

· 中青年学者论坛 ·



丁 劲 海军军医大学(第二军医大学)转化医学研究中心临床肿瘤研究所所长, 博士生导师, 国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者。被评为军队“科技新星”, 入选上海市“优秀学术带头人”等计划。主要从事肝癌干细胞的调控和肿瘤靶向耐药研究。迄今承担及完成国家科学技术部重点研发计划项目子课题、国家自然科学基金优秀青年科学基金和上海市国际合作项目等课题 20 项。作为通信作者和/或第一作者(含并列)在 *Cancer Cell*、*Gut*、*Cell Res*、*Hepatology* 和 *J Hepatol* 等期刊发表论文 16 篇, 研究成果曾 3 次被 *Nature* 子刊和 *Science* 子刊予以专文报道。申请国际、国内专利 20 项, 其中 9 项已获授权。获得上海市医疗系统“银蛇奖”、上海市“明治生命科学奖”、上海医学科技奖一等奖、中国抗癌协会科技奖一等奖等奖项。指导培养研究生和博士后 20 余人, 其中 2 人的毕业论文入选全军优秀硕士学位论文。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220521

免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的进展与挑战

王志杰, 高 鹏*, 丁 劲*

海军军医大学(第二军医大学)转化医学研究中心临床肿瘤研究所, 上海 200433

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率近年来不断攀升。随着肿瘤免疫学的快速发展,以免疫检查点抑制剂(ICI)为主的免疫疗法为HCC的治疗带来了新的曙光。针对程序性死亡受体1等免疫检查点分子的ICI已在HCC相关治疗临床试验中显示出很好的疗效和安全性,但不同的治疗方案也存在各自的局限性。本文将介绍目前ICI在HCC治疗中的研究进展,并概述其在临床治疗中面临的挑战。

[关键词] 肝细胞癌; 免疫检查点抑制剂; 联合治疗; 辅助治疗; 新辅助治疗

[中图分类号] R 735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-1338(2022)08-0857-10

Immune checkpoint inhibitors in treatment of hepatocellular carcinoma: progress and challenge

WANG Zhi-jie, GAO Peng*, DING Jin*

Clinical Cancer Institute, Center of Translational Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers, with rising morbidity and mortality in recent years. With the rapid development of tumor immunology, immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors (ICIs) has brought a new dawn for the treatment of HCC. ICIs targeting immune checkpoint molecules such as programmed cell death protein 1 have shown good efficacy and safety in clinical trials of HCC-related therapies. However, different treatment regimens also have their own limitations. This review introduces the current research progress of ICIs in the treatment of HCC and outlines the challenges in the clinical treatment.

[Key words] hepatocellular carcinoma; immune checkpoint inhibitors; combination therapy; adjuvant therapy; neoadjuvant therapy

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(8): 857-866]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率和死亡率不

断上升^[1]。手术、肝移植和局部治疗为早期HCC提供了治愈的可能,然而由于多数患者发现时已处

[收稿日期] 2022-06-20

[接受日期] 2022-07-17

[基金项目] 上海市细胞工程重点实验室项目(14DZ2272300),上海市优秀学术带头人计划(18XD1405400)。Supported by Program of Shanghai Key Laboratory of Cell Engineering (14DZ2272300) and Project of Outstanding Academic Leaders of Shanghai (18XD1405400)。

[作者简介] 王志杰,硕士生。E-mail: wangzhijie0012@foxmail.com

*通信作者(Corresponding authors)。Tel: 021-81870808, E-mail: gaopeng2021@aliyun.com; Tel: 021-81870801, E-mail: dingjin1103@163.com

于肿瘤晚期且肝功能状态较差,接受治愈性疗法的患者所占比例大大降低^[2]。此外,由于HCC复发率较高,最终估计大约有50%~60%的HCC患者需要接受系统治疗^[3]。近十余年来,以索拉非尼(sorafenib)为主的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)成为晚期HCC的主要治疗用药,其中仑伐替尼(lenvatinib)由于在一线试验中并不逊于索拉非尼的表现被美国FDA批准用于肝癌的一线治疗^[4]。

随着肿瘤免疫学的快速发展,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为主的免疫疗法在诸多恶性肿瘤的治疗中取得巨大成功,也为HCC的治疗提供了新选择^[5-7]。免疫检查点分子,如程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)、程序性死亡配体1/2(programmed cell death ligand 1/2, PD-L1/PD-L2)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)及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,对于免疫系统的负向调控至关重要,但肿瘤细胞会利用这些免疫检查点分子逃避免疫监视,促进肿瘤进展。ICI可以阻滞免疫检查点分子对免疫系统的抑制效应,从而恢复和增强抗肿瘤免疫反应。2017年,基于CheckMate 040研究结果,美国FDA批准PD-1抑制剂纳武利尤单抗(nivolumab)用于索拉非尼治疗无效的晚期HCC患者,标志着HCC免疫治疗时代的到来^[8]。随后,PD-L1抑制剂阿替利珠单抗(atezolizumab)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂贝伐珠单抗(bevacizumab)联合用药被证实是十几年来首次药物疗效显著优于索拉非尼的方案,使HCC免疫治疗迈入联合治疗新时代^[9]。目前正在进行的多项临床试验均为以ICI为主的联合疗法,主要包括ICI与分子靶向药(VEGF抑制剂或TKI)联合、双ICI联合、ICI与化学治疗药的联合及ICI与局部治疗的联合方案。

此外,处于早中期及肝功能尚好的HCC患者尽管接受了手术切除或肝移植等治愈性治疗,HCC术后复发的风险仍很高(5年内复发率达50%~70%^[10]),而且复发的HCC很难治愈。另外部分

患者由于诊断时已处于晚期且肝功能状态较差,接受手术切除、肝移植或消融术的可能性大大降低^[3]。基于上述情况,联合ICI用于术后辅助治疗或术前新辅助治疗的策略可能有助于提高术前可切除率、降低术后复发率,使更多HCC患者从中受益。

本文主要从ICI单药方案、ICI联合用药方案及ICI在辅助治疗和新辅助治疗中的应用等方面介绍ICI在HCC治疗中的研究进展,并分析ICI治疗HCC所面临的挑战。

1 ICI在HCC治疗中的研究进展

1.1 ICI单药方案的应用

首次在晚期HCC中应用ICI的临床试验可追溯到2008年开始的一项研究,该研究结果显示CTLA-4抑制剂曲美木单抗(tremelimumab)单药治疗后出现较长的疾病进展时间(time-to-progression, TTP)^[11]。而真正拉开免疫治疗时代序幕的试验是基于纳武利尤单抗的I、II期临床试验CheckMate 040,此研究的部分结果显示未经索拉非尼治疗的HCC患者经纳武利尤单抗单药治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)为22.5%,平均总生存期(median overall survival, mOS)为28.6个月^[8],超越了此前索拉非尼在一线治疗中的表现(mOS 0.7个月)^[12],显示出PD-1抑制剂具有持久的抗肿瘤活性。另一项II期临床试验KEYNOTE-224显示,晚期HCC患者经PD-1抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)单药治疗后平均无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)和mOS分别达4.9个月和12.9个月,ORR达17%^[13]。基于这2项结果,纳武利尤单抗和帕博利珠单抗被美国FDA先后批准用于索拉非尼治疗无效后的晚期HCC患者。然而,随后的2项大型III期临床试验CheckMate 459和KEYNOTE-240显示,纳武利尤单抗和帕博利珠单抗在晚期HCC患者中无论是作为一线还是二线方案,其主要终点指标差异均无统计学意义^[14-15]。因此,美国百时美施贵宝公司在与美国FDA协商后,自愿从美国市场上撤回纳武利尤单抗用于治疗HCC的适应证。而对于帕博利珠单抗,随后的III期临床试验KEYNOTE-394(美国临床试验数据库注册号:NCT03062358)获得了有统计学意义的结果(主要终点mOS为14.6个月),巩固了其在HCC二线治疗中的地位。另外,其他

有关 ICI 单药的临床试验如 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗 (camrelizumab) 的 II 期临床试验及 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗 (durvalumab) 的 I / II 期临床试验等都取得了不错的结果^[16-17], 其他正在进行的试验结果也值得期待 (表 1)。另外针对 TIM-3 和 LAG-3 的抑制剂甚至 CTLA-4 和 PD-1 的双特异性抑制剂的临床前试验也为 HCC 的免疫治

疗提供了多种选择^[18-20]。总体来说, 虽然近年来的临床试验表明 ICI 单药应用于晚期 HCC 有效, 但 ORR 基本上都在 20% 以下。但这些尝试对于 ICI 的广泛应用仍具有重要意义。ICI 单药使用虽然未能成为一线治疗方案, 但对于一线应用 TKI 后肿瘤进展且可能耐药的 HCC 患者, ICI 仍然是最优选择之一^[21]。

表 1 正在进行的 ICI 治疗 HCC 的临床试验

Tab 1 Ongoing clinical trials of ICIs for HCC

Trial name (NCT#)	Number of patients (evaluable)	Study regimen	Phase	Primary endpoint	Estimated study completion date	Location	Study population
Systemic therapy							
RATIONALE-301 (NCT03412773)	674	Tislelizumab vs sorafenib	III	OS	2022-05	Globe	Advanced HCC (first line)
KEYNOTE-394 (NCT03062358)	454	Pembrolizumab vs placebo	III	OS	2023-06	Asian	Advanced HCC (second line)
NCT04560894	621	SCT-I10A (PD-1 inhibitor)+SCT510 (bevacizumab biosimilar) vs sorafenib	II / III	OS	2024-09	China	Advanced HCC (first line)
COSMIC-312 (NCT03755791)	740	Cabozantinib + atezolizumab vs cabozantinib vs sorafenib	III	OS, PFS	2023-12	Globe	Advanced HCC (first line)
LEAP-002 (NCT03713593)	750	Lenvatinib + pembrolizumab vs lenvatinib + placebo	III	OS, PFS	2023-12	Globe	Advanced HCC (first line)
NCT03764293	510	Camrelizumab + apatinib vs placebo + sorafenib	III	OS, PFS	2022-06	Globe	Advanced HCC (first line)
NCT04194775	525	Nofazinlimab + lenvatinib vs placebo + lenvatinib	III	OS, PFS	2023-06	Globe	Advanced HCC (first line)
NCT04344158	648	Penpulimab + anlotinib vs sorafenib	III	OS	2024-12	Globe	Advanced HCC (first line)
NCT04523493	519	Toripalimab + lenvatinib vs placebo + lenvatinib	III	OS, PFS	2025-01	Globe	Advanced HCC (first line)
IMbrave251 (NCT04770896)	554	Atezolizumab + lenvatinib or sorafenib vs lenvatinib or sorafenib	III	OS	2024-10	Globe	HCC previously treated with atezolizumab and bevacizumab
NCT05101629	32	Lenvatinib + pembrolizumab	II	ORR	2024-12	Germany	HCC previously treated with atezolizumab and bevacizumab
NCT04696055	95	Regorafenib + pembrolizumab	II	ORR	2024-05	Globe	HCC previously treated with PD-1/PD-L1 ICIs
HIMALAYA (NCT03298451)	1 504	Durvalumab vs durvalumab + tremelimumab vs sorafenib	III	OS	2024-08	Globe	Advanced HCC (first line)
CheckMate 9DW (NCT04039607)	728	Nivolumab + ipilimumab vs sorafenib or lenvatinib	III	OS	2025-01	Globe	Advanced HCC (first line)
NCT03680508	42	Cobolimab + dostarlimab	II	ORR	2023-10	United States	Advanced HCC (first line)
NCT04567615	250	Relatlimab + nivolumab vs nivolumab	II	ORR	2026-06	Globe	HCC previously treated with TKIs
NCT04720716	490	Sintilimab + IBI310 (CTLA-4 inhibitor) vs sorafenib	III	OS, ORR	2023-12	China	Advanced HCC (first line)
NCT03605706	396	Camrelizumab + FOLFOX4 vs FOLFOX4 + placebo	III	OS	2023-12	China	Advanced HCC (first line)

续表 1

Trial name (NCT#)	Number of patients (evaluable)	Study regimen	Phase	Primary endpoint	Estimated study completion date	Location	Study population
Locoregional therapy							
TACE-3 (NCT04268888)	522	TACE/TAE+nivolumab vs TACE/TAE+placebo	II / III	OS, TTTP	2026-06	United Kingdom	Intermediate stage HCC
EMERALD-1 (NCT03778957)	724	TACE+durvalumab+bevacizumab vs TACE+durvalumab+placebo vs TACE+placebo	III	PFS	2024-08	Globe	Locoregional HCC not amenable to curative therapy
NCT04712643	342	TACE+atezolizumab+bevacizumab vs TACE	III	OS, PFS	2027-02	Asian	Untreated HCC
LEAP-012 (NCT04246177)	950	TACE+pembrolizumab+lenvatinib vs TACE+placebo	III	PFS, OS	2029-12	Globe	Incurable/non-metastatic HCC
NCT04167293	116	SBRT+sintilimab vs SBRT	III	PFS	2022-10	China	HCC with PVI after arterially directed therapy
NCT03572582	49	Nivolumab+TACE	II	ORR	2023-06	Germany	Intermediate stage HCC
Adjuvant therapy							
KEYNOTE-937 (NCT03867084)	950	Pembrolizumab vs placebo	III	OS, RFS	2025-06	Globe	HCC with complete radiological response after surgical resection or local ablation
CheckMate 9DX (NCT03383458)	545	Nivolumab vs placebo	III	RFS	2025-12	Globe	HCC after curative hepatic resection or ablation
IMbrave050 (NCT04102098)	668	Atezolizumab+bevacizumab	III	RFS	2027-07	Globe	HCC after surgical resection or ablation
EMERALD-2 (NCT03847428)	877	Durvalumab+placebo vs durvalumab+tremelimumab vs placebo	III	RFS	2024-05	Globe	HCC after curative treatment
JUPITER 04 (NCT03859128)	402	Toripalimab vs placebo	II / III	RFS	2023-08	China	HCC after radical resection
NCT04639180	674	Camrelizumab+apatinib	III	RFS	2024-07	China	HCC after curative resection or ablation
Neoadjuvant therapy							
TALENT (NCT04615143)	80	Tislelizumab vs tislelizumab+lenvatinib	II	DFS	2025-12	China	Resectable recurrent HCC
NCT03867370	40	Toripalimab+lenvatinib vs toripalimab	I b/ II	pRR	2022-10	China	Resectable HCC
NCT04174781	61	Sintilimab+DEB-TACE	II	PFS	2022-09	China	Early and intermediate HCC
NCT03682276	32	Ipilimumab+nivolumab	I / II	Delay to surgery and incidence of treatment-emergent adverse events	2022-09	United Kingdom	Prior to liver resection in HCC
NCT05185739	60	Pembrolizumab+lenvatinib vs pembrolizumab vs lenvatinib	II	Major pRR	2026-06	United Kingdom	Resectable HCC

ICI: Immune checkpoint inhibitor; HCC: Hepatocellular carcinoma; NCT: National clinical trial; PD-1: Programmed cell death protein 1; CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; FOLFOX4: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; TACE: Transarterial chemoembolization; TAE: Transarterial embolization; SBRT: Stereotactic body radiotherapy; DEB-TACE: TACE with drug-eluting beads; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; ORR: Objective response rate; TTTP: Time-to-TACE-progression; RFS: Recurrence-free survival; DFS: Disease-free survival; pRR: Pathological response rate; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; TKI: Tyrosine kinase inhibitor; PVI: Portal vein infusion.

1.2 ICI联合用药方案的应用

1.2.1 ICI联合靶向治疗 ICI与VEGF抑制剂联合具有协同作用,靶向VEGF的治疗可作用于肿瘤免疫循环的多个环节,如阻滞肿瘤血管系统的恶性增生,增加肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中细胞毒性T淋巴细胞浸润,抑制肿瘤相关巨噬细胞、髓源抑制性细胞和辅助性T细胞等免疫抑制细胞的活性等,从而使HCC的TME处于免疫活化状态,提高免疫治疗的响应率^[22]。Ⅲ期临床试验IMbrave150研究结果显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗是十余年来首次被证实的药物疗效显著优于索拉非尼的方案,据此,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗被美国FDA和我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于治疗既往未接受过系统治疗的不可切除HCC患者,这是免疫疗法在晚期HCC一线领域的重大突破,使HCC免疫治疗迈入联合治疗时代^[9]。最新数据表明,在全球人群中,与索拉非尼相比,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在统计学和临床意义上均可显著改善mOS(19.2个月vs 13.4个月)和mPFS(6.9个月vs 4.3个月),ORR可达30.0%,同时3~4级不良事件的发生率也较低,生存率和疗效获益率也更高^[23](表2)。该项研究更新的数据显示HCC一线治疗Ⅲ期临床研究中迄今最长的mOS,也证实了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗是晚期不可切除HCC系统治疗的理想治疗方案。然而,对于既往接受过TKI治疗的HCC患者,这一方案并没有显示出很好的效果,这可能与TKI耐药有关^[24]。此外,Ib期GO30140研究初步显示阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗不可切除HCC比阿替利珠单抗单药更有效,期待未来Ⅲ期临床研究可进一步验证这一结果^[25](表2)。另一项PD-L1抑制剂联合VEGF抑制剂的Ⅱ/Ⅲ期临床试验ORIENT-32结果显示,信迪利单抗(sintilimab)联合贝伐珠单抗生物类似物IBI305可以改善不可切除HCC患者的mOS和mPFS,显著提高ORR且安全可控,该联合方案已于2021年被我国NMPA批准用于不可切除HCC的一线治疗^[26](表2)。此外还有许多正在进行中的关于ICI联合VEGF单抗方案治疗HCC的临床试验(表1),结果值得期待。

ICI联合TKI方案也显示出抗HCC的疗效。仑伐

替尼可显著抑制辅助性T细胞的募集,增加CD8⁺T细胞的浸润,联合ICI具有协同效应^[27-28]。Ib期单臂临床试验KEYNOTE-524的最新结果表明仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗晚期HCC的mOS为22个月,mPFS为8.6个月,ORR为36.0%,显示出良好的抗肿瘤活性且毒性可控^[29](表2)。基于中期数据,美国FDA已授予这一联合方案作为不可切除HCC一线治疗的突破性治疗方法。该方案的安全性和有效性正在Ⅲ期临床试验LEAP-002中进行评估,研究结果将在后续公布(表1)。此外,Ⅲ期临床试验COSMIC-312显示出阿替利珠单抗联合卡博替尼(cabozantinib)相比索拉非尼具有更长的mPFS,然而最近的结果显示其mOS并无改善;研究者不打算向美国FDA提交补充性新药申请,但完整的结果将在未来的医学会议上公布^[30](表2)。其他方案的临床试验如卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(apatinib)方案的Ⅱ期RESCUE试验及抗PD-L1抑制剂阿维利尤单抗(avelumab)联合阿昔替尼(axitinib)的VEGF liver 100试验均显示出良好的mOS、ORR以及可控的安全性^[31-32](表2)。值得一提的是,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼方案的Ⅲ期临床试验(NCT03764293)最近宣布其主要终点PFS和OS已达到,具体结果将于后续公布(表1)。此外,一项研究证实了TKI与PD-1抑制剂的联合治疗方案适用于不可切除的HCC患者,是一种可行的转化疗法^[33]。在此基础上,研究者进一步探索了HCC患者在经仑伐替尼联合PD-1抑制剂转化治疗后再进行手术的疗效与安全性,结果证实了这一方案的可行性^[34],使HCC的转化治疗从理论构建逐渐走向临床实践,期待将来有更多的ICI相关方案应用于HCC的转化治疗。

1.2.2 双ICI联合治疗 双ICI联合疗法目前的主要方案为CTLA-4抑制剂联合PD-1/PD-L1抑制剂,这种靶点位置不同的方案可以协同作用并抑制耐药的产生,即CTLA-4的阻断可以增加肿瘤浸润的CD8⁺T细胞数量,有助于PD-1/PD-L1抑制剂发挥作用。目前处于二线治疗的纳武利尤单抗联合CTLA-4抑制剂伊匹木单抗(ipilimumab)方案是最佳方案,这是基于CheckMate 040中队列4的结果,伊匹木单抗最高剂量的联合方案显示出最优的疗效,但也出现了较高的不良反应发生率^[35](表2)。

Ⅲ期临床试验 CheckMate 9DW 正在进一步探索这种组合的临床疗效及不良反应(表1)。另一种 PD-L1 抑制剂量伐利尤单抗联合曲美木单抗方案在前期临床试验中显示出较好的 mOS 及 ORR^[36], 基于此, Ⅲ期临床试验 HIMALAYA 研究^[37] 进一步评估了该方案的疗效和安全性(表2)。研究起初分为4组: 300 mg 曲美木单抗+1 500 mg 度伐利尤单抗(T300+D, 又称 STRIDE 方案)组、度伐利尤单抗单药组、索拉非尼组和 75 mg 曲美木单抗+1 500 mg 度伐利尤单抗(T75+D)组, 后来 T75+D 组因前期研究不尽人意而关闭。该研究于 2022 年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会上公布了最

新研究成果: 在主要研究终点方面, 与索拉非尼相比, STRIDE 方案显著延长了患者 mOS, STRIDE 方案组、度伐利尤单抗组、索拉非尼组的 mOS 分别为 16.4、16.6、13.8 个月, mPFS 分别为 3.8、3.7、4.1 个月, ORR 分别为 20.1%、17.0%、5.1%; 在安全性方面, STRIDE 方案组、度伐利尤单抗组、索拉非尼组 3~4 级治疗相关不良反应发生率分别为 25.8%、12.9% 和 36.9%。STRIDE 方案是在一线治疗 HCC 患者中首次显著改善了 mOS 的双 ICI 联合疗法, 这一方案或将被批准成为晚期 HCC 新的一线治疗方案。其他双 ICI 联合方案的试验也在进行中, 其中包括了对多种免疫检查点分子的探索(表1)。

表 2 ICI 联合系统性药物治疗晚期 HCC 的主要临床试验结果

Tab 2 Results of key clinical trials of ICIs combined with systemic therapy for advanced HCC

Trial name (NCT#)	n	Study regimen	Phase	Setting	mOS/month	mPFS*/month	ORR*/%	AE of grade ≥3/%
IMbrave150 ^[23] (NCT03434379)	501	Atezolizumab+ bevacizumab	Ⅲ	First	19.2	6.9	30.0	45
GO30140 ^[25] (NCT02715531)	104	Atezolizumab+ bevacizumab	I b	First	17.1	7.3	35.6	52.9
ORIENT-32 ^[26] (NCT03794440)	380	Sintilimab+IBI305 (bevacizumab biosimilar)	Ⅱ / Ⅲ	First	Ongoing	4.6	20.5	55
KEYNOTE-524 ^[29] (NCT03006926)	104	Pembrolizumab+ lenvatinib	I b	First	22.0	9.3	36.0	67
COSMIC-312 ^[30] (NCT03755791)	432	Cabozantinib+ atezolizumab	Ⅲ	First	No improvement (specific results have not reported)	6.8	11	53
RESCUE ^[32] (NCT03463876)	120	Camrelizumab+ apatinib	Ⅱ	Second	Ongoing	5.5	22.5	76.7
RESCUE ^[32] (NCT03463876)	70	Camrelizumab+ apatinib	Ⅱ	First	Ongoing	5.7	34.3	78.6
CheckMate 040 (cohort 4) ^[35] (NCT01658878)	50	Nivolumab+ ipilimumab	I / Ⅱ	Second	22.8	Ongoing	32.0	53.1
Study22 ^[36] (NCT02519348)	75	Durvalumab+ tremelimumab	I / Ⅱ	Second	18.7	2.2	22.7	35.1
HIMALAYA ^[37] (NCT03298451)	393	Durvalumab+ tremelimumab	Ⅲ	First	16.4	3.8	20.1	28.1
NCT03092895 ^[38]	34	Camrelizumab+ FOLFOX4/GEMOX	Ⅱ	First	Ongoing	5.5	26.5	85.3

*Based on RECIST 1.1. ICI: Immune checkpoint inhibitor; HCC: Hepatocellular carcinoma; NCT: National Clinical Trial; mOS: Median overall survival; mPFS: Median progression-free survival; ORR: Objective response rate; AE: Adverse event; FOLFOX4: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; GEMOX: Gemcitabine and oxaliplatin.

1.2.3 ICI 联合化学治疗 传统化学治疗药物可诱发免疫原性细胞死亡, 促进肿瘤相关抗原等免疫刺激分子的分泌或暴露, 使机体产生抗肿瘤免疫反应, 诱导 CD8⁺ T 细胞渗入肿瘤, 增强 PD-1 抑制剂的抗肿瘤效果^[39]。卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4

(亚叶酸钙、氟尿嘧啶联合奥沙利铂)/GEMOX (吉西他滨联合奥沙利铂) 全身化学治疗的方案在Ⅱ期临床试验中显示出良好的疗效^[38](表2), 而Ⅲ期试验(NCT03605706)正在进行中(表1)。在探索 ICI 和传统化学治疗药物联合

方案时,如何确保化学治疗药物可促进而不是削弱机体的整体免疫系统是未来需要面对的一个挑战。

1.2.4 ICI联合局部治疗 ICI联合局部治疗可以解决肿瘤局部治疗后的进展问题。两者的协同效应可诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡,通过上调抗原提呈细胞表面主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex I, MHC-I) 类分子的表达促进抗原提呈功能,促进 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的活化,从而增强抗肿瘤免疫反应^[2]。一项曲美木单抗联合射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 或经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗进展期 HCC 的 I / II 期临床试验结果显示,曲美木单抗联合 RFA 方案的安全性可接受且无剂量限制性毒性,ORR 为 26.3%, mOS 为 12.3 个月,并发现肿瘤内 CD8⁺ T 细胞和其他免疫细胞浸润增加^[40]。此外, Ib 期 PETAL 研究的中期结果证实了 TACE 联合帕博利珠单抗治疗 HCC 的安全性可以接受^[41]。除了单药 ICI 外,ICI 联合方案与局部治疗联用治疗 HCC 的研究也在开展。目前, III 期临床试验 EMERALD-1 正在进行中,其旨在评估 TACE 联合度伐利尤单抗和贝伐珠单抗在 HCC 患者中的疗效和安全性 (表 1)。

2 ICI 在 HCC 辅助和新辅助治疗中的研究进展

2.1 ICI 在辅助治疗中的应用 辅助治疗旨在清除体内的肿瘤细胞从而抑制肿瘤新病灶的产生,免疫治疗可以启动全身的抗肿瘤免疫反应来杀死体内各处的肿瘤细胞,防止肿瘤的复发或转移^[42]。有文献报道,手术可能通过促进肿瘤相关巨噬细胞的 M2 型极化并改变辅助性 T 细胞表型之间的平衡来促进肿瘤的生长,而通过辅助免疫治疗可以消除手术对免疫系统的影响^[43]。目前大多数辅助治疗研究的主要终点为无复发生存期 (relapse-free survival, RFS)^[44]。III 期临床试验 CheckMate 9DX 正在评估纳武利尤单抗作为 HCC 辅助治疗的前景 (表 1),结果令人期待。有报告指出未来纳武利尤单抗一半的销售额将源于其在辅助治疗领域的应用^[45]。此外,正在进行的 III 期临床试验 EMERALD-2 旨在评估度伐利尤单抗联合曲美木单抗或度伐利尤单抗单药治疗作为辅助治疗的疗效和安全性 (表 1)。目前涉及 ICI 辅助治疗的多项临

床试验仍在进行中 (表 1)。

2.2 ICI 在新辅助治疗中的应用 在肿瘤局部微环境尚存在免疫活性,局部血管淋巴管尚有功能的情况下,新辅助治疗可以有效地杀伤肿瘤细胞和发生微转移的肿瘤细胞,提高患者的手术切除率,改善预后并防止复发,是恶性肿瘤多学科治疗的重要组成部分^[46]。但是,自 HCC 分子靶向药问世十几年来新辅助治疗的研究并没有取得很大进展,而免疫治疗的兴起使 HCC 的新辅助治疗重获生机。目前大多数新辅助治疗研究的主要终点为完全缓解率 (complete response rate, CRR)^[44]。一项评估纳武利尤单抗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于可切除 HCC 的 II 期临床试验的中期报告证实,单药组和联用组均可显著提高 CRR,治疗安全,不延迟手术切除时间,且可增加 TME 中 CD8⁺ T 细胞浸润^[47]。另一项 Ib 期临床试验也显示纳武利尤单抗联合卡博替尼方案提高了 CRR^[48],而且术后切缘 B 细胞富集并呈现独特的空间排列^[49]。目前,临床上对肝移植前使用 ICI 的安全性仍存在质疑,主要与移植后免疫排斥有关^[50-51]。因此,肝移植前使用 ICI 的探索仍是一个挑战,在尚未纳入临床指南之前,在 III 期临床试验中移植前使用 ICI 仍需谨慎。

3 挑战与展望

虽然 ICI 应用于晚期 HCC 治疗的时间较短,但近年来相关临床试验不断取得令人振奋的数据,多种治疗方案的出现开启了新时代,同时这些免疫治疗方案有望在早中期 HCC 的辅助或新辅助治疗中应用。HIMALAYA 研究最新公布的数据显示,STRIDE 方案的 mOS 和 ORR 较 IMbrave150 研究中阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗方案略差,为让更多患者从免疫治疗中获益,未来一线优选方案可能仍然是阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗,但 STRIDE 方案可应用于存在贝伐珠单抗禁忌证或基线肿瘤负荷较小的患者。未来新方案的探索仍将以临床应用为导向,随着新的一线疗法的获批,后续临床试验中使用索拉非尼或仑伐替尼作为标准对照并非唯一的选择,将阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗纳入标准对照是未来需要考虑的问题。此外,针对已经获益于联合治疗方案的 HCC 患者,后续还需进一步调整给药剂量、时长及次序,以实现患者生存获益的最大化。

最近 ICI 在肝癌转化治疗中的应用备受关注,仑伐替尼等 TKI 与 PD-1 抑制剂联用使不可切除的 HCC 转为可切除,被证实是一种安全有效的系统转化治疗方案。但值得注意的是,在系统转化治疗时,需要做好术前精准评估、术中仔细操作和术后密切观察,为 HCC 患者争取更多获益,力争更多治愈。目前 ICI 在辅助治疗和新辅助治疗中的应用研究结果尚不充分,仍需更多的临床试验验证 ICI 的疗效和安全性。

总之, HCC 治疗在未来面临的挑战众多,包括如何客观准确地遴选适宜人群接受系统治疗、局部治疗单用或联用方案,如何全面有效地评估各种联合方案的应用价值,如何制定科学稳妥的评价标准来评估联合方案在辅助治疗或新辅助治疗中的临床获益程度等,这些问题的解决也是未来 ICI 药物研发需要努力的重要方向。此外,在 ICI 相关研究和应用取得巨大进步的同时,我们仍应注意到有相当一部分人群未能从 ICI 治疗中获益,包括对 ICI 无反应性和治疗缓解后再次复发的 HCC 患者。因此,开发能预测疗效的生物标志物以筛选最能获益的患者群体、制定个性化的精准治疗策略并发展应对 ICI 耐药的联合方案也是未来面临的重大挑战。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, 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: 209-249.
- [2] LLOVET J M, DE BAERE T, KULIK L, HABER P K, GRETEN T F, MEYER T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18: 293-313.
- [3] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, SINGAL A G, PIKARSKY E, ROAYAIE S, et al. Hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3.
- [4] KUDO M, FINN R S, QIN S K, HAN K H, IKEDA K, PISCAGLIA F, 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: 1163-1173.
- [5] TEIXEIRA FARINHA H, DIGKLIA A, SCHIZAS D, DEMARTINES N, SCHÄFER M, MANTZIARI S. Immunotherapy for esophageal cancer: state-of-the art in 2021[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 554. DOI: 10.3390/cancers14030554.
- [6] KOLE C, CHARALAMPAKIS N, TSAKATIKAS S, KOURIS N I, PAPAXOINIS G, KARAMOUZIS M V, et al. Immunotherapy for gastric cancer: a 2021 update[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14: 41-64.
- [7] MAMDANI H, MATOSEVIC S, KHALID A B, DURM G, JALAL S I. Immunotherapy in lung cancer: current landscape and future directions[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 823618. DOI: 10.3389/fimmu.2022.823618.
- [8] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, CROCENZI T S, KUDO M, HSU C, 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.
- [9] FINN R S, QIN S K, IKEDA M, GALLE P R, DUCREUX M, KIM T Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1894-1905.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69: 182-236.
- [11] SANGRO B, GOMEZ-MARTIN C, DE LA MATA M, IÑARRAIRAEGUI M, GARRALDA E, BARRERA P, 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: 81-88.
- [12] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, HILGARD P, GANE E, BLANC J F, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390.
- [13] ZHU A X, FINN R S, EDELINE J, CATTAN S, OGASAWARA S, PALMER D, 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: 940-952.
- [14] YAU T, PARK J W, FINN R S, CHENG A L, MATHURIN P, EDELINE J, et al. CheckMate 459: 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(Suppl 5): v874-v875.
- [15] FINN R S, RYOO B Y, MERLE P, KUDO M, BOUATTOUR M, LIM H Y, 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: 193-202.
- [16] QIN S K, REN Z G, MENG Z Q, CHEN Z D, CHAI X L, XIONG J P, 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: 571-580.

- [17] WAINBERG Z A, SEGAL N H, JAEGER D, LEE K H, MARSHALL J, ANTONIA S J, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 4071. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4071.
- [18] DOVEDI S J, ELDER M J, YANG C N, SITNIKOVA S I, IRVING L, HANSEN A N, et al. Design and efficacy of a monovalent bispecific PD-1/CTLA4 antibody that enhances CTLA4 blockade on PD-1⁺ activated T cells[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11: 1100-1117.
- [19] WANG J, SANMAMED M F, DATAR I, SU T T, JI L, SUN J W, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J/OL]. *Cell*, 2019, 176: 334-347.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.010.
- [20] GANJALIKHANI HAKEMI M, JAFARINIA M, AZIZI M, REZAEIPOOR M, ISAYEV O, BAZHIN A V. The role of TIM-3 in hepatocellular carcinoma: a promising target for immunotherapy?[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 601661. DOI: 10.3389/fonc.2020.601661.
- [21] BRUIX J, CHAN S L, GALLE P R, RIMASSA L, SANGRO B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: an EASL position paper[J]. *J Hepatol*, 2021, 75: 960-974.
- [22] SHIGETA K, DATTA M, HATO T, KITAHARA S, CHEN I X, MATSUI A, et al. Dual programmed death receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade promotes vascular normalization and enhances antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71: 1247-1261.
- [23] CHENG A L, QIN S K, IKEDA M, GALLE P R, DUCREUX M, KIM T Y, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76: 862-873.
- [24] YAMADA T, MINAMI T, TATEISHI R, KOIKE K. Limited efficacy of atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma previously treated with tyrosine kinase inhibitor[J]. *Liver Int*, 2021, 41: 2233-2234.
- [25] LEE M S, RYOO B Y, HSU C H, NUMATA K, STEIN S, VERRET W, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 808-820.
- [26] REN Z G, XU J M, BAI Y X, XU A B, CANG S D, DU C 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: 977-990.
- [27] KIMURA T, KATO Y, OZAWA Y, KODAMA K, ITO J, ICHIKAWA K, et al. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109: 3993-4002.
- [28] TORRENS L, MONTIRONI C, PUIGVEHÍ M, MESROPIAN A, LESLIE J, HABER P K, et al. Immunomodulatory effects of lenvatinib plus anti-programmed cell death protein 1 in mice and rationale for patient enrichment in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 74: 2652-2669.
- [29] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, SUNG M W, BARON A D, KUDO M, et al. Phase 1b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 2960-2970.
- [30] KELLEY R K, YAU T, CHENG A L, KASEB A, QIN S, ZHU A X, et al. VP10-2021: Cabozantinib (C) plus atezolizumab (A) versus sorafenib (S) as first-line systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from the randomized phase III COSMIC-312 trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: 114-116.
- [31] KUDO M, MOTOMURA K, WADA Y, INABA Y, SAKAMOTO Y, KUROSAKI M, et al. Avelumab in combination with axitinib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from the phase 1b VEGF liver 100 trial[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10: 249-259.
- [32] XU J M, SHEN J, GU S Z, ZHANG Y, WU L H, WU J, 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: 1003-1011.
- [33] ZHU X D, HUANG C, SHEN Y H, JI Y, GE N L, QU X D, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10: 320-329.
- [34] SHEN Y H, HUANG C, ZHU X D, XU M H, CHEN Z S, TAN C J, et al. The safety profile of hepatectomy following preoperative systemic therapy with lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies versus hepatectomy alone in patients with hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Ann Surg Open*, 2022, 3: e163. DOI: 10.1097/AS9.000000000000163.
- [35] YAU T, KANG Y K, KIM T Y, EL-KHOUEIRY A B, SANTORO A, SANGRO B, 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/OL]. *JAMA Oncol*, 2020, 6: e204564. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4564.
- [36] KELLEY R K, SANGRO B, HARRIS W P, IKEDA M, OKUSAKA T, KANG Y K, et al. Efficacy, tolerability, and biologic activity of a novel regimen of tremelimumab (T) in combination with durvalumab (D) for patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl): 4508. DOI: 10.1200/

- JCO.2020.38.15_suppl.4508.
- [37] ABOU-ALFA G K, CHAN S L, KUDO M, LAU G, KELLEY R K, FURUSE J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (Pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (UHCC): HIMALAYA[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4 Suppl): 379. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.379.
- [38] QIN S K, CHEN Z D, LIU Y, XIONG J P, REN Z G, MENG Z Q, 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/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 Suppl): 4074. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4074.
- [39] WANG Y J, FLETCHER R, YU J, ZHANG L. Immunogenic effects of chemotherapy-induced tumor cell death[J]. *Genes Dis*, 2018, 5: 194-203.
- [40] DUFFY A G, ULAHANNAN S V, MAKOROVA-RUSHER O, RAHMA O, WEDEMEYER H, PRATT D, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 66: 545-551.
- [41] PINATO D J, CORTELLINIA, BALCELLS C, KILLMER S, TALBOT T, THOMAS R, et al. A phase I b study of pembrolizumab following transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): PETAL[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 75(16 Suppl): S245-S246.
- [42] SU Y Y, LI C C, LIN Y J, HSU C. Adjuvant versus neoadjuvant immunotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical and immunologic perspectives[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41: 263-276.
- [43] KRALL J A, REINHARDT F, MERCURY O A, PATTABIRAMAN D R, BROOKS M W, DOUGAN M, et al. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10: ean3464. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan3464.
- [44] LLOVET J M, VILLANUEVA A, MARRERO J A, SCHWARTZ M, MEYER T, GALLE P R, et al. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference[J]. *Hepatology*, 2021, 73(Suppl 1): 158-191.
- [45] DAWKINS J, WEBSTER R M. The hepatocellular carcinoma market[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 13-14.
- [46] TOPALIAN S L, TAUBE J M, PARDOLL D M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J/OL]. *Science*, 2020, 367: eaax0182. DOI: 10.1126/science.aax0182.
- [47] KASEB A, DUDA D G, TRAN CAO H S, ABUGABAL Y I, VENCE L M, RASHID A, et al. Randomized, open-label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone versus nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC[J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5): v880. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.038.
- [48] YARCHOAN M, ZHU Q F, DURHAM J N, GROSS N, CHARMSAZ S, LEATHERMAN J M, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant cabozantinib and nivolumab in patients with borderline resectable or locally advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3 Suppl): 335. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.335.
- [49] HO W J, ZHU Q F, DURHAM J, POPOVIC A, XAVIER S, LEATHERMAN J, et al. Neoadjuvant cabozantinib and nivolumab converts locally advanced HCC into resectable disease with enhanced antitumor immunity[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2: 891-903.
- [50] NORDNESS M F, HAMEL S, GODFREY C M, SHI C J, JOHNSON D B, GOFF L W, et al. Fatal hepatic necrosis after nivolumab as a bridge to liver transplant for HCC: are checkpoint inhibitors safe for the pretransplant patient?[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20: 879-883.
- [51] CHEN G H, WANG G B, HUANG F, QIN R, YU X J, WU R L, et al. Pretransplant use of toripalimab for hepatocellular carcinoma resulting in fatal acute hepatic necrosis in the immediate postoperative period[J/OL]. *Transpl Immunol*, 2021, 66: 101386. DOI: 10.1016/j.trim.2021.101386.

[本文编辑] 孙岩