



## · 专家述评与论著 ·



苏春霞，副教授，副主任医师，博士研究生导师。现任同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科副主任。兼任中国临床肿瘤学会患者教育专家委员会副主任委员、中国临床肿瘤学会转化专家委员会副秘书长、中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会常委、中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会委员、北京癌症防治学会呼吸道肿瘤药物不良反应管理专业委员会副主任委员、上海市抗癌协会青年理事会副理事长、上海市抗癌协会肺癌分子靶向和免疫治疗专业委员会常委兼秘书长。擅长肺癌精准靶向治疗、抗血管生成治疗、免疫治疗及耐药机制与对策，肺癌的筛查和早期诊断，肺癌的

个体化及综合治疗策略。发表第一作者或通信作者SCI文章30余篇。获得国家科学技术进步奖二等奖、上海科学技术进步奖一等奖、中国抗癌协会科技一等奖、华夏医学一等奖、中华科技二等奖、上海市科学技术普及奖二等奖、上海市科普贡献奖二等奖、上海市优秀杰出青年医师、上海市卫计委青年五四奖章、第三届国之名医-优秀风范奖等奖项。

## 非小细胞肺癌肝转移免疫微环境及未来干预策略

方瑜佳，周娟，苏春霞

同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科，上海 200433

**【摘要】** 肺癌是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，约有75%以上患者在诊断时已是晚期。肝转移是肺癌患者预后差的重要原因，约有20%的非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者会发生肝转移。近几年，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI）单药和联合治疗在晚期NSCLC患者取得了突破性进展。临床研究提示，肝转移患者亦可从ICI治疗中获益，但相较于整体人群，肝转移仍然是免疫治疗效果差的独立预后因素。因此，深入探索肝转移患者的免疫微环境，对提高这部分人群的生存预后具有重要意义。肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）表型是决定免疫治疗效果的关键因素，不同器官的TME具有特异性，可能是其免疫疗效差异的重要原因所在。肝脏中的多种细胞成分相互作用，构成了复杂的免疫微环境，共同参与肝脏的免疫调节。因此，聚焦于肝脏免疫微环境，并结合免疫治疗最新进展，对NSCLC肝转移的国内外研究进展进行总结，以期确立肝转移患者治疗新策略提供线索。

**【关键词】** 非小细胞肺癌；肝转移；肿瘤微环境；免疫检查点抑制剂

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.005

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)10-0750-09

**Immune microenvironment for liver metastasis of non-small cell lung cancer and future intervention strategies**  
FANG Yujia, ZHOU Juan, SU Chunxia (Department of Medical Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

Correspondence to: SU Chunxia E-mail: susu\_mail@126.com

**【Abstract】** Lung cancer is the tumor with the highest morbidity and mortality. About 75% of patients are already in the advanced stage at the time of diagnosis. Liver metastasis is an important factor leading to the poor prognosis of lung cancer patients. About 20% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) will develop liver metastases. In recent years, immune checkpoint inhibitors

(ICI) monotherapy and combination therapy have made breakthrough progress in patients with advanced NSCLC. Clinical studies suggested that patients with liver metastases could also benefit from ICI therapy, however compared to the overall population, liver metastasis was still an independent prognostic factor for poor efficacy of immunotherapy. Therefore, exploration of the resistance mechanism of patients with liver metastases is of great significance to improve the survival prognosis of this population. Tumor microenvironment (TME) phenotype is a key factor in determining the efficacy of immunotherapy. The specific difference in TME among different organs may be an important reason for their different responses to immunotherapy. A variety of cellular components in the liver interact to form its complex immune microenvironment and participate in the immune regulation of the liver. Therefore, this article was intended to focus on the liver immune microenvironment and the latest progress in immunotherapy to summarize the domestic and foreign research progress in NSCLC liver metastasis. We hope to provide novel insights for the development of new treatment strategies for patients with liver metastases.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Liver metastasis; Tumor microenvironment; Immune checkpoint inhibitor

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌人群的85%,其中约75%在诊断时已为晚期(Ⅲ~Ⅳ期),5年生存率不足20%<sup>[1]</sup>,而导致其高病死率的主要原因是局部复发和远处转移<sup>[2]</sup>。肺癌常见的转移部位包括脑、骨、肝和肾上腺等,其中约有20%的NSCLC患者会发生肝转移。在发生单器官转移的肺癌患者中,肝转移患者的生存预后最差,对化疗和靶向治疗抵抗,中位生存时间仅3~6个月<sup>[3]</sup>。以靶向程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)为代表的免疫治疗彻底革新了肺癌的治疗模式,极大地改善了肺癌患者的生存预后。KEYNOTE001等临床研究提示,肝转移患者亦可从ICI治疗中获益,但相较于整体人群,肝转移仍然是免疫治疗效果差的独立预测因素[肝转移者对比无肝转移者无进展生存期(progression-free survival, PFS): 1.8个月 vs 4.0个月,  $P < 0.05$ ]。从本质上来讲,肿瘤的生长取决于肿瘤细胞的内在特征和肿瘤所处的环境。不同解剖位置的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)具有特异性,这些组织特异性TME调控肿瘤生长及进展,并影响治疗反应。文献报道,转移性尿路上皮癌转移到淋巴结的病灶对ICI治疗完全缓解,而转移到肝脏时却对治疗抵抗<sup>[4]</sup>。

淋巴结、肺和皮肤是抗肿瘤免疫容易获益的部位,可能归因于在这些特定器官中存在大量的免疫细胞<sup>[5]</sup>。因此,转移部位的TME是影响肿瘤免疫反应的重要原因。本文拟聚焦于肝脏免疫微环境,并结合免疫治疗最新进展,对NSCLC肝转移的国内外研究进展进行综述,以期确立肝转移患者治疗新策略提供线索。

## 1 肝脏免疫微环境

肝脏由80%的肝实质细胞和20%的非实质细胞组成,有门静脉和下腔静脉双重血供,是人体糖类和脂质代谢的重要器官,同时也参与机体的免疫调节。由于长期大量暴露在无害的抗原中,且必须保持对这些抗原的耐受性,正常情况下,肝脏处于免疫抑制状态。肝脏特殊的免疫微环境与其特有的细胞成分以及免疫抑制细胞有着密切关系。

### 1.1 肝脏中独有的细胞成分

#### 1.1.1 肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)

LSEC是肝脏独有的细胞,表达主要组织相容性复合体I类蛋白(major histocompatibility complex I, MHC I)、II类蛋白(MHC II)及共刺激分子CD40、CD80、CD86,在肝脏免疫微环境中主要发挥清除功能和抗原呈递功能<sup>[6]</sup>。在肝脏清除功能中,LSEC表达甘露聚糖受体和清道夫受体以清除血窦内大分子物质,同时以载体形式内吞物质至肝细胞,完成跨膜运输。在抗原呈递功能中,一方面LSEC以MHC I分子形式呈递外源性抗原至CD8<sup>+</sup> T细胞,被LSEC激活的CD8<sup>+</sup> T细胞功能多处于抑制状态,

目前关于LSEC诱导CD8<sup>+</sup> T细胞免疫耐受的机制尚不清楚, 针对小鼠模型的临床前研究发现, 被LSEC激活的CD8<sup>+</sup> T细胞不能分泌白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2), 而外源性补充IL-2可解除T细胞的免疫耐受, 这可能是造成肝脏特殊免疫微环境的机制之一<sup>[7]</sup>。另外LSEC还可通过MHC II分子将抗原呈递给CD4<sup>+</sup> T细胞, 诱导其分化为调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg), 促进肝脏的免疫耐受微环境的形成<sup>[8-9]</sup>。由于LSEC刺激的T细胞能抑制抗原特异性T细胞应答, 针对LSEC的靶向调节剂也许可以改变肝脏的免疫微环境。临床前研究发现在动物实验模型中, 含有RKR多肽序列的蜂毒肽纳米颗粒可以靶向诱导LSEC免疫激活, 同时招募自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和T细胞, 促使肝脏免疫微环境由耐受转变至激活状态, 减少实体肿瘤肝转移的发生<sup>[10]</sup>。因此, 以LSEC为靶点调控肝脏免疫微环境可能是肝转移肿瘤治疗未来发展的新方向。

#### 1.1.2 库普弗细胞 (Kupffer cell, KC)

KC是肝脏特殊的巨噬细胞群, 也是体内最大的组织常驻巨噬细胞群, 在肝脏免疫微环境的不同阶段发挥不同的作用<sup>[11]</sup>。在KC初始遇到癌细胞团时, 可通过吞噬癌细胞团导致短暂的肝窦血流阻断, 缺血再灌注损伤促发的炎症反应可进一步激活KC, 释放多种细胞因子 [如白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)] 和趋化因子 [如巨噬细胞炎性蛋白-2 (macrophage-inflammatory protein 2, MIP-2)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)], 进而活化NK细胞和中性粒细胞等非特异性炎症细胞, 增强局部抗肿瘤作用。而肿瘤细胞与KC黏附后, 可诱导其活化并释放IL-6、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶等多种细胞因子或生长因子及其他分子, 促进血管生成, 同时增强肿瘤细胞的黏附、迁移和增殖能力, 最终促进肝转移的发生<sup>[12]</sup>。可见KC在肝转移的不同阶段

扮演不同的角色, 在转移启动的早期, 能够清除并杀死循环转移细胞, 发挥抗肿瘤作用, 而在与肿瘤细胞黏附后, 则可以促进转移性生长, 起到促肿瘤作用<sup>[12-13]</sup>。结直肠癌肝转移模型研究发现, KC表面的hnRNP M受体能与癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 结合并促进IL-1及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等炎症因子的释放, 能够增强肿瘤细胞与肝星状细胞的黏附能力, 同时保护肿瘤细胞免受一氧化氮及其他活性氧自由基细胞毒性的影响<sup>[14]</sup>。这表明CEA和KC之间的相互作用可能对肿瘤细胞在肝脏中的植入和存活有一定影响, 针对KC表面受体的进一步研究也许可以寻求潜在的干涉靶点, 为实体肿瘤肝转移提供新的治疗方案。

#### 1.1.3 肝细胞

肝细胞是肝脏最主要的细胞成分, 主要借助表面发达的内质网发挥吸收、代谢和排出废物等作用。临床前研究发现, 肠道细菌的鞭毛蛋白可以激活肝细胞中TLR5信号通路, 继而激活CD8<sup>+</sup>T细胞的功能, 提高肝脏免疫力, 发挥抗肿瘤作用<sup>[15]</sup>。肝细胞会释放双向调节因子、表皮生长因子 (epithelial growth factor, EGF) 以及干细胞标志物CD133、LGR5等, 并通过类似于自分泌的机制促进肿瘤细胞的生长, 从而利于肿瘤扩散, 抑制肝细胞释放的胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), 可以减少小鼠结肠癌和肺癌细胞的肝脏转移<sup>[16]</sup>。胰腺癌肝转移小鼠模型研究发现, 在肝脏免疫微环境中, 胰腺癌细胞会胁迫周围正常细胞分泌IL-6, 激活肝细胞中IL-6-JAK-STAT3通路相关蛋白, 上调髓系细胞趋化剂血清淀粉样蛋白A (serum amyloid A, SAA), 募集髓系细胞并促进细胞外基质积累, 促进胰腺癌在肝脏中的定植。在NSCLC肝转移患者、结肠癌患者、胰腺癌患者中可发现肝细胞中血清淀粉样蛋白A的高表达, 可能与肝转移有关<sup>[17]</sup>。靶向肝细胞中的IL-6-JAK-STAT3通路, 可能是干预NSCLC患者的肝转移的途径, 然而目前针对肝细胞的干涉通路和靶点研究较少, 还需要进一步的临床前和临床研究结果佐证 (图1)。

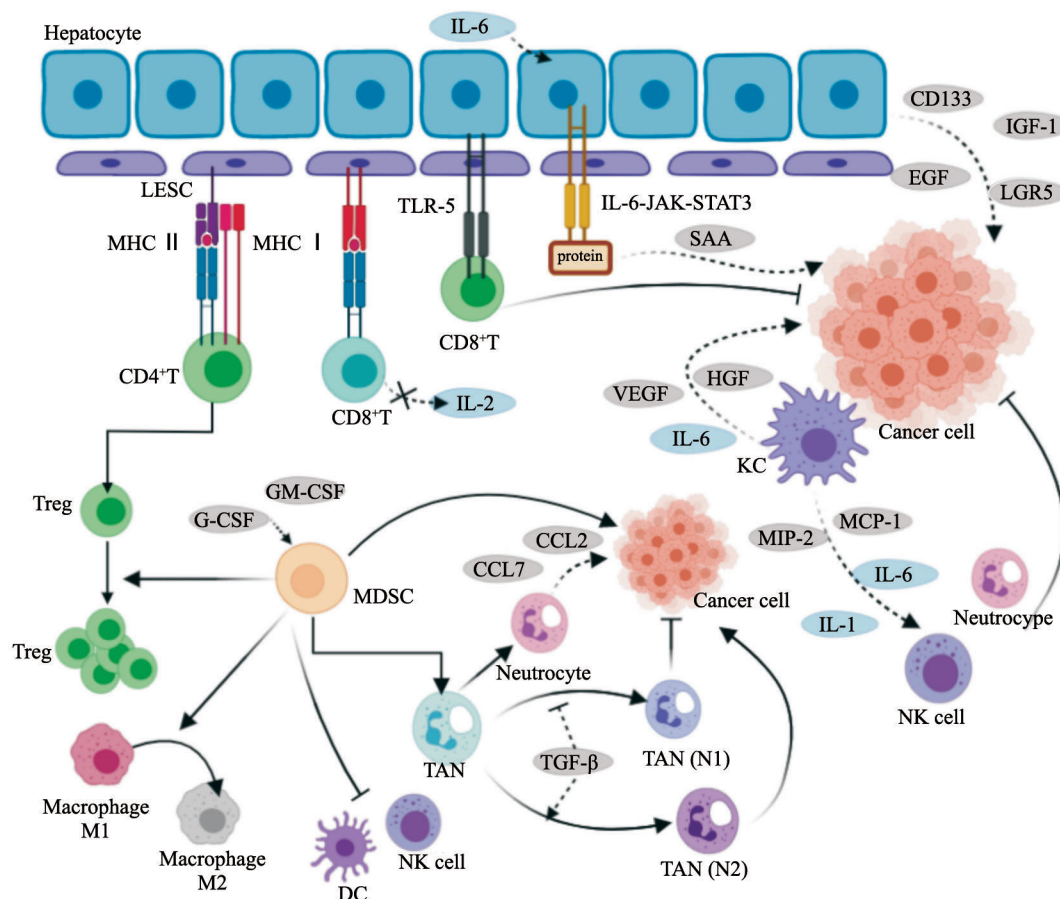


图1 肝脏免疫微环境概况

Fig. 1 Overview of the liver immune microenvironment

MDSC: Myeloid-derived suppressor cells; TAN: Tumor-associated neutrophil; KC: Kupffer cell; DC: Dendric cell; NK: Natural killer; LGR5: Leucine rich G protein coupled receptor 5; IGF-1: Insulin-like growth factor-1; EGF: Epidermal growth factor; SAA: Serum amyloid A; G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF: Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor; TGF- $\beta$ : Transforming growth factor -  $\beta$ ; CCL2: Chemokine C-C motif ligand 2; CCL7: Chemokine C-C motif ligand 7; MIP-2: Macrophage inflammatory protein-2; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; IL-1: Interleukin-1; IL-2: Interleukin-2; IL-6: Interleukin-6

## 1.2 其他参与肝脏免疫微环境的免疫细胞

### 1.2.1 骨髓来源的抑制性细胞

在肝细胞癌中，有一群由骨髓细胞分化而来的未成熟髓样细胞—骨髓来源的抑制性细胞（myeloid-derived suppressor cell, MDSC），具有很强的免疫抑制活性并会影响抗原呈递功能<sup>[18]</sup>。MDSC具有显著的多样性和可塑性，其在不同环境中可以分化为巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞等，在肝脏免疫微环境中主要发挥免疫抑制作用<sup>[19]</sup>。MDSC一方面诱导Treg的富集和增殖，促进Treg对免疫微环境的负调控作用，另一方面抑制树突状细胞和NK细胞的功能，以及促进巨噬细胞群由M1向M2极化<sup>[20]</sup>。许多肿瘤相关因素可以诱导MDSC在

肝脏免疫微环境中的浸润，如肿瘤来源的粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）和粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）可诱导MDSC在肿瘤组织中浸润；肿瘤细胞增殖期间造成的局部缺氧状态也可以促进微环境中MDSC的累积<sup>[21]</sup>。肝脏中MDSC具有促肿瘤和抑制免疫的作用，其在肝脏中的富集可能与肝转移灶的形成密切相关，针对MDSC来开发特异性靶点，可望为目标人群的治疗提供辅助疗法。但是由于MDSC至今尚未发现有区别于其他成熟粒细胞的特异性表型，靶向清除MDSC存在一定困难，因此治疗性靶点的开发有待进一步基础研究的支持。

### 1.2.2 肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophil, TAN)

TAN由MDSC分化而来<sup>[22]</sup>, 可分为两个细胞亚型, 即N1亚型(主要发挥抗肿瘤作用)和N2亚型(主要发挥促肿瘤作用)。TAN不同亚型的分化主要受转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )的影响, TGF- $\beta$ 可以将TAN极化为N2表型, 而抑制TGF- $\beta$ 表达则可以诱导N1表型<sup>[23]</sup>。在TME中, TAN可以通过调控细胞生长因子来促进或抑制肿瘤的发展。在肝细胞癌中, 肿瘤细胞和TAN共同作用可激活患者外周血中性粒细胞, 分泌C-C族趋化因子配体2 (chemokine C-C motif ligand 2, CCL2)和C-C族趋化因子配体17 (chemokine C-C motif ligand 17, CCL17), 进而促进肿瘤的生长、增殖以及巨噬细胞和Treg在肿瘤中的浸润, 最终促进肿瘤生长<sup>[24-25]</sup>。通过调控免疫微环境中的细胞因子和趋化因子可调控TAN的分化, 使其在肝脏免疫微环境中主要发挥抗肿瘤作用。

以上研究结果提示, 肝脏特有的细胞成分和肿瘤相关的免疫细胞在肝脏免疫微环境当中大多起到免疫抑制作用, 这可能是导致NSCLC肝转移人群免疫治疗效果不佳的原因。针对肝脏免疫抑制微环境, 寻求可能干涉的靶点和影响因素或许有助于改善免疫治疗的效果。

## 2 NSCLC肝转移免疫治疗现状

### 2.1 免疫单药治疗

Tumeh等<sup>[26]</sup>发现在使用抗PD-1抗体帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗的黑色素瘤和NSCLC患者人群中, 相比于无肝转移者, 肝转移患者的免疫治疗效果较差 [PFS: 5.1个月 vs 21.1个月, 客观缓解率 (objective response rate, ORR): 30.6% vs 56.3%,  $P < 0.0001$ ]。CheckMate 017和CheckMate 057研究针对晚期NSCLC患者3年长期随访的结果提示, 对于肝转移亚组人群, 纳武利尤单抗 (nivolumab) 较西他赛可显著改善患者的总生存期 (overall survival, OS) [风险比 (hazard ratio, HR) = 0.68, 95% CI: 0.50~0.91], 与研究总体人群的结果一致 (HR=0.70, 95% CI: 0.61~0.81)。

但肝转移患者中, 纳武利尤单抗治疗组OS为6.8个月, 仅较化疗组延长1个月, 低于总体人群平均水平 (11.1个月), 同时, 纳武单抗治疗组的治疗相关肝脏不良事件发生率高于化疗组 (10% vs 6%)。这些结果提示, 肝转移人群使用免疫单药治疗能够有生存获益, 但与无肝转移人群相比获益较低, 同时, 使用免疫单药治疗的安全性有待进一步临床研究。

### 2.2 ICI联合治疗

#### 2.2.1 免疫联合化疗

KEYNOTE-189<sup>[27]</sup>是一项在转移性NSCLC患者中对比化疗联合帕博利珠单抗或安慰剂疗效的随机双盲III期临床研究。对115例肝转移患者进行亚组分析发现, 帕博利珠单抗联合化疗可显著延长患者的中位OS (12.6个月 vs 6.6个月,  $P < 0.001$ )。然而对于肝转移人群 (HR=0.62, 95% CI: 0.39~0.98)和无肝转移人群 (HR=0.58, 95% CI: 0.45~0.74), 两组OS的HR相似, 考虑到纳入研究的总人群存在其他器官或多器官转移, 人群结果的分析可能存在选择偏移, 故针对两组人群的比较还有待进一步临床研究验证。一项Meta分析评估了PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗对于肺癌肝转移患者一线治疗效果的影响, 分析纳入了8项随机对照临床研究, 结果显示, PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗可降低肿瘤进展风险 (HR=0.60, 95% CI: 0.55~0.65)和死亡风险 (HR=0.71, 95% CI: 0.58~0.90)<sup>[28]</sup>。这些研究提示免疫联合化疗NSCLC肝转移人群相较于单纯化疗可能更为获益。

#### 2.2.2 免疫联合抗血管治疗

临床前研究表明, 免疫微环境中的多种细胞成分如肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM)、MDSC和TAN在促进血管生成方面都发挥着重要的作用<sup>[29]</sup>。肝脏独有的KC和肝星状细胞都可以分泌VEGF和其他亲血管因子, 促进血管生成, 血管生成相关通路的激活可以促进免疫抑制性微环境的形成。同时, VEGF和血管生成素-2 (angiopoietin-2, Ang2), 可以降低内皮细胞表面免疫检查点抑制剂受体 [如PD-1、CTLA-

4、淋巴细胞活化基因3 (lymphocyte-activation gene 3, LAG3) 和T细胞免疫球蛋白黏液素3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM3) ] 的表达, 招募更多的固有免疫细胞 (如TAM和MDSC), 影响细胞毒性T淋巴细胞在免疫微环境中的浸润<sup>[30]</sup>。在结肠癌肝转移小鼠模型中发现, 对于PD-1检查点的单独阻断并无显著抗肿瘤作用, 但与VEGF抑制剂联合时, 肿瘤负荷显著下降<sup>[31]</sup>。这表明VEGF联合免疫检查点抑制剂可能通过协同作用, 克服肿瘤的耐药性, 而仅阻断一条通路可能会导致肿瘤的耐药性<sup>[31-32]</sup>。

目前血管生成抑制剂和抗PD-1/PD-L1 ICI联用已成为转移性肾细胞癌患者的一线治疗方案。针对晚期肝癌一线免疫治疗的IMbrave150研究<sup>[33]</sup>表明, 与当前使用的索拉非尼单药一线治疗方案相比, 阿特殊单抗联合贝伐珠单抗的治疗方案能够显著延长患者的OS (19.2个月 vs 14.7个月, HR=0.78, 95% CI: 0.64~0.96, P=0.02) 和PFS (6.8个月 vs 4.3个月, HR=0.59, 95% CI: 0.47~0.76, P<0.001), 与治疗相关的严重不良事件发生率相似 (25.4% vs 19.3%)。在针对未经化疗的转移性NSCLC患者的一线治疗IMpower150研究中发现, 阿特殊单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇组 (ABCP组) 较贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇组 (BCP组) 显著延长患者的OS (19.8个月 vs 14.9个月, P=0.01, HR=0.76, 95% CI: 0.63~0.93)。而针对肝转移人群, ABCP组较BCP组OS延长了4.1个月 (13.2个月 vs 9.1个月, P<0.01, HR=0.67, 95% CI: 0.45~1.02)。这表明免疫联合抗血管治疗可在一定程度上降低总体人群的死亡风险, 而对肝转移人群死亡风险的降低更为显著, 因此免疫联合抗血管治疗可能对于肝转移人群意义更大。但是在该研究中, 也存在亚组纳入人数较少、是否仅孤立性肝转移等问题。因此针对肝转移人群的免疫联合抗血管治疗方案还有待进一步的前瞻性临床研究加以验证。

### 2.2.3 免疫联合放疗

临床前研究表明, 放疗可影响机体的免疫系

统, 同时具备激活和抑制免疫细胞功能的作用。一方面, 放疗可以诱导肿瘤细胞表面MHC I表达量的上调, 促进细胞毒性T淋巴细胞识别肿瘤相关抗原<sup>[34]</sup>。诱导组织细胞表面释放损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 等免疫原性分子招募巨噬细胞, 如诱导钙网蛋白从内质网转至细胞表面, 继而激活树突状细胞和巨噬细胞, 诱导肿瘤发生免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD)<sup>[35-36]</sup>。还可以通过降低细胞间黏附分子-1在人内皮细胞的表达, 上调趋化因子CXCL16、CXCL9、CXCL10等, 募集活化免疫细胞进入肿瘤引起局部抗肿瘤免疫应答<sup>[37-38]</sup>。另一方面放疗也会通过增加肿瘤免疫微环境中抗炎细胞因子 (如TGF- $\beta$ ) 的表达和减少肿瘤组织中的淋巴细胞来抑制肿瘤内免疫反应<sup>[39]</sup>。由于不同部位免疫微环境存在差异, 不同部位的放疗也会产生不同的影响。针对肝脏免疫微环境高抑制的特点, 接受肝脏局部放疗的患者, 肿瘤组织中会更高比例的表达T细胞可诱导共刺激分子 (inducible T-cell costimulator, ICOS)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR) 和LAG3的CD8<sup>+</sup> T细胞和表达4-1BB、GITR和TIM-3的CD4<sup>+</sup> T细胞, 肿瘤细胞表面也会表达更高水平的PD-1/PD-L1, 因而放疗联合免疫可能是针对NSCLC肝转移人群有效的治疗方案<sup>[40-41]</sup>。

PACIFIC研究<sup>[42]</sup>针对Ⅲ期NSCLC患者, 探索在接受同步放化疗后接受ICI作为巩固治疗方案的疗效, 结果显示, 度伐鲁单抗 (durvalumab) 较安慰剂可显著提高患者的中位PFS (16.8个月 vs 5.6个月, HR=0.68, 95% CI: 0.469~0.997, P=0.002 51)。在前瞻性的I/II期试验和回顾性研究中发现, 针对肝转移病灶数目不超过5个且肿瘤直径小于6 cm的患者, 立体定向放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 在治疗实体瘤肝转移中安全有效, 两年的总生存率为30%~83%<sup>[43]</sup>。针对NSCLC肝转移患者增加SBRT可以促进其抗血管生成作用, 增强化疗和免疫治疗中肿瘤的免疫原性, 起到协

同全身治疗的效果, 同时伊匹木单抗和大剂量的SBRT组合的治疗方案是可耐受的<sup>[43]</sup>。

因此将放疗与全身治疗手段结合起来对于治疗NSCLC肝转移人群可能有效, 但是关于治疗方式的组合和时机仍需进一步探讨, 其安全性和有效性也有待进一步研究。

#### 2.2.4 双免疫治疗

临床前研究发现, CTLA-4主要抑制T细胞在启动阶段的激活<sup>[44-45]</sup>, 其主要通过两种机制来进行调控。一种机制是通过上调CTLA-4来阻断幼稚CD8<sup>+</sup>细胞B7/CD28介导的共刺激信号传递, 进而抑制T细胞的活化。另一方面, 由于CTLA-4主要在Treg细胞上表达, 能够抑制树突状细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞的活性。Treg细胞可以CTLA-4依赖方式直接下调树突状细胞上共刺激分子的表达, 当幼稚CD8<sup>+</sup>T细胞被树突状细胞激活时, 由于B7-1/B7-2-CD28共刺激信号并没有传输, 会导致T细胞失能。PD-1往往在感染或炎症触发免疫反应后, 在活化的T细胞中, 尤其是外周的效应T细胞中选择性表达, 与正常组织细胞上表达的PD-L1结合, 发挥免疫抑制作用以防止免疫细胞的过度激活而导致自我损伤<sup>[46-47]</sup>。考虑到肝脏的免疫耐受情况, 免疫检查点双药联合治疗有望产生协同作用使NSCLC肝转移患者获得更好的疗效。

CheckMate067研究<sup>[48]</sup>发现, 纳武单抗和伊匹木单抗联合治疗组对比伊匹木单抗组可以改善黑色素瘤患者的OS(3年OS率: 44% vs 32%, HR=0.54, 95% CI: 0.44~0.67,  $P<0.0001$ )。CheckMate 277研究<sup>[49]</sup>在晚期或转移的NSCLC患者中评估了纳武单抗联合伊匹木单抗治疗组和化疗组的有效性, 结果显示, 免疫双药联合较化疗显著提高患者疗效(2年ORR: 40.1% vs 29.7%,  $P<0.05$ ; 中位OS: 17.1个月 vs 13.9个月,  $P=0.007$ )。但与此同时, 联合治疗方案相比单药治疗也会引起相对较多的不良反应(3或4级不良事件发生率免疫双药组vs单药组: 32.8% vs 19.4%), 因此还需根据患者的情况对治疗策略作进一步优化, 但目前尚无针对肝转移人群的临床研究报道。此外, 由于VEGF也会影响Treg、TAM、MDSC, 促进其释放免疫

抑制性细胞因子, 因此针对肝脏的免疫微环境, 将PD-1/PD-L1 ICI、CTLA-4 ICI和VEGF抑制剂联用的三联疗法治疗NSCLC肝转移的患者值得期待<sup>[29]</sup>。

### 3 小结和展望

肝脏作为免疫耐受器官, 对于免疫治疗的响应不佳与其微环境密切相关, 深入研究肝脏免疫微环境的特点并寻找潜在靶点对肝转移患者的新型治疗策略的发展具有重要意义。肝脏中的多种细胞群体共同组成了复杂且特殊的免疫微环境, 直接或间接参与肿瘤转移的调控。在肿瘤发生和转移的不同阶段, 同一细胞群体可能发挥不同的作用。肝脏中实质细胞、非实质细胞和免疫细胞之间受到细胞因子、趋化因子等的影响相互作用, 免疫细胞多处于免疫耐受状态, 分化的细胞亚群多发挥促肿瘤生长作用, 形成免疫抑制性的微环境。目前针对这些细胞群体在肿瘤生长和免疫微环境中的作用的认知还在不断深入, 临床前研究已发现部分可干预的靶点, 而针对其细胞功能和表型等的改变, 进一步进行基础和转化研究, 探索潜在靶标并开发新的治疗手段, 诱导肝脏中免疫细胞激活, 发挥抗肿瘤功能, 可能有助于改善肝脏免疫耐受微环境, 使得NSCLC肝转移患者能够生存获益, 也有利于其他实体肿瘤肝转移的患者获益。

同时, 免疫治疗已经为晚期肺癌患者带来了长期生存的希望, 但目前针对NSCLC肝转移人群的免疫单药治疗方案效果不佳。本文总结了免疫单药、免疫联合化疗、免疫抗血管治疗、免疫放疗及双免疫治疗相关的临床研究进展, 未来应从机制上考虑不同治疗方案的协同作用和拮抗作用, 以期寻求更好的治疗方案。综合来看, 阿特珠单抗联合贝伐珠单抗治疗可以显著提高NSCLC肝转移人群的生存获益, 有望成为新的标准一线治疗方案。免疫联合治疗作为目前最有前景的研究领域, 不同方案的联合使用可能会产生协同作用, 提高免疫治疗效果。因而针对NSCLC肝转移人群, 探索最佳的免疫联合方案, 明确免疫治疗的最佳时机是目前研究的重点和难点。目前新型ICI和个性化的疫苗等疗法陆续进入临床研究阶

段,相信将来针对肝转移微环境,会有更多的治疗组合和方向,现阶段聚焦于该人群的临床研究较少,未来应当开展更多的临床和转化研究,通过系统的评估方案优化免疫治疗策略,使该人群可以从免疫治疗中获益。

### [参 考 文 献]

- [1] 刘丽玘,王小震,吉喆,等.局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗的治疗结果[J].中华肿瘤杂志,2015,37(11):863-867.  
LIU L J, WANG X Z, JI Z, et al. The results of concurrent radiotherapy and chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Oncol, 2015, 37(11): 863-867.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] 吴瑶瑶,崔浩,章龙珍.全脑放疗联合靶向治疗与同步放化疗治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效及不良反应的Meta分析[J].现代肿瘤医学,2019,27(12):2091-2096.  
WU Y Y, CUI H, ZHANG L Z. Meta-analysis of the efficacy and adverse reactions of whole brain radiotherapy combined with targeted therapy and concurrent radiotherapy and chemotherapy for brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. Mod Oncol, 2019, 27(12): 2091-2096.
- [4] BOTTICELLI A, CIRILLO A, SCAGNOLI S, et al. The agnostic role of site of metastasis in predicting outcomes in cancer patients treated with immunotherapy [J]. Vaccines, 2020, 8(2): 203.
- [5] FARES J, FARES M Y, KHACHFE H H, et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 28.
- [6] HAMMOUTENE A, RAUTOU P. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1278-1291.
- [7] LIMMER A, OHL J, KURTS C, et al. Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8<sup>+</sup> T cells results in antigen-specific T-cell tolerance [J]. Nat Med, 2000, 6(12): 1348-1354.
- [8] POISSON J, LEMOINNE S, BOULANGER C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: physiology and role in liver diseases [J]. J Hepatol, 2017, 66(1): 212-227.
- [9] DELEVE L D. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration [J]. J Clin Invest, 2013, 123(5): 1861-1866.
- [10] YU X, CHEN L, LIU J, et al. Immune modulation of liver sinusoidal endothelial cells by melittin nanoparticles suppresses liver metastasis [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 574.
- [11] KRENKEL O, TACKE F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(5): 306-321.
- [12] 宋萍,任欢.肝转移瘤微环境中的巨噬细胞[J].国际免疫学杂志,2019,42(5):528-531.  
SONG P, REN H. Macrophages in the microenvironment of liver metastases [J]. Int J Immunol, 2019, 42(5): 528-531.
- [13] 何其宽,叶志宇,陈晓岗.肝癌免疫微环境及免疫治疗最新进展[J].肝胆胰外科杂志,2019,31(12):705-709.  
HE Q K, YE Z Y, CHEN X G. The latest progress in the immune microenvironment and immunotherapy of liver cancer [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2019, 31(12): 705-709.
- [14] THOMAS P, FORSE R A, BAJENOVA O. Carcinoembryonic antigen (CEA) and its receptor hncRNP M are mediators of metastasis and the inflammatory response in the liver [J]. Clin Exp Metastasis, 2011, 28(8): 923-932.
- [15] YAN H, ZHONG M, YANG J, et al. TLR5 activation in hepatocytes alleviates the functional suppression of intrahepatic CD8(+) T cells [J]. Immunology, 2020. Online ahead of print.
- [16] WU Y, BRODT P, SUN H, et al. Insulin-like growth factor-I regulates the liver microenvironment in obese mice and promotes liver metastasis [J]. Cancer Res, 2010, 70(1): 57-67.
- [17] LEE J W, STONE M L, PORRETT P M, et al. Hepatocytes direct the formation of a pro-metastatic niche in the liver [J]. Nature, 2019, 567(7747): 249-252.
- [18] TALMADGE J E, GABRILOVICH D I. History of myeloid-derived suppressor cells [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(10): 739-752.
- [19] MILLRUD C R, BERGENFELZ C, LEANDERSSON K. On the origin of myeloid-derived suppressor cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 3649-3665.
- [20] SERAFINI P, MGBROFF S, NOONAN K, et al. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells [J]. Cancer Res, 2008, 68(13): 5439-5449.
- [21] OH K, LEE O, SHON S Y, et al. A mutual activation loop between breast cancer cells and myeloid-derived suppressor cells facilitates spontaneous metastasis through IL-6 trans-signaling in a murine model [J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(5): R79.
- [22] VONO M, LIN A, NORRBY-TEGLUND A, et al. Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4(+) T cells *in vitro* and *ex vivo* [J]. Blood, 2017, 129(14): 1991-2001.
- [23] ALFARO C, TEIJEIRA A, OÑATE C, et al. Tumor-produced interleukin-8 attracts human myeloid-derived suppressor cells and elicits extrusion of neutrophil extracellular traps (NETs) [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(15): 3924-3936.
- [24] GOVERNA V, TRELLA E, MELE V, et al. The interplay between neutrophils and CD8(+) T cells improves survival in human colorectal cancer [J]. Clinical Cancer Res, 2017, 23(14): 3847-3858.
- [25] ROTONDO R, BARISIONE G, MASTRACCI L, et al. IL-8 induces exocytosis of arginase 1 by neutrophil polymorphonuclears in non-small cell lung cancer [J]. Int J Cancer, 2009, 125(4): 887-893.
- [26] TUMEH P C, HELLMANN M D, HAMID O, et al. Liver

- metastasis and treatment outcome with anti-PD-1 monoclonal antibody in patients with melanoma and NSCLC [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(5): 417-424.
- [27] GADGEEL S, RODRÍGUEZ-ABREU D, SPERANZA G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14): 1505-1517.
- [28] QIN B, JIAO X, LIU J, et al. The effect of liver metastasis on efficacy of immunotherapy plus chemotherapy in advanced lung cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 147: 102893.
- [29] FUKUMURA D, KLOPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340.
- [30] VORON T, MARCHETEAU E, PERNOT S, et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 70.
- [31] 崔巍, 杜杰, 杨敏, 等. 小鼠结肠直肠癌肝转移模型的建立及其炎症微环境分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2012(8): 566-572.
- CUI W, DU J, YANG M, et al. Establishment of mouse colorectal cancer liver metastasis model and analysis of its inflammatory microenvironment [J]. *China Oncol*, 2012(8): 566-572.
- [32] RAGUSA S, PRAT-LURI B, GONZÁLEZ-LOYOLA A, et al. Antiangiogenic immunotherapy suppresses desmoplastic and chemoresistant intestinal tumors in mice [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(3): 1199-1216.
- [33] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [34] GARNETT C T, PALENA C, CHAKRABORTY M, et al. Sublethal irradiation of human tumor cells modulates phenotype resulting in enhanced killing by cytotoxic T lymphocytes [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21): 7985-7994.
- [35] OBEID M, PANARETAKIS T, JOZA N, et al. Calreticulin exposure is required for the immunogenicity of gamma-irradiation and UVC light-induced apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(10): 1848-1850.
- [36] 杨督, 田同德, 岳文莉. 免疫原性细胞死亡相关分子的表达机制及对免疫的调节 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(2): 316-320.
- YANG D, TIAN T D, YUE W L. The expression mechanism of immunogenic cell death-related molecules and the regulation of immunity [J]. *Mod Oncol*, 2020, 28(2): 316-320.
- [37] MATSUMURA S, DEMARIA S. Up-regulation of the pro-inflammatory chemokine CXCL16 is a common response of tumor cells to ionizing radiation [J]. *Radiat Res*, 2010, 173(4): 418-425.
- [38] LUGADE A A, SORENSEN E W, GERBER S A, et al. Radiation-induced IFN-gamma production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2008, 180(5): 3132-3139.
- [39] CORRAO G, MARVASO G, FERRARA R, et al. Stereotactic radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: combining immunotherapy and radiotherapy with a focus on liver metastases [J]. *Lung Cancer*, 2020, 142: 70-79.
- [40] TIMMERMAN R D, HERMAN J, CHO L C. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(26): 2847-2854.
- [41] SU T S, LIANG P, LIANG J, et al. Long-term survival analysis of stereotactic ablative radiotherapy versus liver resection for small hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(3): 639-646.
- [42] ANTONIA S J. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(10): 989-990.
- [43] DEMARIA S, KAWASHIMA N, YANG A M, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2 Pt 1): 728-734.
- [44] KUDO M. Scientific rationale for combination immunotherapy of hepatocellular carcinoma with anti-PD-1/PD-L1 and anti-CTLA-4 antibodies [J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(6): 413-426.
- [45] RUAN H, BU L, HU Q, et al. Strategies of combination drug delivery for immune checkpoint blockades [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(4): e1801099.
- [46] SZNOL M, CHEN L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1021-1034.
- [47] MAHONEY K M, FREEMAN G J, MCDERMOTT D F. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(4): 764-782.
- [48] HODI F S, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1480-1492.
- [49] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, BERNABE CARO R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031.

(收稿日期: 2020-08-27 修回日期: 2020-09-30)