



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.015
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(2):234-240.

· 文献综述 ·

肝细胞癌免疫治疗的研究进展

宁克, 殷香保

(南昌大学第二附属医院 肝胆外科, 江西 南昌 330006)

摘要

肝细胞癌(HCC)是世界上癌症相关死亡的第二大原因,在过去10年中,HCC的发病率呈现着显著增加趋势。手术切除、肝移植或射频消融等根治性治疗仅适用于不到30%的病例。索拉非尼是晚期HCC患者一线治疗药物,但伴随着高频率的不良事件的发生,总生存率未见明显提高。而近年来随着对肝脏组织免疫微环境的研究深入,免疫疗法正在成为全球晚期HCC治疗的新标准。与酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)相比,具有更高的客观反应率和更少的副作用,免疫治疗剂可能会从标准的一线治疗中取代索拉非尼。笔者就肝细胞癌的免疫治疗研究现状及进展进行综述。

关键词

癌,肝细胞;免疫疗法;抗肿瘤联合化疗方案;综述文献

中图分类号:R735.7

Research progress in immunotherapy of hepatocellular carcinoma

NING Ke, YIN Xiangbao

(Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second leading cause of cancer-related deaths in the world. The incidence of HCC has increased significantly over the past decade. Radical treatments such as surgical resection, liver transplantation or radiofrequency ablation are only suitable for less than 30% of cases. Sorafenib is the first-line therapy for patients with advanced HCC, but the overall survival rate has not improved significantly and there is also the occurrence of high-frequency adverse events. In recent years, with the deep research in the immune microenvironment of liver tissue, immunotherapy is becoming a new standard for advanced HCC globally. Compared to tyrosine kinase inhibitors (TKIs), immunotherapeutic agents, with higher objective response rates and fewer side effects, may replace sorafenib from standard first-line treatments. The author reviews the current status and progress of immunotherapy for HCC.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Immunotherapy; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Review

CLC number: R735.7

肝细胞癌(HCC)是肝脏中最常见的原发性肝癌,也是全球癌症相关死亡的第二大原因。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760439);江西省自然科学基金资助项目(20181BAB205049)。

收稿日期:2018-12-11; **修订日期:**2019-01-22。

作者简介:宁克,南昌大学第二附属医院住院医师,主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者:殷香保, Email: shouzai111@163.com

慢性乙型肝炎、酒精中毒或丙型肝炎感染引起的肝硬化是HCC的主要危险因素,其次是非酒精性脂肪性肝炎。在乙型肝炎病毒(HBV)流行的地区HCC的发病率较高,包括我国、东南亚和撒哈拉以南非洲地区,而慢性丙型肝炎(HCV),酒精性肝硬化和非酒精性脂肪性肝炎是西方人群患HCC的主要原因^[1-2]。

目前,酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)索拉非尼

是常规疗法难以治愈病例的一线治疗药物。在综合考虑不可切除的HCC (uHCC) 一线治疗的优越疗效或安全性前提下, 迄今为止, 只有lenvatinib已通过III期临床试验, 而舒尼替尼, brivanib和linifanib均未通过III期临床试验。在二线药物中, 瑞格非尼和卡博替尼是通过III期临床试验的药物, 瑞格非尼已被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准为uHCC患者的二线治疗药物。同时阿帕替尼作为uHCC患者二线治疗的III期临床试验结果被广泛预期^[3]。在REACH试验中的日本患者, ramucirumab治疗改善了总生存率 (OS), 无病生存率 (PFS) 和总体反应率 (ORR), 并证明了可控的安全性。在AFP水平为400 ng/mL或更高的患者中, ramucirumab治疗可观察到更大的益处^[4]。然而, 体细胞突变的获得可导致对各种分子靶向药产生耐药, 且手足综合征等副反应发生率较高, 常常使患者不得不中断治疗或者更换靶向药物。而免疫检查点抑制剂具有更高的客观反应率和更少的副作用, 为HCC治疗提供了新的视角^[5]。2017年, FDA加速批准使用抗程序性死亡1 (PD-1) 抗体nivolumab作为接受索拉非尼治疗的uHCC患者的二线药物, 以及nivolumab的III期临床试验uHCC的一线治疗正在进行中。一项II期非对照临床试验显示, tremelimumab (一种针对CTLA-4的抗体) 也可以使uHCC患者受益, 并且在2017年10月正式启动了tremelimumab和durvalumab联合的III期临床试验正在招募^[6]。令人振奋的是, 各种分子靶向药物联合免疫抑制剂试验也在陆续展开, 同时免疫抑制剂在肝移植HCC复发患者中的尝试, 嵌合抗原受体修饰T (CAR-T) 细胞在实体瘤中的研究, 都预示着HCC患者即将进入免疫治疗的新纪元。

1 PD-1/PD-L1 抗体

近几年来, 大量PD-1和PD-L1抑制剂在治疗许多无法治愈的转移性肿瘤中表现出显著的临床疗效, 包括黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、头颈癌、乳腺癌、结肠直肠癌和尿路上皮癌^[7]。而在近几年临床研究中, PD-1/PD-L1抗体在晚期HCC中的应用, 也表现出不俗的成绩。下面笔者将介绍这几年来备受关注的几种PD-1/PD-L1抗体。

1.1 nivolumab

nivolumab是一种完全人源化IgG4单克隆抑制性抗体, 于2017年9月被FDA批准用于治疗晚期HCC。在I/II期临床试验中, 262例晚期HCC患者每2周给予nivolumab, 在20%的病例中观察到客观反应 (OR), 疾病控制率 (DCR) 为64%。此外, 服用索拉非尼后病情进展者和未服用索拉非尼或不耐受者的OR没有差异, 表明即使在TKIs难治的病例中, nivolumab也可能有效, 并且无论患者病毒状态如何, OR均相似^[8-9]。与化疗或小分子相比, 免疫疗法具有良好的耐受性, 并且仅有适度的副作用。最常见的副作用包括皮疹、肝酶升高或胰酶升高。但在一些患者中, 已观察到严重的、可能致命的不良事件, 包括垂体炎, 肺炎和心肌炎^[10-11]。因此, 必须仔细和持续观察接受免疫治疗的患者。此外, 肿瘤组织中异常的PD-L1表达与肿瘤恶性程度、预后不良和低存活率显著相关^[12-16]。一项关于新型小鼠HCC组织中PD-1表达的研究显示: HCC组织中PD-1的表达可能与肿瘤大小和分化程度密切相关, 与静脉血栓形成中度相关^[17]。PD-1的高水平表达可能是HCC免疫途径相关的重要因素, 并且它可以是在临床治疗反应的潜在预测指标^[18]。值得注意的是, 分化差的肿瘤患者可能受益于PD-1抗体免疫疗法^[19-20]。当然, 是否存在这种相关性仍需要大量随机临床研究来验证。

1.2 pembrolizumab

pembrolizumab是另一种人源化IgG4型PD-1抗体。一项关于服用索拉非尼进展后的随机III期临床试验正在进行, 以比较pembrolizumab与最佳支持治疗 (BSC) HCC患者的效果 (NCT03062358, NCT02702401)。最近, 已经提出了在索拉非尼治疗进展后使用pembrolizumab的II期临床试验的数据。将104例患者纳入试验, 并每3周接受固定剂量的pembrolizumab 200 mg。ORR与nivolumab相似, 为16%。6个月的OS为77%。25%的患者有3~5级治疗相关的不良事件, 包括一项与治疗相关的死亡^[21-23]。

1.3 durvalumab、avelumab、atezolizumab

durvalumab是一种针对PD-L1的单克隆抗体, 在晚期HCC和Child-Pugh A患者的I/II期临床试验中进行了测试, 结果在2017年ASCO年会上公布。选择40例患者以每2周10 mg/kg的剂量

接受durvalumab, 大多数患者(93%)服用过索拉非尼。ORR为10.3%, DCR为33.3%, 中位OS为13.2个月^[24]。avelumab是另一种针对PD-L1的单克隆抗体, 晚期HCC患者(NCT03389126)正在进行了针对PD-L1的单药治疗剂的临床试验。atezolizumab是FDA第一个批准的PD-L1的单克隆抗体, 适用于尿路上皮癌^[25-26]。近期国内正在进行一项atezolizumab+贝伐单抗与索拉非尼对照III期、多中心、随机试验, 试验组静脉输注atezolizumab 1 200 mg+贝伐单抗15 mg/kg, 每3周给药1次。对照组口服索拉非尼400 mg, 每天2次。该临床试验正在国内各大三甲医院招募中, 期待各中心数据汇报。

2 CTLA-4 抗体

tremelimumab是一种IgG2型抗CTLA-4抗体, Sangro等在一项初步研究中证实, tremelimumab对患有丙型肝炎病毒感染的晚期HCC患者具有良好的抗肿瘤活性。在该II期临床试验中, 包括21例丙型肝炎病毒(HCV)相关的HCC患者。在该试验中, 部分缓解率(PR)为17.6%(3/17), DCR为76.4%, 进展时间(TTP)为6.48个月(NCT01008358)。值得注意的是, 1/3的患者中观察到临床获益超过12个月, 表明在免疫检查点治疗中持久的疾病控制^[6,27]。在CTLA-4试验中, 大多数患者也观察到短暂的完整病毒学应答或HCV病毒载量降低。Ipilimumab是一种人类IgG1单克隆抗体阻断CTLA-4制剂, 于2011年首次获得FDA批准用于治疗转移性黑色素瘤。目前, ipilimumab将在50例uHCC患者(NCT03203304)的立体定向放射治疗(SBRT)后进行I期试验, 结果也是令人期待的^[25]。

3 免疫抑制剂间的联合

在一项随机试验中, 正在进行评估durvalumab联合tremelimumab与索拉非尼(NCT03298451)疗效和安全性的对照试验。另外, 一项I/II期临床试验正在进行, 该试验对ipilimumab与nivolumab联合治疗HCC患者的安全性及OR进行了评估(NCT01658878,

NCT03222076)^[26]。最近的一份报告表明: TIM-3和LAG-3在效应T细胞上表达的检查点蛋白, 可以介导对PD-1/PD-L1阻断的抗性, 抗PD-1/PD-L1疗法与靶向TIM-3(NCT03099109), LAG-3(NCT01968109)的药剂联合有望解决免疫抑制剂耐受情况^[28-29]。然而, 在其他癌症疾病中可以预见到这种联合治疗中的反应率增加但同时毒性也增加^[30]。所以, 就安全性及疗效性而言, 在免疫抑制剂联合搭配选择上, 仍需要更多临床试验数据支持。

4 免疫抑制剂与分子靶向药的联合

索拉非尼和瑞格非尼分别用于治疗晚期HCC一、二线治疗, lenvatinib和cabozantinib也显示出生存益处^[31-33]。鉴于这些药物可以共同阻断来自各种生长因子的信号并影响免疫效应物和脉管系统, TKIs和免疫检查点抑制剂的组合可以重新激活免疫系统^[34-36], 目前正在进行一些早期阶段研究, 以探索索拉非尼(NCT03211416, NCT01658878, NCT02988440)、lenvatinib(NCT03418922, NCT03006926)、卡博替尼(NCT03299946, NCT01658878)、阿西替尼(NCT03289533)等TKIs, 及capmatinib(NCT02795429)和FGFR4抑制剂(NCT02325739)与免疫检查点抑制剂组合的安全性和耐受性。

5 免疫抑制剂与射频消融(RFA)和经动脉化学栓塞(TACE)联合

研究表明, RFA和经TACE的常规程序可以通过释放来自HCC细胞的相关抗原和新抗CSR-T原来触发效应T细胞应答。因此, 这些方法可以增强免疫检查点抑制剂的抗肿瘤作用。与单药治疗相比, RFA或TACE联合改善了tremelimumab通过诱导HCC组织中CD8+T细胞的抗肿瘤作用, 其中PR、中位TTP和OS为26.3%与7.4、12.3个月。而单药治疗分别为17.6%与6.48、8.2个月^[37]。由于tremelimumab与RFA或TACE联合使用的剂量低于tremelimumab单药治疗, 因此该组合可能有望增强抗肿瘤作用。最近, 免疫检查点抑制剂结合局

部区域治疗评估其安全性和有效性的几项试验性研究正在进行(NCT03033446, NCT03143270, NCT03099564和NCT02821754)。

6 免疫抑制剂与放射治疗联合

在一项小鼠HCC研究^[37]中,抗PD-L1抗体和辐射的组合改善了肿瘤生长和存活的抑制,其中辐射激活IFN- γ /转导物和转录信号激活因子并诱导HCC中CD8⁺T细胞的浸润。因此,选择性内部放射治疗(SIRT)或SBRT与免疫抑制剂的结合试验也在进行中。

7 免疫抑制剂在肝移植后 HCC 复发患者中的使用

肝移植术后须长期服用免疫抑制剂(如他克莫司)。机体免疫系统对肿瘤细胞的监视和杀灭作用减弱,易导致术后肿瘤复发和增长^[38-39]。而移植术后是否可用PD-1抗体等免疫抑制剂来阻止肿瘤复发及进展,仍饱受争议。据个案报道^[40],HCC患者在移植后使用免疫抑制(他克莫司)的情况下,使用pembrolizumab治疗的效果显著,研究者认为在严格的肝功能监测下使用检查点抑制剂进行持续治疗是可行的。经PubMed检索显示,已经发表了14例接受免疫检查点抑制剂治疗的肝移植受者。报告的14例中的4例肝移植排斥反应;在3例致死性结果的病例中,自开始治疗后3周内发生排斥反应。9例患者OS为12个月,中位数为1.2个月。然而,在显示对治疗有反应的4名患者中,存活率在至少4~11个月之间^[41-42]。

8 嵌合抗原受体

针对癌症的T淋巴细胞转移免疫疗法已经在CAR和工程化TCR中实现了巨大的飞跃。CAR-T细胞疗法是治疗复发性或化学疗法难治性的B细胞急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B细胞非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤的最新免疫疗法。而在实体瘤中,CAR-T细胞的靶点主要包括表皮生长因子受体、人表皮生长因子受体2、间皮素、癌胚抗原等^[43]。迄今为止,已经探索了多种

形式的细胞转移用于治疗血液恶性肿瘤和晚期实体瘤^[44]。而面向CAR的免疫疗法面临的第一个重大挫折是对癌细胞缺乏特异性细胞毒性,会产生靶向肿瘤外效应。第二个问题是缺乏用于治疗实体瘤的经修饰的免疫细胞的体内持久性。为了解决这些问题,已经创建了嵌合转换受体以逆转其原始信号传导途径的结果,以便赋予免疫细胞克服免疫抑制性肿瘤微环境的能力并使它们具有更大的体内持久性^[45-46]。最近的临床研究表明,磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)特异性CAR-T细胞是治疗HCC的有希望的治疗方法。通过引入了由PD-1细胞外结构域和来自IgG4的CH3组成的融合蛋白到GPC3特异性CAR-T细胞(GPC3-28Z)中以阻断PD-1/PD-L1途径。携带PD-1-CH3融合蛋白(sPD1)的GPC3特异性CAR-T细胞特异性识别并裂解GPC3阳性HCC细胞。每周用靶细胞刺激后GPC3-28Z-sPD1 T细胞的增殖能力远高于对照GPC3-28Z T细胞。此外,与靶细胞一起孵育时,sPD1的共表达可以保护CAR-T细胞免于疲惫,因为GPC3-28Z-sPD1 T细胞中磷酸化的AKT和Bcl-xL表达水平高于GPC3-28Z细胞。重要的是,在两种HCC肿瘤异种移植模型中,GPC3-28Z-sPD1 T细胞显示出比GPC3-28Z T细胞显著更高的肿瘤抑制能力^[47]。

9 溶瘤病毒(OV)

OV优先在肿瘤细胞中复制,最终杀死癌细胞^[48]。然而,越来越多的证据表明,病毒不能直接导致细胞死亡,而是有利于有效的抗肿瘤免疫反应。在HCC中,已经在第1阶段和第2阶段试验中测试了几个OV^[49]。目前的主要药剂是JX-594,它是一种痘苗病毒(Wyeth疫苗株),可破坏病毒胸苷激酶基因,选择性和插入人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(hGM-CSF)和 β -半乳糖苷酶转基因用于免疫刺激和复制,该研究提前终止,因为接受更高剂量的JX-954的患者显示出显著更长的OS,即高剂量组为14.1个月,而低剂量组为6.7个月。主要副作用是流感样症状,如发热和发冷,主要是2、3、4级别的事件不那么频繁且易于管理^[50]。目前正在招募一项3期试验,患者口服索拉非尼与注射JX-594对照试验(NCT02562755),结果令人期待。

HCC 的治疗已经进入免疫时代，越来越多的 HCC 患者在免疫治疗中明显受益，尤其为晚期 uHCC 患者提希望。免疫治疗能否冲击索拉非尼的一线治疗的地位，期待着更多临床试验数据出来。目前，仍面临许多挑战：如何在使用免疫疗法中降低不良事件的发生率；在免疫抑制剂与靶向药或其他治疗的联用中，如何保证疗效的同时降低叠加的副作用；而肝移植患者能否使用免疫抑制剂并最终受益是仍需探讨的话题。相信攻克这些难题后，HCC 的免疫治疗将会进入一个新时代。

参考文献

- [1] Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10):599–616. doi: 10.1038/s41571-018-0073-4.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359–386. doi: 10.1002/ijc.29210.
- [3] Xie F, Feng S, Sun L, et al. The first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma patients: lenvatinib versus sorafenib, or beyond?[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(3):221–224. doi: 10.21037/hbsn.2018.06.06.
- [4] Kudo M, Hatano E, Ohkawa S, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Japanese subgroup analysis of the REACH trial[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(4):494–503. doi: 10.1007/s00535-016-1247-4.
- [5] Spallanzani A, Orsi G, Andrikou K, et al. Lenvatinib as a therapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(11):1069–1076. doi: 10.1080/14737140.2018.1524297.
- [6] 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. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.029.
- [7] Wang X, Bao Z, Zhang X, et al. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35):59901–59914. doi: 10.18632/oncotarget.18316.
- [8] El-Khoueiry AB, Sangro B, Crocenzi TS, et al. Phase 1/2 Safety and Antitumor Activity of Nivolumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Interim Analysis of the CheckMate 040 Dose-Escalation Study[C]//The 7th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting. Hong Kong: Advancing HCC Management through Multi-Disciplinary Approach, 2016, (Suppl 1): 52.
- [9] Sangro B, Melero I, Yau T et al. Safety and antitumor activity of nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Interim analysis of dose-expansion cohorts from the phase 1/2 CheckMate-040 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, (15 suppl):4078.
- [10] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):158–168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
- [11] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1749–1755. doi: 10.1056/NEJMoA1609214.
- [12] Rupa P, Nakamura S, Katayama S, et al Attenuation of allergic immune response phenotype by mannosylated egg white in orally induced allergy in BALB/c mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(39):9479–9487. doi: 10.1021/jf503109r.
- [13] Boyoglu-Barnum S, Chirkova T, Todd SO, et al. Prophylaxis with a respiratory syncytial virus (RSV) anti-G protein monoclonal antibody shifts the adaptive immune response to RSV rA2-line19F infection from Th2 to Th1 in BALB/c mice[J]. *J Virol*, 2014, 88(18):10569–10583. doi: 10.1128/JVI.01503-14.
- [14] Pali-Schöll I, Szöllösi H, Starkl P, et al. Protamine nanoparticles with CpG-oligodeoxynucleotide prevent an allergen-induced Th2-response in BALB/c mice[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3 Pt A):656–664. doi: 10.1016/j.ejpb.2013.03.003.
- [15] Webster WS, Thompson RH, Harris KJ, et al. Targeting molecular and cellular inhibitory mechanisms for improvement of antitumor memory responses reactivated by tumor cell vaccine[J]. *J Immunol*, 2007, 179(5):2860–2869.
- [16] Zhou Q, Xiao H, Liu Y, et al. Blockade of programmed death-1 pathway rescues the effector function of tumor-infiltrating T cells and enhances the antitumor efficacy of lentivector immunization[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9):5082–5092. doi: 10.4049/jimmunol.1001821.
- [17] Li Z, Li B, Peng D, et al. Expression and clinical significance of PD-1 in hepatocellular carcinoma tissues detected by a novel mouse anti-human PD-1 monoclonal antibody[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(6):2079–2092. doi: 10.3892/ijo.2018.4358.
- [18] Curran MA, Montalvo W, Yagita H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(9):4275–4280. doi: 10.1073/pnas.0915174107.
- [19] Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-

- L1 mediates peripheral T cell tolerance[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(4):883–895. doi: 10.1084/jem.20051776.
- [20] Umemoto Y, Okano S, Matsumoto Y, et al. Prognostic impact of programmed cell death 1 ligand 1 expression in human leukocyte antigen class I-positive hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(1):65–75. doi: 10.1007/s00535-014-0933-3.
- [21] 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. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
- [22] da Motta Girardi D, Correa TS, Crosara Teixeira M, et al. Hepatocellular Carcinoma: Review of Targeted and Immune Therapies[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2018, 49(3):227–236. doi: 10.1007/s12029-018-0121-4.
- [23] Raoul JL, Kudo M, Finn RS, et al. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 68:16–24. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.05.006.
- [24] Wainberg ZA, Segal NH, Jaeger D, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15 Suppl):4071. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4071.
- [25] Waidmann O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(8):905–910. doi: 10.1080/14712598.2018.1499722.
- [26] Nishida N, Kudo M. Immune checkpoint blockade for the treatment of human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(8):622–634. doi: 10.1111/hepr.13191.
- [27] Sahin B. Enlightening the Shadow for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2017, doi: 10.1007/s12029-017-9996-8. [Epub ahead of print]
- [28] Yan W, Liu X, Ma H, et al. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF- β -mediated alternative activation of macrophages[J]. *Gut*, 2015, 64(10):1593–1604. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307671.
- [29] Yarchoan M, Xing D, Luan L, et al. Characterization of the Immune Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23):7333–7339. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0950.
- [30] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
- [31] 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. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [32] 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. doi: 10.1007/s00535-016-1263-4.
- [33] Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3):528–534. doi: 10.1093/annonc/mdw651.
- [34] Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, et al. MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade[J]. *Immunity*, 2016, 44(3):609–621. doi: 10.1016/j.immuni.2016.01.024.
- [35] Nishida N, Kudo M. Oncogenic Signal and Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Oncology*, 2017, 93(Suppl 1):160–164. doi: 10.1159/000481246.
- [36] Liu H, Shen J, Lu K. IL-6 and PD-L1 blockade combination inhibits hepatocellular carcinoma cancer development in mouse model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2):239–244. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.128.
- [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. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.022.
- [38] 杜国盛, 周林, 朱志东, 等. Foxp3+调节性T细胞与肝癌肝移植患者术后肿瘤复发关系的研究[J]. *器官移植*, 2015, (5):311–315. doi:10.3969/j.issn.1674-7445.2015.05.007.
- Du GS, Zhou L, Zhu ZD, et al. Research on the relationship between Foxp3 +Regulatory T cell and tumor recurrence of patients after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Organ Transplantation*, 2015, (5):311–315. doi:10.3969/j.issn.1674-7445.2015.05.007.
- [39] 刘子荣, 张雅敏. 肝癌肝移植术后复发转移的防治与评估[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(6):424–426. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.06.015.
- Liu ZR, Zhang YM. Prevention and evaluation of tumor recurrence and metastasis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2018, 24(6):424–426. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.06.015.
- [40] Rammohan A, Reddy MS, Farouk M, et al. Pembrolizumab for metastatic hepatocellular carcinoma following live donor

- liver transplantation: The silver bullet?[J]. *Hepatology*, 2018, 67(3):1166–1168. doi: 10.1002/hep.29575.
- [41] Gassmann D, Weiler S, Mertens JC, et al. Liver Allograft Failure After Nivolumab Treatment-A Case Report With Systematic Literature Research[J]. *Transplant Direct*, 2018, 4(8):e376. doi: 10.1097/TXD.0000000000000814.
- [42] Munker S, De Toni EN. Use of checkpoint inhibitors in liver transplant recipients[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(7):970–973. doi: 10.1177/2050640618774631.
- [43] 王虎, 程玉佳, 夏芷晴, 等. CAR-T细胞疗法在抗肿瘤中的应用[J]. *徐州医科大学学报*, 2018, 38(10):692–695. doi:10.3969/j.issn.1000-2065.2018.10.015.
- Wang H, Cheng YJ, Xia ZQ, et al. Application of CAR-T cell therapy in anti-tumor treatment[J]. *Acta Academiae Medicinae Xuzhou*, 2018, 38(10):692–695. doi:10.3969/j.issn.1000-2065.2018.10.015.
- [44] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26):2545–2554. doi: 10.1056/NEJMoa1708566.
- [45] Hoseini SS, Cheung NV. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma using chimeric antigen receptors and bispecific antibodies[J]. *Cancer Lett*, 2017, 399:44–52. doi: 10.1016/j.canlet.2017.04.013.
- [46] Eshhar Z, Waks T, Gross G, et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(2):720–724.
- [47] Pan Z, Di S, Shi B, et al. Increased antitumor activities of glypican-3-specific chimeric antigen receptor-modified T cells by coexpression of a soluble PD1-CH3 fusion protein[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(10):1621–1634. doi: 10.1007/s00262-018-2221-1.
- [48] Melcher A, Parato K, Rooney CM, et al. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(6):1008–1016. doi: 10.1038/mt.2011.65.
- [49] Jebar AH, Errington-Mais F, Vile RG, et al. Progress in clinical oncolytic virus-based therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(Pt 7):1533–1550. doi: 10.1099/vir.0.000098.
- [50] Heo J, Reid T, Ruo L, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer[J]. *Nat Med*, 2013, 19(3):329–336. doi: 10.1038/nm.3089.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 宁克, 殷香保. 肝细胞癌免疫治疗的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(2):234–240. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.015

Cite this article as: Ning K, Yin XB. Research progress in immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(2):234–240. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.015

本刊 2019 年各期重点内容安排

本刊 2019 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 1 期 肝细胞癌基础与临床

第 2 期 胆道外科基础与临床

第 3 期 胰腺疾病基础与临床

第 4 期 胃肠肿瘤基础与临床

第 5 期 乳腺、甲状腺肿瘤基础与临床

第 6 期 主动脉疾病基础与临床

第 7 期 肝脏外科手术技术及方法

第 8 期 胆道外科手术技术及方法

第 9 期 胰腺外科手术技术及方法

第 10 期 胃肠外科手术技术及方法

第 11 期 乳腺、甲状腺外科手术技术及方法

第 12 期 血管外科手术技术及方法

中国普通外科杂志编辑部