

肝细胞癌免疫治疗研究进展

孙照兴¹ 李一权² 汪伟¹ 李文杰^{1▲}

1. 温州大学病毒学研究所, 浙江温州 325000; 2. 长春中医药大学吉林省院士工作站, 吉林长春 130177

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是一种发病隐匿、预后差、发病率和病死率均较高的恶性肿瘤。在过去,索拉非尼等分子靶向药物是HCC系统治疗的主要手段,但仅能提供有限的生存获益。近年来,随着癌症免疫治疗领域的发展,免疫疗法为HCC提供了新的治疗方法。阿替利珠单抗联合贝伐单抗显示出显著的生存改善,免疫检查点抑制剂联合分子靶向药以及双免疫检查点联合疗法也取得令人满意的结果。此外,嵌合抗原受体T细胞、溶瘤病毒和肿瘤疫苗等治疗策略也处于早期临床试验阶段,用于HCC的治疗。本文主要针对目前已经和正在开发的HCC免疫疗法进行简要的回顾和概述。

[关键词] 肝细胞癌; 免疫检查点抑制剂; CAR-T疗法; 溶瘤病毒; 肿瘤疫苗

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [文章编号] 2095-0616(2025)05-0025-04

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.05.06

Research progress of immunotherapy for hepatocellular carcinoma

SUN Zhaoxing¹ LI Yiquan² WANG Wei¹ LI Wenjie¹

1. Institute of Virology, Wenzhou University, Zhejiang, Wenzhou 325000, China; 2. Academician Workstation of Jilin Province, Changchun University of Chinese Medicine, Jilin, Changchun 130177, China

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with occult onset, poor prognosis and high morbidity and mortality. In the past, molecular targeted drugs such as sorafenib have been the main means of systematic treatment of HCC, but they can only provide limited survival benefits. In recent years, with the development of cancer immunotherapy, immunotherapy has provided a new treatment for HCC. The combination of atilizumab and bevacizumab showed a significant improvement in survival, and the combination of immune checkpoint inhibitor and double immune checkpoints also achieved satisfactory results. In addition, chimeric antigen receptor T cells, oncolytic virus and tumor vaccine are also in the early clinical trial stage for the treatment of HCC. This paper briefly reviews and summarizes the immunotherapy for HCC that has been and is being developed at present.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; Immune checkpoint inhibitor; CAR-T therapy; Oncolytic virus; Tumor vaccine

根据世界卫生组织发布的2020年全球癌症数据,原发性肝癌在全球恶性肿瘤排名中发病率排名第5位,病死率排名第3位,病死率与发病率之比为0.91,每年大约有90.6万原发性肝癌新发病例,造成83万人病死^[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肝癌类型,约占所有原发性肝癌的80%,大多数HCC发生在患有病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病等慢性肝病患者中^[2]。因此,在许多情况下,HCC的发生与特征明确的致病危险因素(乙型肝炎病毒、黄曲霉素)和不良生活习惯(吸烟、酗酒)等密切相关。

HCC的治疗方案取决于疾病的分期^[3]。在极早

[基金项目] 吉林省教育厅科学技术研究项目 (JJKH20220873KJ)。

▲通讯作者

期或早期阶段,最有效的治疗选择仍然是手术切除、肝移植和局部治疗。然而,由于HCC患者早期通常无症状,当出现肝区疼痛、黄疸、腹水和肝衰竭等典型症状时,患者已经处于中晚期阶段。中期HCC可以通过经导管动脉化疗栓塞或经导管动脉放射栓塞治疗达到有效的疾病控制,而晚期HCC则以索拉非尼等分子靶向药物系统治疗为主^[4]。尽管传统的HCC治疗手段不断取得进展,但术后高复发率和对化疗或分子靶向药物的耐药性仍需要开发其他有效的治疗方法。

近年来,随着分子生物学和肿瘤免疫学的发展,科学家们认识到癌症不仅是一种细胞病理性疾病,也是一种免疫功能性疾病。随着肿瘤进展,肿瘤细胞可以上调细胞表面的免疫抑制性蛋白,分泌多种趋化因子、细胞因子以及代谢产物,募集并驯化多种

免疫细胞,从而形成具有酸性、缺氧、高压的环境以及低免疫原性和免疫细胞功能障碍等特征的高度免疫抑制性肿瘤微环境,促进肿瘤细胞的生长、转移和治疗抵抗^[5]。基于这一过程,目前的HCC免疫疗法主要倾向于靶向程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)及其配体PD-L1,以逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态,促进T细胞的抗肿瘤免疫反应,从而发挥抗肿瘤作用^[6]。因此,以免疫为基础的策略作为肝癌患者新的和潜在有效的治疗支柱开始受到关注。本文将对HCC免疫治疗的研究现状与进展进行概述。

1 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)

ICI是一种通过阻断负性免疫刺激分子,来达到促进和上调T细胞的启动和活化以释放抗肿瘤活性的药物。PD-1和PD-L1是目前最熟悉以及应用最广泛的靶点。PD-L1是PD-1的主要配体之一,在包括肿瘤细胞在内的多种细胞上表达。当PD-1与PD-L1结合时,PD-1受体胞内段的酪氨酸开关基序发生磷酸化并招募Src同源区域2结构域的磷酸酶-2,随后磷酸酶对TCR下游的信号蛋白去磷酸化,从而抑制T细胞的激活、增殖和细胞毒性作用^[7]。此外,PD-L1的表达水平越高,HCC分化程度越低,血管侵犯越多,生存期越短。因此,可以通过ICI阻断PD-1或PD-L1,重新激活T淋巴细胞对肿瘤的攻击能力。然而,由于ICI单药治疗应答率低,越来越多的临床研究通过将ICI与其他治疗方式联合以取得了更好的治疗效果^[8]。

1.1 ICI联合抗血管内皮生长因子单抗

在2020年IMbrave150 III期临床试验的研究结果中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组合在中位总生存期(overall survival, OS)、中位无进展生存期(progression free survival, PFS)以及总体缓解率(overall response rate, ORR)等多个临床终点方面显著优于索拉非尼,由此拉开了免疫联合疗法治疗HCC的序幕^[9]。随后,由我国开展的ORIENT-32研究结果显示,信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似药组患者的中位PFS(4.6个月 vs. 2.8个月)和中位OS(未达到 vs. 10.4个月)均显著长于索拉非尼组患者,并且具有可接受的安全性特征^[10]。这些研究表明ICI联合抗血管内皮生长因子单抗治疗不同地区、不同病因的HCC患者均具有稳定、满意的疗效。

1.2 ICI联合分子靶向药物

COSMIC-312研究^[11]是第一个旨在评估酪氨酸激酶抑制剂联合ICI双药系统全身治疗晚期肝癌

一线患者的III期随机对照试验。与索拉非尼相比,卡博替尼联合阿替利珠单抗的组合疗法与索拉非尼相比虽然维持了PFS的优势,但并不能改善OS。同样,在随后的LEAP-002研究^[12]中,与乐伐替尼相比,帕博利珠单抗联合乐伐替尼对OS和PFS的改善也没有达到预先指定的意义。值得注意的是,我国在2024年ASCO会议公布的CARES-310研究^[13]最新数据显示,阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗(“双艾组合”)中位OS达到了惊人的23.8个月,较索拉非尼组延长8.6个月。联合组的3年生存率和ORR达到了37.7%和26.8%。中位缓解持续时间为17.5个月。显示了双艾组合与索拉非尼相比在OS、PFS和ORR等多个终点上的获益。基于这项研究,我国《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》已将卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼批准用于不可切除或转移性肝癌患者的一线治疗^[3]。

1.3 双免疫检查点抑制剂

HIMALAYA研究^[14]中,替西木单抗联合度伐利尤单抗的中位OS为16.43个月,而索拉非尼组为13.77个月。在ORR方面,联合组较对照组提高了3倍(20.1% vs. 5.1%),中位缓解持续时间长达22.3个月,4年OS率为25.2% vs. 15.1%,并且未出现严重治疗相关不良事件。该方案已被美国FDA、欧盟和日本批准用于治疗不可切除的肝癌患者,但该方案尚未在我国得到批准。在今年的ASCO会议中报道的CheckMate 9DW研究结果^[15]显示,与索拉非尼或仑伐替尼相比,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(“O+Y方案”)显著改善了患者的OS, O+Y组的中位OS在中期结果达到23.7个月,而对照组为20.6个月,显示出统计学意义的改善。联合组ORR显著高于对照组(36% vs. 13%),中位缓解持续时间达到30.4个月,远超对照组的12.9个月,且未出现新的安全性信号。目前,多项针对不可切除肝癌的一线治疗的ICI联合疗法的临床研究正在进行中,其结果值得期待。

2 嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) T细胞疗法

CAR T细胞疗法是一种通过将体外激活和自体扩增的CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞经过基因工程改造后重新输入到患者体内,来靶向恶性肿瘤的免疫治疗方法。CAR通常由胞外结构域、铰链区、跨膜结构域和胞内信号传导区域四部分组成,胞外结构域通常是靶向特定的肿瘤抗原的单链抗体,是CAR设计中最关键的部分,因为它能够使T淋巴细胞特异性地识别并清除肿瘤细胞^[16]。

磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican 3, GPC3) 是一种锚定在细胞膜上的跨膜蛋白,在肝癌中特异性高表达,而在正常成人组织中几乎不表达,这使其成为肝癌中具有特异性和吸引力的靶点^[17]。Gao 等^[18]首次发现靶向 GPC3 的 CAR-T 细胞的抗肿瘤效果与 GPC3 的表达成正比,并通过动物实验发现第三代靶向 GPC3 的 CARs 来源的 T 细胞可以清除高表达 GPC3 的肝癌移植瘤。随后, Fu 等^[19]利用第四代 CAR-GPC3 T 细胞 CT017 单药和与酪氨酸激酶抑制剂联合治疗晚期 HCC,显示出可控的安全性和可行性。重治疗晚期 HCC 患者的中位 OS 和中位 PSF 分别为 7.9 个月和 3.5 个月,最长 OS 为 18.2 个月。除 GPC-3 外,用于治疗 HCC 的 CAR-T 靶抗原还包括甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、CD147、CD133、上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)等^[20]。针对这些靶点的 CAR-T 细胞在基础研究中也展现出不错的效果。由于 HCC 中肿瘤抗原表达具有异质性,靶向多种肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)可能是一种有效的策略。然而,TAA 在正常组织中也有低水平表达,这可能会引起靶向毒性。此外,CAR-T 细胞输回患者体内后如何维持增殖和活化,克服 CAR-T 细胞耗竭问题,也是需要深入研究的问题。针对 CAR-T 细胞上的免疫检查点进行基因编辑,并结合靶向药物抑制肿瘤免疫抑制微环境可能会有效。

3 溶瘤病毒 (oncolytic virus, OV) 和肿瘤疫苗

OV 疗法是一种利用野生型或基因工程病毒在肿瘤细胞中选择性复制并裂解肿瘤细胞而不伤害正常细胞的治疗方法。由于癌细胞较正常细胞对应激、细胞信号传导和稳态反应的级联信号反应存在异常,这些变化为病毒在肿瘤细胞中选择性复制提供了天然优势^[21]。OV 还能够诱导不同类型的免疫原性细胞死亡,破坏肿瘤血管生成,诱导机体产生抗肿瘤免疫反应并通过多种机制调节肿瘤微环境,使冷肿瘤转化为热肿瘤^[22]。肿瘤疫苗可以通过引入特定的 TAA 或肿瘤特异性抗原来诱导抗肿瘤反应。根据 TAA 表达形式的不同,可将肿瘤疫苗分为病毒载体疫苗、多肽疫苗、细胞疫苗和核酸疫苗^[23]。

JX-594 是一种重组溶瘤牛痘病毒,它可以特异性地裂解肿瘤细胞并释放粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子来激活特异性抗肿瘤免疫反应^[24]。JX-594 联合索拉非尼的 III 期临床试验(NCT02562755)于 2020 年完成,初步结果显示联合治疗大多耐受性良好。然而,在这项研究中,JX-594 并不能改善总生存率而被提前终止。VG161 是一种携带白细胞介

素(interleukin, IL)-12、IL-15 及其受体 α 单元和 PD-L1 肽段阻断剂基因的新型单纯疱疹病毒 1 型 OV^[25]。从 2023 年 11 月起,研究者开展了一项针对晚期 HCC 的 I b/ II a 期临床试验(NCT06124001),以评估 VG161 联合卡瑞珠单抗治疗晚期原发性 HCC 患者的疗效、安全性和患者的耐受程度。此外,针对 HCC 多个 OV 相关的候选治疗药物正处于临床和临床前阶段^[26]。AFP 是胚胎发育过程中卵黄囊和胎肝产生的主要血浆蛋白,在胎儿出生后 AFP 水平迅速下降,而在大多数 HCC 肿瘤中重新表达。因此,AFP 在临床上可以作为 HCC 的一个有前途的潜在靶点。一项研究表明,在 AFP (+)HCC 小鼠模型中,AFP 疫苗与抗 PD-L1 治疗相结合,在大多数肝肿瘤结节中引发了 HCC 进展的显著抑制^[27]。目前,肿瘤疫苗跟 OV 对于中晚期 HCC 患者并没有太大的获益,但由于其独特的作用机制以及 HCC 特殊的肿瘤微环境,随着未来生物学技术的发展,肿瘤疫苗跟 OV 可能有很大的应用前景。

4 结语

在过去,癌症的免疫疗法取得了显著的进展,并显示出肝癌治疗的巨大潜力。与传统的治疗方法相比,免疫疗法通过激活患者自身的免疫系统来对抗肿瘤,并伴随较少的副作用。然而,仅部分患者能对免疫疗法产生反应,部分原因是肿瘤微环境中的多种免疫抑制机制相互作用干扰了免疫反应的正常运行。在这种情况下,了解 HCC 的致癌途径和免疫反应之间的关联以及免疫疗法可预测生物标志物对于增强当前和未来疗法的功效至关重要。目前,针对 HCC 的免疫治疗研究正在积极进行,以评估它们作为单一疗法或与其他治疗方法联合应用的效果。然而,不同药物之间的组合效果并非总是预期的简单相加或协同作用,这要求我们对不同的药物组合进行细致的研究,以确定最佳的治疗方案。

利益冲突:所有作者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] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2022, 400 (10360): 1345-1362.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 磁共振成像, 2024, 15 (6): 1-18.

- [4] 王耀民, 李亚玲. 分子靶向药物治疗肝细胞癌的研究进展[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2023, 44(6): 915-924.
- [5] 朱明强, 丁佑铭. 肝癌微环境靶向与免疫治疗的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1913-1917.
- [6] 王焘, 王文涛. 肝细胞癌免疫治疗的现状及发展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(3): 692-698.
- [7] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 223-249.
- [8] Liu X, Qin S. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges[J]. *Oncologist*, 2019, 24(suppl 1): S3-S10.
- [9] 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.
- [10] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990.
- [11] Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 995-1008.
- [12] Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399-1410.
- [13] Vogel A, Chan SL, Ren Z, et al. Camrelizumab plus rivoceranib vs sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): final overall survival analysis of the phase 3 CARES-310 study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 4110.
- [14] Sangro B, Chan S, Kelley R, et al. SO-15 Four-year overall survival update from the phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S168.
- [15] Galle PR, Decaens T, Kudo M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): first results from CheckMate 9DW[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA4008.
- [16] Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation[J]. *Nature*, 2023, 614(7949): 635-648.
- [17] 赫丽杰, 李婷婷, 张宇, 等. 肝细胞癌过继细胞疗法研究进展[J]. 中国医学创新, 2024, 21(9): 173-180.
- [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] Fu Q, Zheng Y, Fang W, et al. RUNX-3-expressing CAR T cells targeting glypican-3 in patients with heavily pretreated advanced hepatocellular carcinoma: a phase I trial[J]. *eClinicalMedicine*, 2023, 63: 102175.
- [20] Wu D, Li Y. Application of adoptive cell therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Immunology*, 2023, 170(4): 453-469.
- [21] 石璠, 王海强, 郑淑丹, 等. 溶瘤病毒在肝细胞癌治疗中应用的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2023, 43(1): 14-17.
- [22] Lin D, Shen Y, Liang T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 156.
- [23] 谢春元, 姚如慧, 夏小俊. 肿瘤疫苗的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(12): 1931-1944.
- [24] Park BH, Hwang T, Liu TC, et al. Use of a targeted oncolytic poxvirus, JX-594, in patients with refractory primary or metastatic liver cancer: a phase I trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(6): 533-542.
- [25] Deng X, Shen Y, Yi M, et al. Combination of novel oncolytic herpesvirus with paclitaxel as an efficient strategy for breast cancer therapy[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(5): e28768.
- [26] Li X, Sun X, Wang B, et al. Oncolytic virus-based hepatocellular carcinoma treatment: current status, intravenous delivery strategies, and emerging combination therapeutic solutions[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2023, 18(1): 100771.
- [27] Lu X, Deng S, Xu J, et al. Combination of AFP vaccine and immune checkpoint inhibitors slows hepatocellular carcinoma progression in preclinical models[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(11): e163291.

(收稿日期: 2024-06-24)