

肝癌免疫治疗联合靶向治疗的研究进展

卢天剑 崔敏^{通讯作者}

(暨南大学附属珠海医院 广东珠海 519000)

摘要: 肝癌, 是发病率及死亡率均较高的一种恶性肿瘤, 中晚期患者治疗难度大且效果多不理想, 如何提升此病患者的临床疗效, 一直以来是此方面专家们共同面临的世界性难题。目前, 对于中晚期肝癌患者而言, 使用分子靶向治疗已经成为了一个新的里程碑。免疫治疗是近几年用于治疗此病的另一种可行性方案, 通过对肿瘤表达抗原的识别, 并利用宿主自身的免疫系统杀灭肿瘤。但是, 不管是靶向治疗, 还是免疫治疗, 单药治疗的效果都是有限的, 因此上述两种方法联合治疗将势必成为又一个具有突破性的结合。近几年, 免疫治疗+靶向治疗的相关研究已经获得了初步的成效, 已然成为治疗肝癌的又一研究热点。本文对肝癌的免疫治疗、靶向治疗以及二者联合治疗的进展展开综述。

关键词: 肝癌; 靶向治疗; 免疫治疗

Progress in Immunotherapy Combined with Targeted Therapy for Liver Cancer

Lu Tianjian Cui Min^{Correspondent Author}

Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University Zhuhai, Guangdong 519000

[abstract] Hepatocellular carcinoma is a kind of malignant tumor with high morbidity and mortality, the treatment of middle and late stage patients is difficult and the effect is not ideal, how to improve the clinical efficacy of this disease, it has always been a worldwide problem faced by experts in this field. At present, for patients with advanced liver cancer, the use of molecular targeted therapy has become a new milestone. Immunotherapy is another feasible scheme for the treatment of this disease in recent years, through the recognition of tumor expressed antigens and the use of the host's own immune system to kill tumors. However, whether it is targeted therapy or immunotherapy, the effect of monotherapy is limited, so the combination of the above two methods is bound to become another breakthrough combination. In recent years, immunotherapy plus targeted therapy has achieved preliminary results, and has become another research hotspot in the treatment of liver cancer. This article reviews the progress of immunotherapy, targeted therapy and their combination therapy for liver cancer.

[Key words] Liver cancer; Targeted therapy; Immunotherapy

肝癌, 是导致人类死亡的一种恶性肿瘤, 此病发病率较高, 一直以来都是全世界范围内相关专家重点关注的难点问题。世卫组织预测到 2030 年, 将有超过 100 万人死于此病^[1]。对于此类肝癌患者而言, 早期经手术治疗可达到完全治愈的效果, 但是近 7 成的肝癌患者在就诊时病情即已到了中晚期, 已错过了最佳的手术治疗时机。经肝动脉栓塞化疗术 (TACE) 是一种姑息性治疗方案, 也是治疗此病的又一种主要方案, 但是其不足之处在于远期疗效不理想, 治疗后转移率及复发率均较高^[2]。2017 年, 免疫治疗的应用又为晚期肝癌的治疗带来了另一突破。不同于传统的治疗方法, 免疫治疗不会对肿瘤细胞直接造成破坏, 而是通过激活免疫细胞来实现杀死肿瘤的目的。但是单独应用免疫治疗或是单独应用靶向治疗效果均不够理想。二者联合的想法因此产生。本文将对免疫治疗、靶向治疗以及二者联合治疗的研究进展予以综述。

1、免疫治疗

1.1 免疫治疗的背景以及作用机制

免疫治疗的目标并不是肿瘤细胞, 而是免疫系统及肿瘤微环境, 通过激活患者自身的免疫功能进而实现杀死肿瘤细胞的目的, 或是激活患者自身抗肿瘤免疫应答实现对肿瘤细胞的发生、发展的抑制作用, 进而达到延长患者存活时间的目的。用于治疗肝癌的免疫治疗主要包括以下几种: 肿瘤疫苗、基因工程疫苗以及免疫检查点抑制剂 (ICI) 和过继性细胞免疫治疗 (ACT)^[3]。

1.2 免疫治疗的类型

(1) ICI 治疗, 此治疗方案可激活免疫细胞的杀伤力, 主要是激活了 T 细胞的活性, 进而发挥其抗肿瘤的能力^[4]。治疗肝癌时, 此治疗方案的主要靶点是程序性死亡受体 1 (PD-1) /PD-L1 以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)^[5]。其中常见的 PD-1 抑制剂有纳武单抗、帕博利珠单抗、信迪利单抗 (国产)、卡瑞利珠单抗; PD-L1 抑制剂主要有度伐利尤单抗、阿替利珠单抗; CTLA-4 抑制剂主要有易普利单抗、曲美木单抗。(2) ACT 治疗, 此治疗方案是将具有免疫活性的细胞从患者体内分离出来, 并在体外进行扩增或肿瘤抗原负载, 再将其送回患者体内, 进而实现杀伤

或是抑制肿瘤细胞的目的^[6]。它在预防肿瘤复发方面具有较好的效果。(3) 基因工程疫苗, 又称作 DNA 疫苗, 有研究称, DNA 疫苗可诱导小鼠体内特异性抗肝癌细胞的免疫应答^[4]。此方法很有可能成为未来治疗肝癌的安全且有效的方法。(4) 肿瘤疫苗, 是利用抗原性物质来使患者的免疫系统被激活, 诱导机体免疫应答, 进而清除或是抑制肿瘤细胞。此方案具有耐受性好以及安全性高的特点。

1.3 免疫治疗的优势及其不足之处

目前, 用于治疗晚期肝癌的免疫治疗方法主要是 ICI, 与靶向治疗相比较而言, ICI 治疗晚期肝癌时可使患者获得更长的总生存期 (OS), 但是不足之处在于免疫治疗的反应率较低, 仅为 10-20%, 若使用剂量过大还易导致患者出现不良反应, 单药治疗的作用也十分有限。

2、靶向治疗

2.1 靶向治疗的背景及作用机制

在 2007 年, FDA 批准索拉非尼用于治疗晚期肝癌的靶向药, 后又陆续批准了 5 种靶向药治疗此病。靶向治疗是指从分子水平来逆转细胞的恶性生物学行为, 进而实现抑制肿瘤细胞生长的目的^[5]。目前用于治疗肝癌的靶向药物主要分为了两类: 一类是单纯血管生成抑制剂类, 另一类是多激酶抑制剂类。

2.2 单纯血管生成抑制剂

肝癌为一种富血流肿瘤^[5], 肝脏肿瘤细胞对于血管的生成具有促进作用, 进而可为肿瘤组织的生长提供源源不断的营养物质, 而且血流丰富也为肿瘤细胞转移提供了便利条件^[6]。血管生成抑制剂通过抑制肿瘤细胞血管的生成而实现抑制肿瘤发展的目的。用于治疗肝癌的血管生成抑制剂为莫芦单抗。

2.3 多激酶抑制剂

多激酶抑制剂可以通过多种途径对肿瘤的发生及发展起到抑制作用, 索拉非尼、卡博替尼等均为多激酶抑制剂。目前, 索拉非尼已经是治疗晚期肝癌的一线用药。瑞戈非尼是在对索拉非尼进行优化时发现的另一种多激酶抑制剂, 它的抗血管生成能力更强, 而

且对信号通路的影响更大；目前它已成为索拉非尼治疗失败时的二线治疗方案^[7]。还有一项针对卡博替尼的研究证实，此药能够明显延长晚期肝癌患者的中位总生存期（mOS），但是它的效果并没有得到普遍认可，我国也没有将其作为治疗晚期肝癌的二线药物。

2.4 靶向治疗的优及其不足之处

靶向治疗在延长晚期肝癌患者 OS 方面得到了认可，但是此治疗方案的不足之处在于副作用较大，且易出现耐药的情况，治疗有效率也不是十分理想。

3、免疫治疗联合靶向治疗

目前，临床上治疗晚期肝癌患者时已经普遍采取免疫治疗或靶向治疗，但是大量研究证实了单独应用上述方法中的任意一种疗效都不尽满意，因此人们大胆的提出了联合应用免疫治疗和靶向治疗的方案。

3.1 不同类型联合治疗

(1) 仑伐替尼+帕博利珠单抗，有学者对 2015–2017 采取此治疗方案的 53 例子宫内膜癌患者资料进行了统计，结果显示此方案的疗效受到了 FDA 的肯定以及推荐。还有学者对 100 例晚期肝癌患者进行了研究，将仑伐替尼+帕博利珠单抗作为治疗时的一线用药，结果显示疾病总控制率（DCR）达到了 88%，mOS 达到了 22 个月。(2) 仑伐替尼+纳武单抗，2020 年，美国临床肿瘤学会（ASCO）在胃肠道肿瘤研讨会上报道了关于此治疗方案治疗 HCC 的研究，结果显示研究中 30 例患者 DCR 达到了 96.7%，治疗效果显著^[8]。(3) 贝伐珠单抗+阿替利珠单抗，2020 年 5 月份，一项三期研究称此治疗方案的疗效比单独使索拉非尼的治疗效果显著，该治疗方案使得患者的无进展生存时间（PFS）延长了 2.5–6.8 个月。目前，FDA 已将此方案作用没有接受过系统化治疗的肝癌患者的一线治疗方案^[9]。(4) 卡博替尼+纳武单抗，2021 年的胃肠道肿瘤研究计会，有专家团队报道了一项 1 期研究，研究中对 15 例超手术指征边缘的肝癌患者或是局部晚期 HCC 患者采取了此治疗方案，治疗 8 周后，结果显示有 12 例患者成功接受了完全切除（RO）手术，但其中有 5 例出现了严重病理反应。3.2 联合治疗时患者常见的不良反应

联合治疗虽然能够获得更理想的效果，但是也易引起多种紧急不良反应，常见的有高血压、厌食、乏力、腹泻等。

4 小结及展望

近几年，相关专家对肝癌治疗在不断进行更为深入的研究，但是整体的结论都是，联合采取免疫治疗和联合治疗的效果要优于单药治疗。联合治疗方案不仅对晚期肝癌的治疗中获得了突破性的进展，而且，在局部医疗以及术前新辅助治疗、转治疗以及辅助治疗中也展现出了较为理想的应用前景。但是，目前仍有一些问题亟需解决。目前临床上使用联合治疗时仍采取的是试验性剂量，最佳使用剂量以及最大耐受剂量仍无统一标准。此外，联合治疗的明显不足之处在于，用药后发生不良反应的情况也较多，且多与消化系统相关，因此用于肝癌患者的治疗时尤其需要谨慎。

参考文献：

- [1]VILLANUEVA A.Hepatocellular carcinoma[J].N Engl J Med.2019,380(15):1450–1462.
- [2]韩玥,黄振,姜志超,等.肝癌靶向治疗专家共识(草案)[J].肝癌电子杂志,2020,7(2):2–11.
- [3]赵星,顾杨卓,宋相容.mRNA 致敏的树突状细胞用于肿瘤免疫治疗的研究进展[J].药学报,2019,54(10):1818–1823.
- [4]黄城督,张明浩,靳嵩,杨绪鹏,何坤,张雪,王志鹏,赵德信.TACE 联合靶向或免疫药物在不可切除肝癌患者治疗中的现状[J].中国医药科学.2023,13(2):44–48.
- [5]黄沾任,宁金月,李汉卿,陈念平.免疫联合靶向治疗在晚期肝癌转化治疗中的研究进展[J].岭南现代临床外科.2022,22(1):110–114.
- [6]谭余平,廖正银.TACE 联合分子靶向药物及免疫检查点抑制剂治疗肝癌的研究进展[J].介入放射学杂志.2022,31(10):1027–1031.
- [7]罗茜茜,陈佳梅,石薇,陈永顺.晚期原发性肝癌靶向及免疫治疗的研究进展[J].山东医药.2023,63(1):92–96.
- [8]薛怀博,赵国刚,熊永福.肝癌免疫治疗联合靶向治疗的研究进展[J].临床医学研究与实践.2022,7(1):191–194+198.