

肝癌的免疫治疗进展

徐细明

基金项目: 中国癌症基金会抗癌专项基金资助项目(编号:2016HX0009)

作者单位: 430000 湖北, 武汉大学人民医院肿瘤中心

作者简介: 徐细明(1976-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 消化道恶性肿瘤的个体化治疗。E-mail: 78316825@qq.com



徐细明, 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 武汉大学人民医院肿瘤三科主任。美国佐治亚大学访问学者, 中国生物医学工程学会肿瘤分子靶向治疗专业委员会委员, 湖北省抗癌协会肿瘤生物靶向治疗专业委员会委员, 湖北省抗癌协会淋巴瘤专业委员会委员。主持国家自然科学基金、教育部博士点基金、湖北省自然科学基金、武汉市晨光计划等多项项目, 发表论文 30 余篇, 主编专著《消化系统恶性肿瘤诊断与治疗》和《肿瘤并发症鉴别诊断与治疗》。擅长肺、食管、胃肠、肝胰等部位恶性肿瘤的放疗、化疗, 恶性肿瘤的靶向治疗和个体化治疗。

[摘要] 近年来, 随着生物治疗技术的发展, 免疫治疗成为了目前肿瘤治疗研究的热点。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肝脏恶性肿瘤, 其治疗以手术、介入治疗、分子靶向治疗以及全身系统化疗等多种治疗手段联合应用, 但效果不理想, 无进展生存期及中位生存时间仍不尽人意。该文应用PubMed数据库及中国期刊全文数据库(CNKI)检索系统, 以“肝细胞癌、免疫治疗、免疫耐受”为关键词进行检索分析, 总结了最近几年免疫疗法在肝癌治疗方面中的进展。重点是肝脏免疫系统的特殊性、HCC的免疫耐受性和HCC的免疫治疗策略, 包括疫苗适应性治疗、免疫检查点抑制剂和细胞因子, 以及靶向治疗联合免疫治疗在肝癌治疗中的应用等方面。希望能为临床医师了解肝癌免疫耐受的机制和HCC免疫治疗的进展和临床疗效提供参考。

[关键词] 肝细胞癌; 免疫治疗; 免疫耐受

[中图分类号] R 735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)04-0347-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.04.01

Progress in immunotherapy of hepatocellular carcinoma XU Xi-ming. Cancer Center of Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430000, China

[Abstract] In recent years, with the development of biotherapeutic technology, immunotherapy has become a hot spot in current cancer treatment research. Hepatocellular carcinoma(HCC) is the most common type of malignant tumor in the liver. The effects of its treatments such as surgery, intervention, molecular targeted therapy and chemotherapy are still unsatisfactory. Progression-free survival and median survival time are still very poor. This study summarizes the progress in the treatment of liver cancers, and the application and clinical effects of immunotherapy in liver cancer. PubMed and China National Knowledge Infrastructure(CNKI) search system were used to search for “hepatocellular carcinoma, immunotherapy, immune tolerance”, etc. We reviewed the specificity of the liver immune system, HCC immune tolerance and HCC immunotherapy strategies, including vaccines, adaptive treatment, immunological checkpoint inhibitors, cytokines, and targeted therapy combined with immunotherapy in the treatment of liver cancer. I hope this review can provide the mechanism of immune tolerance in liver cancers and the progress and clinical effects of HCC immunotherapy.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy; Immune tolerance

原发性肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,其中约 85% 为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。目前,肝癌已成为全球癌症相关死亡的第二大原因,每年新增肝癌患者 30 万~100 万例^[1]。中国属于肝癌高发区,占全世界发病人数的 50% 以上^[2]。乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 或丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染在肝脏内可诱导慢性炎症,被认为是 HCC 的主要危险因素^[3]。HCC 的其他危险因素还包括黄曲霉毒素、饮酒、肥胖、吸烟等^[4]。目前,随着我国乙肝疫苗的广泛接种以及居民相关卫生意识的不断提高,肝癌的防治取得了一定的成效,但肝癌患者的中位生存期仍然较差,一般为确诊后 6~20 个月。早期发现病变并进行肝部分切除及肝移植可使 HCC 患者获得相对较长的生存期。然而,大多数 HCC 患者在病程晚期才获得确诊,对于 HCC 晚期患者,经导管动脉化疗栓塞介入术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、化疗以及靶向治疗为目前主要的姑息性治疗方法,但效果不理想^[5]。索拉非尼是目前美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于治疗晚期 HCC 的一线用药,在 III 期临床试验中,受试者的总生存期 (overall survival, OS) 为 10.7 个月,无进展生存期 (progression-free-survival, PFS) 为 5.5 个月^[6]。最近,乐伐替尼在中国上市,成为第一个在中国被批准纳入为 HCC 一线系统治疗新方案的药物,其受试者的 OS 为 13.6 个月, PFS 为 7.3 个月^[7]。但是,无论是对于 OS、PFS 还是客观缓解率 (objective response rate, ORR),我们都期待着更大的突破。近年来,分子生物学和分子免疫学取得了迅速的发展。免疫治疗可通过增强机体免疫反应,激发肿瘤特异性免疫,打破免疫耐受,从而达到延缓肿瘤进展的目的,是目前的研究热点并取得了一些进展。而肝脏被认为是淋巴器官,可有效地逃避免疫应答。有研究表明,乐伐替尼联合程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 抑制剂治疗对晚期 HCC 的缓解率可达 100%^[8]。下面我们将对 HCC 的治疗方案和研究进展作一综述。

1 肝脏的免疫与耐受

实质细胞占肝总细胞的 80%,其余 20% 是非实质细胞,包括肝窦内皮细胞 (liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)、肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs)、库普弗细胞 (kupffer cells, KCs)、树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 和淋巴细胞。这些细胞具有不同的功能和来源,但能与肝实质细胞一起调节机体局部

或全身的免疫功能。肝脏具有双重血管系统,可从门静脉接收营养物和病原体衍生的分子 (即脂多糖),并可从肝动脉接触到来自体循环的氧合血液。这种解剖结构导致肝脏暴露于各种内源性病原体以及外源性非致病性分子中。有研究显示,肝癌细胞处于一个高度免疫抑制的微环境中,其可通过下调主要组织相容性复合物-1 (major histocompatibility complex 1, MHC-1) 分子、分泌免疫抑制性细胞因子和介导负性共刺激信号等途径引起宿主免疫抑制,从而逃避自身免疫反应^[9]。LSECs 作为窦状血液和肝细胞之间的窗孔,占肝非实质细胞的 50%,表达 Toll 样受体和 MHC I 类和 MHC II 类分子,同时表达高水平的抑制性分子程序死亡配体-1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 和低水平的共刺激分子 CD80 和 CD86,从而限制了它们对 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞的有效激活^[10,11]。同时,一些细菌成分 (如脂多糖) 及其介质 [如白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 和前列腺素] 可下调 MHC 在 LSECs 中的表达,降低了 DCs 激活 T 细胞的能力。值得注意的是, LSECs 介导的对外源性抗原作出的免疫抑制作用也降低了免疫监视在正常肝组织中的保护作用。KCs 是位于肝脏内的特殊巨噬细胞,占肝脏非实质细胞的 35%。KCs 粘附于 LSECs 并可直接从血流中捕获病原体。KCs 表达 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR)、清道夫受体、补体受体等免疫受体。这些受体可介导 KCs 的激活,刺激细胞因子的产生,因此 KCs 也起到免疫哨点的作用^[12]。由于肝脏会接触到大量的抗原,这种特殊性诱导了 KCs 发生了生理性的免疫耐受^[13]。连续暴露于脂多糖会抑制 KCs 介导淋巴细胞激活,这同时也会诱导 KCs 释放 IL-10^[13,14]。另外, KCs 产生的前列腺素 E₂ 也抑制了 CD4⁺ T 细胞的活化^[15]。KCs 与调节性 T 细胞 (Tregs) 相互作用会促进 Tregs 分泌 IL-10,促进免疫耐受的发生^[16]。HCC 可以逃避宿主的免疫监视,肿瘤细胞可通过表达的免疫抑制因子而抑制抗原递呈和免疫反应,从而抑制抗原提呈细胞 (APC) 或 T 细胞功能,促进了肿瘤细胞的免疫逃逸^[17]。TGF- β 是一种免疫抑制因子,它具有双重功能:一是在肿瘤发生早期抑制肿瘤增殖,诱导细胞凋亡;二是在肿瘤晚期中发挥免疫抑制的作用。此外, TGF- β 还具有促进血管生成和上皮-间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 诱导的能力^[18,19],可促进肿瘤的侵袭和转移。TGF- β 1 是 TGF- β 的亚型,是肝脏中丰富的多肽细胞因子。有

研究表明 TGF- β 1 在肝癌患者的血液中异常升高^[20],其主要是能够抑制先天免疫和刺激 Tregs 产生以起到破坏抗肿瘤免疫应答的作用,导致恶性肿瘤的进展^[21]。另一种免疫抑制细胞因子 IL-10 可由巨噬细胞、Tregs 和肿瘤细胞产生,可促进肿瘤细胞逃避免疫监视。IL-10 可以激活幼稚的 CD4⁺ T 细胞,抑制 Th17 细胞的分化,从而影响 Tregs 的成熟和功能发挥。它还降低了 MHC II 或 APC 上的其他共刺激分子的表达,并降低了 APC 的抗原呈递的能力。另外,IL-10 还间接诱导细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)进入无能状态^[22]。

2 HCC 的免疫治疗策略

如上所述,肝脏免疫系统的生理特点以及 HCC 肿瘤细胞诱导的免疫耐受会促进疾病进展,但是这也为我们提供了研究 HCC 免疫治疗的切入点。从疫苗、过继细胞转移(adoptive cell transfer,ACT)疗法,再到免疫检查点抑制剂,我们在免疫治疗的道路上不断探索。

2.1 癌症疫苗

基于肽和 DNA 的疫苗已经应用于晚期 HCC 患者^[23,24]。这种通过使用特定肿瘤衍生表位诱发 HCC 介导的免疫反应的治疗方案获得了学者们的关注,但是临床试验的结果一直令人失望,反应率低且无进展生存率低^[25,26]。这种不良结果的产生可能是肝脏存在较强的免疫抑制性微环境以及目前癌症疫苗的抗原靶标范围不足所造成的。疫苗中用于靶向 HCC 的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen,TAA)和肿瘤相关肽(tumor-related antipeptide,TUMAP)的数量确实非常有限,它们包括端粒酶逆转录酶、甲胎蛋白(AFP)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)和黑色素瘤相关抗原(melanoma-associated antigen,MAGE-A)、滑膜肉瘤 X 断裂点基因(synovial sarcoma,X breakpoint 2,SSX-2)、纽约食管鳞状上皮癌抗原 1(NY-ESO-1),但迄今为止,学者们仅对源自 AFP、端粒酶逆转录酶和 GPC3 的 HLA I 类限制性表位进行了人体临床试验,结果也并不理想^[27]。类似用自体肿瘤或肿瘤细胞系裂解物冲击树突状细胞介导免疫反应治疗晚期或终末期 HCC 患者的一项 I 期研究取得的疗效也不甚理想^[28]。目前,欧盟资助的 HEPAVAC 联盟正在对由 HCC 肿瘤细胞自然加工和呈递的 HLA I 类(A * 02 和 A * 24 单倍型)和 HLA II 类限制性 TUMAP 制成的疫苗进行评估,自 2016 年夏季起,HEPAVAC 疫苗的评估工作就已在针对早期 HCC 患者的多项欧洲 I / II 期临床试验中开展。

2.2 干扰素和其他细胞因子

在过去几十年中,干

扰素(interferon,IFN)作为 HCC 手术切除后的辅助治疗药物已得到广泛研究^[29-31],但其总体效果并不理想,且报告的毒性很高。最近关于 TGF- β 的研究似乎展现出较好的前景^[32]:Galunisertib 是 TGF- β 受体 1 激酶抑制剂,在最近一项针对 109 例 HCC 患者的临床 II 期试验中,学者们对其疗效进行了评估,结果显示,该研究受试者的中位 OS 为 36 周,且值得注意的是,在一组 AFP 应答者(24% 的患者)中,中位 OS 达到了 96 周。目前,Galunisertib 与索拉非尼和雷莫芦单抗(标识符 NCT01246986)以及与免疫检查点阻断抑制剂联合用药(标识符 NCT02423343)的临床研究也正在进行。

2.3 ACT 疗法

ACT 是指其从患者的肿瘤或外周血中提取免疫细胞,并进行体外扩增,然后再输入体内,增强细胞免疫功能。该治疗策略在治疗实体瘤方面很有前景并取得了良好的发展。细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer,CIK)是体外激活的自体 and 同种异体 T 细胞,它们具有非特异性的肿瘤细胞毒性和有高度表达 CD56 的特征,具有 T 细胞和 NK 细胞的表型,有关 CIK 辅助免疫疗法治疗 HCC 的研究取得了良好的效果。一项回顾性研究显示,在 TACE 和射频消融术(radiofrequency ablation,RFA)后,CIK 细胞治疗可降低 HCC 患者的复发和转移^[33]。而在另一项随机对照试验中,研究者们发现术后 CIK 细胞治疗能够减少 HCC 的复发和转移,但受试者的 OS 并没有获得提高^[34]。在一项针对 150 例接受根治性肝癌切除术患者(其中 76 例患者接受过继性免疫治疗,74 例患者未接受辅助治疗)的随机临床试验中,随访观察(中位随访时间为 4.4 年)的结果显示,过继性免疫治疗使肿瘤复发率降低了 18%,但不同处理组间未观察到在 OS 方面存在差异^[35]。ACT 联合 DC 疫苗的治疗策略也取得了可观的结果,有报道^[36]显示,在治愈性切除后,HCC 患者接受自体肿瘤裂解物冲击的 DC 疫苗联合活化 T 细胞过继转移治疗,联合治疗组较单独手术组无复发生存(recurrence-free survival,RFS)时间延长约 12 个月,OS 延长约 56 个月。其他治疗方案,如 NK 细胞或嵌合抗原受体-T 细胞(chimeric antigen receptor T-cells,CAR-T)也被认为是治疗实体瘤的潜在方法^[37],但在 HCC 中的应用证据尚不充分,其安全性和有效性有待进一步研究。

2.4 溶瘤病毒

溶瘤病毒是一类具有复制能力的肿瘤杀伤型病毒,能够靶向在肿瘤细胞中进行复制和增殖,最终可致肿瘤细胞溶解和死亡,同时激活针

对肿瘤抗原的细胞介导免疫反应^[38],而不影响正常细胞,这为肿瘤治疗提供了新的思路。目前用于肝癌治疗研究的溶瘤病毒包括腺病毒、I型单纯疱疹病毒、新城疫病毒、牛痘病毒、水疱性口炎病毒和麻疹病毒等^[39]。在一项探索性的II期临床试验中,研究者用重组牛痘病毒 JX-594 治疗肝癌,30 例受试者按接受治疗剂量的高低分为两组,并观察其安全性和抗肿瘤效果,结果显示高剂量给药组与低剂量给药组的中位生存期分别为 14.1 个月和 6.7 个月^[40];研究中的所有患者均出现流感症状,在接受 JX-594 后 24 h 内出现了发热、发冷、恶心或呕吐等症状,不过均可耐受^[41]。该试验初步验证了溶瘤病毒对肝癌治疗具有一定的效果,但还需 III 期临床试验的进一步验证。

2.5 免疫检查点抑制剂 随着研究的深入,免疫检查点抑制剂也促进了实体瘤免疫治疗的发展。如 PD-1 或细胞毒性 T 细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 阻断剂,通过激活 T 细胞,发挥抗肿瘤的效应。目前,已经鉴定出的免疫检查点抑制剂有 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4,而针对这些靶标的抗体也在临床中使用。

2.5.1 抗 PD-1 抗体 PD-1 及其配体 PD-L1 受到越来越多的关注。在生理条件下,PD-1 和 PD-L1 的表达在维持自身免疫稳态中是必需的,并且限制了活化的 T 细胞介导的过度免疫^[42]。PD-L1 也在癌细胞中表达,并介导了癌细胞的免疫逃逸。最近报道的关于靶向 PD-1/PD-L1 的药物在 HCC 中的抗肿瘤作用中也取得了有意义的结果。第一个关于 PD-1 抗体用于进展期 HCC 的临床研究 CheckMate 040 试验于 2017-06 发布^[43],同时,还报道了 nivolumab 在失代偿性慢性晚期肝病中的安全性^[44]。随后另一项研究也在研究晚期 HCC 中取得了相似和令人鼓舞的结果^[45]。此外,2018-06 pembrolizumab (派姆单抗,一种 PD-1 抑制剂)用于经治晚期 HCC 的一个 II 期试验 (KEY-NOTE-224 试验) 中的结果发表在 Lancet Oncology^[46]上。在 2017 年美国临床肿瘤学会议期间 Wainberg 等^[47]也提出了 PD-L1 抑制剂 (durvalumab) 治疗 HCC 的研究。虽然仅为初步研究,但是 PD-1/PD-L1 抑制剂相对于 HCC 标准治疗的优势是肯定的。首先,在 SHARP 试验^[6]中没有完全缓解患者,而 CheckMate 040^[43]和 KEYNOTE-224^[46]试验中完全缓解患者例数分别为 3 例和 1 例;其次,部分缓解率在 SHARP^[48]、CheckMate-040^[43]和 KEYNOTE-224^[46]中分别为 2%、18% 和 16%;第三,与 KEYNOTE-224^[46]

试验的治疗相关不良事件报告率为 80%,而 SHARP^[48]为 73%。目前索拉非尼与 nivolumab 进行的头对头试验已经结束了招募,我们期待结果的发布。目前最重要的是决定用药的标志物,肿瘤细胞 PD-L1 染色不足以作为用药标志,据报道发热是对 pembrolizumab 反应的早期预测因子,另一个临床预测因子可能是年龄^[49]。在不久的将来,我们可能面临如何在多种免疫检查点抑制剂之间进行选择的问题。不过我们目前也可以做出一些预测,例如,对于 PD-L1 阳性的患者,pembrolizumab 可能是最佳选择,而对于 PD-L1 阴性患者或失代偿性肝硬化患者,nivolumab 可能是一个好的选择。最后,对 pembrolizumab 或 nivolumab 无反应的人可以考虑使用 durvalumab。

2.5.2 CTLA-4 阻断剂 tremelimumab 是一种具有阻断 CTLA-4 作用的单克隆抗体。最近报道了一项关于 tremelimumab 治疗晚期 HCC 合并 HCV 相关性肝硬化的 II 期研究^[50],结果令人满意,该研究由 21 例肿瘤负荷高和肝功能受损的患者组成 (巴塞罗那临床肝癌 C 期患者占 57%, Child-Pugh B 患者占 43%, 门静脉侵犯占 29%, 并且 29% 的患者 AFP 水平高于 400 IU/ml);结果显示,在 17 例可评估的患者中,3 例 (17.6%) 获得了部分缓解,10 例 (58.8%) 患者病情稳定,疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 76.4%, 大约 1/3 的患者临床获益 > 12 个月,疾病进展的中位时间为 6.5 个月,中位 OS 为 8.2 个月;同时,tremelimumab 也展现出良好的安全性,tremelimumab 治疗使大多数患者的 HCV 病毒载量逐渐降低。该研究结果提示,tremelimumab 具有抗肿瘤和抗病毒作用,并且其免疫检查点阻断作用对于因病毒感染引起 HCC 的患者是十分有效的。值得注意的是,与那些在治疗期间干扰素- γ (IFN- γ) 水平降低的患者相比,IFN- γ 水平稳定的患者获得了更好的治疗效果。除 PD-1 和 CTLA-4 外,其他潜在的检查点,如 VISTA、OX40、TIM-3、LAG-3 和 BTLA 正在研究中^[51]。临床前期研究表明,LAG3、TIM-3 和 NK 抑制性受体具有抗肿瘤活性,但它们在 HCC 患者治疗中的疗效和安全性尚未见报道^[52]。对于免疫调节分子,如 CD244 (2B4)、CD137 (4-1BB) 和 OX-40 的研究也正在进行之中^[53]。免疫检查点阻滞疗法治疗研究具有很好的前景,值得注意的是,CTLA-4 会抑制 DC 的抗原呈递能力,从而降低 CD4⁺ T 细胞对特定抗原的活化并诱导 DC 分泌 IL-10^[54,55]。我们猜想疫苗和免疫检查点抑制剂的组合将增强 TAA 特异性免疫激活。

3 免疫治疗联合其他治疗

3.1 联合局部治疗 局部治疗包括放射治疗、经肝动脉栓塞化疗和射频消融治疗等方法,目的是通过诱导局部炎症和释放新抗原来激活免疫系统并提高免疫疗法的疗效。有一项临床研究^[56]报道了晚期肝癌患者使用抗 CTLA-4 抗体联合局部治疗的疗效,结果表明,经肝动脉栓塞化疗或射频消融治疗后的晚期肝癌患者使用 CTLA-4 抗体 tremelimumab 作为辅助治疗,局部肿块缩小率为 26%,肿瘤进展时间和 OS 分别为 7.4 个月和 12.3 个月。Cui 等^[57]在 2014 年对 62 例 HCC 患者进行了研究,分为单独射频组 32 例和射频 + 自体 CIK 细胞输注组 30 例,而免疫疗法也被分为 3~6 个疗程,随后每 3 个月进行随访检查;结果显示,在随访 24 个月时,联合组的无进展生存率高于单纯射频组(66.7% vs 28.1%, $P = 0.0001$),并且接受免疫治疗 6 个疗程的患者,其生存预后优于接受 3 个疗程的患者。Lee 等^[58]的研究也取得了相似的结果,研究纳入了 230 例经手术切除、射频治疗或经皮乙醇注射治疗的 HCC 患者,随机分为免疫治疗组和对照组,免疫治疗组在 60 周内共接受 16 次自体 CIK 细胞输注治疗,结果发现免疫治疗组的中位 RFS 时间为 44 个月,而对照组只有 30 个月,联合免疫疗法优于单纯局部治疗。

3.2 联合分子靶向药物治疗 近年来,免疫检查点抑制剂与分子靶向药物的联合治疗受到了医疗界的高度关注^[59,60]。据报道,所有 4 种用于 HCC 的多激酶抑制剂(索拉非尼、瑞格非尼、乐伐替尼和卡博替尼)都具有免疫调节作用^[59~64],这可能与巨噬细胞的 M1 极化增加和 CD8 T 细胞功能的刺激有关。索拉非尼和其他多激酶抑制剂可通过调节多种类型免疫细胞以及肿瘤微环境来促进抗肿瘤的免疫反应^[65,66]。一项仑伐替尼与 Pembrolizumab 联合治疗实体肿瘤的 I 期临床试验结果显示,研究对象的 ORR 为 69.2%,DCR 为 100%^[8]。另外,Stein 等^[67]开展了一项 Atezolizumab 联合贝伐单抗对未曾接受治疗的局部进展或转移性 HCC 患者治疗的研究(NCT03434379),联合组的 ORR 达 61%。Xu 等^[68]进行的一项 SHR-121 联合阿帕替尼治疗靶向药进展或耐药的 HCC 患者的研究(NCT03463876)结果显示,联合组 ORR 达 50%。2016 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)和 2017 年美国临床肿瘤学会(ASCO)对此进行了报道。

3.3 双重免疫治疗 针对双重免疫检查点,如抗 PD-1 抗体联合抗 CTLA-4 抗体治疗 HCC 患者的试验目前正在进行中。Keley 等^[69]进行了 PD-1 抗体

联合 CTLA-4 抗体 tremelimumab 治疗肝癌的临床试验, I 期试验结果显示,40 例接受联合治疗的患者的 ORR 为 25%,而对于未感染 HBV 或 HCV 的 20 例患者,ORR 为 40%。

4 结语

临床前研究和临床试验为 HCC 治疗的进展提供了许多机会。免疫治疗策略,如疫苗、ACT、免疫检查点抑制剂等的安全性和有效性都已得到了证实。免疫检查点抑制剂的临床应用为恶性肿瘤免疫治疗开辟了新的篇章,这对 HCC 的治疗发展也有重要的意义。免疫检查点抑制剂(如 PD-1/CTLA-4 抗体)和其他免疫治疗方法的组合方案以及传统治疗如局部治疗和靶向治疗与免疫治疗的联合用药方案也将是未来的治疗方向,但仍需要更多的研究来促进 HCC 免疫治疗的发展。

参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- 2 McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability[J]. Clin Liver Dis, 2015, 19(2): 223-238.
- 3 Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(5): 753-770.
- 4 Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(8): 1314-1321.
- 5 Ulahannan SV, Duffy AG, McNeel TS, et al. Earlier presentation and application of curative treatments in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2014, 60(5): 1637-1644.
- 6 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(28): 378-390.
- 7 Sprinzl MF, Galle PR. Current progress in immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2017, 66(3): 482-484.
- 8 Taylor M, Dutcs CE, Schmidt E, et al. A phase I trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with selected solid tumors[J]. Ann Oncol, 2016, 27(6): 266-295.
- 9 Lin CL, Kao JH. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1): 10-17.
- 10 Carambia A, Frenzel C, Bruns OT, et al. Inhibition of inflammatory CD4 T cell activity by murine liver sinusoidal endothelial cells[J]. J Hepatol, 2013, 58(1): 112-118.
- 11 Diehl L, Schurich A, Grochtmann R, et al. Tolerogenic maturation of liver sinusoidal endothelial cells promotes B7-homolog 1-dependent CD8 + T cell tolerance[J]. Hepatology, 2008, 47(1): 296-305.
- 12 Gorgani NN, He JQ, Katschke KJ, et al. Complement receptor of the

- Ig superfamily enhances complement-mediated phagocytosis in a sub-population of tissue resident macrophages [J]. *J Immunol*, 2008, 181(11):7902 – 7908.
- 13 You Q, Cheng L, Kedl RM, et al. Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3):978 – 990.
 - 14 Knolle P, Schlaak J, Uhrig A, et al. Human Kupffer cells secrete IL-10 in response to lipopolysaccharide (LPS) challenge [J]. *J Hepatol*, 1995, 22(2):226 – 229.
 - 15 Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver[J]. *Immunol Rev*, 2000, 174:21 – 34.
 - 16 Breous E, Somanathan S, Vandenbergh LH, et al. Hepatic regulatory T cells and Kupffer cells are crucial mediators of systemic T cell tolerance to antigens targeting murine liver[J]. *Hepatology*, 2009, 50(2):612 – 621.
 - 17 Nemeth E, Baird AW, O'Farrelly C. Microanatomy of the liver immune system[J]. *SeminImmunopathol*, 2009, 31(3):333 – 343.
 - 18 Zhong Z, Carroll KD, Policarpio D, et al. Anti-transforming growth factor beta receptor II antibody has therapeutic efficacy against primary tumor growth and metastasis through multieffects on cancer, stroma, and immune cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(4):1191 – 1205.
 - 19 Zakrzewski PK, Cygankiewicz AI, Mokrosiński J, et al. Expression of endoglin in primary endometrial cancer[J]. *Oncology*, 2011, 81(3 – 4):243 – 250.
 - 20 Mamiya T, Yamazaki K, Masugi Y, et al. Reduced transforming growth factor-beta receptor II expression in hepatocellular carcinoma correlates with intrahepatic metastasis [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(9):1339 – 1345.
 - 21 Feng X, Li B, Ye H, et al. Increased frequency of CD4 + CD25 (high) FoxP3 + regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Arch Immunol TherExp (Warsz)*, 2011, 59(4):309 – 314.
 - 22 Kurte M, López M, Aguirre A, et al. A synthetic peptide homologous to functional domain of human IL-10 down-regulates expression of MHC class I and Transporter associated with Antigen Processing 1/2 in human melanoma cells [J]. *J Immunol*, 2004, 173(3):1731 – 1737.
 - 23 Palmer DH, Midgley RS, Mirza N, et al. A phase II study of adoptive immunotherapy using dendritic cells pulsed with tumor lysate in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2009, 49(1):124 – 132.
 - 24 Greten TF, Forner A, Korangy F, et al. A phase II open label trial evaluating safety and efficacy of a telomerase peptide vaccination in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:209.
 - 25 Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, et al. Phase I trial of a glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: immunologic evidence and potential for improving overall survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(13):3686 – 3696.
 - 26 Tada F, Abe M, Hirooka M, et al. Phase I / II study of immunotherapy using tumor antigen-pulsed dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5):1601 – 1609.
 - 27 Bertino G, Demma S, Ardiri A, et al. The immune system in hepatocellular carcinoma and potential new immunotherapeutic strategies [J]. *Biomed Res Int*, 2015:731469.
 - 28 El Ansary M, Mogawer S, Elhamid SA, et al. Immunotherapy by autologous dendritic cell vaccine in patients with advanced HCC [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(1):39 – 48.
 - 29 Falkson G, Lipsitz S, Borden E, et al. Hepatocellular carcinoma. An ECOG randomized phase II study of beta-interferon and megestrol [J]. *Am J Clin Oncol*, 1995, 18(4):287 – 292.
 - 30 Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132(7):458 – 465.
 - 31 Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(6):831 – 842.
 - 32 Faivre SJ, Santoro A, Kelley RK, et al. A phase 2 study of galunisertib, a novel transforming growth factor-beta (TGF-β) receptor I kinase inhibitor, in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and low serum alpha fetoprotein (AFP) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl 15):4070.
 - 33 Introna M, Golay J, Rambaldi A. Cytokine Induced Killer (CIK) cells for the treatment of haematological neoplasms [J]. *Immunol Lett*, 2013, 155(1 – 2):27 – 30.
 - 34 Huang ZM, Li W, Li S, et al. Cytokine-induced killer cells in combination with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients [J]. *J Immunother*, 2013, 36(5):287 – 293.
 - 35 Hui D, Qiang L, Jian W, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(1):36 – 41.
 - 36 Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial [J]. *Lancet*, 2000, 356(9232):802 – 807.
 - 37 Weng DS, Zhou J, Zhou QM, et al. Minimally invasive treatment combined with cytokine-induced killer cells therapy lower the short-term recurrence rates of hepatocellular carcinomas [J]. *J Immunother*, 2008, 31(1):63 – 71.
 - 38 Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10):1011 – 1022.
 - 39 Zamarin D, Holmgaard RB, Subudhi SK, et al. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(226):226ra32.
 - 40 Breitbach CJ, Moon A, Burke J, et al. A phase 2, open-label, randomized study of Pexa-Vec (JX-594) administered by intratumoral injection in patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5):1601 – 1609.

- noma[J]. *Methods Mol Biol*,2015,1317:343 – 357.
- 41 Heo J, Reid T, Ruo L, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer[J]. *Nat Med*,2013,19(3):329 – 336.
- 42 Hato T, Goyal L, Greten TF, et al. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions[J]. *Hepatology*,2014,60(5):1776 – 1782.
- 43 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*,2017,389(10088):2492 – 2502.
- 44 Masatoshi Kudo, Ana Matilla, Armando Santoro, et al. Checkmate-040; Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status[J]. *J Clin Oncol*,37(4 suppl):327 – 327.
- 45 Feng D, Hui X, Shi-Chun L, et al. Initial experience of anti-PD1 therapy with nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*,2017,8(57):96649 – 96655.
- 46 Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*,2018,19(7):940 – 952.
- 47 Wainberg ZA, Segal NH, Jaeger D, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35 (Suppl):4071 Abstr.
- 48 Friend BD, Venick RS, McDiarmid SV, et al. Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*,2017,64(12):e26682.
- 49 Champiat S, Derele L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1[J]. *Clin Cancer Res*,2017,23(8):1920 – 1928.
- 50 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]. *J Hepatol*, 2013,59(1):81 – 88.
- 51 Harding JJ. Immune checkpoint blockade in advanced hepatocellular carcinoma: an update and critical review of ongoing clinical trials [J]. *Future Oncol*, 2018,14(22):2293 – 2302.
- 52 Li FJ, Zhang Y, Jin GX, et al. Expression of LAG-3 is coincident with the impaired effector function of HBV-specific CD8(+) T cell in HCC patients[J]. *Immunol Lett*,2013, 150(1 – 2):116 – 122.
- 53 Wu Y, Kuang DM, Pan WD, et al. Monocyte/macrophage-elicited natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma is mediated by CD48/2B4 interactions [J]. *Hepatology*,2013, 57(3):1107 – 1116.
- 54 Laurent S, Carrega P, Saverino D, et al. CTLA-4 is expressed by human monocyte-derived dendritic cells and regulates their functions [J]. *Hum Immunol*,2010,71(10):934 – 941.
- 55 Spits H, de Waal Malefyt R. Functional characterization of human IL-10[J]. *Int Arch Allergy Immunol*,1992,99(1):8 – 15.
- 56 Dufy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*,2017,66(3):545 – 551.
- 57 Cui J, Wang N, Zhao H, et al. Combination of radiofrequency ablation and sequential cellular immunotherapy improves progression-free survival for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*,2014,134(2):342 – 351.
- 58 Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*,2015,148(7):1383 – 1391.
- 59 Martin del Campo SE, Levine KM, Mundy-Bosse BL, et al. The raf kinase inhibitor sorafenib inhibits JAK-STAT signal transduction in human immune cells[J]. *J Immunol*,2015,195(5):1995 – 2005.
- 60 Hoff S, Grünewald S, Röse L, et al. Immunomodulation by regorafenib alone and in combination with anti PD1 antibody on murine models of colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017,28 (suppl):423.
- 61 Kudo M. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: where are we now? [J]. *Liver Cancer*,2015,4(3):1 – 7.
- 62 Zhang B, Finn RS. Personalized clinical trials in hepatocellular carcinoma based on biomarker selection[J]. *Liver Cancer*,2016,5(3):221 – 232.
- 63 Lu X, Horner JW, Paul E, et al. Effective combinatorial immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *Nature*, 2017,543(7647):728 – 732.
- 64 Kato Y, Tabata K, Hori Y, et al. Effects of lenvatinib on tumor-associated macrophages enhance antitumor activity of PD-1 signal inhibitors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015,14(Suppl 2):A92.
- 65 Chen ML, Yan BS, Lu WC, et al. Sorafenib relieves cell-intrinsic and cell-extrinsic inhibitions of effector T cells in tumor microenvironment to augment antitumor immunity [J]. *Int J Cancer*, 2014,134(2):319 – 331.
- 66 Tsai AK, Khan AY, Worgo CE, et al. A multikinase and DNA-PK inhibitor combination immunomodulates melanomas, suppresses tumor progression, and enhances immunotherapies [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017,5(9):790 – 803.
- 67 Stein S, Pishvaian MJ, Lee MS, et al. Safety and clinical activity of IL atezolizumab plus bevacizumab in a phase Ib study in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(15 suppl):4074.
- 68 Xu JM, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210 (S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: a phase I trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 suppl):4075.
- 69 Keley RK, Abou-Alfa GK, Bendel JC, et al. Phase I / II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analysis [J]. *J Clin Oncol*,2017,35(Suppl):abstr 4073.