

· 综 述 General review ·

免疫检查点阻断与肝癌化疗栓塞

张利捷, 梁 斌

【摘要】 肝癌化疗栓塞通过动脉内灌注化疗药和阻断肿瘤血供诱导大量肿瘤细胞死亡,但它对肿瘤免疫的影响尚不明确。免疫检查点抑制疗法是目前肿瘤免疫治疗的主导方法,对某些特定癌症疗效显著,但并不是对所有癌症普遍有效。早期研究表明免疫检查点阻断与消融或栓塞联合治疗肝癌具有协同抗肿瘤作用。本文就肝癌免疫学特点、免疫检查点抑制剂及其与化疗栓塞联合治疗作一综述。

【关键词】 化疗栓塞; 免疫检查点; 程序性细胞死亡蛋白 1; 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4; 肝细胞癌

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-04-0419-04

Immune checkpoint inhibition and chemoembolization of hepatocellular carcinoma ZHANG Lijie, LIANG Bin. Department of Radiology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province 430022, China

Corresponding author: LIANG Bin, E-mail: bliang@hust.edu.cn

【Abstract】 Through intra-arterial infusion of chemotherapeutic drugs and blocking tumor blood supply, hepatic chemoembolization induces substantial tumor cell death, but its effect on tumor immunity remains unclear. At present, immune checkpoint inhibition therapy is the leading method of tumor immunotherapy, which has a significant effect on certain cancers, although it is not effective for all cancers. Early studies have shown that immune checkpoint inhibition therapy combined with ablation or embolization has synergistic antineoplastic effect on hepatocellular carcinoma(HCC). This article aims to make a comprehensive review about the immunological characteristics, the immune checkpoint inhibitor and its combination therapy with the chemoembolization of HCC. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 419-422)

【Key words】 chemoembolization; immune checkpoint; programmed cell death protein-1; cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4; hepatocellular carcinoma

肝细胞癌(HCC)是我国常见的高度恶性肿瘤,迄今没有满意的治疗方法。TACE是目前治疗不可切除性肝癌的有效方法,但其远期疗效仍不理想^[1]。理论上,TACE能够诱导大量肿瘤细胞死亡,释放肿瘤抗原,从而启动机体免疫应答^[2]。然而,肝脏是一个有着特殊免疫性能的器官,肝癌可以通过多种机制发生免疫逃逸,以致机体抗肿瘤免疫反应在肝癌自然病程及常规治疗过程中的监视作用不能得到有效发挥^[3]。因此,研究TACE对肿瘤免疫学的影响,以及TACE联合免疫疗法治疗肝癌的疗效与机制,对提高肝癌介入治疗整体疗效具有重要意义。本文

将对肝脏相关免疫特点和肝癌介入治疗联合免疫抑制剂治疗相关研究进行综述。

1 肝脏免疫功能特点及肝癌免疫逃逸机制

肝脏具有特殊的免疫功能。解剖上,肝脏接受肝动脉和门静脉双重血供。门静脉引流来自肠道、胰腺和脾脏的静脉血,其中含有众多抗原和膳食营养成分,这些物质进入肝血窦后,窦壁高通透性和窦内低速血流有助于物质交换和免疫反应。肝脏含有多种免疫细胞,如各种淋巴细胞(T细胞、B细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞)、单核巨噬细胞、树

突状细胞、肝星状细胞、肝窦状内皮细胞等,这些细胞可在多种因素作用下产生免疫因子,共同构成复杂的免疫微环境,使肝脏成为免疫反应的重要靶器官和调节器官^[4]。肝脏的免疫功能主要有消除外来抗原和循环免疫复合物、调节免疫活性细胞的再循环及移位、产生免疫球蛋白参与全身免疫反应、制造补体增强非特异性免疫防御、产生多种免疫调节因子维持适度有效免疫力等^[3]。然而,肝脏免疫功能以免疫耐受为主。由于持续暴露于大量抗原和食物来源微生物刺激下,肝脏微环境需要处于复杂的免疫耐受活性状态,以维持免疫稳态。这不仅减弱了肝脏对肝癌形成及进展的免疫监视,而且对肿瘤治疗不利^[3-4]。

肝癌表现为免疫逃逸。细胞免疫是机体抗肿瘤的主要免疫方式,而肿瘤免疫反应状态主要是通过肿瘤微环境的肿瘤浸润淋巴细胞、免疫细胞、调节性 T 细胞(Treg)、促肿瘤巨噬细胞、骨髓衍生抑制细胞、免疫抑制细胞因子(如 TGF- β 、IL-10)及其代谢产物等生物标志作为评价标准。虽然外周血的免疫细胞亚群易于取样检测,但对肿瘤局部免疫状态的评价作用有限。对大多数肿瘤而言,以 CD8⁺ T 细胞为代表的免疫浸润代表有利的抗肿瘤免疫反应;而肿瘤微环境中 Treg、促肿瘤巨噬细胞、骨髓衍生抑制细胞、免疫抑制细胞因子及其代谢产物的增多则提示负性免疫调节作用^[2]。肝癌可以通过特有的自我保护机制逃逸于宿主的免疫监视,如分泌免疫抑制细胞因子、异常表达抗原和改变局部免疫微环境等。研究发现,肝癌组织中淋巴细胞浸润减少,而负性免疫调节细胞及细胞因子增多,这种免疫抑制性肿瘤微环境的形成与效应 T 细胞等免疫细胞激活、增殖及功能发挥相悖^[5]。

2 免疫检查点抑制剂及其临床应用

近年来,免疫疗法在治疗癌症中取得了突破性进展,其中免疫检查点抑制剂是目前肿瘤免疫治疗的热点。免疫检查点指免疫系统中存在的抑制受体和抑制信号通路,这些检查点在正常情况下可调节外周组织免疫反应的质量和强度,从而避免组织损伤,并参与维持对自身抗原的耐受;而在肿瘤组织中可被肿瘤所利用,抑制 T 细胞活性,从而形成免疫逃逸。细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)是近来备受关注的免疫检查点。CTLA-4

作为免疫抑制受体,位于活性 T 细胞表面,CTLA-4 与 T 细胞表现的协同刺激分子受体 CD28 具有高度同源性,两者具有相同的配体 CD80(B7.1)和 CD86(B7.2),CTLA-4 通过与 CD28 竞争性结合 B7 或招募磷酸酶到 CTLA-4 胞内结构域部分,降低 T 细胞受体和 CD28 的信号,从而抑制 T 细胞活化。CTLA-4 抑制 T 细胞反应的其他机制仍在研究中^[6]。PD-1 主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、NIC 细胞、Treg 等,其配体包括 PD-L1 和 PD-L2,PD-1 与 PD-L1 结合可阻断 T 细胞活化、增殖,起负性免疫调节作用。肿瘤细胞可以通过表达 PD-L1 并与 PD-1 相互作用抑制 T 细胞功能,从而逃避免疫杀伤^[7]。目前已有多种针对上述两个通路的抑制剂应用于临床,如 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab 和 tremelimumab,PD-1 抑制剂 nivolumab 和 pembrolizumab,PD-L1 抑制剂 atezolizumab,avelumab 和 durvalumab。这些抑制剂通过阻断免疫检查点分子与配体的相互作用,可增加肿瘤内淋巴细胞浸润、激活原始 T 细胞、逆转 T 细胞衰竭、减少肿瘤微环境中免疫抑制成分等,达到抗肿瘤免疫治疗目的^[2,6,8]。

免疫检查点抑制剂在多种恶性肿瘤治疗中展现了良好的应用前景。研究发现 PD-1/PD-L1 或 CTLA4 单抗治疗对晚期恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、复发/转移性头颈癌、卵巢癌、霍奇金淋巴瘤、肾细胞癌等肿瘤有显著疗效,可减缓肿瘤疾病进展、延长患者生存时间^[2,8]。更重要的是,免疫检查点抑制剂与其他大多数常规疗法(如化疗、放疗及靶向治疗等)具有协同抗肿瘤作用^[2]。潜在的联合治疗机制有免疫检查点抑制剂可弥补常规治疗中肿瘤免疫逃逸的不足;而常规治疗不仅可诱导大量肿瘤细胞死亡,释放肿瘤抗原,启动抗肿瘤免疫反应,又能使肿瘤减负荷提高免疫治疗效果。目前采用 PD-1/PD-L1 或 CTLA4 抑制剂与常规方法联合治疗肿瘤的临床试验已经在诸多癌症中开展,包括进展期非小细胞肺癌、肾细胞癌、结直肠癌、胃十二指肠癌、转移性前列腺癌、BRAF V600 突变的黑色素瘤、晚期黑色素瘤、复发性慢性髓性白血病、复发或难治性骨髓瘤等,部分已完成的试验显示了可喜的治疗效果^[2]。然而另一方面,免疫检查点抑制剂疗法在肿瘤治疗中也存在局限性,如部分癌症患者对免疫检查点抑制剂没有阳性反应,以及发生与治疗相关的不良事件。前者可能与不同肿瘤微环境构成差别、肿瘤细胞内源性信号参与及其他特殊肿瘤生物学特

征有关。不良事件是由于免疫治疗诱导的超生理免疫反应超出了关键器官的耐受所致,免疫介导的不良事件常模拟自身免疫性疾病,如自身免疫性肝炎、皮炎、炎性结肠炎、甲状腺炎和垂体炎等^[2]。

在肝癌领域,早期研究发现 PD-L1 高表达 HCC 患者的预后明显差于低表达患者,提示 PD-L1 可能作为肿瘤复发的预测因子,而 PD-1/PD-L1 通路可能代表治疗靶点^[9]。近来开展的免疫检查点抑制剂治疗临床试验也取得了重要进展。如 PD-1 抑制剂 nivolumab 单药治疗进展期 HCC 的 I/II 期试验(CheckMate 040),该试验在 I 期剂量爬坡阶段测试了 48 例患者,结果显示 0.1~10 mg/kg 剂量均未达到最大耐受剂量,客观反应率为 15%;在 II 期剂量扩展阶段测试了 214 例患者,采用 3 mg/kg 剂量,客观反应率为 20%,中位生存期在二线患者中接近 16 个月;安全性方面, nivolumab 在整个患者队列中具有可控性和一致性,并且与在其他肿瘤类型中观察到的相似,常见症状为疲劳,瘙痒,腹泻和肝酶升高^[10]。鉴于这些结果, nivolumab 已获 FDA 有条件性批准用于肝癌二线治疗,常规批准有待于比较 nivolumab 与索拉非尼一线治疗肝癌的 III 期临床试验结果^[11]。另一项非随机、开放型 II 期试验(KEYNOTE 224)采用 Pembrolizumab (PD-1 抑制剂)治疗索拉非尼治疗失败的进展期 HCC,结果显示客观反应率为 17%(18/104),44%(46/104) 患者病情稳定,该药正在接受两项 III 期随机试验进一步证实,也有望成为 HCC 二线治疗药物^[12]。采用 PD-L1 抑制剂 durvalumab 治疗肝癌的初步研究结果近期也在美国临床肿瘤学会大会中报道^[13]。其他 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床试验仍在进行中。现在的证据表明 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗进展期 HCC 具有较好的疗效和安全性。

3 肝癌 TACE 对免疫系统的影响

基于肝癌 90% 血供来源于肝动脉而正常肝实质 75% 来源于门脉、25% 来源于肝动脉的血供特点, TACE 可有效治疗肝癌同时最大程度避免肝损伤。经导管动脉内给药可提高肿瘤局部药物浓度,减低全身不良反应;后续栓塞肿瘤血管不仅可以诱导肿瘤缺血缺氧性坏死,还能够减少药物流失和延长药物与肿瘤细胞的作用时间,从而增强化疗药物的毒性效应,导致大量的肿瘤坏死^[1]。理论上来说, TACE 可以引起大量的肿瘤细胞裂解死亡,释放瘤内高免疫原性成分,启动机体免疫应答,包括外周免

疫细胞表型的改变,从而有助于肝癌治疗效果^[2,14]。

然而正由于 TACE 是由化疗和栓塞两部分构成,且化疗药物的种类和剂量不一致, TACE 后肝癌局部及全身免疫状态的变化较为复杂。该领域的研究较少且结果并不一致。一方面,有研究通过检测外周血中免疫细胞变化发现 TACE 可改善肝癌患者的细胞免疫功能^[15];另一方面,也有研究发现大肝癌患者 TACE 术后系统炎症反应与免疫功能失衡^[16],中性粒细胞增多而淋巴细胞减少^[17-18],增加了大肝癌转移的风险^[19]。还有研究发现常规化疗剂量 TACE 可明显抑制患者外周血中细胞免疫功能,而小剂量化疗药物 TACE 可提高细胞免疫功能^[20]。遗憾的是,这些研究均是采用外周血中的某些免疫细胞检测评价机体免疫反应,并不能完全、真实地反映肿瘤微环境的免疫状态。有必要系统地研究肝癌 TACE 后肿瘤组织及外周血中免疫相关生物标志的变化,以及灌注化疗与栓塞单因素对肿瘤免疫反应影响的权重。

常规化疗对免疫状态的影响是双相的。研究表明化疗既可导致免疫源性细胞死亡带来负面效应,也能通过减少肿瘤微环境中免疫抑制成分、增强抗原呈递细胞性能等增强免疫应答能力^[2]。目前应用于肝癌 TACE 的化疗药主要有蒽环类、铂类、氟类等,其中以蒽环类应用最为广泛。经导管动脉内灌注的化疗药剂量尽管低于常规外周化疗剂量,但是肿瘤内药物浓度明显高于外周血,这种灌注化疗对肿瘤微环境及机体免疫状态的影响可能不同于常规化疗。目前尚无研究针对该问题。

关于介入栓塞对肿瘤免疫反应的影响,有报道显示少数肝癌患者接受单纯栓塞后肿瘤原发灶及肺内转移灶自发消退,推测原因可能与栓塞治疗激活了宿主抗肿瘤免疫反应有关^[21]。另有研究发现介入栓塞可显著提升 T 细胞对甲胎蛋白的反应,并且这种甲胎蛋白特异性 T 细胞反应与更高的肿瘤坏死和更好的临床结果相关^[22]。然而,更多的研究表明介入栓塞对肿瘤免疫反应的影响是负面的。近来研究发现,介入栓塞可导致外周辅助 T 细胞减少,从而影响机体抗肿瘤能力^[23]。此外,栓塞诱导的缺氧微环境可抑制巨噬细胞功能、减弱免疫效应细胞的杀伤能力、抑制树突状细胞处理肿瘤抗原并将其呈递给淋巴细胞的能力^[24];缺氧还可通过激活 HIF-1 α 直接上调骨髓衍生抑制细胞、树突状细胞和癌细胞的 PD-L1 表达,从而参与免疫抑制和免疫逃逸^[25]。

4 TACE 与免疫检查点抑制剂联合治疗肝癌

肝癌 TACE 与免疫疗法的联合治疗正处于早期探索阶段。正如近来研究发现采用 CTLA-4 (另一种免疫检查点) 抑制剂辅助射频消融治疗进展期肝癌可增加肿瘤内 CD8⁺T 细胞数量, 并使患者在无进展生存期、肿瘤进展时间和总生存期方面获益; 该研究还显示 CTLA4 抑制剂联合 TACE 具有同样的协同抗肿瘤作用^[26]。另有数项临床试验正在进行之中, 例如针对 durvalumab (PD-1 抑制剂) 和 tremelimumab (CTLA-4 抑制剂) 联合 RFA、TACE 或冷冻消融治疗进展期肝癌或胆管癌的临床试验 (NCT02821754), 另一项评价 tremelimumab 联合 TACE 或消融治疗 HCC 的临床试验 (NCT01853618)^[27]。这些临床研究结果值得期待。

随着对免疫检查点分子在肝癌免疫逃逸中所起作用了解的逐渐加深, 大量临床研究通过阻断这些抑制性受体取得了一系列可喜可贺的结果, 基于此而不断创新的组合疗法正不断改变着 HCC 的治疗现状。不可否认, 免疫检查点抑制剂与介入疗法的联合最具希望, 有望开启进展期肝癌治疗的新篇章。

[参 考 文 献]

- [1] Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127: S179-S188.
- [2] Melero I, Berman DM, Aznar MA, et al. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15: 457-472.
- [3] Li S, Yang F, Ren X. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Drug Discov Ther*, 2015, 9: 363-371.
- [4] Matar P, Alaniz L, Rozados V, et al. Immunotherapy for liver tumors: present status and future prospects[J]. *J Biomed Sci*, 2009, 16: 30.
- [5] Greten TF, Wang XW, Korangy F. Current concepts of immune based treatments for patients with HCC: from basic science to novel treatment approaches[J]. *Gut*, 2015, 64: 842-848.
- [6] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 252-264.
- [7] Yao S, Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor[J]. *Cancer J*, 2014, 20: 262-264.
- [8] Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14: 1212-1218.
- [9] Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 971-979.
- [10] 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: 2492-2502.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69: 182-236.
- [12] 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: 940-952.
- [13] 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: 4071.
- [14] Hickey RM, Kulik LM, Nimeiri H, et al. Immuno-oncology and its opportunities for interventional radiologists: immune checkpoint inhibition and potential synergies with interventional oncology procedures[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28: 1487-1494.
- [15] Liao J, Xiao J, Zhou Y, et al. Effect of transcatheter arterial chemoembolization on cellular immune function and regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 6065-6071.
- [16] 韩聚强, 范公忍, 任永强, 等. 不同微创介入治疗原发性肝癌对机体 T 细胞免疫功能的影响[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 218-221.
- [17] 李虎子, 郭志, 王海涛, 等. 肝细胞癌患者 TACE 术后外周血调节性 T 细胞水平对预后的影响[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 998-1001.
- [18] 王立静, 苗同国, 宁更献, 等. 肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 165-168.
- [19] Xue TC, Jia QA, Ge NL, et al. Imbalance in systemic inflammation and immune response following transarterial chemoembolization potentially increases metastatic risk in huge hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36: 8797-8803.
- [20] 卢伟, 李彦豪, 何晓峰, 等. 经导管动脉化疗栓塞术中化疗药物剂量对肝癌患者 T 细胞亚群的影响[J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22: 524-526.
- [21] Heianna J, Miyauchi T, Suzuki T, et al. Spontaneous regression of multiple lung metastases following regression of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterialembolization. A case report[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54: 1560-1562.
- [22] Ayaru LI, Pereira SP, Alisa A, et al. Unmasking of alpha-fetoprotein-specific CD4⁺T cell responses in hepatocellular carcinoma patients undergoing embolization[J]. *J Immunol*, 2007, 178: 1914-1922.
- [23] Takaki H, Imai N, Contessa TT, et al. Peripheral blood regulatory T-cell and type 1 helper T-cell population decrease after hepatic artery embolization[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 1561-1568.
- [24] Jain RK. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26: 605-622.
- [25] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 alpha., and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211: 781-790.
- [26] 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: 545-551.
- [27] 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: 702-712.

(收稿日期: 2019-02-10)

(本文编辑: 俞瑞纲)