方案是现在及未来研究的热点。特别免疫联合抗血管靶向治疗策略, 有临床研究表明: PD-1/PD-L1 抑制剂能够提高肿瘤对抗血管生成治疗的敏感性, 提高抗血管生成的疗效, 而抗血管生成能够促使肿瘤血管正常化, 重塑肿瘤微环境, 提升免疫疗法的效果[37]。但最佳联合策略和联合治疗药物仍有待进一步探索。免疫联合治疗带来疗效提高的同时, 不良反应也明显增加, 在临床治疗中应更加谨慎, 仍需在探索中前行。未来系统治疗策略将有更多选择, 在探索新药的同时, 如何合理序贯应用有效的药物发挥最大获益, 如何联合不同治疗手段发挥协同作用, 如何筛选优势人群实现更精准个体化治疗, 是未来思考和研究的方向。虽然免疫抑制剂治疗模式或免疫联合治疗模式已经取得了许多令人振奋的临床结果, 但仍处于研究的早期阶段, 未来还有很长的路要走。

## 参考文献

- [1] Zhang, B.H., Yang, B.H. and Tang, Z.Y. (2004) Randomized Controlled Trial of Screening for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*, **130**, 417-422. <https://doi.org/10.1007/s00432-004-0552-0>
- [2] Galle, P.R., Forner, A., Llovet, J.M., et al. (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- [3] Zhou, M., Wang, H., Zeng, X., et al. (2013) Mortality, Morbidity, and Risk Factors in China and Its Provinces, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **394**, 1145-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30427-1)
- [4] Allemani, C., Weir, H.K., Carreira, H., et al. (2013) Global Surveillance of Cancer Survival 1995-2009: Analysis of Individual Data for 25676887 Patients from 279 Population-Based Registries in 67 Countries (CONCORD-2). *The Lancet*, **385**, 977-1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
- [5] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., et al. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [6] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2016) Cancer statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>

- [7] 苏敬博, 张健, 金哲川, 等. 《2020 年 NCCN 肝胆肿瘤临床实践指南(V1 版)》胆管癌诊治进展解读[J]. 西部医学, 2020, 32(7): 946-952.
- [8] Kulik, L. and El-Serag, H.B. (2019) Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **156**, 477-491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
- [9] Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., *et al.* (1992) Induced Expression of PD a Novel Member of the Immunoglobulin Gene Superfamily, upon Programmed Cell Death. *The EMBO Journal*, **11**, 3887-3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
- [10] Larsson, M., Shankar, E.M., Che, K.F., *et al.* (2013) Molecular Signatures of T-Cell Inhibition in HIV-1 Infection. *Retrovirology*, **10**, 31. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-10-31>
- [11] Dong, H., Zhu, G., Tamada, K., *et al.* (1999) B7-H1, a Third Member of the B7 Family, Co-Stimulates T-Cell Proliferation and Interleukin-10 Secretion. *Nature Medicine*, **5**, 1365-1369. <https://doi.org/10.1038/70932>
- [12] Dong, H.D., *et al.* (2002) Tumor-Associated B7-H1 Promotes T-Cell Apoptosis: A Potential Mechanism of Immune Evasion. *Nature Medicine*, **8**, 793-800. <https://doi.org/10.1038/nm730>
- [13] McDermott, D.F. and Atkins, M.B. (2013) PD-1 as a Potential Target in Cancer Therapy. *Cancer Medicine*, **2**, 662-673. <https://doi.org/10.1002/cam4.106>
- [14] Zou, W. and Chen, L. (2008) Inhibitory B7-Family Molecules in the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Immunology*, **8**, 467-477. <https://doi.org/10.1038/nri2326>
- [15] Balar, A.V. and Weber, J.S. (2017) PD-1 and PD-L1 Antibodies in Cancer: Current Status and Future Directions. *Cancer Immunology and Immunotherapy*, **66**, 551-564. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1954-6>
- [16] Marginean, E.C. and Melosky, B. (2017) Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer with Microsatellite Instability? Part I, Colorectal Cancer: Microsatellite Instability, Testing, and Clinical Implications. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **142**, 17-25. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0040-RA>
- [17] Stein, S., Pishvaian, M.J., Lee, M.S., *et al.* (2018) Safety and Clinical Activity of 1L Atezolizumab + Bevacizumab in a Phase Ib Study in Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 4074-4074. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4074](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4074)
- [18] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., *et al.* (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>
- [19] Cheng, A.L., Qin, S., Ikeda, M., *et al.* (2019) IMbrave150: Efficacy and Safety Results from a phase III Study Evaluating Atezolizumab (atezo) + Bevacizumab (bev) vs Sorafenib (Sor) as First Treatment (tx) for Patients (pts) with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Annals of Oncology*, **30**, ix186-ix187. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz446.002>
- [20] Llovet, J., Shepard, K.V., Finn, R.S., *et al.* (2019) A Phase Ib Trial of Lenvatinib (LEN) plus Pembrolizumab (PEMBRO) in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (uHCC): Updated Results. *Annals of Oncology*, **30**, v286-v287. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz247.073>
- [21] Qin, S., Chen, Z., Liu, Y., *et al.* (2019) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 4074. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4074](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4074)
- [22] 李嘉祺. 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗晚期肝细胞癌的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 大理: 大理大学, 2021.
- [23] Ds, A., Paa, B., Jh, C., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Nivolumab in Challenging Subgroups with Advanced Melanoma Who Progressed on or after Ipilimumab Treatment: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Study (CheckMate 172). *European Journal of Cancer*, **121**, 144-153. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.014>
- [24] Horn, L., Spigel, D.R., Vokes, E.E., *et al.* (2017) Nivolumab versus Docetaxel in Previously Treated Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes from Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **35**, 3924-3933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3062>
- [25] Ramchandren, R., Domingo-Domènech, E., Ru Eda, A., *et al.* (2019) Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1997-2007. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00315>
- [26] Harrington, K.J., Ferris, R.L., Blumenschein, G., *et al.* (2017) Nivolumab versus Standard, Single-Agent Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CheckMate 141): Health-Related Quality-of-Life Results from a Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 1104-1115. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30421-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30421-7)
- [27] Todd, C., Tim, M., Ignacio, M., *et al.* (2018) Tu1483—Hepatic Safety and Biomarker Assessments in Sorafenibexpe-

- rienced Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Nivolumab in the Checkmate-040 Study. *Gastroenterology*, **154**, S-1234. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(18\)34061-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(18)34061-7)
- [28] El-Khoueiry, A.B. (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (CheckMate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase? 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)
- [29] Yau, T., Park, J.W., Finn, R.S., *et al.* (2019) 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). *Annals of Oncology*, **30**, v874-v875. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.029>
- [30] Zhu, A.X., Finn, R.S., Julien, E., *et al.* (2019) Pembrolizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib (KEYNOTE-224): A Non-Randomised, Open-Label Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 940-952.
- [31] Finn, R.S., Ryoo, B.Y., Merle, P., *et al.* (2019) Results of KEYNOTE-240: Phase 3 Study of Pembrolizumab (Pembro) vs Best Supportive Care (BSC) for Second Line Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 4004. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4004](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004)
- [32] Nie, J., Wang, C., Liu, Y., *et al.* (2019) Addition of Low-Dose Decitabine to Anti-PD-1 Antibody Camrelizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1479-1489. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02151>
- [33] Qin, S.K., Ren, Z.G., Meng, Z.Q., *et al.* (2018) LBA27A Randomized Multicentered Phase II Study to Evaluate SHR-1210 (PD-1 Antibody) in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) Who Failed or Intolerable to Prior Systemic Treatment. *Annals of Oncology*, **29**, VIII719-VIII720. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.029>
- [34] Xu, J., Zhang, Y., Jia, R., *et al.* (2013) 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. *Clinical Cancer Research*, **25**, 515-523. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2484>
- [35] Bang, Y.J., Goff, L.W., Wasserstrom, H., *et al.* (2016) An Open-Label, Multicenter, Phase 1 Study of Ramucirumab (R) plus Durvalumab (D) in Patients (pts) with Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), or Hepa. *Annals of Oncology*, **27**, VI376. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw378.53>
- [36] He, A.R., Yau, T., Hsu, C., *et al.* (2020) Nivolumab (NIVO) + Ipilimumab (IPI) Combination Therapy in Patients (pts) with Advanced Hepatocellular Carcinoma (aHCC): Subgroup Analyses from CheckMate 040. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 512. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.512](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.512)
- [37] Fukumura, D., Kloepper, J., Amoozgar, Z., *et al.* (2018) Enhancing Cancer Immunotherapy Using Antiangiogenics: Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 325-340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>