

网络出版时间: 2024-07-19 09:03:32 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240717.1654.024>

◇ 专家笔谈 ◇

肝癌免疫治疗的挑战与机遇

孙倍成

摘要 肝癌在全球范围内是第六大最常见的癌症类型,同时也是导致癌症死亡的第三大原因。约有30%的患者在诊断时处于肝癌早期阶段,此时可以通过包括肝部分切除术和肝移植在内的治愈性治疗手段进行治疗,使得患者的中位总生存期能够超过60个月。然而,大多数患者在被确诊时已进展至肝癌晚期,此时的治疗选项常可采用靶向治疗和免疫检查点抑制剂。尤其是包含免疫检查点抑制剂的系统性治疗,在显著改善晚期肝癌患者的预后方面可发挥重要作用。因此,深入探索肝癌的免疫微环境特征,积极识别免疫治疗的生物标志物,对于推进和完善肝癌免疫治疗至关重要。

关键词 肝癌;免疫微环境;生物标志物;免疫治疗

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)08-1295-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.001



肝癌是全球第六大最常见癌症,也是癌症相关死亡的第三大主要原因,仅次于肺癌和结直肠癌^[1]。其中,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为最常见的原发性肝癌类型。过去二十年里,有效的系统治疗策略显著提升了晚期肝癌患者的预后^[2-4]。特别是包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)在内的治疗方案目前已作为临床指南中的一线治疗方法^[3,5]。然而,这一系统治疗领域的重大进展,并未在早期肝癌治疗中得到同等的提升。而早期肝癌的治疗主要采用旨在治愈的手段,如肝脏切除术、肝移植和局部消融^[1-2]。此外,ICI联合靶向治疗显著改善了肝癌患者的预后,已经成为肝癌治疗新的系统疗法^[3]。该文将从癌症的特征、肝癌免疫微环境的特征以及免疫治疗

临床进展等方面进行概述。

1 癌症的特征

2000年,Hanahan et al^[6]首次提出“癌症的六大特征”,这一理论成为揭示癌症生物学本质的重要里程碑。2011年,他们将这一理论扩展为“癌症的十大特征”,包括:持续增殖、逃避生长抑制、抵抗细胞死亡、无限复制能力、诱导血管生成、侵袭与转移、代谢重编程、免疫逃逸、促进炎症以及基因组的不稳定性与突变^[7]。2022年,Hanahan^[8]进一步补充了四项特征:表型可塑性解锁、非突变驱动的表现遗传重编程、微生物群多样性以及细胞衰老。这些特征不仅揭示了癌细胞与正常细胞在生理和分子水平上的本质区别,也体现了癌症在不同类型之间的高度异质性和复杂性。

众所周知,癌症不仅是单一细胞层面的异常,而是涉及整个生物体的综合系统性问题,包括肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的复杂交互、癌症本身的异质性以及肿瘤与宿主微生物群之间的相互作用等。其中,TME不仅为癌细胞提供了生存与繁衍的场所,还通过细胞间的互动和信号传递,深刻影响着癌症的发展轨迹和对治疗的反应^[9]。肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)作为TME的一个子集,主要包括各种类型的免疫细胞[如T细胞、B细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)等]和免疫相关因子

2024-05-16 接收

基金项目:安徽省临床医学研究转化专项(编号:202204295107020008);安徽省高校科研项目(编号:2022AH010070)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院肝胆胰及移植外科,合肥230022

作者简介:孙倍成,男,博士,教授,主任医师,博士生导师,责任作者;现任安徽医科大学第一附属医院院长,教育部长江学者特聘教授,中华医学会器官移植分会青年委员,中华肿瘤学会肝癌学组委员,安徽省医学会副会长。获得省部级一等奖4项、国家科学技术进步奖二等奖1项、国家发明专利11件。为国家杰出青年科学基金获得者、国家高层次人才特殊支持计划领军人才,享受国务院政府特殊津贴;E-mail: sunbc@ahmu.edu.cn

(如细胞因子、趋化因子等)^[10]。与 TIME 相关的癌症特征包括免疫逃逸、促进炎症以及代谢重编程。首先,在免疫逃逸方面,癌细胞通过多种机制避免被宿主免疫系统识别和清除,如上调免疫检查点蛋白的表达抑制 T 细胞激活,并通过分泌免疫抑制因子形成免疫抑制的微环境^[11]。其次,在促进炎症方面,肿瘤通过激发慢性炎症反应促进其生长。有研究团队发现,在肝癌中,肝细胞释放的促炎因子[如肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素(interleukin, IL)-6]推动巨噬细胞向促炎表型极化,加剧肝脏炎症并促进肝癌生长^[12]。最后,在代谢重编程方面,癌细胞与免疫细胞在 TME 中争夺营养物质和氧气,影响免疫细胞功能及癌细胞存活,如癌细胞通过高效糖酵解耗尽局部环境中的葡萄糖,降低 T 细胞活性^[13]。

深入理解与 TIME 相关的这些特征,对于开发创新的癌症治疗方案及提升现有治疗方法的效果至关重要。将癌症的复杂性,特别是 TME 及系统生物学的视角纳入考虑,对推动癌症研究和治疗的进展具有重要意义。随着对这一疾病认知的不断深化,有望为患者带来更加有效和精准的治疗选择,开辟抗击癌症的新希望。

2 肝癌免疫微环境的特征

癌症免疫监视是由先天免疫和适应性免疫相互作用的动态过程,在 TIME 的复杂调节下进行。肝脏 TME 是一个由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、内皮细胞和周细胞等组成的复杂网络^[10,14]。这些细胞产生的非细胞成分包括炎症相关的细胞因子、生长因子和细胞外基质蛋白^[15]。肝癌免疫微环境的核心特征包括树突状细胞(dendritic cell, DC)功能障碍、NK 细胞功能失调、T 细胞耗竭以及免疫抑制细胞的浸润,这些因素共同促进肿瘤生长^[10]。

2.1 免疫细胞功能障碍 DC 在抗癌免疫中起关键作用,通过摄取抗原并向 T 细胞呈递,桥接先天性与适应性免疫,触发抗肿瘤免疫反应^[16]。然而,在肝癌的 TIME 中,DC 的成熟和抗原呈递能力受损,导致 T 细胞介导的免疫反应缺陷。这种 DC 功能障碍与 Wnt- β -连环蛋白信号通路的异常活化相关^[17]。在肝癌中,此信号通路的激活导致支持 DC 招募的趋化因子 CCL5 下调,进而引发抗原呈递失败和细胞毒性 T 细胞(CTL)功能缺陷^[17-18]。

NK 细胞是先天免疫系统的前线效应细胞,通过释放颗粒酶、穿孔素、TNF- α 和干扰素- γ (interfer-

on- γ , IFN- γ) 等分子实现对肿瘤细胞的裂解作用。尽管 NK 细胞拥有强大的杀伤力,但在 TIME 中,其浸润能力和效应功能受抑制,导致功能耗竭,表现为 TNF- α 和 IFN- γ 分泌降低,以及程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T cell immunoglobulin and mucin domain-3, TIM-3)和 T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)等抑制性受体的表达增加^[19-20]。NK 细胞表面的关键激活受体 NKG2D 表达下调,进一步预示其功能下降^[21]。肿瘤细胞通过将 NKG2D 配体(如 MHC-I 类相关分子 MICA)释放入血液,削弱 NK 细胞介导的免疫监视^[22]。NK 细胞上的 2B4 受体与肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)上的 CD48 相互作用后, NK 细胞迅速激活、耗竭并最终死亡^[23]。尽管 NK 细胞本来具备抗肿瘤的潜能,但 TME 中错综复杂的免疫抑制网络,对 NK 细胞发挥其全面功能构成了挑战。

T 细胞(特别是 CD8⁺ T 细胞)在适应性免疫反应中扮演核心角色,是抗肿瘤免疫的关键效应细胞。早期, T 细胞得以富集并被激活,发展为细胞毒性 T 细胞,通过释放细胞毒性颗粒和分泌 TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子来直接杀死肿瘤细胞。然而,随着疾病进展, T 细胞数量减少,肿瘤抗原特异性的 CD8⁺ T 细胞逐渐表现为耗竭状态,效应功能受损^[24-25]。此外,内皮细胞表达的 FasL 已被证实能引起 CD8⁺ T 细胞的选择性凋亡^[26]。T 细胞耗竭的关键指标包括 PD-1、TIM-3、TIGIT、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)及淋巴细胞激活基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)等免疫检查点的表达^[27]。而胸腺细胞选择相关的高迁移率组蛋白(thymocyte selection-associated high mobility group box protein, TOX)在 T 细胞成熟与分化中发挥关键作用^[28]。该研究团队在探索肝癌免疫微环境方面取得了重大进展。在肝癌背景下,高表达 TOX 的 CD8⁺ T 细胞呈现出明显的耗竭状态。降低 TOX 表达可提升抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的肿瘤抑制能力,并减轻 T 细胞的耗竭状态;反之,TOX 过表达会削弱这些细胞的抗肿瘤作用,并加剧 T 细胞耗竭。TOX 通过防止 PD-1 降解,加剧抗肿瘤 CD8⁺ T 细胞的耗竭^[29]。此外,经过多年的探索研究,有研究团队^[30]首次发现肿瘤引流淋巴结(TdLNs)内存在对肿瘤抗原具有特异性反应的记忆

CD8⁺T 细胞(TdLN-TTSM),并阐明了 PD-1/程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1,PD-L1)免疫检查点阻断治疗的具体机制。这一过程并非直接影响肿瘤中的耗竭 T 细胞,而是通过扩增和动员肿瘤引流淋巴结中的记忆 CD8⁺T 细胞,使其迁移到肿瘤组织并分化为效应 T 细胞,从而执行抗肿瘤功能。这一发现挑战了传统认为“在肿瘤负荷下,仅存在耗竭 T 细胞而无肿瘤特异性记忆 T 细胞”的观点,深化了人们对 TIME 下抗 PD-1/PD-L1 作用机制时空动态的理解,并为未来的肿瘤免疫治疗策略优化提供了重要的理论支撑。

2.2 免疫抑制细胞的形成 在肝癌中,异质性的免疫抑制细胞在免疫微环境中发挥重要作用,且与患者不良预后密切相关^[31]。这些细胞包括 TAMs、中性粒细胞、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)、调节性 T 细胞(regulatory T cells,Tregs)、调节性 B 细胞(regulatory B cells,Bregs)等。TAMs 和 MDSCs 在实体肿瘤中通过使 T 细胞耗竭进而影响免疫反应,并常成为肝癌免疫治疗的靶点^[32]。

TAMs 由外周血单核细胞衍生的巨噬细胞和肝脏驻留的 Kupffer 细胞组成^[33]。TAMs 具有可塑性,可根据某些刺激的存在,在经典的抗肿瘤 M1 型和促肿瘤 M2 型之间转换^[34]。然而,在 TIME 中,TAMs 倾向于转变为促使 T 细胞耗竭的 M2 型巨噬细胞,有利于肝癌的免疫逃逸且预后较差^[35]。TAMs 通过分泌免疫抑制性细胞因子(如 IL-10、TGF- β)、促进血管新生、招募 Tregs 等多种方式促进肝癌发展和免疫逃逸^[36],其 PD-L1 的表达进一步削弱 CTL 的抗肿瘤效应^[37]。研究^[38-39]指出,IL-6 和肝癌细胞衍生外泌体等因素可促进 TAMs 中 PD-L1 的表达。M2 型巨噬细胞通过上调 IL-10 与下调 IL-12 促使 CD4⁺T 细胞向促肿瘤的辅助性 T 细胞(helper T cell,Th) 2 型分化,与肝癌患者不良预后相关^[31,40]。因此,将 TAMs 从 M2 型重编程为 M1 型对癌症免疫治疗至关重要。同时,中性粒细胞通过促进免疫抑制、支持肿瘤细胞生存、重塑细胞外基质和促进血管生成等机制,加速肿瘤发展^[41]。这些发现强调了调控免疫微环境对改善肝癌治疗效果的潜在重要性。

MDSCs 是一组异质性的未成熟髓系细胞,在肝癌免疫微环境中发挥强大的免疫抑制作用。与健康个体相比,肝癌患者血液中的 Treg 细胞和 MDSCs 数量显著增加^[42]。MDSCs 通过多种机制促进免疫

抑制,包括精氨酸酶 1 和 iNOS 引发的 L-精氨酸匮乏抑制 T 细胞激活^[14,43-44],分泌 IL-10 和 TGF- β 招募 Tregs^[14,45],通过活性氧对 T 细胞产生毒性作用^[46],以及促进 CD4⁺T 细胞向 Tregs 转化增强肿瘤免疫耐受性^[47]。此外,MDSCs 还可以促进 TAMs 向 M2 型巨噬细胞极化^[48]。因此,深入探究 MDSCs 介导的免疫抑制机制,开发减少这些细胞数量的策略,将为逆转肝癌中的免疫抑制微环境开辟新的治疗途径。

Tregs 在免疫微环境中通过多种机制抑制 T 细胞的活化、增殖和效应功能,被认为是诱导免疫耐受的重要细胞^[49]。在肝癌中,Tregs 的增加促进了癌症发展,并且与患者较差的生存预后密切相关^[50]。此外,Th2 分泌的 IL-4 可能通过招募 TAMs 发挥免疫调节作用^[49]。在免疫微环境中,多种非常规 T 细胞亚群出现功能失调,包括自然杀伤 T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞^[51]。

B 细胞在免疫系统中具有双重作用:一方面,它们通过产生抗肿瘤抗体和激活 T 细胞增强免疫治疗;另一方面,它们也可能促进肿瘤发展^[52]。在肝癌免疫微环境中,Bregs 通过多种机制助推肝癌实现免疫逃逸并促进其生长。Bregs 可以抑制细胞毒性 CD8⁺T 细胞的功能以及 Th1 和 Th17 细胞的炎症反应,并促进 Tregs 分化^[53]。它们还通过分泌免疫抑制性细胞因子(如 IL-10 和 TGF- β),直接限制效应 T 细胞的激活和扩增,进而抑制抗肿瘤免疫反应^[54]。此外,Bregs 还通过表达 PD-L1 与 PD-1 的相互作用,进一步抑制 T 细胞功能^[54]。这些作用共同突显了 Bregs 在肝癌免疫微环境中的地位,为开发针对肿瘤免疫治疗的新靶点提供了方向。

3 肝癌的免疫治疗临床进展

近年来,免疫治疗在肝癌领域取得了突破性的临床进展,这得益于对肝癌免疫微环境的深入理解和新型免疫治疗策略的创新发展。肝癌的治疗方法主要根据患者的疾病阶段进行选择^[55]。早期肝癌通常采用手术切除、肝脏移植和局部消融技术进行治疗。中期肝癌多采用经导管动脉栓塞(TACE)等介入放射治疗^[56]。而晚期肝癌则依赖于系统性治疗,包括靶向治疗和 ICI 的应用^[3,57]。尽管免疫治疗取得了显著进展,但这些进展在早期肝癌的治疗实践中尚未实现广泛应用^[1-2]。

3.1 ICI 疗法 ICI 疗法是一种革命性的癌症治疗方式,它通过激活人体自身的免疫系统来攻击癌细

胞。这种治疗方法主要针对免疫系统的“检查点”。在正常情况下,这些检查点帮助防止免疫系统对健康细胞的攻击,维持自身耐受性和免疫平衡。然而,癌细胞可以利用这些机制来逃避免疫系统的监视和攻击。通过抑制这些检查点,ICI 疗法可以解除癌细胞对免疫系统的“隐身”状态,使得免疫细胞能够识别并消灭癌细胞。近年来,ICI 疗法在肝癌治疗中取得重大进展,特别是在针对 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 的抑制剂方面。

PD-1 是 T 细胞表面的免疫检查点,能与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合,抑制 T 细胞活性并促进肿瘤逃逸。纳武利尤单抗 (Nivolumab) 和帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 是针对 PD-1 的两种抗体,均已获批用于晚期肝癌治疗。纳武利尤单抗在 CheckMate 040 试验中显示出对晚期肝癌患者的有效性,客观反应率为 15% ~ 20%,疾病控制率为 58% ~ 64%^[58]。经过长达 5 年的随访,对于未曾接受过索拉非尼治疗和已有索拉非尼治疗经历的肝癌患者,研究^[59]显示,未接受索拉非尼治疗的患者客观反应率为 20%,而已接受索拉非尼治疗的肝癌患者客观反应率为 14%;中位总生存期分别达到 26.6 个月和 15.1 个月。总的来说,不论是否有索拉非尼治疗经历,纳武利尤单抗治疗均能为晚期肝癌患者带来持续的临床疗效,且具备可控的安全性。而 KEYNOTE-224 研究^[60]显示,晚期肝癌患者对帕博利珠单抗的客观反应率达到 17%。经过 2.5 年的跟踪随访,KEYNOTE-224 研究的最新结果显示客观反应率提升至 18.3%,中位无进展生存期和中位总生存期分别延长至 4.9 个月和 13.2 个月^[61]。随后,在三期 KEYNOTE-240 研究中,相较于安慰剂,帕博利珠单抗使总生存期延长了 3 个月^[62-63]。

CTLA-4 是另一个调节 T 细胞活性的免疫检查点,通过与 B7 家族分子结合抑制 T 细胞。虽然针对 CTLA-4 的 ICI 疗法在黑色素瘤等其他类型的癌症中已被证明有效,但其在肝癌治疗中的应用仍处于探索阶段。替西木单抗 (Tremelimumab) 是一种 CTLA-4 抑制剂,在一项针对 HCV 感染背景下的晚期肝癌患者的研究^[57]中,作为单药治疗或与 PD-L1 的一种抑制剂度伐利尤单抗 (Durvalumab) 联合使用,展现出了一定的临床疗效。在 CheckMate 040 研究的另一个亚组中,研究了纳武利尤单抗联合 CTLA-4 的一种抑制剂伊匹单抗 (Ipilimumab) 以不同剂量治疗对索拉非尼耐药的晚期肝癌患者。约 30% 的患者对此治疗方案产生了反应,中位总生存

期达到 22.8 个月^[64]。最新的 HIMALAYA 试验^[57]结果凸显了单次给药的替西木单抗与间隔给药的度伐利尤单抗 (STRIDE 方案) 的卓越疗效,其在总生存期和肿瘤反应率上优于索拉非尼。

尽管 ICI 疗法在晚期肝癌中取得进展,但仍面临个体疗效差异、治疗成本高和免疫相关不良事件等挑战。未来研究方向包括优化患者筛选标准、开发新型 ICI、探索与靶向治疗和局部治疗的联合策略。近期开发的双特异性抗体药物 (如 AK104) 在实体瘤治疗中展现出巨大潜力^[65],因此,这类药物在晚期肝癌治疗中的应用正在被积极研究。此外,多项临床试验 (如 LEAP-012、ABC-HCC 和 EMERALD) 正在研究将局部治疗与免疫治疗结合用于中期肝癌^[66]。总之,ICI 疗法为肝癌患者提供了新的治疗希望。随着对肝癌免疫微环境理解的加深和临床数据的积累,ICI 疗法在肝癌治疗中的应用有望进一步优化和扩展。

3.2 ICI 联合靶向治疗 ICI 通过阻断肿瘤细胞抑制免疫反应的能力,激活机体的免疫应答,对抗肿瘤。靶向治疗则通过抑制肿瘤生长和扩散的关键分子和途径来遏制肿瘤发展。将 ICI 与靶向治疗相结合,期望通过协同作用增强治疗效果、延长生存期并减少耐药性,已成为近来肿瘤治疗研究的热点。

在肝癌治疗领域,已有多项临床试验探索 ICI 与靶向治疗的联合应用,特别是抗 PD-1/PD-L1 治疗与酪氨酸激酶抑制剂的联合使用。卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab) 是一种 PD-1 抑制剂,其与阿帕替尼联合治疗在一线和二线治疗中显示了良好的疗效,客观反应率分别为 34.3% 和 22.5%^[67]。三期 CARES-310 试验^[68]表明,该联合疗法与索拉非尼相比,大幅降低了疾病进展和死亡风险。此外,与单独使用索拉非尼相比,尽管 PD-L1 的一种抑制剂阿替利珠单抗 (Atezolizumab) 与卡博替尼联合使用提高了无进展生存期,但并未显著改善总生存期^[69]。

IMbrave150 研究首次证明,阿替利珠单抗与一种血管内皮生长因子抑制剂贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 组合在未经治疗的晚期肝癌患者中显著改善了总生存期和无进展生存期,且具有可控的安全性^[3,70]。这一积极成果推动了新的晚期肝癌治疗指南的发布,凸显了免疫靶向治疗的强大疗效和可控安全性。三期研究明确显示,与索拉非尼相比,一种 PD-1 抑制剂信迪利单抗 (Sintilimab) 与贝伐珠单抗生物类似药联合使用在改善中位总生存期和无进展生存期方面取得了显著进展^[71]。因此,改善 TME

和增强免疫识别,以增强免疫治疗的效果显得尤为重要。

尽管 ICI 与靶向治疗的联合应用在肝癌治疗中展现了巨大的潜力,但仍面临挑战,包括最佳药物组合的选择、适当剂量的确定和治疗相关不良反应的管理。未来研究需聚焦解决这些挑战并发现相关生物标志物,以找到最可能从联合疗法中获益的肝癌患者。总之,ICI 与靶向治疗的联合应用开辟了治疗肝癌患者新的途径,展示了改善生存期的潜力。随着更多的临床试验进行和研究深入,这种联合疗法有望成为肝癌治疗策略的重要部分。

4 结语

肝癌是一种在高度免疫耐受背景下起源的复杂疾病,其免疫微环境具有强大的免疫抑制特性。尽管肝癌的免疫治疗取得了显著进展,但仍面临个体化差异、耐药性机制多样性和治疗相关不良反应管理等挑战。未来研究需深入探究肿瘤免疫逃逸机制,开发更精确的生物标志物,探索新的治疗靶点和组合策略。此外,加强跨学科合作、优化临床试验设计,并运用人工智能等新兴技术辅助治疗决策,将为肝癌患者带来更大的希望。随着这些研究工作的推进,肝癌免疫治疗在临床应用中将展现出巨大潜力。

参考文献

- [1] Llovet J M, Kelley R K, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6.
- [2] Llovet J M, Pinyol R, Kelley R K, et al. Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(4): 386–401.
- [3] Finn R S, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894–905.
- [4] Cappuyns S, Corbett V, Yarchoan M, et al. Critical appraisal of guideline recommendations on systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(3): 395–404.
- [5] Singal A G, Llovet J M, Yarchoan M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1922–65.
- [6] Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57–70.
- [7] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–74.
- [8] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31–46.
- [9] Yuan S, Almagro J, Fuchs E. Beyond genetics: driving cancer with the tumour microenvironment behind the wheel[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(4): 274–86.
- [10] Llovet J M, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 151–72.
- [11] Chen J, Feng W, Sun M, et al. TGF- β -induced SOX18 elevation promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis through transcriptionally upregulating PD-L1 and CXCL12[J]. *Gastroenterology*, 2024, 167(2): 264–80.
- [12] Zhang W, Zhangyuan G, Wang F, et al. The zinc finger protein Miz1 suppresses liver tumorigenesis by restricting hepatocyte-driven macrophage activation and inflammation[J]. *Immunity*, 2021, 54(6): 1168–85. e8.
- [13] Lin J, Rao D, Zhang M, et al. Metabolic reprogramming in the tumor microenvironment of liver cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 6.
- [14] Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(3): 222–32.
- [15] Yang J D, Nakamura I, Roberts L R. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets[J]. *Semin Cancer Bio*, 2011, 21(1): 35–43.
- [16] Wculek S K, Cueto F J, Mujal A M, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 7–24.
- [17] de Galarreta M R, Bresnahan E, Molina-Sánchez P, et al. β -Catenin activation promotes immune escape and resistance to anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(8): 1124–41.
- [18] Nishida N. Role of oncogenic pathways on the cancer immunosuppressive microenvironment and its clinical implications in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3666.
- [19] Tang F, Li J, Qi L, et al. A pan-cancer single-cell panorama of human natural killer cells[J]. *Cell*, 2023, 186(19): 4235–51. e20.
- [20] Zhou Y, Cheng L, Liu L, et al. NK cells are never alone: crosstalk and communication in tumour microenvironments[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 34.
- [21] Lazarova M, Steinle A. Impairment of NKG2D-Mediated Tumor Immunity by TGF- β [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2689.
- [22] Arai J, Goto K, Tanoue Y, et al. Enzymatic inhibition of MICA sheddase ADAM17 by lomofungin in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2575–83.
- [23] Wu Y, Kuang D M, Pan W D, et al. Monocyte/macrophage-elicited natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma is mediated by CD48/2B4 interactions[J]. *Hepatology*, 2013, 57(3): 1107–16.
- [24] Tan J, Fan W, Liu T, et al. TREM2(+) macrophages suppress CD8(+) T-cell infiltration after transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 126–40.
- [25] Cai N, Cheng K, Ma Y, et al. Targeting MMP9 in CTNNB1

- mutant hepatocellular carcinoma restores CD8(+) T cell-mediated antitumor immunity and improves anti-PD-1 efficacy [J]. *Gut*, 2024, 73(6): 985 – 99.
- [26] Motz G T, Santoro S P, Wang L P, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 607 – 15.
- [27] Baessler A, Vignali D A A. T cell exhaustion[J]. *Annu Rev Immunol*, 2024, 42(1): 179 – 206.
- [28] Scott A C, Dündar F, Zumbo P, et al. TOX is a critical regulator of tumour-specific T cell differentiation [J]. *Nature*, 2019, 571(7764): 270 – 4.
- [29] Wang X, He Q, Shen H, et al. TOX promotes the exhaustion of antitumor CD8(+) T cells by preventing PD1 degradation in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 731 – 41.
- [30] Huang Q, Wu X, Wang Z, et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8(+) T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes[J]. *Cell*, 2022, 185(22): 4049 – 66. e25.
- [31] Prieto J, Melero I, Sangro B. Immunological landscape and immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(12): 681 – 700.
- [32] Chen Q, Sun T, Jiang C. Recent advancements in nanomedicine for ‘cold’ tumor immunotherapy [J]. *Nanomicro Lett*, 2021, 13(1): 92.
- [33] Delire B, Henriot P, Lemoine P, et al. Chronic liver injury promotes hepatocarcinoma cell seeding and growth, associated with infiltration by macrophages [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(7): 2141 – 52.
- [34] Arvanitakis K, Koletsis T, Mitroulis I, et al. Tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma pathogenesis, prognosis and therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(1): 226.
- [35] O'Rourke J M, Patten D A, Shetty S. Tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma: Pressing the metabolic switch to prevent T cell responses[J]. *J Hepatol* 2019, 71(2): 243 – 5.
- [36] Zheng C, Zheng L, Yoo J K, et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1342 – 56. e16.
- [37] Park D J, Sung P S, Lee G W, et al. Preferential expression of programmed death ligand 1 protein in tumor-associated macrophages and its potential role in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4710.
- [38] Zhang W, Liu Y, Yan Z, et al. IL-6 promotes PD-L1 expression in monocytes and macrophages by decreasing protein tyrosine phosphatase receptor type O expression in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000285.
- [39] Liu J, Fan L, Yu H, et al. Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 241 – 58.
- [40] Zhang Q, He Y, Luo N, et al. Landscape and dynamics of single immune cells in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell*, 2019, 179(4): 829 – 45. e20.
- [41] Geh D, Leslie J, Rumney R, et al. Neutrophils as potential therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(4): 257 – 73.
- [42] Hoechst B, Ormandy L A, Ballmaier M, et al. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) T cells[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(1): 234 – 43.
- [43] Pallett L J, Gill U S, Quaglia A, et al. Metabolic regulation of hepatitis B immunopathology by myeloid-derived suppressor cells [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 591 – 600.
- [44] Rodríguez P C, Ochoa A C. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Immunol Rev*, 2008, 222: 180 – 91.
- [45] Wang N, Tan H Y, Lu Y, et al. PIWIL1 governs the crosstalk of cancer cell metabolism and immunosuppressive microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 86.
- [46] Ohl K, Tenbrock K. Reactive oxygen species as regulators of MD-SC-mediated immune suppression[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2499.
- [47] Wang Y, Zhang T, Sun M, et al. Therapeutic values of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma: facts and hopes[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(20): 5127.
- [48] Harkus U, Wankell M, Palamuthusingam P, et al. Immune checkpoint inhibitors in HCC: cellular, molecular and systemic data[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 799 – 815.
- [49] Pinato D J, Guerra N, Fessas P, et al. Immune-based therapies for hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2020, 39(18): 3620 – 37.
- [50] Yu S J, Greten T F. Deciphering and reversing immunosuppressive cells in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Liver Cancer*, 2020, 20(1): 1 – 16.
- [51] Ruf B, Heinrich B, Greten T F. Immunobiology and immunotherapy of HCC: spotlight on innate and innate-like immune cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 112 – 27.
- [52] Finkin S, Yuan D, Stein I, et al. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(12): 1235 – 44.
- [53] Shao Y, Lo C M, Ling C C, et al. Regulatory B cells accelerate hepatocellular carcinoma progression via CD40/CD154 signaling pathway[J]. *Cancer Lett*, 2014, 355(2): 264 – 72.
- [54] Sarvaria A, Madrigal J A, Saudemont A. B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(8): 662 – 74.
- [55] Brown Z J, Tsilimigras D I, Ruff S M, et al. Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(4): 410 – 20.
- [56] Llovet J M, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 293

- 313.
- [57] Abou-Alfa G K , Lau G , Kudo M , et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *NEJM Evid* ,2022 ,1(8) : EVIDoa2100070.
- [58] El-Khoueiry A B , 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(10088) : 2492 - 502.
- [59] El-Khoueiry A B , Trojan J , Meyer T , et al. Nivolumab in sorafenib-naïve and sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma: 5-year follow-up from CheckMate 040 [J]. *Ann Oncol* ,2024 ,35(4) : 381 - 91.
- [60] Zhu A X , Finn R S , 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 - 52.
- [61] Kudo M , Finn R S , Edeline J , et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib [J]. *Eur J Cancer* ,2022 ,167: 1 - 12.
- [62] Finn R S , Ryou B Y , Merle P , et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized , double-blind , phase III trial [J]. *J Clin Oncol* ,2020 ,38(3) : 193 - 202.
- [63] Merle P , Kudo M , Edeline J , et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: longer term follow-up from the phase 3 KEYNOTE-240 trial [J]. *Liver Cancer* ,2023 ,12(4) : 309 - 20.
- [64] Yau T , Kang Y K , Kim T Y , et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the checkmate 040 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol* ,2020 ,6(11) : e204564.
- [65] Gao X , Xu N , Li Z , et al. Safety and antitumour activity of cado-nilimab , an anti-PD-1 /CTLA-4 bispecific antibody , for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03) : a multicentre , open-label , phase 1b/2 trial [J]. *Lancet Oncol* ,2023 ,24(10) : 1134 - 46.
- [66] Zhu H D , Li H L , Huang M S , et al. Transarterial chemoembolization with PD-(L) 1 inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001) [J]. *Signal Transduct Target Ther* ,2023 ,8(1) : 58.
- [67] Xu J , Shen J , Gu S , et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RES-CUE) : a nonrandomized , open-label , phase II trial [J]. *Clin Cancer Res* ,2021 ,27(4) : 1003 - 11.
- [68] Qin S , Chan S L , Gu S , et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310) : a randomised , open-label , international phase 3 study [J]. *Lancet* ,2023 ,402(10408) : 1133 - 46.
- [69] Kelley R K , Rimassa L , Cheng A L , et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312) : a multicentre , open-label , randomised , phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol* ,2022 ,23(8) : 995 - 1008.
- [70] Cheng A L , Qin S , Ikeda M , et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab *vs.* sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol* ,2022 ,76(4) : 862 - 73.
- [71] Ren Z , Xu J , Bai Y , et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IB305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32) : a randomised , open-label , phase 2 - 3 study [J]. *Lancet Oncol* ,2021 ,22(7) : 977 - 90.

Challenges and opportunities in liver cancer immunotherapy

Sun Beicheng

(*Dept of Hepatobiliary Pancreatic and Transplantation Surgery ,
The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022*)

Abstract Liver cancer is the sixth most common type of cancer worldwide and the third leading cause of cancer - related deaths. Approximately 30% of patients are diagnosed at an early stage of liver cancer , at which point curative treatments such as partial liver resection and liver transplantation can be performed , leading to a median overall survival exceeding 60 months. However , most patients are diagnosed at an advanced stage of liver cancer , where treatment options often include targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. Systemic treatments including immune checkpoint inhibitors play a crucial role in significantly improving the prognosis of patients with advanced liver cancer. Therefore , in-depth exploration of the immune microenvironment characteristics of liver cancer and active identification of biomarkers for immunotherapy are crucial to advancing and improving immunotherapy for liver cancer.

Key words liver cancer; immune microenvironment; biomarkers; immunotherapy