

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002763

以程序性死亡受体-1为靶点的肝癌靶向治疗研究进展

吕玥茜, 李茵佳, 周素芳

(广西医科大学基础医学院生物化学教研室, 南宁 530021)

【摘要】肝癌是我国高发、预后极差的恶性肿瘤之一,目前的治疗方法如手术、放疗、化疗等效果有限,开发新的治疗方法非常必要。免疫治疗是潜在的有效治疗手段之一。程序性死亡受体-1(programmed cell death receptor-1, PD-1)是一个重要的免疫卡控点,主要在活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞上表达,具有免疫抑制作用。许多肿瘤细胞高表达程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1), PD-L1 与 T 细胞等细胞表面的 PD-1 结合,发挥免疫负调控作用,使 T 淋巴细胞失能,形成肿瘤免疫逃逸。研究发现,对 PD-1 进行阻断可重建 T 淋巴细胞的免疫监视功能,延长肝癌等肿瘤患者总生存期。本文就 PD-1 为靶点的肝癌靶向治疗研究进展作一综述。如何通过联合治疗等手段最大限度地提高免疫卡控点抗体的应答率,同时降低免疫相关不良事件发生率,是亟需解决的关键问题。

【关键词】程序性死亡受体-1;抗体;免疫治疗;免疫卡控点;肝癌

【中图分类号】R735.7;R979.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-10-16

Advances in programmed cell death receptor-1 targeted therapy for liver cancer

Lü Yuexi, Li Yinjia, Zhou Sufang

(Teaching and Research Section of Biochemistry, School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University)

【Abstract】Liver cancer is one of the malignant tumors with high incidence and extremely poor prognosis in China. Current treatments such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy have been proved to be limited effects. It is very necessary to develop new therapeutic methods. Immunotherapy is one of the potentially effective treatments. Programmed cell death receptor-1 (PD-1) is an important immune checkpoint, which is mainly expressed on activated T lymphocytes, B lymphocytes and NK cells, and has an immunosuppressive effect. Multiple tumors highly express programmed cell death-ligand 1 (PD-L1), and PD-L1 binds to PD-1 on the surface of T cells and other cells, exerting negative immune regulation, leading to inactivation of T lymphocytes and thus tumor immune escape. A couple of studies have found that blockage of PD-1 can rebuild the immune surveillance function of T lymphocytes and prolong the overall survival of patients with liver cancer and other tumors. In this article, we have reviewed the advances of PD-1 targeted therapy for liver cancer. The key issue that needs to be solved is how to maximize the response rate of antibodies against immune checkpoints and meanwhile reduce the incidence of immune-related adverse events through combination therapy and other methods.

【Key words】programmed cell death receptor-1; antibody; immunotherapy; immune checkpoints; liver cancer

全球范围内,肝癌发病率在所有恶性肿瘤中位居第5位,死亡率居第2位^[1]。在中国,肝癌发病率位居第4位,死亡率居第3位^[2]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌最常见的病理类型,约占75%。其恶性程度高、浸润和转移性强、预后差,且发病率呈现逐年上升趋势。在我国,少数早期HCC患者手术效果较好,但超半数患者就诊时已为晚期,传

统疗法治疗作用有限,以索拉非尼为代表的系统性治疗成为主要选择,但疗效并不理想^[3]。免疫治疗机制独特,与传统癌症疗法不同,免疫治疗并不直接作用于肿瘤细胞,而是针对患者免疫系统或肿瘤微环境,使患者失能的免疫细胞再次激活,针对肿瘤细胞发起溶细胞攻击,达到治疗肿瘤的目的^[4]。

近年来,已在HCC中评估了多种免疫治疗策略的疗效,发现免疫卡控点抑制剂,尤其是细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated 4, CTLA-4)抗体、程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)抗体及其配体程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的抗体均对HCC治疗显示出潜在疗效^[5]。本文主要讨论PD-1为靶点的肝癌靶向治疗进展及发展状况。

作者介绍:吕玥茜, Email: lvyuexi237@163.com,

研究方向:肿瘤免疫治疗机制。

通信作者:周素芳, Email: zsf200000@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81872491)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210325.1053.006.html>

(2021-03-27)

1 PD-1/PD-L1 的生物学特性

1.1 PD-1/PD-L1 通路的生物学特性

PD-1 即 CD279, 是一种重要的免疫抑制性检查点分子, 主要在活化的 T 细胞、B 细胞、NK 细胞及抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 中表达^[6]。

PD-1 属 CD28 超家族成员, 为 I 型跨膜受体, 由 288 个氨基酸编码。其结构由 3 部分构成, 包括胞外免疫球蛋白可变区 (immunoglobulin variable region, IgV) 样结构域、疏水跨膜区和胞内区, 胞内区尾部含有 2 个独立的磷酸化作用位点, 分别为免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif, ITIM) 和免疫受体酪氨酸转换基序 (immunoreceptor tyrosine based switch motif, ITSM)。PD-1 胞内区尾部的 ITSM 可结合蛋白酪氨酸磷酸酶 (SH2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase-2, SHP-2) 抑制 PI3K/Akt 通路激活, 阻滞 TCR 信号转导及 T 细胞增殖^[7]。

PD-1 的天然配体有 2 个, 分别为 PD-L1 (B7-H1; CD276) 和 PD-L2 (B7-DC; CD273)^[8]。它们在与 PD-1 结合共同发挥抑制功能方面发挥重要作用。PD-L1 在肿瘤细胞表面高表达, 与 PD-1 相互作用, 负向调控 T 细胞, 促进肿瘤免疫逃逸。

1.2 PD-1/PD-L1 抑制剂的抗肿瘤作用机制

肿瘤细胞及肿瘤微环境通过上调 PD-L1 表达并与肿瘤特异的 CD8⁺ T 细胞表面的 PD-1 结合, 限制宿主免疫应答。PI3K/Akt 信号通路是 PD-1 发挥抑制效应的关键靶点之一 (图 1)。在 T 细胞系中, 抑制性磷酸酶 SHP-2 被招募到 PD-1 胞内区尾部, 与 ITSM 结合, 抑制 TCR 近端激酶激活, 导致 ZAP70 蛋白磷酸化减弱, 使 T 细胞失去功能, 促进肿瘤逃逸 T 细胞的攻击^[7]。PD-1 通过招募 SHP-2 阻断 PI3K 活化, 抑制 T 细胞增殖效应^[9-10]。

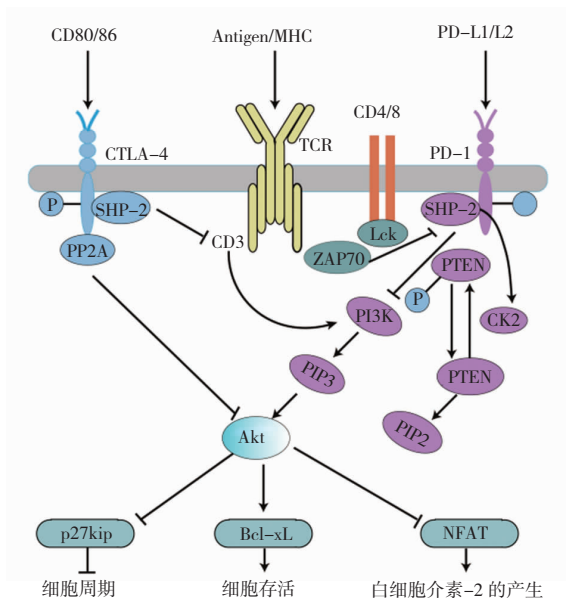


图 1 PD-1、CTLA-4 对 T 细胞主要信号通路的影响

PTEN 蛋白是一种丝氨酸-苏氨酸磷酸酶, 可阻断 PI3K/Akt 信号转导。而 CK2 可降低 PTEN 磷酸酶活性, 维持 PTEN 稳定性。PD-1 可以通过 CK2 蛋白抑制 T 细胞受体激活的 PI3K/Akt 信号通路^[11]。

Ras/MEK/ERK 信号通路是第 2 个参与免疫抑制功能相关的靶点。PD-1 通过抑制 Ras/MEK/ERK 酪氨酸激酶通路及 PI3K/Akt 通路, 抑制 SKP2 表达, 导致 P27KIP1 积累, 影响 T 细胞从 G¹ 期向 S 期转换, 阻滞细胞周期发展, 使 TCR 无法转导^[12]。

PD-1 通路亦受 γ 干扰素 (interferon-gamma, IFN- γ) 影响。IFN- α 和 IFN- β 为 I 型 IFN, IFN- γ 为 II 型 IFN。Garcia-Diaz A 等^[13]在 3 种黑色素瘤细胞系中检测 I 型和 II 型干扰素 (interferon, IFN) 诱导下的 PD-L1 表达, 发现相较于对照组, IFN 诱导下的 PD-L1 表达显著增强, 且 IFN- γ 诱导下的 PD-L1 表达高于 I 型, 证明 IFN- γ 可显著诱导 PD-L1 表达。

与 PD-1 功能类似, 调节性 T 细胞 (regulatory cells, Treg) 也发挥着负向调控免疫应答的作用。有研究发现, PD-1 高表达与肿瘤浸润性 Treg 细胞的增加及效应 T 细胞如有活性的肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TIL) 的减少有关^[14]。

2 PD-1/PD-L1 参与 HCC 发生发展

PD-1 通路可抑制 T 细胞活化, 提示可以通过阻断该通路恢复肿瘤特异性 T 细胞活性, 进行抗肿瘤免疫治疗。近年来, 运用 PD-1 及其配体 PD-L1 单克隆抗体进行治疗已被运用于多种实体瘤, 并显示出一定疗效, 表明 PD-1 及 PD-L1 抗体治疗在 HCC 等实体瘤中有良好的应用前景^[15]。

与正常组织相比较, 肿瘤组织中 PD-L1 表达上调。在 HCC 肿瘤微环境中, PD-L1 在 Kuffer 细胞中高表达。Kuffer 细胞中的 PD-L1 与 CD8⁺ T 细胞中的 PD-1 相互作用, 共同导致效应 T 细胞功能失调^[16]。在 HCC 患者体内还可以检测到 PD-1⁺细胞在肿瘤和瘤周组织 TIL 中积聚, 循环性和肿瘤浸润性 PD-1⁺CD8⁺ T 细胞数量随患者疾病进展显著增加^[17-18]。

PD-1 信号通路还可以对 HCC 的预后进行评估。针对 240 名随机选取经手术治疗的 HCC 患者组织芯片中 PD-L1 及 PD-L2 表达与临床预后关系进行研究, 发现 PD-L1 及 PD-L2 高表达者 5 年生存率差, 复发率高; PD-L1 及 PD-L2 低表达者 5 年生存率良好, 复发率低^[20]。HCC 患者 PD-L1 高表达与临床预后之间的关系由于文献样本量普遍偏小, 仍需进一步研究来证实。HCC 切除标本分析显示, PD-L1 高表达与肿瘤侵袭性标志物如血清甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、血管侵犯程度及分化水平呈正相关^[21]。因此, 对 PD-1 通路进行阻断可能是治疗 HCC 的一个重要举措, 其基本原理是对 PD-1/PD-L1 通路进行阻断, 使多种类型肿瘤产生持续的免疫应答, 产生抗肿瘤免疫。

3 以 PD-1 为靶点的肝癌靶向治疗

T 细胞检查点抑制剂作为一种新型治疗措施,近年来已经广泛运用于各种实体肿瘤治疗,并显示出良好疗效。2014 年,美国 FDA 批准了第一个 PD-1 靶向药物 Pembrolizumab。2017 年 9 月,另一个靶向药物 Nivolumab 问世并获批成为肝癌二线治疗药物。抗 PD-1 抗体是潜在的抗肝癌免疫卡控点抑制剂(图 2)。表 1 列出了免疫卡控点通路单克隆抗体治疗 HCC 的部分临床研究结果。

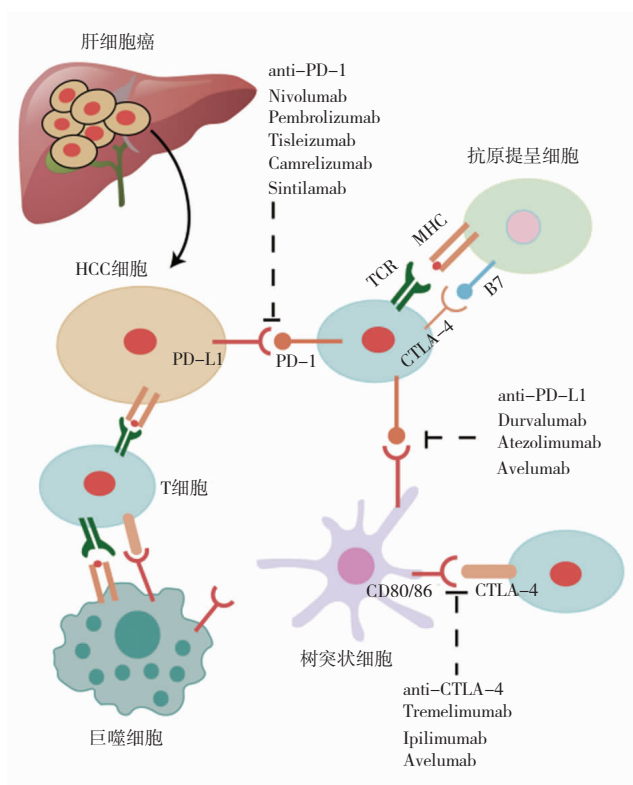


图 2 免疫卡控点抑制剂抗肝癌治疗示意图

3.1 Nivolumab 的应用

FDA 批准 Nivolumab 用于曾接受过索拉非尼治疗晚期肝癌患者二线治疗药物。2017 年, *Lancet* 杂志公布了一组 Nivolumab 治疗晚期 HCC 患者非盲、非对照 I / II 期初步临床结果(CheckMate040)。I 期试验对象为剂量递增组,主要终点为安全性和耐受性,但试验未达到最大耐受剂量。初步临床结果客观应答率(objective response rate, ORR)为 15%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 58%,中位应答持续时间为 17 个月,中位总生存期(median overall survival, mOS)为 15 个月。II 期试验对象为剂量扩增组,主要终点为 ORR。ORR 为 20%,DCR 为 64%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 4.1 个月,中位应答持续时间为 9.9 个月,6 个月和 9 个月 OS 分别为 83%和 74%,仅 19%的患者出现 III ~ IV 级治疗相关不良事件,无治疗相关死亡,提示 Nivolumab 可为患者提供持久的应答、长时间的生存及良好的安全性。该研究进一步按照既往有或无索拉非尼用药史进行分组,索拉非尼初治组 ORR 为 23%,DCR 为 63%,40%的患者病情稳定大于 6 个月,12 个月 OS 为 73%;索拉非尼经治组 ORR 为 16%~19%,12 个月 OS 为 58%~60%。考虑到索拉非尼经治组大多为晚期难治性肝癌,12 个月生存率为 58%~60%,是一个相当好的结果^[23]。一项 III 期临床试验(CheckMate459)评估了 Nivolumab 和索拉非尼作为难治性 HCC 一线治疗的临床疗效,结果显示该试验主要 OS 终点未达到统计学意义^[23]。尽管如此,与索拉非尼组相较,Nivolumab 组具有更大的耐受性和临床意义上的 OS 改善。CheckMate-9DX 试验目前正在评估辅助性治疗的 Nivolumab 和安慰剂在肝切除术或消融术后复发风险高的 HCC 患者中的疗效^[24-25]。

对 PD-1 通路进行阻断虽可恢复 T 细胞活性,但同时也破坏了外周耐受性的免疫稳态机制,导致不良事件发生。PD-1 抑制剂在肝癌患者治疗中的安全性和耐受性分析表明,III ~ IV 级不良事件分别占剂量递增组和剂量扩增组的

表 1 免疫卡控点通路单克隆抗体治疗 HCC 主要研究

药物名称	研究编号	靶点	实验分期	例数	患者类型	ORR/%	DCR/%	PFS/月	OS/%	III/IV级不良事件/%	治疗方案
Nivolumab	NCT01658878 (CheckMate040)	PD-1	I / II	214	首治/经治晚期	20	64	41	未达到	19	一线/二线
Nivolumab vs. Sorafenib	NCT02576509 (CheckMate459)	PD-1	III	743	首治晚期	15 vs. 7	—	3.7 vs. 3.8	16.4 vs. 14.7	22 vs. 49	一线
Nivolumab vs. Placebo	NCT03383458 (CheckMate-9DX)	PD-1	III	530	辅助性治疗	未公布	未公布	未公布	未公布	未公布	未公布
Pembrolizumab	NCT02702414 (KEYNOTE-224)	PD-1	II	104	经治晚期	17	61	4.9	12.9	24	二线
Pembrolizumab vs. Placebo	NCT02702401 (KEYNOTE-240)	PD-1	III	413	经治晚期	18.3 vs. 4.4	62.2 vs. 53.3	3.0 vs. 2.8	13.9 vs. 10.6	52.7 vs. 46.3	二线

19%和4%^[22]。其他临床研究亦认为 Nivolumab 的安全性是可控制的,与 Nivolumab 在其他肿瘤治疗中观察到的情况相似,未出现新的安全警示^[26-27]。一项针对亚洲队列的分析显示,亚洲患者有效性与安全性与总体人群相似,为将 Nivolumab 作为这些患者的治疗选择提供了支持^[28]。因此,Nivolumab 对晚期肝癌患者来说可以产生长期临床应答,是延长生存时间安全和有效的药物。

3.2 Pembrolizumab 的应用

Pembrolizumab 是第二代高选择性、人源化的 IgG4 抗 PD-1 单克隆抗体,在治疗多种实体瘤中显示出显著的疗效。

2018 年 11 月,基于 KEYNOTE-224 II 期临床试验结果,Pembrolizumab 经 FDA 批准用于治疗先前曾接受索拉菲尼治疗的 HCC 患者的二线治疗药物,最新 II/III 期临床试验数据 (KEYNOTE-224 和 KEYNOTE-240)已公布^[29-30]。KEYNOTE-224 试验^[29]证明 Pembrolizumab 的应答是持久的,对晚期 HCC 患者可能是一种有效的方案,而且安全性及毒副作用可控。

KEYNOTE-240 研究是一项随机双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验^[30]。结果显示 Pembrolizumab 组的中位总生存期和客观应答率明显高于安慰剂组。虽然 2 组 PFS 数值较为接近,但生存分析曲线后期较大的分离表明,一些患者可从中受益且晚期 HCC 耐受性良好。

4 小结与展望

虽然 PD-1 抗体在不少临床试验中显示出对晚期 HCC 治疗具有较好疗效,但综合来看真正能从免疫卡控点阻断剂中获益的患者却不多,这可能与肝脏和 HCC 肿瘤微环境的免疫抑制特性相关。目前将 PD-1 抗体与其他免疫卡控点抗体联合使用,从而提高疗效可能是一种新的思路^[31-32]。但是,联合用药免疫治疗相关不良事件又成为一个亟需解决的重大问题。例如,在使用 PD-1 单克隆抗体与 CTLA-4 单克隆抗体治疗晚期黑色素瘤患者的联合治疗中表明,虽然联合治疗总生存期较单药治疗生存期长,但与 PD-1 单药 Nivolumab 治疗相较,联合治疗中免疫相关不良事件明显增高。常见的不良事件包括疲劳、皮疹、瘙痒、腹泻及结肠炎^[33]。联合治疗目前正被作为 CheckMate040 试验的一部分进行评估,同时有临床研究将其作为肝切除术后新的辅助治疗进行评估 (NCT01658878、NCT03222076、NCT03510871)^[34]。

亟需解决的关键问题可能在于如何最大限度地提高免疫卡控点抗体的应答率及降低免疫相关不良事件发生率。在精准医疗时代,寻找合适的免疫标志物是使患者临床获益最大化的基础。在未来大样本肝癌研究中,通过有效的生物标志物筛选出使用抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗的获益人群至关

重要。目前针对预测性生物标志物的研究主要集中在免疫细胞浸润、外周血分析及 PD-L1 过表达等方面^[35],虽然其疗效仍有待进一步的临床验证,但这些研究有可能为肝癌患者免疫卡控点抑制剂的免疫治疗找到合适的靶点,增强客观应答率,提高免疫治疗的临床疗效,延长总生存期。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 王宁, 刘硕, 杨雷, 等. 2018 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87-97.
- [3] Cheng AL, Kang YK, 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.
- [4] Disis ML. Mechanism of action of immunotherapy[J]. Semin Oncol, 2014, 41(S5): S3-S13.
- [5] Tai D, Choo SP, Chew V. Rationale of immunotherapy in hepatocellular carcinoma and its potential biomarkers[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(12): 1926.
- [6] 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.
- [7] Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of Lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor[J]. Immunity, 1999, 11(2): 141-151.
- [8] Ceeraz S, Nowak EC, Noelle RJ. B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease[J]. Trends Immunol, 2013, 34(11): 556-563.
- [9] Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion[J]. Nat Med, 1999, 5(12): 1365-1369.
- [10] Zhao R, Song Y, Wang Y, et al. PD-1/PD-L1 blockade rescue exhausted CD8⁺T cells in gastrointestinal stromal tumours via the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway[J]. Cell Prolif, 2019, 52(3): e12571.
- [11] Cretella D, Digiacomo G, Giovannetti E, et al. PTEN alterations as a potential mechanism for tumor cell escape from PD-1/PD-L1 inhibition[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9): 1318.
- [12] Patsoukis N, Brown J, Petkova V, et al. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation[J]. Sci Signal, 2012, 5(230): ra46.
- [13] Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression[J]. Cell Rep, 2017, 19(6): 1189-1201.

- [14] Yoshida K, Okamoto M, Sasaki J, et al. Anti-PD-1 antibody decreases tumour-infiltrating regulatory T cells[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):25.
- [15] Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Immunol, 2018, 19(3):222-232.
- [16] Shrestha R, Prithviraj P, Anaka M, et al. Monitoring immune checkpoint regulators as predictive biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2018, 8:269.
- [17] Shi F, Shi M, Zeng Z, et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8⁺ T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients[J]. Int J Cancer, 2011, 128(4):887-896.
- [18] Zhou G, Sprengers D, Boor PPC, et al. Antibodies against immune checkpoint molecules restore functions of tumor-infiltrating T cells in hepatocellular carcinomas[J]. Gastroenterology, 2017, 153(4):1107-1119.
- [19] Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(3):971-979.
- [20] Jung HI, Jeong D, Ji S, et al. Overexpression of PD-L1 and PD-L2 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(1):246-254.
- [21] Calderaro J, Rousseau B, Amadeo G, et al. Programmed death ligand 1 expression in hepatocellular carcinoma: relationship with clinical and pathological features[J]. Hepatology, 2016, 64(6):2038-2046.
- [22] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088):2492-2502.
- [23] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate459: 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)[J]. Ann Oncol, 2019, 30:v874-v875.
- [24] Nakano S, Eso Y, Okada H, et al. Recent advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4):775.
- [25] Tella SH, Mahipal A, Kommalapati A, et al. Evaluating the safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma; evidence to date[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:10335-10342.
- [26] Finkelmeier F, Czauderna C, Perkhof L, et al. Feasibility and safety of nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma; real-life experience from three German centers[J]. J Cancer Res Clin, 2018, 145(1):253-259.
- [27] Brown ZJ, Heinrich B, Steinberg SM, et al. Safety in treatment of hepatocellular carcinoma with immune checkpoint inhibitors as compared to melanoma and non-small cell lung cancer[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1):93.
- [28] Yau T, Hsu C, Kim TY, et al. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: sorafenib-experienced Asian cohort analysis[J]. J Hepatol, 2019, 71(3):543-552.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Cheng H, Sun G, Chen H, et al. Trends in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma; immune checkpoint blockade immunotherapy and related combination therapies[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(8):1536-1545.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Xu W, Liu K, Chen M, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: recent advances and future perspectives[J]. Ther Adv Med Oncol, 2019, 11:1758835919862692.
- [35] Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(12):1-11.

(责任编辑:冉明会)