

肝细胞癌免疫治疗进展的研究现状与展望

唐铭阳¹, 张煜坤², 丁 俊^{2*}

¹湖北民族大学医学部, 湖北 恩施

²恩施土家族苗族自治州中心医院肝胆胰脾外科, 湖北 恩施

收稿日期: 2024年12月9日; 录用日期: 2025年1月3日; 发布日期: 2025年1月14日

摘 要

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌中最常见的类型, 也是全球癌症相关死亡的主要原因之一。近年来, 随着肿瘤免疫学研究的深入和免疫治疗策略的快速发展, 免疫治疗在HCC治疗中展现出良好的应用前景。本文综述了HCC免疫治疗的最新研究进展, 重点阐述了免疫检查点抑制剂、CAR-T细胞治疗、治疗性疫苗等免疫治疗策略在HCC中的应用现状, 并对未来发展方向进行展望。

关键词

肝细胞癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, CAR-T细胞治疗

Current Research Status and Prospects of Immunotherapy Advances in Hepatocellular Carcinoma

Mingyang Tang¹, Yukun Zhang², Jun Ding^{2*}

¹Health Science Center, Hubei Minzu University, Enshi Hubei

²Department of Hepatobiliary Pancreatic Spleen Surgery, The Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi Hubei

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Jan. 3rd, 2025; published: Jan. 14th, 2025

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of primary liver cancer and one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. In recent years, with in-depth research on tumor immunology and the rapid development of immunotherapy strategies, immunotherapy has

*通讯作者。

文章引用: 唐铭阳, 张煜坤, 丁俊. 肝细胞癌免疫治疗进展的研究现状与展望[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 254-263.
DOI: 10.12677/acm.2025.151037

shown promising applications in the treatment of HCC. This article reviews the latest research progress in HCC immunotherapy, focuses on the current status of the application of immunotherapeutic strategies such as immune checkpoint inhibitors, CAR-T cell therapy, and therapeutic vaccines in HCC, and looks forward to the future direction of development.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)在原发性肝癌组织学类型中最常见, 约占原发性肝癌的75%~85% [1]。全球每年新发 HCC 病例约 86.5 万例, 死亡病例约 75.7 万例, 并且我国的 HCC 发病率及死亡率均较高[2]。现如今手术切除、肝移植、局部消融治疗、介入治疗、系统性治疗等依旧是 HCC 的治疗主要方法。然而, 由于大多数患者确诊时已处于中晚期, 且 HCC 易复发转移, 治疗的疗效仍不够理想。

近年来, 随着对肿瘤免疫微环境认识的深入以及免疫治疗技术的快速发展, 免疫治疗已成为 HCC 治疗的重要策略之一。免疫治疗通过激活和增强机体自身的抗肿瘤免疫应答, 具有特异性强、毒副作用相对较小等优点。本文将重点介绍目前 HCC 免疫治疗研究的最新进展。

2. HCC 的免疫微环境特征

2.1. 免疫抑制性微环境

HCC 肿瘤微环境中存在大量抑制性免疫细胞, 形成了免疫抑制性微环境, 阻碍了机体的抗肿瘤免疫反应。肿瘤微环境中存在大量调节性 T 细胞(Treg), 通过分泌抑制性细胞因子 IL-10 和 TGF- β 的 Treg 细胞能直接对效应 T 细胞的增殖和功能进行抑制。同时, Treg 细胞还可以诱导树突状细胞产生免疫抑制性酶 IDO, 进一步抑制 T 细胞活性[3]。此外, 大量的髓源性骨髓抑制细胞(MDSC)也聚集在 HCC 肿瘤微环境中, MDSC 可以通过多种机制抑制 T 细胞功能, 如产生超氧化物阴离子、L-精氨酸酶等, 干扰 T 细胞的代谢, MDSC 还可以诱导 Treg 细胞的扩增, 形成恶性循环[4]。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)在 HCC 中也呈现免疫抑制表型, TAM 可以分泌免疫抑制因子 IL-10 和 TGF- β , 抑制 T 细胞活性, TAM 还可以表达免疫检查点分子如 PD-L1, 直接抑制 T 细胞功能[5]。

2.2. 免疫检查点表达

HCC 细胞和肿瘤微环境中多种免疫检查点分子呈现异常表达, 通过抑制 T 细胞功能促进肿瘤逃逸免疫监视。程序性死亡配体 1 (PD-L1)在 HCC 细胞上高度表达, PD-L1 与 T 细胞表面的程序性死亡受体 1 (PD-1)结合后, 可激活抑制性信号通路, 诱导 T 细胞耗竭, 使其丧失杀伤肿瘤细胞的功能, 这是 HCC 逃避免疫监视的重要机制之一[6]。细胞表面抑制性免疫调节受体 CTLA-4 在 HCC 中也高度表达, CTLA-4 可竞争性地结合 B7 配体, 阻碍 T 细胞共刺激信号的传递, 从而抑制 T 细胞的活化和增殖[7]。HCC 微环境中还高表达淋巴细胞激活基因-3 (LAG-3)和 T 细胞免疫球蛋白和黏膜结构域-3 (TIM-3)等免疫检查点分子, LAG-3 可与 MHC II 分子结合, 诱导 T 细胞耗竭, TIM-3 则可与其配体 Galectin-9 结合, 导致 T 细胞

凋亡[8]。这些免疫检查点分子已成为 HCC 免疫治疗的重要靶点。

3. 免疫检查点抑制剂治疗

3.1. PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1/PD-L1 抑制剂在 HCC 单药治疗领域取得了一系列突破性进展,成为 HCC 免疫治疗的重要药物。

纳武利尤单抗(Nivolumab)在 PD-1 抑制剂中首个获得 FDA 批准,用于索拉非尼治疗失败的晚期 HCC 患者治疗药物。并且纳武利尤单抗在 CheckMate-040 临床研究中展现出了不错的疗效:客观缓解率(ORR)为 20%,疾病控制率(DCR)为 64%,中位总生存期(mOS)为 15.6 个月[9]。但在随后进行的一项将纳武利尤单抗作为一线治疗的多中心 III 期临床试验中,纳武利尤单抗组的 mOS 为 16.4 个月,索拉非尼组为 14.7 个月,纳武利尤单抗对比索拉非尼并未显著提高总生存期[10]。

帕博利珠单抗(Pembrolizumab)在 KEYNOTE-224 研究中展现出了类似的疗效,其治疗的 HCC 患者中,既往接受过索拉非尼治疗的 ORR 为 17%,DCR 为 62%,mOS 为 12.9 个月[11]。在这一实验结果基础上,帕博利珠单抗由美国食品和药物管理局(FDA)在 2018 年加速批准作为 HCC 的二线治疗。研究表明,KEYNOTE-224 研究 2.5 年的额外随访结果可证实帕博利珠单抗能提供持久的抗肿瘤活性,并且安全性可控[12]。在一项真实世界研究中,接受帕博利珠单抗治疗的患者的 ORR (38.1% vs 15.1%)与 OS (34.9 个月 vs 9.5 个月)显著高于接受纳武利尤单抗治疗的患者[13]。而在另外三项研究中显示,帕博利珠单抗与纳武利尤单抗相比并没有表现出明显的优势[14]-[16]。这可能与 Kuo [13]的研究中联合了酪氨酸激酶抑制剂治疗相关,未来需要更多的研究去证明这些免疫治疗抑制剂之间的疗效差异。

2020 年,卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)被国家药品监督管理局(NMPA)批准用于 HCC 的治疗。在卡瑞利珠单抗治疗既往系统性治疗失败的晚期 HCC 的多中心 II 期临床研究结果基础上,该药被国家药品监督管理局(NMPA)批准用于 HCC 的治疗。此外,该结果还表明卡瑞利珠单抗对于 HCC 患者有较好的疗效,并且安全性在可控范围之内[17]。

在一项全球性的 III 期临床研究中,对于不可切除的 HCC 患者,度伐利尤单抗(durvalumab)单药治疗的疗效并不劣于索拉非尼,并且不良事件发生率更低[18]。2022 年 FDA 批准度伐利尤单抗与替西木单抗(tremelimumab)联合用于 HCC 成人患者。

3.2. CTLA-4 抑制剂

相比 PD-1/PD-L1 抑制剂,CTLA-4 抑制剂在 HCC 单药治疗中的疗效相对有限。但 CTLA-4 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合应用显示出了协同效应,成为 HCC 免疫治疗的另一研究热点。

伊匹木单抗(Ipilimumab)作为 CTLA-4 抑制剂,单药治疗 HCC 的疗效相对较弱。在 CheckMate-040 研究的一个子研究中,伊匹单抗联合纳武利尤单抗治疗晚期 HCC 患者 ORR 达到了 32%,远高于单药治疗。这提示 CTLA-4 抑制剂与 PD-1 抑制剂的联合应用可能产生协同增效作用[19]。

替雷利珠单抗(Tislelizumab)也是一种 CTLA-4 抑制剂,正在用于 HCC 的临床治疗。在一项 III 期临床试验中,替雷利珠单抗对比索拉非尼治疗不可切除的 HCC 患者,拥有更长的 mOS (15.9 个月 vs 14.1 个月)和更高的 ORR (14.3% vs 5.4%),显示出了优越的疗效和安全性[20]。

4. CAR-T 细胞治疗

4.1. 靶向抗原的选择

在 HCC 中,寻找合适的靶向抗原是 CAR-T 细胞治疗的关键。目前已有多种潜在的 CAR-T 细胞治疗靶点被证实 HCC 中过表达。磷脂酰肌醇聚糖-3 (Glypican-3, GPC3)是一种肿瘤相关抗原,在 HCC 细胞

中高度表达,但在成人正常组织中表达较低。因此 GPC3 成为 CAR-T 细胞治疗 HCC 的优良靶点之一,已有多项临床研究在评估针对 GPC3 的 CAR-T 细胞治疗,初步结果显示出良好的安全性和抗肿瘤活性[21]。甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)是 HCC 的一种重要生物标志物,在 HCC 细胞中高表达,针对 AFP 的 CAR-T 细胞治疗在临床前研究中展现出了抑制 HCC 生长的效果[22]。上皮细胞黏附分子(Epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)在 HCC 组织中广泛表达,且与肿瘤恶性程度和预后相关[23],针对 EpCAM 的 CAR-T 细胞治疗晚期 HCC 的临床试验正在进行中。

4.2. 局限性

CAR-T 细胞治疗肝细胞癌面临多重局限性。首要挑战是靶点选择,目前已知的肝细胞癌相关抗原(如 AFP、GPC3 和 EpCAM)均存在严重的表达异质性问题,这些抗原在不同患者和肿瘤阶段的表达水平差异显著,导致 CAR-T 细胞的识别精确性大幅下降[24]。肝脏复杂的免疫微环境也会进一步增加治疗难度,慢性肝病背景下肝脏中存在大量免疫抑制性细胞(如 Treg 和 MDSC),它们通过分泌 IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子,显著削弱 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性[25]。安全性问题同样严峻, CAR-T 细胞输注会导致许多不良事件的发生,例如细胞因子释放综合征(CRS)、脱靶毒性和神经毒性等[26]。除此之外,制备成本高昂、技术要求复杂、长期疗效不确定等原因均限制了其广泛临床应用。

4.3. 治疗策略优化

为了提高 CAR-T 细胞治疗在 HCC 中的疗效,研究者正在探索多种优化策略。其中一种策略是开发双特异性 CAR-T 细胞,相比单靶点 CAR-T,双特异性 CAR-T 能同时识别两种不同的肿瘤抗原,可能产生更强的抗肿瘤活性,一项研究表明针对 GPC3 和 CD133 的双特异性 CAR-T 细胞在小鼠模型中可显著抑制 HCC 肿瘤细胞生长[27]。研究者还在探索调控性 CAR-T 细胞系统,通过整合抑制性共受体如 CTLA-4、PD-1 等,或者引入可调控的促凋亡基因开关,可增强 CAR-T 细胞在肿瘤微环境中的持久性和杀伤能力[28]。另一策略是利用基因编辑技术增强 CAR-T 细胞的功能,例如敲除 CAR-T 细胞表面的免疫检查点分子,可降低肿瘤微环境对 CAR-T 细胞的抑制作用[29];还可以通过诱导表达白细胞介素-12(IL-12)这样的促炎症细胞因子从而增强 CAR-T 细胞的杀伤能力[30]。

5. 治疗性疫苗

肿瘤疫苗可以通过诱导机体产生特异性的抗肿瘤免疫应答来发挥治疗作用。在 HCC 领域,研究者探索了多种治疗性疫苗策略,包括自体或异体肿瘤细胞疫苗、树突状细胞疫苗以及针对特异性肿瘤抗原的肽疫苗。例如,OncoVAX-HCC 等自体肿瘤细胞疫苗已进入临床试验阶段,显示出一定的免疫原性,针对 HCC 相关抗原 GPC3 的肽疫苗在早期临床研究中也展现出了初步疗效[31]。但大多数 HCC 疫苗相关临床试验都是 I 期或 II 期研究,且结果并不总是令人满意,通过添加新的肿瘤抗原或开发新的抗原递送平台可能会改进疫苗的疗效。目前已有研究报道了 NY-ESO-1、WT-1、ROBO1、FOX M1 是可以考虑使用的新的肿瘤抗原[32]-[34],随着技术的进步,特别是 DNA 测序技术的发展,识别合适的肿瘤抗原变得更容易,未来可以利用肿瘤特异性突变产生的新抗原来设计个性化疫苗,以提高免疫反应的特异性和有效性。最近的研究发现冷诱导型 RNA 结合蛋白[35]或肿瘤 RNA 负载脂质纳米颗粒[36]与 ICI 联合应用可以提高 ICI 的治疗效果,因此开发更有效的抗原递送平台可能是提高免疫治疗性疫苗疗效的有效途径。

6. 联合治疗策略

6.1. 免疫治疗联合抗血管生成药物

VEGF 是肿瘤血管生成的关键驱动因素,VEGF 可以通过上调转录因子增加 T 细胞耗竭,而抗 VEGF

治疗不仅能逆转 T 细胞耗竭,还能通过上调 PD-L1 的表达来提高抗 PD-L1 治疗的敏感性[37]。一项 III 期临床研究(IMbrave-150)探索了 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗与抗血管生成药物贝伐珠单抗(Bevacizumab)的联合应用,结果显示该联合方案一线治疗晚期 HCC 的中位无进展生存期(mPFS)为 6.9 个月, mOS 为 19.2 个月,均明显优于单药索拉非尼[38]。此外,信迪利单抗(Sintilimab)联合贝伐珠单抗的 III 期临床研究 ORIENT-32 也取得了积极结果,该研究中信迪利单抗联合贝伐珠单抗组相比单药索拉非尼组显示出更长的 mPFS 和 mOS [39],这进一步证实了免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物联合应用的协同疗效。

6.2. 免疫治疗联合酪氨酸激酶抑制剂

除了与抗血管生成药物的联合,免疫检查点抑制剂还可能与酪氨酸激酶抑制剂(TKI)产生协同作用。TKI 不仅能抑制肿瘤新生血管形成和肿瘤生长,还具有免疫调节作用。一项 I 期临床研究显示帕博利珠单抗(pembrolizumab)和仑伐替尼(lenvatinib)联合治疗 HCC 时 ORR 达到了 36%,并且毒性可控[40]。在卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)联合阿帕替尼(Apatinib)一线治疗晚期 HCC 的 II 期临床试验中,晚期 HCC 的 ORR 达到 34.3%, DCR 为 77.1% [41]。在最新的 III 期临床研究中,卡瑞利珠单抗和阿帕替尼的组合与索拉非尼相比 PFS (5.6 个月 vs 3.7 个月)、OS (22.1 个月 vs 15.2 个月)、ORR (25.4% vs 5.9%)均有显著提升。

其他免疫疗法如 CAR-T 细胞治疗也可能从与 TKI 的联合中获益。有研究发现,TKI 可通过降低肿瘤细胞 PD-L1 表达,改善 CAR-T 细胞在肿瘤微环境中的功能,在动物实验中,CAR-T 细胞联合仑伐替尼显示出更强的抑瘤活性[42],这提示未来 CAR-T 细胞治疗或许可与靶向药物形成新的联合疗法。

6.3. 两种免疫治疗联合

CTLA-4 抑制剂与 PD-L1 抑制剂的协同作用也值得关注,在一项 II 期临床试验中,度伐利尤单抗(Durvalumab)与曲美木单抗(Tremelimumab)的联合应用相比单药度伐利尤单抗显著提高了 ORR (24% vs 10.6%) [43]。另外,一项 IBI310 和信迪利单抗一线治疗晚期 HCC 的多中心 III 期临床研究(NCT04720716)正在进行中。

6.4. 免疫治疗联合局部治疗

免疫治疗与局部治疗手段的结合也是 HCC 综合治疗的一个重要方向。局部治疗手段包括射频消融(RFA)、微波消融(MWA)、经动脉化疗栓塞(TACE)等,这些治疗通过直接破坏肿瘤细胞,诱导其产生免疫原性细胞死亡,从而释放肿瘤抗原,最终激发机体抗肿瘤免疫反应。一项研究表明替西木单抗联合消融术可以使 HCC 患者 CD8⁺T 细胞明显增加,提高抗肿瘤效果[44]。免疫治疗与 TACE 联合应用也取得了一定进展,一项研究结果表明,与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗相比,TACE 联合阿替利珠单抗和贝伐珠单抗使 HCC 患者的 OS、PFS、ORR 均显著改善[45],这是由于 TACE 可诱导肿瘤细胞坏死降低肿瘤负荷,并诱导 TME 缺氧,使免疫治疗效果更好。

局部治疗也可能增强其他免疫疗法如 CAR-T 细胞的疗效。有研究显示,RFA 可能通过释放肿瘤抗原、调节免疫微环境等机制,为 CAR-T 细胞治疗创造更有利的条件,在动物实验中,RFA 联合 GPC3-CAR-T 细胞治疗 HCC 模型,可明显抑制肿瘤生长,延长小鼠生存期[46]。

7. 生物标志物研究

尽管使用免疫抑制剂可以使 HCC 患者的临床结局有所改善,但是只有少部分的患者达到客观缓解。许多研究人员致力于寻找预测性生物标志物,为评估患者对免疫治疗的反应提供依据,有利于更准确地预测个体化的治疗效果,预测预后。目前相关研究主要集中在宿主相关生物标志物、肿瘤相关生物标志物两大方面。

在临床工作中血清 AFP 水平是用于诊断和监测 HCC 疗效的重要指标,有研究发现治疗开始前基线 AFP 浓度低于 400 $\mu\text{g/l}$ 的患者,部分缓解(PR)或完全缓解(CR)率较高,疾病进展率(PD)较低[47]。但是随后的一项III期临床试验发现基线 AFP 水平高于 400 ng/ml 的患者 OS 有所增加[10]。AFP 作为 HCC 免疫治疗的预后生物标志物具有一定的潜力,但其价值仍需通过更多的研究来验证。外周血中的炎症标志物也可以作为预测指标,有研究发现中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR) ≥ 5 和血小板与淋巴细胞比值(PLR) ≥ 300 是总生存期(OS)的独立预后因素,可以预测接受免疫治疗患者的 OS、PFS、ORR 降低[48]。肠道微生物群在 HCC 的发生和发展中起着重要作用,肠道菌群失调可影响机体免疫功能,从而影响免疫治疗疗效[49],一项研究表明,肠道微生物群中的一些细菌能改善接受免疫治疗的肝癌患者的 OS 和 PFS [50],肠道菌群分析可能成为预测肝癌免疫治疗疗效的生物标志物。

肿瘤突变负荷(TMB)可能是预测 HCC 免疫治疗有效性的可靠标志物,一项 I 期临床研究发现高 TMB 患者较低 TMB 患者的预后更差[51],但是 TMB 不是一个固定的值,目前缺乏统一的 TMB 计算和判定标准。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)数量及其活性状态是预测免疫治疗疗效的重要指标,一项荟萃分析显示高 TIL 水平与较好的 OS 和无病生存期(DFS)相关[52],然而临床上使用 TIL 作为预测生物标志物需要对测试方法、测试时间进行标准化和验证。PD-L1 在免疫系统中扮演着重要的角色,一项荟萃分析指出高 PD-L1 表达水平通常与较差的生存率相关[53],但是 PD-L1 水平受多种因素影响,未来的研究需要在检测方法以及动态监测等方面做出努力,以提高 PD-L1 作为生物标志物的实用性和可靠性。

8. 挑战与展望

HCC 的发病率和死亡率在恶性肿瘤中居高不下,近年来随着免疫治疗在各类实体瘤中的崛起,这一新兴治疗手段也逐步应用于 HCC 的治疗。虽然免疫治疗利用人体自身免疫系统的杀伤能力来攻击和消灭肿瘤细胞,在某些患者中取得了令人鼓舞的疗效,但是目前仍面临着诸多挑战。

目前 HCC 患者接受免疫治疗的总体有效率远低于某些其他实体瘤的疗效水平。这主要是因为 HCC 本身具有较强的免疫逃逸能力,肿瘤细胞通过多种机制抑制机体免疫系统的激活和发挥作用,使免疫细胞难以有效识别和杀伤肿瘤。因此,如何提高免疫治疗在 HCC 中的有效性成为亟待解决的关键问题。探索新的免疫检查点抑制剂是一个重要的研究方向,目前临床应用最广泛的免疫检查点抑制剂主要针对 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 通路,然而这些经典靶点的疗效仍有待提升。研究人员可以寻找新的免疫检查点分子,并开发针对这些通路的单抗药物,提高免疫治疗的有效率。其次,将免疫治疗与其他治疗手段联合应用也是一个很有前景的策略,免疫治疗与靶向药物或化疗联合使用,可以产生协同增强的抗肿瘤效果,通过这种综合治疗手段,可以最大限度地利用机体免疫系统的杀伤能力,达到更好的临床疗效。最后,可以进一步探索针对 HCC 特异性的免疫机制开发新型免疫疗法,肝细胞癌作为一种实体瘤,其肿瘤微环境和免疫逃逸机制与其他肿瘤存在一定差异。因此,单一的免疫检查点抑制可能并不足以彻底激活 HCC 患者的抗肿瘤免疫,探索肿瘤疫苗、CAR-T 细胞疗法等新型免疫治疗手段可以更精准地靶向 HCC 特异的免疫逃逸通路,从而提高治疗效果。因此,我们既要发掘新的免疫检查点靶点,开发更有针对性的免疫治疗药物,也要探索将免疫治疗与其他治疗手段联合应用的综合治疗策略,提高 HCC 免疫治疗的总体疗效。

目前尚未发现能够准确预测患者对免疫治疗反应的可靠生物标志物,这导致医生难以事先识别出哪些患者更可能从免疫治疗中获益,也难以及时调整治疗方案,未来的研究应该继续探索新的潜在标志物,并且单一的生物标志物通常难以全面准确地预测患者的免疫治疗反应,可以尝试将多种潜在标志物进行联合分析,建立更加可靠的多指标联合预测模型,为临床医生提供更有价值的决策支持,提高免疫治疗在 HCC 中的应用价值。

一些原本对免疫治疗有反应的患者,在治疗过程中会出现耐药,即逐渐失去对治疗的反应。这种耐药发生的具体分子机制目前仍不太清楚,可能涉及肿瘤细胞的基因突变导致抗原表达改变,或是肿瘤微环境演变为免疫抑制性等。未来可以进一步分析耐药肿瘤样本,探究肿瘤微环境的动态变化,深入研究耐药产生的机理,设计出有效的预防和逆转耐药的策略,提高免疫治疗的长期疗效。

尽管免疫治疗为改善晚期 HCC 患者预后带来了曙光,但其在 HCC 领域仍面临着诸多亟待解决的关键性挑战。我们需要继续深入开展基础和临床研究,不断优化免疫治疗的疗效,提高患者的获益率,最终造福更多的 HCC 患者。只有这样,免疫治疗才能真正在 HCC 治疗中发挥应有的作用。

基金项目

恩施州科技计划项目(D20230045)。

参考文献

- [1] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., Singal, A.G., Pikarsky, E., Roayaie, S., et al. (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Gao, Y., You, M., Fu, J., Tian, M., Zhong, X., Du, C., et al. (2022) Intratumoral Stem-Like CCR⁴⁺ Regulatory T Cells Orchestrate the Immunosuppressive Microenvironment in HCC Associated with Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 76, 148-159. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.029>
- [4] Hoechst, B., Voigtlaender, T., Ormandy, L., Gamrekashvili, J., Zhao, F., Wedemeyer, H., et al. (2009) Myeloid Derived Suppressor Cells Inhibit Natural Killer Cells in Patients with Hepatocellular Carcinoma via the NKP30 Receptor. *Hepatology*, 50, 799-807. <https://doi.org/10.1002/hep.23054>
- [5] Gupta, T. and Jarpula, N.S. (2024) Hepatocellular Carcinoma Immune Microenvironment and Check Point Inhibitors-Current Status. *World Journal of Hepatology*, 16, 353-365. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i3.353>
- [6] Wu, J., Lu, A.D., Zhang, L.P., et al. (2019) Study of Clinical Outcome and Prognosis in Pediatric Core Binding Factor-Acute Myeloid Leukemia. *Chinese Journal of Hematology*, 40, 52-57.
- [7] Hou, K., Xu, X., Ge, X., Jiang, J. and Ouyang, F. (2023) Blockade of PD-1 and CTLA-4: A Potent Immunotherapeutic Approach for Hepatocellular Carcinoma. *BioFactors*, 50, 250-265. <https://doi.org/10.1002/biof.2012>
- [8] Li, X., Hu, W., Zheng, X., Zhang, C., Du, P., Zheng, Z., et al. (2015) Emerging Immune Checkpoints for Cancer Therapy. *Acta Oncologica*, 54, 1706-1713. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2015.1071918>
- [9] El-Khoueiry, A.B., Sangro, B., Yau, T., Crocenzi, T.S., Kudo, M., Hsu, C., et al. (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Checkmate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial. *The Lancet*, 389, 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2)
- [10] Yau, T., Park, J., Finn, R.S., Cheng, A., Mathurin, P., Edeline, J., et al. (2022) Nivolumab versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma (Checkmate 459): A Randomized, Multi-Centre, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, 23, 77-90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00604-5)
- [11] Zhu, A.X., Finn, R.S., Edeline, J., Cattani, S., Ogasawara, S., Palmer, D., et al. (2018) Pembrolizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib (KEYNOTE-224): A Non-Randomized, Open-Label Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, 19, 940-952. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30351-6)
- [12] Kudo, M., Finn, R.S., Edeline, J., Cattani, S., Ogasawara, S., Palmer, D.H., et al. (2022) Updated Efficacy and Safety of KEYNOTE-224: A Phase II Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib. *European Journal of Cancer*, 167, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.009>
- [13] Kuo, H., Han, M., Liao, C., Lin, Y., Wang, C., Chen, S., et al. (2022) Real-World Comparative Effectiveness of Nivolumab versus Pembrolizumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Pharmaceutics*, 14, Article 2263. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112263>
- [14] Chen, Y., Tsai, C., Chen, Y., Wang, C., Wang, J., Hung, C., et al. (2023) Real-World Comparison of Pembrolizumab and Nivolumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, 23, Article No. 810. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11298-z>
- [15] Huang, X., Xu, L., Ma, T., Yin, X., Huang, Z., Ran, Y., et al. (2021) Lenvatinib Plus Immune Checkpoint Inhibitors

- Improve Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 751159. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.751159>
- [16] Scheiner, B., Kirstein, M.M., Huckle, F., Finkelmeier, F., Schulze, K., von Felden, J., *et al.* (2019) Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Targeted Immunotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Efficacy and Safety Data from an International Multi-Centre Real-World Cohort. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **49**, 1323-1333. <https://doi.org/10.1111/apt.15245>
- [17] Qin, S., Ren, Z., Meng, Z., Chen, Z., Chai, X., Xiong, J., *et al.* (2020) Camrelizumab in Patients with Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Parallel-Group, Randomized, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 571-580. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30011-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30011-5)
- [18] Abou-Alfa, G.K., Lau, G., Kudo, M., *et al.* (2022) Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*, **1**, EVIDoa2100070.
- [19] Yau, T., Kang, Y., Kim, T., El-Khoueiry, A.B., Santoro, A., Sangro, B., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib. *JAMA Oncology*, **6**, e204564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564>
- [20] Qin, S., Kudo, M., Meyer, T., Bai, Y., Guo, Y., Meng, Z., *et al.* (2023) Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncology*, **9**, 1651-1659. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4003>
- [21] Zheng, X., Liu, X., Lei, Y., Wang, G. and Liu, M. (2022) Glypican-3: A Novel and Promising Target for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 824208. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.824208>
- [22] Liu, H., Xu, Y., Xiang, J., Long, L., Green, S., Yang, Z., *et al.* (2017) Targeting Alpha-Fetoprotein (AFP)-MHC Complex with CAR T-Cell Therapy for Liver Cancer. *Clinical Cancer Research*, **23**, 478-488. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-1203>
- [23] Ko, C., Li, C., Wu, M. and Chu, P. (2018) Overexpression of Epithelial Cell Adhesion Molecule as a Predictor of Poor Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 4810-4816. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6794>
- [24] Milone, M.C., Xu, J., Chen, S., Collins, M.A., Zhou, J., Powell, D.J., *et al.* (2021) Engineering-Enhanced CAR T Cells for Improved Cancer Therapy. *Nature Cancer*, **2**, 780-793. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00241-5>
- [25] Chen, C., Wang, Z., Ding, Y. and Qin, Y. (2023) Tumor Microenvironment-Mediated Immune Evasion in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1133308. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133308>
- [26] Cappell, K.M. and Kochenderfer, J.N. (2023) Long-Term Outcomes Following CAR T Cell Therapy: What We Know So Far. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 359-371. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00754-1>
- [27] Wang, H., Wang, X., Ye, X., Ju, Y., Cao, N., Wang, S., *et al.* (2022) Nonviral mcDNA-Mediated Bispecific CAR T Cells Kill Tumor Cells in an Experimental Mouse Model of Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 814. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09861-1>
- [28] Agarwal, S., Aznar, M.A., Rech, A.J., Good, C.R., Kuramitsu, S., Da, T., *et al.* (2023) Deletion of the Inhibitory Co-Receptor CTLA-4 Enhances and Invigorates Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Immunity*, **56**, 2388-2407.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.09.001>
- [29] Guo, X., Jiang, H., Shi, B., Zhou, M., Zhang, H., Shi, Z., *et al.* (2018) Disruption of PD-1 Enhanced the Anti-Tumor Activity of Chimeric Antigen Receptor T Cells against Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 1118. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01118>
- [30] Liu, Y., Di, S., Shi, B., Zhang, H., Wang, Y., Wu, X., *et al.* (2019) Armored Inducible Expression of IL-12 Enhances Antitumor Activity of Glypican-3-Targeted Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells in Hepatocellular Carcinoma. *The Journal of Immunology*, **203**, 198-207. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800033>
- [31] Taniguchi, M., Mizuno, S., Yoshikawa, T., Fujinami, N., Sugimoto, M., Kobayashi, S., *et al.* (2020) Peptide Vaccine as an Adjuvant Therapy for Glypican-3-Positive Hepatocellular Carcinoma Induces Peptide-Specific CTLs and Improves Long Prognosis. *Cancer Science*, **111**, 2747-2759. <https://doi.org/10.1111/cas.14497>
- [32] Chen, Y., Huang, A., Gao, M., Yan, Y. and Zhang, W. (2013) Potential Therapeutic Value of Dendritic Cells Loaded with NY-ESO-1 Protein for the Immunotherapy of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Medicine*, **32**, 1366-1372. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1510>
- [33] Charneau, J., Suzuki, T., Shimomura, M., Fujinami, N. and Nakatsura, T. (2021) Peptide-Based Vaccines for Hepatocellular Carcinoma: A Review of Recent Advances. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **8**, 1035-1054. <https://doi.org/10.2147/jhc.s291558>
- [34] Schumacher, T.N., Scheper, W. and Kvistborg, P. (2019) Cancer Neoantigens. *Annual Review of Immunology*, **37**, 173-200. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053402>

- [35] Silva, L., Egea, J., Villanueva, L., Ruiz, M., Llopiz, D., Repáraz, D., *et al.* (2020) Cold-Inducible RNA Binding Protein as a Vaccination Platform to Enhance Immunotherapeutic Responses against Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **12**, Article 3397. <https://doi.org/10.3390/cancers12113397>
- [36] Zhang, Y., Xie, F., Yin, Y., Zhang, Q., Jin, H., Wu, Y., *et al.* (2021) Immunotherapy of Tumor RNA-Loaded Lipid Nanoparticles against Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 1553-1564. <https://doi.org/10.2147/ijn.s291421>
- [37] Allen, E., Jabouille, A., Rivera, L.B., Lodewijckx, I., Missiaen, R., Steri, V., *et al.* (2017) Combined Antiangiogenic and Anti-PD-L1 Therapy Stimulates Tumor Immunity through HEV Formation. *Science Translational Medicine*, **9**, 1-13. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aak9679>
- [38] Cheng, A., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., *et al.* (2022) Updated Efficacy and Safety Data from IMbrave150: Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **76**, 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>
- [39] Ren, Z., Xu, J., Bai, Y., Xu, A., Cang, S., Du, C., *et al.* (2021) Sintilimab Plus a Bevacizumab Biosimilar (IBI305) versus Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (ORIENT-32): A Randomized, Open-Label, Phase 2-3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 977-990. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00252-7)
- [40] Finn, R.S., Ikeda, M., Zhu, A.X., Sung, M.W., Baron, A.D., Kudo, M., *et al.* (2020) Phase IB Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2960-2970. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00808>
- [41] Xu, J., Shen, J., Gu, S., Zhang, Y., Wu, L., Wu, J., *et al.* (2021) Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (RESCUE): A Nonrandomized, Open-Label, Phase II Trial. *Clinical Cancer Research*, **27**, 1003-1011. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2571>
- [42] Lu, M., Zhang, X., Gao, X., Sun, S., Wei, X., Hu, X., *et al.* (2021) Lenvatinib Enhances T Cell Immunity and the Efficacy of Adoptive Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells by Decreasing Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cancer. *Pharmacological Research*, **174**, Article 105829. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105829>
- [43] Kelley, R.K., Sangro, B., Harris, W., Ikeda, M., Okusaka, T., Kang, Y., *et al.* (2021) Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2991-3001. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03555>
- [44] Duffy, A.G., Ulahannan, S.V., Makorova-Rusher, O., Rahma, O., Wedemeyer, H., Pratt, D., *et al.* (2017) Tremelimumab in Combination with Ablation in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **66**, 545-551. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.029>
- [45] Cao, F., Shi, C., Zhang, G., Luo, J., Zheng, J. and Hao, W. (2023) Improved Clinical Outcomes in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Plus Atezolizumab and Bevacizumab: A Bicentric Retrospective Study. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 873. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11389-x>
- [46] Nobuoka, D., Motomura, Y., Shirakawa, H., *et al.* (2012) Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma Induces Glypican-3 Peptide-Specific Cytotoxic T Lymphocytes. *International Journal of Oncology*, **40**, 63-70.
- [47] Spahn, S., Roessler, D., Pompilia, R., Gabernet, G., Gladstone, B.P., Horger, M., *et al.* (2020) Clinical and Genetic Tumor Characteristics of Responding and Non-Responding Patients to PD-1 Inhibition in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **12**, Article 3830. <https://doi.org/10.3390/cancers12123830>
- [48] Dharmapuri, S., Özbek, U., Lin, J., Sung, M., Schwartz, M., Branch, A.D., *et al.* (2020) Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Anti-PD-1 Therapy. *Cancer Medicine*, **9**, 4962-4970. <https://doi.org/10.1002/cam4.3135>
- [49] Chung, M., Kim, M., Won, E.J., Lee, Y.J., Yun, Y., Cho, S.B., *et al.* (2021) Gut Microbiome Composition Can Predict the Response to Nivolumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 7340-7349. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i42.7340>
- [50] Mao, J., Wang, D., Long, J., Yang, X., Lin, J., Song, Y., *et al.* (2021) Gut Microbiome Is Associated with the Clinical Response to Anti-PD-1 Based Immunotherapy in Hepatobiliary Cancers. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, **9**, e003334. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003334>
- [51] Xu, J., Zhang, Y., Jia, R., Yue, C., Chang, L., Liu, R., *et al.* (2019) Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 Combined with Apatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma, Gastric, or Esophagogastric Junction Cancer: An Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study. *Clinical Cancer Research*, **25**, 515-523. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2484>
- [52] Xu, X., Tan, Y., Qian, Y., Xue, W., Wang, Y., Du, J., *et al.* (2019) Clinicopathologic and Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating CD8+T Cells in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **98**, e13923. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013923>

-
- [53] Zhu, A.X., Abbas, A.R., de Galarreta, M.R., Guan, Y., Lu, S., Koeppen, H., *et al.* (2022) Molecular Correlates of Clinical Response and Resistance to Atezolizumab in Combination with Bevacizumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Nature Medicine*, **28**, 1599-1611. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01868-2>