

溶瘤病毒在肝癌治疗中的进展和争议

张紫颖, 吴忠均, 廖锐

重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400016

摘要: 肝癌是全球范围内构成重大健康威胁的主要恶性肿瘤之一。目前, 手术、射频消融术、介入等局部治疗方法, 已很难进一步提高肝癌患者的生存率。近年来, 包括免疫疗法在内的系统治疗为肝癌患者的生存获益开辟了新的途径。其中, 溶瘤病毒 (OVs) 在肝癌治疗中的作用受到越来越高的关注。本文简要概述了近年来溶瘤病毒在肝癌治疗中的相关进展。研究证实, 溶瘤病毒能够选择性地感染并复制于肿瘤细胞中, 同时避免损伤正常组织, 从而释放免疫分子和肿瘤抗原, 促进免疫介导的肿瘤破坏。此外, 溶瘤病毒还可以激活受抑制的免疫微环境, 为克服肿瘤免疫逃避机制提供了一种潜在的解决方案。尽管溶瘤病毒在肝癌治疗中的应用还处于早期阶段并存在一定的争议, 但未来与多种治疗方式的结合有望为肝癌治疗带来突破性的进展。

关键词: 肝癌, 免疫治疗, 溶瘤病毒, 联合治疗, 免疫微环境

Advance and controversies of oncolytic viruses in the treatment of liver cancer

Ziqi Zhang, Zhongjun Wu, Rui Liao

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Hospital Affiliated of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China.

Abstract: Liver cancer is one of the major malignant tumors that pose a major health threat worldwide. At present, local treatments such as surgery, radiofrequency ablation, and interventional therapy can no longer further improve the survival rate of patients with liver cancer. Over the past few years, systemic treatments including immunotherapy have opened up new avenues for the survival benefit of patients with liver cancer. The role of oncolytic viruses (OVs) in the treatment of liver cancer has received increasing attention. This article briefly summarizes relevant advances in use of oncolytic viruses to treat liver cancer. Studies have confirmed that oncolytic viruses can selectively infect and replicate in tumor cells while avoiding damage to normal tissues, thereby releasing immune molecules and tumor antigens and promoting immune-mediated tumor destruction. In addition, oncolytic viruses can also activate the suppressed immune microenvironment, providing a potential solution to overcoming tumor immune evasion. The use of oncolytic viruses in the treatment of liver cancer is still in its early stages and there is some controversy, but its combination with other treatments in the future is expected to result in breakthroughs in the treatment of liver cancer.

Keywords: liver cancer, immunotherapy, oncolytic viruses, combined therapy, immune microenvironment

1. 引言

肝癌是全球常见的癌症死亡原因之一, 在中国, 发病率位列第四, 也是前五大致死癌症中唯一一个发病率逐年增长的肿瘤。目前, 只有5%至15%的肝癌患者适合手术切除, 大量患者无法得到根治性治疗。除手术以外, 射频消融针对小肝癌 (<2cm) 疗效与手术相比差异不大, 但对>3cm的肿瘤有更高的复发风险。此外, 靶向治疗

(如索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼等), 则可能出现耐药, 影响疗效⁽¹⁾。值得注意的是, 随着基因工程技术的发展以及对病毒作用机制的深入理解, 溶瘤病毒有望成为肝癌理想的治疗手段。一系列临床前研究探讨了各种改进的溶瘤病毒疗法在肝细胞癌 (HCC) 中的可行性和潜力⁽²⁾。例如: JX-594是一种2013年批准的转基因牛痘病毒 (VV), 在一项一期临床研究中表明它能够减少肝脏肿瘤的血供, 导致肿瘤坏死。安柯瑞 (H101) 是一种5型腺病毒, 被修饰以删除E1B55K蛋白, 使其能够在P53功能缺陷的肿瘤细胞中选择性复制⁽³⁾。已有研究表明其与射频消融、TACE等联合治疗, 对肝癌病人的预后显著的改善, 并能重新激活被抑制的免疫系统。本文简要回顾溶瘤病毒对肝癌免疫微环境的影响以及与其他治疗方式联用的相关进展, 以期关注溶瘤病毒在肝癌治疗中的进展和存在的争议。

收稿日期: 2024-6-3; 修回日期: 2024-6-24

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 廖锐/Rui Liao, E-mail:

liaorui99@163.com

本文编辑: 唐浩文

2. 溶瘤病毒影响肝癌的免疫微环境

溶瘤病毒对于肝癌治疗的主要方式是激活被抑制的免疫微环境, 相关研究表明肝癌免疫逃逸的机制就在于它能够募集调节性T细胞 (Treg)、肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs), 并阻断CD4⁺ T细胞、NK细胞的生成⁽⁴⁾。近期有团队使用糖基化PEG掩蔽的溶瘤病毒对患有肝癌的小鼠进行了全身递送, 发现肿瘤微环境中存在的Treg细胞的数量显著减少, 逆转了Treg细胞诱导的免疫抑制状态。此外, 还诱导CD8⁺T细胞和NK细胞更多地浸润到肿瘤中, 促进更健康的抗肿瘤反应⁽⁵⁾。迄今为止, 表达转基因GM-CSF和β-半乳糖苷酶的溶瘤病毒疫苗JX-594是HCC中临床证据最多的溶瘤病毒, 这些临床前实验同样表明溶瘤病毒激活了肝癌免疫微环境中的NK细胞、T细胞。而在肝脏免疫微环境当中发挥重要作用的髓源性抑制细胞 (MDSCs)、树突状细胞 (DCs) 则没有明确报道。不过有研究表明, 溶瘤病毒能显著下调胶质瘤微环境中的这两种细胞因子。因此, 溶瘤病毒是否同样能够调节肝癌细胞中的髓源性抑制细胞和树突状细胞, 从而破除肝癌的免疫逃逸机制, 值得深入研究。

3. 溶瘤病毒联合治疗在肝癌中的进展

有团队使用竞争风险的方法评估了重组人5型腺病毒 (H101) 在经动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗HCC患者中的疗效。结果表明, 相较于单独使用TACE或者溶瘤病毒治疗的患者, 联合治疗患者的3年总生存率显著增加, 并且一定程度上减少了血管的浸润⁽⁶⁾。与TACE一样, 联合射频消融术在肝癌的治疗中也使肝癌患者生存获益。近期的一篇病例报告显示, 射频消融与溶瘤病毒联用提升了晚期肝癌患者的中位生存时间。作者推断, 射频消融术通过热效应诱导机体的炎症反应, 而溶瘤病毒同样能够激活肝癌的免疫微环境, 二者存在协同共刺激作用, 因此改善了患者的预后⁽⁷⁾。另一项研究报道, 索拉非尼与JX-594联合使用后, 在三名HCC患者中产生了客观的肿瘤反应, 优于单药治疗。虽然确切的机制尚不清楚, 但索拉非尼和溶瘤病毒都具有抗血管生成特性, 这可能有助于解释观察到的协同抗肿瘤作用⁽⁸⁾。OVH-aMPD-1与抗Tigit协同作用, 在MC38和Hepa1-6植入皮下肿瘤模型中均表现出增强的免疫应答, 显示出溶瘤病毒与免疫检查点抑制剂 (ICI) 联用后改善肝癌患者预后的潜力⁽⁹⁾。

4. 未来与争议

溶瘤病毒显示出治疗肝癌的光明前景。免疫疗法, 特别是溶瘤病毒, 通过缓解免疫抑制和解决肿瘤免疫逃避, 为临床管理提供了新的前景。此外, 溶瘤病毒与其他治疗方式结合时具有灵活性, 许多研究已经证明了它的协同作用, 从而为肝癌治疗提供了更多的治疗选择。然而, 由于需要在肿瘤内注射以及相关的技术挑战, 溶瘤病毒目前的临床应用受到限制。瘤内注射是否会破坏肿瘤内环境, 促进肿瘤的生长也需要进一步的探讨。同

时, 目前溶瘤病毒种类繁多, 没有证据支持最优选择。由于缺乏对溶瘤病毒治疗肝癌的理论机制深入了解、疗效是否肯定、最佳治疗方式, 目前尚无组织有信心开展全球多中心的临床试验。因此, 优化未来溶瘤病毒治疗策略对于推进其在肝癌领域的应用具有重要意义。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Anwanwan D, Singh SK, Singh S, *et al.* Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1873:188314.
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391:1301-1314.
3. Shen K-Y, Zhu Y, Xie S-Z, *et al.* Immunosuppressive tumor microenvironment and immunotherapy of hepatocellular carcinoma: current status and prospectives. *J Hematol Oncol.* 2024;17:25.
4. Wang G, Zhang Z, Zhong K, *et al.* CXCL11-armed oncolytic adenoviruses enhance CAR-T cell therapeutic efficacy and reprogram tumor microenvironment in glioblastoma. *Mol Ther.* 2023;31:134-153.
5. Liang Y, Wang B, Chen Q, *et al.* Systemic delivery of glycosylated-PEG-masked oncolytic virus enhances targeting of antitumor immuno-virotherapy and modulates T and NK cell infiltration. *Theranostics.* 2023;13:5452-5468.
6. He CB, Lao XM, Lin XJ. Transarterial chemoembolization combined with recombinant human adenovirus type 5 H101 prolongs overall survival of patients with intermediate to advanced hepatocellular carcinoma: a prognostic nomogram study. *Chin J Cancer.* 2017;36:59.
7. Xie A, Xia F, Pei J, *et al.* Advanced hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation combined with oncolytic virus and anti-PD-1 antibody therapy: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2021;49:3000605211044596.
8. Lin D, Shen Y, Liang T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:156.
9. Hussein F, Delord JP, Fournel-Federico C, *et al.* Vectorized gene therapy of liver tumors: proof-of-concept of TG4023 (MVA-FCU1) in combination with flucytosine. *Ann Oncol.* 2017;28:169-174.

引用本文 / Article Citation:

张紫颀, 吴忠均, 廖锐. 溶瘤病毒在肝癌治疗中的进展和争议. *医学新视角.* 2024;1(3):113-114. doi:10.5582/npjm.2024.01021

Ziqi Zhang, Zhongjun Wu, Rui Liao. Advance and controversies of oncolytic viruses in the treatment of liver cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(3):113-114. doi:10.5582/npjm.2024.01021