

肝癌的免疫治疗进展

黎可人^{1,2} 孙诚谊^{1,2}

1. 贵州医科大学附属医院肝胆外科, 贵州 贵阳 550004

2. 贵州医科大学肝胆胰脾重点实验室, 贵州 贵阳 550004

【摘要】 目的 近年来,随着生物治疗技术的发展,免疫治疗已成为目前肿瘤治疗领域的热点,医学界对其治疗效果给予很高的期望,本研究总结分析最近几年免疫治疗在肝癌治疗方面取得的进展,及免疫治在肝癌治疗中的应用及临床效果。方法 应用 PubMed 及中国期刊全文数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)检索系统,以“肝细胞癌、免疫治疗、进展、免疫检查点抑制剂、程序性死亡分子(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)、T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)”等为关键词,检索 2015-04—2018-04 的相关文献,共 220 篇英文文献和 90 篇中文文献。纳入标准:(1)免疫治疗在肝细胞癌中的进展;(2)免疫检查点阻滞剂在肿瘤免疫治疗中的应用;(3)PD-1/PD-L1 在肝细胞癌治疗中的研究进展;(4)靶向治疗联合免疫治疗在肝癌治疗中的应用。根据纳入标准,分析文献 38 篇。结果 随着分子生物学和分子免疫学的迅速发展,免疫治疗已开始应用于肝细胞癌的治疗中。这些治疗通过打破肿瘤产生的免疫抑制,恢复机体的抗肿瘤能力,并且免疫治疗与传统的手术治疗、靶向治疗及全身性系统化疗相结合,有效地延长了肿瘤进展时间及总生存期,并有较高的疾病控制率。但是,由于未能找到理想的相关抗原靶点,免疫治疗在肝癌方面未取得突破性的进展,尚未取代传统的治疗方式,但根据其特有优势,可成为传统治疗方式的辅助治疗。结论 免疫治疗在肝癌治疗中虽不能取代传统治疗方式,但根据其自身特异性高、毒副作用小的特点,可成为肝癌的辅助治疗。

【关键词】 原发性肝癌;免疫抑制;免疫治疗;PD-1/PD-L1;联合治疗;综述文献

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2018.17.012

中华肿瘤防治杂志,2018,25(17):1266—1270

Immunity therapies in hepatocellular carcinoma

LI Ke-ren^{1,2}, SUN Cheng-yi^{1,2}

1. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, P. R. China

2. Hepatobiliary and Pancreatic Key Laboratory of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, P. R. China

[ABSTRACT] **OBJECTIVE** In recent years, with the development of biotherapeutic technology, immunotherapy has become a hot spot in the field of cancer treatment. This study aimed to analyze the progress in the treatment of liver cancer with immunotherapy in recent years and summarize the application and clinical effects of various methods in the treatment. **METHODS** The keywords such as “hepatocellular carcinoma, immunotherapy, progression, immune checkpoint inhibitors, PD-1/PD-L1, CTLA-4”, were used to retrieve relevant documents from April 2015 to April 2018 in PubMed and CNKI full-text databases, including 220 English articles and 90 Chinese articles. The inclusion criteria includes: (1) progress of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma; (2) application of immune checkpoint blockers in tumor immunotherapy; (3) the progress of PD-1/PD-L1 in the treatment of hepatocellular carcinoma; (4) application of targeted therapy combined with immunotherapy in the treatment of liver cancer. According to the inclusion criteria, there were 39 articles meet the criteria. **RESULTS** With the rapid development of molecular biology and molecular immunology, immunotherapy has been used in the treatment of hepatocellular carcinoma. These treatments can not only restore the body's anti-tumor ability by breaking the immune suppression produced by the tumor, but also can be combined with traditional treatments, improving the overall survival and prolong the time to tumor progression. However, immunotherapy failed to achieve breakthrough results in liver cancer due to the failure of finding ideal target for related antigens and hence hasn't replaced

【基金项目】 贵州省高层次创新人才培养计划“十”层次人才〔黔科合平台人才(2016)5647〕;贵州省孙诚谊“肝胆胰脾疾病诊治”导师工作室〔黔教研合 GZS(2016)09〕;贵州省肝胆外科临床医学研究中心〔黔科合平台人才(2017)5404〕

【第一作者简介】 黎可人,男,山东滨州人,硕士,主要从事肝胆外科临床研究工作。

E-mail:cox16@163.com

【通讯作者简介】 孙诚谊,男,吉林公主岭人,主任医师,教授,博士生导师,主要从事肝胆胰脾外科疾病临床诊疗及研究工作。

Tel:86-851-84416742 E-mail:sunchengyi2014@163.com

traditional treatments. It can be an adjunct to traditional treatments according to its unique advantages. **CONCLUSION** Although immunotherapy can not replace the traditional treatment, it can be an effective adjuvant therapy.

[KEYWORDS] hepatocellular carcinoma; immunosuppressive; immunotherapy; PD-1/PD-L1; combination therapy; literature review

Chin J Cancer Prev Treat, 2018, 25(17): 1266-1270

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2018)17-1266-05

原发性肝癌具有高发病率、高死亡率的特点,其发病率居我国恶性肿瘤第 5 位,死亡率居恶性肿瘤的第 3 位^[1]。目前针对肝癌的传统治疗手段为分子靶向治疗、全身系统化疗及手术切除等。然而,这些方式的治疗效果尚不能令人满意。随着分子生物学和分子免疫学的迅速发展,免疫治疗已成为研究的热点,并在治疗方面取得了一些进展^[2]。免疫治疗通过增强机体免疫反应,激发肿瘤特异性免疫,打破免疫耐受,达到延缓肿瘤进展的目的。目前免疫治疗的主要药物为免疫检查点抑制剂,此种药物在恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌以及淋巴瘤等临床试验中均取得了较好的疗效^[3]。但是针对肝癌的临床试验研究相对较少。

1 肝癌微环境中免疫抑制机制

多项研究显示,肝癌细胞处于一个高度免疫抑制的微环境中,可以通过主要组织相容性复合体-1(major histocompatibility complex-1, MHC-1)分子的下调、分泌免疫抑制性细胞因子和介导负性共刺激信号等途径,导致宿主免疫抑制,从而逃避自身免疫反应^[4]。CD8⁺ T 细胞是监控和杀伤肿瘤细胞的主要免疫细胞,其功能与肿瘤的发生、发展密切相关。肝癌微环境通过多种方式抑制 CD8⁺ T 细胞的功能,促进肝癌细胞生长^[5]。通过 CD4⁺ CD25⁺ T 和 CD8⁺ CD25⁺ T 细胞抑制、NK 细胞的增殖及白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)的分泌功能,抑制 CD8⁺ 记忆性 T 细胞的反应能力,从而降低抗原递呈的效率。

2 免疫检查点抑制剂

程序性死亡分子(programmed death 1, PD-1)是在寻找诱导 T 细胞凋亡分子的过程中发现的^[6]。后来 PD-1 被认定为一种负调节免疫应答的受体。2000 年发现了 PD-1 的配体程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和 PD-L2^[7]。研究表明,PD-1 与 PD-L 结合可阻断 T 细胞活化、增殖及产生细胞因子,如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等,从而发挥着负性免疫调节作用,诱导产生免疫抑制^[8]。因此阻断 PD-1/PD-L1 途径,可解除肿瘤诱导产生的免疫抑制,恢复机体的免疫活性,从而达到了消灭肿瘤的目的。

正是基于以上的发现,制定了抑制该途径的抗 PD-1/PD-L1 剂的治疗方案。在 1995 年,发现了可以重新激活免疫并使肿瘤消失的 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)的阻断剂^[9-10]。这种通过调节 T 细胞活性的分子和他们的抑制剂分别被称为免疫检查点和免疫检查点抑制剂。

2.1 抗 PD-1 抗体

2.1.1 Nivolumab Nivolumab 是由美国百时美施贵宝公司研发生产世界上第 1 个抗 PD-1 的全人源化 IgG4 型单克隆抗体,最先用于治疗恶性黑色素瘤,其治疗肝癌的 I / II 期临床试验结果令人满意,具有 20% 的客观缓解率(包括 2 例完全缓解)和 67% 的疾病控制率,而且表现出一旦有效,疗效长久持续的特点,这一特征也是化疗和靶向治疗所不具备而 Nivolumab 所独有的^[11]。

CheckMate 040 是 2012 年开展的针对晚期肝癌的 I / II 期研究^[12-13]。此研究患者的纳入标准:(1)肝功能分级为 Child-Pugh A;(2)中期或晚期肝癌;(3)使用索拉菲尼治疗且出现了进展;(4)不能耐受索拉菲尼的患者。此项研究首先进行了药物的剂量递增试验,其目的是确定该药物的安全性和耐受性,纳入此试验的 48 例肝癌患者,根据病因分为 3 个队列:(1)无病毒性肝炎感染者;(2)乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者;(3)丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者。这些患者每 2 周接受 0.3~10 mg/kg 剂量的 Nivolumab 治疗,以 0.1(仅用于 HBV 感染的患者)、0.3、1.0、3.0 和 10.0 mg/kg 的剂量依次递增,经此试验,证明该药物安全性可控,耐受性可接受,但未确定最大耐受剂量^[12]。

基于剂量递增阶段的结果和 Nivolumab 在其他肿瘤患者中的研究结果,选用 3.0 mg/kg 为第 2 阶段研究的剂量^[13]。此阶段共纳入 214 例肝癌患者,每 2 周给予 3.0 mg/kg 的 Nivolumab 治疗,以观察其有效率,使用 RECIST 1.1 标准评估其客观反应率。将患者分为 4 组:(1)经索拉菲尼治疗但病情出现进展(未感染肝炎病毒);(2)不能耐受索拉菲尼(未感染肝炎病毒);(3)HCV 感染者;(4)HBV 感染者。88% 的患者为巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer) C 期,68% 的患者伴有肝外转移,76% 的患者曾接受过

索拉菲尼系统治疗。研究结果显示,剂量递增试验的客观缓解率为 15%,药物持久反应时间的中位数为 17 个月,另有 45%的稳定(stable disease,SD)患者,他们大多能耐受此药物治疗>6 个月^[12]。第 2 阶段研究的客观缓解率为 20%,且不良反应较为轻微,其中 23%的患者出现皮疹,21%的患者出现皮肤瘙痒,13%的患者出现腹泻。 ≥ 3 级和 ≥ 4 级不良事件发生率分别为 20%和 7%,且无患者死亡。仅有 3%的患者因药物不良反应而中断治疗,目前无死亡病例。研究发现,大部分肿瘤对药物反应会在治疗的前 3 个月发生,而且 4 个队列的患者表现出相似的客观反应率,接受过索拉菲尼治疗的患者与未接受索拉菲尼治疗的患者表现出的客观反应率也是相似的。

另有一项研究显示,未接受索拉菲尼系统治疗的患者使用 Nivolumab 治疗后中位总生存期为 28.6 个月,经索拉菲尼的治疗后的患者中位总生存期为 15.6 个月^[13]。因此,基于以上研究,在 2017-09,美国食品与药品管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)批准其为肝癌的二线用药^[14]。

2.1.2 Pembrolizumab Pembrolizumab 是由默沙东公司研发生产的另一种人源化抗 PD-1 的单克隆 IgG 4 抗体,最开始用于治疗恶性黑色素瘤。2017-05, FDA 批准 Pembrolizumab 可用于治疗有微卫星高度不稳定性及有错配基因修复缺陷的任何实体肿瘤^[15]。这标志着癌症治疗不是基于肿瘤起源的器官,而是基于特定的异常遗传基因,未来肿瘤治疗选择将基于生物标志物。在 2016-06—2017-09,共有 104 例晚期肝癌患者接受 Pembrolizumab 治疗。截至 2018-02,经 Pembrolizumab 治疗的患者疾病进展的中位时间为 4.2 个月,客观缓解率为 17%,疾病控制率为 51%,73%的患者出现了不良反应。此项研究数据截止时,参与研究的 104 例患者中有 60 例死亡,这些死亡患者的中位总生存期为 12.9 个月。用药后 12 个月时,总体生存率为 54%,在生存患者中,有 28%的患者肿瘤无进展^[16]。目前 Pembrolizumab 用于肝癌的Ⅲ期临床试验正在进行中。

以上结果表明,Nivolumab 具有可控性,毒副作用小的特点,并且可延长肝癌患者的总生存期,延缓肿瘤进展,能带来持续的缓解效应。目前已成为治疗肝癌的二线用药,希望更多的临床研究结果为晚期肝癌患者的治疗提供强有力的证据。另一种抗 PD-1 抗体 Pembrolizumab 已被批准用于治疗任何有错配基因修复缺陷的实体肿瘤,这就标志着 Pembrolizumab 已成为肿瘤免疫治疗药物,其用于肝癌治疗Ⅲ期临床研究正在进行中,其结果拭目以待。

2.2 抗 PD-L1 抗体

PD-L1 为 PD-1 的配体,其广泛表达于活化的

T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞和上皮细胞等。目前用于肝癌治疗的抗 PD-L1 抗体有 Avelumab、Atezolizumab 和 Durvalumab 3 种药物,其中 Avelumab 使用单药治疗,Atezolizumab 联合抗磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 抗体 Codrituzumab 治疗,Durvalumab 联合抗 CTLA-4 抗体 Tremelimumab 治疗,都正在进行Ⅰ期或Ⅱ期的研究。

一项 Durvalumab 联合抗 CTLA-4 抗体 Tremelimumab 治疗包括肝癌在内实体肿瘤的Ⅰ/Ⅱ期临床研究表明,客观缓解率为 10%,中位总生存期为 13.2 个月,中位疾病无进展生存期 2.7 个月^[17]。但是在此项研究中,有 80%的患者发生治疗相关不良事件,其中 20%的治疗相关不良事件为 3~4 级。根据目前研究结果,抗 PD-L1 抗体还处于研究阶段,尚不能作为治疗肿瘤的主要药物,其有效性和安全性还有待于进一步研究及提高。

2.3 CTLA-4 阻断剂

CTLA-4 主要表达于活化的 T 细胞表面,其介导的免疫逃逸机制是与配体 B7-1/B7-2 结合后可使 T 细胞活性受到抑制,进而导致肿瘤细胞发生免疫逃逸^[18]。CTLA-4 阻断剂可以抑制 CTLA-4 与 B7-1/B7-2 结合,促进 B7 与刺激性受体 CD28 结合,恢复 T 细胞的活性,从而提高机体抗肿瘤能力。

目前用于肿瘤治疗的 CTLA-4 阻断剂主要为 Ipilimumab 和 Tremelimumab 2 种药物。在 2011 年,美国 FDA 批准 Ipilimumab 用于治疗黑色素瘤,Tremelimumab 用于肝癌的临床试验正在进行中。它能够干扰 T 细胞的激活与增殖。一项临床试验表明,将 Tremelimumab 应用于肝癌患者治疗中,部分缓解率(partial response,PR)为 17.6%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 76.4%,肿瘤进展时间(time to progression, TTP)为 6.48 个月^[19]。另外,该研究中接受 Tremelimumab 的患者肝炎病毒载量明显降低,其中 3 例患者甚至降至接近正常水平。

上述研究结果表明,此种免疫检查点抑制剂不仅可阻断肿瘤造成的免疫抑制通路,激活全身免疫系统,同时还具有抗病毒效应。因此认为该药或许对合并有病毒性肝炎(乙肝或丙肝)的肝癌患者更能受益。

3 间接非免疫性治疗

溶瘤病毒是一类具有复制能力的肿瘤杀伤型病毒,能够靶向在肿瘤细胞中复制和增殖,致肿瘤细胞溶解和死亡,而不影响正常细胞,为临床肿瘤治疗提供了新思路。

瘤细胞溶解,另一方面激活针对肿瘤抗原的细胞介导免疫反应^[20]。目前用于肝癌治疗研究的病毒包括腺病毒、I 型单纯疱疹病毒、新城疫病毒、牛痘病毒、水疱性

口炎病毒和麻疹病毒等^[21]。2015 年,美国 FDA 首次批准以单纯疱疹病毒为载体的溶瘤病毒 T-VEC 用于黑色素瘤治疗^[22]。未见溶瘤病毒单独用于肝癌治疗的报道。一项探索性的 II 期临床试验用重组牛痘病毒 JX594 治疗肝癌,在 30 例接受溶瘤病毒治疗的患者中,使用高剂量治疗的患者中位生存期明显高于低剂量治疗组,分别为 14.1 和 6.7 个月,且耐受性较好^[23]。该实验初步验证了溶瘤病毒对肝癌治疗有一定的效果,但还需 III 期临床试验的结果进一步验证。

4 免疫治疗联合其他治疗

4.1 免疫检查点抑制剂联合治疗

4.1.1 联合局部治疗 免疫检查点抑制剂治疗的另外一个研究方向是将其与现有的局部治疗联合,局部治疗包括放射治疗、经肝动脉栓塞化疗和射频消融治疗等方法,期望通过诱导局部炎症和释放新抗原来激活免疫系统并提高免疫疗法的疗效。

最近的一项临床报道了晚期肝癌患者使用抗 CTLA-4 抗体联合局部治疗的疗效^[24]。这项研究在经肝动脉栓塞化疗或射频消融治疗后的晚期肝癌患者中使用 CTLA-4 抗体 Tremelimumab 作为辅助治疗,这些患者的局部缩小率为 26%,肿瘤进展时间和总生存期分别为 7.4 和 12.3 个月。此外,这种联合治疗增加了未治疗部位病灶中 CD3⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞的数量,这是一种罕见的现象,称为远隔效应。这些发现证明了免疫检查点抑制剂抗 PD-1、抗 PD-L1 和抗 CTLA-4 抗体可以与肝动脉栓塞化疗联合,或作为手术切除或射频消融后的辅助治疗。

4.1.2 与分子靶向药物的联合治疗 近年来,免疫检查点抑制剂与分子靶向药物的联合治疗受到了医疗界的高度关注^[25-26]。造成肝癌患者肝脏免疫抑制环境的因素包括以下几个方面。(1)肝间质细胞:如 Kupffer 细胞、树突细胞、内皮细胞和肝星状细胞;(2)免疫抑制细胞因子:如 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β);(3)PD-1/PD-L1 途径。这种免疫抑制环境可以通过分子靶向药物和免疫检查点抑制剂的联合来解除^[27-28]。

一项仑伐替尼与 Pembrolizumab 联合治疗实体肿瘤的 I B 期临床试验结果表明,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 69.2%和 DCR 为 100%^[29]。2016 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)和 2017 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)报道了这种联合治疗在治疗实体肿瘤方面有 50%~70%的反应率和持久的药物效应^[30-31]。

4.2 双免疫检查点抑制剂联合治疗

双重免疫检查点如抗 PD-1 抗体加抗 CTLA-4 抗

体的联合治疗的研究正在进行中。这种联合疗法对治疗黑色素瘤非常有效^[32-33];同时也在对肝癌患者进行临床试验^[34]。

一项比较 PD-1 抗体与 CTLA-4 抗体 tremelimumab 联合治疗与仅使用 CTLA-4 抗体单一治疗肝癌的临床试验正在进行中。2017 年 ASCO 报道了这项试验 I 期试验结果,全部 40 例患者的客观缓解率为 25%,在 20 例未感染 HBC 或 HCV 的患者中,客观缓解率为 40%^[35]。

结语

肝癌代表了一组发病机制多变的高度异质性病变,多数患者表现出肝功能受损、体能欠佳,需要多种治疗选择。免疫治疗与传统的手术治疗、化疗和放射治疗相比较,具有特异性高,毒副作用小,效果持久的特点。然而,由于肝脏所特有的免疫抑制状态和未能找到理想的相关抗原靶点,免疫治疗在肝癌方面未取得突破性的性进展。因此,免疫治疗需要与传统的治疗方式相结合,才能发挥其作用。对于早期肝癌患者而言,手术治疗仍为主要治疗方式,手术后 5 年总生存率可达到 >70%^[36]。对于中晚期肝癌患者,分子靶向治疗、全身系统化疗是目前主要治疗方式,对分子靶向药物和免疫检查点抑制剂联合治疗有积极反应的患者的生存时间可能会延长,甚至有机会治愈^[37-38]。除了延长晚期肝癌患者的生存期,免疫检查点抑制剂与分子靶向药物或局部治疗相联合可能会彻底治愈肝癌,进而会转变肝癌治疗方式。但是,从目前已有的临床试验结果来看,根治性手术治疗和全身性系统治疗仍为肝癌的主要治疗方式,肝癌免疫治疗在短期之内无法取代传统治疗的地位。不过可以预测,免疫治疗可以在弥补目前分子靶向药物和传统化疗在肝癌治疗领域的有限疗效以及在根治手术后预防复发方面发挥一定的作用。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Sprinzl MF, Galle PR. Current progress in immunotherapy of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2017, 66(Suppl):482-484.
- [3] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy [J]. Science, 2015, 348(6230):56-61.
- [4] Lin CL, Kao JH. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1):10-17.
- [5] Kalathil S, Lugade AA, Miller A, et al. Higher frequencies of GARP(+) CTLA-4(+) Foxp3(+) Tregulatory cell and myeloid derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients areas associated with impaired T-cell functionality [J]. Cancer Res, 2013, 73(8):2435-2442.

- [6] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene super family, upon programmed cell death[J]. EMBO J, 1992, 11(1): 3887-3895.
- [7] Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands; from discovery to clinical application[J]. Int Immunol, 2007, 19(2): 813-824.
- [8] Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses[J]. Immunity, 2007, 27(1): 111-122.
- [9] 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 (Suppl): 459-465.
- [10] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade[J]. Science, 1996, 271(Suppl 1): 1734-1736.
- [11] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, noncomparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(1): 2492-2502.
- [12] Greten TF, Sangro B. Targets for immunotherapy of liver cancer [J]. J Hepatol, 2018, 68(1): 157-166.
- [13] Crocenzi TS, El-Khoueiry AB, Yau TC, et al. Nivolumab (nivo) in sorafenib (sor)-naïve and -experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate040 Study [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(17): abstract 4013.
- [14] Masatoshi K. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update[J]. Oncology, 2017, 93(Suppl 1): 135-146.
- [15] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1): 2509-2520.
- [16] Andrew X, Richard S, Julien E, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[EB/OL]. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6), 2018-06-03/2018-08-01.
- [17] Wainberg ZA, Segal NH. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(Suppl): 4071.
- [18] Vogel IT. CD28/CTLA-4/B7 and CD40/CD40L costimulation and activation of regulatory T cells[J]. World J Immunology, 2014, 4(2): 63.
- [19] Sangro B, Gomezmartin C, De L, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with Tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C[J]. Hepatol, 2013, 59: 81-88.
- [20] Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment[J]. Nat Immunol, 2013, 14 (10): 1011-1022.
- [21] Zamarin D, Holmgaard RB, Subudhi SK, et al. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy[J]. Sci Transl Med, 2014, 6 (226): 226ra32.
- [22] Coffin R. Interview with Robert Coffin, inventor of T-VEC, the first oncolytic immunotherapy approved for the treatment of cancer[J]. Immunotherapy, 2016, 8(2): 103-106.
- [23] Heo J, Reid T, Ruo L, et al. Randomized dose finding clinical trial of oncolytic Immunotherapeutic vaccinia JX594 in livercancer [J]. NatMed, 2013, 19(1): 329-336.
- [24] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2017, 66 (Suppl): 545-551.
- [25] Kudo M. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma; where are we now? [J]. Liver Cancer, 2015, 4(1): 1-7.
- [26] Zhang B, Finn RS. Personalized clinical trials in hepatocellular carcinoma based on biomarker selection [J]. Liver Cancer, 2016, 5(1): 221-232.
- [27] Tiegs G, Lohse AW. Immune tolerance; what is unique about the liver [J]. J Autoimmun, 2010, 34(Suppl): 1-6.
- [28] Kudo M. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma [J]. Liver Cancer, 2015, 4(1): 201-207.
- [29] Taylor M, Dutkus CE, Schmidt E, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with selected solid tumors [J]. Ann Oncol, 2016, 27(6): 266-295.
- [30] Kato T, Bao X, Macgrath S, et al. Lenvatinib mesilate (LEN) enhanced antitumor activity of a PD-1 blockade agent by potentiating Th1 immune response [J]. Ann Oncol, 2016, 27(Suppl 6): 2PD.
- [31] Makker V, Rasco DW, Dutkus CE. A phase I b/II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (Pembro) in patients (Pts) with endometrial carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (Suppl): abstr 5598.
- [32] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(1): 23-34.
- [33] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(2): 2006-2017.
- [34] Kudo M. Molecular targeted agents for hepatocellular carcinoma; current status and future perspectives[J]. Liver Cancer, 2017, 6 (1): 101-112.
- [35] Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(Suppl): abstr 4073.
- [36] Hasega W, Kokudo N, Makuuchi M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey[J]. J Hepatol, 2013, 58 (Suppl): 724-729.
- [37] Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy; toward combination strategies with curative potential[J]. Cell, 2015, 161(Suppl): 205-214.
- [38] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy [J]. Science, 2015, 348(Suppl): 56-61.

收稿日期: 2018-04-22 修回日期: 2018-05-28

(编辑: 张勋)