

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1245.006.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1245.006.html(2021-01-18))

## 免疫检查点抑制剂治疗晚期肝癌的研究进展\*

钟 超,翟 广综述,王 琳<sup>△</sup>审校

(昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科 650032)

**[摘要]** 肝癌具有高发病率和病死率,已严重危害人类健康,并且肝癌发病隐匿,发现时多为晚期,因此多数患者失去手术切除时机。肝癌治疗历经多种方式,目前免疫治疗的研究逐步深入,其在晚期肝癌的 I、II 期临床试验获得较好的疗效。本文就免疫检查点抑制剂单独或结合其他方式治疗晚期肝癌,免疫检查点抑制剂真实世界研究及治疗效果预测物的进展进行综述,为临床使用免疫检查点抑制剂提供参考,并为免疫检查点抑制剂的进一步研究提供依据。

**[关键词]** 肝肿瘤;免疫检查点抑制剂;免疫疗法;联合治疗

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0338-05

## Research progress of immuncheckpoint inhibitors in treatment of advanced liver cancer\*

ZHONG Chao,ZHAI Guang,WANG Lin<sup>△</sup>

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery,the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University,Kunming,Yunnan 650032,China)

**[Abstract]** With high morbidity and fatality,liver cancer has seriously harmed human health. The onset of liver cancer is insidious,and the discovery time is usually late,so most patients lose the opportunity of surgical resection. The treatment of liver cancer through a variety of ways,the current immunotherapy is gradually in-depth,and its clinical trials in advanced liver cancer I,II period has obtained a better curative effect. This paper reviews the progress of immuncheckpoint inhibitors alone or in combination with other methods in the treatment of advanced liver cancer,the real world studies of immuncheckpoint inhibitors and the predictors of therapeutic effect,for providing a reference for the clinical use of immuncheckpoint inhibitors,and providing a basis for the further study.

**[Key words]** liver neoplasms;immuno-checkpoint inhibitors;immunotherapy;combination therapy

肝癌为常见消化道肿瘤,是世界第六大最常见恶性肿瘤,同时为癌症相关死亡的第四大主要原因<sup>[1]</sup>。明确诊断为肝癌各期的患者 5 年生存率平均为 18%,并且其发病率逐步升高,在中国发病率约为 18.3/10 万,病死率约为 17.1/10 万<sup>[2]</sup>。原位肝移植是肝硬化、肝癌的最佳治疗方式,但由于肝癌起病隐匿,发现时多为晚期,仅有不到 20% 的患者可行原位肝移植或手术切除,大多数患者仅能行姑息治疗<sup>[3]</sup>。2007 年以前,经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)一直作为不可切

除肝癌的首选治疗方式,但其治疗反应率仅为 30%<sup>[4]</sup>。2007 年,酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼经过 SHARP 和 Oriental 两项试验证实,与安慰剂对比,索拉非尼能一定程度延长患者总生存期(OS),开启了索拉非尼治疗肝癌的新纪元<sup>[5-6]</sup>。随着酪氨酸激酶抑制剂研究进展,经过 III 期临床 REFLECT 试验,仑伐替尼显示出更能延长患者 OS 的作用<sup>[7]</sup>。近年来多种肿瘤免疫逃逸机制研究深入,促使运用免疫疗法抑制恶性肿瘤发展。其中,研究较为透彻的为细胞程序性死

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860423)。 作者简介:钟超(1993—),在读硕士研究生,主要从事肝癌基础研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:linwang2019@126.com。

亡受体 (PD-1)、细胞程序性死亡配体 (PD-L1/PD-L2)、细胞毒性 T 细胞抗原-4 (CTLA-4)。PD-1 抑制剂已成功用于治疗晚期黑色素瘤,CTLA-4 抑制剂对黑色素瘤治疗有效<sup>[8]</sup>,但因治疗中出现较高的不良事件发生率而被限制使用<sup>[9]</sup>,免疫抑制剂可能会给晚期肝癌治疗带来新希望。

## 1 免疫逃逸机制

肝脏接受来自门静脉、肝动脉的血液,门静脉血液中含有自体抗原,肝动脉血液中含有内源性抗原,多种自体抗原和内源性抗原流经肝脏,通过多种途径建立自身免疫耐受,以避免因自身免疫反应导致肝细胞损伤<sup>[10]</sup>。正是这种免疫耐受机制,使肝脏肿瘤细胞免疫逃逸,未能在免疫系统监视下及时被识别、清除。肿瘤细胞生长过程中会释放相关抗原物质,这些抗原物质通过抗原提呈细胞供 T 淋巴细胞识别,从而特异性杀死肿瘤细胞。免疫检查点 PD-1 存在于多种免疫细胞,PD-L1/PD-L2 在肿瘤细胞中高表达,同时存在于淋巴细胞。生理状态下,PD-1 与 PD-L1/PD-L2 结合释放抑制信号,通过多种途径抑制 T 淋巴细胞增殖与活化,抑制自身免疫反应,使自身正常组织、细胞免疫耐受。当淋巴细胞及肿瘤细胞中分别高表达 PD-1、PD-L1/PD-L2 时,T 淋巴细胞活化、增殖降低,导致肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[11]</sup>。相关小鼠模型的研究表明,通过抑制 PD-L1 可提高 T 淋巴细胞免疫应答<sup>[12]</sup>。另一项研究发现,人体自身免疫细胞表达 PD-L1/PD-L2 也对肿瘤细胞逃逸具有重要意义<sup>[13]</sup>。免疫检查点 CTLA-4 存在于调节 T 淋巴细胞,能释放信号抑制 T 淋巴细胞活化,导致肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[14]</sup>。利用免疫检查点抑制剂阻断该机制可使肿瘤细胞及早被识别、清除。

## 2 PD-1 抑制剂

PD-1 抑制剂主要通过抑制 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 结合促使免疫系统识别、清除肿瘤细胞,对黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞癌等多种恶性肿瘤有较好的疗效<sup>[15]</sup>。目前 PD-1 抑制剂被用于晚期肝癌治疗,使用较多的 PD-1 抑制剂为纳武单抗、派姆单抗。在 CheckMate 040 I/II 期试验中对 262 例明确诊断为不可切除的肝癌患者进行了纳武单抗剂量递增和剂量扩展治疗,患者包括索拉非尼经治者和索拉非尼初治者。研究结果表明,剂量扩展组总体客观缓解率 (ORR) 为 20%,中位疾病无进展生存期 (PFS) 为 4.0 (2.9~5.4) 个月,未接受索拉非尼治疗的患者中位 OS 为 28.6 (16.6~NE) 个月

(NE:没有达到终点未评估),采用索拉非尼治疗的患者经纳武单抗剂量递增治疗其中位 OS 为 15.0 (5.0~28.1) 个月,剂量扩展组患者中位 OS 为 15.6 (13.2~18.9) 个月;在纳武单抗剂量递增和剂量扩展治疗过程中,索拉非尼经治组 18% 的患者治疗相关不良反应达 3~4 级,疲劳、腹泻症状突出,未经索拉非尼治疗组 23% 的患者治疗相关不良反应达 3~4 级,皮疹、腹泻症状突出<sup>[16]</sup>。在一项派姆单抗治疗晚期肝癌 KEYNOTE-224 II 期研究中,共纳入 104 例确诊为索拉非尼治疗疾病进展或不耐受、Child-Pugh A 期患者,予以每 3 周 200 mg 派姆单抗治疗。经治疗后,患者中位 PFS 为 4.9 个月,中位 OS 为 12.9 个月,ORR 为 17%,疾病控制率 (DCR) 为 62%,3 级治疗相关不良反应发生率为 16%,以疲劳、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高为主,未发生 4 级及以上治疗相关不良反应<sup>[17]</sup>。从试验数据来看,纳武单抗、派姆单抗治疗晚期肝癌患者有效,其 ORR 虽不如意,但 OS 及高 DCR 带来了继续研究 PD-1 抑制剂治疗晚期肝癌的曙光。

## 3 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 抑制剂主要通过增强抗原提呈细胞、T 淋巴细胞活性,从而识别、清除肿瘤细胞。替西木单抗 (Tremelimumab) 是常用 CTLA-4 抑制剂,在一项 NCT01008358 II 期试验中,20 例确诊晚期肝癌患者经 Tremelimumab 治疗后,其 ORR 为 17.6%,DCR 为 76.4%,中位 PFS 为 6.48 个月<sup>[18]</sup>。该研究表明,CTLA-4 抑制剂能给晚期肝癌患者带来较高的 DCR,延长疾病 PFS 和 OS,但疾病 ORR 较低,还有待进一步研究。

## 4 免疫抑制剂多样化治疗

### 4.1 免疫抑制剂组合治疗

PD-1 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂不仅可以单药治疗恶性肿瘤,还可与不同免疫检查点抑制剂联合运用,在部分实体肿瘤中较单独使用效果更佳。德瓦鲁单抗 (Durvalumab) 结合 Tremelimumab 治疗晚期原发性肝癌 (HCC) 患者的 I 期临床试验显示,联合用药组 ORR 较单药用药组提高 8% (25% vs. 17%)<sup>[19]</sup>。同时在 CheckMate 040 的亚队列试验中对 148 例索拉非尼治疗的患者进行了纳武单抗和伊匹木单抗 (ipilimumab) 联合治疗的评估,总体 ORR 达 31%,OS 也得到改善<sup>[20]</sup>。单独使用 PD-1 抑制剂激活 T 淋巴细胞数量不足,联合使用 CTLA-4 抑制剂会进一步激活 T 淋巴细胞,二者共同增加 T 淋巴细胞在肿瘤微

环境的数量,从而增加抗肿瘤效应,此治疗方式可能为晚期肝癌治疗带来希望。

#### 4.2 免疫检查点抑制剂结合放射治疗

放射治疗为晚期肝细胞癌的重要治疗手段,辐射可促使细胞免疫原性死亡,并使被辐射肿瘤细胞转变为免疫抗原从而激活免疫系统,同时放射线会一定程度改变肿瘤微环境,扰乱肿瘤细胞免疫逃逸。CHIANG 等<sup>[21]</sup>报道,使用放射治疗联合纳武单抗治疗 5 例晚期肝细胞癌患者,均得到缓解(ORR 为 100%),其中 2 例为完全缓解(CR),3 例为部分缓解(PR),肿瘤直径减少率中位数为 38.7%(30.5%~84.4%),中位 PFS 为 14.9 个月,1 年 OS、1 年局部控制率(LC)均为 100%。YU 等<sup>[22]</sup>关于 76 例患者纳武单抗治疗期间进行放射治疗的试验结果显示,接受联合治疗的患者其 PFS 和 OS 明显高于在纳武单抗治疗之前或期间未接受放射治疗的患者,并且纳武单抗治疗显示出普遍可接受的毒性谱。表明免疫检查点抑制剂结合放射治疗是治疗晚期肝癌的有效方式,今后可能成为治疗晚期肝癌的重要手段。

#### 4.3 免疫检查点抑制剂结合 TACE 治疗

正常肝脏具有门静脉、肝动脉双重血供,肝癌为富血供肿瘤,其 90% 供血由肝动脉提供,并且肝动脉供血远高于正常肝脏。利用这一特性,针对不可切除性肝癌患者采用 TACE 治疗已被证实具有一定疗效,但患者远期生存不甚理想<sup>[23]</sup>。相关研究表明,CTAL-4 联合射频消融或 TACE 对进展期肝癌患者 FPS、OS 有益<sup>[24]</sup>。有关 PD-1 抑制剂结合 TACE 治疗晚期肝癌的研究较少,二者结合或可提高晚期肝癌患者 ORR、OS、FPS,尚待进一步研究。

#### 5 免疫检查点抑制剂真实世界研究

医疗界普遍接受将随机对照试验(RCT)用于评价药物安全性与有效性,但 RCT 的纳入和排除标准过于严格,所得研究结果并不完全符合临床真实环境。真实世界研究是基于真实诊疗环境下,患者对药物反应所产生的真实数据,这更能反映真实诊疗环境下对药物安全性与有效性的评价。由 CUI 等<sup>[25]</sup>发起的真实世界回顾性研究中,55 例晚期 HCC 患者给予 PD-1 抑制剂治疗,其中 36 例使用纳武单抗,13 例使用派姆单抗,6 例使用国产 PD-1 抑制剂(AK105),其中位 OS 为 15 个月,平均 PFS 为 10 个月,无患者 CR,12 例(22%)患者达到 PR,ORR 为 22%,37 例(67%)患者为稳定疾病(SD),6 例(11%)患者为疾病进展,DCR 为 89%,总不良反应发生率为 61.8%,大

部分在治疗后缓解,表明 PD-1 抑制剂是治疗晚期 HCC 的一种安全有效的药物。SCHEINER 等<sup>[26]</sup>对 6 个中心的 65 例接受纳武单抗( $n=34$ )或派姆单抗( $n=31$ )治疗的患者(Child-Pugh B 期患者和强化预处理患者)进行了真实世界回顾性分析,研究表明纳武单抗或派姆单抗治疗晚期肝癌显示出良好的疗效和安全性。无论是 RCT 还是真实世界研究,都表明免疫检查点抑制剂对晚期肝癌治疗有效。

#### 6 免疫检查点抑制剂治疗预测物

各项研究表明,免疫检查点抑制剂 ORR 约为 20%,选择适合的患者进行免疫检查点抑制剂治疗显得尤为重要。ZHENG 等<sup>[27]</sup>对 8 例确诊肝癌患者进行 PD-1 抑制剂治疗,分析 3 例有反应者和 5 例无反应者的粪便菌群,发现肠道菌群可能对患者的免疫治疗反应有重要影响,肠道菌群的动态改变特征可能早期预测 PD-1 抑制剂治疗反应。此外,JUNEJA 等<sup>[28]</sup>研究发现,免疫细胞上 PD-L1 表达为预测 PD-1 抑制剂治疗反应的潜在生物标记物。目前利用影像学方法评估晚期肝癌免疫疗法疗效反应的研究较少。QAYYUM 等<sup>[29]</sup>利用磁共振弹性成像(MRE)评估免疫疗法治疗晚期肝癌的疗效,该前瞻性研究表明,MRE 中肿瘤硬度早期变化可能是评估晚期 HCC 患者免疫治疗反应的一个重要指标。随着研究深入,越来越多的免疫治疗预测指标出现,相关报道提出男性<sup>[30]</sup>、老龄<sup>[31]</sup>、低水平转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )<sup>[32]</sup> 对免疫治疗有良好反应,循环免疫细胞<sup>[33-34]</sup>有望成为治疗反应的另一潜在生物标记物。

#### 7 小 结

免疫检查点抑制剂能一定程度延长索拉非尼不耐受或治疗无效的晚期肝癌患者 OS,提高 DCR。同时联合使用两种免疫检查点抑制剂或是联合放疗、介入治疗可提高抗癌效率。免疫检查点抑制剂所造成的不良反应事件少,药物不会通过肝脏代谢,未观察到严重不良反应和肝损伤。通过免疫检查点抑制剂改变肿瘤免疫微环境,使肿瘤细胞被特异性识别、清除是治疗恶性肿瘤的新思路,但其 ORR 较低,故发现更多免疫检查点抑制剂和免疫检查点抑制剂治疗预测物至关重要。目前各项研究均未发现可较好反映治疗反应的指标。提高 ORR,发现精准反应指标或成为今后的研究重点。同时,肝癌真实世界研究目前多为小样本,随着免疫检查点抑制剂运用于晚期肝癌治疗,有必要进行大样本真实世界研究。

## 参考文献

- [1] LLOVET J M, ZUCMAN-ROSSI J, PIKARSKY E, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16018.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7-34.
- [3] IKEDA M, MORIZANE C, UENO M, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(2):103-114.
- [4] SHIM S J, SEONG J, HAN K H, et al. Local radiotherapy as a complement to incomplete transcatheter arterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2005, 25(6):1189-1196.
- [5] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [6] CHENG A L, KANG Y K, CHEN Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):25-34.
- [7] KUDO M, FINN R S, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10126):1163-1173.
- [8] EGGERMONT A M, CHIARION-SILENI V, GROB J J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1845-1855.
- [9] EGGERMONT A M, CHIARION-SILENI V, GROB J J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5):522-530.
- [10] LIN C L, KAO J H. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(1):10-17.
- [11] YAO S, CHEN L. PD-1 as an immune modulatory receptor [J]. *Cancer J*, 2014, 20(4):262-264.
- [12] ZHOU G, SPRENGERS D, BOOR P P C, et al. Antibodies against immune checkpoint molecules restore functions of tumor-infiltrating T cells in hepatocellular carcinomas[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(4):1107-1119.
- [13] NOGUCHI T, WARD J P, GUBIN M M, et al. Temporally distinct PD-L1 expression by tumor and host cells contributes to immune escape[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(2):106-117.
- [14] CHEN X, Du Y, HU Q, et al. Tumor-derived CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells inhibit dendritic cells function by CTLA-4 [J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(3):245-249.
- [15] LARKINS E, BLUMENTHAL G M, YUAN W, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2017, 22(7):873-878.
- [16] EL-KHOUEIRY A B, 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.
- [17] ZHU A X, FINN R S, 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.
- [18] 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.
- [19] KUDO M. Immuno-oncology in hepatocellular carcinoma; 2017 update[J]. *Oncology*, 2017, 93 (Suppl 1):S147-159.
- [20] YAU T, KANG Y, KIM T, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040[J]. *J Clin Onco*, 2019, 37(15Suppl):4012.
- [21] CHIANG C L, CHAN A C Y, CHIU K W H, et al. Combined stereotactic body radiotherapy and checkpoint inhibition in unresectable hepatocellular carcinoma: a potential synergistic treatment strategy[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1157.
- [22] YU J I, LEE S J, LEE J, et al. Clinical significance of radiotherapy before and/or during nivolumab treatment in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(16):6986-6994.
- [23] BRUIX J, SALA M, LLOVET J M. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl):S179-188.
- [24] DUFFY A G, ULAHANNAN S V, MAKO ROVA-RUSHER O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3): 545-551.
- [25] CUI H, DAI G, GUAN J. Programmed cell death protein-1 (PD-1)-targeted immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in real world [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:143-149.
- [26] SCHEINER B, KIRSTEIN M M, HUCKE F, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1)-targeted immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data from an international multicentre real-world cohort[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49 (10):1323-1333.
- [27] ZHENG Y, WANG T, TU X, et al. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 193.
- [28] JUNEJA V R, MCGUIRE K A, MANGUSO R T, et al. PD-L1 on tumor cells is sufficient for immune evasion in immunogenic tumors and inhibits CD8 T cell cytotoxicity[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(4):895-904.
- [29] QAYYUM A, HWANG K P, STAFFORD J, et al. Immunotherapy response evaluation with magnetic resonance elastography (MRE) in advanced HCC[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1):329.
- [30] CONFORTI F, PALA L, BAGNARDI V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6):737-746.
- [31] KUGEL C R 3rd, DOUGLASS S M, WEBSTER M R, et al. Age correlates with response to anti-PD1, reflecting age-related differences in intratumoral effector and regulatory T-Cell populations [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21):5347-5356.
- [32] FEUN L G, LI Y Y, WU C, et al. Phase 2 study of pembrolizumab and circulating biomarkers to predict anticancer response in advanced, unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2019, 125(20):3603-3614.
- [33] KIM H D, SONG G W, PARK S, et al. Association between expression level of PD1 by tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells and features of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6):1936-1950.
- [34] MACEK JILKOVA Z, ASPORD C, KURMA K, et al. Immunologic features of patients with advanced hepatocellular carcinoma before and during sorafenib or anti-programmed death-1/programmed death-L1 treatment [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(7):e00058.