

- [45] Bettiker RL, Koren DE, Jacobson JM. Ibalizumab [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2018, 13(4):354–358.
- [46] Barrett SE, Teller RS, Forster SP, *et al.* Extended-duration MK-8591-eluting implant as a candidate for HIV treatment and prevention [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(10):354–362.
- [47] Viriom. International, multicenter, randomized, partially blind clinical study to evaluate efficacy, safety and selection of the optimal dose for VM-1500 in comparison to efavirenz in combination with two NRTIs in treatment-naïve, HIV-1 infected patients [EB/OL]. (2018-06-28) [2018-12-28]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02489461>.
- [48] Wu X, Guo J, Niu M, *et al.* Tandem bispecific neutralizing antibody eliminates HIV-1 infection in humanized mice [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6):2239–2251.
- [49] Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, *et al.* Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10101):1499–1510.
- [50] McMillan J, Szlachetka A, Slack L, *et al.* Pharmacokinetics of a long-acting nanoformulated dolutegravir prodrug in rhesus macaques [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(1):e01316–17.
- [51] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J]. 传染病信息, 2018, 31(6):481–499, 504.

(2019-01-11 收稿 2019-01-22 修回)

(本文编辑 闫晶晶)

## 原发性肝癌免疫治疗的现状及未来

刘 淦, 孙 杰, 张 婷, 卢姗姗, 向 姣, 曾 珍, 陆荫英, 白文林

**[摘要]** 免疫治疗在晚期肝细胞癌中表现出了更好的治疗效果以及更小的毒副作用, 因而免疫单药或联合治疗成为该领域备受期待的治疗方法。本文就晚期肝细胞癌免疫治疗的现状及未来发展方向进行综述, 着重介绍免疫检查点抑制剂、溶瘤病毒、溶瘤细菌、肿瘤免疫疫苗、免疫细胞治疗及联合治疗等在肝细胞癌治疗中的研究及应用进展, 以期对肝细胞癌患者制定个性化治疗方案提供借鉴。

**[关键词]** 肝细胞肝癌; 免疫治疗; 溶瘤病毒; 联合治疗

**[中国图书资料分类号]** R735.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-8134(2019)01-0087-09

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.01.020

## Current status and future of immunotherapy for primary hepatocellular carcinoma

LIU Gan, SUN Jie, ZHANG Ting, LU Shan-shan, XIANG Jiao, ZENG Zhen, LU Yin-ying, BAI Wen-lin\*

Comprehensive Liver Cancer Center, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Department of Pathology, 960 Military Hospital of China, Jinan 250000, China

\*Corresponding author, E-mail: wz\_liugan@163.com

**[Abstract]** Immunotherapy possesses better therapeutic efficacy and induces less toxic side effects in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC), therefore immunological monotherapy or combination therapy has become a highly anticipated treatment in this field. This article reviews the current status and future of immunotherapy for advanced HCC, introduces the researches and application progress of immune checkpoint blockage, oncolytic viruses, oncolytic bacteria, tumor immunization vaccine, immune cell therapy and combination therapy in treatment of HCC, with the expectation of providing reference for HCC patients' individualized therapy.

**[Key words]** hepatocellular carcinoma; immunotherapy; oncolytic viruses; combination therapy

原发性肝癌是中国第三位致死性肿瘤, 其中 85%~90% 以上是肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) [1]。根据巴塞罗那临床分期系统 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 的定义, 进展期/晚期 HCC 指失去手术切除可能, 并出现门静脉侵袭, 肝外转移的恶性原发性 HCC。晚期

HCC 通常缺少手术指征, 除少数给予局部治疗降低肿瘤负荷, 提高生存质量的姑息治疗外, 主要采用系统性治疗。晚期 HCC 治疗方法包括辅助化疗、靶向治疗、免疫治疗等 [2]。近两年, 随着相关临床试验的开展, 肿瘤免疫治疗因其突出的有效性和安全性, 在中晚期 HCC 的治疗中受到越来越广泛的关注。本综述将着重介绍免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint blockage, ICB)、肿瘤免疫疫苗、溶瘤病毒、溶瘤细菌、免疫细胞治疗及联合治疗等方法在 HCC 治疗中的应用及未来。

[基金项目] “精准医学研究”重点专项计划 (2017YFC0908400); “十三五”国家科技重大专项 (2018ZX10302205, 2018ZX10723204)  
[作者单位] 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心肝脏肿瘤诊疗与研究中心 (刘淦、孙杰、张婷、卢姗姗、向姣、曾珍、陆荫英、白文林); 250000 济南, 解放军第九六〇医院病理科 (刘淦)  
[通信作者] 白文林, E-mail: wz\_liugan@163.com

## 1 肿瘤免疫治疗及 HCC 的免疫特征

肿瘤免疫是一个复杂的过程,主要包括以下7个环节:①肿瘤抗原释放;②肿瘤抗原提呈;③启动和激活免疫细胞;④T细胞向肿瘤组织迁移;⑤肿瘤组织T细胞浸润;⑥T细胞识别肿瘤细胞;⑦清除肿瘤细胞等。在正常状况下,免疫系统可以识别并清除肿瘤微环境中的肿瘤细胞。病理状态下,随着肿瘤进展,肿瘤细胞可通过各种方式抑制人体免疫系统,使其不能正常杀伤肿瘤细胞,出现免疫逃逸。肿瘤免疫治疗就是通过重新激活人体免疫系统,恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应,依靠机体自身免疫机能控制、清除肿瘤细胞和肿瘤组织的一种治疗方法<sup>[3]</sup>。肿瘤免疫治疗可以分为主动免疫治疗、被动免疫治疗两类(如图1所示)。主动免疫治疗是通过作用于机体免疫系统,改善

免疫功能来达到杀伤肿瘤的效果;被动(获得性)免疫治疗则是通过直接作用于肿瘤细胞本身来杀伤肿瘤细胞。

肝脏是人体重要的免疫器官,肝内富含巨噬细胞(Kuffer细胞)及各类天然免疫细胞,如NK细胞和NKT细胞等,在人体正常免疫功能的维持过程中发挥重要作用。HCC是一种炎性肿瘤,往往有高密度的T细胞浸润,表现出以下免疫特征:①肿瘤相关抗原提呈、处理障碍;②调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)负向调控CD8<sup>+</sup>T细胞活性,降低CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值;③CD4<sup>+</sup>T细胞辅助功能降低;④程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)通路激活抑制免疫功能;⑤NK细胞数量减少及功能降低。以上各种免疫抑制特征也为HCC的免疫治疗指明了方向。

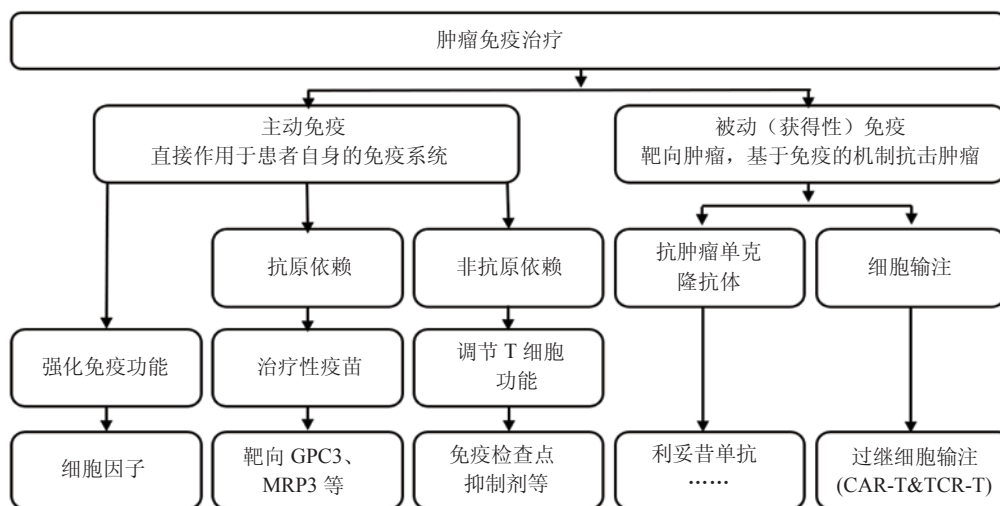


图1 肿瘤免疫治疗策略

Figure 1 Strategy for tumor immunological therapy

## 2 免疫检查点抑制剂

ICB是近些年发展最迅速的免疫治疗手段之一,其主要通过恢复机体受抑制的免疫功能,达到杀伤肿瘤的作用。T细胞在机体抗肿瘤过程中发挥重要作用,突变的肿瘤细胞被免疫系统识别后即被清除;而表面高表达PD-L1的肿瘤细胞可以通过结合T细胞表面的PD-1,使机体误将肿瘤细胞认为是自体细胞,从而抑制免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用。PD-1被称为免疫检查点,与PD-L1结合的免疫抑制信号也被形象地称为“别杀我”信号。而ICB通过小分子/单克隆抗体等阻断肿瘤细胞表面异常高表达的PD-L1与免疫细胞表面PD-1的结合,使肿瘤浸润淋巴细胞得以恢复杀伤活力,达到杀伤肿瘤细胞的目的。

现阶段的ICB主要以PD-1/PD-L1和CTLA-4作为治疗靶点。在晚期HCC治疗中,ICB如Nivolumab(Opdivo)、Pembrolizumab(Keytruda)、Camrelizumab(SHR-1210)等均具有相当疗效,下面将着重介绍这3项II期临床试验。

CheckMate-040纳入262例晚期HCC患者(肝功能Child-Pugh评级为A~B7),48例入组Nivolumab剂量爬坡试验,其中12例出现3级及以上不良反应,包括AST、ALT、淀粉酶升高,但总体安全且可耐受,最终确定治疗剂量为3 mg/kg。剩余的214例HCC患者入组Nivolumab剂量扩大试验,根据是否对Sorafenib耐药、是否有病毒感染分成4组:未接受Sorafenib治疗且无病毒感染组、Sorafenib耐药且无病毒感染组、

Sorafenib 耐药且 HBV 感染组与 Sorafenib 耐药且 HCV 感染组等。HBV 携带者接受抗病毒治疗, 同时每 2 周接受 3 mg/kg 的 Nivolumab 治疗。结果发现采用 Nivolumab 的晚期 HCC 患者的中位无疾病进展期 (median progression-free survival, mPFS) 为 4.0 (2.9 ~ 5.4) 个月, 中位生存期 (median overall survival, mOS) 尚未达到研究终点, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达到 20%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 更是达到 64%, 其中 22.0% 的患者肿瘤负荷下降超过 30%; 51.4% 的患者因为疾病进展在后期中断治疗, 低于 SHARP 研究中 76% 的 Sorafenib 治疗中断比例, 提示 Nivolumab 较 Sorafenib 具有更好的疗效, 更低的不反应率<sup>[4]</sup>。2017 年 9 月 23 日, 美国 FDA 批准 Nivolumab 作为二线用药, 用于 Sorafenib 治疗失败的 HCC 患者, 标志着 HCC 治疗正式进入免疫时代。

Keynote-224 是一项非随机多中心开放标签的 II 期临床试验, 共纳入 104 例 Sorafenib 治疗失败的晚期 HCC 患者, 均具有良好的肝功能: Child-Pugh A 级。入组患者每 3 周静脉注射 200 mg Pembrolizumab, 疗程约 2 年或直至疾病进展, 以此评估 Pembrolizumab 的疗效。结果表明 Pembrolizumab 治疗后患者的 mPFS 为 4.9 (3.4 ~ 7.2) 个月, mOS 为 12.9 (9.7 ~ 15.5) 个月; 同时 ORR 达到 17%, DCR 达到 62% [病情稳定 (stable diseases, SD) 患者占 46%]; 其中 15% 的患者出现 3 级及以上不良反应, 包括 AST、ALT 升高, 腹泻等, 但总体安全且可耐受<sup>[5]</sup>。鉴于 Pembrolizumab 在治疗 HCC 中的有效性与安全性, 美国 FDA 于 2018 年 11 月 9 日加速批准 Pembrolizumab 作为二线用药, 用于 Sorafenib 治疗失败的 HCC 患者。

此外, 秦叔逵团队领衔的国产 PD-1 单抗 Camrelizumab (SHR-1210) 在晚期 HCC 治疗中取得重要突破。该项研究纳入了 217 例晚期 HCC 患者, 受试者入组时病情较其他 PD-1 药物临床试验患者更为严重: 更多 BCLC 分期为 C 期的患者 (占 94.9%), 更高的 HBV 感染率 (占 83.9%), 更多肝外转移 (占 81.6%), 更高的 AFP (AFP  $\geq$  400 ng/ml 者占 51.2%) 等。经 SHR-1210 治疗后, 患者总的 ORR 达到了 13.8%, 而 6 个月的 OS 为 74.7%, 与 Nivolumab、Pembrolizumab 等疗效相当, 且不良反应可耐受<sup>[6]</sup>。上述提示其具有成为晚期 HCC 患者二线治疗用药的潜力。

ICB 治疗晚期 HCC 患者的 ORR 虽然有所突

破, 但仍有较大的提升空间。现阶段并非每个晚期 HCC 患者均能从 ICB 治疗中获益, 因此, 开发预测 ICB 疗效的方法, 评估患者是否适合进行 ICB 治疗显得非常重要。研究指出对比治疗前后关键基因变化可以为 ICB 的疗效和肿瘤预后预测提供指导和借鉴; 治疗后肿瘤组织原位 PD-L1 表达的下降, 能够反映在 ctDNA 中, 即肿瘤原位组织和 ctDNA 中 PD-L1 的表达具有相同的变化趋势, 因而 ctDNA 中 PD-L1 的含量变化可以作为肿瘤免疫治疗反应、mPFS、mOS 等的准确预测因素<sup>[7-8]</sup>。Xu 等<sup>[9]</sup>最新研究则指出, 检测循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTC) 中 PD-L1 表达水平可以预测免疫抑制剂 PD-1 疗效: CTC 中高表达 PD-L1 (> 20% 的阈值) 的患者, ORR 达到 47.8% [23 例中有 11 例部分缓解 (partial response, PR)], CTC 中 PD-L1 表达低于 20% 患者的 ORR 为 0 (12 例患者无一肿瘤明显缩小)。此外, 检测肿瘤组织中肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB), 即检测每百万碱基中体细胞基因编码错误、碱基替换、基因插入或缺失错误的总数, 同样可以预测 PD-1 疗效。一项通过检测 100 000 例患者肿瘤组织的 315 个基因评估 TMB 的研究发现, 与全基因、全外显子检测相比, 该检测准确率高达 95% 以上, 提示 315 个基因组合即能较全面的评估 TMB; 同时该研究还发现, 在这 167 种不同肿瘤患者中, TMB 高的患者可以从免疫疗法中受益<sup>[10]</sup>。再者, 检测血液中衍生的中性粒细胞值 (derived neutrophil lymphocyte, dNLR), 即中性粒细胞与其他白细胞的比值, 以及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 同样可以用来预测治疗预后。如根据 dNLR 是否 > 3、LDH 是否超过正常值, 将晚期非小细胞肺癌患者分成三类: 低危 (2 个都不超标)、中危 (有 1 个指标超标)、高危 (2 个都超标), 三类患者的 mOS 分别为 16.5 个月、10.0 个月和 4.8 个月<sup>[11]</sup>。

综上, 现阶段 ICB 治疗晚期 HCC 患者的 ORR 约为 20%, 展现出可喜的疗效。随着更多 ICB III 期临床试验的推进 (表 1), 其 ORR 有望进一步突破。同时, 开发更加灵敏、高效的预测手段, 有助于 ICB 治疗更准确地惠及潜在的晚期 HCC 患者, 让适合 ICB 疗法的患者从中获益。这将重新定义免疫治疗在 HCC 治疗中的地位, 并有望开创 HCC 免疫治疗新局面。

### 3 溶瘤病毒及溶瘤细菌

近几年, 随着合成生物学的快速发展, 应用



表1 ICB治疗晚期HCC患者的Ⅲ期临床研究  
Table 1 Phase III clinical trials of ICB for advanced HCC

研究药物	研究名称	开始时间(年)	入组患者	入组数(例)
Nivolumab	CheckMate 459	2015	进展期肝癌一线治疗	729
Nivolumab	CheckMate 9DX	2018	肝切除或消融后高复发风险的患者	530
Piembrolizumab	Keynote 240	2016	系统治疗失败的肝细胞癌患者	408
Piembrolizumab	Keynote 394	2017	亚洲经治晚期肝细胞癌患者	330
Durvalumab and Tremelimumab	HIMALAYA	2017	不可切除肝细胞癌患者一线治疗	1200
Atezolizumab	IMbrave150	2018	不可切除或转移性肝细胞癌患者一线治疗	480
BGB-037	百济神州	2018	不可切除或转移性肝细胞癌患者一线、二线治疗	600

Pexa-Vec 溶瘤病毒治疗 HCC 患者的临床试验受到广泛关注。Pexa-Vec 能够靶向肿瘤细胞,除能直接裂解细胞外,还可表达免疫刺激细胞因子如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子,激活肿瘤特异性免疫应答;此外,还可感染血管相关内皮细胞使肿瘤微血管萎缩,通过多种途径共同杀伤肿瘤细胞。一项 Pexa-Vec 联合 Sorafenib 治疗晚期 HCC 患者的 II 期临床试验结果表明,联合治疗能够减缓 HCC 进展速度,延长晚期 HCC 患者的生存期,该项目的 III 期临床试验正在进行中<sup>[12-14]</sup>。此外,携带有基因开关的第三代智能溶瘤病毒 SynOV,可以利用基因开关进行可预测性地编程,控制溶瘤病毒靶向肿瘤。其模块化的设计理念,可实现产品的快速迭代,并具有很强的移植性,可以快速研发针对不同实体瘤的疫苗<sup>[15]</sup>。目前,清华大学谢震团队开发的溶瘤病毒带有多个基因开关,可以定量杀伤肿瘤,其在 HCC 临床前试验中已取得可喜的成果<sup>[16]</sup>,将在不久的将来开展相关临床试验。

除了溶瘤病毒,溶瘤细菌在肿瘤治疗中也初显成效。甲硫氨酸是细胞存活所必需的氨基酸,其缺失会导致细胞死亡。广州工业大学郭子健团队利用基因工程手段构建的减毒沙门菌具有极强的肿瘤靶向性,同时携带特异性消耗氨基酸的酶。临床前试验证实将该菌经静脉输入机体后,其能够特异性靶向肿瘤细胞,通过消耗肿瘤细胞的甲硫氨酸,破坏肿瘤内部微环境杀伤肿瘤;此外,破碎的肿瘤细胞则可释放相关肿瘤抗原引发肿瘤局部免疫反应,同时释放的溶瘤细菌可杀伤残存的肿瘤细胞。而机体免疫系统对该种溶瘤沙门菌具有很强的杀伤作用,能够保证其安全性。该团队进行的溶瘤细菌治疗晚期 HCC 患者的 I 期临床试验也证实该疗法的初步疗效及安全性,后续扩大样本的临床试验正在进行中<sup>[17]</sup>。

溶瘤病毒和溶瘤细菌作为两种新型的肿瘤免疫治疗方法,尽管仍处于临床研究早期阶段,但其展现的巨大肿瘤杀伤潜力:特异性杀伤肿瘤细胞的同时激活机体肿瘤免疫的双重功效,使其一

直以来都备受关注。

#### 4 肿瘤免疫疫苗

肿瘤免疫疫苗疗法是将肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白或多肽、肿瘤抗原的表达基因等导入患者体内,增强免疫原性,激活患者自身的免疫系统,诱导机体细胞免疫和体液免疫应答,从而达到控制或清除肿瘤的方法。一系列临床试验结果揭示了肿瘤免疫疫苗在 HCC 治疗中的安全性和有效性。①蒙古国开展的 HCC 疫苗 Hepcortespenlisimut-L (Hepko-V5) II 期临床试验,对入组的 75 例晚期 HCC 患者(均具有不同程度肝硬化,Child Pugh A~C 级,其中 Child-Pugh C 级患者占 33.4%)进行了为期 2 个月的疫苗治疗,随访 12 个月后发现 66.7% 的患者肿瘤缩小,并伴随 AFP 水平下降(从治疗前的 245.2 IU/ml 下降到治疗后的 102.3 IU/ml),且没有明显的不良反应;此外,接受疫苗治疗的 75 例患者 12 个月的 OS 达 90.7% (仅有 7 例死亡),远高于 SHARP 试验中接受 Sorafenib 治疗的中晚期 HCC 患者 12 个月的 OS (约 20.0%)<sup>[18]</sup>,提示其安全可靠、对于 HCC 有良好的疗效。② Yutani 等<sup>[19]</sup>进行的一项针对个性化多肽疫苗的 II 期临床试验,入组 26 例抵抗局部治疗的 HCC 患者,30 例抵抗局部治疗和系统治疗的 HCC 患者(28 例 BCLC 分期为 C 期),通过比对 HCC 患者基因突变谱,从已有的 31 个肽段中选择合适的肽段制备疫苗后进行个性化输注治疗。经过两轮输注后发现,HCC 患者细胞毒性 T 细胞、IgG 活性显著提高,且无明显不良反应;抵抗局部治疗和系统治疗的患者的 mOS 为 8.6 (5.9~12.2) 个月,而抵抗局部治疗的 HCC 患者 mOS 为 18.7 (12.2~22.5) 个月,优于 SHARP 试验中接受 Sorafenib 治疗的患者(mOS 为 10.7 个月)<sup>[20]</sup>。由此提示个体化疫苗具有治疗 HCC 的潜力。③针对 MRP3 位点肽疫苗的 I 期临床安全性试验纳入 12 例接受过肝动脉灌注化疗且 Child-Pugh A~B7 的中晚期 HCC 患者,给予 MRP3 肽疫苗治疗后,1 例患者反应良好,

9例SD, 2例疾病进展(progressive disease, PD), mOS为14.0个月<sup>[21]</sup>, 提示MRP3衍生肽具有改善晚期HCC患者生存状态的潜在作用。④以DC-GPC3疫苗作为辅助治疗方案的I期试验入组了12例Child-Pugh A级的HCC患者(其中中晚期HCC有4例), 接种疫苗后有9例在24个月内肿瘤未复发; IIa期试验中发现该疗法不良反应轻, 未出现ALT、AST等升高的肝损伤表型, 且mPFS为36.6个月, 显著优于对照组的11.8个月, 危险率(hazard rate, HR)为0.41(0.18~0.95)<sup>[22]</sup>, 提示免疫疫苗具有很好的辅助治疗作用。

## 5 免疫细胞治疗

早期的免疫细胞治疗主要以细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞、NK细胞、树突状细胞刺激的CIK细胞等非特异性细胞治疗为主, 这类细胞特异性较差, 在临床应用中受限, 其发展长期处于停滞状态。近几年, 随着嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)、T细胞受体修饰的T细胞(T cell receptor modified T cell, TCR-T)等特异性细胞过继治疗的开发, 免疫细胞治疗又因其出众的特异性, 重新成为肿瘤免疫治疗的主流。CAR-T和TCR-T治疗无疑是现阶段最受关注的两种免疫细胞疗法。CAR-T治疗首先从人体中分离正常免疫细胞, 再利用合成生物学手段改造T细胞, 使其表面表达针对特定肿瘤抗原的嵌合型抗原受体, 然后将改造的T细胞回输到体内, 经嵌合抗原受体识别肿瘤配体从而杀伤肿瘤细胞。而TCR-T治疗则是对T细胞受体进行修饰, 增加其与肿瘤抗原的亲和力从而增强其杀伤肿瘤细胞的作用。CAR-T克服了TCR-T需要主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)及共刺激信号的局限性; 而TCR-T不仅能识别细胞表面蛋白抗原, 同时还能识别MHC呈递的细胞内蛋白, 两种疗法在肿瘤治疗中各具特色<sup>[23]</sup>。

2017年, 首个治疗难治性急性淋巴细胞白血病的CAR-T产品Kymriah获批。同时针对实体瘤的CAR-T产品也于2017—2018年陆续进入临床试验阶段, 国内针对HCC的CAR-T治疗更是蓬勃发展。在HCC晚期治疗中, 科济生物公司靶向HCC中GPC3靶点的CAR-T Ib/II期临床试验展现出了初步疗效和良好的安全性<sup>[24]</sup>。此外, 由中国人民解放军总院第五医学中心肝脏肿瘤诊疗与研究团队牵头的I期临床试验“瘤内注射CAR-T细胞治疗晚期肝脏肿瘤的临床应用”现已

入组4例晚期HCC患者。经基因检测发现这4例患者肝肿瘤组织GPC3显著高表达, 符合靶向GPC3的CAR-T治疗的入组要求。考虑到静脉注射后到达肿瘤的有效药物剂量较低, 该研究采取瘤内注射的方法, 即在肿瘤正面、纵切面、横切面分别选择1、3、2个进针点给药, 前后进行2次CAR-T瘤内注射。随访发现1例PR, 2例SD, 1例PD; PD患者治疗后生存期为6个月, 而其余3例目前存活时间均超过12个月, 初步提示瘤内注射CAR-T对治疗晚期HCC具有潜力<sup>[15]</sup>。

CAR-T治疗靶点的选择与其疗效密切相关。治疗血液性肿瘤的CAR-T产品因靶向CD19这个高特异性的靶点而取得显著的治疗效果, 现阶段进入晚期HCC临床试验的CAR-T治疗主要靶向GPC3、MUC1、AFP等, 已表现出一定临床疗效, 未来应努力寻找特异性更好、疗效更佳的靶点<sup>[25]</sup>。随着相关临床试验逐步开展, 相信CAR-T、TCR-T在HCC治疗领域的进展会为晚期HCC患者带来福音。

## 6 联合治疗

考虑到晚期HCC单一疗法有限的ORR, 晚期HCC联合治疗逐渐成为新的选择(图2)。涉及到免疫治疗的常见免疫-肿瘤(immuno-oncology, I-O)联合治疗策略主要有两种: ①两种免疫抑制剂联用如Durvalumab(PD-L1抑制剂)联合Tremelimumab(CTLA-4抑制剂); ②免疫治疗联合靶向药、化疗药, 如Atezolizumab(PD-1抑制剂)联合Bevacizumab(抗VEGF血管生成药)等。

**6.1 两种免疫抑制剂的联合治疗** Nivolumab和Ipilimumab联合治疗晚期黑色素瘤的III期临床试验发现, 随访36个月后联合用药组的受试者存活人数超过50%, 而单药Nivolumab组mOS为37.6个月, HR为0.55, Ipilimumab组mOS为19.9个月, HR为0.65。联合用药组的ORR为58%, 远高于Ipilimumab组和Nivolumab组(分别为19%, 44%), 提示联用能有效提高晚期黑色素瘤患者的生存质量<sup>[26]</sup>。PD-1/PD-L1、CTLA-4抑制剂联合治疗在晚期黑色素瘤中的成功应用, 也推动了在HCC中联合应用的临床试验。Durvalumab(PD-L1抑制剂)联合Tremelimumab(CTLA-4抑制剂)治疗晚期HCC患者的I期临床试验发现, 联合用药组ORR为25%, 较单药ORR的17%提升显著, 初步提示两药联用在晚期HCC患者治疗中有良好的应用前景<sup>[27]</sup>。

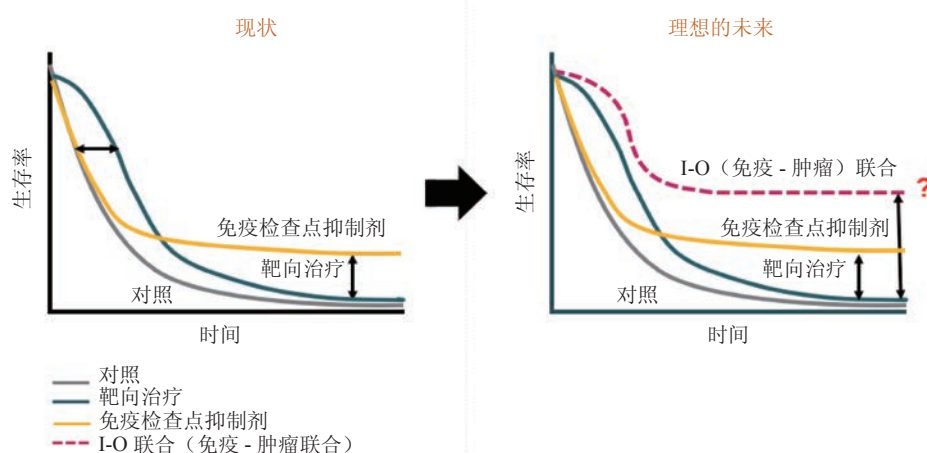


图 2 晚期 HCC 联合用药的理想未来

Figure 2 Future of combination therapy for advanced HCC

**6.2 免疫治疗联合抗血管生成药** 血管正常化能够重塑肿瘤微环境,使机体从免疫抑制状态向免疫促进状态转换,进而提升免疫治疗的作用。Bevacizumab (抗 VEGF 血管生成药)联合 Atezolizumab (PD-1 抑制剂)的 Ib 临床试验发现,73 例晚期 HCC 受试者中有 1 例完全缓解,22 例 PR, ORR 达到 32%;此外 33 例 SD, DCR 达到 77%, mPFS 为 14.9 个月,而 mOS 未达到<sup>[28]</sup>。一项纳入 26 例晚期 HCC 受试者的 Ib 临床试验,采用 Lenvatinib 与 Pembrolizumab 联合治疗后,患者的 ORR 为 26.9%<sup>[29]</sup>。此外, Xu 等<sup>[9]</sup>进行的 SHR-1210(PD-1 抑制剂)联合 Apatinib(VEGFR2 抑制剂)的 I 期临床试验发现,16 例接受联合用药的晚期 HCC 患者中,8 名 PR, ORR 达到 50%,且未发生不可耐受的不良反应。综上,三项联合治疗的阶段性成果均提示免疫治疗联合抗血管生成药具有抵抗肿瘤形成的作用,这也是治疗肿瘤的一个重要研究方向。

## 7 免疫治疗未来研发方向及展望

晚期 HCC 的治疗从化疗、靶向治疗、免疫治疗,逐步走向了联合治疗。现阶段已开展的针对晚期 HCC 的临床试验结果显示,ICB 治疗的 ORR 为 20%<sup>[4]</sup>,新一代靶向药 Lenvatinib 的 ORR 为 24%<sup>[30]</sup>,而在联合多种治疗后,ORR 有望进一步提升。同时现阶段的研究数据提示免疫治疗对肝脏的损伤较传统靶向治疗等显著减小,安全且可耐受(表 2)。晚期 HCC 治疗表现出更好的疗效,更少的不良反应,也让人们对 HCC 免疫治疗充满期待。未来可从三个方向入手让更多晚期 HCC 患者从治疗中获益:①探索免疫治疗新靶点/新通路;②建立“HCC 分子谱与特定治疗预后间的相关关系”数据库,通过大数据积累,结合多维度、多平台来实现 HCC 的精准治疗;③重新定义免疫治疗在 HCC 治疗中的位置,将免疫治疗药物作为 HCC 治疗的一线用药。

表 2 免疫治疗产生的肝损伤等不良反应的统计

Table 2 Statistics on adverse reactions such as liver damage caused by immunotherapy

药物	临床试验	BCLC 分期	Child-Pugh 评级	肝损伤等的不良反应	安全性
Nivolumab	II 期	晚期 HCC	A ~ B7 级	ALT、AST 等升高 (25%)	总体安全可耐受
Pembrolizumab	II 期	晚期 HCC	A ~ B7 级	ALT、AST 等升高 (15%)	总体安全可耐受
Hepko-V5	II 期	晚期 HCC	A ~ C 级	治疗后 AFP 下降, 具有改善肝功能的潜力	安全可耐受
个性化肽疫苗	II 期	中、晚期 HCC	未给出	无明显肝损伤	安全可耐受
MRP3 肽疫苗	I 期	中、晚期 HCC	A ~ B7 级	无明显肝损伤	安全可耐受
DC-GPC3 肽疫苗	I 期	早、中、晚期 HCC	A 级	无明显肝损伤	安全可耐受

**7.1 探索免疫治疗新靶点/通路** 细胞表面有许多“别吃我”信号(抑制免疫细胞杀伤肿瘤细胞),除 PD-1/PD-L1、CTLA-4 外,还有许多未知的免疫检查点,寻找并揭示这些潜在的靶点与信号通路是

未来免疫治疗研究的重要方向之一。近期 Wang 等<sup>[31]</sup>揭示了“FGL1/LAG3”信号通路,认为 HCC 细胞分泌 FGL1 蛋白能力增强,血液中升高的 FGL1 蛋白能够特异性结合 T 细胞表面 LAG3 受体,抑制 T



细胞肿瘤杀伤功能；而当阻断这一信号通路后能够让受抑制的 T 细胞恢复肿瘤杀伤活力，提示 FGL1 与 LAG3 的结合，是一种新型的免疫逃逸机制，可以保护肿瘤细胞免受免疫系统的攻击。

从免疫细胞分类角度，除了纠正 T 细胞免疫杀伤作用外，纠正天然免疫细胞如巨噬细胞、NK 细胞肿瘤杀伤作用的研究也是未来的一个重要方向。对肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophages, TAMs）的系列研究发现，巨噬细胞通过 CSF1 $\alpha$  结合肿瘤细胞表面 CSF1 来吞噬肿瘤细胞。而“肿瘤细胞 CD47 结合巨噬细胞 SIRP- $\alpha$  受体<sup>[32]</sup>及肿瘤细胞 MCH1 $\beta$  结合巨噬细胞 LILRB1 受体<sup>[33]</sup>”这两个“不吃我”信号通路的激活，导致 TAMs 从免疫杀伤到免疫抑制的转变。此外，M2 型巨噬细胞表面同样高表达 PD-1<sup>[34]</sup>，提示阻断 CD47、MCH1 $\beta$ 、PD-1 能够显著提高肿瘤 TAMs 肿瘤杀伤作用。尽管这些研究仍处于基础研究阶段，但考虑到晚期 HCC 组织中有大量 TAMs，相信针对 TAMs 的免疫治疗将使更多的晚期 HCC 患者从中受益。

同时，随着 CAR-T、TCR-T 等临床试验的推进，适应性免疫治疗方案会成为 HCC 治疗的又一利器。此外，溶瘤病毒、溶瘤细菌的开发，尤其是利用工程技术定量杀伤肿瘤细胞的溶瘤病毒的开发，将为晚期 HCC 的治疗提供新的途径。多种免疫治疗共同发展，针对不同患者采取“免疫正常化”“免疫增强”等不同策略<sup>[35-36]</sup>，将显著提升晚期 HCC 患者的 ORR，改善其生存质量。

**7.2 通过 MDT 平台等方式建立“HCC 分子谱与患者接受特定治疗方案预后间的相关关系”数据库，指导免疫治疗** ICB 存在致死性的不良反应——免疫超进展，表现为用药后肿瘤生长速度提高 2 倍以上，用药 2 个月后肿瘤增大 50% 以

上，疾病出现明显进展等，往往会导致患者死亡。NGS 测序发现，发生免疫超进展的患者 MDM2、MDM4、EGFR 等基因扩增，提示这些基因可能与疾病暴发进展相关，是预测 ICB 疗效的潜在负相关因子<sup>[37]</sup>。而肿瘤微卫星不稳定性（tumor microsatellite instability, MSI）程度高（MSI-H）与错配修复基因缺陷可以作为 PD-1 抑制剂疗效的正相关因子。同时，如前所述，TMB、PD-L1 3' 非翻译区突变等都可以作为预测 PD-1 抑制剂疗效的生物标志物<sup>[38]</sup>。寻找“患者是否适合进行免疫治疗”和“评估免疫治疗效果”的生物标志物，对于肿瘤免疫治疗的普及非常关键。而积累大数据，建立特定分子谱/分子标志物与免疫治疗效果、不良反应间的关系，可以为个性化免疫治疗方案选择提供理论指导与经验借鉴。

**7.3 免疫治疗在 HCC 治疗中的位置** 既然免疫治疗具有如此好的效果，为什么一定要把它当做最后的救命稻草？而不是在治疗最初就采用呢？随着随访时间延长，数据积累增多，越来越多的证据支持尽早使用免疫治疗，概括后主要有以下三点：①健康的免疫系统是免疫药物起效的关键，无论是短期内杀伤肿瘤细胞，还是长期达到控制肿瘤复发的目的，免疫药物起效的必要条件都是健康的免疫系统；②大数据显示先采用免疫疗法的患者总生存期可能较最后使用的患者更长，同时患者整体死亡风险降低 30% 以上<sup>[39]</sup>；③患者身体状况越好，免疫治疗效果越好。因此，在条件允许的状态下，更早使用可以让更多患者获益。同时，研究能够互相增效的联合治疗方案，也将更有助于改善 HCC 患者的预后。在联合用药的过程中也会进一步增加对免疫治疗的理解，坚信免疫治疗可以成为贯穿 HCC 治疗全过程的方案（图 3）。

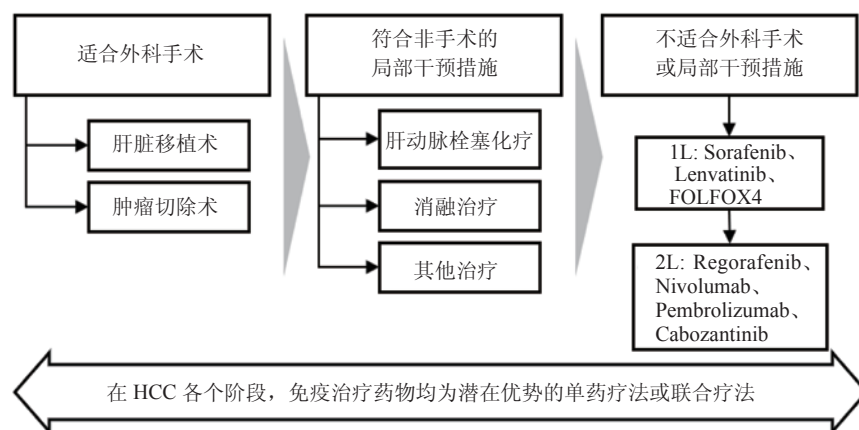


图 3 免疫治疗可以贯穿于 HCC 治疗的全过程

Figure 3 Immunological therapy throughout the entire processes of HCC

近三年,晚期HCC系统性治疗取得新的突破。未来免疫治疗在肿瘤治疗中将拥有良好的应用前景。而随着CAR-T等个性化治疗方案的成熟,一系列基于免疫联合治疗试验的开展,个性化联合治疗方案将成为趋势<sup>[40-41]</sup>,更多的晚期HCC患者将从HCC精准治疗中获益。

#### 【参考文献】

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [2] 王春平,任波,陆荫英,等.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)更新解读[J].*传染病信息*, 2017, 30(4):193-202.
- [3] 曲建慧,张翠红,李若然,等.肝细胞癌免疫治疗的现状与挑战[J].*传染病信息*, 2016, 29(4):193-208.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Qin SK, Ren ZG, Meng ZQ. A randomized multicenter phase 2 study to evaluate SHR-1220 (anti-PD-1 Antibody) in Chinese subjects with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who failed or were intolerant to prior systemic treatment [R]. Germany: Munich, 81 Hospital, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, ESMO 2018, 2018.
- [7] Anagnostou V, Forde PM, White JR, *et al.* Dynamics of tumor and immune responses during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2018.
- [8] Lee JH, Long GV, Boyd S, *et al.* Circulating tumour DNA predicts response to anti-PD1 antibodies in metastatic melanoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5):1130-1136.
- [9] Xu J, Zhang Y, Jia R, *et al.* 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 [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2):515-523.
- [10] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, *et al.* Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [J]. *Genome Med*, 2017, 9(1):34.
- [11] Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, *et al.* Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3):351-357.
- [12] Breitbach CJ, Burke J, Jonker D, *et al.* Intravenous delivery of a multi-mechanistic cancer-targeted oncolytic poxvirus in humans [J]. *Nature*, 2011, 477(7362):99-102.
- [13] Kirn DH, Thorne SH. Targeted and armed oncolytic poxviruses: a novel multi-mechanistic therapeutic class for cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(1):64-71.
- [14] Breitbach CJ, Arulanandam R, De Silva N, *et al.* Oncolytic vaccinia virus disrupts tumor-associated vasculature in humans [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(4):1265-1275.
- [15] 陆荫英. 肝胆肿瘤临床诊疗进展 [R]. 北京: 北京大学第三医院, 解放军总医院第五医学中心肝胆肿瘤诊疗与研究中心, 2018年肝胆肿瘤精准诊疗国际论坛, 2018.
- [16] 谢震. 可编程序合成基因线路技术在肝癌治疗中的应用开发前景 [R]. 北京: 北京大学第三医院, 清华大学合成与系统生物学研究中心, 2018年肝胆肿瘤精准诊疗国际论坛, 2018.
- [17] 赵子健. 氨基酸代谢和肿瘤治疗 [R]. 北京: 北京大学第三医院, 广东工业大学生物医学研究院, 2018年肝胆肿瘤精准诊疗国际论坛, 2018.
- [18] Tarakanovskaya MG, Chinburen J, Batchuluun P, *et al.* Open-label phase II clinical trial in 75 patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving daily dose of tableted liver cancer vaccine, hepcortespensilimut-L [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2017, 4:59-69.
- [19] Yutani S, Shirahama T, Muroya D, *et al.* Feasibility study of personalized peptide vaccination for hepatocellular carcinoma patients refractory to locoregional therapies [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(9):1732-1738.
- [20] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [21] Mizukoshi E, Nakagawa H, Kitahara M, *et al.* Phase I trial of multidrug resistance-associated protein 3-derived peptide in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(1):242-249.
- [22] Lee JH, Lee Y, Lee M, *et al.* A phase I/IIa study of adjuvant immunotherapy with tumour antigen-pulsed dendritic cells in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Brit J Cancer*, 2015, 113(12):1666-1676.
- [23] Mo Z, Du P, Wang G, *et al.* The multi-purpose tool of tumor immunotherapy: gene-engineered T cells [J]. *J Cancer*, 2017, 8(9):1690-1703.
- [24] ZH L. phase I trial of GPC3 CAR-T for advanced HCC [R]. USA: Chicago, CARsgen therapeutics, ASCO 2017, 2017.
- [25] Chen Y, E CY, Gong ZW, *et al.* Chimeric antigen receptor-engineered T-cell therapy for liver cancer [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(4):301-309.
- [26] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Overall survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma [J]. *New Engl J Med*, 2017, 377(14):1345-1356.
- [27] Kudo M. Immuno-oncology in hepatocellular carcinoma: 2017 update [J]. *Oncology*, 2017, 93(Suppl 1):147-159.
- [28] Stein. ASCO 2018: abstract 4074 [C]. USA: Chicago, ASCO, 2018.
- [29] Ikeda. ASCO annual meeting: abstract 4076 [C]. USA: Chicago, ASCO, 2018.
- [30] Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, *et al.* Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(4):512-519.
- [31] 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.
- [32] Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, *et al.* CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis [J]. *Nature*, 2016, 536(7614):86-90.
- [33] Barkal AA, Weiskopf K, Kao KS, *et al.* Engagement of MHC class I by the inhibitory receptor LILRB1 suppresses macrophages and is a target of cancer immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(1):76-84.
- [34] Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, *et al.* PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity [J]. *Nature*, 2017, 545(7655):495-499.
- [35] Becht E, Giraldo NA, Dieu-Nosjean MC, *et al.* Cancer immune contexture and immunotherapy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 39:7-13.
- [36] Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization [J]. *Cell*, 2018, 175(2):313-326.
- [37] Kato S, Goodman A, Walavalkar V, *et al.* Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15):4242-4250.



- [38] Manogue C, Cotogno P, Ledet E, *et al.* Biomarkers for programmed death-1 inhibition in prostate cancer [J]. *Oncologist*, 2018, 23:1-5.
- [39] Blumenthal GM, Zhang L, Zhang H, *et al.* Milestone analyses of immune checkpoint inhibitors, targeted therapy, and conventional therapy in metastatic non-small cell lung cancer trials: a meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8):e171029.

- [40] Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: latest advances [J]. *Cancers*, 2018, 10(11):pii:e412.
- [41] Eso Y, Marusawa H. Novel approaches for molecular targeted therapy against hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(8):597-607.

(2019-01-16 收稿 2019-02-11 修回)

(本文编辑 闫晶晶)

## • 疫情速递 •

# 2019年1—2月全球主要疫情回顾

李 硕, 张云辉, 王永怡, 赵雅琳, 闫晶晶, 孙志杰, 揣征然

[关键词] 传染病; 疫情; 回顾

[中国图书资料分类号] R51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2019)01-0095-02

DOI:10.3969/j.issn.1007-8134.2019.01.021

## Review of the world's major epidemics from January to February in 2019

LI Shuo, ZHANG Yun-hui, WANG Yong-yi, ZHAO Ya-lin, YAN Jing-jing, SUN Zhi-jie, CHUAI Zheng-ran

Editorial Office, Infectious Disease Information, Beijing 100039, China

[Key words] infectious diseases; epidemic; review

本刊对2019年1—2月全球重点传染病疫情(截至2月23日)汇总如下。

### 1 刚果(金)埃博拉疫情继续

近期刚果(金)埃博拉病毒病新发病例数持续大幅度上升。2018年8月1日—2019年2月21日,刚果(金)累计报告859例埃博拉病毒病病例(794例确诊病例,65例临床诊断病例),其中536例死亡病例(471例确诊病例,65例临床诊断病例)。另有179例疑似病例正在调查中。

由于听信谣言,该国部分居民抗拒治疗和接种疫苗。因战乱所造成的医疗服务匮乏和卫生设施破败等因素也加剧着本次疫情的蔓延。另外,武装集团对医疗队的袭击和威胁使得疾病救治和疫情控制工作更加困难。

前期进行的埃博拉病毒单克隆抗体mAb114 I期临床试验结果证明其安全性较高,II期和III期临床试验正在刚果(金)进行。mAb114是从1995年埃博拉疫情中感染的幸存者体内分离出的抗体,由美国国立卫生研究院国家过敏和传染病研究所

疫苗研究中心与刚果(金)国家生物医学研究所合作开发。

### 2 多国和地区麻疹疫情严重

进入2019年,多个国家和地区的麻疹疫情依然严重。其中以欧洲为甚,欧洲国家中又以乌克兰最甚。WHO数据显示,2019年截至2月20日,乌克兰麻疹病例数约达2万例,死亡8例。欧洲麻疹病例数达到了20年来的最高水平。

马达加斯加自2018年10月开始,截至2019年2月21日,共报告麻疹病例68 912例,其中926例死亡。当地卫生部门已启动对500多万儿童的免疫接种计划。

2019年截至2月20日,菲律宾共报告11 459例麻疹确诊病例,189例死亡病例,2019年2月17日—20日仅仅4 d内就增加了3000例确诊病例和50例死亡病例。

2019年截至2月10日,日本共报告167例麻疹病例,这是日本10年来最严重的1次麻疹疫情。

2019年截至2月7日,美国10个州共报告101例麻疹确诊病例。美国麻疹病例数相较于上述其他国家虽然不多,但是已经属于暴发疫情,因为在

[作者单位] 100039 北京,《传染病信息》杂志社(李硕、张云辉、王永怡、赵雅琳、闫晶晶、孙志杰、揣征然)