

基于免疫检查点抑制剂的肝细胞癌治疗研究进展

裴捷, 王百林*

暨南大学附属广州红十字会医院 广东广州

【摘要】肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球癌症相关死亡的第四大主要原因, 总体预后较差, 因为大多数病例是在晚期诊断的, 无法进行治愈性治疗。但随着免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的出现, 显著提高了晚期 HCC 的治疗效果; 然而, 它们的反应率仍然不令人满意, 部分原因是原发性或获得性耐药。为了克服这一局限性, 因此衍生出 ICIs 与其他多种疗法 (如分子靶向治疗、局部治疗、化疗) 的联合治疗。基于此, 本文对 HCC 的 ICIs 治疗以及联合治疗的临床研究进展进行综述。

【关键词】肝细胞癌; 免疫检查点抑制剂; 联合治疗

【基金项目】基于高通量筛选及大数据分析 Mus81 促进肝癌侵袭转移的分子调控机制 (81974442); 胆汁酸-FXR-SHP 通路在 Roux-en-Y 胃旁路术改善 T2DM 中的作用及机制研究 (2021A1515011261)

【收稿日期】2023 年 10 月 17 日 **【出刊日期】**2023 年 11 月 21 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20231340

Advances in immune checkpoint inhibitor-based therapeutic studies for hepatocellular carcinoma

Jie Pei, Bailin Wang*

Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou, Guangdong

【Abstract】Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fourth leading cause of cancer-related deaths globally, with an overall poor prognosis, as most cases are diagnosed at an advanced stage, precluding curative treatment. However, with the advent of immune checkpoint inhibitors (ICIs), the therapeutic efficacy of advanced HCC has significantly improved; however, their response rates remain unsatisfactory, partly due to primary or acquired resistance. To overcome this limitation, combination therapy of ICIs with various other therapies (molecularly targeted therapy, topical therapy, chemotherapy) has therefore been derived. Based on this, this article reviews the progress of clinical studies on the treatment of HCC with ICIs and combination therapy.

【Keywords】Hepatocellular carcinoma; Immune checkpoint inhibitors; Combination therapy

肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 是全球癌症死亡的第四大原因。由于 HCC 患者缺乏症状和身体特征, 以及 HCC 监测的准确性和普及程度不理想, 等到症状明显时再去就医, 通常被诊断为晚期, 治疗选择非常有限, 导致干预无效, 预后不佳。多年来, 临床实践中常用的晚期 HCC 治疗方案主要是分子靶向治疗、放疗、化疗以及局部治疗。然而, 这些治疗的特点是有效率低, 复发率高, 对总生存期 (Overall Survival, OS) 的改善十分有限^[1]。因此, 寻找一种最优的治疗策略迫在眉睫。与此同时, ICIs 正逐步走进人们的视野, 已被证明是一种有效的抗癌策略, 用于治疗多种实体瘤 (黑色素瘤和非小细胞肺癌)。近期的临床试验也发

现使用 ICIs 可延长 HCC 患者的生存期, 显示 ICIs 治疗 HCC 有良好的疗效, 特别是程序性死亡受体 1 (Programmed Cell Death Protein-1, PD-1)、细胞程序性死亡-配体 1 (Programmed Death Ligand-1, PD-L1)、细胞毒 T 淋巴细胞抗原-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4, CTLA-4)。

许多研究也表明, ICIs 与其他治疗方法的联合, 如分子靶向治疗、局部治疗、化疗, 甚至多 ICIs 联合治疗, 在 HCC 患者中都有明显的效果^[2]。因此, 本文以 ICIs 为基础, 对 HCC 联合治疗的研究进展进行综述, 以探讨合理的联合治疗策略, 进一步提高 HCC 患者的生存率。

*通讯作者: 王百林

1 HCC 的肿瘤免疫微环境 (Tumor Immune Micro-environment, TIME)

目前对肿瘤的病因和机制的认识已从以肿瘤细胞为中心的疾病转向肿瘤组织中多种细胞及细胞因子的相互作用。因此, TIME 的概念就产生了。在 HCC 中, TIME 被认为是发展和进展的关键环节。它是由免疫细胞(包括调节性和细胞毒性淋巴细胞、肿瘤浸润性髓系细胞)、成纤维细胞、内皮细胞等以及细胞外成分包括细胞因子、生长因子、细胞外基质等组成的动态网络。HCC 中的 TIME 表现出高度的功能异质性, 其中某些免疫浸润细胞可以发挥良好的抗肿瘤免疫反应或限制有效的免疫监测。但随着肿瘤细胞的无限增殖, TIME 处于低氧、低 PH、营养不良的状态, 刺激促血管生成因子和免疫抑制细胞的产生, 使这些细胞群通过细胞间的接触和细胞因子及其他可溶性因子的释放或识别, 可能促使肿瘤细胞发生免疫逃逸, 促进肿瘤细胞的增殖和迁移, 从而降低治疗效果。因此联合治疗必将成为未来发展的趋势。

2 ICI 单药

免疫检查点是一种膜蛋白, 通过与免疫细胞上的受体结合, 起到抑制或刺激免疫系统的作用。其生理功能是抑制潜在的自体反应, 使免疫系统不会任意攻击细胞。然而, 癌细胞可以通过表达与抑制性免疫受体结合的蛋白来利用这一系统, 并下调表达。这些机制可以让癌细胞逃避免疫系统。肿瘤微环境中癌细胞抑制信号的过度表达也会导致 T 细胞衰竭。这些 T 细胞对癌细胞的活性有限, 减少辅助细胞因子的产生, 并抑制 T 细胞增殖。而 ICI 是阻断这些抑制性相互作用的单克隆抗体, 允许 T 细胞执行其预期的抗肿瘤功能^[3]。

2.1 PD-1/PD-L1 轴抑制剂

PD-1 主要在活化的 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞上表达, 通过与 PD-L1 结合引起 T 细胞受体下调, 抑制 T 细胞激活和释放细胞因子, 通过下调免疫系统对人类细胞的反应和抑制 T 细胞的炎症活动来调节免疫系统, 促进自我耐受^[4]。CheckMate-040 研究是 HCC 免疫治疗史上的一个重要里程碑, 使得纳武利尤单抗获准用于 HCC 的二线治疗, 结果表明, 治疗组肝癌患者存活 15 个月以上的比例超过 50%, 疾病控制率(Disease Control Rate, DCR)为 65%, 客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)为 20%^[5]。除此之外, CheckMate-459 研究通过对比纳武利尤单抗和索拉非尼, 由于其中位 OS 和 ORR 远超后者, 进一步巩固了纳武利尤单抗对晚期 HCC 患者的治疗潜力^[6]。一项非随机、开放标

签的 II 期试验 (KEYNOTE-224)^[7], 旨在评估索拉非尼进展后帕博利珠单抗对 HCC 患者的有效性和安全性, 结果显示, 它具有显著的抗肿瘤活性和可控的安全性, 这也使得帕博利珠单抗获得了 FDA 的批准, 作为之前使用索拉非尼治疗的晚期 HCC 的二线治疗方法。随后卡瑞利珠单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和替雷利珠单抗都因具有相似的功能以及临床收益, 相继被批准用于晚期 HCC 的二线治疗。

2.2 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 存在于调节性 T 细胞(Regulatory T Cells, Treg)和活化的 T 细胞上, 是一种抑制性共受体, 在调节 CD4⁺T 细胞功能中发挥重要作用。曲美木单抗是一种阻断 CTLA-4 的单克隆抗体, 可能通过减弱 Treg 功能来增强抗肿瘤反应。在一项涉及 21 例患者的 II 期临床试验中^[8], 证实了曲美木单抗对 HCC 和慢性 HCV 感染患者具有良好的抗肿瘤及抗病毒作用, 虽然没有完全环节, 但部分缓解率(Partial Relief Rate, PRR)为 17.6%, DCR 为 76.4%, 中位无进展生存期(Progress Free Survival, mPFS)为 8.2 个月(95%CI, 4.64-21.34), 安全性可控。同时, 还观察到病毒载量显著下降。这些发现表明, 曲美木单抗对于 HCV 诱导的晚期 HCC 患者有极大希望。

3 其他 ICI

在 HCC 的相关研究中, PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 抑制剂仅对一小部分 HCC 患者有效。这可能是由于不同患者 HCC 肿瘤抗原的异质性, 以及同一患者体内的肿瘤不同所致。T 细胞免疫球蛋白粘蛋白 3 (TIM-3)、淋巴细胞活化基因 3 (LAG-3) 和 B-T 淋巴细胞衰减剂(BTLA)是目前正在进行的试验中很有前途的靶点。这些试验包括评估 Cobolimab (TIM-3 抑制剂) 和 Dostarlimab (PD-1 抑制剂, NCT3680508), Relatlimumab (LAG-3 抑制剂, NCT04567615, NCT05337137, NCT04658147), 虽然对 HCC 的研究较少, 但未来有可能与现有的 HCC 治疗方案联合使用。

4 ICI 的联合治疗

如上所述, 尽管 ICI 单药治疗在 HCC 中取得了令人鼓舞的成绩, 但其反应率仍然不令人满意。总结其由, 原发性或获得性耐药可能是主要原因, 肿瘤能够利用替代免疫抑制机制, 从而绕过检查点封锁。因此, 迫切需要联合治疗来解决 PD-(L)1 以外的其他免疫缺陷。

4.1 ICI 之间的联合

由于 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 信号通路在时间、位

置和作用不重叠等方面存在差异,因此联合治疗同时针对这两个免疫检查点可能在HCC治疗中实现潜在的协同作用。有趣的是,CheckMate-040同时也是首批探索双免疫治疗的研究,结果显示纳武利尤单抗联合伊匹木单抗联合使用可以产生非冗余效应,基于上述可喜的结果,FDA批准其作为索拉非尼进展后的二线治疗^[9]。除此之外,另一项随机II期试验(NCT03222076)评估了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗与单用纳武利尤单抗对于可手术治疗的HCC患者疗效,结果显示,联合治疗组PFS明显优于单药治疗组,但随之而来的是不良反应的增加,3级以上免疫相关不良反应发生率高于单药治疗组,但总的来说,此联合治疗似乎是安全有效的^[10]。一项纳入332例患者的Study22研究^[11]发现,曲美木单抗联合度伐利尤单抗(STRIDE方案)同样显示出不亚于ICIs单药的疗效。但是也存在治疗相关不良反应,最常见的为疲劳、瘙痒、ALT及AST的升高。基于此研究的结果,HIMALAYA研究数据也被公布,使STRIDE方案成为不可切除HCC一线治疗的新选择。此外,PD-1抑制剂和抗CTLA-4抗体的联合治疗也已获得FDA批准用于一系列癌症的治疗,涉及其他抑制检查点的试验,如LAG-3和TIM-3正在如火如荼的进行中^[12,13]。

4.2 ICIs联合分子靶向治疗

4.2.1 ICIs联合抗VEGF抑制剂

在所有的组合中,阿替利珠单抗和贝伐珠单抗(A+T方案)是迄今为止在HCC中研究最广泛的^[14],已被证实有36%的ORR,其中包括12%的完全缓解率(Complete Remission Rate, CRR)。随后GO30140研究也进一步证明了^[14],A+T方案的抗VEGF显著增强了PD-L1抑制的疗效,并且有67%的DCR。此外,IMbrave150研究也强调了A+T方案的临床效益,研究表明,与索拉非尼相比,前者在生活质量、功能和关键症状方面具有显著且一致的益处,进一步支持了该联合治疗的总体临床益处,这也预示A+T方案将成为一种新的治疗标准^[15]。

4.2.2 ICIs联合以抗VEGFR为主的TKIs

仑伐替尼是抑制靶向血管内皮生长因子受体(VEGFRs)1-3、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)1-4、血小板衍生生长因子受体(PDGFR) α 、RET和KIT的多靶点TKI。但在仑伐替尼出现之前,索拉非尼是第一个治疗HCC的全身疗法,延长了几个月的生存期。但最近的研究表明,索拉非尼对生存获益不及仑伐替尼。一项研究表明,仑伐替尼的肿瘤缓解率和ORR

高于索拉非尼且OS较后者延长5个月,而且还改善了所有次要终点。研究证明(NCT03006926)^[16],帕博利珠单抗+仑伐替尼(可乐组合)联合表现出了高效的抗肿瘤活性,ORR可达46%,mPFS和mOS分别为8.6个月和22个月。一项前瞻性、多中心队列研究(NCT05221398)^[17]旨在评估肝癌行肝切除术后接受不同类型辅助治疗后复发风险的安全性和有效性,结果表明卡瑞利珠单抗+仑伐替尼联合治疗比卡瑞利珠单抗单药治疗具有更高的无复发生存期(Recurrence Free Survival, RFS)。

阿帕替尼是以VEGFR-2为主要靶点的新型高选择性TKI。先前的研究表明,阿帕替尼对某些实体瘤是安全有效的。一项I期临床试验评估了卡瑞利珠单抗和阿帕替尼联合治疗16例晚期HCC患者的安全性和有效性,结果显示ORR为50%^[18]。除此之外,RESCUE II期试验^[19]进一步肯定了阿帕替尼+卡瑞利珠单抗联合治疗疗效,ORR为34.3%。

4.3 ICIs联合化疗

与其他实体癌相比,由于HCC的毒性和化疗耐药的高发生率,化疗以前从未被常规应用。然而,随着化疗药物特别是铂类药物的不断进步,近年来的临床试验证明化疗在晚期HCC的治疗中可能是有用的。在EACH研究中^[20],与阿霉素相比,FOLFOX方案提高了患者中位OS并显著延长mPFS,已被确定为治疗晚期HCC的一种选择。除此之外,另一项开放标签、多中心Ib/II期研究(NCT03092895)显示^[21],卡瑞利珠单抗联合FOLFOX4方案治疗晚期HCC患者具有良好的安全性和耐受性,并且显示出了良好的抗肿瘤活性。

4.4 ICIs联合局部治疗

4.4.1 经动脉栓塞治疗(TACE)是中期HCC的标准治疗方法。HCC主要接受肝动脉供血,而门静脉是非肿瘤肝组织的主要供血来源。TACE通过阻断HCC的动脉血供,使肿瘤缺血、缺氧,直至坏死。并且TACE诱导的缺氧可促进促血管生成细胞因子的释放和免疫原性细胞的死亡,促进肿瘤血管生成,调节肿瘤微环境中免疫细胞的功能,这也为TACE联合ICIs治疗晚期TACE难治性肝癌提供了理论依据。最近一篇研究^[22]提示,与TACE+索拉非尼组相比,TACE+索拉非尼+ICIs组OS和中位PFS明显延长,患者生存率明显提高。一项前瞻性临床试验研究也表明^[23],在TACE治疗后加用纳武利尤单抗CR与PR分别为16%和55%,且相关不良反应可接受,进一步证明联合治疗晚期难治性肝癌是有效的。另一项研究也表明^[24],三联疗法

(TACE+TKIs+ICIs) 对晚期 HCC 有相对较高的 ORR 和转化切除率。

4.4.2 体部立体定向放疗 (SBRT): 通过产生抗肿瘤抗体和脓毒症效应刺激免疫反应, 与 ICIs 联合具有协同作用以增强抗肿瘤活性。在一项局部晚期 HCC 患者的 START-FIT 试验研究中 (NCT03817736) [25], 序贯使用 TACE+SBRT+阿维鲁单抗, 结果显示 42% 的患者实现了放射学 CR。在一项包括 21 例不可切除 HCC 患者的单组试验中 [26], 使用 SBRT+卡瑞利珠单抗治疗, 可显著延长 HCC 患者的中位 PFS 和 OS, irAEs 均可耐受。

4.4.3 消融治疗是通过图像引导下直接插入肿瘤的电极局部高温或低温应用, 诱导不可逆的细胞损伤、肿瘤凋亡和凝固性坏死。曲美木单抗联合消融治疗 32 例晚期肝癌 (NCT01853618) 研究显示 [27], mPFS 和 OS 分别为 7.4 个月 (95%CI, 4.7-19.4) 和 12.3 个月 (95%CI, 9.3-15.4), 4 例 (13%) 患者出现 3/4 级 trae。有趣的是, 6 周后的肿瘤活检显示, 患者的 CD8⁺T 细胞明显增加。另一项研究 (NCT03939975) 也表明 [28], 在帕博利珠单抗和纳武利尤单抗的基础上增加消融治疗, 可提高 ORR, 并延长中位 OS。

5 总结

ICIs 的出现极大地、迅速地改变了包括 HCC 在内的恶性肿瘤的治疗前景。综上所述, 鉴于其广泛的抗肿瘤作用模式, ICIs 将用于早期至晚期的 HCC。因此需要: 1) 从实验阶段到临床阶段深入了解 ICIs, 才能有效发挥其潜力。2) 为了进一步最大化 ICIs 和局部治疗的协同能力, 必须优化治疗顺序和时机。3) 为了利用有限的医疗资源, 用于识别哪些患者将从联合治疗中受益最大, 需尽可能预测实体瘤的生物标志物。4) 越来越多的证据表明, 免疫逃避不仅在 HCC 中发挥着关键作用, 而且在从癌前病变发展为 HCC 中也发挥着关键作用, 这预示着联合治疗可能具有免疫预防作用。最后, 阐明这些悬而未决的问题最终将改善 HCC 患者的预后。

参考文献

- [1] Chen S, Cao Q, Wen W, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma: Challenges and opportunities[J]. Cancer Letters, 2019, 460: 1-9.
- [2] Cheng A-L, Hsu C, Chan S L, et al. Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Hepatology, 2020, 72(2): 307-319.
- [3] Wei S C, Duffy C R, Allison J P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy[J]. Cancer Discovery, 2018, 8(9): 1069-1086.
- [4] Butte M J, Keir M E, Phamduy T B, et al. Programmed Death-1 Ligand 1 Interacts Specifically with the B7-1 Costimulatory Molecule to Inhibit T Cell Responses[J]. Immunity, 2007, 27(1): 111-122.
- [5] El-Khoueiry A B, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. The Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [6] Yau T, Park J W, Finn R S, 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]. Annals of Oncology, 2019, 30: v874-v875.
- [7] Zhu A X, Finn R S, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. The Lancet Oncology, 2018, 19(7): 940-952.
- [8] Sangro B, Gomez-Martin C, De La Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C[J]. Journal of Hepatology, 2013, 59(1): 81-88.
- [9] Fife B T, Bluestone J A. Control of peripheral T - cell tolerance and autoimmunity via the CTLA - 4 and PD - 1 pathways[J]. Immunological Reviews, 2008, 224(1): 166-182.
- [10] Kaseb A O, Hasanov E, Cao H S T, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2022, 7(3): 208-218.
- [11] Kelley R K, Sangro B, Harris W, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma:

- Randomized Expansion of a Phase I/II Study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(27): 2991-3001.
- [12] Wolf Y, Anderson A C, Kuchroo V K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(3): 173-185.
- [13] Lichtenegger F S, Rothe M, Schnorfeil F M, et al. Targeting LAG-3 and PD-1 to Enhance T Cell Activation by Antigen-Presenting Cells[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 385.
- [14] Lee M S, Ryoo B-Y, Hsu C-H, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study[J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(6): 808-820.
- [15] Finn R S, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [16] Finn R S, Ikeda M, Zhu A X, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(26): 2960-2970.
- [17] Li L, Wu P-S, Liang X-M, et al. Adjuvant immune checkpoint inhibitors associated with higher recurrence-free survival in postoperative hepatocellular carcinoma (PREVENT): a prospective, multicentric cohort study[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2023, 58(10): 1043-1054.
- [18] Xu J, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 Combined with Apatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma, Gastric, or Esophagogastric Junction Cancer: An Open-label, Dose Escalation and Expansion Study[J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(2): 515-523.
- [19] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (RESCUE): A Nonrandomized, Open-label, Phase II Trial[J]. *Clinical Cancer Research*, 2021, 27(4): 1003-1011.
- [20] Qin S, Bai Y, Lim H Y, et al. Randomized, Multicenter, Open-Label Study of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Versus Doxorubicin As Palliative Chemotherapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma From Asia[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(28): 3501-3508.
- [21] Li H, Qin S, Liu Y, et al. Camrelizumab Combined with FOLFOX4 Regimen as First-Line Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinomas: A Sub-Cohort of a Multicenter Phase Ib/II Study[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021, Volume 15: 1873-1882.
- [22] El Dika I, Khalil D N, Abou - Alfa G K. Immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2019, 125(19): 3312-3319.
- [23] Marinelli B, Kim E, D'Alessio A, et al. Integrated use of PD-1 inhibition and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: evaluation of safety and efficacy in a retrospective, propensity score-matched study[J]. *J Immunother Cancer*. 2022, 10(6):e004205.
- [24] Pan X, Wu S-J, Tang Y, et al. Safety and Efficacy of Transarterial Chemoembolization Combined with Tyrosine Kinase Inhibitor and Immune Checkpoint Inhibitors for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Experience[J]. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 2023, Volume 10: 883-892.
- [25] Chiang C L, Chiu K W H, Chan K S K, et al. Sequential transarterial chemoembolisation and stereotactic body radiotherapy followed by immunotherapy as conversion therapy for patients with locally advanced, unresectable hepatocellular carcinoma (START-FIT): a single-arm, phase 2 trial[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2023, 8(2): 169-178.
- [26] Li J-X, Su T-S, Gong W-F, et al. Combining stereotactic body radiotherapy with camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma: a single-arm trial[J]. *Hepatology International*, 2022, 16(5): 1179-1187.
- [27] Duffy A G, Ulahannan S V, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 66(3): 545-551.
- [28] Lyu N, Kong Y, Li X, et al. Ablation Reboots the Response in Advanced Hepatocellular Carcinoma With Stable or Atypical Response During PD-1 Therapy: A Proof-of-Concept Study[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 580241.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS