

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2016.09.017

• 综述 •

# 免疫检查点阻断剂在肝癌治疗中的研究进展

吴占波, 任秀宝

**Advance of Immune Checkpoint Inhibitors in Therapy of Liver Cancer**

WU Zhanbo, REN Xiubao

*Department of Biotherapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy of Tianjin, Tianjin 300060, China**Corresponding Author: REN Xiubao, E-mail: rwziyi@yahoo.com*

**Abstract:** In recent years, the immune checkpoint blocking agents have shown clinical responses across a broad spectrum of both solid and hematologic malignancies. However, the targeted treatment agents for the patients with hepatocellular carcinoma (HCC) are limited to sorafenib. With the FDA continuously passed through two PD-1/PD-L1 pathway inhibitors in 2014, the researchers wonder whether they would have gained better anticancer effect as a potential novel treatment way for patients with HCC. Currently, the programmed cell death protein (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4) and other molecule blockers were applied in liver cancer research. Among them, Nivolumab and Tremelimumab have made significant progress in the initially clinical trials of HCC, which has a good prospect.

**Key words:** Liver cancer; Immune checkpoint; Inhibitor

**摘要:** 近年来, 免疫检查点阻断剂在众多实体瘤和恶性血液病的临床应用中都取得了值得肯定的效果, 但是与肝癌相关的免疫靶向药物却仅限于索拉菲尼 (Sorafenib)。随着2014年美国FDA连续通过了两个PD-1/PD-L1通路阻断剂, 研究者们对免疫检查点阻断剂治疗肝癌能否取得良好的抗癌效果产生了浓厚兴趣。目前程序性细胞死亡蛋白 (programmed cell death-1, PD-1) 及其配体 (programmed cell death ligand 1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) 等分子阻断剂均在肝癌中开展了相关研究。其中检查点阻断剂Nivolumab和Tremelimumab在肝癌的临床试验初步研究结果乐观, 前景值得期待。

**关键词:** 肝癌; 免疫检查点; 阻断剂

中图分类号: R735.7 文献标识码: A

## 0 引言

肝癌是病死率最高的恶性肿瘤之一, 据最新肿瘤流行病学调查显示, 全球每年肝癌死亡病例有近69.6万<sup>[1]</sup>, 其中男性发病率及死亡率均明显高于女性<sup>[1-2]</sup>。目前手术和射频消融是肝癌治疗的首要方法, 而全身化疗及介入治疗, 如: 经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 和选择性动脉放疗 (selective intra-arterial radiotherapy, SIRT) 则主要用于晚期肝癌患者的姑息性治疗<sup>[3]</sup>。在免疫治疗方面, 多激酶阻断剂Sorafenib是目前美国FDA批准用于治疗肝癌的唯一靶向药物, 但也只有2%的患者出现客观肿瘤缓解 (病灶缩小超过30%), 中位总生存期10.7月, 仅比对照组多2.8月左右<sup>[4]</sup>。因此, 探索新的免疫靶向治疗肝癌的药物迫在眉睫。目前免疫检查点

阻断剂在恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、前列腺癌、肾细胞癌以及淋巴瘤等临床试验中均取得了不错的疗效<sup>[5-7]</sup>, 但是针对肝癌的临床试验研究相对较少, 见表1。本文就目前肝癌中免疫检查点阻断剂相关研究进展作一综述。

## 1 PD-1阻断剂

PD-1为免疫阻断性受体, 主要表达于T细胞、B细胞、活化的单核细胞、树突状细胞及自然杀伤性细胞等<sup>[8]</sup>, 其配体包括PD-L1 (又称为B7-H1) 和PD-L2 (又称为B7-DC), PD-1与PD-L结合可阻断T细胞活化、增殖及细胞因子 (如IFN- $\gamma$ 等) 的产生, 发挥着负性免疫调节作用<sup>[9]</sup>。同时, 研究<sup>[10]</sup>发现肝癌患者外周血中PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞数目明显高于健康组和肝硬化组; 进一步发现, 肿瘤浸润部位PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞同样有明显增多的现象。应用PD-1阻断剂可恢复T细胞的活性及功能, 减轻患者免疫抑制状态, 从而达到抗肿瘤的目的<sup>[11]</sup>。目前用于临床研究的PD-1阻断剂主要有Nivolumab (MDX-1106/BMS-936558/ONO-4538)、CT-011、Lambrolizumab (MK-3475) 和AMP-224<sup>[11]</sup>, 其中以Nivolumab在肝

收稿日期: 2015-11-27; 修回日期: 2016-05-06

基金项目: 国家科技支撑计划 (2015BAI12B12)

作者单位: 300060天津, 天津医科大学肿瘤医院生物治疗科 天津市“肿瘤防治”重点实验室 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室

通信作者: 任秀宝, E-mail: rwziyi@yahoo.com

作者简介: 吴占波 (1988-), 男, 硕士在读, 主要从事肿瘤生物治疗的临床与基础研究

表1 免疫检查点阻断剂治疗肝癌的临床试验

Table 1 Clinical trials of immune checkpoint inhibitors in therapy of liver cancer

Clinical trials. Gov. registration number	Phase	Regimen	Disease status	No. of patients	Outcome
NCT00966251	I / II	Pidilizumab(Anti-PD-1)	NA	NA	NA
NCT01008358	II	Tremelimumab (Anti-CTLA-4)	Advanced	21	N 17: PR(3) 17.6 %, SD (10) 58.8%; OS (21) 8.2 ms
NCT01853618	I	Tremelimumab+TACE or RFA	Advanced	NA	NA
NCT01658878	I / II	Nivolumab(Anti-PD-1)	Advanced	41	N 39:CR(2) 5%,PR(7) 18%; SD(18) 46%; OS(39) 72% 6ms
NCT02519348	II	MEDI4736(Anti-PD-L1) Tremelimumab or together	Advanced	NA	NA
NCT02423343	I / II	Galunisertib+ Nivolumab	Advanced	NA	NA

Notes: PR: partial response; SD: stable disease; OS: overall survival; ms: months; NA: not available; TACE: transarterial chemoembolization; RFA: radiofrequency ablation

癌的临床研究中较多。

PD-1阻断剂Nivolumab是人源化IgG4单克隆抗体,可以有效阻断PD-1/PD-L通路,恢复T细胞的抗肿瘤能力。2015年ASCO会议报道了Nivolumab治疗晚期肝癌安全性和抗肿瘤效力的I/II期临床研究(CA209-040)的前期结果<sup>[12]</sup>,该研究纳入了41例Child-Pugh评分为5( $n=35$ )和6( $n=6$ )、ECOG评分为0( $n=26$ )和1( $n=15$ )的患者。患者以剂量递增形式接受Nivolumab 0.1~10 mg/kg静脉注射,主要终点是安全性。治疗过程中有21例患者因疾病进展(PD;  $n=17$ )、药物相关不良事件(AEs;  $n=2$ )和非药物相关AEs( $n=2$ )停止治疗;另有2例患者出现完全缓解(CR)也停止了用药,剩余18例患者仍在研究中。不同级别药物相关AEs主要发生在29例患者中(71%; 17%的为3/4级),主要为谷草转氨酶(AST)升高(17%)、皮疹(17%)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高(12%)和脂肪酶升高(12%)。其中超过5%的3/4级AEs表现为AST、ALT和脂肪酶升高。39例患者中的缓解评估情况:2例CR(5%),7例PR(18%),18例SD(46%)。其中CR、PR的缓解持续时间分别为14~17月和1~8月,SD的时间约1.5~17月;6月的总存活率(OS)为72%。

以上结果表明,Nivolumab治疗晚期肝癌是安全有效的,具有可管控的不良反应,且能带来持续的缓解效应。虽然这些结果局限在小部分患者中,但是相信更多的Nivolumab临床研究将为晚期肝癌患者的治疗提供强有力的证据。另外一项抗PD-1单克隆抗体Pidilizumab(CT-011)的I期临床试验(NCT00966251)由于进行过程中未观察到明显临床获益而提前终止。此外,为进一步评估二者治疗肝癌的安全、耐受性和药物疗效,正在进行TGF- $\beta$ 受体激酶阻断剂Galunisertib(LY2157299)联合Nivolumab治疗晚期肝癌的I/II期临床试验(NCT02423343)。

## 2 PD-L1阻断剂

PD-1的配体PD-L1(也称B7-H1),广泛表

达于活化的T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞和上皮细胞等<sup>[8,10]</sup>。高强等<sup>[13]</sup>研究发现,肿瘤内PD-L1的表达可作为肝癌患者无病生存期的独立预后因素;肿瘤内PD-L1高表达往往提示患者预后不良。不仅如此,其他恶性肿瘤包括实体瘤和非实体瘤都有PD-L1表达升高的研究结果,而且均与不良预后密切相关<sup>[14]</sup>。利用PD-L1阻断剂阻断PD-1/PD-L1通路,进而恢复T细胞的抗肿瘤作用,成为肝癌免疫治疗新的研究热点。基于上述考虑,目前正在进行PD-L1阻断剂(MEDI4736)单独或联合Tremelimumab治疗肝癌的早期临床试验(NCT02519348),结果值得期待。

## 3 CTLA-4阻断剂

CTLA-4(又称CD152)是CD28家族成员,主要表达于活化的T细胞表面,其胞内段包含一个免疫受体酪氨酸阻断基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM),当其与配体B7-1/B7-2结合后可使T细胞活性受到抑制<sup>[15]</sup>,进而导致肿瘤细胞发生免疫逃逸。而CTLA-4阻断剂可以抑制CTLA-4与B7-1/B7-2结合,促进B7与刺激性受体CD28结合,恢复T细胞的活性,进而提高机体的抗肿瘤能力。目前CTLA-4阻断剂主要有Ipilimumab和Tremelimumab两种。2011年3月美国FDA批准Ipilimumab用于治疗黑色素瘤,而针对CTLA-4分子靶向治疗,目前仅有Tremelimumab进行了肝癌相关的临床试验。

Tremelimumab是人源化IgG2单克隆抗体,能有效阻滞CTLA-4。Sangro等<sup>[16]</sup>进行了Tremelimumab(CP-675, 206)治疗肝癌的非对照、多中心的II期临床试验(NCT01008358)。试验入组了21例合并有丙型肝炎的晚期肝癌患者,这些患者都已不能承受手术或局部治疗方式;其中Child-Pugh分级为A、B的分别有12例和9例。患者每90天接受一次剂量为15 mg/kg的Tremelimumab单药治疗。结果显示部分缓解率为17.6%,疾病控制率

为76.4%，中位总生存时间8.2月。尽管治疗期间有45%的患者出现了3级以上转氨酶升高的不良反应，但这一现象仅发生在初次接受Tremelimumab治疗的患者。值得一提的是，在接受Tremelimumab治疗后，试验组中大多数患者的病毒载量明显降低，其中3例患者甚至降至接近正常水平。

这一试验结果提示Tremelimumab具有抗肿瘤和抗病毒的双重效应，因此认为该药或许对合并有病毒性肝炎（乙肝或丙肝）的肝癌患者更能受益。另外一项Tremelimumab联合局部治疗（经动脉化疗栓塞或射频消融）治疗肝癌的I期临床试验<sup>[17]</sup>正在进行，其目的主要是评估Tremelimumab联合动脉化疗栓塞或射频消融治疗晚期肝癌患者的安全性和有效性。

#### 4 其他免疫检查点阻断剂

目前研究较多的免疫检查点还包括T细胞免疫球蛋白蛋白-3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain-containing molecule 3, Tim-3) 和淋巴细胞活化基因-3分子 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3)。Tim-3是Tim家族的主要成员之一，主要表达于CD8<sup>+</sup>T、Th1、Th17和巨噬细胞等<sup>[18]</sup>。Tim-3通过与其配体凝集素-9 (galectin-9) 结合对T细胞的凋亡和免疫耐受进行调节<sup>[19]</sup>。另外，LAG-3为免疫球蛋白超家族成员，主要分布于活化的T淋巴细胞、B细胞、NK细胞和树突状细胞等<sup>[20]</sup>。与Tim-3类似，LAG-3也是一种免疫负调节分子，能够负性调控T细胞的活化与增殖<sup>[9]</sup>。通过Tim-3阻断剂或LAG-3阻断剂恢复T细胞的活性和增殖能力，进而阻断肿瘤细胞生长，为肿瘤免疫提供可能的治疗途径，这一方向已经成为最近的研究热点。虽然在亚临床分析中已经表明Tim-3和LAG-3阻断剂具有抗肿瘤活性<sup>[21-22]</sup>，但是目前二者与肝癌相关的临床试验均没有报道。相信随着研究的深入，Tim-3阻断剂和LAG-3阻断剂会逐步走向肝癌临床试验。

#### 5 结语

肿瘤免疫治疗因其卓越的疗效和创新性，在2013年被《科学》杂志评为年度科学突破之首。如今免疫治疗已成为继手术、化疗、放疗之后被公认的具有抗肿瘤作用的一种新治疗方法。然而，肝脏作为人体特殊的代谢器官，因其在生理和病理情况下均存在着复杂的免疫耐受机制<sup>[23]</sup>，当前免疫治疗多作为肝癌的辅助治疗或姑息性治疗。相信随着免疫检查点阻断剂单独或联合化疗、放疗、肝癌疫苗、细胞因子以及过继性免疫细胞等多种治疗方法研究的不断深入，检查点阻断剂有望成为肝癌免疫治疗的重要突破，这也必将会让更多肝癌患者受益。

#### 参考文献:

- [1] Ferlay J, Shin H, Bray F, *et al*. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-917.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, *et al*. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [3] Ulahannan SV, Duffy AG, Mcneel TS, *et al*. Earlier presentation and application of curative treatments in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 60(5): 1637-44.
- [4] Palmer DH. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2498-9.
- [5] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 56-61.
- [6] Kline J, Bishop MR. Update on checkpoint blockade therapy for lymphoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 33.
- [7] 艾斌. 免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的应用[J]. *医学与哲学*, 2015, 36(4): 18-21. [Ai B. The Treatment of Malignant Tumor by Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Yi Xue Yu Zhe Xue*, 2015, 36(4): 18-21.]
- [8] 杨文婷, 余英豪. PD-1及其配体在实体肿瘤中的应用[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 7: 791-3. [Yang WT, Yu YH. The application of PD-1 and its ligand in solid tumors[J]. *Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi*, 2015, 7: 791-3.]
- [9] Marcq E, Pauwels P, van Meerbeeck JP, *et al*. Targeting immune checkpoints: New opportunity for mesothelioma treatment?[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 914-24.
- [10] Shi F, Shi M, Zeng Z, *et al*. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(4): 887-96.
- [11] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2): 207-12.
- [12] El-Khoueiry AB, Melero I, Crocenzi TS, *et al*. Phase I / II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33S(15).
- [13] Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, *et al*. Overexpression of PD-L1 Significantly Associates with Tumor Aggressiveness and Postoperative Recurrence in Human Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3): 971-9.
- [14] Afreen S, Dermime S. The immunoinhibitory B7-H1 molecule as a potential target in cancer: Killing many birds with one stone[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2014, 7(1): 1-17.
- [15] Vogel IT. CD28/CTLA-4/B7 and CD40/CD40L costimulation and activation of regulatory T cells[J]. *World J Immunology*, 2014, 4(2): 63.
- [16] 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): 81-8.
- [17] Duffy AG, Makarova-Rusher OV, Kerkar SP, *et al*. A pilot study of tremelimumab-amonoclonal antibody against CTLA-4-in combination with either trans-arterial catheter chemoembolization (TACE) or radiofrequency ablation (RFA) in subjects with hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, (Suppl; abstr e15133).
- [18] Ngiow SF, Teng MW, Smyth MJ. Prospects for TIM3-Targeted Antitumor Immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6567-71.
- [19] Rodriguez-Manzanet R, Dekruyff R, Kuchroo VK, *et al*. The costimulatory role of TIM molecules[J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1): 259-70.
- [20] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450-61.
- [21] Li F, 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): 116-22.
- [22] Li H, Wu K, Tao K, *et al*. Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 56(4): 1342-51.
- [23] Makarova-Rusher OV, Medina-Echeverez J, Duffy AG, *et al*. The yin and yang of evasion and immune activation in HCC[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(6): 1420-9.

[编辑: 黄园玲; 校对: 安凤]