

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.1202

• 专家论坛 •

肝细胞肝癌的免疫治疗基础和临床研究进展

张泽川¹, 孙倍成^{1,2}**Basic and Clinical Research Progress of Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma**ZHANG Zechuan¹, SUN Beicheng^{1,2}

1. Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding Author: SUN Beicheng, E-mail: sunbc@nju.edu.cn



孙倍成 教授, 主任医师, 博士生导师, 现任安徽医科大学第一附属医院执行院长。教育部长江学者特聘教授, 国家自然科学基金杰出青年基金获得者, 国家万人计划领军人才, 享受国务院政府特殊津贴。获排名第一的省部级一等奖4项。目前以第一作者或通信作者发表SCI文章80余篇, 总影响因子1 300余分。主持“精准医学研究”国家重点研发计划1项、国家杰出青年科学基金1项、国家自然科学基金重点课题2项、重点国际合作项目1项。主要从事肝脏外科和肝移植基础和临床研究, 特别在肝癌免疫微环境及免疫治疗领域作出突出贡献。2005年开始主刀实施肝移植手术, 包括成人活体肝移植、劈离式肝移植、多米诺肝移植。开展了世界首例成人“废弃肝脏标本”肝移植及儿童到成人腹腔器官簇移植, 同时首创人造血管替代腔静脉和5、8段肝静脉的不带肝中静脉右肝肝移植。

Abstract: Primary liver cancer, especially hepatocellular carcinoma, poses a serious threat to the life and health of the Chinese people. Given the insidious onset of liver cancer, less than 30% of hepatocellular carcinoma patients are considered for radical treatment at the initial diagnosis. Systemic anti-tumor therapy plays an important role in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma has developed rapidly, and an increasing number of immunotherapy drugs, which can better control the progress of hepatocellular carcinoma and prolong the survival of patients, have become first- and second-line treatment options. This article reviews briefly the progress of immunotherapy for hepatocellular carcinoma in recent years.

Key words: Primary liver cancer; Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy; Systemic therapy

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 原发性肝癌, 特别是肝细胞肝癌, 严重威胁我国人民的生命和健康。由于肝癌起病隐匿, 首次诊断时只有不到30%的患者适合接受根治性治疗, 系统抗肿瘤治疗在中晚期肝癌的治疗过程中发挥重要作用。近年来肝癌的免疫治疗飞速发展, 越来越多的免疫治疗药物成为肝癌一线、二线治疗选择, 较好地控制肝癌的进展, 延长患者的生存时间。本文就近年来肝癌免疫治疗进展行简要综述。

关键词: 原发性肝癌; 肝细胞肝癌; 免疫治疗; 系统治疗

中图分类号: R735.7

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

原发性肝癌, 特别是肝细胞肝癌(HCC), 是

世界范围内最常见的消化系统肿瘤之一, 使全球医疗卫生事业面临着巨大而严峻的挑战, 严重威胁人民生命和健康。肝癌的治疗方式主要包括外科手术、消融、肝脏移植、肝动脉化疗栓塞、放射治疗(包括立体定向放疗和内放射治疗等)、系统性治疗(分子靶向药物治疗、免疫治疗、化学治疗及中医药治疗等)。本综述着重关注肝癌的免疫治疗, 聚焦于最近的基础科学研究成果以及临床试验进展, 进行全面归纳总结。

收稿日期: 2022-10-13; 修回日期: 2023-01-03

作者单位: 1. 210008 南京, 南京鼓楼医院肝胆胰中心; 2. 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院

通信作者: 孙倍成(1970-), 男, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事肝脏外科和肝移植基础和临床研究, E-mail: sunbc@nju.edu.cn, ORCID: 0000-0002-8657-7024

作者简介: 张泽川(1994-), 男, 博士在读, 主要从事肝脏外科基础和临床研究, ORCID: 0009-0007-3820-6441

1 肝癌临床诊疗现状

2021年*Ca Cancer J Clin*杂志统计结果表明, 2020年全球有905 677人被诊断患有肝癌, 有830 180人因罹患肝癌死亡。癌症死亡原因全球排名第三^[1]。特别是在中国, 根据2015年的数据, 肝癌发病人数37万, 死亡人数32.6万^[2]。我国HCC的高危人群主要包括感染乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、长期酗酒导致的酒精性肝病(ALD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化以及具有肝癌家族史的人群^[3]。值得注意的是, 近年来随着HBV疫苗的普及以及成功的抗HCV治疗的应用, 由病毒驱动的肝癌发病率有所下降, 但是酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)以及非酒精性脂肪性肝炎相关肝癌的发病率逐年增加^[4-5]。

肝癌的诊断主要通过初步的腹部彩超以及AFP的检测结果, 并通过腹部增强CT、MRI进一步核实, 主要表现为动态增强扫描的“快进快出”的强化方式。对于缺乏典型的肝癌影像学特征的肝脏占位性病变, 可以通过肝穿刺活检病理诊断, 再依据患者体力活动状态(Performance status, PS)、Child-Pugh肝功能分级、肝脏肿瘤的数目大小、血管侵犯、肝外转移, 综合判定肝脏肿瘤分期, 从而选择对应的治疗方式。近年来随着肿瘤免疫治疗概念的兴起, 越来越多的免疫治疗药物成为肝癌一线、二线治疗选择, 这是继以多激酶为靶点的分子靶向药物之后的重大突破, 有效控制疾病的进展, 延长了患者的生存时间。

2 肝癌免疫治疗基础研究的方向与进展

近年来, 肝癌免疫治疗的基础科学研究热点, 主要集中在应用过继细胞转移和免疫检查点抑制剂促进杀伤性免疫细胞的抗肿瘤作用。关于肝癌免疫治疗还包括肿瘤疫苗和溶瘤病毒等方式。

2.1 过继性免疫细胞疗法与肝癌免疫治疗

过继性细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT)指的是在体外激活淋巴细胞, 并将大量扩增的淋巴细胞或NK细胞回输肿瘤病人体内, 从而获得一定的抗肿瘤效果^[6]。在淋巴细胞表面表达特异性的T细胞受体(TCR)或嵌合抗原受体(CAR)是目前两种主要的治疗策略, 前者是通过在效应性T细胞表面表达特异性TCR, 识别肿瘤细胞通过MHC I类分子呈递的肿瘤特异性抗原或者肿瘤相关性抗原肽; 后者则是通过在杀伤性T细胞或NK细胞表达特异识别肿瘤细胞表面蛋白的CAR, 直接识别肿瘤细胞表面特异性蛋白分子并介导免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤。

大部分肝癌高表达AFP并分泌到外周血中, 因此不少团队针对AFP为靶点开发TCR-T。已有研究发现了四种HLA-A2限制性AFP表位^[7], T细胞的一些表位特异性TCR对肝癌细胞表面呈递的AFP肽段展现出一定的亲和力和抗肿瘤作用^[8]。一项正在进行的HCC临床试验(NCT03132792)显示, 使用这种AFP特异性TCR-T细胞靶向HCC已取得了不错的疗效。但是, TCR-T对肿瘤细胞的识别和杀伤必须依赖于MHC I类分子成功将特异性肽段呈递到肿瘤细胞表面, 而大多数肿瘤细胞通过各种各样的机制沉默、突变、降解MHC I类分子^[9-10]。由于NK细胞可以通过不依赖MHC I类分子的方式杀伤肿瘤细胞, 因此, NK细胞疗法可以作为一种针对MHC I类分子缺失的肿瘤有效的方式选择。最近有研究通过MICA/MICB蛋白的抗体或者疫苗阻止MICA/MICA从肿瘤细胞膜上脱落, 从而激活NK细胞和CD8⁺T细胞NKG2D受体发挥其抗肿瘤功能^[11-12]。已有II期临床试验正在评估使用同种异体NK细胞治疗肝癌手术切除术后复发风险高的患者(NCT02008929)和经导管动脉化疗栓塞治疗后的患者(NCT02854839)。

CAR-T细胞疗法是一种具有较大应用前景的抗肿瘤免疫疗法, 鉴于CAR-T细胞疗法在治疗血液系统恶性肿瘤方面取得的巨大成功, 不少研究也在进一步探索将其应用于实体肿瘤治疗中^[13]。CAR-T细胞疗法发挥作用的关键在于靶向肿瘤表面高表达特异性蛋白, 目前肝癌中唯一具备成为CAR-T靶点的就是Glypican 3(GPC3)。GPC3在70%以上的HCC中高表达, 且在正常组织中不表达, GPC3的表达同时还与肝癌患者的不良预后密切相关^[14-16]。关于GPC3-CAR-T细胞的疗效已经在动物实验得到了验证^[17-18], 截至2021年6月4日, 我国学者在美国临床肿瘤协会首次公布了靶向GPC3的CAR-T临床试验(Ori-CAR-001)效果, 初步数据显示, Ori-CAR-001在GPC3阳性复发/难治性患者中表现出良好安全性和有效性, 客观缓解率为44%, 疾病控制率达到78%^[19]。为了解决CAR-T细胞进入肿瘤组织困难等问题, 有研究团队针对GPC3-CAR-T细胞同时表达白介素7(IL-7)和趋化因子CCL19, 实验也取得了较好的效果^[20]。同时我们团队发起的临床试验(NCT04121273)也在评估其临床应用的安全性和有效性。

2.2 免疫检查点抑制剂与肝癌的免疫治疗

肝癌领域第一个免疫治疗临床试验于2013年发表在*Journal of Hepatology*上, 该试验通过利用CTLA-4的单克隆抗体曲美木单抗(Tremelimum-

ab) 特异性阻断CTLA-4与CD80 (B7-1) 或CD86 (B7-2) 结合, 检测其抗肝癌和抗HBV、HCV的作用^[21]。之后, 美国FDA加速审批了PD-1抗体纳武利尤单抗单药治疗接受索拉非尼治疗后进展的HCC。有研究表明HCC表面的PD-L1表达水平显著上调, 且与肿瘤侵袭性和术后复发密切相关^[22]。此外肝细胞还可以分泌一种可溶性蛋白Fibrinogen-like protein 1, 作为配体与LAG3结合, 抑制T细胞功能^[23]。

2.3 其他肝癌免疫治疗方式

过去十几年来, 很多研究团队鉴定出大量的肝癌相关性抗原, 包括Telomerase reverse transcriptase、Wilms'tumor 1、AFP、GPC3、MAGE-A、SSX-2、NY-ESO-1等^[24], 希望开发肿瘤疫苗, 实现针对肝癌的免疫治疗。然而只有少数针对端粒酶和GPC3开发的抗原肽达到临床阶段, 效果也不太明显^[25-26]。随着HLA肽组学的发展, 可以鉴定出肿瘤细胞通过提呈出的肝癌特异性肽段, 筛选出可以应用于肿瘤疫苗的肽段, 实现免疫细胞对肝癌的抗肿瘤免疫反应^[27]。此外, 将溶瘤病毒应用于治疗肝细胞肝癌也展现出不错的治疗效果, 一项来自于痘苗病毒的溶瘤病毒JX-594, 诱导了患者体液和细胞的抗肿瘤免疫, 高剂量溶瘤病毒组总体生存期显著优于低剂量组^[28]。还有研究表明, 使用靶向Valosin-containing protein (VCP) 蛋白的抑制剂可以大大提高溶瘤病毒的效力, 从而提高溶瘤病毒的抗肝癌活性^[29]。

3 肝癌免疫治疗临床药物选择及临床试验进展

3.1 肝癌的一线免疫治疗选择

3.1.1 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 2020年一项国际多中心临床研究, 针对既往未经过全身性治疗的不可切除的HCC患者, 501例患者通过2:1的随机分配阿替利珠单抗 (Atezolizumab) 联合贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 或索拉非尼治疗。在不可切除的HCC患者中, 与索拉非尼组相比, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组的总体生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS) 结果更好, 1年总体生存率为67.2% vs. 54.6% ($P<0.001$), 中位无进展生存期 (mPFS) 为6.8个月 vs. 4.3个月 ($P<0.001$)。阿替利珠单抗+贝伐珠单抗联合治疗组客观缓解率 (ORR) 为27.3%, 显著高于索拉非尼组的11.9%^[30]。随后更新的数据表明, 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗联合治疗组中位总生存期 (mOS) 为19.2个月, 明显高于索拉非尼组的13.4个月, 且联合治疗组普遍耐受性良好, 安全性良好^[31-32]。2020年10月, 罗氏PD-L1单抗Atezolizumab联合VEGF抗体

Bevacizumab获得国家药监局批准, 用于治疗先前没有接受过系统治疗的不可切除性肝细胞癌患者。

3.1.2 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物 2021年ORIENT32全国多中心Ⅲ期研究中, 571例晚期不可切除肝癌患者随机分配至信迪利单抗 (Sintilimab) -贝伐珠单抗组 ($n=380$) 或索拉非尼组 ($n=191$), 中位随访时间10个月。结果表明, 与索拉非尼组相比, 信迪利单抗-贝伐珠单抗组PFS为4.6个月 vs. 2.8个月 ($P<0.0001$), OS也显著改善 (中位值未达 vs. 10.4个月, $P<0.0001$)。信迪利单抗-贝伐珠单抗组ORR为21%, 显著高于索拉非尼组的4%^[33]。但总体数值低于IMbrave150研究报告中阿替利珠单抗+贝伐珠单抗联合治疗组 vs. 索拉非尼组 (27% vs. 12%) 及其更新结果 (30% vs. 11%)^[30-31], 原因可能为中国患者的HBV相关肝细胞癌患病率较高。与其他肝细胞癌类型相比, HBV相关肝细胞癌预后可能较差。2021年6月国家药品监督管理局已正式批准创新PD-1抑制剂达伯舒® (信迪利单抗注射液) 联合达攸同® (贝伐珠单抗注射液) 用于既往未接受过系统治疗的不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗。

3.1.3 其他一线免疫治疗进展 单一免疫检查点抑制剂治疗肝癌有效率较低, 例如在全球开展的CheckMate-459研究, 利用BMS的PD-1抗体——纳武利尤单抗 (Nivolumab) 对比索拉非尼一线治疗晚期HCC的随机、多中心Ⅲ期临床研究, 结果表明, 相比索拉非尼组, 虽然纳武利尤单抗组呈现出较为确切的OS延长趋势 (mOS为16.4个月 vs. 14.7个月, ORR也明显提高 (15% vs. 7%)), 但是OS未能达到预定义的统计阈值 (预定0.84, $P=0.0419$); mPFS为3.7个月 vs. 3.8个月, 差异无统计学意义^[34]。基于此, 百时美施贵宝 (BMS) 也宣布撤回纳武利尤单抗单药治疗接受索拉非尼治疗后进展的HCC。

目前多项研究结果表明, 抗血管生成联合免疫治疗可以取得协同抗肿瘤效果, 联合治疗逐渐成为肝癌临床研究的热点方向。主要的临床研究包括: 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼Ⅲ期临床研究 (SHR-1210-Ⅲ-310)、仑伐替尼联合帕博利珠单抗Ⅲ期临床研究 (LEAP 002)、仑伐替尼联合纳武利尤单抗Ⅰb期临床研究 (Study 117)、CS1003 (PD-1单抗) 联合仑伐替尼Ⅲ期临床研究 (CS1003-305)、特瑞普利单抗联合仑伐替尼Ⅲ期临床研究、安罗替尼联合派安普利单抗Ⅲ期临床研究等。

此外, 双免疫检查点抑制剂联合的临床试验也有着不错的进展。2020年1月美国FDA授予

阿斯利康的PD-L1抑制剂度伐利尤单抗 (Durvalumab) 联合CTLA-4抑制剂Tremelimumab治疗肝癌的一线方案。双免疫联合疗法的 I / II 期研究 (NCT02519348) 中, 最高剂量 (300 mg/month) 曲美木单抗与度伐利尤单抗联合治疗组mOS为18.7个月, 52.0%的患者生存期 \geq 18个月, ORR为24.0%^[35]。2020年3月FDA批准BMS的PD-1抗体纳武利尤单抗联合CTLA-4抑制剂伊匹木单抗 (Ipilimumab) 用于治疗既往接受过索拉非尼治疗的HCC患者。双免疫联合疗法的 I / II 期研究Check-Mate 040 (NCT01658878) 中, ORR为32%, 其中A组患者的mOS最长, 达到22.8个月^[36-37]。与此同时, 恒瑞医药也在尝试卡瑞利珠单抗联合化疗FOLFOX4方案或GEMOX方案一线治疗晚期肝癌患者的 II 期临床研究, 结果表明在肝癌队列34例可评估的患者中, ORR为26.5%, 疾病控制率 (DCR) 为79.4%, mPFS为5.5个月^[38-39]。

3.2 晚期肝癌的二线免疫治疗选择

3.2.1 卡瑞利珠单抗 2020年3月4日, 国家药品监督管理局基于卡瑞利珠单抗 (PD-1 抗体) 二线治疗中国晚期HCC患者的 II 期临床研究 (NCT02989922) 的中期数据, 批准PD-1单抗用于索拉非尼和 (或) 奥沙利铂系统化疗后的晚期HCC患者, ORR为14.7%, 其中2周方案组与3周方案组ORR分别为11.9%、17.6%; 患者6个月总体生存率为74.4%, mOS达到了13.8个月^[40]。

3.2.2 替雷利珠单抗 2021年6月22日国家药品监督管理局基于替雷利珠单抗 (PD-1 抗体, 商品名: 百泽安) 二线治疗中国晚期HCC患者 II 期研究 (RATIONALE 208), 正式批准百济神州的PD-1抑制剂百泽安[®] (替雷利珠单抗) 单药用于至少经过一种全身治疗的HCC治疗。主要研究终点方面, RECIST v1.1标准评估的ORR为13.3%, 其中二线患者为13.8%, 三线及以上患者为12.6%^[41]。这是继卡瑞利珠单抗之后, 第二个在国内获批用于肝癌二线治疗的PD-1抗体。替雷利珠单抗通过Fc段改造去除了Fc γ RI结合力, 有效避免效应T细胞消耗, 同时避免了巨噬细胞引起的不良反应。此外, 还有一项全球 III 期临床研究——RATIONALE 301 (NCT03412773), 旨在评估替雷利珠单抗对比索拉非尼作为一线治疗不可切除的HCC成人患者。2022年在法国巴黎欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 大会报告说, 与索拉非尼相比, 替雷利珠单抗展示出在总生存期上的非劣效性, 其安全性特征与既往研究一致, 未报告新的安全性警示。

3.2.3 帕博利珠单抗 2018年11月9日美国FDA基于KEYNOTE-224研究的优异成果, 加速审批通过了默沙东公司的PD-1抗体——帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 用于HCC患者的二线治疗^[42]。但在 III 期KEYNOTE-240研究中, 帕博利珠单抗组OS改善, 却未达到统计学显著差异 ($HR=0.781$, $95\%CI: 0.611\sim 0.998$; $P=0.0238$), 且PFS结果未达统计学显著优势 ($HR=0.78$, $95\%CI: 0.61\sim 0.99$; $P=0.0209$), 致使该研究宣告失败^[43]。而后一项 III 期临床试验研究KEYNOTE-394卷土重来, 通过评估帕博利珠单抗加上最佳支持治疗 (BSC) (包括疼痛管理、腹水处理和其他潜在并发症的管理) 对比安慰剂加BSC二线治疗经索拉非尼失败后的晚期HCC的有效性, 该研究主要终点OS和次要终点PFS、ORR均达到预设^[44]。

4 关于HCC免疫治疗存在的问题以及几点思考

我们注意到, 肝癌的免疫治疗无论是免疫检查点抑制剂 (PD-1抗体、PD-L1抗体、CTLA-4抗体等) 还是过继细胞转移疗法 (CAR-T、CAR-NK和TCR-T), 解决的其实都是免疫细胞对肿瘤细胞的识别和活化这个层面的问题, 无法确认肿瘤患者体内的免疫细胞或者过继转移的免疫细胞是否足以杀死所有的、数量众多的、复杂异质性的肿瘤细胞。审视肿瘤免疫的整个过程, 我们认为提高免疫细胞的杀伤能力以及探索细胞死亡方式将成为下一个阶段的主要突破口。此外, 如果可以鉴定出肝癌特有的肿瘤特异性抗原或抗原肽, 并基于此开发疫苗, 将会大大提高肝癌患者有效且特异的抗肿瘤免疫反应。溶瘤病毒的应用既体现直接杀灭肿瘤细胞, 同时还可以提高肿瘤的免疫原性, 甚至还可以在肿瘤细胞内表达执行细胞裂解性死亡的蛋白, 使肿瘤溶解并使“冷”肿瘤变“热”。以下是关于肝癌免疫治疗的几点思考:

4.1 不能对已有抗肝癌药物联合使用盲目乐观

2022年8月3日, 默沙东/卫材公司宣布帕博利珠单抗联用仑伐替尼 (Lenvima) 一线治疗晚期不可切除肝细胞癌 (uHCC) 患者的 III 期LEAP-002研究未达到OS和PFS的双重主要终点。这一阴性结果也给肝癌免疫治疗联合靶向治疗泼了一盆冷水, 让我们意识到没有基于基础科学领域新的肝癌治疗靶点突破, 单纯靠已有药物的排列组合所能产生的临床效果必然是有限的, 国内各家生物医药公司开展的临床试验主要是“术”这个层面的优化, 真正解决问题的“道”的层面, 还需从肝癌

基础科研领域产生的对肝癌发生发展的深刻理解迸发灵感, 开发出更多让患者受益的药物。

4.2 发现更多免疫杀伤中新的细胞死亡机制

近年来细胞焦亡与肿瘤免疫的联系愈加密切。最早研究者发现免疫细胞主要通过两种形式实现对靶细胞的杀伤, 第一是配体-受体模式, 主要是FASL-FAS^[45]以及TRAIL-DR4/5^[46], 主要通过激活FADD-CASP8诱导细胞凋亡^[47]; 第二种是通过穿孔素-颗粒酶系统, 穿孔素由效应T细胞或NK细胞释放, 在靶细胞的细胞膜上打孔从而颗粒酶进入靶细胞, 人有5种颗粒酶, 分别为GZMA、GZMB、GZMH、GZMK、GZMM, 作为丝氨酸蛋白酶, 切割靶细胞内的底物诱导靶细胞死亡^[47-48]。最近研究表明, 免疫细胞的颗粒酶GZMA可以直接切割靶细胞的GSDMB, 释放出可以在细胞膜上打孔的GSDMB-N端^[49]以及GSDMB可以直接切割GSDME, 释放出可以在细胞膜上打孔的GSDME-N端^[50], 从而真正地把细胞焦亡延伸到肿瘤免疫领域。细胞焦亡可以实现“冷肿瘤”向“热肿瘤”的转变, 从而促进更多的免疫细胞浸润到肿瘤内部从而加强、放大免疫杀伤效果^[51]。这也提示只有基础科研领域对肿瘤免疫治疗有了足够多的认识, 才能获得更多的靶点并针对这些靶点开发更多的肿瘤治疗方式, 让患者获益。

4.3 发现肿瘤细胞逃逸免疫细胞杀伤新的机制

穿孔素-颗粒酶系统作为免疫细胞杀伤肿瘤细胞主要的方式, 肿瘤细胞进化出多种方式逃逸颗粒酶的杀伤功能。肿瘤细胞会表达一种丝氨酸蛋白酶抑制剂Serpin, 作为底物与免疫细胞释放的颗粒酶共价结合, 抑制了颗粒酶对靶细胞其他蛋白底物的切割、活化或失活^[52]。如果能发现更多的肿瘤细胞逃逸免疫杀伤的机制, 有效地针对这种逃逸机制行药物开发或者基因编辑, 将从不同于免疫检查点抑制剂层面实现增强免疫细胞的免疫杀伤效果, 有助于肿瘤领域, 特别是肝癌免疫治疗领域实现重大突破性进展。

4.4 诱导高效且特异的抗肿瘤免疫反应

简单来说, 过继细胞转移疗法是提高了杀伤性免疫细胞的数量, 免疫检查点抑制剂就是解除了肿瘤细胞对免疫细胞的抑制, 如果在此基础上鉴定出肝癌特异性抗原, 我们就可以通过肿瘤疫苗的方式大大提高免疫细胞特异识别肝癌细胞, 从而高效的发挥抗肿瘤活性。对于像肝癌这样的实体瘤, 溶瘤病毒疗法具有巨大潜力: 一方面, 随着溶瘤病毒在肿瘤细胞内的大量复制, 直接诱导肿瘤细胞裂解性死亡, 释放肿瘤内容物, 提升

肿瘤内部免疫反应; 另一方面肿瘤病毒还可以实现在肿瘤内部表达特定的蛋白, 利用杀伤性T细胞和NK细胞的穿孔素-颗粒酶系统, 预先将大量的细胞死亡执行蛋白这样的“靶子”提前放入靶细胞, 有利于促进免疫细胞的杀伤作用。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- [3] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, *et al.* Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345-1362.
- [4] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(4): 223-238.
- [5] Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, *et al.* Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16018.
- [6] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 62-68.
- [7] Butterfield LH, Ribas A, Dissette VB, *et al.* A phase I/II trial testing immunization of hepatocellular carcinoma patients with dendritic cells pulsed with four alpha-fetoprotein peptides[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(9): 2817-2825.
- [8] Sun L, Guo H, Jiang R, *et al.* Engineered cytotoxic T lymphocytes with AFP-specific TCR gene for adoptive immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 799-806.
- [9] Waddell N, Pajic M, Patch AM, *et al.* Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 495-501.
- [10] Yamamoto K, Venida A, Yano J, *et al.* Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I[J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 100-105.
- [11] Alves da Silva PH, Xing S, Kotini AG, *et al.* Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity[J]. *Science*, 2018, 359(6383): 1537-1542.
- [12] Badrinath S, Dellacherie MO, Li A, *et al.* A vaccine targeting resistant tumours by dual T cell plus NK cell attack[J]. *Nature*, 2022, 606(7916): 992-998.
- [13] June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 64-73.
- [14] Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, *et al.* Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(8): 1403-1407.
- [15] Hsu HC, Cheng W, Lai PL. Cloning and expression of a developmentally regulated transcript MXR7 in hepatocellular carcinoma: biological significance and temporospatial distribution[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(22): 5179-5184.
- [16] Gao W, Tang Z, Zhang YF, *et al.* Immunotoxin targeting glypican-3 regresses liver cancer via dual inhibition of Wnt signalling and protein synthesis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6536.
- [17] Jiang Z, Jiang X, Chen S, *et al.* Anti-GPC3-CAR T Cells Suppress the Growth of Tumor Cells in Patient-Derived Xenografts of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 690.
- [18] Gao H, Li K, Tu H, *et al.* Development of T cells redirected to glypican-3 for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24): 6418-6428.

- [19] Zhao Z, Guo W, Fang S, *et al.* An armored GPC3-directed CAR-T for refractory or relapsed hepatocellular carcinoma in China: A phase I trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 4095.
- [20] Pang N, Shi J, Qin L, *et al.* IL-7 and CCL19-secreting CAR-T cell therapy for tumors with positive glypican-3 or mesothelin[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 118.
- [21] 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.
- [22] 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): 971-979.
- [23] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, *et al.* Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3[J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 334-347. e12.
- [24] Tagliamonte M, Petrizzo A, Mauriello A, *et al.* Potentiating cancer vaccine efficacy in liver cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(10): e1488564.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Buonaguro L, HEPAVAC Consortium. Developments in cancer vaccines for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(1): 93-99.
- [28] 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.
- [29] Zhang H, Li K, Lin Y, *et al.* Targeting VCP enhances anticancer activity of oncolytic virus M1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(404): eaam7996.
- [30] Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [31] Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3_suppl): 267.
- [32] Galle PR, Finn RS, Qin S, *et al.* Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 991-1001.
- [33] Ren Z, Xu J, Bai Y, *et al.* Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IB1305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990.
- [34] Yau T, Park JW, Finn RS, *et al.* CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs. sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v874-v875.
- [35] Kelley RK, 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]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 2991-3001.
- [36] Yau T, Kang YK, Kim TY, *et al.* Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 4012.
- [37] Yau T, Kang YK, Kim TY, *et al.* Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): e204564.
- [38] Chen X, Qin S, Gu S, *et al.* Camrelizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy for advanced biliary tract cancer: A multicenter, phase 2 trial[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(11): 1944-1954.
- [39] Qin S, Chen Z, Liu Y, *et al.* A phase II study of anti-PD-1 antibody camrelizumab plus FOLFOX4 or GEMOX systemic chemotherapy as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma or biliary tract cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 4074.
- [40] Qin S, Ren Z, Meng Z, *et al.* Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571-580.
- [41] Edeline J, Merle P, Fang W, *et al.* Clinical outcomes associated with tislelizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib (SOR) or lenvatinib (LEN) in RATIONALE-208[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 4072.
- [42] 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.
- [43] Finn RS, Ryoo BY, Merle P, *et al.* Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(3): 193-202.
- [44] Qin S, Chen Z, Fang W, *et al.* Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 KEYNOTE-394 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 383.
- [45] Nagata S, Golstein P. The Fas death factor[J]. *Science*, 1995, 267(5203): 1449-1456.
- [46] Schneider P, Thome M, Burns K, *et al.* TRAIL receptors 1 (DR4) and 2 (DR5) signal FADD-dependent apoptosis and activate NF-kappaB[J]. *Immunity*, 1997, 7(6): 831-836.
- [47] Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10): 735-747.
- [48] Ewen CL, Kane KP, Bleackley RC. A quarter century of granzymes[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 28-35.
- [49] Zhou Z, He H, Wang K, *et al.* Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. *Science*, 2020, 368(6494): eaaz7548.
- [50] Zhang Z, Zhang Y, Xia S, *et al.* Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420.
- [51] Wang Q, Wang Y, Ding J, *et al.* A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 421-426.
- [52] Huntington JA, Read RJ, Carrell RW. Structure of a serpin-protease complex shows inhibition by deformation[J]. *Nature*, 2000, 407(6806): 923-926.

[编辑: 邱颖慧; 校对: 杨卉]

作者贡献:

张泽川: 文献的筛选与整理, 论文撰写与修改

孙倍成: 论文构思及撰写