专家论坛

肝细胞癌免疫治疗研究进展

陈恒恺[1,2]，刘小龙[1,2]
1.福建医科大学孟超肝胆医院 肝胆外科（福州 350025）；2.福建省联合创新重点实验室（福州 350025）

【摘　要】肝细胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC) 是人类最常见的恶性肿瘤之一，易复发转移，预后差。近年来，以免疫检查点抑制疗法为代表的免疫治疗已经在HCC病人中显示出强大的抗肿瘤能力，尤其是与酪氨酸激酶抑制剂或放疗等治疗措施联用可显著提升HCC的客观缓解率，临床应用前景良好。同时，包括CAR-T细胞治疗、新抗原疫苗等新一代免疫疗法也在HCC治疗中展现较好的应用前景。

【关键词】肝细胞癌　免疫治疗　免疫检测点抑制剂　联合治疗
【中图分类号】R575.1　文献标志码 A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.06.003

Research advances in hepatocellular carcinoma immunotherapy

CHEN Heng-kai[1,2]，LIU Xiao-long[1,2]
1.*Departement of Hepatobiliary Surgery，Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University，Fuzhou 350025，China*；2.*The United Innovation of Mengchao Hepatobiliary Technology Key Laboratory of Fujian Province，Fuzhou 350025，China*

【**Abstract**】Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in human, which is prone to recurrence metastasis and with poor therapeutil outcomes. Recently, immunotherapies, represented by immune checkpoint inhibitors (ICIs), have demonstrated robust antitumor effects in patients with HCC; particularly, combination therapies of ICIs with tyrosine kinase inhibitors or radiotherapy can significantly improve the objective response rate, showing promise in clinical applications. Meanwhile, the new-generation immunotherapies including CAR-T therapy and neoantigen vaccine also have shown great promise for HCC treatment.

【**Key words**】Hepatocellular carcinoma　Immunotherapy　Checkpoint Inhibitor　Combination therapy

原发性肝癌主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌和肝细胞癌-胆管细胞癌混合型等不同病理类型。HCC占所有病理类型70%～90%，是人类最常见的恶性肿瘤之一，居于癌症相关死亡原因的第三位[1-3]。目前，HCC治疗方案包括手术切除、放疗、射频、经动脉化疗栓塞术（TACE）、靶向药物、肝移植等，但患者仍面临术后复发率高，远期生存率低等问题。近年来免疫治疗在实体瘤治疗领域的快速发展，使得其在HCC方面的应用得到越来越多的关注。HCC的免疫治疗主要包括小分子免疫调节剂、免疫检查点抑制剂（immune check point inhibitors，ICIs）、细胞治疗、肿瘤疫苗等。目前开展的以ICIs为代表的各项临床试验为HCC免疫治疗的临床应用提供了越来越多的循证医学证据。

1 肝脏及肝细胞癌的免疫微环境

肝脏是人体重要的免疫豁免器官。肝脏的间质

基金项目：福建省卫生教育联合攻关计划基础上（2019-WJ-12）
第一作者简介：陈恒恺，硕士。
通信作者：刘小龙，教授，博士。E-mail：xiaoloong.liu@gmail.com

细胞，如Kupffer细胞、肝星状细胞和肝窦内皮细胞的协同作用介导了肝脏的天然和适应性免疫耐受，这一免疫抑制微环境可抑制T细胞过度活化，耐受外来无害抗原，维持肝脏免疫微环境的稳态[4]。HCC的肿瘤环境（tumor microenvironment，TME）是一个由肝脏间质细胞、肿瘤细胞、免疫细胞和肿瘤相关的成纤维细胞组成复杂的空间结构[5]。这些细胞群体通过细胞间的接触以及细胞因子和其他可溶性因子的释放或识别、促进肿瘤异常血管的生成阻碍效应性T细胞及药物运输、募集免疫抑制细胞和分泌细胞外基质抑制T细胞功能诱导效应性T细胞凋亡等功能，促进肿瘤的生长及免疫逃逸[6]。HCC的免疫治疗正是基于此生物学特点，对TME进行重编程，发挥临床疗效。

2 HCC免疫治疗现状

2.1 免疫检查点抑制剂

正常生理情况下，免疫检查点由活化的效应淋巴细胞表达，通过与抗原提呈细胞或正常体细胞表面表达的配体相互作用，调节淋巴细胞的活化，维持机体的免疫稳态。而肿瘤包括HCC利用此生理机制，通过在肿瘤和间质细胞中表达相应的配体来逃避抗肿瘤免疫反应[7]。常见的免疫检查点包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lytphocyte-associated antigen 4，CTLA-4）、细胞程序性死亡受体1（programmed cell death protein 1，PD-1）、T细胞免疫球蛋白3（t cell immunoglobin 3，TIM3）和淋巴细胞激活基因3（lymphocyte-activation gene 3，LAG3）等[8]。

目前以PD-1为靶点的ICIs在肝癌免疫治疗中应用最为广泛，如美施贵宝PD-1抑制剂纳武利尤单抗，美国默沙东公司帕博利珠单抗及恒瑞医药PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗等。它们都是通过阻断PD-1与PD-L1的相互结合，将TME中浸润的效应性T细胞从耗竭表型转为激活表型，从而发挥抗肿瘤作用。纳武利尤单抗是首个通过美国食品药品监督管理局的批准用于HCC适应症的PD-1抗体。一项纳入了262例不可切除的进展期HCC病人II期临床试验（CHECKMATE 040）结果显示，纳武利尤单抗治疗晚期HCC病人的总体客观缓解率为20%，疾病控制率为64%。另一项纳入743名未接受过系统治疗HCC病人的III期临床试验（CHECKMATE 459）结果显示，与索拉菲尼相比，纳武利尤单抗具有更久的疾病控制时间（中位疾病控制时间7.5个月 vs 5.7个月）、更好的安全性、更少的3级或4级治疗相关不良事件（22% vs 49%）。此外，美国默沙东公司开展帕博丽珠单抗治疗晚期HCC疗效的II期临床试验Keynote-224研究结果显示晚期HCC的总客观缓解率为16.3%，疾病控制率为61.5%[9]。其III期临床试验Keynote-240显示，在安全性方面帕博丽珠单抗组与安慰剂组患者的III级及以上不良事件发生率分别为52.7%（147/279）和46.3%（62/134），与治疗相关的不良事件发生率分别为18.6%（52/279）和7.5%（10/134），二者差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。但在总生存时间和无进展生存时间上二者没有达到预定的统计学差异标准，但总体结果支持使用帕博丽珠单抗治疗晚期HCC病人具有良好的风险收益比[10]。我国自主研发PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗在既往经过治疗的217例晚期HCC病人临床疗效的II期临床试验结果也显示在中位随访期12.5个月时，病人客观缓解率为14.7%，疾病控制率为44.2%，6个月生存率为74.4%，12个月生存率55.9%，中位生存期达到13.8个月，3级及以上的严重不良反应发生率为22.2%。该结果表明卡瑞利珠单抗在安全性和有效性上完全可媲美国际同类PD-1抑制剂，并且首次证明了以乙肝病毒感染为主的中国肝癌病人可以从免疫治疗中获益，成为国内首个获批的用于晚期HCC的PD-1抑制剂[11]。以上临床试验结果充分表明以PD-1为靶点的免疫检查点抑制剂安全可控，在治疗HCC上具有发展前景。

除了PD-1、PD-L1之外，其他免疫检查点也可以被靶向刺激增强抗肿瘤免疫反应。CTLA-4作为首个被发现的免疫检查点，由活化的T细胞和调节性T细胞（regulatory t cell，Treg）表达。CTLA-4可以阻止效应T细胞的激活，其抑制剂可解除T细胞活化过程中的抑制，促进效应T细胞的活化和增殖，增强肿瘤杀伤能力[12]。2017年首项关于CTLA-4抑制剂替西利姆单抗治疗晚期HCC合并HCV感染患者的临床试验结果显示，替西利姆单抗受试组病人客观缓解率为17.6%，疾病控制率为76.4%，疾病进展时间为6.48个月[13]。该研究结果表明对于合并HCV感染的晚期HCC病人，替西利姆单抗具有良好的抗肿瘤能力且安全可控。TIM3在人HCC的$CD4^+$和$CD8^+$肿瘤浸润T细胞[14]、肿瘤相关巨噬细胞和Treg[15]上表达，负向调节效应T细胞的功能[16]，抑制效应T细胞的活性[17]。LAG3以高亲和力结合MHC II类分子，在T细胞激活时上调，并向T细胞提供抑制信号[18]。在

HCC病人中,肿瘤特异性$CD4^+$和$CD8^+$TIL上LAG3的表达明显高于其他免疫细胞[19]。LAG3和TIM3抑制剂在黑色素瘤等实体瘤治疗中取得一定成效,其治疗HCC的临床试验也正在开展,但尚未到达研究终点[20]。总之,这些临床前数据为LAG3和TIM3抑制剂联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗HCC的研究提供了支持。

2.2 免疫检查点抑制剂的联合应用

尽管目前ICIs在HCC治疗方面取得了一定的成效,但仍有大部分HCC病人对单用ICIs治疗不响应或治疗后出现耐药。越来越多的研究者开始尝试联合治疗方案,如双ICIs联合、ICIs联合酪氨酸激酶抑制剂、ICIs联合局部治疗等,主要用于经索拉非尼治疗失败后的二线治疗。相比于单独应用,联合治疗显著提高了客观缓解率,约5%病人达到完全缓解率以及长达18个月以上的总生存期。但同时也发现联合治疗会增加3~4级的治疗相关不良事件、严重不良事件和导致停止治疗的不良事件概率。

2.2.1 *联合免疫检查点抑制剂* 2019年一项旨在评价联用纳武利尤单抗和CTLA-4抑制剂易普利姆单抗安全性和有效性的II期临床试验中纳入了148例不能耐受索拉菲尼或索拉菲尼治疗失败的晚期HCC病人,按照剂量不同随机分为3组。其结果显示,病人总体的客观缓解率为31%(其中7例患者取得完全缓解),疾病控制率为49%,中位生存期分别为22.8个月,12.5个月和12.7个月[21]。2020年的一项关于PD-L1抑制剂度伐单抗联合CTLA-4抑制剂曲美木单抗治疗晚期HCC的II期临床试验结果显示,最高剂量组的中位总生存期为18.7个月,其中52.2%的病人生存期超过18个月,客观缓解率为24.0%;34.8%的病人发生3级以上治疗相关不良事件[22]。基于此研究,美国食品药品监督管理局批准其用于晚期HCC的一线治疗。

2.2.2 *联合酪氨酸激酶抑制剂* 酪氨酸激酶抑制剂可调控TME中的血管正常化,破坏肿瘤血管,增加T细胞浸润和药物递送效率,并可促进T细胞活化,增加抗原提呈效率[23],因此其与免疫检查点联用可协同增强治疗效果。2020年一项纳入501名晚期HCC病人的临床试验(IMbrave150)按2:1的比例随机分成实验组和对照组,实验组接受PD-L1抑制剂阿替利珠单抗和抗血管生成药物贝伐珠单抗治疗,对照组则接受标准索拉非尼方案治疗[24]。当中位随访时间到达15.6个月时,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组和索拉非尼组的中位总生存期分别为19.2个月和13.4个月,18个月存活率分别为52%和40%,并且与索拉非尼相比,联合治疗组能够进一步延迟患者报告生活质量恶化的时间(7.6个月)[25]。基于以上研究结果,美国食品药品监督管理局已将阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗作为晚期HCC的一线治疗方案。2020年另一项纳入571名未接受系统治疗的晚期HCC病人的临床试验(Orient-32)[26]的结果显示在中位随访期10月时,PD-L1抑制剂信迪利单抗与贝伐珠单抗联用组未达到中位总生存期,索拉非尼组中位总生存期为10.4个月。以上研究结论提示酪氨酸激酶抑制剂可以通过改变HCC的微环境增强ICIs的疗效,联合应用可提高疗效,具有临床应用前景。

2.2.3 *联合局部治疗* 研究发现经过局部治疗如放疗、射频消融后,HCC中可观察到免疫反应的激活和T细胞的浸润[27]。2017年一项纳入接受曲美木单抗联合射频消融或TACE治疗的晚期HCC病人的临床试验结果显示[28],免疫治疗联合射频消融或TACE的客观缓解率为26%,疾病控制率为89%,其中45%的患者疾病稳定时间超过6个月,总生存期为12.3个月。2020年ASCO会议上公布的一项纳入了40例晚期HCC病人的单中心II期临床试验评估了纳武利尤单抗联合放疗的临床疗效。研究结果显示,在中位随访16.4个月后,客观缓解率为31%,疾病控制率为58.6%,中位无进展生存期和中位总生存期为4.6个月和15.1个月,81%的患者放疗靶区内病灶消退,11%病人出现3/4级治疗相关不良事件[29]。总体来说,免疫治疗联合局部治疗耐受性好,安全可控,具有潜在临床前景,但仍需大规模临床研究进一步验证该联合疗法的安全性及临床疗效。

3 其他肝癌免疫疗法

3.1 过继细胞疗法

嵌合抗原受体修饰的T淋巴细胞(CAR-T)是近年来发展非常迅速的一种新型细胞免疫治疗技术,它将抗原抗体的高亲和性和T淋巴细胞的杀伤作用相结合,通过构建特异性嵌合抗原受体,使T细胞表达这种嵌合抗原受体,特异性地识别抗原从而杀伤肿瘤细胞[30]。2020年首个靶向磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican-3, GPC-3)的CAR-T细胞治疗晚期HCC的I期临床研究结果显示[31],纳入的13例病人6个月、1年、3年生存率分别为50.3%、42.0%和10.5%,中位生存时间为23.2个月(95% CI:1.6-20.5)。其中2

例病人获得部分缓解，生存期分别为20.5和44.2个月。2021年ASCO会议上公布了另一项旨在评价靶向GPC-3的CAR-T细胞治疗晚期HCC的临床试验疗效，结果显示在7例可评估病人中，部分缓解率为42.8%（3/7），疾病控制率为28.6%（2/7），其中1例部分缓解的病人持续缓解时间超过4个月，28.6%（2/7）患者出现4级不良事件。以上这些初步数据提供了证据表明靶向GPC-3的CAR-T细胞治疗具有一定抗肿瘤潜力，其疗效还应在临床试验中进一步探索。

辅助性CIK免疫细胞治疗在HCC方面也获得了一定进展。CIK细胞是将人体外周血单核细胞中的悬浮细胞在体外经过多种细胞因子培养增殖后获得的一群异质性细胞，具有非MHC限制，能广谱杀伤肿瘤。一项旨在评估CIK联合TACE、射频消融治疗HCC临床疗效的研究结果显示，与TACE和射频消融治疗相比：尽管客观缓解率（76.5% vs 79.8%）和疾病控制率（95.3% vs 88.8%）之间差异无统计学意义；但CIK联合TACE和射频消融治疗组与TACE联合射频消融组的患者总生存时间（56个月 vs 31个月）和无进展生存时间（17个月 vs 10个月）获得显著提升[32]。该研究结果显示CIK辅助免疫治疗可以有效预防接受TACE和射频消融治疗的HCC病人的肿瘤复发和转移，延长生存期，具有应用潜力。

3.2 治疗性疫苗

肿瘤疫苗的主要原理是通过肿瘤相关抗原（tumor associated antigens，TAAs）和肿瘤新抗原（neoantigen）刺激机体产生效应性强的肿瘤特异性反应[33]。

靶向HCC的TAAs（端粒酶、GPC-3和AFP）的疫苗[34]，由于大多数情况下T细胞对其同源抗原的亲和力是未知的，只有几种针对端粒酶和GPC-3的方案已经进入临床研究阶段[35-36]。其中一项关于靶向GPC-3的HCC疫苗治疗晚期HCC的I期临床试验纳入了33例病人；研究结果显示，GPC-3特异性细胞毒性T细胞高表达和低表达病人的中位总生存期分别为12.2个月和8.5个月[36]。目前此类方案目前都没有取得有意义的临床结果，可能原因是肿瘤疫苗的抗原靶标范围有限以及HCC的免疫抑制TME导致的T细胞耗竭。而肿瘤疫苗与ICIs联用可能通过阻断抑制性分子，促进抗肿瘤特异性淋巴细胞的效应功能[34]。

基于肿瘤新抗原的肿瘤疫苗具有更强的免疫效能[37]。新抗原的鉴定包括肿瘤细胞与正常体细胞的突变分析、突变基因的表达以及免疫相关参数（如表位可加工性和与HLA分子的结合能力）的分析[38]。预测和鉴定高免疫原性新抗原作为疫苗的有效性已经在黑色素瘤[39]和胶质母细胞瘤[40]等实体肿瘤中得到证实。然而在HCC的治疗中，目前尚未有临床研究提供循证医学证据。HCC病人中发现的突变来自于具有比野生型多肽更高HLA亲和力的肽段，且具有较强免疫原性，能诱导T细胞选择性地识别突变序列，但不会与其野生型多肽产生交叉反应，因此肝细胞癌的肿瘤新抗原也可能适合作为HCC的治疗疫苗研发的靶点[41]。

4 结论与展望

近十年来，HCC的治疗模式发生重大改变，以ICIs为代表的免疫治疗展现出了良好前景；目前国产的卡瑞利珠单抗已获批治疗HCC并被纳入医保，年治疗费用下降超过80%，意味着“平价”的PD-1抑制剂可以惠及更多的HCC病人，为广大病患群体带来福音。未来的免疫治疗发展方向包括开发新的免疫治疗药物，如激动型免疫刺激性单克隆抗体、双特异性抗体、工程细胞因子、抗体-药物结合物、ACT疗法和新抗原肿瘤疫苗等。而目前的研究也表明，相比于单一的免疫疗法，多种免疫疗法之间的联用或免疫联合其他系统/局部疗法可获得更优的抗肿瘤效果；此外，通过调控抑制性TME来增强免疫治疗或联合治疗的疗效，也是未来HCC治疗的重要发展趋势和方向。

参 考 文 献

[1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236.

[2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, *et al*. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.

[3] Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, *et al*. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16018.

[4] Crispe IN. The liver as a lymphoid organ[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 147-163.

[5] Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, *et al*. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(8): 525-543.

[6] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359 (6382):

1350-1355.

[7] Chen LP, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(4): 227-242.

[8] He X, Xu CQ. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy[J]. Cell Res, 2020, 30(8): 660-669.

[9] 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.

[10] Finn RS, Ryoo BY, 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.

[11] Qin SK, Ren ZG, Meng ZQ, *et al*. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 571-580.

[12] Ain N, Nguyen H, Chambers C, *et al*. Dual function of CTLA-4 in regulatory T cells and conventional T cells to prevent multiorgan autoimmunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(4): 1524-1528.

[13] 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.

[14] Li H, Wu K, Tao KX, *et al*. Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2012, 56(4): 1342-1351.

[15] Yan WJ, Liu X, Ma HX, *et al*. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF-β -mediated alternative activation of macrophages[J]. Gut, 2015, 64(10): 1593-1604.

[16] Du WW, Yang M, Turner A, *et al*. TIM-3 as a target for cancer immunotherapy and mechanisms of action[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 645.

[17] Gautron AS, Dominguez-Villar M, deMarcken M, *et al*. Enhanced suppressor function of TIM-3^{+} FoxP3^{+} regulatory T cells[J]. Eur J Immunol, 2014, 44(9): 2703-2711.

[18] Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG, *et al*. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target[J]. Immunol Rev, 2017, 276(1): 80-96.

[19] Zhou GY, Sprengers D, Boor PPC, *et al*. Antibodies against immune checkpoint molecules restore functions of tumor-infiltrating T cells in hepatocellular carcinomas[J]. Gastroenterology, 2017, 153(4): 1107-1119.e10.

[20] Wolf Y, Anderson AC, Kuchroo VK. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(3): 173-185.

[21] Yau T, Kang YK, Kim TY, *et al*. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from checkmate 040[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 4012.

[22] Kelley RK, Sangro B, Harris WP, *et al*. Efficacy, tolerability, and biologic activity of a novel regimen of tremelimumab (T) in combination with durvalumab (D) for patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 4508.

[23] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. Science, 2005, 307(5706): 58-62.

[24] Finn RS, Qin SK, Ikeda M, *et al*. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905.

[25] Qin SK, Ren ZG, Feng YH, *et al*. Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in the chinese subpopulation with unresectable hepatocellular carcinoma: phase 3 randomized, open-label imbrave150 study[J]. Liver Cancer, 2021, 10(4): 296-308.

[26] Ren ZG, Xu JM, Bai YX, *et al*. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 977-990.

[27] Mizukoshi E, Yamashita T, Arai K, *et al*. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1448-1457.

[28] 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.

[29] Lee YH, Tai D, Yip C, *et al*. Combinational immunotherapy for hepatocellular carcinoma: radiotherapy, immune checkpoint blockade and beyond[J]. Front Immunol, 2020, 11: 568759

[30] June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy [J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 64-73.

[31] Shi DH, Shi YP, Kaseb AO, *et al*. Chimeric antigen re-

ceptor-glypican-3 T-cell therapy for advanced hepatocellular carcinoma: results of phase I trials[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15): 3979-3989.

[32] Lee JH, Lee JH, Lim YS, *et al*. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1383-1391.e6.

[33] Hu ZT, Ott PA, Wu CJ. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(3): 168-182.

[34] Tagliamonte M, Petrizzo A, Mauriello A, *et al*. Potentiating cancer vaccine efficacy in liver cancer[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(10): e1488564.

[35] Greten TF, Forner A, Korangy F, *et al*. A phase II open label trial evaluating safety and efficacy of a telomerase peptide vaccination in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 209.

[36] Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, *et al*. Phase I trial of a glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: immunologic evidence and potential for improving overall survival[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(13): 3686-3696.

[37] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. Science, 2015, 348(6230): 69-74.

[38] Chen FJ, Zou ZY, Du J, *et al*. Neoantigen identification strategies enable personalized immunotherapy in refractory solid tumors[J]. J Clin Invest, 2019, 129(5): 2056-2070.

[39] Ott PA, Hu ZT, Keskin DB, *et al*. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma [J]. Nature, 2017, 547(7662): 217-221.

[40] Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, *et al*. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial[J]. Nature, 2019, 565(7738): 234-239.

[41] Li ZL, Chen G, Cai ZX, *et al*. Profiling of hepatocellular carcinoma neoantigens reveals immune microenvironment and clonal evolution related patterns[J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(3): 364-378.

（2021-08-28 收稿）

专 家 简 介



刘小龙，博士、研究员、博士研究生导师，福建医科大学孟超肝胆医院副院长；西安交通大学、中国科学技术大学、中国科学院兼职教授；兼任福建省医学会感染病学分会主任委员、中国抗癌协会抗癌药物专业委员会常委、中国研究型医院学会生物治疗专业委员会委员等学术职务。曾长期留学于美国布朗大学和瑞士巴塞尔大学。主要从事肿瘤早期诊断新技术与新方法、免疫治疗与精准医学方面的基础与临床转化研究。现主持国家自然科学基金“国家重大科研仪器研制项目”（合作）、国家自然科学基金重点项目（合作）、面上项目、福建省科技重大专项等省部级科研项目15项；在相关领域的国际知名期刊上发表SCI收录论文100多篇，授权国家发明专利22项。多项分子诊断技术被临床广泛应用。曾荣获德国洪堡学者奖学金（Alexander von Humboldt Fellowship），日本肿瘤学会“青年科学家奖”（Young Scientist Award）等多项荣誉。入选福建省百人计划、福建省百千万人才工程省级人选；荣获“福建青年五四奖章标兵”、“福建青年科技奖”，“福州市劳动模范”，“福建省卫健委有突出贡献中青年专家”。2019年荣获福建省科技进步一等奖（第二）。