

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2021.080

· 免疫治疗 ·

肝癌免疫治疗的研究现状及展望

都亚薇¹综述, 张宁宁², 陆伟²审校

1. 天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060; 2. 天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

通信作者: 陆伟, E-mail: mail4luwei@163.com

摘要: 原发性肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 也是引起肿瘤相关死亡的第三大常见原因, 恶性程度极高。多数肝癌患者早期通常无症状, 就诊时已处于晚期。长期以来, 传统的治疗方法效果欠佳, 术后复发率高, 临床预后较差。近年来, 免疫疗法被认为是治疗晚期肝癌患者的一种潜在有效治疗方法, 免疫检查点抑制剂和 T 细胞嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 细胞治疗等免疫疗法的出现, 为肝癌患者带来新希望。本文就目前肝癌免疫治疗的现状和前景作一综述。

关键词: 肝癌; 免疫检查点抑制剂; 过继细胞治疗; 肿瘤疫苗; 免疫联合治疗

原发性肝癌是严重威胁人类健康的第六大常见的癌症类型, 也是引起癌症相关死亡的常见原因, 全球每年新发病例约 84 万例, 死亡病例约 78 万, 死亡率达 8.2%^[1]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌的主要病理类型。HCC 的发生与慢性肝炎病毒感染、致癌物长期暴露 (如黄曲霉素等)、过度饮酒、非酒精性脂肪肝、血色素沉着症和 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症等因素有关。此外, 肝癌肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 在肿瘤的发展中发挥着关键作用。TME 是一个由癌细胞、细胞因子、细胞外基质和免疫细胞亚群等组成的动态系统^[2]。肝癌细胞与 TME 中各种免疫成分的相互作用是复杂的和多方面的。有报道显示, 肿瘤通过多种机制抑制免疫细胞的激活, 从而逃避宿主自身免疫反应^[3]; 其次, 肝癌免疫抑制微环境也阻碍现有免疫治疗的效果。因此更好地了解 HCC 的免疫机制, 将为 HCC 临床治疗提供新的突破。传统的治疗方法如手术切除、系统化疗和局部消融等有效地解决局部病变, 然而并不能完全消除残留的癌细胞, 这些残留的癌细胞会导致肿瘤的复发和转移。随着分子生物学、免疫学和肿瘤学等相关学科的迅速发展, 免疫治疗逐渐成为医学界的研究热点。免疫治疗是

通过增强细胞或体液免疫, 激活肿瘤特异性免疫反应并打破宿主免疫耐受状态, 从而达到控制和清除肿瘤的目的。目前常用的免疫治疗方法有免疫检查点抑制剂治疗、靶向肝癌的肿瘤相关抗原 (tumor associated antigens, TAA) 的抗体治疗、嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗、肿瘤疫苗治疗和免疫联合治疗。本文将对近年来 HCC 的治疗方法和研究进展作一综述。

1 肝癌免疫治疗机制及现状

1.1 免疫检查点及其抑制剂

免疫检查点分子是膜结合分子的一种特殊亚型, 能够调节 T 细胞活性, 在介导癌症免疫逃逸机制中发挥关键的调节作用。肝癌中研究最多的免疫检查点包括程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death-1, PD-1) 及其配体 (programmed cell death protein ligand 1, PD-L1/programmed cell death protein ligand 2, PD-L2)、细胞毒性 T 淋巴细胞蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、淋巴细胞活化基因 3 蛋白 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 和 T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白结构域分子 3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-3, TIM-3)。PD-1 是一种表达在活

化的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞上的调节性免疫球蛋白, 在维持免疫耐受和抑制 T 淋巴细胞的细胞毒方面起着重要作用。PD-L1/PD-L2 与其受体 PD-1 的结合可干扰 T 细胞存活并抑制 T 细胞反应, 对人体免疫反应起着负调节作用。CTLA-4 是 CD28 的免疫球蛋白超家族成员。CD28 与配体 B7-1/2 (CD80/CD86) 结合激活免疫细胞完成免疫反应, 然而 CTLA-4 与 B7-1/2 (CD80/CD86) 结合的亲和力远高于 CD28, 可以抑制 CD28 与 B7-1/2 (CD80/CD86) 的结合, 从而抑制 T 细胞的活性。此外, CTLA-4 还可以诱导抑制信号。

1.1.1 PD-1/PD-L1 抑制剂 Nivolumab 是一种完全人源性的抗 PD-1 的 IgG4 单克隆抗体。2017 年, 一项关于 nivolumab 治疗晚期肝癌的 I/II 期研究结果发表在 *Lancet Oncology* 上 (CHECKMATE-040, nivolumab) [4]。此项临床试验目的是研究该药品的安全性和耐受性, 在剂量递增阶段共纳入 48 例肝癌患者, 每 2 周接受 0.1~10 mg/kg 的 nivolumab 治疗, 结果显示, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 15%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 58%, 中位疾病进展的时间 (time to progress, TTP) 为 3.4 个月。在剂量扩增阶段共纳入 214 例肝癌患者, 每 2 周接受 3 mg/kg 的 nivolumab 治疗, 研究结果显示 ORR 为 20%, DCR 为 64%, 6 个月和 9 个月生存率分别为 83% 和 74%, 其中, 25% 的患者出现 3 或 4 级的不良反应, 6% 的参与者出现严重的不良反应, 包括类天疱疮、肾上腺功能不全和肝功能损害。随后一项基于 CHECKMATE-040 的分析显示, nivolumab 用于意向治疗 (intention to treat, ITT) 总体人群和亚洲患者人群之间的有效性和安全性相似 [5]。2017 年 9 月, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 nivolumab 为肝癌的二线用药。以上临床试验表明, nivolumab 具备安全可控性和良好的耐受性, 已成为肿瘤免疫治疗的有效药物 [6]。

Pembrolizumab 是一种人源化的抗 PD-1 的 IgG4 单克隆抗体, 可以拮抗 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 的相互作用。一项 II 期试验评估 pembrolizumab 治疗晚期 HCC 的有效性和安全性 (KEYNOTE-224) [7], 试验共 104 例晚期 HCC 患者接受 pembrolizumab 治疗, 结果显示, ORR 为 17%, 44% 的患者疾病稳定 (stable disease, SD), 25% 的患者出现 3 级或 4 级治疗相关不良反应。

常见不良反应是天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶升高。研究结果表明, pembrolizumab 对晚期肝癌患者有效且患者耐受性好, 可能是一种理想的治疗方案。此外, 两项 III 期临床试验将进一步评估 pembrolizumab 作为肝癌二线治疗的安全性和有效性 (NCT02702401 和 NCT03062358)。基于以上研究, 2018 年 11 月 9 日, FDA 加速批准 pembrolizumab 用于既往使用 sorafenib 治疗出现耐药或不耐受的 HCC 患者。2015 年, 一项具有里程碑意义的研究发现, 错配修复缺陷的癌症对 PD-1 抑制剂极为敏感 [8]。根据这一特点及相关研究, FDA 批准 pembrolizumab 用于治疗任何有错配修复缺陷的实体肿瘤。近期, 一项 durvalumab (PD-L1 抑制剂) 治疗晚期 HCC 患者的 I/II 期临床研究结果显示总缓解率为 10.3% [9]。随着免疫检查点抑制剂相关临床试验不断出现新的进展, 未来有望给肝癌患者带来突破性疗效。

1.1.2 CTLA-4 阻断剂 目前主要有 ipilimumab 和 tremelimumab 药物用于肿瘤治疗。ipilimumab 是一种人源化 IgG1 抗 CTLA-4 单克隆抗体。2011 年, FDA 批准 ipilimumab 用于治疗晚期黑色素瘤。Tremelimumab 是一种完全人源化抗 CTLA-4 的单克隆抗体 IgG2。一项 tremelimumab 治疗晚期 HCC 合并丙型肝炎病毒 (hepatitis virus C, HCV) 相关性肝硬化的 II 期临床试验 (NCT01008358) 已取得令人满意的结果, DCR 为 76.4%, 中位 TTP 为 6.5 个月, 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 8.2 个月, tremelimumab 治疗使多数患者的 HCV 病毒载量降低, 同时也展现出可控的安全性 [10]。该研究表明, tremelimumab 具备抗肿瘤和抗病毒的双重效果。

综上临床数据表明, CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 抑制剂是有效的, 部分 HCC 患者可达到持久的疾病控制状态。与 CTLA-4 抑制剂比较, PD-1/PD-L1 抑制剂耐受性更好, 肝毒性更低 [11]。免疫检查点抑制剂研究结果令人鼓舞, 真正为肝癌治疗开辟了新的途径 [12-14]。然而, 潜在的严重不良反应也是存在的 [15], 例如, PD-1 抑制剂在阻断 PD-1 与 PD-L1 相互作用的同时也抑制 T 细胞与抗原提呈细胞的作用 [16], 由于形成免疫抑制的微环境, 治疗应答率较低。研究人员在未来应对免疫检查点的临床治疗效果深入研究及探寻新的免疫治疗靶点, 优化治疗选择, 提高 HCC 患者的免疫应答。

1.2 靶向肿瘤相关抗原的免疫治疗

已鉴定出几种靶向肝癌的 TAA, 包括甲胎蛋

白 (alpha fetoprotein, AFP)、纽约食管鳞状上皮癌抗原 -1 (New York esophageal squamous cell carcinoma 1, NY-ESO-1)、滑膜肉瘤 X 断裂点 2 基因 (synovial sarcoma X breakpoint 2, SSX-2)、黑色素瘤抗原 -A 基因 (melanoma antigen-A, MAGE-A)、黏蛋白 -1 (muc l protein, MUC1)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、上皮细胞黏附分子 (epithelial cellular adhesion molecule, EpCAM)、前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican-3, GPC3)、肿瘤内皮标志物 1 (tumor endothelial marker 1, TEM1)。目前针对 HCC 相关抗原的抗体治疗如下。

1.2.1 单克隆抗体 condrituzumab (GC33) Con-drituzumab 是一种抗 GPC3 重组全人源化 IgG2 单克隆抗体。在肝癌异种移植模型中, condrituzumab 能诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 抑制肿瘤生长。一项 II 期临床试验研究显示, condrituzumab 对晚期 HCC 患者无治疗益处 (NCT01507168)^[17]。然而, condrituzumab 联合 sorafenib 在晚期 HCC 患者中有良好的耐受性, 即使这种联合治疗没有发挥很强的抗肿瘤活性 (NCT00976170)^[18]。此外, 还有 YP7、HN3 和 ontuxizumab 等单克隆抗体, 但其临床应用的安全性及有效性仍需进一步评估。

1.2.2 双特异性抗体 (bispecific antibodies, BsAb) BsAb 是一种人工方法制备的可以同时特异性识别并结合 2 个不同抗原的双功能抗体。BsAb 通常被设计成识别免疫细胞中的肿瘤抗原和特定受体。XmAb20717 是一种 BsAb, 能够同时靶向肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TIL) 中的 PD-1 和 CTLA-4, 促进淋巴细胞重新激活和增殖。关于 XmAb20717 治疗包括 HCC 在内的晚期实体瘤有效性正处于 I 期临床试验评估阶段 (NCT03517488)。此外, XmAb23104 是靶向 PD-1 和诱导性共刺激因子 (inducible costimulator, ICOS) 的 BsAb, 用于治疗包括 HCC 在内的晚期肿瘤患者, 其临床效果评估仍在进行中 (NCT03752398)。双特异性抗体 ERY974 是将 GC33 抗体和 CE115 抗体融合形成的 IgG4 BsAb, 在小鼠模型中证实, 可以促进肿瘤完全消退^[19]。目前, 多数 BsAb 处于临床试验阶段, 一些不良反应如神经毒性和细胞因子风暴等仍然存在。随着生

物科技的发展和更新, 这些问题将逐步得到解决, 为肿瘤患者带来福音。

1.3 嵌合抗原受体 T 细胞免疫 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)

过继细胞治疗 (adoptive cell therapy, ACT) 指的是分离癌症患者体内免疫活性细胞, 在体外加以扩增和功能鉴定, 然后回输至患者体内达到直接杀伤肿瘤细胞的目的。在 CAR-T 细胞出现之前, HCC 的 ACT 主要以肿瘤浸润的淋巴细胞和细胞因子诱导的杀伤细胞为主要治疗方式。CAR-T 疗法是一种治疗肿瘤的新型精准靶向疗法^[20]。CAR-T 细胞是一种基因修饰的 T 淋巴细胞, 可以特异性靶向 TAA 并以不依赖主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 的方式杀死癌细胞。目前 CAR-T 技术演进到第 4 代, T 细胞的细胞毒性和增殖活性较前几代提高。CAR-T 细胞在治疗血液肿瘤中展现出很好的疗效, 但是在实体瘤中的临床疗效迄今仍无显著进展, 这可能与缺乏特异性肿瘤抗原、CAR-T 细胞向肿瘤部位的运输和穿透受限以及免疫抑制的肿瘤微环境等因素有关。此外, GPC3 是一种锚定在 HCC 细胞膜上的蛋白多糖, 能促进 HCC 发展, 并与不良预后相关。既往研究显示, 靶向 GPC3 的 T 细胞能够有效地裂解 GPC3+ 肿瘤细胞, 而且裂解的肿瘤细胞数量和靶细胞中 GPC3 的表达水平呈正相关^[21-22]。这表明以 GPC3 为靶点的 CAR-T 细胞能有效杀伤肿瘤细胞且抑制肝癌的形成。此外, 除了对 CAR-T 细胞进行抗原受体修饰外, 还可以定向改造 CAR-T 表达所需的细胞因子^[23], CAR 与免疫调节因子 (包括白细胞介素 7 (interleukin 7, IL-7) 和趋化因子 chemokines19, CCL19) 的适当结合可以增强 CAR-T 细胞的抗肿瘤能力。随着 CAR-T 疗法领域的不断进步, CAR-T 细胞的 ACT 未来有望为晚期肝癌患者提供安全和有效的治疗选择。

1.4 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是利用抗原性物质激活患者免疫系统, 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目的。肝癌疫苗包括癌细胞、抗原肽、树突状细胞 (dendritic cells, DC) 和基于 DNA 的疫苗。抗原肽疫苗基于多肽 TAA, 如 AFP、GPC3、人端粒酶反转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, HTER) 等是治疗 HCC 的关键疫苗靶点。一项 GPC3 衍生的多肽疫苗治疗肝癌的 II 期试验结果显示, 同时接受手术和接种疫

苗的患者的复发率低于只接受手术的患者(1年复发率:24% vs 48%, $P=0.047$; 2年复发率:52.4% vs 61.9%, $P=0.387$)^[24], 上述结果表明 GPC3 衍生疫苗对肝癌治疗是有效的。DC 疫苗具有并发症少和耐受性好的特点, 基于 DC 的肿瘤疫苗已用于多种实体肿瘤^[25]。此外, DC 衍生的外泌体(DC-derived exosomes, DEXs)和肿瘤细胞衍生的外泌体(tumor cells-derived exosomes, TEXs)在 HCC 小鼠模型中可以诱导肿瘤消退, 形成一类无细胞疫苗, 这一研究成果扩大了 HCC 患者免疫治疗疫苗的选择^[26-27]。

2 肝癌联合免疫治疗的现状及展望

目前单药治疗在一些肿瘤中已取得很好的效果, 然而有效率仍然较低。最近研究表明, 联合策略能更好发挥免疫检查点抑制剂在杀灭肿瘤细胞中的互补作用, 比单独使用时效果更佳, 目前主要联合免疫策略如下。

2.1 双重免疫检查点联合治疗

一项 durvalumab (PD-L1 抑制剂)联合 tremilimumab (CTLA-4 抑制剂)治疗晚期肝癌的 I 期临床试验结果显示, ORR 为 25%, 其中在未感染 HBV 或 HCV 的 20 例患者中, ORR 为 40%, 鉴于到目前数据有限(40 例), 这种联合方案的进一步评估将在 II 期试验中进行^[28]。另一项临床试验正在评估 nivolumab 作为单一药物或与 CTLA-4 阻断剂 ipilimumab 联合使用治疗肝癌的临床效果^[29]。随着更多临床数据的获得, 将会有更多免疫检查点抑制剂组合在 HCC 患者中进行评估。

2.2 联合局部治疗

通过局部治疗, 如放疗(radiotherapy, RT)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)和经导管动脉化学栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)杀死肿瘤细胞后释放肿瘤抗原^[30-31], 可促进诱导肿瘤细胞免疫原性死亡, 因此, 局部治疗有望影响肿瘤微环境并增强免疫检查点抑制剂的功效。一项 I 期试验评估 tremilimumab 联合 RFA 或 TACE 治疗晚期 HCC 患者的临床效果(NCT01853618)^[32]。研究显示, 中位 TTP 和中位 OS 分别为 7.4 个月和 12.3 个月, 6 周后活检显示 CD8⁺ T 细胞浸润明显增加, 表明 tremilimumab 可以作为 RFA 或 TACE 的辅助治疗, 并能产生更强的抗肿瘤作用。另两项研究均表明, RT 与免疫检查点抑制剂联合使用可能具有协同作用^[33-34]。由于

部分患者肝功能差不适合切除或移植等手术, 因此免疫检查点抑制剂联合局部治疗是一种合理的选择。未来研究仍需要大量的临床试验来确定最优联合方案, 以改善治疗的效能。

2.3 联合抗血管生成剂

许多抗血管生成药物包括多激酶抑制剂和针对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的单克隆抗体, 已被批准用于晚期肾癌的治疗。抗血管生成剂旨在使肿瘤血管正常化, 从而恢复 TME 抗肿瘤免疫力。因此, 与免疫检查点抑制剂联合使用有望发挥协同的抗肿瘤效果。一项 lenvatinib (多激酶抑制剂)联合 pembrolizumab 治疗 HCC 的 I 期试验正在进行中, 根据 2018 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)初步报告, 评估的 26 例患者中, ORR 为 42%, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 9.7 个月^[35]。另一项临床试验评估比较 atezolizumab (抗 PD-L1 抗体)作为单一疗法与 atezolizumab 联合 bevacizumab (抗 VEGF 抗体)治疗的晚期 HCC 的临床效果, 单一疗法与联合疗法的中位 PFS 分别为 3.4 个月和 5.6 个月, 结果显示联合治疗的优势^[36]。这种联合策略的关键问题是治疗的安全性。早期临床试验的数据表明, 免疫检查点抑制剂和分子靶向治疗相结合会增强单个药物的毒性。值得注意的是, 临床前研究显示, 激酶抑制剂在低剂量时即可发挥免疫调节作用, 该剂量低于临床单药治疗推荐剂量。随着人们对靶向治疗免疫调节特性的认识日益加深, 未来探索免疫检查点抑制剂和靶向治疗的最佳组合及确定激酶抑制剂免疫调节功能的最优生物有效剂量是发展的关键。

2.4 其他免疫联合疗法

免疫检查点抑制剂与疫苗联合治疗策略目前处于临床开发阶段。有研究报道, 将特异性疫苗和免疫检查点 CTLA-4 抑制剂两者相结合用于晚期黑色素瘤 II 期临床研究已经取得显著的临床效果^[37], 然而, 在肝癌临床试验中, 效果并不理想。由于溶瘤病毒可在癌细胞内复制, 激活细胞免疫, 从而导致肿瘤细胞溶解。因此, 溶瘤病毒与免疫检查点阻断剂的结合有望获得比免疫检查点抑制剂单一疗法更好的疗效。

3 结 语

免疫治疗在肝癌的治疗方面已经取得重大进

展,但临床疗效仍需进一步提高,未来的研究需要寻找更多的特异性免疫靶点,如肿瘤特异性抗原、新的免疫检查点和溶瘤病毒,同时避免不必要的靶向和脱靶毒性。此外,未来研究仍需考虑以下 2 个方面:(1)在临床中,单一的治疗方法可能无法获得满意的疗效,医师需要更多地考虑个体差异,适当地将免疫治疗与目前进行的其他系统或局部治疗策略相结合,做到取长补短,相互协调,从而制定个体化的临床治疗方案,提高治疗有效率;(2)研究者需要进一步系统全面的研究肝癌免疫及分子病理,以阐明可能导致免疫治疗失败的肿瘤微环境、肠道微生物群和 HCC 基因组特征的相关机制。

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] Chew V, Lai L, Pan L, et al. Delineation of an immunosuppressive gradient in hepatocellular carcinoma using high-dimensional proteomic and transcriptomic analyses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(29):E5900-5909.
- [3] Okusaka T, Ikeda M. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives[J]. ESMO Open, 2018, 3(Suppl 1):e000455.
- [4] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check-Mate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088):2492-2502.
- [5] Yau T, Hsu C, Kim TY, et al. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis[J]. J Hepatol, 2019, 71(3):543-552.
- [6] Greten TF, Sangro B. Targets for immunotherapy of liver cancer[J]. J Hepatol, 2018, 68:157-166.
- [7] 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.
- [8] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26):2509-2520.
- [9] Segal NH, Ou SHI, Balmanoukian A, 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(2019):154-161.
- [10] 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.
- [11] Cheng H, Sun G, Chen H, et al. Trends in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: immune checkpoint blockade immunotherapy and related combination therapies[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(8):1536-1545.
- [12] Chowdhury PS, Chamoto K, Honjo T. Combination therapy strategies for improving PD-1 blockade efficacy: a new era in cancer immunotherapy[J]. J Intern Med, 2018, 283(2):110-120.
- [13] Mocan T, Sparchez Z, Craciun R, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1)/programmed death-ligand-1 (PD-L1) axis in hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic perspectives[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(6):702-712.
- [14] Harding JJ. Immune checkpoint blockade in advanced hepatocellular carcinoma: an update and critical review of ongoing clinical trials[J]. Future Oncol, 2018, 14(22):2293-2302.
- [15] 徐一清, 刘勇. PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(6):491-494.
- [16] Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2018, 360:k793.
- [17] Abou-Alfa GK, Puig O, Daniele B, et al. Randomized phase II placebo controlled study of codrituzumab in previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2016, 65(2):289-295.
- [18] Abou-Alfa GK, Yen CJ, Hsu CH, et al. Phase Ib study of codrituzumab in combination with sorafenib in patients with non-curable advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(2):421-429.
- [19] Ishiguro T, Sano Y, Komatsu SI, et al. An anti-glypican 3/CD3 bispecific T cell-redirecting antibody for treatment of solid tumors[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(410):eaal4291.
- [20] 张志伟, 何江川, 金华君, 等. 基于 CAR-T 细胞的联合治疗策略在实体瘤中的研究新进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(4):304-308.
- [21] Gao H, Li K, Tu H, et al. Development of T cells redirected to glypican-3 for the treatment of hepatocellular carcinoma

- noma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(24):6418–6428.
- [22] 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.
- [23] Adachi K, Kano Y, Nagai T, et al. IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor[J]. Nat Biotechnol, 2018, 36(4):346–351.
- [24] Sawada Y, Yoshikawa T, Ofuji K, et al. Phase II study of the GPC3-derived peptide vaccine as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma patients[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(5):e1129483.
- [25] Gardner A, Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity[J]. Trends Immunol, 2016, 37(12):855–865.
- [26] Rao Q, Zuo B, Lu Z, et al. Tumor-derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and humans *in vitro* [J]. Hepatology, 2016, 64(2):456–472.
- [27] Lu Z, Zuo B, Jing R, et al. Dendritic cell-derived exosomes elicit tumor regression in autochthonous hepatocellular carcinoma mouse models[J]. J Hepatol, 2017, 67(4):739–748.
- [28] Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(Suppl 15):4073.
- [29] Kaseb A, Vence L, Blando J, et al. Randomized, open-label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone versus nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC[J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl 4):iv112.
- [30] Golden EB, Apetoh L. Radiotherapy and immunogenic cell death[J]. Semin Radiat Oncol, 2015, 25(1):11–17.
- [31] Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy[J]. Annu Rev Immunol, 2013, 31:51–72.
- [32] 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.
- [33] Kim HJ, Park S, Kim KJ, et al. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2018, 129(1):130–135.
- [34] Chew V, Lee YH, Pan L, et al. Immune activation underlies a sustained clinical response to Yttrium-90 radio-embolisation in hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2019, 68(2):335–346.
- [35] Ikeda M, Sung MW, Kudo M, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(Suppl 15):4076.
- [36] Lee M, Ryoo BY, Hsu CH, et al. LBA39 – Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Ann Oncol, 2019, 30:v875.
- [37] Wilgenhof S, Corthals J, Heirman C, et al. Phase II study of autologous monocyte-derived mRNA electroporated dendritic cells (TriMixDC-MEL) plus ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12):1330–1338.

(收稿日期 : 2020-05-08)