

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.02.011

· 综述 ·

肝细胞癌靶向及免疫治疗耐药的研究进展

Advances in the study of drug resistance in targeted therapy and immunotherapy for hepatocellular carcinoma

王潇杨¹综述;陈曦¹,张妍²审阅(1. 福建医科大学 福总临床医学院,福建 福州 350025;2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院 肿瘤科,福建 福州 350025)

[摘要] 靶向治疗和免疫治疗常作为晚期肝细胞癌的系统性抗肿瘤方案。然而,受到多种因素的影响,如肿瘤微环境、细胞信号的转导通路、药物转运等因素的影响,晚期肝细胞癌的患者在治疗时往往出现不同程度的原发性和获得性耐药,患者长期获益有限。自IMbrave150试验发现靶向联合免疫治疗方案优于单药治疗后,有效改善了过去单药治疗耐药所产生的生存获益受限,而获得性耐药的解决方案仍受限于缺乏统一标准、病例难收集、差异基因较少等因素。本文综述目前众多正在进行的临床试验,希望为克服肝细胞癌耐药问题提供参考。

[关键词] 肝细胞癌;免疫治疗;靶向治疗;耐药

[中图分类号] R735.7;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)02-0189-07

2021年美国临床肿瘤学年会(ASCO)肿瘤数据库(GLOBOCAN 2020)数据^[1]显示,肝癌在全球恶性肿瘤新增病例中排名第6位、病死数排名第3位。国际肿瘤研究机构联合中国国家癌症中心发布的GLOBOCAN 2022中国癌症数据中,肝癌的新发病例数预估达到36.77万例,病死31.65万例^[2],而其中以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)居多。早期HCC患者能够通过外科治疗获益^[3],靶向治疗及免疫治疗则作为晚期HCC的重要治疗手段。同其他瘤种一样,晚期HCC的靶向治疗和免疫治疗都存在着因耐药而导致的不良预后情况,索拉非尼作为HCC靶向治疗的基石,约70%的晚期HCC患者对索拉非尼先天耐药,而索拉非尼获益的人群通常在6个月内产生耐药性,其他多激酶抑制剂也存在因产生耐药而存在生存获益有限的问题^[4]。免疫治疗虽可用于靶向治疗耐药的HCC患者,但也仅有20%的患者对免疫治疗有效,说明HCC通过各种机制及独特的免疫微环境导致了免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)耐药^[5]。HCC的耐药分为原发性、获得性耐药,进一步又分为靶向耐药和免疫耐药^[6]。近年来对耐药机制和克服耐药方案的探索也有诸多进展,本文以此为主题展开综述,以期能为临床试验设计与临床实践提供参考。

1 原发性耐药相关机制

原发性耐药指的是在未经药物治疗前已具有对药物的耐药性,可能是由于肿瘤细胞本身的遗传或表达特性以及肿瘤所处的微环境等因素导致患者对靶向药物或免疫药物有着先天的治疗不敏感性,以

下从靶向治疗和免疫治疗两方面进行阐述。

1.1 靶向治疗原发性耐药

靶向治疗作为晚期HCC系统性治疗中的重要治疗方式之一,与其他肿瘤的靶向治疗一样,HCC靶向药物也会产生原发性耐药,有多种因素参与了原发性耐药的过程,以肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)及长链非编码RNA(long non-recording RNA, lncRNA)为例。

1.1.1 TME因素

HCC等实体瘤存在由血管的供应不足导致的缺氧TME,而缺氧条件下,线粒体代谢中电子传输链的氧化磷酸化电子转移率下降、活性氧(reactive oxygen species, ROS)不良蓄积,将造成细胞死亡^[7]。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)参与调节有氧代谢到无氧酵解的过程,诱导HCC的缺氧耐受,即代谢重构^[8]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)诱导缺氧环境下ROS的蓄积,同时可靶向抑制成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等激酶靶点,最终发挥抗血管生成的作用。然而,TME中的HIF抑制了由缺氧所致的ROS蓄积,阻碍了机体的自身抗肿瘤作用^[9]。在缺氧环境中,机体调控HIF-1 α 转录活性并共激活B-细胞淋巴瘤因子9(B-cell CLL/lymphoma 9, Bcl-9),从而增强 β -catenin的转录活性并激活Wnt/

[基金项目] 福建中医药大学校管课题临床专项(No. XB2023180)

[作者简介] 王潇杨(2000—),男,硕士生,主要从事肿瘤治疗相关临床研究。E-mail:2785766773@qq.com

[通信作者] 张妍, E-mail: drzhangyan0591@163.com

β -catenin 信号, 最终导致耐药。

1.1.2 lncRNA 因素

lncRNA 是影响 HCC 靶向治疗耐药的重要因子, 研究^[10]发现, lncRNA 的异常表达可对下游靶基因如 JAK/STAT3 进行调控, 诱导细胞自噬、凋亡、死亡信号通路激活及调控 miRNA 的活性等, 参与对 HCC 肿瘤干细胞增殖的调节^[11]。lncRNA 中的小核 RNA 宿主基因 3 (small nucleolar RNA host gene 3, SNHG3) 在 HCC 细胞中呈高表达, 通过 miR-128/CD151 通路级联激活诱导上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 产生对 TKI 的耐药^[12]。再如, lncRNA 中的小泛素样修饰蛋白 1 假基因 3 (small ubiquitin-like modifier pseudogene 3, SUMO1P3) 的表达与多种肿瘤的进展有关, 如在胃癌中 SUMO1P3 过表达可显著提高 SGC-7901 和 MKN45 等胃癌细胞的增殖、侵袭、迁移和周期进展, 并抑制细胞凋亡^[13]; 脑神经胶质瘤中, SUMO1P3 可通过调节 β -连环蛋白、细胞周期蛋白 D1、N-钙黏蛋白和 E-钙黏蛋白的表达水平, 促进胶质瘤的生长^[14]; 而在 HCC 中, 有研究^[15]敲低索拉非尼耐药细胞中 SUMO1P3 的表达, 发现敲低组的肿瘤细胞增殖和迁移能力下降, 细胞凋亡率升高, 提示 SUMO1P3 诱导了 HCC 细胞 (HepG2 细胞) 对索拉非尼的耐药。

1.2 免疫治疗原发性耐药

肿瘤产生免疫药物原发性耐药可能机制为 HCC 本身低水平的肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB)、Wnt/ β -catenin 通路因素、HCC 本身特殊的肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 及“冷肿瘤”状态影响。

1.2.1 TMB

TMB 指特定基因组区域内体细胞非同义突变的个数, 能够间接反映肿瘤产生新抗原的能力和程度, 以及预测肿瘤的免疫治疗疗效。新抗原较正常抗原更易引起肝脏免疫反应。高 TMB 水平产生的新抗原更多, 更易引发免疫效应, 而低水平 TMB 使新抗原生成减少, 难以有效引起免疫反应^[16], 即低水平 TMB 更容易导致肿瘤的原发性耐药。有研究^[17]发现, 晚期 HCC 免疫治疗依赖机体内效应细胞对肿瘤细胞的识别杀伤, 而 HCC 的低水平 TMB 使肝脏免疫系统对肿瘤细胞的识别能力下降, 这可能是免疫治疗耐药的原因之一。

1.2.2 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt 信号通路参与各种包括胚胎发育及调节增殖和血管生成等生物学过程, 分为经典途径和非经典途径, 前者为 β -catenin 依赖性途径^[18]。Wnt 和膜蛋白受体结合可激活 Wnt 信号, 由细胞表面受体的活化将胞外信号传递到胞内。 β -catenin 作为 Wnt 信号通

路的一种关键的调节蛋白, 20%~35% 的 HCC 患者体内检测到了 Wnt/ β -catenin 信号通路激活, 肿瘤细胞激活 Wnt/ β -catenin 信号通路后抑制趋化因子配体 5 [chemokine (C-C motif) ligand 5, CCL5] 表达, CCL5 是 CD103⁺ 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和抗原特异性 CD8⁺T 细胞募集的趋化因子, 在肿瘤中可诱导 DC 及 T 细胞等免疫细胞向肿瘤部位快速募集及充分激活。当 CCL5 表达受到抑制, ICI 调动机体内免疫细胞进行肿瘤免疫反应受阻, 免疫治疗效果不佳, 出现机体对免疫治疗药物耐药。同时 β -catenin 的信号转导增强了 HCC 癌症干细胞活性, Wnt 与细胞膜上的受体 Frizzled 和 LRP5/6 结合形成受体复合物并阻断了 β -catenin 的降解, 游离 β -catenin 在细胞中易位至细胞核内, 取代 TLE/Groucho 复合物并募集组蛋白修饰共激活物, 从而激活增殖-启动基因的转录, 促进肿瘤细胞生长, 可能也参与阻碍免疫治疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用^[19]。

1.2.3 TIME

肝脏长期暴露于内源性及外源性的各种抗原及病原体下, 可产生较多的免疫细胞, 在清除病原体的同时, 也保持着对非致病性外源性分子的耐受性; 而发生肿瘤时, 这种相对平衡的免疫状态被破坏并呈现抑制状态, 是由于与肿瘤免疫反应相关的关键细胞毒性成分 (如 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞) 发生功能障碍, 而免疫抑制成分 Treg 细胞、免疫抑制髓系细胞及抑制性 B 细胞表达水平上升^[20], 致使免疫治疗无法有效调动机体本身的免疫反应。肝脏非实质成分中, DC 能使 T 细胞活性下降, Kupffer 细胞表达 PD-L1 和 CD80 介导免疫抑制^[21]。以抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APC) 及肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 为例: 肝脏内 APC 以 DC 为主, 但 HCC 表面 VEGF 分子影响 DC 的分化、成熟, 导致 TME 中 DC 常呈现未成熟状态。此状态影响机体免疫抗原提呈过程, 且阻碍 T 细胞的活化^[22]。而 HCC 的 TME 中 HLA-I 大多表达缺陷^[23], 阻碍抗原提呈, 影响免疫效应过程, 可能为晚期 HCC 患者免疫治疗耐药的原因之一; HCC 患者体内 TAM 属于免疫抑制髓系细胞, 有两种类型, 包括促炎作用的 M1 型和抑制免疫反应的 M2 型。在 TIME 中, M2 出现过表达, 抑制免疫反应, 进而阻碍机体内免疫系统对肿瘤细胞的识别、杀伤, 降低免疫检查点抑制剂 ICI 治疗疗效, 导致耐药结局^[24]。

1.2.4 “冷肿瘤”状态

HCC 患者体内含肿瘤杀伤细胞和免疫细胞, 其在 ICI 作用下可被有效活化, 达到抗肿瘤效果。但 65% 的 HCC 患者中 TIME 属于免疫细胞耗竭状态, 以

低水平免疫效应细胞浸润为特点,整体上呈现“非炎症”状态,也称“冷肿瘤”状态,“冷肿瘤”存在免疫细胞缺失以及抗原呈递过程障碍的问题,这使HCC患者对免疫治疗产生了耐受^[25]。同时多数HCC患者体内存在大量免疫抑制细胞(如Treg细胞),其存在造成T细胞功能障碍,加重晚期HCC患者体内对免疫治疗药物的耐药程度。

2 获得性耐药相关机制

肿瘤细胞对靶向药物或免疫药物的耐药不仅出现在用药初期,在靶向治疗或免疫治疗一段时间后也可能出现耐药,称获得性耐药。其发生机制较为复杂,可能涉及多种因素,如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)紊乱、肿瘤细胞自身突变、机体免疫系统的修复等。

2.1 靶向治疗获得性耐药

2.1.1 自噬作用

自噬作用可吞噬细胞内的有毒物质以此维持细胞内的稳态,具有一定对抗疾病的作用。但当肿瘤发生发展后,自噬作用通过多种机制又可帮助肿瘤细胞生存,如HCC肿瘤细胞在血管生成减少、营养缺乏等应激情况下,会抑制自噬作用的上游调控因子雷帕霉素靶蛋白复合物1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1),mTORC1在正常情况下处于活化状态并调控细胞内的自噬水平,mTORC1受到抑制后自噬作用失调,产生高通量的自噬作用,为肿瘤细胞在缺氧条件下的生存提供营养,维持并促进肿瘤细胞的生长^[26]。而HCC的索拉非尼等靶向治疗的机制之一即通过抗血管作用间接杀伤肿瘤细胞,靶向药物抗血管所引起细胞应激状态导致的自噬失调可能是抗血管靶向药物作用下降甚至耐药的原因。通过对HCC肿瘤细胞中的自噬相关基因进行敲除,发现细胞对索拉非尼的敏感性上升也表明自噬作用参与了耐药过程。自噬还受多个复杂的系统调控,除了上述的mTORC1,m⁶A通过FOXO3介导的自噬所进行的甲基化也可增强HCC细胞的索拉非尼耐药性^[27]。自噬作用在肿瘤的不同阶段所产生的作用不同,在多种机制的影响下,HCC细胞对靶向药物治疗出现不同程度的抵抗,具体机制目前仍未完全明确,需更深入的探究。

2.1.2 EGFR紊乱

EGFR作为表皮生长因子受体家族的成员,能与其配体结合使细胞内酪氨酸激酶磷酸化,从而激活下游的JAK-STAT、PI3K-Akt及RAS-RAF-MEK-ERK等信号通路,调节细胞增殖、抗凋亡、传代等生物学过程^[28]。当EGFR紊乱时,下游的信号通路所调节的

生物学过程随之被扰乱,其中EGFR-STAT3-ABCB1通路参与HCC肿瘤细胞靶向治疗的获得性耐药。ABCB1是编码ABC转运蛋白的耐药基因,ABC转运蛋白表达于正常机体细胞上,可利用ATP的能量,逆浓度梯度泵出大量内源性和外源性化合物,转运各种物质保护细胞不积累有毒化合物,还可排出药物和降低细胞对药物的敏感性^[29],而STAT3参与ABCB1的表达,研究^[30]发现,在ABCB1作为EGFR的下游基因调节细胞对药物的胞吐作用,当HCC肿瘤细胞持续暴露于仑伐替尼药物中,EGFR-STAT3-ABCB1通路被持续诱导激活,EGFR相关通路紊乱,ABCB1的表达上调增强了HCC细胞上ABC蛋白对仑伐替尼的排出,使仑伐替尼逐渐丧失药效,出现获得性耐药。而当联用EGFR抑制剂抑制EGFR的磷酸化及ABCB1药物的胞吐作用后,HCC耐药细胞出现了更多的细胞凋亡,表明EGFR的紊乱扰乱了EGFR-STAT3-ABCB1通路并诱导HCC细胞耐药^[31]。该结果也提示EGFR抑制剂与靶向治疗药物联用可能可以改善HCC患者的获得性耐药情况,但仍需大量临床试验佐证。

2.2 免疫治疗获得性耐药

2.2.1 潜在药物靶点上调

ICI治疗中也会出现获得性耐药并出现潜在的药物靶点水平上调。例如,淋巴细胞激活基因-3(lymphocyte activating 3,LAG-3)作为抑制性辅助基因,它的激活可参与对抑制性细胞如Treg细胞的活化而产生大量IL-10和TGF- β 等负性调节因子,使T细胞肿瘤杀伤效应受到抑制及免疫治疗效果下降。但目前对LAG-3基因在不同种类组织细胞中的表达及其生物学作用和转导机制等仍未完全明确^[32]。又如细胞活化V结构域Ig抑制因子(V-domain Ig suppressor of T-cell activation, VISTA),VISTA作为免疫调节受体,在造血细胞和髓系细胞如淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞等中广泛表达^[33],VISTA激活后在这些细胞亚群上以稳态形式表达,表达于T细胞中的VISTA能独立抑制T细胞活化以维持T细胞静息状态,让T细胞保持抑制状态而不产生免疫反应。VISTA在HCC、胰腺癌和间皮瘤等恶性肿瘤类型中显著表达,在部分免疫治疗获得性耐药的HCC患者体内可检测到VISTA表达上调,系VISTA迫使T细胞进入静息状态而导致ICI的疗效降低^[34]。TME缺氧环境中HIF的存在也会使VISTA表达显著上调,从而减少TLR信号传导和细胞迁移,同时通过重编程减少促炎细胞因子、增加抗炎介质如IL-10等促进免疫抑制效应,使外来免疫治疗药物的耐受性显著增加^[35]。

2.2.2 肿瘤杀伤细胞耗竭

免疫治疗依赖于TIME中NK细胞的非特异性杀

伤作用。在免疫治疗中细胞毒性T细胞逐渐呈现耗竭的状态,伴随着NK细胞消耗、损伤^[36]。研究^[37]发现,泛素样含PHD和环指域蛋白1[ubiquitin-like with plant homeodomain (PHD) and ring finger domain 1, UHRF1],其作为一种参与调节DNA甲基化的关键分子,在HCC细胞中可以胞外分泌的方式产生UHRF1,继而衍生表达具有诱导NK细胞衰竭的功能的circRNA(circUHRF1)。有研究^[38]发现,在HCC患者中circUHRF1的表达水平明显高于正常人,肿瘤切除后的circUHRF1水平下调,而在肿瘤复发患者中,circUHRF1水平再次升高,同时circUHRF1在有免疫逃逸机制证据的患者血浆中显著增加,外周血中NK细胞的比例逐渐下降,呈现逐渐耗竭的情况。通过对HCC肿瘤细胞和正常细胞进行共培养对比发现,circUHRF1水平升高抑制了NK细胞来源的IFN- γ 和TNF- α 的分泌,进一步降低免疫治疗的疗效,最终产生药物抵抗,敲低circUHRF1后,可有效提高NK细胞中IFN- γ 和TNF- α 的水平,表明circUHRF1通过调控NK细胞水平及其来源的IFN- γ 和TNF- α 参与HCC的免疫治疗耐药。NK细胞消耗、损伤使免疫效应细胞对肿瘤细胞的杀伤作用逐渐下降,而依赖于NK细胞非特异性杀伤作用的细胞毒性T细胞同样对抗原刺激的反应不断减弱,加上在药物治疗进展中抑制性药物靶点的激活、表达(如LAG-3),其对肿瘤的杀伤作用进一步减弱。

3 克服耐药的策略

原发性耐药和获得性耐药在一定程度上导致了包括晚期HCC在内的肿瘤患者预后不良,因此也有了众多研究和临床试验正在对如何克服耐药进行探索,并且已取得了较多成果和进展。

3.1 克服原发性耐药

目前克服耐药有较大研究进展的方案为靶向联合免疫治疗。2020年,《新英格兰医学杂志》发表了贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗对比索拉菲尼单药用于晚期HCC患者抗肿瘤效果观察的III期临床试验(IMbrave150)^[39],包含联合治疗组336例及单药组165例患者,两者风险比为0.58[95% CI(0.42, 0.79), $P < 0.001$],12个月总生存率分别为67.2%[95% CI(61.3, 73.1), $P < 0.05$]和54.6%[95% CI(45.2, 64.0), $P < 0.05$],中位无进展生存期分别为6.8个月[95% CI(5.7, 8.3), $P < 0.05$]和4.3个月[95% CI(4.0, 5.6), $P < 0.05$],联合治疗组较单药组的死亡风险降低34%,疾病进展风险降低35%。再如PD-1/PD-L1抑制剂联合细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytolytic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抑制剂,

PD-1/PD-L1抑制剂阻断PD-1/PD-L1通路从而增强了对肿瘤细胞的识别杀伤,而CTLA-4抑制剂抑制CTLA-4可增加细胞毒性T细胞在TME中充分免疫浸润,两者联合的协同效应显著^[40]。国内信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物对比索拉菲尼抗肿瘤的OREINT-32试验^[41]也显示联合治疗方案优于单药靶向治疗。

尽管在IMbrave150试验中有50%的患者未能获得有效的生存获益,但还是给单药耐药的晚期HCC患者带来新的希望,同时也为研究者提供新的思路。目前,多种联合治疗方案,如帕博利珠单抗联合仑伐替尼(NCT03713593)、阿替利珠单抗联合卡博替尼(NCT03755791)、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(NCT03764293)等联合治疗方案已陆续进入临床试验^[42]。

3.2 克服获得性耐药

获得性耐药的解决仍存在问题,晚期HCC单药或联合治疗产生的获得性耐药仍无药物被明确证实可有效地克服。目前在HCC获得性耐药方面存在缺乏一致的判断标准,临床病例收集难度大、基因测序发现的差异基因较少致筛选困难,但仍有一些机制研究和临床试验正在进行探索。

3.2.1 针对耐药靶点的研究

抑制性潜在耐药靶点如LAG-3或VISTA的转导机制、配体及作用机制尚未明确,这些靶点作用的途径复杂性及其在生物学层面上不明确的分子相互作用,使针对HCC耐药靶点的阻断剂效果不佳^[43]。过去研究^[44]发现,纤维蛋白原相关蛋白1(fibrinogen-like protein 1, FGL1)作为LAG-3的主要配体,在抑制T细胞活性方面起关键作用。FGL1表达于循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)上,而CTC来源于血液中原发肿瘤的细胞,因此CTC可提供更多关于基因、RNA和蛋白质变化的信息,代表原发肿瘤的特异性。一项研究^[45]在接受ICI治疗的12名HCC患者中,发现在其中的10例FGL1表达阳性患者中有8例对ICI无效,提示CTC检测可能作为测定肿瘤组织中FGL1表达的一种替代方法,并为免疫治疗的应用提供证据,但需更多数据样本后续研究验证。

3.2.2 一线药物用于二线治疗

以往二线治疗研究多在TKI耐药后的患者进行试验,事实上,大多数被批准用于临床的二线药物为抑制VEGF途径或检查点的作用。阿替利珠单抗+贝伐珠单抗为目前晚期HCC的一线治疗推荐方案,但在产生耐药后,尚未证实有药物可在后续发挥作用。因此,在一线药物联合治疗应用耐药后的后续治疗还需临床试验进一步探究。一线药物应用于二线治

疗的效果也说法不一,例如仑伐替尼通过抑制多种与细胞增殖及血管生成的细胞因子受体(VEGF受体、FGF受体、PDGFR- α 等)作用来达到抗肿瘤的效果,对未经治疗的晚期HCC患者的mOS达到13.6个月,不劣于索拉非尼的一线治疗效果。近年有研究^[46]发现,仑伐替尼抑制Huh7-SR和Hep3B-SR的增殖,诱导Huh7-SR细胞凋亡,可能在索拉非尼耐药后的二线治疗中具有显著作用。对于仑伐替尼本身获得性耐药的研究也有众多进展,如通过对仑伐替尼获得性耐药模型的蛋白质组学和RTK磷酸化微阵列分析表明^[30],HCC细胞通过激活EGFR并刺激下游EGFR-STAT3-ABCB1轴对仑伐替尼产生耐药性,而EGFR抑制剂厄洛替尼联合仑伐替尼产生的协同效应可提高HCC患者接受仑伐替尼治疗的临床获益。另一项研究^[47]发现,HCC患者对仑伐替尼的原发性耐药是由于FGFR的抑制,这导致EGFR-PAK2-ERK5信号轴的反馈激活,提示仑伐替尼和EGFR抑制剂联合治疗可对抗耐药性进一步使HCC患者受益。一项回顾性研究^[48]发现,在使用ICI失败的HCC患者中,仑伐替尼仍然具有显著的疗效,客观缓解率55.6%,但试验患者数仅36例,需进一步收集更多病例做前瞻性研究加以佐证。

4 小结

晚期HCC靶向或免疫治疗的耐药问题过去一直困扰着临床研究者,随着耐药机制的不断探索,不同的药物和治疗方案进入临床试验。自IMbrave150试验证实靶向联合免疫治疗效果优于单药治疗后,联合治疗方案成为新的一线治疗方案,在一定程度上解决了原发性耐药问题。然而,由于获得性耐药缺乏统一判断标准、临床病例收集难度大、差异基因较少,且缺乏潜在靶点阻断剂等因素,导致获得性耐药仍未有明确的解决方案。联合用药的安全性也是一大问题,研究^[49]发现,在联合用药后的不良事件发生率高于单药治疗。鉴于此现状,亟需开展新的临床研究,现有众多相关临床试验正在进行,有望在未来能够发现新的解决方案。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J/OL]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, in press[2024-02-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667005424000061>. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] LIU D M, SONG T Q. Changes in and challenges regarding the surgical treatment of hepatocellular carcinoma in China[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3): 142-147. DOI: 10.5582/bst.2021.01083.
- [4] TANG W W, CHEN Z Y, ZHANG W L, *et al.* The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 87 [2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532960/>. DOI: 10.1038/s41392-020-0187-x.
- [5] SPERANDIO R C, PESTANA R C, MIYAMURA B V, *et al.* Hepatocellular carcinoma immunotherapy[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 267-278. DOI: 10.1146/annurev-med-042220-021121.
- [6] LADD A D, DUARTE S, SAHIN I, *et al.* Mechanisms of drug resistance in HCC[J/OL]. *Hepatology*, 2023[2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36680397/>. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000237.
- [7] NIU Y, LIN Z Y, WAN A, *et al.* Loss-of-function genetic screening identifies aldolase A as an essential driver for liver cancer cell growth under hypoxia[J]. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1461-1479. DOI: 10.1002/hep.31846.
- [8] NOLFI-DONEGAN D, BRAGANZA A, SHIVA S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement [J/OL]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101674[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7767752/>. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101674.
- [9] BAO M H, WONG C C. Hypoxia, Metabolic reprogramming, and drug resistance in liver cancer [J/OL]. *Cells*, 2021, 10(7)[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8304710/>. DOI: 10.3390/cells10071715.
- [10] ZHENG X, GOU Y, JIANG Z, *et al.* Icaritin-induced FAM99A affects glut1-mediated glycolysis via regulating the JAK2/STAT3 pathway in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 740557[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8576446/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.740557.
- [11] ZHANG L, TAO H S, LI J, *et al.* Comprehensive analysis of the competing endogenous circRNA-lncRNA-miRNA-mRNA network and identification of a novel potential biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Aging*, 2021, 13(12): 15990-16008. DOI: 10.18632/aging.203056.
- [12] YANG H, YANG H, ZHANG W, *et al.* Identification of m⁶a-related lncrna to predict the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 4169150[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9112178/>. DOI: 10.1155/2022/4169150.
- [13] XU Z, RAN J, GONG K, *et al.* LncRNA SUMO1P3 regulates the invasion, migration and cell cycle of gastric cancer cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(6): 574-581. DOI: 10.1080/10799893.2020.1836494.
- [14] DENG D N, MO Y, XUE L, *et al.* Long non-coding RNA SUMO1P3 promotes tumour progression by regulating cell proliferation and invasion in glioma[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 491 [2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33791000/>. DOI: 10.3892/etm.2021.9922.
- [15] 张生, 熊万成, 苗志钊, 等. lncRNA SUMO1P3 诱导肝癌 HepG2 细胞对索拉非尼耐药的分子机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(7): 631-638. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.004.
- [16] TANG B F, ZHU J Y, ZHAO Z W, *et al.* Diagnosis and prognosis

- models for hepatocellular carcinoma patient's management based on tumor mutation burden[J]. *J Adv Res*, 2021, 33: 153-165. DOI: 10.1016/j.jare.2021.01.018.
- [17] GABBIA D, DE MARTIN S. Tumor mutational burden for predicting prognosis and therapy outcome of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4) [2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9960420/>. DOI: 10.3390/ijms24043441.
- [18] ABAD PASKEH M D, MIRZAEI S, ASHRAFIZADEH M, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling as a driver of hepatocellular carcinoma progression: an emphasis on molecular pathways[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 1415-1444. DOI: 10.2147/JHC.S336858.
- [19] ANTHONY C C, ROBBINS D J, AHMED Y, *et al.* Nuclear regulation of Wnt/ β -catenin signaling: it's a complex situation[J]. *Genes*, 2020, 11(8): 886. DOI: 10.3390/genes11080886.
- [20] FOERSTER F, GAIRING S J, ILYAS S I, *et al.* Emerging immunotherapy for HCC: a guide for hepatologists[J]. *Hepatology*, 2022, 75(6): 1604-1626. DOI: 10.1002/hep.32447.
- [21] PENG Q, QIU X Y, ZHANG Z H, *et al.* PD-L1 on dendritic cells attenuates T cell activation and regulates response to immune checkpoint blockade[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4835 [2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973173/>. DOI: 10.1038/s41467-020-18570-x.
- [22] LURJE I, HAMMERICH L, TACKE F. Dendritic cell and T cell crosstalk in liver fibrogenesis and hepatocarcinogenesis: implications for prevention and therapy of liver cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7378 [2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33036244/>. DOI: 10.3390/ijms21197378.
- [23] LIU Z C, NING F, CAI Y N, *et al.* The EGFR-P38 MAPK axis up-regulates PD-L1 through miR-675-5p and down-regulates HLA-ABC via hexokinase-2 in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(1): 62-78. DOI: 10.1002/cae2.12117.
- [24] LI Z X, WU T, ZHENG B, *et al.* Individualized precision treatment: targeting TAM in HCC[J]. *Cancer Lett*, 2019, 458: 86-91. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.05.019.
- [25] DONNE R, LUJAMBIO A. The liver cancer immune microenvironment: therapeutic implications for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1773-1796. DOI: 10.1002/hep.32740.
- [26] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575. DOI: 10.1038/s41580-023-00585-z.
- [27] LIN Z Y, NIU Y, WAN A, *et al.* RNA m⁶A methylation regulates sorafenib resistance in liver cancer through FOXO3⁺ mediated autophagy[J]. *EMBO J*, 2020, 39(12): e103181. DOI: 10.15252/embj.2019103181.
- [28] BOU ANTOUN N, CHIONI A M. Dysregulated signalling pathways driving anticancer drug resistance[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12222[2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37569598/>. DOI: 10.3390/ijms241512222.
- [29] WANG Y, WANG Y Y, QIN Z Y, *et al.* The role of non-coding RNAs in ABC transporters regulation and their clinical implications of multidrug resistance in cancer[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(3): 291-306. DOI: 10.1080/17425255.2021.1887139.
- [30] HU B Y, ZOU T T, QIN W, *et al.* Inhibition of EGFR overcomes acquired lenvatinib resistance driven by STAT3-ABCB1 signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(20): 3845-3857. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-4140.
- [31] FUJIO K, YAMAMOTO K, OKAMURA T. Overview of LAG-3-expressing, IL-10-producing regulatory T cells[M]//*Current Topics in Microbiology and Immunology*. Cham: Springer International Publishing, 2017: 29-45. DOI: 10.1007/82_2017_59.
- [32] MARUHASHI T, SUGIURA D, OKAZAKI I-M, *et al.* LAG-3: from molecular functions to clinical applications[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): ? [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929051/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001014.
- [33] ELTANBOULY M A, ZHAO Y, NOWAK E, *et al.* VISTA is a checkpoint regulator for naïve T cell quiescence and peripheral tolerance[J/OL]. *Science*, 2020, 367(6475): [2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949051/>. DOI: 10.1126/science.aay0524.
- [34] TANG X Y, XIONG Y L, SHI X G, *et al.* IGSF11 and VISTA: a pair of promising immune checkpoints in tumor immunotherapy[J/OL]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 49[2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35831836/>. DOI: 10.1186/s40364-022-00394-0.
- [35] YUAN L, TATINENI J, MAHONEY K M, *et al.* VISTA: a mediator of quiescence and a promising target in cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(3): 209-227. DOI: 10.1016/j.it.2020.12.008.
- [36] MANTOVANI S, OLIVIERO B, VARCHETTA S, *et al.* Natural killer cell responses in hepatocellular carcinoma: implications for novel immunotherapeutic approaches[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(4): 926[2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283827/>. DOI: 10.3390/cancers12040926.
- [37] PAN X, LI C, CAI Y, *et al.* Comprehensive pan-cancer analysis reveals the role of Uhrf1-mediated dna methylation and immune infiltration in renal cell carcinoma[J/OL]. *J Oncol*, 2022, 2022: 3842547[2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35656341/>. DOI: 10.1155/2022/3842547.
- [38] ZHANG P F, GAO C, HUANG X Y, *et al.* Cancer cell-derived exosomal circUHRF1 induces natural killer cell exhaustion and may cause resistance to anti-PD1 therapy in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 110[2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593303/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01222-5.
- [39] FINN R S, QIN S K, IKEDA M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [40] RIMASSA L, FINN R S, SANGRO B. Combination immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 506-515. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.003.
- [41] REN Z G, XU J M, BAI Y X, *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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
- [42] TELLA S H, KOMMALAPATI A, MAHIPAL A, *et al.* First-line targeted therapy for hepatocellular carcinoma: role of atezolizumab/bevacizumab combination[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1304 [2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740326/>. DOI: 10.3390/biomedicines10061304.
- [43] TAGLIAMENTO M, AGOSTINETTO E, BOREA R, *et al.* VISTA:

- a promising target for cancer immunotherapy? [J]. *Immunotargets Ther*, 2021, 10: 185-200. DOI: 10.2147/ITT.S260429.
- [44] ORRAPIN S, UDOMRUK S, LAPISATEPUN W, *et al*. Clinical implication of circulating tumor cells expressing epithelial mesenchymal transition (EMT) and cancer stem cell (CSC) markers and their perspective in HCC: a systematic review[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(14): 3373[2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35884432/>. DOI: 10.3390/cancers14143373.
- [45] YAN Q, LIN H M, ZHU K, *et al*. Immune checkpoint FGL1 expression of circulating tumor cells is associated with poor survival in curatively resected hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 810269[2023-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273912/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.810269.
- [46] SHI T T, IWAMA H, FUJITA K, *et al*. Evaluating the effect of lenvatinib on sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13071 [2023-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884875/>. DOI: 10.3390/ijms222313071.
- [47] JIN H J, SHI Y P, LV Y Y, *et al*. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib[J]. *Nature*, 2021, 595(7869): 730-734. DOI: 10.1038/s41586-021-03741-7.
- [48] YANG C, ZHANG H L, ZHANG L M, *et al*. Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(4): 203-222. DOI: 10.1038/s41575-022-00704-9.
- [49] LEI Q, YAN X, ZOU H, *et al*. Efficacy and safety of monotherapy and combination therapy of immune checkpoint inhibitors as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis[J]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1): 95. DOI: 10.1007/s12672-022-00559-1.

[收稿日期] 2023-09-19

[修回日期] 2024-01-23

[本文编辑] 阮芳铭, 黄静怡