

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2020 年 7 月 28 日      第 28 卷      第 14 期      (Volume 28 Number 14)



**14/2020**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 563 新型冠状病毒通过消化道感染与传播的可能性浅析  
刘纯杰
- 570 抑癌基因miR-302b在恶性肿瘤中的调控机制  
李敏娜, 路宁, 王艺璇, 张晓庆, 周莹, 张明鑫

### 基础研究

- 581 二甲双胍增强索拉非尼诱导HepG2细胞凋亡的分子机制  
叶艳清, 曾斌, 廖跃光, 刘茂生, 华宗荣

### 临床研究

- 587 低氧条件下药物性肝损伤的临床特征及预后分析  
袁玲, 杨永耿
- 594 可溶性fms样酪氨酸激酶-1与急性胰腺炎早期严重程度预测价值的系统评价和meta分析  
吕永才, 姚燕华, 雷静静, 徐菁霞

### 文献综述

- 605 免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌的临床研究进展  
张金枝, 马雨竹, 顾佳麟, 霍介格
- 617 应激与肠道疾病发生机制  
李佳佳, 任文静, 尹海燕, 赵亚飞, 唐勇

### 临床实践

- 628 新型冠状病毒肺炎患者消化系统表现的回顾性研究  
吕飞, 丁祥武, 骆忠华, 方容, 郭秋霞, 吴昌维
- 637 管状吻合并全层间断减张缝合术可以降低食管癌术后颈部吻合口瘘  
郭晓锋, 张曙光
- 643 经粘膜下隧道内镜肿瘤切除手术治疗来源于固有肌层食管贲门粘膜下肿瘤临床效果观察  
左海军, 江堤, 廖素环, 苏剑东, 乐有林, 刘美红, 张卡

研究快报

- 650 希望水平在食管癌化疗患者心理痛苦与生命质量之间的中介作用  
傅云青

## 消 息

- 580 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
593 《世界华人消化杂志》正文要求  
616 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
636 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

## 封面故事

沙杰, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 靖江市人民医院消化科主任, 擅长消化道肿瘤的诊治及消化内镜技术, 江苏省“333高层次人才培养工程”培养对象, 江苏省中青年学术技术带头人。《世界华人消化杂志》编委, 主要从事消化道早期肿瘤诊治的研究。2016年受邀在美国“Digestive Disease Week, DDW”作学术报告, 论文多次在美国DDW大会壁报交流, 目前主持省级科研项目一项, 市级科研项目二项, 在国内外期刊发表论文20余篇, 其中SCI论文4篇, 中华系列杂志5篇。

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 28 Number 14 July 28, 2020

## EDITORIAL

- 563 Possibility of SARS-CoV-2 infection and transmission through the digestive tract

*Liu CJ*

- 570 Regulatory mechanism of tumor suppressor gene miR-302b in malignant tumors

*Li MN, Lu N, Wang YX, Zhang XQ, Zhou Y, Zhang MX*

## BASIC RESEARCH

- 581 Molecular mechanism for metformin to enhance pro-apoptotic effect of sorafenib in HepG2 cells

*Ye YQ, Zeng B, Liao YG, Liu MS, Hua ZR*

## CLINICAL RESEARCH

- 587 Clinical features and prognosis of drug-induced liver injury under hypoxia conditions

*Yuan L, Yang YG*

- 594 Value of soluble fms-like tyrosine 1 in early prediction of severity of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

*Lv YC, Yao YH, Lei JJ, Xue JX*

## REVIEW

- 605 Clinical research progress of immune checkpoint inhibitors in treatment of primary liver cancer

*Zhang JZ, Ma YZ, Gu JL, Huo JG*

- 617 Underlying mechanisms for intestinal diseases arising from stress

*Li JJ, Ren WJ, Yin HY, Zhao YF, Tang Y*

## CLINICAL PRACTICE

- 628 Retrospective analysis of digestive system manifestations in patients with coronavirus disease 2019

*Lv F, Ding XW, Luo ZH, Fang R, Guo QX, Wu CW*

- 637 Tubular anastomosis with full-thickness discontinuous tension-reduction suture can reduce incidence of cervical anastomotic fistula after surgery for esophageal cancer

*Guo XF, Zhang SG*

- 643 Clinical value of submucosal tunneling endoscopic resection in submucosal tumors of the esophagus and cardia derived from the muscularis propria

*Zuo HJ, Jiang D, Liao SH, Su JD, Le YL, Liu MH, Zhang K*

**RAPID COMMUNICATION**

- 650 Mediating effect of hope level between psychological pain and quality of life in patients on chemotherapy for esophageal cancer

*Fu YQ*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 14 July 28, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie Sha, PhD, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jingjiang People's Hospital, No. 28, Zhongzhou Road, Jingjiang 214500, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** July 28, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌的临床研究进展

张金枝, 马雨竹, 顾佳麟, 霍介格

**张金枝, 马雨竹, 顾佳麟, 霍介格**, 南京中医药大学第三临床医学院 江苏省中西医结合医院 江苏省南京市 210002

霍介格, 教授, 研究方向为中西医结合肿瘤学.

**作者贡献分布:** 本文综述资料由马雨竹与顾佳麟完成; 文章撰写由张金枝完成; 霍介格负责审核.

**基金项目:** 江苏省中医药管理局项目, No. SLJ0211.

**通讯作者:** 霍介格, 博士, 教授, 210002, 江苏省南京市红山路十字街100号, 南京中医药大学第三临床医学院, 江苏省中西医结合医院. [huojiege@jsatcm.com](mailto:huojiege@jsatcm.com)

**收稿日期:** 2020-03-25

**修回日期:** 2020-06-09

**接受日期:** 2020-06-24

**在线出版日期:** 2020-07-28

### Clinical research progress of immune checkpoint inhibitors in treatment of primary liver cancer

Jin-Zhi Zhang, Yu-Zhu Ma, Jia-Lin Gu, Jie-Ge Huo

**Jin-Zhi Zhang, Yu-Zhu Ma, Jia-Lin Gu, Jie-Ge Huo**, The Third Clinical Medical College of Nanjing University Of Chinese Medicine, Jiangsu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

**Supported by:** Project of Administration of Traditional Chinese Medicine of Jiangsu Province of China, No. SLJ0211.

**Corresponding author:** Jie-Ge Huo, PhD, Professor, Jiangsu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hongshan Road, No. 100, Shizi Street, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. [huojiege@jsatcm.com](mailto:huojiege@jsatcm.com)

**Received:** 2020-03-25

**Revised:** 2020-06-09

**Accepted:** 2020-06-24

**Published online:** 2020-07-28

### Abstract

Primary liver cancer (PLC) is a common malignant tumor

of the digestive system in China. At present, the main treatments for liver cancer (LC) are surgical resection, radiofrequency ablation, chemotherapy, transarterial chemoembolization, and liver transplantation. Due to the limited treatment options, the overall 5-year survival rate of patients with advanced LC is still low. New treatments are urgently needed to prolong their survival and improve their quality of life. In recent years, immune checkpoint inhibitors represented by programmed death receptor-1 and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 have made breakthrough progress in the treatment of LC, and bring new hope for LC patients. In this paper, the clinical research progress of immune checkpoint inhibitors in the treatment of PLC is reviewed.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Primary liver cancer; Immune checkpoint inhibitor; PD-1/PD-L1; CTLA-4; Combination therapy

**Citation:** Zhang JZ, Ma YZ, Gu JL, Huo JG. Clinical research progress of immune checkpoint inhibitors in treatment of primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(14): 605-616  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/605.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i14.605>

### 摘要

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其主要病理类型为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 目前HCC的主要治疗手段有手术切除、射频消融、化疗、经动脉栓塞化疗、肝移植等. 因晚期肝癌(liver cancer, LC)患者能选择的治疗方式有限, 整体五年生存率仍较低, 他们迫切需要新的治疗方法延长生存期及改善生活质量. 近年来以程序性死亡受体-1和细胞毒T淋巴细胞相关抗原4为代表的多个免疫检查点抑制剂在治疗LC上有突破性的进展, 为LC患者带来新的治疗希望.



本文就免疫检查点抑制剂在PLC治疗中的临床研究进展进行阐述。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 原发性肝癌; 免疫检查点抑制剂; PD-1/PD-L1; CTLA-4; 联合用药

**核心提要:** 本文主要综述了肿瘤免疫应答机制, 免疫检查点抑制剂在原发性肝癌的应用, 联合治疗, 免疫治疗疗效生物标志物及免疫检查点抑制剂应用中遇到的挑战。

**文献来源:** 张金枝, 马雨竹, 顾佳麟, 霍介格. 免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(14): 605-616  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i14/605.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i14.605>

## 0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是常见的肝脏恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在全球癌症排名第7位和第3位, 其中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占90%, 并且其发病率仍在增加<sup>[1]</sup>. 2018年PLC新发病例约为841080例, 死亡病例约为781631例<sup>[2]</sup>. 乙型肝炎是我国HCC最常见的致病因素, 而丙型肝炎和非酒精性脂肪性肝炎是在欧美最常见的病因, 在两种HCC相关病毒中, 乙型肝炎占病毒相关肝癌(liver cancer, LC)的75%至80%, 而丙型肝炎约占10%至20%<sup>[3]</sup>. 对于早期LC患者, 手术、局部破坏性治疗和肝移植可提供治愈的潜力<sup>[4]</sup>. 对于无法手术的晚期LC患者只能被迫采用有限的姑息性治疗, 五年生存率仅为11%. 近年来, 免疫治疗已成为癌症的重要治疗手段, 常见的免疫治疗如过继性细胞疗法、免疫检查点抑制剂、癌症疫苗接种等治疗PLC疗效显著, 为LC患者带来新的希望. 本文就免疫检查点抑制剂在PLC治疗中的临床研究进展进行综述。

## 1 肿瘤免疫应答机制

免疫系统在癌症的发生发展中具有双重作用: 一方面可以通过破坏癌细胞或抑制癌细胞的生长来抑制肿瘤的生长, 另一方面可以通过在肿瘤微环境中建立有利于肿瘤的生长和转移的有利条件来促进肿瘤的发展<sup>[5,6]</sup>. 机体可以通过以T细胞为主导的细胞免疫识别和杀伤肿瘤细胞.T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)在主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的作用与肿瘤抗原结合产生第一信号, 抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)上的B7分子与T细胞上的协同刺激CD28分子受体结合产生第二信号, 两个信号

共同刺激作用促进T细胞活化, 激活细胞免疫, 从而杀死癌细胞<sup>[7]</sup>. 与此同时, 癌细胞分泌趋化因子和细胞因子以募集免疫抑制细胞产生免疫抑制性肿瘤微环境, 这些免疫抑制细胞通过表达和产生各种因子直接抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞的细胞毒功能, 抑制抗肿瘤免疫反应, 最终导致肿瘤逃逸<sup>[8]</sup>. 在肝脏独特的免疫抑制肿瘤微环境中, 存在着大量的免疫抑制细胞. 髓样来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)、调节性T细胞(regulatory cells, Treg)、肿瘤相关巨噬细胞等免疫抑制细胞被认为是逃避免疫监测癌症的关键因素. 研究表明, 肿瘤通过诱导趋化因子CCL28的表达来促进Treg的募集, 从而抑制效应T细胞功能以维持肿瘤免疫逃逸并通过分泌VEGFA促进肿瘤血管生成<sup>[9]</sup>. MDSC是骨髓来源的一种异质性细胞, 不仅可以抑制NK细胞的细胞毒性活性还能诱导Treg细胞抑制T细胞的功能. 此外, 试验证明, LC患者MDSC的发生频率与肿瘤的进展相关, 抑制MDSC可改善LC患者的预后<sup>[10]</sup>.

## 2 免疫检查点抑制剂在PLC的应用

免疫检查点是位于活化的T细胞表面抑制肿瘤免疫受体, 它与肿瘤表面抗原结合后可抑制肿瘤免疫应答, 促进肿瘤免疫逃逸. 而免疫检查点抑制剂主要通过抑制检查点介导的信号传导来重新激活肿瘤特异性T细胞并发挥抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>.

**2.1 程序性死亡受体-1抑制剂在PLC中的应用** 程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1)是一种位于T细胞表面的I型跨膜糖蛋白, 同时也在活化的B细胞和髓样细胞上表达, 其生理作用主要是能够负调节免疫反应并维持外周自身耐受<sup>[12]</sup>. PD-L1是表达在多种细胞上的PD-1配体, 其对肿瘤免疫至关重要. 当PD-L1配体与其受体结合, 可抑制T细胞迁移, 增殖和细胞毒性介质的分泌, 维持外周免疫耐受<sup>[13]</sup>. 当位于T细胞表面的PD-1受体与位于肿瘤表面的PD-L1配体结合后, 位于PD-1胞质内的酪氨酸残基被磷酸化并募集大量的蛋白酪氨酸磷酸酶, 这些蛋白酪氨酸磷酸酶可以使激酶去磷酸化并拮抗TCR和CD28受体结合发出的阳性信号, 向活化的T细胞传递免疫抑制信号, 从而导致抑制T细胞功能和T细胞衰竭<sup>[14]</sup>. 另外, PD-1可以通过增加转录因子(例如BATF)的表达来抑制T细胞功能<sup>[15]</sup>. 研究表明, 在PLC患者中, PD-1受体高表达于肝脏浸润淋巴细胞中, 且PD-1受体表达水平在肿瘤组织中明显高于肿瘤邻近组织或肝硬化组织<sup>[16]</sup>. 所以, 通过抑制PD-1/PD-L1途径, 重新激活T细胞, 正向调节机体免疫应答, 释放炎症细胞因子和细胞毒性颗粒从而杀死肿瘤细胞。

2.1.1 Nivolumab: 美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration, FDA)于2017-09批准PD-1抑制剂Nivolumab应用于治疗患有HCC的患者<sup>[17]</sup>. 在一项回顾性研究发现, 应用Nivolumab治疗的34名晚期HCC患者, 整个队列的中位总生存期(overall survival, OS)为7.5 wk, 在34名患者中有4名患者(11.8%)疾病部分缓解和8名患者(23.5%)疾病稳定, 20名患者(58.8%)死亡, 有16名患者(80%)死于肿瘤进展, 3名患者(15%)死于急性肝功能衰竭和1名死于致死性静脉曲张出血(5%); 安全性方面, 2名患者发生3级毒性反应(5.9%), 有8名患者(23.5%)在治疗期间AFP水平下降<sup>[18]</sup>. 在一项对CheckMate 040数据结果分析中, 比较了亚洲HCC人群和全球HCC人群中在应用过索拉非尼情况下使用nivolumab治疗的有效性和安全性. 研究对象是全球182名意向治疗(intention to treat, ITT)人群和85名亚洲人群, 其中多数患者接受nivolumab 3 mg/kg (ITT,  $n = 154$ ; 亚洲,  $n = 76$ )的治疗. 结果发现, 全球ITT人群和亚洲患者的中位随访时间分别为31.6 mo和31.3 mo, 客观缓解率分别为14%和15%, 中位的反应持续时间分别是19.4 mo和9.7 mo, 中位整体生存时间分别为15.1 mo和14.9 mo<sup>[19]</sup>. 上述两项研究可见, nivolumab在应用过索拉非尼治疗后的晚期HCC患者安全且有效, 并且在全球ITT人群和亚洲人群中疗效和安全性是相当的. 2019年的ESMO年会上, 香港大学Thomas Yau教授口头汇报了Checkmate240的最新研究结果. Checkmate459是一项全球多中心的旨在评估Nivolumab对比索拉非尼一线治疗晚期LC III期临床研究. 结果表明, 尽管没有统计学意义, 但与索拉非尼相比, Nivolumab显示出更大的耐受性和临床意义上的OS改善, 并且拥有良好的安全性, 这与之前报告一致<sup>[20]</sup>.

2.1.2 Pembrolizumab: Pembrolizumab是一种IgG4/K同种型人源化单克隆抗体, 可直接抑制PD-1受体与其PD-L1配体和PD-L2配体的结合. Pembrolizumab于2018-11-10获得FDA的加速批准, 作为索拉非尼治疗后HCC治疗的二线药物<sup>[21]</sup>. 在一项II期KEYNOTE-224试验中, 研究目标是病理类型确定为HCC, 应用过索拉非尼不耐受或者治疗后病情仍进展的, ECOG体力状态0-1, 肝功能Child-Pugh A级的患者. 患者每3 wk静脉注射200 mg pembrolizumab, 持续2年. 结果显示, 104名患者18例客观反应, 总反应率为17%, 46名(44%)受试者疾病稳定, 34名(33%)患有疾病进展<sup>[22]</sup>. KEYNOTE-240是一项随机、双盲、旨在研究Pembrolizumab对HCC的二线治疗效果的III期临床试验. 该研究共纳入413名患者, 按2:1随机分配接受Pembrolizumab 200 mg + 最佳支持治疗或安慰剂 + 最佳支持治疗, 每3 wk为1个周期, 最终评价指标为

OS和无进展生存期. 结果显示, Pembrolizumab组的OS为13.9 mo比安慰剂组的10.6 mo长了3 mo, 中位无进展生存期Pembrolizumab组为3 mo, 而安慰剂组是2.8 mo, 与安慰剂相比, 治疗组的OS和无进展生存期(progression free survival, PFS)均有改善<sup>[23]</sup>.

2.2 Atezolizumab Atezolizumab为PD-L1免疫抑制剂, 在2020年ESMO年会上, 发布了IMbrave150临床试验(NCT03434379) III期研究结果. IMbrave150试验是一项旨在评估Atezolizumab联合Bevacizumab或Sorafenib治疗HCC患者疗效的III期、多中心、开放性研究. 该试验共招募了501例未曾接受过HCC全身治疗的患者. 在2:1随机分组后, 每3 wk对336例患者给予1200 mg静脉注射Atezolizumab和15 mg/kg静脉注射Bevacizumab治疗, 165例患者接受400 mg Sorafenib每日两次. 试验结果表明, 与Sorafenib组相比, Atezolizumab+Bevacizumab可以延长患者QOL的TTD时间(中位TTD, 11.2 mo vs 3.6 mo)、机体功能TTD时间(中位TTD, 13.1 mo vs 4.9 mo)和角色功能TTD时间(中位TTD, 9.1 mo vs 3.6 mo). 试验证明Atezolizumab+Bevacizumab组与Sorafenib组能够延缓生活质量的恶化<sup>[24]</sup>.

2.3 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4抑制剂在LC中的应用 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)是位于T细胞表面的蛋白受体, 与CD28分子相比, 跟CD80和CD86配体有更高的亲和力和亲和力. CTLA-4分子通过反式内吞作用去除CD80和CD86配体, 导致CD28分子对T细胞的协同刺激受损, 诱导T细胞无反应性从而导致免疫负调节<sup>[25]</sup>. Tremelimumab是一种IgG2单克隆抗体, 通过与CD28竞争B7配体来抑制T细胞活化<sup>[26]</sup>. 在一项观察Tremelimumab单药治疗丙型肝炎的晚期LC患者II期临床试验中, 部分反应率为17.6%, 疾病控制率为76.4%, 进展时间为6.48 mo, 总体生存期为8.2 mo, 结果表明Tremelimumab治疗晚期LC临床有效并且能够降低病毒载量<sup>[27]</sup>.

2.4 吡哆胺2, 3-二氧合酶1抑制剂药物在LC中的应用 吡哆胺2, 3-二氧合酶1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)是犬尿氨酸途径分解色氨酸的主要酶, 广泛表达IDO1的细胞直接抑制细胞毒性T淋巴细胞, NK细胞和浆细胞增殖和功能, 从而导致免疫耐受和免疫逃逸<sup>[28-30]</sup>. 一项IDO1与HCC发展机制的研究中发现, 在112例HCC患者中, 97.3%的患者IDO1表达阳性, T-IDO1表达与CD8 + T细胞浸润与预后呈正相关, 高表达的IDO1患者有良好的OS和DFS, 是预测HCC患者OS和DFS 独立预后因素<sup>[31]</sup>. 目前, IDO1抑制剂正在开展广泛的临床试验, 与PD-1抑制剂联合使用治疗多个实体瘤效果令人瞩目



目. ECHO-202/KEYNOTE-037是一项评估IDO1抑制剂Epacadostat联合PD-1抑制剂Pembrolizumab治疗晚期实体瘤的I/II期试验. 结果显示, 客观缓解率达到55%<sup>[32]</sup>. 上述研究表明, IDO1抑制剂单药或联合其他免疫治疗是安全有效的, 可作为免疫治疗HCC的新选择.

**2.5 免疫检查点抑制剂对于早期可切除的HCC癌的应用** 对于早期可手术切除的HCC患者, 手术和局部消融仍然是最主要治疗手段, 但是术后复发比较常见的反应, 5年复发率高达70%<sup>[33]</sup>. 因此, 降低LC术后复发率尤为关键. 免疫检查点抑制剂是HCC新辅助或者辅助治疗具有前景的选择. 在2020年ASCO年会上, Ahmed Kaseb报告了一项随机的, 围手术期开展的, 评估单独使用nivolumab相比于nivolumab联合ipilimumab对于可切除HCC患者的疗效围手术期II期研究. 试验分为两组, nivolumab单药(A组)或nivolumab+ipilimumab (B组), 患者术前接受nivolumab 240 mg q2w共6 wk±ipilimumab 1 mg/kg q6w. 最后一轮治疗的4 wk内进行手术, 术后予以长达2年的辅助免疫疗法. 试验结果表明, 术前免疫治疗后可切除的LC的pCR率为25%且治疗安全, 手术无推迟<sup>[34]</sup>. 一项nivolumab对比安慰剂用于根治性切除或消融治疗后仍有高复发风险的HCC患者的术后辅助治疗II期临床研究还在进行当中(NCT03383458). 此外, 另一项评估Durvalumab单药或联合贝伐珠单抗辅助治疗HCC根治性切除或消融后高复发风险的HCC患者疗效的III期研究还在招募中(NCT03847428). 我们期待以上试验的结果, 尽早为早期HCC患者辅助治疗提供多种选择.

### 3 联合治疗

**3.1 双免疫检查点抑制剂联合** 与单药疗法相比, 抗PD-L1和抗CTLA-4抗体的结合明显增强了抗肿瘤活性, CTLA-4和PD-1免疫检查点都是T细胞免疫功能的负调节剂, 阻断CTLA-4和PD-1或PD-L1通道都可以在免疫反应早期诱导更多的T细胞增殖, 恢复先前激活的已耗尽的T细胞的免疫反应, 并减少Treg介导的免疫抑制<sup>[35]</sup>. CheckMate 040队列4探索性评估了Nivolumab和Ipilimumab联合给药方案在Sorafenib经治过的患者中的安全性和有效性. 治疗组分为A、B、C三组, 三组的中位OS分别为22.8 mo、12.5 mo和12.7 mo, 24 mo总生存率分别为48%、30%和42%, 其中A组(NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg Q3W, 连续用药4 wk后, 序贯NIVO 240 mg维持治疗, Q2w)疗效最佳. 与此同时, 联合治疗方案安全性良好, 最常见的治疗相关不良反应为瘙痒和皮疹; 3-4级不良反应较少, 且可逆可控<sup>[36]</sup>. 在一项Durvalumab联合Tremelimumab治疗不可切除的HCC的I/II期临床试验中, 40例患者的客观缓解率15%, 疾病控制率为57.5%.

试验证明, Durvalumab联合Tremelimumab比单药治疗更加有效<sup>[37]</sup>.

**3.2 联合化疗** 化疗联合抗肿瘤免疫应答具有复杂、多效的影响. 化疗在杀死癌细胞的同时, 刺激肿瘤细胞释放抗原, 减少免疫调节细胞的数量, 刺激抗肿瘤的效应T细胞增加, 从而达到抗肿瘤的作用<sup>[38-40]</sup>. 一项单臂多中心的评价Camrelizumab联合FOLFOX4或GEMOX化疗II期临床试验. 共纳入34例HCC患者, ORR率为26.5%, 疾病控制率(DCR)为79.4%, 中位起效时间为2.0 mo, 中位PFS为5.5 mo. 安全性方面, 有85.5%的HCC患者出现≥3级的治疗相关不良事件, 其中常见的就是骨髓抑制和过敏反应. 试验证明, Camrelizumab联合FOLFOX4或GEMOX化疗是可以有效且耐受的, 可为晚期LC患者提供新的治疗希望<sup>[41]</sup>.

**3.3 联合抗血管生成药物** 血管生成是癌症进展中的重要因素, 癌细胞的增殖以及转移扩散取决于血管内氧气和营养的充足供应以及废物的清除<sup>[42]</sup>. 研究证明血管内皮生长因子A在控制肿瘤血管生成中起着关键作用. 通过抑制肿瘤微环境中MDSC的积累和未成熟DC或直接通过抑制Treg的VEGF/VEGFR途径来降低Treg, 调节肿瘤诱导的免疫抑制<sup>[43]</sup>. 此外, 另一项研究表明, VEGFR-2阻断增加了肿瘤浸润CD4<sup>+</sup>细胞中PD-1的表达, 抑制了原发性肿瘤的生长<sup>[44]</sup>. Avelumab是一种抗PD-L1抗体, 能够抑制PD-L1/PD-1相互作用. Axitinib是血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子受体的选择性双重抑制剂, 与HCC的肿瘤发生和血管生成有关<sup>[45]</sup>. 2019ASCO年会上报道了一项评估Avelumab+axitinib治疗PLC的安全性和有效性的Ib期临床研究, 共招募了22名HCC患者, 结果发现有16例(72.7%)患者肿瘤缩小, 客观有效率为31.8%, 中位无进展生存期为3.8 mo. Avelumab和axitinib联合用药无进展生存期显著提高, 证实了其安全性和有效性<sup>[46]</sup>.

**3.4 联合分子靶向药** 与传统治疗方法相比, 分子靶向疗法能够定向干扰信号通路抑制肿瘤细胞的增殖而且安全性高, 副作用少, 极大的改善了各种类型癌症的治疗方法. 分子靶向药可以促进肿瘤抗原呈递激活T细胞, 抑制MAPK/MEK信号通路增加CD8<sup>+</sup>T细胞数量, 减弱肿瘤诱导的免疫抑制从而增强免疫治疗效果<sup>[47,48]</sup>. 2019年美国癌症研究协会上, 发布了Pembrolizumab联合Lenvatinib治疗不可切除HCC的安全性和疗效的Ib期研究的最新数据. 患者接受Lenvatinib 12 mg (体重≥60 kg)或8 mg (体重<60 kg)口服, 每天1次; 联合Pembrolizumab 200 mg, 静脉用药, 每3 wk 1次. 研究者采用mRECIST标准评价, 患者的客观应答率为36.7%, PR率为40%, 最常见的TEAE为食欲减低(63%)和高血压

(60%), 未观察到新的不良事件. 研究者和独立评估委员会采用mRECIST标准评价的完全缓解率分别为3.3%和10.0%, 部分缓解率分别为40.0%和50.0%, 客观缓解率高达60%, 疾病控制率为93.3%<sup>[49]</sup>. 这一结果也证实了免疫治疗联合分子靶向治疗的安全性和疗效性. 目前另一项探讨lenvatinib联合pembrolizumab治疗晚期HCC的疗效和安全性国际多中心III期临床试验正在研究当中.

### 3.5 联合局部治疗

**3.5.1 联合TACE:** TACE是目前无法手术的HCC患者主要治疗手段之一, 通过向肝动脉输送化疗药物栓塞动脉, 引起肿瘤组织缺血坏死. 但由于LC特殊的解剖结构, 门静脉与动脉循环提供血供, 堵塞动脉后, 门静脉仍会将血供输入肿瘤组织, 因此, TACE治疗拥有较高的复发率<sup>[50]</sup>. 在一项评估TACE联合Pembrolizumab治疗晚期LC安全性的临床试验中, 研究方法主要是对32名HCC患者先进行2次常规TACE治疗, 之后再给与pembrolizumab 200 mg q3w治疗, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性为止. 结果表明, TACE + pembrolizumab组合具有可耐受的安全性, 没有协同毒性<sup>[51]</sup>. 此外, 另一项关于Nivolumab联合载药微球介入栓塞治疗(drug-eluting bead transarterial chemoembolization, DEB-TACE)治疗HCC的患者的I期研究最新结果显示, 12个月的生存率高达71%. 试验证明, Nivolumab联合DEB-TACE是安全有效的, 并且拥有良好的抗肿瘤活性<sup>[52]</sup>.

**3.5.2 联合放疗:** 放疗可以引起癌细胞凋亡, 自噬, 导致DNA损伤, 呈递肿瘤抗原, 激活树状突细胞释放先天性抗肿瘤免疫, 从而激活抗免疫反应, 局部放疗跟免疫治疗结合能够优势互补, 增强抗肿瘤效应<sup>[53]</sup>. 目前, 关于LC免疫检查点抑制剂联合放疗的研究较少, 早期Kim等<sup>[54]</sup>报道了LC患者血液样本中可溶性PD-L1水平的临床意义. 外放射治疗(external beam radiotherapy, EBRT)显著增加了可溶性PD-L1水平, 而在EBRT后1 mo较高的可溶性PD-L1水平与早期肺转移和较差的总体生存率显著相关, 试验证明放射和免疫检查点抑制剂的联合治疗可能是HCC的有前途的治疗策略.

**3.5.3 联合消融:** 消融治疗目前是LC主要的介入治疗手段之一, 先前研究证明, 射频热消融刺激NK细胞, 使其具有更具分化和活化性的表型特征, 并且功能活性普遍增加, 增强抗肿瘤免疫反应<sup>[55]</sup>. 在一项探究Tremelimumab联合消融治疗晚期HCC疗效的临床研究中, 共纳入32名HCC患者, 每4 wk给患者服用两种剂量的曲美木单抗(3.5 mg和10 mg/kg iv), 共6剂, 然后每月输注3 mo, 直至达到治疗标准. 在第36天, 患者接受了小计的射频消融或化学消融. 结果表明, 在19名可评估患者中, 有5名达到了部分缓解, 14例可量化的HCV患者中

有12例的病毒载量明显降低, 临床受益的患者CD8 + T细胞明显增加, 中位肿瘤进展时间为7.4 mo, 中位OS为12.3 mo<sup>[56]</sup>. 由此可见, 免疫检查点抑制剂联合肿瘤消融是晚期HCC患者潜在的新疗法. 上述联合治疗研究如表1所示.

目前, 关于LC的免疫检查点抑制剂及联合用药都在研发当中, 部分正在开展的临床试验如表2所示.

## 4 免疫治疗疗效生物标志物

寻找稳定有效的预测免疫疗效生物标志物, 筛选免疫治疗的合适人群, 使免疫治疗实现精准化和个体化显得尤为重要. 目前, 与LC免疫有关的生物标志物主要有4个, 分别是肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、程序性死亡受体1/程序性死亡配体-1 (PD-L1)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)和DNA聚合酶亚基编码基因POLE/POLD1突变.

**4.1 TMB 肿瘤突变负荷**是肿瘤组织每兆碱基中突变的数目. 随着肿瘤生长, 体细胞突变不断累积, 突变负荷增加, 增强新抗原特异性T细胞反应性, 高肿瘤突变负荷患者在临床上拥有更强的抗肿瘤免疫反应<sup>[57]</sup>. TMB已经被证实与PD-L1表达无关, 随着TMB升高, OS与无进展生存期可提高, 是免疫治疗独立的疗效预测生物标记物<sup>[58]</sup>. 常见的高TMB实体瘤主要是非小细胞肺癌和黑色素瘤, 在一项前瞻性的生物标志物研究中, 纳入35名接受Ipilimumab (抗CTLA-4) 和Nivolumab(抗PD-1) 治疗的黑色素瘤患者. 结果显示, 高TMB者多数应答且拥有更好的临床获益, 生存时间有延长的趋势<sup>[59]</sup>. 目前, 虽然关于TMB与LC免疫抑制剂药物研究较少, 但是TMB与LC预后显著相关. 在一项评估TMB与根治性切除后HCC复发风险的回顾性研究中, 高TMB组复发生存率显著升高, 该研究首次证明了高TMB对根治性切除后HCC患的预后预后较差<sup>[60]</sup>.

**4.2 PD-1/PD-L1** 正常情况下, T细胞表面的PD-1受体可与其配体PD-L1结合, 促使T细胞衰竭, 是造成肿瘤免疫逃逸重要组成部分<sup>[61]</sup>. PD-L1表达也是首个癌症免疫治疗中的预测性生物标志物<sup>[62]</sup>. 目前, 在多项实体瘤中, 具有更高水平的PD-L1表达的患者在不同组织学中的应答率, 无进展生存期(PFS) 和OS均有改善<sup>[63,64]</sup>. 先前研究表明, 与PD-L1阴性者相比, 阳性患者的PFS和OS更差, 且PD-L1过表达与肿瘤侵袭和术后复发显著相关<sup>[65]</sup>. 在一项研究了PD-L1表达与HCC患者细胞因子诱导的杀伤细胞免疫疗法生存获益关系的回顾性研究中发现, PD-L1高表达的患者接受杀伤细胞免疫疗法后具有更高的总体生存率和无复发生存率. 并且, PD-L1表达与HCC患者的乙型肝炎病毒载量和肿瘤浸润淋巴细胞的比例高度

表 1 上述免疫检查点抑制剂联合治疗

研究类别	研究编号	药物	结果
双免疫抑制剂	NCT01658878	Nivolumab和Ipilimumab	OS 22.8个月, 2年生存率48%
	NCT02519348	Durvalumab联合Tremelimumab	CR15%, DCR57.5%
联合化疗	NCT03092895	Camrelizumab联合FOLFOX4或GEMOX	ORR为26.5%, DCR为79.4%, PFS为5.5个月
抗血管生存	NCT03289533	Avelumab + axitinib	ORR为31.8%, PFS为3.8个月
联合分子靶向	NCT03006926	Pembrolizumab联合Lenvatinib	ORR为36.7%, PR率为40%
联合TACE	NCT03143270	Nivolumab联合deb-TACE	12个月生存率高达71%
联合消融	NCT01853618	Tremelimumab联合消融	PFS为5.5个月, OS12.3个月

表 2 免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌的相关临床试验

试验编号	研究类别	药物	试验设计
NCT03298451	PD-1联合CLTA-4	Durvalumab联合 Tremelimumab	III期
NCT03092895	PD-1	SHR-1210	II期
NCT04072679	PD-1	Sintilimab+IB1305	I b期
NCT03006926	PD-1	Lenvatinib联合Pembrolizumab	I b期
NCT04042805	PD-1	Sintilimab联合Lenvatinib	II期
NCT03970616	PD-L1	Tivozanib	I b/2期
NCT03781960	PD-1	Abemaciclib联合Nivolumab	II期
NCT03519997	PD-1	Pembrolizumab联合 Bavixumab	II期
NCT04172571	PD-1	AK105 联合Anlotinib	I b/2期
NCT03753659	PD-1	Pembrolizumab联合消融	II期
NCT04167293	PD-1	ISBTO1联合IB1308	II期

相关<sup>[66]</sup>。但是, 如何诊断PD-L1表达阳性尚无标准化的分析和方法。常规的免疫染色运用不同对的染色抗体会对结果造成误差<sup>[67]</sup>。此外, PD-L1的表达状态是在疾病治疗过程中会发生变化, 从而增加了研究难度<sup>[68]</sup>。

4.3 TILs 肿瘤浸润淋巴细胞包括B细胞、自然杀伤细胞和T细胞, 是机体抗肿瘤免疫的重要组成部分<sup>[69]</sup>。研究表明, 肿瘤浸润淋巴细胞(特别是CD8 + T细胞)浸润可作为预测切除原发性和转移性肝脏肿瘤存活和复发的独立指标<sup>[70]</sup>。Katz等<sup>[71]</sup>人证明对转移性肝癌, 高水平Treg细胞浸润对免疫有抑制作用, 预示不良预后。在一项探究肿瘤浸润性B细胞和T细胞与LC进展的研究中发现, CD20 + B细胞与CD3 + T细胞接触紧密, 他们的密度与HCC患者生存率有关。此外, B细胞的耗竭降低T细胞活化, 促进肿瘤生长。T细胞与B细胞之间的相互作用共同控制HCC进展<sup>[72]</sup>。KEYNOTE-028研究是一项探索了Pembrolizumab在实体瘤中的疗效以及生物标志物与临床疗效的相关性的非随机、多中心、多队列 I b期临床研究, 探索性终点包括通过生物标志物(PD-L1表达、TMB)和抗肿瘤活性的相关性。在471例可评估患

者中, 66例患者产生应答, 结果显示这20个研究队列的ORR为14%, PD-L1表达和TMB与Pembrolizumab治疗的临床疗效显著相关, 可通过预测两项生物标志物来预测Pembrolizumab的临床疗效<sup>[73]</sup>。

4.4 DNA聚合酶亚基编码基因POLE/POLD1突变 POLE和POLD1基因编码的成分分别是Polε和Polδ酶复合物的催化亚基和校对亚基, 主要负责复制合成落后链和修复基因损伤<sup>[74]</sup>。POLE和POLD1中的突变导致DNA错配修复缺陷, 促使微卫星稳定肿瘤(结肠癌)形成<sup>[75]</sup>。在一项大型数据综合分析中发现, 47721名患者中, POLE和POLD1的突变频率分别为2.79%和1.37%, 肝胆肿瘤中POLE/POLD1突变率为2.84%。POLE/POLD1突变与生存有关, 突变群体的OS为34 mo明显高于野生型群体的16 mo<sup>[76]</sup>。因此, POLE/POLD1突变有望成为筛选免疫治疗有益人群的潜在生物标志物。

## 5 免疫检查点抑制剂应用中遇到的挑战

5.1 探寻新型免疫治疗疗效预测生物标志物 探寻新型的疗效预测生物标志物, 可以为个体化治疗提供更有效



的途径. Long等<sup>[77]</sup>人发现TP53突变与LC的免疫微环境密切相关, 下调HCC免疫反应, 且TP53突变类型会影响HCC患者的预后. Chen等<sup>[78]</sup>人发现蛋白质MITD1与HCC的免疫浸润细胞相关, 当其表达增高时, 体内NK细胞数量随之减少, 且MITD1表达与年龄, 等级, 分期和肿瘤状态皆有关. 他们认为MITD1可作为HCC生存的独立预测因子. CC基序趋化因子配体14 (CCL14)是促进免疫细胞活化的趋化因子, 在HCC患者中CCL14的表达与几种免疫细胞标志物的表达呈负相关, 表明其在调节肿瘤免疫力中的作用<sup>[79]</sup>. 这些发现表明, 与HCC中肿瘤免疫细胞的浸润相关可影响癌症的进展, 可作为一种潜在疗效生物标志物. 同时, 如前所述, 肿瘤突变负荷、程序性死亡受体1/程序性死亡配体-1、肿瘤浸润淋巴细胞、和DNA聚合酶亚基编码基因 POLE/POLD1突变都可以作为预测免疫检查点抑制剂的疗效的生物标志物. 寻找免疫治疗有益人群和评估免疫治疗疗效, 使免疫检查点抑制剂高效应用于人群非常关键.

**5.2 寻找多条免疫治疗新靶点新通路** 目前研究表明, 细胞表面除了PD-1/PD-L1和CTLA-4外, 还有许多未知免疫检查点, 等待我们去发现, 寻找并揭示潜在靶点. Wang等<sup>[80]</sup>人发现FGL1/LAG3信号通路, 可作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点. FGL1是LAG3的主要配体, 可抑制T细胞反应并构成免疫调节的新靶标. 此外, FGL1在肿瘤细胞上调但在正常组织中不上调可能允许对抗体疗法进行高度肿瘤选择性的靶向. 当阻断FGL1/LAG3信号通路时, 受抑制的T细胞恢复肿瘤杀伤活力, 这提示了FGL1与LAG3结合可造成肿瘤逃逸, 是一条新型免疫逃逸通路. 免疫受体NKG2D属于细胞毒性淋巴细胞的最佳表征的激活受体, 它可与MHC I类分子表面的NKG2D配体NKG2DL结合. NKG2DL可在细胞应激, 病毒感染或恶性转化后诱导表达, 从而标记“应激”或“有害”细胞通过NKG2D +清除淋巴细胞. 但是, 某些病毒和许多肿瘤采用各种策略来逃避NKG2D介导的免疫监视. 若能够NKG2DL在恶性细胞上的可选择性表达可使NKG2D/NKG2DL轴成为免疫治疗的主要靶标<sup>[81]</sup>. 多靶点治疗途径可减少肿瘤逃逸的产生, 也能够让HCC患者拥有更多的治疗选择.

**5.3 疗效评价标准不一致** 实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) v1.1是目前评价晚期实体恶性肿瘤临床疗效的公认标准, 大部分肿瘤临床试验均采用RECISTv1.1作为评价指标. 但是, 当肿瘤出现新病变或肿瘤进展时, 未能完全体现患者临床状况. 2014年研究人员首次提出了实体瘤中免疫相关反应评估标准(immune-related RECIST, irRECIST)<sup>[82]</sup>. 2017年初, RECIST工作组又提出实体瘤的免疫反应评估标

准(modified RECIST1.1 for immune based therapeutics, iRECIST)<sup>[83]</sup>. irRECIST /iRECIST与RECISTv1.1之间的差别主要是对新病变的评估, PD的确认以及对患者临床状况的考虑. 在一项评价PD-1单抗或PD-L1单抗治疗非小细胞肺癌临床疗效的试验中, 使用上述三种标准对疗效进行评价. 结果表明, 大概有13%的患者应用免疫检查点抑制剂出现不典型反应, irRECIST和iRECIST标准能够识别出这些不典型反应, 差异率为3.8%, 而RECIST v1.1低估了11%的进行性患者使用免疫检查点抑制剂的疗效<sup>[84]</sup>. 2018年Hodi等<sup>[85]</sup>人提出了实体瘤的免疫改良反应评估标准(immune-modified RECIST, imRECIST. 该研究中, 应用imRECIST评价了应用Atezolizumab治疗非小细胞肺癌, 转移性尿路上皮癌, 肾细胞癌和黑色素瘤的临床试验数据. 结果发现, 与RECIST 1.1版相比, 最佳有效率增加1%-2%, 疾病控制率高出8%至13%, 无进展生存期也增加了0.5-1.5 mo. 试验表明, 与RECIST 1.1评价标准相比, imRECIST更能确定整体生存获益的患者. 这些评估方案正在不断更新和改良当中, 提高临床判断的准确度, 将来为免疫治疗患者带来帮助.

**5.4 免疫治疗相关不良反应** 作为LC治疗的二线用药, 免疫检查点抑制剂仍有诸多问题需要解决, 例如毒副作用较大, 受益人群有限等. 免疫检查点抑制剂通过激活特异性T细胞而发挥抗肿瘤作用, 在杀死癌细胞的同时, 常常也会攻击正常细胞和组织器官, 从而造成免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs). 随着多种药物及双重免疫的联合方案的开展, 毒性风险也随之增加. 在一项荟萃分析中发现, 应用ICI抑制剂的患者有70%发生irAEs, 其中, 皮肤, 肠道, 甲状腺, 肺, 肝和关节受累最频繁<sup>[86]</sup>. 肝脏作为分泌免疫蛋白的主要器官, 最先受到攻击. 据统计, 接受ICI治疗的患者中约有5%-30%会发生肝毒性<sup>[87]</sup>. 目前, 对于irAEs的治疗主要是暂停免疫抑制剂的用药和给与糖皮质激素, 必要时予以非甾体类免疫抑制剂. 虽然ICI毒副作用表现各异, 但是大部分不良反应早期还是可逆的.

**5.5 对于高危人群免疫检查点抑制剂的使用** 在各个免疫检查点抑制剂临床试验的排除标准中, 不难发现, 患有自身免疫疾病患者常常不具备试验资格. 考虑到这类高危人群的需求, Johnson等<sup>[88]</sup>人招募30名患有自身免疫疾病的黑色素瘤患者并予以ipilimumab药物治疗. 结果表明约有27%的患者自身免疫疾病恶化, 队列的客观反应率为20%, 与ipilimumab临床试验一致. 该研究说明, 对于患有自身免疫疾病合并肿瘤的高危人群, 免疫检查点抑制剂治疗是有效的, 但是会增加原发病恶化的风险. 对于此类患者, 是否使用免疫抑制剂, 临床医师根据病情轻重权衡利弊下决定.



## 6 LC免疫指南更新

在2020-01发布了最新版的ESMO指南中, 此次更新的主要是LC免疫治疗方面, 主要包括Atezolizumab与Bvacizumab联合治疗、Nivolumab一线用药和Pembrolizumab二线用药。在此次更新中, Atezolizumab与Bvacizumab联合治疗正式应用于LC一线治疗。在发布IMbrave150三期的研究结果中, Atezolizumab与Bvacizumab联合治疗晚期HCC可以将死亡风险降低42%, 将肿瘤进展风险降低41%。对于国内患者, 可降低死亡风险56%<sup>[24]</sup>。免疫联合治疗再次给HCC患者带来了新的希望。基于KEYNOTE-240发布的试验结果, Pembrolizumab与安慰剂比延长了PFS和OS, 但是由于无统计学差异, ESMO指南取消了Pembrolizumab作为二线推荐方案。与此同时, 由于Checkmate 459的研究结果也未达到OS和PFS的共同主要终点, ESMO指南取消了Nivolumab作为LC的一线用药。此前NCCN指南发布了更新版, 与ESMO指南不同的是, 新版NCCN指南将纳武单抗纳入LC的一线用药。NCCN指南认为虽然Nivolumab未提高患者OS, 但是明显改善了生活质量。不过, 指南限制了应用条件: 只有在不适合酪氨酸激酶抑制剂或其他抗血管生成药时, 一线可使用Nivolumab。此外, 新版NCCN指南中还把Nivolumab联合Ipilimumab纳入LC二线治疗。该批准主要是基于Checkmate040亚组分析结果。整体患者的ORR为31%, 中位DOR为17 mo, DCR为49%, 30 mo的OS率为37%<sup>[89]</sup>。总的而言, 无论ESMO还是NCCN指南, 都有将免疫治疗写入LC一线治疗, 标志LC治疗正式进入免疫时代。

## 7 结论

以抗PD-1/PD-L1和抗CTLA-4抗体为代表的免疫检查点抑制剂在LC的临床治疗上展现了不俗的效果, 为LC患者提供了新的治疗方法。免疫检查点抑制剂联合治疗与单药治疗相比也体现了更好的临床疗效并且良好的安全性。目前的研究证明免疫检查点抑制剂对LC治疗是有效的, 但是在临床上仅少部分人群受益。因此, 寻找有效的生物标记物筛选免疫获益人群至关重要。未来, 免疫检查点抑制剂疗效评价标准需不断改进和完善, 以求简单便捷又可靠的疗效评估标准。联合用药是未来研究热点, 多项临床试验正在研究当中, 期待结果的公布。与此同时, 需要密切关注联合用药时出现免疫不良反应, 早重视、早预防, 早期不良反应是完全可逆的。免疫检查点抑制剂的出现给研究人员带来了新的研究方向, 期待未来免疫检查点抑制剂能够拥有更好的发展。

## 8 参考文献

1 Wang Z, Zhang G, Wu J, Jia M. Adjuvant therapy for

hepatocellular carcinoma: current situation and prospect. *Drug Discov Ther* 2013; 7: 137-143 [PMID: 24071575]

- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 3 McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 223-238 [PMID: 25921660 DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.001]
- 4 Liu CY, Chen KF, Chen PJ. Treatment of Liver Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a021535 [PMID: 26187874 DOI: 10.1101/cshperspect.a021535]
- 5 Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 73-86 [PMID: 25614318 DOI: 10.1038/nri3789]
- 6 Gomez Perdiguero E, Geissmann F. Cancer immunology. Identifying the infiltrators. *Science* 2014; 344: 801-802 [PMID: 24855239 DOI: 10.1126/science.1255117]
- 7 Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 880-887 [PMID: 17957190 DOI: 10.1038/nrc2250]
- 8 Liu Y, Cao X. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94: 509-522 [PMID: 26689709 DOI: 10.1007/s00109-015-1376-x]
- 9 Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, Balint K, Barchetti A, Wang LP, Gimotty PA, Gilks CB, Lal P, Zhang L, Coukos G. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature* 2011; 475: 226-230 [PMID: 21753853 DOI: 10.1038/nature10169]
- 10 Arihara F, Mizukoshi E, Kitahara M, Takata Y, Arai K, Yamashita T, Nakamoto Y, Kaneko S. Increase in CD14+HLA-DR<sup>-</sup>/low myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients and its impact on prognosis. *Cancer Immunother* 2013; 62: 1421-1430 [PMID: 23764929 DOI: 10.1007/s00262-013-1447-1]
- 11 Xie Y, Xiang Y, Sheng J, Zhang D, Yao X, Yang Y, Zhang X. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Advances and Future Expectations. *J Immunol Res* 2018; 2018: 8740976 [PMID: 29785403 DOI: 10.1155/2018/8740976]
- 12 Nikolova M, Lelievre JD, Carriere M, Bensussan A, Lévy Y. Regulatory T cells differentially modulate the maturation and apoptosis of human CD8<sup>+</sup> T-cell subsets. *Blood* 2009; 113: 4556-4565 [PMID: 19246340 DOI: 10.1182/blood-2008-04-151407]
- 13 Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007; 27: 111-122 [PMID: 17629517 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.05.016]
- 14 Freeman GJ. Structures of PD-1 with its ligands: sideways and dancing cheek to cheek. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10275-10276 [PMID: 18650389 DOI: 10.1073/pnas.0805459105]
- 15 Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, Liu X. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J* 2019; 17: 661-674 [PMID: 31205619 DOI: 10.1016/j.csbj.2019.03.006]
- 16 Li Z, Li N, Li F, Zhou Z, Sang J, Chen Y, Han Q, Lv Y, Liu Z. Immune checkpoint proteins PD-1 and TIM-3 are both highly expressed in liver tissues and correlate with their gene polymorphisms in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5749 [PMID: 28033288 DOI: 10.1097/MD.00000000000005749]
- 17 Nivolumab Approved for Liver Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: OF3 [PMID: 28978557 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-

- NB2017-138]
- 18 Finkelmeier F, Czauderna C, Perkhofer L, Ettrich TJ, Trojan J, Weinmann A, Marquardt JU, Vermehren J, Waidmann O. Feasibility and safety of nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: real-life experience from three German centers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 253-259 [PMID: 30374657 DOI: 10.1007/s00432-018-2780-8]
  - 19 Yau T, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Kang YK, Hou MM, Numata K, Yeo W, Chopra A, Ikeda M, Kuromatsu R, Moriguchi M, Chao Y, Zhao H, Anderson J, Cruz CD, Kudo M. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis. *J Hepatol* 2019; 71: 543-552 [PMID: 31176752 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.014]
  - 20 Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, Kudo M, Han KH, Harding J, Merle P, Rosmorduc O, Wyrwicz L, Schott E, Choo S, Kelley R, Begic D, Chen G, Neely J, Anderson J, Sangro B. 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). *Ann Oncol* 2019; 30
  - 21 Finkelmeier F, Waidmann O, Trojan J. Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 1169-1175 [PMID: 30304963 DOI: 10.1080/14737140.2018.1535315]
  - 22 Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, Verslype C, Zagonel V, Fartoux L, Vogel A, Sarker D, Verset G, Chan SL, Knox J, Daniele B, Webber AL, Ebbinghaus SW, Ma J, Siegel AB, Cheng AL, Kudo M; KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940-952 [PMID: 29875066 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6]
  - 23 Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, Breder V, Edeline J, Chao Y, Ogasawara S, Yau T, Garrido M, Chan SL, Knox J, Daniele B, Ebbinghaus SW, Chen E, Siegel AB, Zhu AX, Cheng AL; KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 193-202 [PMID: 31790344 DOI: 10.1200/JCO.19.01307]
  - 24 Galle P, Finn R, Qin S, Ikeda M, Zhu A, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Mulla S, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Lim H, Cheng AL, Ducreux M. Patient-reported outcomes (PROs) from the Phase III IMbrave150 trial of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) as first-line treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2020; 38: 476-476
  - 25 Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* 2018; 131: 58-67 [PMID: 29118008 DOI: 10.1182/blood-2017-06-741033]
  - 26 Cheng H, Sun G, Chen H, Li Y, Han Z, Li Y, Zhang P, Yang L, Li Y. Trends in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: immune checkpoint blockade immunotherapy and related combination therapies. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 1536-1545 [PMID: 31497341]
  - 27 Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JL, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Pérez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 81-88 [PMID: 23466307 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.022]
  - 28 Mellor AL, Baban B, Chandler P, Marshall B, Jhaver K, Hansen A, Koni PA, Iwashima M, Munn DH. Cutting edge: induced indoleamine 2,3 dioxygenase expression in dendritic cell subsets suppresses T cell clonal expansion. *J Immunol* 2003; 171: 1652-1655 [PMID: 12902462 DOI: 10.4049/jimmunol.171.4.1652]
  - 29 Adikari SB, Lian H, Link H, Huang YM, Xiao BG. Interferon-gamma-modified dendritic cells suppress B cell function and ameliorate the development of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 230-236 [PMID: 15498031 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02585.x]
  - 30 Hwu P, Du MX, Lapointe R, Do M, Taylor MW, Young HA. Indoleamine 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J Immunol* 2000; 164: 3596-3599 [PMID: 10725715 DOI: 10.4049/jimmunol.164.7.3596]
  - 31 Li S, Han X, Lyu N, Xie Q, Deng H, Mu L, Pan T, Huang X, Wang X, Shi Y, Zhao M. Mechanism and prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expressed in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2018; 109: 3726-3736 [PMID: 30264546 DOI: 10.1111/cas.13811]
  - 32 Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, Bauer TM, Wasser JS, Olszanski AJ, Luke JJ, Balmanoukian AS, Schmidt EV, Zhao Y, Gong X, Maleski J, Leopold L, Gajewski TF. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: Phase I Results From a Multicenter, Open-Label Phase I/II Trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). *J Clin Oncol* 2018; 36: 3223-3230 [PMID: 30265610 DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9602]
  - 33 Zou H, Zhu CZ, Wang C, Wang ZS, Ma X, Han B, Wu LQ. Recurrence of Barcelona Clinic Liver Cancer Stage A Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy. *Am J Med Sci* 2017; 354: 262-267 [PMID: 28918833 DOI: 10.1016/j.amjms.2017.05.014]
  - 34 Kaseb AO, Duda DG, Cao HST, Abugabal YI, Vence LM, Rashid A, Pestana R, Blando JM, Singh S, Vauthey JN, Amin HM, Amin H, Qayyum A, Chun YS, Tzeng CWD, Sakamuri D, Wolff RA, Yao JC, Allison JP, Sharma P. Randomized, open-label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC. *J Clin Oncol* 2020; 38: 486-486 [DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.486]
  - 35 Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 98-106 [PMID: 26558876 DOI: 10.1097/COC.0000000000000239]
  - 36 Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, Melero I, Kudo M, Hou MM, Matilla A, Tovoli F, Knox JJ, He AR, El-Rayes BF, Acosta-Rivera M, Neely J, Shen Y, Baccan C, Cruz CMD, Hsu C. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2019; 37: 4012-4012 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4012]
  - 37 Kelley R, Abou-Alfa G, Bendell J, Kim TY, Borad M, Yong WP, Morse M, Kang YK, Reblatto M, Makowsky M, Xiao F, Morris S, Sangro B. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4073-4073
  - 38 McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, Jamal-Hanjani M, Wilson GA, Birkbak NJ, Hiley CT, Watkins TB, Shafi S, Murugaesu N, Mitter R, Akarca AU, Linares J, Marafioti T, Henry JY, Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Schadendorf D, Garraway LA, Makarov V, Rizvi NA, Snyder A, Hellmann MD, Merghoub T, Wolchok JD, Shukla SA, Wu CJ, Peggs KS, Chan TA, Hadrup SR, Quezada SA, Swanton C. Clonal neoantigens elicit T cell

- immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016; 351: 1463-1469 [PMID: 26940869 DOI: 10.1126/science.aaf1490]
- 39 Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 97-111 [PMID: 27748397 DOI: 10.1038/nri.2016.107]
- 40 Mpekris F, Baish JW, Stylianopoulos T, Jain RK. Role of vascular normalization in benefit from metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 1994-1999 [PMID: 28174262 DOI: 10.1073/pnas.1700340114]
- 41 Qin S, Chen Z, Liu Y, Xiong J, Ren Z, Meng Z, Gu S, Wang L, Zou J. 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 Clin Oncol* 2019; 37: 4074-4074 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4074]
- 42 Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 213-219 [PMID: 17326328 DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213]
- 43 Voron T, Marcheteau E, Pernet S, Colussi O, Tartour E, Taieb J, Terme M. Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front Oncol* 2014; 4: 70 [PMID: 24765614 DOI: 10.3389/fonc.2014.00070]
- 44 Kim PS, Armstrong TD, Song H, Wolpoe ME, Weiss V, Manning EA, Huang LQ, Murata S, Sgouros G, Emens LA, Reilly RT, Jaffee EM. Antibody association with HER-2/neu-targeted vaccine enhances CD8 T cell responses in mice through Fc-mediated activation of DCs. *J Clin Invest* 2008; 118: 1700-1711 [PMID: 18398507 DOI: 10.1172/JCI34333]
- 45 Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, Hallin ME, Wickman GR, Amundson K, Chen JH, Rewolinski DA, Yamazaki S, Wu EY, McTigue MA, Murray BW, Kania RS, O'Connor P, Shalinsky DR, Bender SL. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7272-7283 [PMID: 19010843 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0652]
- 46 Kudo M, Motomura K, Wada Y, Inaba Y, Sakamoto Y, Kurosaki M, Umeyama Y, Kamei Y, Yoshimitsu J, Fujii Y, Aizawa M, Robbins P, Furuse J. First-line avelumab + axitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results from a phase Ib trial (VEGF Liver 100). *J Clin Oncol* 2019; 37: 4072-4072 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4072]
- 47 Syed Khaja AS, Toor SM, El Salhat H, Faour I, Ul Haq N, Ali BR, Elkord E. Preferential accumulation of regulatory T cells with highly immunosuppressive characteristics in breast tumor microenvironment. *Oncotarget* 2017; 8: 33159-33171 [PMID: 28388539 DOI: 10.18632/oncotarget.16565]
- 48 Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, McNamara E, Hong R, Moskalenko M, Gould SE, Maecker H, Irving BA, Kim JM, Belvin M, Mellman I. MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade. *Immunity* 2016; 44: 609-621 [PMID: 26944201 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.01.024]
- 49 Ikeda M, Sung MW, Kudo M, Kobayashi M, Baron AD, Finn RS, Zhu A, Kubota T, Kraljic J, Ikezawa H, Siegel AB, Kumada H, Okusaka T. Abstract CT061: A Phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Updated results. 2019 [DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-CT061]
- 50 Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and Locoregional Therapy of HCC: TACE. *Liver Cancer* 2015; 4: 165-175 [PMID: 26675172 DOI: 10.1159/000367739]
- 51 Pinato D, Cole T, Bengsch B, Tait P, Sayed A, Abomeli F, Gramenitskaya D, Allara E, Thomas R, Ward C, Wong C, Akarca A, Blanco J, Marafioti T, Marchesi J, Sharma R. 750PA phase Ib study of pembrolizumab following trans-arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): PETAL. *Ann Oncol* 2019; 30: v288 [DOI: 10.1093/annonc/mdz247.076]
- 52 Harding J, Yarmohammadi H, Reiss K, Chou J, Capanu M, Do R, Khalil D, Dika I, Giardina J, Merghoub T, Jarnagin W, Nadolski G, Erinjeri J, Soulen M, Tan B, Abou-Alfa G. Nivolumab (NIVO) and drug eluting bead transarterial chemoembolization (deb-TACE): Preliminary results from a phase I study of patients (pts) with liver limited hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2020; 38: 525-525
- 53 Frey B, Rubner Y, Wunderlich R, Weiss EM, Pockley AG, Fietkau R, Gaipl US. Induction of abscopal anti-tumor immunity and immunogenic tumor cell death by ionizing irradiation - implications for cancer therapies. *Curr Med Chem* 2012; 19: 1751-1764 [PMID: 22414083 DOI: 10.2174/092986712800099811]
- 54 Kim HJ, Park S, Kim KJ, Seong J. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018; 129: 130-135 [PMID: 29366520 DOI: 10.1016/j.radonc.2017.11.027]
- 55 Zerbini A, Pilli M, Laccabue D, Pelosi G, Molinari A, Negri E, Cerioni S, Fagnoni F, Soliani P, Ferrari C, Missale G. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response. *Gastroenterology* 2010; 138: 1931-1942 [PMID: 20060829 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.051]
- 56 Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, Davis JL, Hughes MS, Heller T, ElGindi M, Uppala A, Korangy F, Kleiner DE, Figg WD, Venzon D, Steinberg SM, Venkatesan AM, Krishnasamy V, Abi-Jaoudeh N, Levy E, Wood BJ, Greten TF. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; 66: 545-551 [PMID: 27816492 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.029]
- 57 Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS, Miller ML, Rekhtman N, Moreira AL, Ibrahim F, Bruggeman C, Gasmir B, Zappasodi R, Maeda Y, Sander C, Garon EB, Merghoub T, Wolchok JD, Schumacher TN, Chan TA. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124-128 [PMID: 25765070 DOI: 10.1126/science.aaa1348]
- 58 Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, Stephens PJ, Daniels GA, Kurzrock R. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 2598-2608 [PMID: 28835386 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386]
- 59 Forschner A, Battke F, Hadaschik D, Schulze M, Weißgräber S, Han CT, Kopp M, Frick M, Klumpp B, Tietze N, Amaral T, Martus P, Sinnberg T, Eigentler T, Keim U, Garbe C, Döcker D, Biskup S. Tumor mutation burden and circulating tumor DNA in combined CTLA-4 and PD-1 antibody therapy in metastatic melanoma - results of a prospective biomarker study. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 180 [PMID: 31300034 DOI: 10.1186/s40425-019-0659-0]
- 60 Cai H, Zhang Y, Zhang H, Cui C, Li C, Lu S. Prognostic role of tumor mutation burden in hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy. *J Surg Oncol* 2020; 121: 1007-1014 [PMID: 31995247 DOI: 10.1002/jso.25859]
- 61 Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B, Wu X, Ma J, Zhou M, Li X, Li Y, Li G, Xiong W, Guo C, Zeng Z. Role of the



- tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer* 2019; 18: 10 [PMID: 30646912 DOI: 10.1186/s12943-018-0928-4]
- 62 Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 847-856 [PMID: 25695955 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983]
  - 63 Postow M, Cardona D, Taube J, Anders R, Taylor C, Wolchok J, Callahan M, Curran M, Lesokhin A, Grosso J, Horak C, Cogswell J, Simon J, Gupta A, Sznol M. Peripheral and tumor immune correlates in patients with advanced melanoma treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) monotherapy or in combination with ipilimumab. *J Transl Med* 2014; 12: 8
  - 64 Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, Deitz AC, Rangwala R, Reck M. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1600-1609 [PMID: 29129441 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3]
  - 65 Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, Yamato I, Sho M, Nakajima Y, Zhou J, Li BZ, Shi YH, Xiao YS, Xu Y, Fan J. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 971-979 [PMID: 19188168 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1608]
  - 66 Chen CL, Pan QZ, Zhao JJ, Wang Y, Li YQ, Wang QJ, Pan K, Weng DS, Jiang SS, Tang Y, Zhang XF, Zhang HX, Zhou ZQ, Zeng YX, Xia JC. PD-L1 expression as a predictive biomarker for cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1176653 [PMID: 27622026 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1176653]
  - 67 Mahoney KM, Sun H, Liao X, Hua P, Callea M, Greenfield EA, Hodi FS, Sharpe AH, Signoretti S, Rodig SJ, Freeman GJ. PD-L1 Antibodies to Its Cytoplasmic Domain Most Clearly Delineate Cell Membranes in Immunohistochemical Staining of Tumor Cells. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1308-1315 [PMID: 26546452 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0116]
  - 68 Vilain RE, Menzies AM, Wilmott JS, Kakavand H, Madore J, Guminski A, Liniker E, Kong BY, Cooper AJ, Howle JR, Saw RPM, Jakrot V, Lo S, Thompson JF, Carlino MS, Kefford RF, Long GV, Scolyer RA. Dynamic Changes in PD-L1 Expression and Immune Infiltrates Early During Treatment Predict Response to PD-1 Blockade in Melanoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5024-5033 [PMID: 28512174 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0698]
  - 69 Hiraoka N. Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: molecular biology. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 544-551 [PMID: 20924634 DOI: 10.1007/s10147-010-0130-1]
  - 70 Khan H, Pillarisetty VG, Katz SC. The prognostic value of liver tumor T cell infiltrates. *J Surg Res* 2014; 191: 189-195 [PMID: 25033707 DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.001]
  - 71 Katz SC, Bamboat ZM, Maker AV, Shia J, Pillarisetty VG, Yopp AC, Hedvat CV, Gonen M, Jarnagin WR, Fong Y, D'Angelica MI, DeMatteo RP. Regulatory T cell infiltration predicts outcome following resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 946-955 [PMID: 23010736 DOI: 10.1245/s10434-012-2668-9]
  - 72 Garnelo M, Tan A, Her Z, Yeong J, Lim CJ, Chen J, Lim KH, Weber A, Chow P, Chung A, Ooi LL, Toh HC, Heikenwalder M, Ng IO, Nardin A, Chen Q, Abastado JP, Chew V. Interaction between tumour-infiltrating B cells and T cells controls the progression of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2017; 66: 342-351 [PMID: 26669617 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310814]
  - 73 Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bennouna J, Soria JC, Rugo HS, Cohen RB, O'Neil BH, Mehnert JM, Lopez J, Doi T, van Brummelen EMJ, Cristescu R, Yang P, Emancipator K, Stein K, Ayers M, Joe AK, Lunceford JK. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol* 2019; 37: 318-327 [PMID: 30557521 DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2276]
  - 74 Nicolas E, Golemis EA, Arora S. POLD1: Central mediator of DNA replication and repair, and implication in cancer and other pathologies. *Gene* 2016; 590: 128-141 [PMID: 27320729 DOI: 10.1016/j.gene.2016.06.031]
  - 75 Elsayed FA, Kets CM, Ruano D, van den Akker B, Mensenkamp AR, Schrumpf M, Nielsen M, Wijnen JT, Tops CM, Ligtenberg MJ, Vasen HF, Hes FJ, Morreau H, van Wezel T. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1080-1084 [PMID: 25370038 DOI: 10.1038/ejhg.2014.242]
  - 76 Wang F, Zhao Q, Wang YN, Jin Y, He MM, Liu ZX, Xu RH. Evaluation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1504-1506 [PMID: 31415061 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2963]
  - 77 Long J, Wang A, Bai Y, Lin J, Yang X, Wang D, Yang X, Jiang Y, Zhao H. Development and validation of a TP53-associated immune prognostic model for hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine* 2019; 42: 363-374 [PMID: 30885723 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.022]
  - 78 Shen H, Wang Z, Ren S, Wang W, Duan L, Zhu D, Zhang C, Duan Y. Prognostic biomarker MITD1 and its correlation with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma (HCC). *Int Immunopharmacol* 2020; 81: 106222 [PMID: 32007795 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106222]
  - 79 Gu Y, Li X, Bi Y, Zheng Y, Wang J, Li X, Huang Z, Chen L, Huang Y, Huang Y. CCL14 is a prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 784-807 [PMID: 31927532 DOI: 10.18632/aging.102656]
  - 80 Wang J, Sanmamed MF, Datar I, Su TT, Ji L, Sun J, Chen L, Chen Y, Zhu G, Yin W, Zheng L, Zhou T, Badri T, Yao S, Zhu S, Boto A, Sznol M, Melero I, Vignali DAA, Schalper K, Chen L. Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3. *Cell* 2019; 176: 334-347.e12 [PMID: 30580966 DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.010]
  - 81 Lazarova M, Steinle A. The NKG2D axis: an emerging target in cancer immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23: 281-294 [PMID: 30732494 DOI: 10.1080/14728222.2019.1580693]
  - 82 Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K. Adaptation and modification of the immune related response criteria (IRRC): IrRECIST. *J Clin Oncol* 2014; 32: e22121-e22121 [DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.e22121]
  - 83 Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekas S, Lin NU, Litière S, Dancy J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18: e143-e152 [PMID: 28271869 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8]
  - 84 Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, Balleyguier C, Planchard D, Gazzah A, Soria JC, Marabelle A, Besse B, Caramella C. Patterns of responses in

- metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer* 2018; 88: 38-47 [PMID: 29182990 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.017]
- 85 Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria JC, Nishino M, Tabernero J, Powles T, Smith D, Hoos A, McKenna C, Beyer U, Rhee I, Fine G, Winslow N, Chen DS, Wolchok JD. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol* 2018; 36: 850-858 [PMID: 29341833 DOI: 10.1200/JCO.2017.75.1644]
- 86 de La Rochefoucauld J, Noël N, Lambotte O. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a patient-centred approach. *Intern Emerg Med* 2020; 15: 587-598 [PMID: 32144552 DOI: 10.1007/s11739-020-02295-2]
- 87 Li Y, Kang X, Wang H, Guo X, Zhou J, Duan L, Si X, Zhang L, Liu X, Qian J, Zhang L. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated adverse events in the digestive system. *Thorac Cancer* 2020; 11: 829-834 [PMID: 32107847 DOI: 10.1111/1759-7714.13338]
- 88 Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer* 2017; 123: 1904-1911 [PMID: 28241095 DOI: 10.1002/cncr.30642]
- 89 He A, Yau T, Hsu C, Kang YK, Kim TY, Santoro A, Sangro B, Melero I, Kudo M, Hou MM, Matilla A, Tovoli F, Knox J, El-Rayes B, Acosta-Rivera M, Neely J, Shen Y, Tschaike M, El-Khoueiry A. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subgroup analyses from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2020; 38: 512-512 [DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.512]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

