

免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的进展与展望

朱迎^{1,2} 赵征^{1,2} 许达^{1,2} 陆录^{1,2} 殷保兵^{1,2,3}



作者简介:殷保兵,复旦大学附属华山医院普通外科主任医师,教授。现任国家区域医疗中心-复旦大学附属华山医院福建医院副院长,复旦大学胆道疾病研究所常务副所长。兼任中国老年医学会普外科分会副会长,中国抗癌协会青年常务理事,中国抗癌协会肿瘤精准治疗委员会常务委员,CSCO胆道学组常务委员,中国医师协会胆道学组青年委员,上海医学会胆道学组委员,国家远程医疗与互联网医学中心肝胆外科专家委员会委员。

【摘要】 肝细胞癌(肝癌)免疫微环境主要由肿瘤相关巨噬细胞,髓源性抑制细胞等细胞成分,以及细胞因子、生长因子、细胞外基质等细胞外成分组成。我国大多数肝癌都合并慢性乙型病毒性肝炎及肝硬化,其免疫微环境促进肝癌的发生进展、免疫逃逸和治疗耐药,且具有免疫抑制作用。近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)等免疫疗法在肝癌的全身治疗方面取得了很大进展。然而,在KEYNOTE-240和CheckMate 459试验中,以纳武利尤单抗或帕博利珠单抗为单药的抗PD-1治疗未能达到预设的总生存终点。目前迫切需要更加深入了解HCC免疫微环境,并探索新的疗法来提高ICIs的疗效。当前,ICIs与其他疗法(如酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体或局部治疗)的联合治疗已被证明可提高ICIs单药的有效率。本文就HCC免疫微环境、免疫治疗及免疫联合靶向治疗的研究进展进行综述。

【关键词】 癌,肝细胞; 免疫检查点抑制剂(ICIs); 程序性死亡受体-1(PD-1); 血管内皮生长因子(VEGF); 免疫治疗

Progress and prospect of immune checkpoint inhibitors in the treatment of hepatocellular carcinoma

Zhu Ying^{1,2}, Zhao Zheng^{1,2}, Xu Da^{1,2}, Lu Lu^{1,2}, Yin Baobing^{1,2,3}. ¹Department of General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ²Institute of Tumor Metastasis, Fudan University, Shanghai 200040, China; ³Department of Hepatobiliary Surgery, Fujian Hospital of Huashan Hospital, Fudan University (National Regional Medical Center), Fuzhou 350209, China

Corresponding author: Yin Baobing, Email: yinbaobing@126.com

【Abstract】 The immune microenvironment of hepatocellular carcinoma (HCC) is mainly composed

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.01.002

基金项目: 国家自然科学基金(82273312, 81902390); 福建省医疗卫生高层次人才团队引进项目(YJRCTD-2021QLX)

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院普通外科¹; 200040 上海, 复旦大学肿瘤转移研究所²; 350209 福州, 复旦大学附属华山医院福建医院(国家区域医疗中心)肝胆外科³

通信作者: 殷保兵, Email: yinbaobing@126.com

of tumor-associated macrophages, myeloid-derived suppressor cells and other cellular components, as well as extracellular components, such as cytokines, growth factors and extracellular matrix, etc. In China, most liver cancer patients are complicated with chronic hepatitis B and cirrhosis. Immune microenvironment promotes the incidence and progression of HCC, immune escape and treatment resistance, and exerts immunosuppressive effect. In recent years, significant progress has been made in immunotherapy for systemic treatment of HCC, such as immune checkpoint inhibitors (ICIs). However, in the KEYNOTE-240 and CheckMate 459 trials, anti-PD-1 therapy with nivolumab or pembrolizumab as a single drug failed to reach the expected overall survival endpoint. At present, it is urgent to deepen the understanding of immune microenvironment of HCC and explore novel therapies to improve clinical efficacy of ICIs. Currently, the combination of ICIs with other therapies (such as tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies or local therapy) has been proven to improve the efficiency of single ICIs. In this article, research progress in immune microenvironment, immunotherapy and immune combined with targeted therapy for HCC was reviewed.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Immune checkpoint inhibitors (ICIs); Programmed death receptor 1 (PD-1); Vascular endothelial growth factor (VEGF); Immunotherapy

肝细胞癌（肝癌）是全球发病率和病死率较高的恶性肿瘤之一，是世界范围内重要的健康问题^[1]。近些年来，肝癌的免疫治疗成为肝癌综合治疗的关键，其中以免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）的应用最为广泛。在 CheckMate 040 和 KEYNOTE-224 两项研究中^[2-3]，以纳武利尤单抗或帕博利珠单抗为单一药物的 PD-1 抑制剂成功拉开了肝癌免疫治疗的序幕，尽管最终的 3 期临床研究 CheckMate 459 和 KEYNOTE-240 研究遭遇挫折（未能达到预设的总生存期终点），但从这些研究中我们可以看到 ICIs 单药带来的持久疗效和较低毒性是传统多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKI）类药物所无法比拟的^[4-5]。因此如何提高肝癌免疫治疗的疗效是目前关注焦点，ICIs 联合 TKI、单克隆抗体或局部治疗，为提高总有效率和生存率提供了途径。基于此，以 ICIs 为主的免疫联合治疗成为重要的研究方向，而后续的 IMbrave 150 研究的成功也证实了这一点^[6]。

近期针对肝癌以 ICIs 为主的免疫联合治疗的临床研究探索在不断涌现，本文就肝癌免疫微环境，肝癌 ICIs 与 VEGF 抗体药物或 TKI 的协同作用机制及其他免疫治疗方面的研究进展进行综述，以指导我们进一步探索提高免疫治疗疗效。

一、肝癌免疫微环境

肝癌免疫微环境主要由肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAMs）、骨髓源性抑制细胞、肿瘤相关中性粒细胞、肿瘤浸润淋巴细

胞和肿瘤相关成纤维细胞等细胞成分，以及细胞外成分包括细胞因子、生长因子、细胞外基质等组成^[7]。

TAMs 是肝癌免疫微环境的主要组成部分，被多种细胞因子招募激活极化，主要极化为 M2 样表型，分泌 IL-6 和其他免疫抑制性细胞因子，表达抑制性免疫检查点 PD-1、PD-L1 和 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3（T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3）等，促进免疫抑制、血管生成和重塑免疫微环境，从而促进肝癌生长、侵袭和转移^[8-9]。钦伦秀教授团队 Zhu 等^[10]研究发现，肝癌侵袭转移的关键分子骨桥蛋白（osteopontin, OPN）的表达与 TAMs 密切相关，高表达 OPN 的肝癌组织合并免疫微环境大量 TAMs 浸润，联合检测瘤内 OPN 和 TAMs 更有助于准确预测根治性切除术后肝癌转移复发和生存。笔者进一步研究发现，肝癌细胞分泌的 OPN 蛋白能激活巨噬细胞 PI3K-AKT-p65 信号通路，刺激巨噬细胞集落刺激因子 1（colony stimulating factor 1, CSF1）分泌，促进巨噬细胞趋化及 M2 型极化，同时上调肝癌细胞免疫检查点 PD-L1 的表达。阻断 CSF1/CSF1R 通路靶向 TAMs 联合免疫检查点 PD-L1 抗体疗法具有协同抗肝癌效果^[11]。

因此，针对 TAMs 设计抗肿瘤药物已成为肿瘤治疗研究热点，减少肝癌微环境 TAMs 为目标，将可能在临床抗肝癌治疗中发挥重要作用。笔者发现 CSF1 介导 TAMs 促进肝癌侵袭转移，在临床前动物模型中也证实 IFN- α 可以逆转肝癌微环境中 TAMs 极化，增强局部免疫应答、增强索拉非尼的治疗效

果^[12-13]。亦有另外一项研究中发现,联合唑来膦酸清除 TAMs 可以增敏索拉非尼治疗肝癌的疗效^[14]。

肝癌免疫微环境中各种细胞分泌的细胞因子、趋化因子以及细胞外基质等非细胞组分均参与创造一种更适于肝癌生长的微环境,从而促进肝癌侵袭转移^[7]。钦伦秀教授团队的 Budhu 等^[15]早在 2006 年首次检测了肝癌伴转移和非转移两组样本中癌周微环境基因表达谱的差异,发现伴转移癌周肝组织存在明显细胞因子应答和炎症反应失衡,其中广泛存在 Th1 型向 Th2 型细胞转变并伴有巨噬细胞集落刺激因子 CSF1 的高表达,这说明微环境炎症免疫状态在促进肝癌转移中发挥重要作用。随后,又建立了由 453 例肝癌患者组成的大型队列并对其长期跟踪随访,发现癌周肝组织中 IL-2 和 IL-15 可预测早期肝癌术后转移复发和生存,并能鉴定出高危肝癌患者以便及时采取有效的辅助治疗^[16]。因此,肝癌相关炎症免疫微环境具有促进肝癌侵袭转移的作用,其为抗肝癌转移复发方面的研究提供新思路。

二、ICIs 单药治疗

肝细胞癌的免疫检查点抑制剂 ICIs 治疗最早始于靶向细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的临床试验。一项对 21 例晚期 HCV 相关肝癌患者使用 CTLA-4 抑制剂曲美木单抗治疗的 2 期临床研究,其客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 17.6%^[17]。随后,根据 CheckMate 040 和 KEYNOTE-224 两项研究的结果,晚期肝癌二线使用 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗或帕博利珠单抗单药的 ORR 为 15%~20%^[2-3]。虽然 PD-1 抑制剂在 ORR 上有着可喜的表现,但纳武利尤单抗 (CheckMate 459) 和帕博利珠单抗 (KEYNOTE-240) 作为单药在一线和二线肝癌治疗的全球多中心 3 期临床研究中均未能达到预设的统计学终点^[4-5]。然而需要指出的是,在以上临床试验中,纳武利尤单抗和帕博利珠单抗在晚期肝癌中均显示出良好的抗肿瘤活性:ORR 14%~17%,应答持续时间 >12 个月^[4-5]。此外,一项针对亚洲肝癌患者的 3 期临床研究 (KEYNOTE-394) 显示,与安慰剂相比,帕博利珠单抗单药治疗显著改善亚洲晚期肝癌患者的总体生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS) 和 ORR。该研究是全球首个 PD-1 抑制剂单药治疗晚期肝癌获得阳性

结果的全球 3 期随机对照研究。因此,帕博利珠单抗仍然是晚期肝癌患者的重要二线治疗选择。

替雷利珠单抗是最后一个 ICIs 单药冲击肝癌一线治疗地位的 PD-1 抑制剂,RATIONAL301 是一项全球 3 期随机对照多中心临床研究,旨在评估与索拉非尼相比,替雷利珠单抗作为不可切除肝癌患者一线治疗的有效性和安全性。根据 2022 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 会议摘要报道,替雷利珠单抗单药治疗晚期肝癌的 OS 并不劣效于索拉非尼,成为晚期肝癌一线治疗新选择。

三、以 ICIs 为基础的联合治疗

(一) 与抗 VEGF 抗体联合

IMbrave150 研究是一项全球多中心随机对照的 3 期临床研究,旨在评估与索拉非尼相比,PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗联合 VEGF 抗体贝伐珠单抗在既往未接受过系统性治疗的不可切除肝癌患者的安全性和有效性^[6]。该研究共纳入 501 例患者,联合治疗较索拉非尼明显改善中位 OS (19.2 比 13.4 个月) 和中位 PFS (6.8 比 4.3 个月)。根据 RECIST 标准更新的 ORR 值,联合治疗组 ORR 为 29.8%,而索拉非尼组 ORR 为 11.3%。特别注意的是,在中国亚组的数据显示,该联合治疗对中位 OS 的延长更为显著 (24.0 比 11.4 个月)。2020 年 5 月,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的组合获得美国 FDA 批准作为晚期肝癌一线用药,是全球首个获批的肝癌免疫联合疗法,堪称肝癌治疗的里程碑。

与 IMbrave150 研究类似,有着相同靶点设计的 ORIENT-32 研究是一项 3 期随机对照临床研究,评估抗 PD-1 抑制剂信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物 (IBI305) 与索拉非尼相比,在中国晚期肝癌患者中的疗效。ORIENT-32 研究最终结果达到其预设的主要研究终点,此联合方案同时改善了 OS 和 PFS^[18]。2021 年 6 月,信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物 (IBI305) 的联合方案在我国获批用于不可切除或转移性肝癌的一线治疗。

(二) 与多靶点 TKI 联合

1. LEAP-002 研究 (“可乐”组合):LEAP-002 研究源于 KEYNOTE-524 研究,是一项 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗联合仑伐替尼 (“可乐”组合) 一线治疗晚期肝癌的单臂 Ib 期临床研究。KEYNOTE-524 研究结果显示,在可评估的 100 例

晚期肝癌患者中,按照 mRECIST 标准评估,“可乐”组合方案,其 ORR 为 46%,中位 OS 高达 22 个月,中位 PFS 为 9.3 个月,这种组合表现出良好的安全性和抗肿瘤活性^[19]。依据上述研究的结果,随后开展了帕博利珠单抗联合仑伐替尼对比单药仑伐替尼的国际多中心 3 期临床研究 LEAP-002,用于评估“可乐”组合治疗晚期肝癌的一线疗效。根据 2022 年 ESMO 会议摘要报道,LEAP-002 研究共入组了 794 例既往未接受过任何系统治疗的晚期肝癌患者,中位随访时间 32 个月时,帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗组和仑伐替尼单药组的中位 OS 分别达到 21.2 和 19.0 个月,另一主要终点 PFS 分别为 8.2 和 8.0 个月,基于 RECIST 标准评估的 ORR 分别为 26.1% 和 17.5%。虽然接受帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗较仑伐替尼单药治疗的患者的 OS 和 PFS 有改善的趋势,然而未达到预计的统计学终点。

2. SHR-1210-III-310 研究(“双艾”组合):SHR-1210-III-310 研究缘起 RESCUE 研究(卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 2 期研究),共纳入 190 例未经治疗(一线队列, $n=70$)或一线治疗耐药(二线队列, $n=120$)的晚期肝癌患者,并给予其卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(“双艾”组合)治疗。研究结果显示,依据 RECIST 标准评估,一线队列和二线队列的 ORR 分别为 34.3% 和 22.5%;中位 OS 分别为 20.1 和 21.8 个月。此外,两组的疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 77.1% 与 75.8%,一线队列中位 PFS 为 5.7 个月,二线队列中位 PFS 为 5.5 个月^[20]。基于 RESCUE 研究的优秀数据,开展了 SHR-1210-III-310 研究,旨在进一步评估“双艾”组合在晚期肝癌患者的一线治疗疗效,是一项国际多中心 3 期研究,并纳入 543 例未经系统治疗的肝癌患者。依据 2022ESMO 会议摘要,与索拉非尼对照组相比,“双艾”组合显著延长了晚期肝癌患者的 OS 和 PFS。中位随访 14.5 个月时,“双艾”组合和索拉非尼对照组的中位 OS 分别为 22.1 和 15.2 个月。中位随访时间 7.8 个月时,两组的中位 PFS 分别为 5.6 和 3.7 个月。基于 RECIST 标准评估的两组 ORR 分别为 25.4% 和 5.9%。该研究也是首个证实 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成 TKI 一线治疗晚期肝癌安全有效的 3 期临床研究。

3. COSMIC-312 研究:COSMIC-312 研究是一项 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗联合酪氨酸激酶抑

制剂卡博替尼对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌的全球 3 期随机对照研究。该研究共纳入 837 例晚期肝癌患者,中位随访时间为 13.3 个月,联合治疗组的中位 PFS 为 6.8 个月,而索拉非尼组为 4.2 个月。联合治疗组的中位 OS(中期分析)为 15.4 个月,而索拉非尼组为 15.5 个月^[21]。COSMIC-312 研究显示阿替利珠单抗联合卡博替尼显著提高了 PFS,但 OS 未达到预设的统计学显著性标准。因此,该联合方案可能只适用于部分晚期肝癌患者。

值得注意的是,近几年肝癌系统药物治疗取得显著进展,对于初始不可切除肝癌在系统治疗后获得转化或降期后进行手术切除的转化治疗是研究热点,但 ESMO 2022 年会公布的 LEAP-002 研究和 SHR-1210-III-310 研究中的“TKI 联合免疫治疗”组合均未观察到令人满意的 ORR,基于 RECIST 标准的 ORR 分别为 26.1% 和 25.4%,ORR 表现上的不尽人意,相关药物联合方案在肝癌转化治疗中的应用要引起关注^[22]。未来靶免治疗联合局部治疗如介入、肝动脉灌注化疗的三联方案,因其在 ORR 有所提升,应引起更多重视,或根据相关研究的亚组数据分析,筛选出可能从相关组合获得转化手术机会的优势人群,也是未来的发展方向。总体上,肝癌外科的转化或降期研究还需要在转化治疗方案的选择和潜在获益人群方面进行更多的探索和优化。

(三) 与 CTLA-4 抑制剂联合

靶向 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 的不同 ICI 组合是另一种有前景的策略。

1. “O+Y”组合:在 CheckMate 040 研究中,队列 4 旨在评估 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗(O 药)联合 CTLA-4 抑制剂伊匹单抗(Y 药)方案(“O+Y”组合)用于既往接受过索拉非尼治疗的晚期肝癌患者的疗效,结果显示“O+Y”组合的 ORR 为 31%,DCR 为 49%^[23]。“O+Y”组合带来了肝癌二线治疗的较高疗效,为晚期肝癌二线治疗带来了新型高效的“双免”治疗模式。2020 年 3 月,“O+Y”组合获得美国 FDA 批准作为晚期肝癌二线用药,是全球首个获批的肝癌“双免”联合疗法,堪称肝癌治疗的又一里程碑。此外,另一项随机对照、多中心的 3 期临床研究 CheckMate 9DW 也正在开展,旨在评估“O+Y”组合对比索拉非尼或仑伐替尼一线治疗不可切除肝癌患者的疗效和安全性,结果值得期待。

2. HIMALAYA 研究 (STRIDE 方案): 随着“O+Y”组合双重阻断 PD-1/CTLA-4 的成功, 相似靶点设计 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗和 CTLA-4 抑制剂曲美木单抗的组合也在 Study22 研究中进行评估。Study22 研究是一项全球多中心、随机对照的 2 期临床研究, 旨在评估不同剂量的曲美木单抗联合度伐利尤单抗的“双免疫组合”对比各自单药用于一、二线治疗晚期不可切除肝癌患者的安全性和有效性, 共纳入 332 例晚期肝癌患者。结果显示, 单剂量曲美木单抗 (300 mg) 联合每 4 周 1 次的度伐利尤单抗 (1 500 mg) 的 STRIDE 方案显示出较强的抗癌活性 (ORR 为 24%, 中位 OS 为 18.7 个月), 为 4 种方案中最佳。基于 Study22 研究的结果, 一项全球 3 期临床研究开展 (HIMALAYA 研究), 旨在评估 STRIDE 联合方案和度伐利尤单抗单药对比索拉非尼单药一线治疗晚期肝癌的疗效和安全性。HIMALAYA 研究共纳入 1 171 例晚期肝癌患者, 根据最新结果显示, STRIDE 方案组的中位 OS 为 16.4 个月, 而索拉非尼单药组的中位 OS 为 13.8 个月; 在 ORR 方面, STRIDE 方案组 ORR 较索拉非尼单药组提高了近 3 倍 (20.1% 比 5.1%)。此外, 除 STRIDE 方案外, 度伐利尤单抗单药组治疗也获得了不劣于索拉非尼的 OS 获益, 中位 OS 为 16.6 个月。因此, HIMALAYA 研究达到其预设的主要研究终点, 与索拉非尼相比, STRIDE 方案带来了 OS 显著改善, 成为全球首个获得 OS 阳性结果的“双免”联合一线治疗不可切除肝癌的 3 期研究, 度伐利尤单抗单药治疗也获得了不劣于索拉非尼的 OS, 且安全性更优。

(四) 与细胞因子疗法联合

目前, 一些具有免疫激活功能的细胞因子在肿瘤研究中被广泛应用, 以发展潜在的免疫激活剂和抗肿瘤药物^[24]。IFN- α 是 FDA 批准第一个应用于肿瘤免疫治疗的药物。干扰素可以通过抗病毒感染、调节免疫功能、抑制肿瘤细胞增殖和抗肿瘤新生血管生成等机制发挥其治疗效果^[25]。Wang 等^[26]和 Xiong 等^[27]在国际上率先建立了高转移人肝癌裸鼠模型, 并利用该模型筛选药物发现 IFN- α 可有效抑制小鼠肝癌的生长和转移复发, 进一步研究证明 IFN- α 主要通过下调 VEGF 而发挥抗血管生成作用。同时, 临床研究结果亦证实 IFN- α 可推迟肝癌患者术后的转移复发, 已成为我科预防 HBV 相

关肝癌术后转移复发的常规术后辅助治疗方案之一^[26-27]。基于此, 笔者进一步研究发现, IFN- α 可以通过诱导趋化因子 CCL4 分泌招募 CD8⁺ T 细胞浸润, 同时促进 CD8⁺ T 细胞的肿瘤杀伤能力, 联合治疗能够取得明显强于 PD-1 抑制剂单药的治疗疗效, 提出了作为 IFN- α 作为辅助用药联合 PD-1 抑制剂治疗肝癌的联合方案^[28]。在另一项研究中, 亦指出 IL-2 在预防肝癌复发以及肝硬化新生癌方面具有重要意义^[16]。以上结果表明肝癌中通过使用 IFN- α 、IL-2 和其他细胞因子疗法与 ICIs 联合具有良好的治疗应用前景^[29]。

四、结语和展望

虽然 ICIs 单药治疗肝癌的疗效目前仍不能令人满意, 但基于 ICIs 为基础的联合疗法给肝癌治疗带来曙光, 亦为不可切除肝癌的转化治疗提供了有力的武器, 但目前仍需解决最优的转化方案等问题^[30]。除了阻断肝癌免疫微环境 PD-1/PD-L1 外, 调节肝癌微环境炎症反应的失衡, 靶向免疫抑制途径如 CSF1/CSF1R 或肿瘤相关巨噬细胞, 或给予 Th1 类细胞因子如 IFN- α 等, 可以逆转这种失衡, 促进免疫稳态, 为肝癌的 ICIs 治疗提供联合协同策略。ICIs 为基础的联合疗法将成为根治肝癌的希望所在, 将发挥不可替代的作用。

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[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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]. J Clin Oncol, 2020, 38(3):193-202.
- [5] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(1):77-90.
- [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] Qin LX. Inflammatory immune responses in tumor microenvironment and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Microenviron*, 2012, 5(3):203-209.
- [8] Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(3):222-232.
- [9] Hou J, Zhang H, Sun B, et al. The immunobiology of hepatocellular carcinoma in humans and mice: basic concepts and therapeutic implications[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1):167-182.
- [10] Zhu W, Guo L, Zhang B, et al. Combination of osteopontin with peritumoral infiltrating macrophages is associated with poor prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(4):1304-1313.
- [11] Zhu Y, Yang J, Xu D, et al. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade[J]. *Gut*, 2019, 68(9):1653-1666.
- [12] Ke M, Zhang Z, Cong L, et al. MicroRNA-148b-colony-stimulating factor-1 signaling-induced tumor-associated macrophage infiltration promotes hepatocellular carcinoma metastasis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019(120):109523.
- [13] Zhang Z, Zhu Y, Xu D, et al. IFN- α facilitates the effect of sorafenib via shifting the M2-like polarization of TAM in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1):301-313.
- [14] Zhang W, Zhu XD, Sun HC, et al. Depletion of tumor-associated macrophages enhances the effect of sorafenib in metastatic liver cancer models by antimetastatic and antiangiogenic effects[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(13):3420-3430.
- [15] Budhu A, Forgues M, Ye QH, et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(2):99-111.
- [16] Zhou H, Huang H, Shi J, et al. Prognostic value of interleukin 2 and interleukin 15 in peritumoral hepatic tissues for patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Gut*, 2010, 59(12):1699-1708.
- [17] 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.
- [18] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):977-990.
- [19] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26):2960-2970.
- [20] 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.
- [21] Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8):995-1008.
- [22] Ding ZN, Meng GX, Xue JS, et al. Systematic therapy with or without locoregional therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023(184):103940.
- [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] Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4):237-253.
- [25] Borden EC. Interferons α and β in cancer: therapeutic opportunities from new insights[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3):219-234.
- [26] Wang L, Tang ZY, Qin LX, et al. High-dose and long-term therapy with interferon- α inhibits tumor growth and recurrence in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts with high metastatic potential[J]. *Hepatology*, 2000, 32(1):43-48.
- [27] Xiong YQ, Sun HC, Zhang W, et al. Human hepatocellular carcinoma tumor-derived endothelial cells manifest increased angiogenesis capability and drug resistance compared with normal endothelial cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(15):4838-4846.
- [28] Zhu Y, Chen M, Xu D, et al. The combination of PD-1 blockade with interferon- α has a synergistic effect on hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(6):726-737.
- [29] Zhu Y, Qin LX. Strategies for improving the efficacy of immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(5):420-429.
- [30] Qin LX. Immunotherapy for hepatobiliary malignancies: progress and prospective[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(5):409-412.

(收稿日期:2023-10-04)

(本文编辑:谢汝莹)

朱迎, 赵征, 许达, 等. 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的进展与展望 [J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2024, 13(1): 5-10.