

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.10.011

· 综述 ·

PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的临床试验研究进展

Progress in clinical trials of PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in the treatment of hepatocellular carcinoma

余滢滢^{1,2}综述;孟繁平²,王福生²,施明^{1,2}审阅(1.北京大学三〇二临床医学院,北京100039;2.解放军总医院第五医学中心感染病医学部,北京100039)

[摘要] PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂(ICI)在单药或联合治疗肝细胞癌(HCC)的临床试验显示出较好的疗效和安全性,为其临床应用提供有利的科学依据。单药治疗 HCC 的 PD-1/PD-L1 ICI 包括纳武利尤单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)和卡瑞利珠单抗(camrelizumab),主要用于肝癌的二线治疗。虽部分 HCC 患者可以对 PD-1/PD-L1 ICI 单药治疗产生持久的反应,但总体受益的患者仍然较少。PD-1/PD-L1 ICI 联合治疗显示出更好的免疫应答和控制。目前,常用的联合治疗手段包括与其他类 ICI、靶向药物、放疗、化疗以及介入治疗等联合。与双 ICI 或 ICI 和化疗联合治疗相比,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和 PD-1/PD-L1 ICI 联合治疗显示出更好的疗效。在安全性方面,联合治疗的不良反应发生率也高于单药治疗,且更易出现严重或致死性的不良反应。PD-1/PD-L1 ICI 单药和联合治疗 HBV/HCV 相关 HCC 患者的安全性和有效性正在研究中,同时接受抗病毒药物治疗患者表现出稳定的治疗应答,但 HBV/HCV 病毒重新激活相关的安全性问题,尚未得出一致结论。

[关键词] PD-1/PD-L1;免疫检查点抑制剂;肝细胞癌;单药治疗;联合治疗

[中图分类号] R730.54;R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2021)10-1029-08

自从1992年PD-1首次在小鼠中被发现以来^[1],PD-1/PD-L1信号通路和PD-1/PD-L1拮抗剂的研究^[2-3]取得重大进展。迄今为止,有大量评价PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)疗效和安全性的临床试验在不同类型的肿瘤患者中进行。据统计,自2014年9月帕博利珠单抗(pembrolizumab)首次获得批准用于治疗晚期黑色素瘤以来,针对20种实体和血液恶性肿瘤至少已经进行了500项左右的临床研究^[4]。不同类型的肿瘤对PD-1/PD-L1 ICI单药治疗的反应率不尽相同。单一抗肿瘤活性最高的ICI在霍奇金淋巴瘤^[5]、默克尔细胞癌^[6]和黑色素瘤^[7]等肿瘤的治疗中反应率可达50%~80%。而在非小细胞肺癌^[8]、头颈部癌^[9]、膀胱癌、尿道癌^[10-11]等肿瘤治疗中反应率只有15%~25%。关于安全性的问题,有观察到免疫相关不良反应的发生,其特点是发生率低,严重程度低,大部分可逆,联合治疗的发生率高于单药治疗^[12]。

随着PD-1/PD-L1 ICI成功地用于多种恶性肿瘤的治疗,给晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)治疗和管理带来新的希望^[13]。作为典型的炎症相关肿瘤,HCC肿瘤微环境中存在免疫细胞异常激活和免疫因子分泌失衡,通过促炎、免疫调控及免疫逃逸等多种机制发挥促进肿瘤进展^[14]。

PD-1/PD-L1 ICI阻断HCC相关炎症和免疫逃逸过程,改善患者的疾病进展(progressive disease,PD)和预后。目前,PD-1/PD-L1 ICI在晚期HCC患者中表现出良好的抗肿瘤反应,治疗疗效与其他类型的肿瘤类似。在安全性方面,虽然不良反应发生率也与其他类型的肿瘤类似,但HCC患者似乎更易出现肝脏功能损伤^[15-16]。一些特殊类型不良反应,如反应性皮肤毛细血管内皮增殖,只在HCC患者中出现,在其他类型的肿瘤中没有报告^[17]。此外,治疗过程的细胞因子的释放和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)的重新激活,也有可能致患者肝功能恶化,甚至出现治疗相关死亡事件^[18-19]。因此,为了能够更详尽地了解PD-1/PD-L1 ICI在HCC治疗中的有效性和安全性问题,本文对单药及联合治疗的相关临床试验现状进行总结,并对发展前景进行探讨。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82070617);国家自然科学基金创新群体资助项目(No.81721002)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No.82070617), and the Innovative Research Group Project of the National Natural and Science Foundation of China(No.81721002)

[作者简介] 余滢滢(1995—),女,硕士生,主要从事肿瘤的免疫治疗研究,E-mail:yuyingying1020@163.com

[通信作者] 施明(SHI Ming, corresponding author),博士,研究员,博士生导师,主要从事肿瘤的免疫治疗研究,E-mail:shiming302@sina.com

1 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗 HCC 的临床试验

目前被批准用于肝癌治疗的 PD-1/PD-L1 ICI 包括纳武利尤单抗 (nivolumab)、帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 和卡瑞利珠单抗 (camrelizumab), 主要用于肝癌的二线治疗。纳武利尤单抗于 2017 年 9 月被 FDA 批准用于治疗晚期 HCC, 导致该药物获得批准的关键数据来自于第 I/II 期 CheckMate-040 试验中。

在该试验中, 入组的 HCC 患者根据 Child-Pugh 评分纳入剂量递增队列和剂量扩张队列。研究结果显示, 在剂量递增队列中观察到的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 15%, 在剂量扩张队列为 20%。患者在治疗过程中, 没有出现较严重的不良反应, 安全性好, 耐药性可控^[20]。基于该试验的队列分析发现, 亚洲患者与意向治疗患者有相似的 ORR 和疾病控制率 (disease control rate, DCR), 但出现 PD 的患者的比例较高^[21]。虽然 I/II 期临床试验显示出了纳武利尤单抗治疗 HCC 的可行性, 但另一项 III 期临床试验 (Checkmate-459) 对索拉非尼经治的晚期 HCC 患者纳武利尤单抗治疗效果的评估

发现, 纳武利尤单抗治疗未能达到改善队列总体生存率 (overall survival, OS) 这一主要评价指标。对索拉非尼经治的晚期 HCC 患者来说, 帕博利珠单抗的治疗具有良好疗效和安全性。在近两年的随访中, 1% 的患者出现完全应答 (complete response, CR); 16% 的患者出现部分答复 (partial response, PR); 44% 出现疾病稳定 (stable disease, SD); 33% 的患者出现 PD; 大多数不良反应都较为温和, 只有少数患者出现 3~4 级不良反应^[22]。而在随后的 III 期临床试验中, 该研究团队进一步探究了帕博利珠单抗作为晚期 HCC 二线治疗方案的可行性。研究结果显示, 虽然没有达到其预设的改进 PFS 和 OS 的统计双终点, 但其对 OS、PFS、ORR 和 DOR 的改变与 II 期临床试验是一致的^[23]。

此外有研究提出, 基线转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 水平与帕博利珠单抗治疗效果存在显著相关性^[24]。除了纳武利尤单抗和帕博利珠单抗以外, 新型 PD-1 抗体卡瑞利珠单抗在晚期 HCC 的治疗中也显示出良好的疗效和安全性^[25]。详情见表 1。

表 1 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗 HCC 的临床试验情况

注册号	分期	样本量	疗效	参考文献
NCT01658878	I b 期	48	CR 为 4.2%, PR 为 8.3%, OS 为 15 个月, PFS 为 3.4 个月	EL-KHOUEIRY 等 ^[20]
NCT01658878	II 期	214	CR 为 1.4%, PR 为 18.2%, SD 为 45%, 6 个月的 OS 为 83%, PFS 为 4.1 个月	EL-KHOUEIRY 等 ^[20]
NCT02702414	II 期	104	CR 为 1%, PR 为 16%, SD 为 44%, 12 个月的 OS 为 54%, PFS 为 5.1 个月	ZHU 等 ^[22]
NCT02702401	III 期	431	OS 为 13.9 个月, PFS 为 3.0 个月	FINN 等 ^[23]
NCT02658019	II 期	29	ORR 为 32%, PFS 为 4.5 个月	FEUN 等 ^[24]
NCT02989922	II 期	217	ORR 为 14.7%, 6 个月的 OS 为 74.4%, DCR 为 44.2%, 中位 DOR 为 12.5 个月	QIN 等 ^[25]
NCT01693562	I / II 期	28	总体 PFS 为 2.7 个月, OS 为 13.2 个月	WAINBERG ^[26]
NCT03389126	II 期	30	总体 ORR 为 10.0%, DCR 为 73.3%, TTP 为 4.4 个月, OS 为 14.2 个月	LEE 等 ^[27]

相比于 PD-1 抑制剂, PD-L1 抑制剂单药治疗 HCC 的临床试验研究开展较少。在一项正在进行的 I/II 期、临床试验研究中, 度伐利尤单抗 (durvalumab) 对晚期 HCC 的治疗显示出快速和持久

的临床反应, 且安全性可控。患者的总体 PFS 为 2.7 个月, OS 为 13.2 个月; 治疗相关不良反应的发生率为 80%, 最常见的不良反应是疲劳、瘙痒和 AST 升高, 其中 20% 为 3/4 级治疗相关的不良反应, 没有治疗相关

死亡事件发生^[26]。LEE等^[27]的临床试验发现,与索拉菲尼治疗相比,阿维鲁单抗(avelumab)治疗患者的进展时间(time to progression, TTP)和OS显著升高;在索拉菲尼经治的TTP较长的患者中,发现反应率有上升趋势,且不受PD-L1表达量的影响。在安全性方面,患者的耐受性良好,未出现严重的与治疗相关的不良反应及死亡事件。详情见表1。

PD-1/PD-L1抑制剂的I/II期临床试验都显示出对HCC有较好的治疗效果及安全性,但是III期临床试验的结果并不理想,其具体原因尚不明确。因此,为了改善III期临床试验的结局,通过某些特定的预测因素来选择患者可能是非常必要的。此外,虽然部分HCC患者可以对PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗产生持久的反应,但从总体上来说,受益的患者仍然较少,有效率在15%~20%之间。因此,提高PD-1/PD-L1抑制剂对HCC患者的疗效是一个重大的挑战。

2 PD-1/PD-L1抑制剂联合其他疗法治疗HCC的临床试验

与PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗相比,联合治疗显示出更好的疗效。目前,常用的联合疗法包括其他类型的ICI、靶向药物、放疗、化疗及介入治疗等。详情见表2。

2.1 与其他ICI联合

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)和PD-1/PD-L1抑制剂是目前常用的双ICI联合治疗药物。与单一疗法相比,双免疫检查点封锁具有协同作用的,能够改善患者的肿瘤控制情况,因此对于大多数使用PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗无法获得持久反应的晚期HCC患者,联合治疗可提高患者治疗效果^[28-29]。但是,联合治疗的不良反应发生率也高于单药治疗,即使大多数不良反应都是可管控的,因此双ICI联合疗法的有效性和安全性需要进一步验证。目前,PD-1/PD-L1抑制剂与T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T-cell immunoglobulin mucin 3, TIM-3)、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、杀伤细胞抑制性受体(killer inhibitory receptors, KIR)及其他几种新型ICI联合治疗的临床试验正在进行中,以揭示双ICI疗法在晚期HCC治疗中的临床效果。

2.2 与靶向药物联合

以往认为,PD-1/PD-L1抑制剂的作用机制是激活肿瘤浸润淋巴细胞,增加肿瘤微环境中CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞的浸润,抑制肿瘤生长^[30-31]。然而,最近的研究表明,PD-1/PD-L1ICI也可以通过活化的淋巴细胞抑制肿瘤内血管的生长^[32]。酪氨酸激酶抑

表2 PD-1/PD-L1抑制剂联合其他疗法治疗HCC的临床试验情况

注册号	分期	样本量/个	疗效	参考文献
NCT01658878	I b/II期	148	ORR为31%,24个月OS为40%	YAU等 ^[28]
NCT03222076	II期	17	29%的患者达到病理学CR	KASEB等 ^[29]
NCT03713593	I b期	100	ORR为46.0%,DCR为86%,DOR为9.6个月,PFS9.3个月,OS为22个月	FINN等 ^[35]
NCT03418922	I b期	30	ORR为76.7%,DCR为96.7%	MASATOSHI等 ^[36]
NCT02942329	I a/I b期	18	ORR为50.0%,DCR为93.8%	XU等 ^[37]
NCT03463876	II期	190	2组ORR分别为34.3%和22.5%,PFS分别为5.7个月和5.5个月,12个月OS分别为74.7%和68.2%	XU等 ^[38]
NCT02715531	I b期	104	CR为12%,PR为24%,SD为36%,PR为24%,FPS为7.3个月	LEE等 ^[40]
NCT02715531	I b期	119	联合治疗组CR为%,PR为18%,SD为47%,PR为28%,FPS为5.6个月;单药治疗组CR为5%,PR为12%,SD为32%,PR为42%,FPS为3.1个月	LEE等 ^[40]
NCT03434379	III期	336	ORR为37%,DCR为73.7%,12个月的OS为72.2%	FINN等 ^[41]
NCT02572687	I a/I b期	28	ORR为11%,DCR为61%,PFS为4.4个月,OS为10.7个月	BANG等 ^[42]
NCT03289533	I b期	22	ORR为31.6%,其余数据未公布	KUDO等 ^[43]
NCT03092895	II期	34	ORR为26.5%,DCR为79.4%,PFS为5.5个月,DOR未达到预期值	QIN等 ^[44]

制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 治疗的研究也表明, 它们既抑制血管生长, 又增加肿瘤微环境中淋巴细胞的浸润^[33-34], 因此 TKI 和 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗具有协同作用。例如, 在接受帕博利珠单抗和仑伐替尼 (lenvatinib) 治疗的 HCC 患者中, 观察到的 ORR、DCR 分别为 41% 和 86%^[35]。纳武利尤单抗和仑伐替尼联合治疗具有更好的疗效, ORR 和 DCR 可达到 76.7% 和 96.7%^[36]。卡瑞利珠单抗和阿帕替尼 (apatinib) 联合治疗也显示出相似的有效性^[37-39]。通过比较阿替利珠单抗 (atezolizumab) 和贝伐珠单抗 (bevacizumab) 联合治疗与阿替利珠单抗和索拉菲尼 (sorafenib) 单药治疗的有效性和安全性发现, 与单药治疗相比, 联合治疗具有更长的无进展生存期, 且未出现严重的不可控不良反应, 无治疗相关死亡事件发生^[40-41] (表 2)。研究结果使得阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗被批准用于晚期无法切除的 HCC 一线治疗。度伐利尤单抗 (durvalumab) 和雷莫芦单抗 (ramucirumab) 联合治疗的结果也显示, 患者的治疗应答良好, ORR 为 11%, DCR 为 61%; 部分患者出现不同等级的不良反应, 最常见的为腹泻和疲劳^[42]。KUDO 等^[43] 最近在 ASCO 2019 年年会上公布了一项 I b 期临床试验的早期结果, 提出阿维鲁单抗 (avelumab) 和阿西替尼 (axitinib) 联合治疗使得免疫系统对肿瘤活动产生早期应答, 其毒性特征与单药治疗相似, 该研究现已完成但是具体数据尚未公布。虽然上述研究结果可以为靶向联合 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗新手段提供支持, 但是大多属于 I a/ I b 探索性研究, 存在着研究队列规模较小和缺乏随机对照组等缺点, 需要进一步扩大样本量进行研究。此外, 其他一些联合治疗临床试验, 如 NCT01658878、NCT03211416、NCT03006926、NCT03418922、NCT03299946、NCT03347292、NCT01658878、NCT04411706、NCT04042805 等正在招募或已完成, 但结果尚未发表。

2.3 与化疗联合

考虑到化疗药物可以增强肿瘤细胞的免疫原性, PD-1/PD-L1 抑制剂与其联合可能会给 HCC 肝癌患者带来更好的临床收益。一项 II 期临床试验的结果提出, 卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 或 GEMOX 在 HCC 治疗中具有协同抗肿瘤作用, ORR 和 DCR 分别达到 27.2% 和 72.7%, 安全性和耐药性可控, 最常见不良反应包括中性粒细胞计数下降、白细胞减少、血小板计数下降和过敏反应等^[44]。其他一些临床试验, 如 NCT03655002、NCT03190174、NCT03836352 等也在研究 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗的有效性和安全性, 结果将陆续发布。

2.4 与放疗等其他多种疗法联合治疗

目前, PD-1/PD-L1 抑制剂联合放疗 (NCT03033446、NCT03316872、NCT03482102、NCT04430452、NCT03605706)、介入疗法 (NCT03572582、NCT03397654、NCT04268888、NCT04712643、NCT04599777)、消融疗法 (NCT03939975、NCT03939975、NCT04299581、NCT04547452)、细胞因子抑制剂 (NCT04123379、NCT03695250)、以及多种治疗手段 (NCT03482102、NCT03937830、NCT04517227、NCT03482102、NCT04541173) 联合或作为辅助或新辅助治疗手段 (NCT03630640、NCT04123379、NCT03337841) 等一系列临床研究也在火热开展中, 希望找到更有效和安全的 HCC 治疗新策略。

相比于单药治疗, 联合治疗可以提高 HCC 患者的疗效, ORR 可以达到 30%~50% 左右。而且与双 ICI 和联合化疗相比, TKI 和 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗显示出更好的疗效。但是在安全性方面, 联合治疗的不良反应发生率也高于单药治疗, 且更易出现严重或致死性的不良反应。因此如何减少或控制联合治疗相关不良反应的发生也许是未来重要的研究方向。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 HBV/HCV 感染相关 HCC 的现状

HCC 是原发性肝癌中最常见的一种类型, 其主要病因是 HBV 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染^[45]。然而, 目前关于 PD-1/PD-L1 ICI 单药和联合治疗对 HBV/HCV 相关 HCC 的安全性和有效性却鲜有报道, 其主要原因是大部分临床试验通常将该类患者排除在外。部分纳入 HBV/HCV 感染相关 HCC 患者的临床试验研究结果显示, 同时接受抗病毒药物治疗的患者表现出稳定的肿瘤抑制, 安全性良好, 且未出现 HBV/HCV 病毒重新激活的相关问题。此外, 研究人员还发现, 部分患者出现病毒清除现象^[15, 18, 21, 30, 46]。

但是, 也有研究观察到接受治疗的 HBV/HCV 感染相关 HCC 患者存在病毒重新激活的现象。例如, 在一项回顾性研究中, 6 例接受 PD-1 抑制剂治疗的患者 (包括 1 例 HCC 患者) 出现 HBV 重新激活, 并伴有严重的肝功能损伤和免疫治疗延迟或中断。在所有出现病毒复活的患者中, 有 5 例在接受免疫前未进行抗病毒治疗, 只有 1 例患者接受了恩替卡韦治疗, 并且 1 例病毒重新激活发生在免疫治疗结束的 6 周后^[18]。虽然, PD-1/PD-L1 免疫检查点诱导的 HBV/HCV 重新激活的机制尚不清楚, 但上述结果提示, 早

期抗病毒治疗是必不可少的。目前, NCT04680598、NCT02940496 等临床试验预期纳入 HBV/HCV 感染相关的 HCC 患者, 其在接受抗病毒药物联合纳武利尤单抗或帕博利珠单抗治疗后, 将评价其安全性和治疗疗效。

虽然接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的 HBV/HCV 感染相关 HCC 患者可以出现病毒重新激活相关的安全性问题, 但总体的疗效和安全性在可接受的范围内。因此, HBsAg 和 HCV 抗体阳性和不应成为 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的禁忌症。并且, 在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗前, 应进行 HBV/HCV 的普遍筛查和血清学检查。对于那些 HBsAg 和 HCV 抗体阳性患者人, 不论基线 HBV/HCV DNA 水平如何, 都应该早期开始预防性抗病毒治疗。并且, 在治疗过程中应密切监测患者病毒载量和肝功能的变化, 并及时预防和处理防止发生严重的不良反应。

4 国内 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 HCC 的临床研究进展

从已发表的数据看出, 国际开展的部分临床试验研究为 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂在 HCC 患者中

的临床应用提供了有利的科学依据。但是, 除了国际上的一些临床试验以外, 我国也进行了相关的研究。目前, 国内已经批准上市的 PD-1/PD-L1 ICI 种类主要如下: 纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、度伐尤利单抗、阿替利珠单抗。其中特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗为国产药物, 其余 4 种为进口药物。现阶段, 国内上市的 PD-1/PD-L1 抑制剂的主要用于晚期黑色素瘤^[47]、NSCLC^[48] 和霍奇金淋巴瘤^[49] 等肿瘤的一线治疗, 在 HCC 治疗中的疗效和安全性还在进一步的研究当中。通过对中国临床试验注册中心 (Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR; <http://www.chictr.org.cn/>) 抑制剂相关的临床试验检索发现, 迄今为止注册了 24 项与 HCC 治疗相关的临床试验, 既包括了单药治疗方案, 也包括了与靶向药物、手术治疗、放疗和化疗等治疗手段联合治疗方案 (表 3)。虽然目前上述临床试验尚未完成或结果尚未公布, 但是可以做出推断, 这些临床试验的结果将会推动我国肝癌免疫治疗走向一个新纪元。

表 3 我国开展的 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 HCC 的临床试验情况

临床注册号	注册时间	试验类型	所处阶段	干预措施	样本量/个	征募状态
CTR1900021450	2019-02-21	观察性研究	I 期	信迪利单抗	15	尚未开始
CTR2000040540	2020-12-01	干预性研究	IV 期	利伐沙班+仑伐替尼+信迪利单抗	100	尚未开始
CTR1900028044	2019-12-08	观察性研究	II 期	信迪利单抗+IBI305、mFOLFOX4	20	尚未开始
CTR2000039620	2020-11-03	观察性研究	IV 期	替雷利珠单抗+盐酸安罗替尼	30	尚未开始
CTR2000039022	2020-10-13	观察性研究	0 期	放射治疗+替雷利珠单抗	50	尚未开始
CTR2000039371	2020-10-25	干预性研究	II 期	特瑞普利单抗+仑伐替尼	30	正在进行
CTR2000032533	2020-05-01	干预性研究	0 期	放疗+安罗替尼+特瑞普利单抗	40	正在进行
CTR2000031692	2020-04-07	干预性研究	II 期	TACE+特瑞普利单抗+节拍化疗	30	尚未开始
CTR1900027807	2019-11-29	干预性研究	IV 期	消融术+特瑞普利单抗	40	尚未开始
CTR2000040814	2020-12-10	干预性研究	II 期	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+放疗	30	尚未开始
CTR2000040396	2020-11-28	观察性研究	IV 期	卡瑞利珠单抗+甲磺酸阿帕替尼	90	尚未开始
CTR2000040392	2020-11-28	干预性研究	II 期	卡瑞利珠单抗+甲磺酸阿帕替尼	20	尚未开始
CTR2000039508	2020-10-30	干预性研究	IV 期	TACE+卡瑞利珠单抗+靶向药	100	尚未开始

续表(3)

临床注册号	注册时间	试验类型	所处阶段	干预措施	样本量/个	征募状态
CTR2000039227	2020-10-22	干预性研究	II期	卡瑞利珠单抗+甲磺酸阿帕替尼+放疗	44	尚未开始
CTR2000039093	2020-10-16	干预性研究	IV期	消融术+卡瑞利珠单抗	60	尚未开始
CTR2000038949	2020-10-10	干预性研究	IV期	卡瑞利珠单抗	220	正在进行
CTR2000035052	2020-07-29	干预性研究	II期	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+放疗	66	正在进行
CTR2000034829	2020-07-21	干预性研究	0期	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	60	尚未开始
CTR2000034264	2020-06-30	观察性研究	IV期	卡瑞利珠单抗	300	正在进行
CTR2000032151	2020-04-21	干预性研究	0期	TACE+卡瑞利珠单抗+甲磺酸阿帕替尼	63	尚未开始
CTR2000031904	2020-04-14	干预性研究	0期	卡瑞利珠单抗+TACE	20	正在进行
CTR1900027247	2019-11-06	干预性研究	IV期	卡瑞利珠单抗+甲磺酸阿帕替尼+TACE	20	正在进行
CTR1900026188	2019-09-25	观察性研究	0期	卡瑞利珠单抗+立体定向放疗	30	正在进行
CTR1900026163	2019-09-24	观察性研究	IV期	卡瑞利珠单抗+TACE	300	正在进行

5 结 语

目前,大量的PD-1/PD-L1抑制剂治疗HCC临床研究结果表明,HCC患者对于PD-1/PD-L1抑制剂的反应良好,患者的OS、PFS、ORR等都得到了改善。但受患者自身PD-1/PD-L1表达量和治疗相关不良反应的影响,为此受益的HCC患者仍然相对较少。因此,如何使得PD-1/PD-L1低表达及发生严重治疗相关不良反应HCC患者获得更大的治疗益处,需要更加深入的研究。除此之外,现有的临床试验也存在着一定的不足之处。例如:入组的患者多为Child-Pugh评分为A级的HCC患者,对B级或C级患者的研究较少;HBV/HCV感染患者大多不在临床试验入组标准之内,少有研究探讨此类患者治疗的临床应答和安全性;联合治疗虽然表现出良好的有效性和安全性,但多为I期探索性试验,结果的准确性低;现有的研究主要将PD-1/PD-L1抑制剂作为一线或二线治疗手段,较少有对其作为辅助治疗、新辅助治疗或转化治疗手段的可行性进行探究。因此,虽然PD-1/PD-L1抑制剂的HCC治疗已取得了多项令人振奋的结果,但在某些方面的研究仍处于早期阶段,未来还有很长的路要走。

[参 考 文 献]

- [1] ISHIDA Y, AGATA Y, SHIBAHARA K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death [J]. EMBO J, 1992, 11(11):3887-3895. DOI: 10.0000/PMID1396582.
- [2] SALMANINEJAD A, VALILOU S F, SHABGAH A G, et al. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):16824-16837. DOI:10.1002/jcp.28358.
- [3] DERMANI F K, SAMADI P, RAHMANI G, et al. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: potential target for cancer therapy [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2):1313-1325. DOI:10.1002/jcp.27172.
- [4] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. Science, 2018, 359: 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [5] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 311-319. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087.
- [6] NGHIEM P T, BHATIA S, LIPSON E J, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced merkel-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2016, 374(26): 2542-2552. DOI: 10.1056/NEJMoa1603702.

- [7] EROGLU Z, ZARETSKY J M, HU-LIESKOVAN S, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas [J]. *Nature*, 2018, 553: 347-350. DOI: 10.1038/nature25187.
- [8] GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-2028. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824.
- [9] FERRIS R L, BLUMENSCHIN G J R, FAYETTE J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252.
- [10] ROSENBERG J E, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicenter, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387: 1909-1920. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
- [11] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN D J, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. [J] *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1015-1026. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
- [12] EIGENTLER T K, HASSEL J C, BERKING C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 7-18. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.003.
- [13] WAIDMANN O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(8): 905-910. DOI: 10.1080/14712598.2018.1499722.
- [14] ATRETKHANY K N, DRUTSKAYA M S, NEDOSPASOV S A, et al. Chemokines, cytokines and exosomes help tumors to shape inflammatory microenvironment [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168: 98-112. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.011.
- [15] CUI T M, LIU Y, WANG J B, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 11725-11740. DOI: 10.2147/OTT.S279858.
- [16] SANGRO B, CHAN S L, MEYER T, et al. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 320-341. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.021.
- [17] WANG F, QIN S, SUN X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with Camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 47. DOI: 10.1186/s13045-020-00886-2.
- [18] CESCHI A, NOSEDA R, PALIN K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related cytokine release syndrome: analysis of who global pharmacovigilance database [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 557. DOI: 10.3389/fphar.2020.00557.
- [19] ZHANG X, ZHOU Y, CHEN C, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 322. DOI: 10.1186/s40425-019-0808-5.
- [20] 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: 2492-2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [21] YAU T, HSU C, KIM T Y, et al. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(3): 543-552. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.014.
- [22] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
- [23] FINN R S, RYOO B Y, 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. DOI: 10.1200/JCO.19.01307.
- [24] 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. DOI: 10.1002/encr.32339.
- [25] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571-580. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
- [26] WAINBERG Z A, SEGAL N H, JAEGER D, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (15_suppl): 4071. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4071.
- [27] LEE D W, CHO E J, LEE J H, et al. Phase II study of avelumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 27(3): 3094. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3094.
- [28] YAU T, KANG Y K, KIM T Y, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4564.
- [29] KASEB A O, PESTANA R C, VENCE L M, et al. Randomized, open-label, perioperative phase ii study evaluating nivolumab alone versus nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4_suppl): 185. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4098.
- [30] FERRIS S T, DURAI V, WU R, et al. cDC1 prime and are licensed by CD4⁺ T cells to induce anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2020, 584: 624-629. DOI: 10.1038/s41586-020-2611-3.
- [31] SIDDIQUI I, SCHAEUBLE K, CHENNUPATI V, et al. Intratumoral Tcf1⁺PD-1⁺CD8⁺ T cells with stem-like properties promote tumor control in response to vaccination and checkpoint blockade immunotherapy [J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 195-211. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.021.
- [32] KIMURA T, KATO Y, OZAWA Y, et al. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12): 3993-4002. DOI: 10.1111/cas.13806.

- [33] HUTCHINSON L. Targeted therapies: lenvatinib selects survival benefit [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(9): 500. DOI:10.1038/nrendo.2017.96.
- [34] KATO Y, TABATA K, KIMURA T, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8⁺T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212513[2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811474/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0212513.
- [35] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26):2960-2970. DOI:10.1200/JCO.20.00808.
- [36] MASATOSHI K, MASAFUMI K, KENTA M, et al. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus Nivolumab (NIV) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): study 117 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4_suppl): 513-513. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.513.
- [37] XU J, ZHANG Y, JIA R, et al. 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 [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 515-523. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2484.
- [38] XU J, SHEN J, GU S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a non-randomized, open-label, phase 2 trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 27(4): 2571. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2571.
- [39] YUAN G, CHENG X, LI Q, et al. Safety and efficacy of camrelizumab combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a multicenter retrospective study [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12683-12693. DOI: 10.2147/OTT.S286169.
- [40] LEE M S, RYOO B Y, HSU C H, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicenter, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 808-820. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30156-X.
- [41] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [42] BANG Y J, GOLAN T, DAHAN L, et al. Ramucirumab and durvalumab for previously treated, advanced non-small-cell lung cancer, gastric/gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, or hepatocellular carcinoma: an open-label, phase Ia/b study (JVDJ) [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 137: 272-284. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.007.
- [43] KUDO M, MOTOMURA K, WADA Y, et al. Firstline avelumab + axitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results from a phase 1b trial (VEGF Liver 100) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 4072-4072. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15-suppl.4072.
- [44] QIN S, CHEN Z, LIU Y, et al. 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 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 4074. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4074.
- [45] CHUANG S C, LA VECCHIA C, BOFFETTA P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection [J]. *Cancer Lett*, 2009, 286(1):9-14. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.040.
- [46] CHEN J, HU X, LI Q, et al. Effectiveness and safety of toripalimab, Camrelizumab, and sintilimab in a real-world cohort of hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma patients [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18):1187. DOI: 10.21037/atm-20-6063.
- [47] TANG B, YAN X, SHENG X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 7. Published 2019 Jan 14. DOI: 10.1186/s13045-018-0693-2.
- [48] WEI Z, YANG X, YE X, et al. Camrelizumab combined with microwave ablation improves the objective response rate in advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(7):1629-1634. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_990_19.
- [49] NIE J, WANG C, LIU Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-pd-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17): 1479-1489. DOI: 10.1200/JCO.18.02151.

[收稿日期] 2021-02-01

[修回日期] 2021-07-02

[本文编辑] 韩丹