

肿瘤内分泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002357

肝癌的靶向和免疫治疗

胡铭洋, 吴绮楠, 吴永忠

(重庆大学附属肿瘤医院内分泌肾内科, 重庆 400030)

【摘要】肝癌已成为最常见、最致命的恶性肿瘤之一。近年来,基于靶向性和免疫性药物的第三阶段试验取得了较好结果,更多针对特定肿瘤代谢通路和免疫检查点的药物正在临床研发中,一些药物已经被证明可以改善肝癌患者的预后。肝癌患者的治疗方案正在迅速改变。本文对肝癌患者靶向治疗和免疫治疗药物的机制、副作用、疗效及正在进行的研究作一阐述。

【关键词】肝癌;酪氨酸激酶抑制剂;免疫检测点抑制剂

【中图分类号】R735.7

【文献标志码】A

【收稿时间】2019-10-31

Targeted and immune-based therapies for hepatocellular carcinoma

Hu Mingyang, Wu Qinan, Wu Yongzhong

(Department of Endocrine Nephropathy, Chongqing University Cancer Hospital)

【Abstract】Hepatocellular carcinoma(HCC) has become one of the most common and deadly malignancies. In recent years, the third phase of drugs based on target and immunity has obtained better results, more drugs focusing on specific tumor metabolic pathways and immune checkpoints are under clinical development, and some drugs have been identified that can improve the prognosis of liver cancer patients. Treatments of HCC changes rapidly. This article reviewed the mechanism, side effects, efficacy and ongoing research of targeted therapy and immunotherapy drugs for HCC.

【Key words】hepatocellular carcinoma; tyrosine kinase inhibitor; immuno-checkpoint inhibitors

1 肝癌流行病学

肝癌为全球第六大癌症的病因,也是第四大常见的癌症死亡原因,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占所有原发性肝癌的75%~85%^[1]。男性肝癌发病率为第五位,女性为第八位,而在79岁之前,每45名男性中就有1名罹患此病,而女性每113名中就有1名罹患此病^[2]。肝癌的5年生存率仅为18%(局部肿瘤5年生存率仅为31%,区域扩散为11%,远处转移为3%)^[2]。在所有癌症中的最差生存率排名第二,仅次于胰腺癌(5年生存率为8%)^[2]。75%的肝癌发生在亚洲,蒙古是发病率最高的国家(每10万人中78例)^[3]。南欧的发病率为中等(每10万人中10~20人),而北美、南美和北欧的发病率较低(通常低于每10万人中5人)^[4]。

大多数肝癌发生在潜在的肝病患者中,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,

HCV)感染占HCC病例的60%~85%^[4-5]。HBV可使HCC的风险增加5~100倍,丙型肝炎可使风险增加15~20倍^[2]。HBV是大多数亚洲国家和非洲HCC的驱动因素,丙型肝炎是大多数欧洲和美洲国家的主要病因^[5]。在病毒性肝炎发病率较低的西方地区,肥胖、糖尿病、代谢综合征和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等非病毒因素导致更大范围的肝癌发生^[6-8]。特异性肝毒素也会导致HCC的发生。例如,长期接触黄曲霉毒素与世界范围内1/4的HCC病例有关^[9]。连续10年每天摄入80g以上的酒精会使肝癌的风险增加5倍^[10]。马兜铃酸主要存在于中国的草药中,它可能在某些肝癌的发病过程中发挥作用^[11]。

2 肝癌遗传学改变

基因突变、染色体畸变、分子信号通路和表观遗传学异常与肝细胞癌变有关。主要有6种改变:①TERT启动子是HBV基因组的一个反复插入位点,其突变最常见,发生在60%的肝癌中^[12];②Wnt/ β -catenin途径是最常见的致癌突变通路^[12];CTNNB1基因被认为是11%~47%的HCC激活突变,被归为CTNNB1表型的HCC更有可能是大而分化良好的类型^[12-13];③P53细胞周期通路失活导致不受调控的细胞周期活动,12%~48%的肝癌患者发生TP53基因突变,被归类为TP53表型的肝细胞癌更有可能分化不良,与血管侵犯、多核和多形性有关^[2,13];④参与组蛋白甲基化(MLL, MLL2, MLL3

作者介绍:胡铭洋, Email: 812217308@qq.com,

研究方向:内分泌代谢与肿瘤的发生发展。

通信作者:吴永忠, Email: guoweishiyu@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81370885);重庆市科技局科研机构绩效激励引导专项面上资助项目(编号: cstc2019jxj0018)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191126.1811.004.html>
(2019-11-27)

和 MLL4 基因)和染色质重构(ARID1A、ARID2)的表观遗传修饰因子在 2%~18% 的 HCC 中发生突变^[12];⑤氧化应激通路中的突变,如 NFE2L2 和 KEAP1,可延长细胞寿命和促进肿瘤生长^[12];⑥PI3 K/AKT/mTOR 和 RAS/RAF/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路元件在一些 HCC 中发生突变,内皮生长因子受体(endothelial growth factor receptor,EGFR)是一种跨膜蛋白,通过激活下游 RAS/MAPK 和 AKT 通路参与细胞增殖和存活。在 HCC 中,EGFR 突变的发生率为 4%~66%,肝细胞癌发生过程中血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor,VEGFR)和血小板源生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor,PDGFR)异常可使 RAS/MAPK 通路下游上调,导致血管生成增加和细胞增殖,与 HCC 和转移相关^[12-15]。

针对肝癌遗传学改变研发的靶向及免疫治疗新药的批准,以及Ⅲ期研究的一些阳性结果,使肝癌患者的更多治疗方案成为可能。靶向治疗与免疫治疗相结合的试验也正在进行中。现将肝癌的靶向及免疫治疗最新研究进展介绍如下。

3 靶向治疗

3.1 一线治疗

索拉非尼(sorafenib)是 2017 年之前唯一被批准用于系统性治疗 HCC 的药物。它是一种酪氨酸激酶抑制剂,可阻断 VEGFR、PDGFR、FGFR 和 Raf 家族激酶的活性^[16]。腹泻和皮肤病副作用(如手足皮肤反应、皮疹、瘙痒)是最常见和最棘手的不良事件^[17],大多是可控的轻微到中等程度。皮肤事件的发生后来被证明与更好的疗效相关^[18]。两项多中心 RCT 证实索拉非尼对晚期 HCC 的疗效。索拉非尼肝癌评估随机方案(SHARP)试验纳入了来自北美、欧洲和澳大利亚的患者,并将索拉非尼与安慰剂进行了比较。结果显示,索拉非尼与安慰剂相比,总生存期(overall survival,OS)中位数提高到 10.7 个月,而安慰剂的中位数为 7.9 个月;索拉非尼也延长了放射学进展的中位时间,从 2.8 个月延长到 5.5 个月^[19]。类似的 RCT 在中国和韩国等地进行(亚太试验),再次显示索拉非尼 6.5 个月的中位 OS 显著提高,而安慰剂为 4.2 个月^[17]。索拉非尼在临床试验中使西方患者的 OS 从 2008 年的 10.7 个月增加到 2013 年的 15.1 个月^[20-21],在亚洲患者中从 6.5 个月提高到 11 个月^[17,21]。目前各位学者的研究将进一步修改二线治疗方案的纳入标准,更好地调整索拉非尼的剂量,从而延长药物使用时间。

乐伐替尼(lenvatinib)也是一种酪氨酸激酶抑制剂,可阻断 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR、RET 和 KIT 的活性。乐伐替尼最常见的不良事件是高血压、腹泻、食欲下降和体质量减轻^[17]。乐伐替尼与索拉非尼在 1 项Ⅲ期开放性、多中心、非劣效性试验中进行了测试,该试验对 954 例不能切除的 HCC 患者进行了对比^[17]。乐伐替尼和索拉非尼的 OS 中位数分别为 13.6 个月和 12.3 个月。因此,乐伐替尼符合非劣效性的标准。值得注意的是,接受乐伐替尼治疗(<1%完全缓解,18%部分缓解)和索拉非尼治疗(<1%完全缓解,6.5%部分缓解)的客观缓解率(根据实体瘤的缓解评价标准)分别为 18.8%和 6.5%。2018 年 7 月,乐伐替尼获得美国食品和药物管理局

(food and drug administration,FDA)批准,用于治疗化疗初期患者。

3.2 二线治疗

瑞戈非尼(regorafenib)是一种口服多激酶抑制剂,其化学结构与索拉非尼相似,不同之处在于中心苯环上只有一个氟碳原子。从 2013 年到 2015 年,对 573 名接受索拉非尼治疗但仍有肿瘤进展的患者进行了测试。接受瑞戈非尼治疗的患者 OS 中位数增加(10.6 个月,对照组为 7.8 个月)^[22]。由于两种药物的毒性相似,对索拉非尼不耐受的患者被排除在外,且只允许 Child-Pugh A 期患者参与。因此,对于不能耐受索拉非尼的患者和肝功能更严重的患者(Child-Pugh B),瑞戈非尼的疗效还没有定论^[22]。不良事件包括高血压、手足皮肤反应和腹泻(与索拉非尼类似)。在 1 项探索性回顾性分析中,手-脚-皮肤反应与瑞戈非尼改善生存率有关^[22]。基于这些阳性结果,2017 年瑞戈非尼被 FDA 批准用于治疗耐受索拉非尼治疗后 HCC 进展的患者。

卡博替尼(cabozantinib)抑制 MET、VEGFR2 和 RET 的活性。1 项Ⅲ期临床试验将卡博替尼[XL184]与安慰剂治疗对先前接受索拉非尼[CELESTIAL]治疗的肝癌患者进行了比较。卡博替尼与安慰剂作为二线治疗晚期 HCC(Child-Pugh 评分为 A),卡博替尼显著延长了主要终点 OS 中位数(10.2 个月 vs. 8.0 个月),对无进展生存期(progression-free survival,PFS)的影响更明显(5.2 个月 vs. 1.9 个月)^[23]。卡博替尼组发生 3 级或 4 级不良事件的发生率为 68%,手-脚-皮肤反应和高血压最常见,安慰剂组为 36%,同时,该研究也允许纳入对索拉非尼不耐受的患者^[24]。因此,目前学者们认为,卡博替尼可能成为对索拉非尼不耐受患者的首选二线药物。

3.3 生物标志物治疗

HCC 的生物标志物包括 AFP、关键信号通路的标志物或表观遗传标志物等。RAS 是雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、甲硫氨酸(methionine,MET)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)-19 信号的哺乳动物靶点,是 HCC 进展的少数几个潜在驱动因素之一,约一半的肝细胞癌中,该通路的激活与更差的预后明显相关。

雷莫芦单抗(ramucirumab)是一种人单克隆抗体(免疫球蛋白 G1),通过与 VEGFR2 结合抑制血管生成。有学者发现,虽然在整个研究中,雷莫芦单抗未能改善 OS,但血清甲胎蛋白(AFP)升高的这部分患者(AFP 基线浓度至少为 400 ng/mL)使用雷莫芦单抗比使用安慰剂显著改善 OS 中位数(7.8 个月 vs. 4.2 个月)^[23]。另一项Ⅲ期随机对照试验(REACH-2)在 AFP 浓度为 400 ng/mL 或更高的患者中对雷莫芦单抗与安慰剂进行了测试。雷莫芦单抗使 HCC 患者的总生存期从 7.3 个月增加到 8.5 个月,使雷莫芦单抗成为第一个在生物标志物筛选人群中显示生存优势的藥物^[25]。因此,对于 AFP≥400 ng/mL 的 HCC,尤其是对酪氨酸激酶抑制剂耐受性较差的患者,雷莫芦单抗可能成为首选。

mTOR 抑制剂依维莫司(everolimus)与安慰剂在Ⅲ期试验中进行了测试,但最终结果甚至没有显示出生存期的优势(依维莫司 vs. 安慰剂,7.6 个月 vs. 7.3 个月)^[26]。1 项评估 MEK 抑制剂雷法米替尼(refametinib)单独或联合索拉非尼用于 RAS 突变 HCC 患者的疗效试验发现,单独使用雷法米

替尼疗效不佳,且仅有 1 例证实联合用药有部分疗效,因此在 HCC 中没有进一步研究这种方法^[27]。MET 抑制剂替凡替尼(tivantinib)在第二队列随机对照 II 期研究中,只改善了肿瘤 MET 表达高的患者生存率,而没有改善 MET 表达低的 HCC 患者生存率^[28]。1 项 III 期试验(METIV-HCC)在 MET 高表达的患者中开展,对替凡替尼与安慰剂进行测试,最近的结果并没有显示 OS 的改善(替凡替尼和安慰剂的 OS 中位数分别为 8.4 个月和 9.1 个月)^[29]。在日本进行的 1 项类似的 III 期(JET-HCC)研究中,替凡替尼也未有疗效的改善^[29]。布立尼布(brivanib)是一种对 FGF 受体具有活性的多酪氨酸激酶抑制剂,在未选择的“所有患者”的两项 III 期试验中没有显示 OS 的改善^[30-31];FGF 受体阻滞剂厄达替尼(erdafitinib)目前正在 FGF19 扩增晚期 HCC 患者的早期阶段研究中进行评估(NCT02421185),其结果仍需进一步观望。

3.4 免疫治疗

肿瘤细胞表达肿瘤相关抗原(TAAs),而正常细胞不表达^[32]。TAAs 与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 或 II 一起与 T 细胞受体(T-cell receptor, TCRs)结合的特异性抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APCs)呈现。TCRs 与 MHC 的相互作用,以及 CD-28(T 细胞上表达的一种刺激检查点)与 APCs 上存在的 B7(CD-80)的相互作用共同激活 T 细胞,导致 T 细胞增殖,细胞因子分泌,基因表达和代谢变化,杀灭肿瘤细胞^[33]。

肿瘤代谢微环境中导致免疫抑制环境(如具有抑制功能的细胞因子、免疫检查点、抗原表达缺陷、免疫抑制细胞类型),促进肿瘤免疫逃避^[34-35]。在大多数 HCC 病例中由于潜在的肝病/肝硬化而出现慢性炎症,也促进 T 细胞衰竭(细胞毒性受损的低反应细胞)和免疫抑制^[35]。此外,免疫治疗药物不会被肝脏代谢,这使得它们在肝硬化患者中的药理作用更容易预测^[34]。

3.4.1 免疫检查点抑制剂 免疫检查点是抑制免疫反应的途径,以维持自我耐受和调节免疫反应的持续时间和幅度。肿瘤激活免疫检查点抑制抗肿瘤免疫反应。结合检查点蛋白,如肿瘤细胞上的 CD274 分子(程序性死亡配体 1[programmed death ligand 1, PDL1])及 T 细胞上的程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD1)阻止 T 细胞杀伤肿瘤细胞。因此,检查点抑制剂正在临床试验中进行测试,或已被批准用于多种癌症。这些包括针对 T 细胞上细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA4)的抗体,如易普利姆单抗(ipilimumab)、替西利姆单抗(tremelimumab)和其他,以及抑制 PD1 和 PDL1 相互作用的抗体,如纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、阿特朱单抗(tezolizumab)和度伐单抗(durvalumab)。

纳武单抗(nivolumab)是 FDA 批准的第一个肝癌免疫检查点抑制剂。在 I 期和 II 期开放标记非对比试验(Check-Mate040)中,评估了纳武单抗作为 HCC 患者的替代二线治疗的疗效,20%的患者有客观反应,独立于先前的索拉非尼治疗^[36]。纳武单抗治疗耐受性好,患者反应持久,因此正在进行 III 期随机试验(NCT02576509)。

替西利姆单抗(tremelimumab)是第一个 anti-CTLA4 在有丙型肝炎病毒感染的 HCC 患者中测试的免疫检查点抑制

剂^[37]。该研究显示总生存时间为 8.2 个月,安全性较好,皮疹、疲劳、转氨酶升高和腹泻是最常见的副作用;只有少数治疗相关的 3 级或更高的不良事件(adverse event, AEs)报告。第二项试验测试了由 RFA 或 TACE 引起的肿瘤不完全消融引起的抗原刺激是否能安全地增强替西利姆单抗的作用。在这项初步研究中,19 例可评估患者中有 5 例(26%)出现部分反应,最常见的治疗相关毒性是瘙痒,局部联合治疗加替西利姆单抗是安全的^[38]。

最近 1 项 I / II 期试验研究了针对 PD-L1 的度伐单抗对 40 例晚期 HCC 患者(其中 92.5% 先前接受索拉非尼治疗)的疗效^[39]。其中 4 例患者发生部分缓解(partial response, PR); ≥ 24 周时疾病控制率(disease control rate, DCR)为 32.5%,中位 PFS 和 OS 分别为 2.7 个月和 13.2 个月。最常见的副反应是疲劳、瘙痒和转氨酶升高,8 例患者发展为治疗相关的 AEs 3 级或 4 级^[39],因此,目前专家共识认为将度伐单抗联合 CTLA-4 抑制剂替西利姆单抗作为晚期 HCC 的一线治疗。

派姆单抗是另一种针对 PD1 的抗体,用于先前接受索拉非尼治疗的中晚期 HCC 和 Child-Pugh A 期患者。104 例患者中,1 例报告为 CR,17 例为 PR(ORR, 17.3%)。中位 PFS 和 OS 分别为 4.9 个月和 12.9 个月。最常见的副作用包括瘙痒、疲劳、腹泻和皮疹。26% 的患者发生 3 级以上药物副反应^[40]。因此,派姆单抗对于这类患者的疗效和安全性仍需要进一步研究以确定。

3.4.2 联合免疫检查点抑制剂的策略 纳武单抗和易普利姆单抗(anti-CTLA-4)联合使用比单独使用纳武单抗提高了黑色素瘤患者的疗效,也增加了毒性^[41]。这些化合物联合应用来治疗 HCC 的研究目前正在进行中(NCT01658878)。

度伐单抗联合替西利姆单抗正在 1 项大型 III 期研究中作为一线治疗方案对不能切除的 HCC 患者进行测试(NCT03298451)^[42]。可评估的 40 例患者(75% 先前接受索拉非尼治疗)中,有 10 例(7 例确诊为 PR) ≥ 16 周时 DCR 为 57.5%。最常见的副作用是可控的,包括瘙痒、腹泻、转氨酶升高和皮疹。10 例患者(25%)经历过与治疗相关的 AEs ≥ 3 或严重的 AEs^[42]。

索拉非尼、AMD3100(C-X-C 趋化因子受体 4 型抑制剂)和抗 PD-1 三种药物联合使用可增加细胞毒性 T 淋巴细胞浸润,延缓肿瘤生长和转移^[43-44]。因此,将靶向治疗与检查点阻滞剂相结合可能是一种合理的策略,目前已在几个临床试验中进行测试,如 PDR001 和索拉非尼(NCT02988440)、派姆单抗和乐伐替尼(NCT03006926)、派姆单抗和瑞格拉非尼(NCT03347292)。最近公布的 I b 期研究初步数据显示,派姆单抗联合乐伐替尼在不可切除 HCC 中检测的安全性较好,ORR 为 42.3%,PFS 中值为 9.69 个月^[42]。

细胞周期抑制剂也可能与免疫治疗相结合。CDK4 和 CDK6 抑制剂帕博西尼(palbociclib)可以恢复细胞周期检查点,也能减少瘤内调节性 T 细胞并增加乳腺癌和结肠癌小鼠模型中的抗原表达,增强抗 PD1 和 PDL1,这种药物组合也可能对 HCC 的治疗有效^[45]。

肿瘤消融可以从癌细胞中释放抗原,增强肿瘤的免疫原性。在 1 项对 32 例 HCC 患者的研究中,替西利姆单抗联合 TACE 的中位生存时间为 12.3 个月(95%CI 为 9.3-15.4 个月),

57.1%的患者在 6 个月内发生疾病进展,33.1%的患者 12 个月内发生疾病进展^[40]。因此,这些联合治疗似乎可以增强局部抗肿瘤免疫反应,局部消融与免疫治疗相结合是可行的。电离辐射可改变肿瘤代谢微环境,使肿瘤对 PD1 抗体敏感,至少在头颈部鳞癌小鼠模型中是这样^[46]。目前正在进行研究,以确定局部钇-90 治疗是否会有类似的效果,增加肝癌患者的抗肿瘤反应。

一方面,免疫检测点抑制剂可以增强肝脏的内在抑瘤微环境;另一方面,需要其他的抗肿瘤方法作为组合方案来刺激免疫系统或直接杀死或控制肿瘤细胞。潜在的协同组合包括免疫检测点抑制剂与传统疗法(放疗、化疗和靶向疗法)和较新的免疫疗法(癌症疫苗和溶瘤病毒等)。从理论上讲,这种组合方案可以显著提高 HCC 患者的疗效和临床结果,但还需要进一步的临床试验加以验证。

3.4.3 基因工程 T 细胞 嵌合抗原受体(CAR)包含免疫球蛋白融合 T 细胞受体(TCR)腔域的 FV 区^[47]。自体淋巴细胞可以通过表达 CAR 结构的载体转染,然后注入患者体内。免疫球蛋白结构域可以结合肿瘤细胞表面抗原,使表达 CAR 的 T 细胞定位于肿瘤^[48]。2017 年,82 个 CD19 特异性 CAR 表达 T 细胞被 FDA 批准用于晚期 B 细胞淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病的治疗。这一策略正在进行 HCC 治疗的试验。

HCC 细胞特异性表达的磷脂酰肌醇聚糖 3 正在作为 CAR 靶点进行评估,初步结果显示,这些特异性 CAR-T 细胞减缓了 HCC 的进展^[42]。在小鼠中,TCRs 细胞毒性 T 细胞与 AFP 结合,具有高亲和力,可控制肝肿瘤的生长^[49]。除了磷脂酰肌醇聚糖 3,其他 HCC 相关抗原的 T 细胞(癌胚抗原、表皮生长因子受体、黏蛋白 1、上皮细胞黏附分子和 CD133)也在研究中^[50]。因此,该疗法有望应用于 HCC 的治疗中,其疗效和安全性仍需进一步研究证实。

3.4.4 过继细胞疗法 与许多其他恶性肿瘤一样,HCC 可抑制树突状细胞、肿瘤浸润淋巴细胞和自然杀伤细胞的活性。细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK 细胞)可以通过抗 CD3 单独扩增,并通过与 MHC 无关过程,具有细胞毒性。在韩国对 HCC 患者进行的 III 期临床试验中,对 CIK 细胞进行了辅助治疗试验^[48]。无复发生存率为 0.63,全因死亡率为 0.21,癌症相关死亡率为 0.19。CIK 细胞不良事件发生率高,但严重 AEs 无显著差异。在一项对 226 名患者进行的研究中,全因死亡的风险降低 67%,平均随访时间为 68.5 个月^[51]。因此,该疗法有望应用于 HCC 的治疗中,其疗效和安全性仍需进一步研究证实。

4 转化生长因子-β

转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)调节细胞活动,包括增殖、迁移、粘附、分化,以及调节基质和微环境,还可以促进上皮细胞向间质转化、肿瘤侵袭和转移的活化^[52]。Galunisertib(LY2109761)是一种 TGF-β 的小分子抑制剂,能增加肝癌细胞 E-钙黏蛋白的表达,降低肿瘤细胞在小鼠体内的迁移和侵袭^[53]。在 II 期试验中,Galunisertib 单药治疗增加了患者总体生存的中位数时间,肿瘤生物标志物(AFP、TGFB1、CDH1)下降超过 20%,AFP 水平下降的患者中

位生存时间为 93.1 周,而在 AFP 没有下降的情况下,平均存活 29.6 周。Galunisertib 和索拉非尼联合应用于 HCC 患者的 II 期试验的初步数据显示,进展的中位时间为 4.1 个月,总生存期的中位时间为 17.9 个月^[54]。Galunisertib 联合抗 PD1(NCT02423343 和 NCT02947165)的第二阶段试验正在进行中。虽然该疗法有望应用于 HCC 的治疗中,但其疗效和安全性仍需多中心的临床试验以证实。

5 癌症疫苗

癌症疫苗旨在促进肿瘤特异性免疫反应,增加特异性细胞毒性 CD8 阳性 T 细胞。TAAs 诱导特异性免疫反应是 T 细胞免疫治疗成功的关键。大量 I 期临床试验研究表明具有治疗 HCC 潜力的 TAAs 是 AFP、磷脂酰肌醇聚糖-3(GCP-3)和多药耐药相关蛋白-3(MRP3),因为这些疫苗具有良好的耐受性和安全性,特异性 T 细胞应答率超过 70%^[55]。相比之下癌-睾丸抗原 NYESO-1 与 SSX-2、黑色素瘤抗原编码基因 A(MAGE-A)和端粒酶逆转录酶(TERT)的 T 细胞应答率低于 40%^[55]。因此,前三种 TAAs 作为癌症疫苗在进一步研究中,以期改善 HCC 患者的临床结局。

6 溶瘤病毒的病毒

溶瘤病毒通过定向感染和杀死肿瘤细胞。JX-594(也被称为 pxa-vec)是牛痘病毒的一种工程毒株,其中删除了胸苷激酶基因,该制剂在 22 例原发性或转移性肝癌患者的非对照开放标记 I 期试验中具有良好的安全性^[56]。I 项随机、开放标签的 III 期试验(牛痘病毒免疫疗法加索拉非尼 vs.索拉非尼单独用药[PHOCUS];NCT02562755)正在对晚期 HCC 患者中索拉非尼单独与 PXA-VEC 和索拉非尼进行比较^[57]。

7 靶向肿瘤代谢微环境

免疫治疗的有效性受到肿瘤代谢微环境的影响^[58]。肝癌中大量的 Treg 细胞与患者预后不良相关,Treg 细胞通过树突状细胞释放吡嗪胺 2,3-双加氧酶(IDO)间接抑制效应 T 细胞^[63]。目前已经根据该靶点开发了几种 IDO1 抑制剂^[59],包括吡嗪西莫德、依帕卡达司他和 BMS-986205。IDO1 抑制剂基本原理是在肿瘤代谢微环境中诱导炎症反应,从而提高免疫检查点抑制剂的疗效,单独使用 IDO1 抑制剂作为抗肿瘤药物是无效的,但它们正在与基于免疫的疗法联合进行进一步的探索。

肠道微生物群的代谢也能影响肝癌的发生。Yu 等^[60]的研究表明,内毒素可促进小鼠肝癌的发生。与早期相比,肠道杀菌在肿瘤发展的后期具有更强的抗肿瘤作用。这些数据表明,抗生素可能在高危人群中预防 HCC,但还需要进行人体研究。Yoshimoto 等^[61]发现从肠道中清除革兰阳性细菌可以预防肝癌的发生。益生菌可能有助于肝癌危险患者恢复健康的微生物群。另据研究报道,益生菌可以减轻内毒素诱导的小鼠肿瘤的负担^[62]。以上研究表明需要进一步的探索来确定益生

菌起始的最佳时间和适当剂量,同时需要对其机制进行详细的探索,此外还需要进行临床研究了解其有效性和安全性。

8 未来的发展方向

多数 HCC 患者确诊时为晚期,无手术机会,一般情况较差,传统的治疗方式如化疗和放疗的成本/获益少。HCC 的临床治疗在过去 10 年得到了持续的进展,尤其是针对晚期患者。近年来,靶向治疗和免疫治疗成为研究的热点,也取得了较好的结果。然而,还需要设计更多的基础和临床研究来确定药物的作用机制及不同药物之间的最佳搭配,并确定各种药物及药物组合的最佳治疗时机,如辅助治疗或一线、二线药物。随着越来越多的大规模临床研究的进行,实现对 HCC 患者的最佳个体化治疗指日可待。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394–424.
- [2] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. J Hepatol, 2019, 70(1):151–171.
- [3] 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.
- [4] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2012, 142(6):1264–1273.
- [5] Catherine DM, Delphine MB, Martyn P, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015, 62(4):1190–1200.
- [6] El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go?[J]. Hepatology, 2014, 60(5):1767–1775.
- [7] 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, 108:1314–1321.
- [8] Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team[J]. J Hepatol, 2014, 60(1):110–117.
- [9] Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(6):818–824.
- [10] Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5S):87–96.
- [11] Poon SL, Pang ST, McPherson JR, et al. Genome-wide mutational signatures of aristolochic acid and its application as a screening tool[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(197):197ra101.
- [12] Rossi JZ, Villanueva A, Nault JC, et al. Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2015, 149(5):1226–1239.
- [13] Calderaro J. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification[J]. J Hepatol, 2017, 67(4):727–738.
- [14] Villanueva A, Newell P, Chiang DY, et al. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2007, 27(1):55–76.
- [15] Schlachterman A, Craft WW, Hilgenfeldt E, et al. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(28):8478–8491.
- [16] Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(32):4067–4075.
- [17] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1):25–34.
- [18] Reig M, Torres F, Rodriguez LC, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib[J]. J Hepatol, 2014, 61(2):318–324.
- [19] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4):378–390.
- [20] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4):378–390.
- [21] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 noninferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126):1163–1173.
- [22] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064):56–66.
- [23] Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7):859–870.
- [24] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1):54–63.
- [25] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(2):282–296.
- [26] Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the E-VOLVE-1 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 312(1):57–67.
- [27] Lim HY, Merle P, Weiss KH, et al. Phase II studies with refametinib or refametinib plus sorafenib in patients with mutant RAS hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(19):4650–4661.
- [28] Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(1):55–63.
- [29] Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5):682–693.

- [30] Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma; results from the randomized phase III BRISK-FL study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28):3517-3524.
- [31] Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed; results from the randomized phase III BRISK-PS study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28):3509-3516.
- [32] Rivoltini L, Carrabba M, Huber V, et al. Immunity to cancer: attack and escape in T lymphocyte-tumor cell interaction[J]. *Immunol Rev*, 2002, 188:97-113.
- [33] Nagorsen D, Scheibenbogen C, Marincola FM, et al. Natural T cell immunity against cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(12):4296-4303.
- [34] Greten TF, Wang XW, Korangy F. Current concepts of immune based treatments for patients with HCC; from basic science to novel treatment approaches[J]. *Gut*, 2015, 64(5):842-848.
- [35] Harding JJ, El Dika I, Abou-Alfa GK. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma; primed to make a difference?[J]. *Cancer*, 2016, 122(3):367-377.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Duffy 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.
- [39] Wainberg ZA, Segal NH, Jaeger D, et al. Safety and efficacy of durvalumab in patients with head and neck squamous cell carcinoma; results from a phase I/II expansion cohort[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109:154-161.
- [40] Zhu A, Finn R, Cattani S, 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.
- [41] Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1):30-39.
- [42] Greten TF, Lai CW, Li G, et al. Targeted and immune-based therapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2):510-524.
- [43] Chen Y, Huang Y, Reiberger T, et al. Differential effects of sorafenib on liver versus tumor fibrosis mediated by stromal-derived factor 1 alpha/C-X-C receptor type 4 axis and myeloid differentiation antigen-positive myeloid cell infiltration in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4):1435-1447.
- [44] Chen Y, Ramjiawan RR, Reiberger T, et al. CXCR4 inhibition in tumor microenvironment facilitates anti-programmed deathreceptor-1 immunotherapy in sorafenib-treated hepatocellular carcinoma in mice[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5):1591-1602.
- [45] Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 548(7668):471-475.
- [46] Oweida A, Lennon S, Calame D, et al. Ionizing radiation sensitizes tumors to PD-L1 immune checkpoint blockade in orthotopic murine head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(10):e1356153.
- [47] June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1):64-73.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Zhang Q, Zhang Z, Peng M, et al. CAR-T cell therapy in gastrointestinal tumors and hepatic carcinoma; from bench to bedside[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12):e1251539.
- [51] Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Sustained efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma; an extended 5-year follow-up[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(1):23-32.
- [52] David CJ, Massagué J. Publisher correction: contextual determinants of TGF β action in development, immunity and cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(7):479.
- [53] Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, et al. Blocking transforming growth factor- β up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2008, 47(5):1557-1566.
- [54] Serova M, Tijeras-Raballand A, Dos Santos C, et al. Effects of TGF- β signalling inhibition with galunisertib (LY2157299) in hepatocellular carcinoma models and in ex vivo whole tumor tissue samples from patients[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25):21614-21627.
- [55] Sun Z, Zhu Y, Xia J, et al. Status of and prospects for cancer vaccines against hepatocellular carcinoma in clinical trials[J]. *Biosci Trends*, 2016, 10(2):85-91.
- [56] 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.
- [57] Moehler M, Heo J, Lee HC, et al. Vaccinia-based oncolytic immunotherapy Pexastimogene Devacirepvec in patients with advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib failure; a randomized multicenter Phase IIb trial (TRAVERSE)[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(8):1615817.
- [58] Munn DH, Bronte V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment[J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 39:1-6.
- [59] Gao Q, Qiu SJ, Fan J, et al. Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18):2586-2593.
- [60] Yu LX, Yan HX, Liu Q, et al. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4):1322-1333.
- [61] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456):97-101.
- [62] Zhang HL, Yu LX, Yang W, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4):803-812.