

• 综述 •

Targeted therapy of immunotherapy in hepatocellular carcinoma and its application in interventional field

LI Xinfei, LIN Letao, SONG Li, ZOU Yinghua*

(Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery,
Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] Radical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) only applies to part of patients. The majority of patients with advanced HCC usually need to receive other treatments, the existing therapies are far from meeting the needs. Anti-angiogenic drugs other than sorafenib can be used as second-line drugs. The efficacy of programmed death-1 antibody, DC-cytokine induced kill cell and chimeric antigen receptor-T technology has been proven in animal experiments or clinical trials. Anti-angiogenic drugs or immunotherapy combined with interventional therapy may enable patients to obtain better efficacy. The progresses of targeted immunotherapy of HCC and its interventional applications were reviewed in this article.

[Key words] Carcinoma, hepatocellular; Targeted therapy; Anti-angiogenic drug; Immunotherapy; Chemoembolization, therapeutic

DOI:10.13929/j.1672-8475.201803043

肝细胞癌的靶向免疫治疗及其在介入领域的应用

李新飞, 林乐涛, 宋莉, 邹英华*

(北京大学第一医院介入血管外科, 北京 100034)

[摘要] 根治性治疗只适用于部分肝细胞癌(HCC)患者,多数中晚期患者常需要接受其他治疗,现有方法远不能满足肝癌患者的需求。除索拉菲尼外的抗血管生成药可作为二线药物治疗 HCC。动物实验或临床试验已初步证实了程序性细胞死亡分子-1 抗体、DC-细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)和嵌合抗原受体(CAR-T)技术治疗 HCC 的疗效,且靶向免疫治疗联合介入疗法可能获得更佳疗效。本文对 HCC 的靶向免疫治疗及其在介入领域的应用进展进行综述。

[关键词] 癌,肝细胞;靶向治疗;抗血管生成药;免疫治疗;化学栓塞,治疗性

[中图分类号] R735.7; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)08-0501-05

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,仅少数患者可接受根治性治疗,如手术切除、经皮消融或肝移植,而多数中晚期 HCC 患者通常接受如 TACE、分子靶向药物等治疗。TACE 作为一种具有明确疗效的微创技术,已成为失去手术机会 HCC 患者的一线治疗方法^[1],但单独应

用很难使肿瘤完全坏死。分子靶向药物可用于治疗 HCC。索拉菲尼对 HCC 的治疗效果已被认可,新型靶向药物的研究更是当前热点;而针对 HCC 的免疫治疗也取得了一定进展。本文对靶向免疫治疗 HCC 及在介入领域的应用进展进行综述。

1 抗血管生成药

索拉菲尼是多靶向性抗血管生成药,用于治疗无法手术或出现远处转移的 HCC,为晚期 HCC 患者的一线治疗药物。近年来有动物实验^[2-3]表明,索拉菲尼与阿司匹林联合使用,可增强其对 HCC 的疗效。Zhang 等^[4]在动物实验中发现,索拉菲尼可促进原位

[第一作者] 李新飞(1996—),男,北京人,在读博士。研究方向:介入血管治疗。E-mail: lixinfei74@qq.com

[通信作者] 邹英华,北京大学第一医院介入血管外科,100034。E-mail: yinghzou@139.com

[收稿日期] 2018-03-23 **[修回日期]** 2018-05-29

HCC的侵袭性和转移潜能;而Lu等^[5]在此基础上进行的动物实验结果证明阿司匹林对HCC细胞的增殖无影响,但可抑制索拉菲尼促进HCC侵袭和转移的不良反应。

同时,其他抗血管生成药的研究仍是热点,如瑞戈非尼和卡博替尼可用于治疗索拉菲尼耐受的HCC患者,而乐伐替尼治疗晚期HCC的效果优于索拉菲尼。Bruix等^[6]对573例索拉菲尼治疗失败的HCC患者进行瑞戈非尼治疗的RESORCE III期试验(NCT01774344),发现瑞戈非尼治疗组患者中位总生存期(overall survival, OS)为10.6个月,无进展生存期(progress-free survival, PFS)为3.1个月,疾病控制率(disease control rate, DCR)为65.2%,与安慰剂组的7.8个月、1.5个月和36.1%相比疗效更好。一项有关卡博替尼的III期CELESTIAL试验(NCT01908426)^[7]结果显示,试验组中位OS为10.2个月,PFS为5.2个月,与安慰剂组8.0、1.9个月相比有所延长。此外,Kudo等^[8]对954例晚期或不可切除HCC患者进行乐伐替尼与索拉菲尼治疗HCC的III期临床试验,发现乐伐替尼组中位OS为13.6个月,相较于索拉菲尼组(12.3个月)延长;乐伐替尼组PFS为7.4个月,疾病进展时间8.9个月,客观缓解率24%,均高于索拉菲尼组的3.7个月、3.7个月和9.0%。

抗血管生成药联合介入疗法可能获得更好的疗效。多项临床试验^[9-10]结果表明,TACE与索拉菲尼联用治疗HCC可改善疗效,且TACE后越早应用索拉菲尼效果越好。陈世晞等^[9]评价TACE联合索拉菲尼治疗HCC的疗效和不良反应,认为TACE从宏观上栓塞肿瘤血管,索拉菲尼从微观上治疗多个与肿瘤有关的生物靶点,索拉菲尼联合TACE治疗可使晚期HCC患者受益,且不良反应不影响治疗效果。王卫东等^[10]对TACE与索拉菲尼联合治疗中晚期HCC的临床研究进行Meta分析,结果显示接受联合治疗患者的客观有效率(objective response rate, ORR)、DCR、6个月及1年OS均优于单独TACE治疗。

此外,微球栓塞联合索拉菲尼用于治疗HCC也取得了一定成果。Pawlik等^[11]利用载药微球栓塞(drug-eluting beads-TACE, DEB-TACE)联合索拉菲尼治疗HCC,35例HCC的DCR和ORR分别为100%和58%。而Lencioni等^[12]进行的II期临床试验结果显示,对于中期HCC患者进行DEB-TACE联合索拉菲尼治疗和单独DEB-TACE治疗,效果无明显差异,肿瘤进展时间(time to tumor progression,

TTP)分别为169天和166天。近来临床试验^[13-14]结果初步表明,其他抗血管生成药与TACE联用可能同样有效。Pokuri等^[13]对16例不可切除HCC患者进行舒尼替尼与TACE联用的II期临床试验,发现联合治疗后2例达到部分缓解(partial remission, PR),11例疾病稳定(stable disease, SD),3例临床恶化,中位PFS和OS分别为8.0个月、14.9个月。Gong等^[14]认为索拉菲尼联合射频消融治疗早期体积较小HCC的效果好于单独射频消融,试验组总生存率、PFS、复发率分别为87.5%、12.3个月、6.0%,与对照组(70.0%、8.4个月、17.0%)相比均有所改善。Yan等^[15]对早期小HCC进行索拉菲尼联合射频消融的临床试验,对照组予以手术治疗,结果发现试验组平均生存时间64.6个月,较对照组(51.2个月)延长,而1、3、5年生存率和无进展生存率与对照组比较差异无统计学意义。Chen等^[16]的Meta分析结果显示,索拉菲尼联合射频消融治疗HCC5年内患者生存率、复发率、无进展生存率与单用索拉菲尼无显著差异。

2 程序性细胞死亡分子-1(programmed death-1, PD-1)抗体类药物

PD-1是一种协同抑制信号的受体,在T细胞、B细胞和骨髓中存在表达,通过与程序性细胞死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)/PD-L2结合而抑制T细胞的抗原特异性活化。癌细胞表达PD-L1,使抑制性信号传递至细胞毒性T淋巴细胞,从而降低T细胞的杀伤效力。抗PD-1抗体可通过阻断PD-1/PD-L1通路,使机体免疫系统恢复杀伤癌细胞的能力。

Nivolumab和Pembrolizumab是靶向PD-1分子的人类免疫球蛋白G4单克隆抗体。有学者^[17]报道对47例HCC行Nivolumab治疗的中期结果,总客观缓解率为19%,12个月总存活率为65%,仅1例因治疗相关肝炎而停止治疗;后续研究^[18]对214例HCC患者进行Nivolumab治疗,发现治疗后患者9个月生存率达74%,至试验截止点,156例停止用药,58例在继续治疗;其中42例对Nivolumab的反应较好。虽然Nivolumab对其他治疗无效或复发患者有一定效果,但其远期疗效不理想。另外,Zhu等^[19]采用Pembrolizumab对索拉菲尼治疗失败或不耐受的晚期HCC患者进行II期临床试验KEYNOTE(NCT02702414),发现患者客观缓解率为16.3%,疾病控制率为61.5%。目前有关Pembrolizumab的III期临床试验尚有待研究^[20]。此外,有个案报道^[21],转

移性 HCC 患者,经根治性左半肝、胆囊切除术后 3 年出现复发转移,伴甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)升高($>2\ 000\ \mu\text{g/L}$),口服索拉菲尼 5 个月后,影像学检查提示病情进展,AFP 继续升高($887\ \mu\text{g/L}$);改用 Pembrolizumab 治疗 6 个周期后肿瘤减小、AFP 降至正常水平($1.7\ \mu\text{g/L}$)。综上所述,PD-1 抗体通过恢复免疫系统功能而抵抗 HCC,且对转移性 HCC 也可能有效,但远期疗效尚不理想。

PD-1 抗体作为治疗 HCC 的研究新成果,临床试验初步证实可与局部射频消融联合应用。Soe 等^[22]对晚期 HCC 或肝内胆管癌患者进行单中心回顾性研究,发现对索拉菲尼治疗失败的 HCC 患者, Nivolumab 治疗前行局部消融治疗可使肿瘤缩小,仅 1 例在治疗 11 个周期后出现病情进展,除 5 例患者出现转氨酶轻度升高外,无其他不良反应。

3 DC-细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine induced kill cell, CIK) 疗法

CIK 是将人体外周血单个核细胞在体外模拟人体内环境,用多种细胞因子(如 CD3McAb、IL-2、IFN- γ 、IL-1 α 等)共同培养增殖后获得的一群异质细胞,其中 CD3⁺CD56⁺ 双阳性细胞是 CIK 细胞群体中主要的效应细胞。CIK 细胞兼有 T 细胞的抗肿瘤活性和 NK 细胞的非 MHC 限制性广谱杀瘤、抗病毒活性。树突状细胞(dendritic cell, DC)-CIK 细胞是将 DC 在体外培养扩增,再与 CIK 共培养而成,可起到增强及互补作用。

郭伟伟等^[23]探讨 DC-CIK 联合 TACE 治疗 HCC 的效果,结果显示联合组中位 PFS 16 个月、中位 OS 24 个月,其中 10 例(33.3%)患者的生活质量改善,表明 DC-CIK 联合 TACE 可增强疗效并改善患者生活质量,且治疗安全可靠。朱理辉等^[24]对 105 例 HCC 患者分别进行 DC-CIK 联合 TACE 或单独 TACE 治疗,发现 DC-CIK 联合 TACE 组的中位 OS 高于 TACE 组。贾蓓等^[25]发现 DC-CIK 联合 TACE 组的总有效率为 80.0%,高于 TACE 组的 66.7%,且 DC-CIK 联合 TACE 组的平均 PFS 时间为(15.61 ± 4.34)个月、平均 OS 为(21.53 ± 6.37)个月、1 年生存率为 84.0%,均高于 TACE 组的(11.26 ± 5.08)个月、(15.95 ± 5.25)个月和 62.9%。以上研究^[23-25]证实 DC-CIK 联合 TACE 治疗 HCC 安全、有效。

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

CAR-T 细胞疗法为利用基因工程的方法使患者

的 T 细胞表达 CAR。CAR 具有抗肿瘤特异性抗原的活性,使 T 细胞可杀伤肿瘤细胞。

CAR-T 细胞在体外和体内实验均对 HCC 细胞有杀伤作用,且对正常肝细胞损伤较小。磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC-3)存在于多种肿瘤, HCC 尤为常见。Trinh 等^[26]将 GPC-3 与 T 细胞嵌合,获得第 4 代 GPC3-CAR-T 细胞,通过体外共培养观察到 39% Huh7 系 HCC 细胞被溶解,77% HepG2 系 HCC 细胞被破坏,同时仅 9% 的肝细胞被破坏;提高 α -GPC3-CAR-T 细胞的浓度,其对 Huh7 特异杀伤作用上升为 78%,HepG2 溶解率升高至 99%,但对肝细胞的杀伤维持在较低水平(11%);同时还发现 α -GPC3-CAR-T 细胞与索拉菲尼联用可提高 HCC 细胞裂解率,并降低 CAR-T 细胞和索拉菲尼不良反应的发生率。CAR-T 细胞不仅在体外实验获得成功,于在体研究中也同样有效。Jiang 等^[27]构建 HCC 异种移植患者模型(patient-derived tumor xenograft, PDX),在侵袭性弱、PD-L1 低表达的 PDX1、PDX2 组均发现 GPC3-CAR-T 细胞根除了肿瘤细胞,于侵袭性强、PD-L1 高表达的 PDX3 组肿瘤细胞也被有效抑制。2015 年,在难治、复发 HCC 的 GPC3-CAR-T 细胞 I 期临床试验(NCT02395250)中,6 例患者接受治疗,2 例 AFP 下降 90% 以上,其中 1 例 AFP 恢复正常,但该项研究^[28]的结果尚未正式发布。另一项评估 CAR-T 细胞治疗 HCC 疗效的 II 期临床试验(NCT02729493)^[29]正在进行,该试验主要评价 CAR-T 细胞在患者体内的有效时间、对肿瘤细胞的杀伤能力和对患者生存率的影响。

总之,CAR-T 细胞在体内或体外 HCC 模型均有杀伤癌细胞作用,但临床试验结果相对缺乏且受试者较少,是目前未获临床推广的主要原因。

有关 CAR-T 细胞在介入领域的应用尚在探讨。CAR-T 细胞与 TACE 或射频消融联合应用治疗 HCC 的疗效有待探索。此外,通过 TACE 直接经动脉将 CAR-T 细胞注入病灶能否增强局部疗效,是 CAR-T 细胞用于介入领域的另一思路。

5 小结与展望

HCC 的分子靶向药物、免疫治疗一直是研究热点。抗血管生成药物中,瑞戈非尼已经成为晚期 HCC 的二线治疗药物,乐伐替尼的临床试验结果提示其有望替代索拉菲尼,这些新药与介入治疗联合应用的效果令人期待。同时,联合应用能否将治疗时机提前,或扩大适用范围,也值得思考。免疫治疗方面,有关 PD-

1、CAR-T 细胞治疗的研究取得了较好的进展,PD-1 抗体作为治疗 HCC 的研究新成果,将其与已知的 HCC 治疗方法组合应用值得探索,但目前有关联合用药的研究较为缺乏。目前 CAR-T 技术还不成熟,未来可能成为 HCC 治疗的又一种选择,而该技术在介入领域的应用还需探究。上述新药能否通过 TACE 经动脉给药,在提高血药浓度和疗效的同时降低全身不良反应,将是未来研究的热点。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.原发性肝癌诊疗规范.临床肝胆病杂志,2017,33(8):114-126.
- [2] Li S, Dai W, Mo W, et al. By inhibiting PFKFB3, aspirin overcomes sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 2017,141(12):2571-2584.
- [3] Sun D, Liu H, Dai X, et al. Aspirin disrupts the mTOR-raptor complex and potentiates the anti-cancer activities of sorafenib via mTORC1 inhibition. *Cancer Lett*, 2017,406:105-115.
- [4] Zhang W, Sun HC, Wang WQ, et al. Sorafenib down-regulates expression of HTATIP2 to promote invasiveness and metastasis of orthotopic hepatocellular carcinoma tumors in mice. *Gastroenterology*, 2012,143(6):1641-1649.
- [5] Lu L, Sun HC, Zhang W, et al. Aspirin minimized the prometastasis effect of sorafenib and improved survival by up-regulating HTATIP2 in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2013,8(5):e65023.
- [6] 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. *Lancet*, 2017,389(10064):56-66.
- [7] Exelixis I. Study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib (CELESTIAL). [2018-01-19]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01908426?term=CELESTIAL&rank=2>
- [8] 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 non-inferiority trial. *Lancet*, 2018,391(10126):1163-1173.
- [9] 陈世晞,陈骏,席玮,等. TACE 联合分子靶向药索拉菲尼治疗晚期肝癌远期疗效观察.介入放射学杂志,2011,20(12):958-960.
- [10] 王卫东,黄巧胜,倪嘉延,等. TACE 与索拉菲尼联合治疗中晚期肝癌临床研究的 Meta 分析.临床放射学杂志,2015,34(11):1816-1821.
- [11] Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2011,29(30):3960-3967.
- [12] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomised, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol*, 2012,30(suppl 4): abstr LBA154.
- [13] Pokuri VK, Tomaszewski GM, Ait-Oudhia S, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib and transarterial chemoembolization (TACE) combination in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II trial. *Am J Clin Oncol*, 2018,41(4):332-338.
- [14] Gong Q, Qin Z, Hou F. Improved treatment of early small hepatocellular carcinoma using sorafenib in combination with radiofrequency ablation. *Oncol Lett*, 2017,14(6):7045-7048.
- [15] Yan SY, Zhang Y, Sun C, et al. The clinical effect and relevant mechanism of combined sorafenib and radiofrequency ablation in the treatment of early small hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*, 2016,12(2):951-955.
- [16] Chen L, Ma X, Liu X, et al. Sorafenib combined with radiofrequency ablation as treatment for patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J BUON*, 2017,22(6):1525-1532.
- [17] Melero I, Crocenzi T, Welling T, et al. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040. *J Clinical Oncol*, 2015,33(18 suppl):LBA101.
- [18] 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. *Lancet*, 2017,389(10088):2492-2502.
- [19] Zhu AX, Knox JJ, Kudo M, et al. KEYNOTE-224: Phase II study of pembrolizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma. *J Clinical Oncol*, 2017,35:S504.
- [20] Finn R, Chan SL, Zhu AX, et al. Pembrolizumab vs best supportive care for second-line advanced hepatocellular carcinoma: Randomized, phase 3 KEYNOTE-240 study. *J Clinical Oncol*, 2016,35(4_suppl):S503.
- [21] Truong P, Rahal A, Kallail KJ. Metastatic hepatocellular carcinoma responsive to pembrolizumab. *Cureus*, 2016,8(6):e631.
- [22] Soe E, Gu P, Park J. Single-center study of safety and anti tumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma or cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2016,111(S1262):r2474.
- [23] 郭伟伟,刘莉,吴德华. DC-CIK 细胞免疫治疗联合 TACE 术治疗原发性肝癌.南方医科大学学报,2014,34(5):674-678.
- [24] 朱理辉,霍继荣,张琨,等. DC-CIK 联合 TACE 治疗原发性肝癌的疗效分析.实用肿瘤杂志,2016,31(2):174-179.
- [25] 贾蓓,刘建宁,解从君,等. DCs-CIK 联合 TACE 治疗原发性肝癌的研究.肿瘤,2015,35(12):1352-1358.
- [26] Trinh TL, Wu Q, Chang LJ, et al. Abstract 2316: GPC3-

specific chimeric antigen receptor T cell in combination with Sorafenib as a novel therapeutic treatment for hepatocellular carcinoma. Cancer Research, 2016, 76(14 Supplement):2316.

[27] 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. Front Immunol, 2017, 7(2):690.

[28] Hospital R. Anti-GPC3 CAR T for treating patients with

advanced HCC. [2017-04-27]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02395250?term=NCT02395250&rank=1>

[29] Sinobioway Cell Therapy Co. L. Study evaluating the efficacy and safety with CAR-T for liver cancer (EECLC). [2017-03-15]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02729493?term=NCT02729493&rank=1>

《中国医学影像技术》杂志 2018 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。刊号:ISSN 1003-3289,CN 11-1881/R。曾获百种中国杰出学术期刊,现为中国精品科技期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、英国《科学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志是临床医学影像学与影像医学工程及理论研究相结合的综合性学术期刊,刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究的最新成果。以论文质量优、刊载信息量大、发刊周期短为其特色,是我国影像医学研究探索和学术交流的良好平台。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开本,彩色印刷。单价 20 元,全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订阅杂志名称)。

联系电话:010-82547903 传真:010-82547903

E-mail:cjmit@mail.ioa.ac.cn 网址:www.cjmit.com

编辑部地址:北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 邮编:100190

银行账户名:《中国医学影像技术》期刊社 账号:110907929010201

开户行:招商银行北京分行清华园支行 联系人:田苗

