

肝细胞肝癌新辅助免疫治疗的新前沿

任秋洋¹, 樊海宁^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月23日

摘要

肝细胞肝癌(HCC)是一种常见的恶性肿瘤, 具有切除率低, 复发率高的特点, 常规的治疗策略不足以满足临床需求。随着免疫检查点抑制剂(ICI)已成为姑息治疗的标准治疗, 实现了可观的反应率和良好的耐受性, 越来越多的证据表明, 肝细胞肝癌的新辅助治疗策略的“春天”即将到来。本综述旨在总结最近基于肝细胞肝癌新辅助免疫治疗的最新进展、探讨肝细胞肝癌新辅助免疫治疗的挑战和未来方向。

关键词

肝细胞肝癌, 肝癌, 新辅助治疗, 免疫治疗

A New Frontier of Neoadjuvant Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma

Qiuyang Ren¹, Haining Fan^{2*}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 23rd, 2023

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignancy, with low resection rate and high recurrence rate, and the conventional treatment strategy is not enough to meet the clinical needs. As immune checkpoint inhibitors (ICI) have become standard of care for palliative care, achieving sub-

*通讯作者。

stantial response rates and good tolerability, increasing evidence suggests a “spring” in neoadjuvant treatment strategies for hepatocellular carcinoma. This review aims to summarize the recent advances based on HCC and explore the challenges and future directions of neoadjuvant immunotherapy in HCC.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Liver Cancer, Neoadjuvant Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌是世界上最常见的癌症之一, 其发病率正在逐年上升[1]。手术切除仍是肝细胞癌患者治疗的首选, 早期肝癌行手术治疗就可达到完全治愈, 但 70% 的病人首诊时病情已处于中晚期阶段。多年来, 系统治疗一直是晚期肝癌的治疗选择, 2008 年, 口服多酪氨酸激酶抑制剂(TKI)索拉非尼被证明可以延长 Child-Pugh A 级晚期 HCC 患者的生存期, 索拉非尼组的中位总生存期为 10.7 个月, 安慰剂组为 7.9 个月(索拉非尼组的风险比为 0.69; 95% 置信区间, 0.55 至 0.87; $P < 0.001$), 但对肝癌患者预后改善有限, 相比于安慰剂, 中位生存时间也仅仅延长约 3 个月[2]。近年来, 随着对肿瘤免疫微环境的组成及其机制认识逐渐深刻, 基于免疫检查点抑制剂(ICIs)的癌症免疫抑制治疗等新的治疗策略也取得了进展[3]。对于晚期 HCC, ICIs 和 VEGF 抑制剂的组合显示出比索拉非尼更好的效果[4]。鉴于免疫治疗在晚期肝癌治疗中以及在其他恶性肿瘤围手术期免疫治疗中的成功, 一些免疫药物相继获得 FDA 批准。因此, 术后可切除肝细胞癌的新辅助治疗也成为近些年研究热点, 并取得了一定进展。本文就新辅助免疫治疗在肝细胞癌治疗中的研究进展做一综述, 旨在为早期肝细胞癌的个体化治疗提供一定的理论与实践基础。

2. 肝细胞癌免疫治疗机制概括

以往的研究发现, 免疫系统在肿瘤进展中发挥着重要作用, 免疫监视、免疫逃逸现象已被认为是癌症的关键特征之一[5]。此后, 随着分子生物学、免疫学等相关学科发展, 一批新药研发并获得批准, 免疫疗法逐渐成为具有前景的癌症治疗方法, 尤其是 PD-1、PD-L1 抑制剂, 在非小细胞肺癌、胰腺癌、食管癌等恶性肿瘤治疗上取得了不俗的效果。肝细胞癌是一种炎症驱动的疾病, 具有潜在的慢性肝脏炎症和肝硬化, 在肝硬化患者中, 由于胃肠道屏障通透性异常和细菌移位, 细菌感染和败血症的风险增加, 表明慢性肝病期间的免疫微环境有助于改善预后[6]。四分之一的肝细胞癌病人可表达炎症反应的标志物, 这些肿瘤也具有较少的染色体畸变, 这表明免疫干预的组合可能比该疾病的常规治疗更有效[7]。肝癌的主要免疫治疗策略可分为五类: 过继细胞疗法、细胞因子、疫苗、免疫检查点抑制剂和溶瘤病毒[8] [9]。特别是针对 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 的免疫检查点抑制剂也已在 HCC 的临床试验中进行了广泛测试。PD-1 在 B 细胞、T 细胞、自然杀伤(NK)细胞和树突状细胞(DC)上表达[10], PD-1 单克隆抗体(mAb)阻断 PD-L1 和 PD-L2 的受体结合以激活免疫细胞[11]。肿瘤细胞上 PD-L1 表达的上调, 特别是与肿瘤浸润激活的 T 细胞所表达的 PD-1 结合, 诱导耗竭并抑制这些效应细胞的抗肿瘤免疫活性, 从而允许肿瘤细胞的免疫逃避[12]。免疫检查点抑制剂的另一个靶点是 CTLA-4, 这是一种在 T 细胞表面发现的抑制性受体, CTLA-4 由活化的 T 细胞表达, 主要由 Treg 细胞表达, 它阻止效应 T 细胞的活化并作为 Treg 细胞的效应

分子[13]。与 PD-1/PD-L1 途径不同, CTLA-4 主要在 T 细胞启动阶段的上游起作用, 并且已知其具有更广泛的不良事件分布[14]。目前研究均表明, 通过减轻 Tregs 的免疫抑制作用, 给予抗 CTLA-4 可直接诱导 CD4+和 CD8+效应 T 细胞[15][16]。

3. 新辅助免疫治疗在肝细胞肝癌中的应用

肝细胞癌新辅助治疗目的主要包括: 1、对于技术上可切除的肝细胞癌患者, 通过消除影像学上不可见的微小病灶来减少复发的机会。2、对具有高危复发因素的肝癌患者, 包括肉眼癌栓、微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI)、多个肿瘤、卫星结节、淋巴结转移等技术可切除患者在术前先进行系统治疗或局部治疗等以缩小肿瘤, 从而降低术后复发率[17]。然而, 这种短暂的术前干预治疗在以往通常有着“过度治疗”争议, 事实上, 最近的一些研究表明, 一些新辅助治疗具有提高无复发生存率的潜力, 同时不会显著延迟手术[18][19][20]。

3.1. 免疫单药

一项关于新辅助西米普利单抗治疗可切除肝癌的 2 期试验[21], 本试验是迄今为止报道的肝细胞癌新辅助抗 PD-1 单药治疗的最大临床试验。21 名患者入选, 所有患者均接受了新辅助西米普利单抗治疗, 20 例患者成功切除。在 20 例切除肿瘤的患者中, 4 例(20%)出现明显的肿瘤坏死。20 名患者中有 3 名(15%)有部分缓解, 其他所有患者病情稳定。20 名(95%)患者在新辅助治疗期间发生了任何级别的治疗紧急不良事件。未观察到 4 级或 5 级事件。一名患者出现肺炎, 导致手术延迟 2 周。但也有学者对该研究的结果产生质疑[22], 首先, 在此研究中, 所有患者都被确定为完全手术切除的人选, 62%的患者患有巴塞罗那临床肝癌 A 期疾病。然而, 在临床上可能更多的患者为边缘可切除肝癌, 这部分病人可以实现根治性切除, 并从新辅助免疫治疗中获益更多。因此, 很难说该研究纳入的病人是因西米普利单抗而获得更好的疗效。无论如何, 这项研究足以表明, 免疫单药对可切除肝细胞癌患者具有开阔的前景, 具有里程碑的意义。

3.2. PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂治疗

在纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗可切除肝细胞癌围手术期的研究中[23], 30 名患者入选, 27 名患者被随机分配, 13 名患者接受纳武利尤单抗治疗, 14 名患者接受纳武利尤单抗联合西米普利单抗治疗。联合治疗组的 3~4 级不良事件高于单药治疗组。两组患者均未因 3 级或更严重的不良事件而延迟手术。27 例患者中有 7 例手术取消。单药治疗组与联合治疗组的估计中位无进展生存期为 9.4 VS 19.53 个月, 纳武利尤单抗单药治疗组中 9 例患者中有 3 例(33%)出现主要病理反应, 联合治疗组中 11 例患者中的 3 例(27%)出现主要病理反应。值得注意的是: 有主要病理反应的 6 名患者在中位随访 26.8 个月没有复发; 相比之下, 14 名没有主要病理反应的患者中有 7 名出现复发。从这项研究中发现, 联合治疗方案增加了 3~4 级不良事件的发生率, 带来的是较高的中位无进展生存期, 尽管样本量较小, 分析表明, 有和无主要病理反应的患者无复发生存率差异显著($p = 0.049$)。两组患者均达到了安全性和耐受性的预定主要终点, 这进一步支持了该研究方案的疗效。

3.3. 免疫联合靶向治疗

在卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗可切除肝细胞癌的围手术期研究中[24], 研究结果表明: 在 18 名完成新辅助治疗的 HCC 患者中, 3 名(16.7%)和 6 名(33.3%) HCC 患者分别根据实体瘤反应评估标准 (RECIST) V.1.1 和修正的 RECIST 标准达到 ORR。在接受手术切除的 17 例肝癌患者中, 3 例(17.6%)肝癌患者报告 MPR, 1 例(5.9%)肝癌患者实现 pCR。入选患者的 1 年 RFS 发生率为 53.85%。18 例患者中有 3

例(16.7%)报告了 3/4 级 AE。一项正在进行的 Ib/II 期试验中[25], 旨在探索特瑞普利单抗或特瑞普利单抗联合仑伐替尼作为肝细胞癌围手术期治疗的安全性和有效性, A 组给予特瑞普利单抗 480 mg iv, B 组给予特瑞普利单抗 480 mg iv 加同时给予仑伐替尼 12 或 8 mg 每日口服(基于体重)。所有患者在第 21~28 天接受预定手术。仑伐替尼至少在手术前 7 天给药。结果显示, 16 例患者(A 组 8 例, B 组 8 例)按计划进行切除。与免疫治疗或靶向治疗相关的手术没有延迟或取消。在一名患者的切除标本中未观察到可见肿瘤。在其他 15 名患者中未观察到病理完全缓解(pCR), 3 个患者(20%)达到主要病理反应(MPR, <50%肿瘤床中残留肿瘤), A 组为 2 个, B 组为 1 个。这说明, PD-1 抑制剂特瑞普利单抗无论单药还是联合仑伐替尼作为可切除肝癌的术前治疗都是具有前景和希望的。另一项正在进行的纳武利尤单抗联合卡博替尼治疗临界可切除或局部晚期肝癌患者的 I 期研究中[26], 纳入 15 例患者, 其中 14 例完成了新辅助治疗并进行了手术评估, 5 例切除的患者达到 pCR, 中位随访 1 年, 4/5 的病理应答者无复发。这项研究充分表明纳武利尤单抗与卡博替尼的联合可以增加药物作用反应率, 术后病理结果达到了可观的缓解。

3.4. 免疫联合局部治疗

根据原发性肝癌诊疗指南, 一些局部治疗(Loco-Regional Therapies)已成为标准治疗策略, 包括早期肿瘤的消融和放射治疗, 中期肿瘤的经动脉化疗栓塞(Transarterial Chemoembolization, TACE)等, 尽管每种方法在肝癌的治疗中展现出了既定效果, 但是否有理由支持免疫治疗和 LRT 的组合, 以及免疫治疗在肿瘤微环境的效果是否利于后续肝细胞的辅助治疗, 是目前的一个挑战。在一项研究中[27], 包括 32 名患者, 将替雷利珠单抗与局部消融结合, 在局部消融 6 周后获得的活检中观察到肿瘤内 CD8+ T 细胞明显增加。近些年放疗与免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)免疫治疗组合被视为有前景的潜在肿瘤联合治疗方法, RT 诱导免疫介导的抗肿瘤反应的能力越来越突出, 这一现象被称为“吸收效应”, 由电离辐射治疗后非靶向远处肿瘤的缩小表示[28]。RT 导致免疫原性细胞死亡和细胞应激, 这增加了肿瘤相关抗原库和损伤相关分子模式(DAMPs) [29]。这些反过来激活树突状细胞, 这是一种专业的抗原呈递细胞(APC), 它启动肿瘤特异性 CD8+ T 细胞, 以进一步增强抗肿瘤反应, 并促进免疫细胞浸入肿瘤微环境(TME)。经动脉化疗栓塞治疗的抗癌机制包括肿瘤栓塞作用, 导致组织坏死, 以及细胞毒性药物的局部递送。TACE 引起组织缺氧, 导致血管内皮生长因子(VEGF)上调, 这可能导致肿瘤血运重建和局部复发。在这方面, 抗血管生成药物与 TACE 的组合有望抑制 TACE 诱导的上调 VEGF 的血运重建作用。因此, TACE 与抗血管生成药物的组合可以延缓肿瘤进展或复发, 从而改善 OS [30]。其次, TACE 通过促进局部炎症和触发肿瘤抗原释放来激活宿主免疫系统[31]。当 TACE 释放肿瘤抗原时, 随后给予免疫检查点抑制剂可预防肝内微转移, 而肝内微转移通常检测不到, 是复发的主要原因[32], 一项 TACE 对免疫治疗意义的研究, 共有 58 名患者在手术前接受了 TACE (T+, n = 58, 49%), 而 61 名患者没有接受 TACE (T-, 51%), 58 名 T+患者中有 21 名(17%)在治疗后出现坏死 $\geq 50\%$ 的检查肿瘤组织, 此外, 术前 TACE 预处理与肿瘤内调节性 T 细胞密度降低有关, 转录组学分析显示, 术前 TACE 中的 TME 炎症程度更高, 与 T 细胞相比, T 细胞中的许多促炎基因信号显著上调[33]。综上, 基于现有研究强有力的表明了局部治疗联合免疫的治疗组合在肝细胞的治疗中具有潜在的协同作用, 期待未来更多的随机对照研究及大规模的临床试验的结果, 验证这种联合治疗模式在肝细胞癌新辅助治疗上的结果, 随着肿瘤免疫学的快速发展和在其他恶性肿瘤领域的实验, 希望未来能在肝细胞癌治疗上汲取宝贵的经验。

4. 新辅助免疫治疗面临的挑战

近年来, 随着免疫治疗在飞速发展, 新辅助免疫治疗在黑色素瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、胰腺癌、肝癌等恶性肿瘤治疗方面展现出可观的治疗优势。不幸的是, 只有 15%-40% 的患者受益于 ICIs,

尽管有些患者会经历持久的反应。黑色素瘤是唯一对单药 ICI 治疗有高反应率的癌症类型(约 40%)。大多数患者对 ICI 治疗表现出先天耐药性[34]。这可能是由于肿瘤内在因素, 例如 HLA 表达丧失、靶抗原下调以及其他待探索的因素。因此, ICI 领域的一个主要挑战是如何确定受益的患者。其次, 目前实体瘤系统治疗后的疗效评价尚无规范化, 传统的影像学评估方法如 RECIST 1.1 有低估患者缓解率的可能, 使得一部分患者出现假进展, 在评估的早期这部分不被认为是系统治疗后有反应的应答者, 假进展被定义为对比增强 MRI 上和/或水肿的增加而没有真正的肿瘤进展[35], 部分实体瘤经 ICI 治疗后由于个体免疫反应的差异, 表现为初始肿瘤大小的增加, 这是由于肿瘤床中免疫细胞浸润加剧, 虽然假进展是一种非常罕见的现象, 但仍对疗效的判定的真实性产生着影响[36], 尤其在新辅助的治疗中, 假进展的存在关乎后续手术治疗的时机以及对患者的预后产生重要影响。

5. 新辅助免疫治疗的未来前景及总结

尽管肝细胞癌的新辅助免疫治疗的引入暂时落后于其他实体肿瘤, 但从免疫治疗在不可切除肝细胞癌中的转化治疗以及肝移植中展示的疗效[37][38], 不难看出, 新辅助免疫治疗是极具开阔前景的治疗策略。未来的道路应该开发新的免疫治疗剂, 以及侧重对单药或联合治疗敏感性和耐药性分子机制的研究。当然, 更依赖研究者对肝细胞癌免疫微环境的研究结果, 以便提供预测疗效及预后的生物标志物, 推进个体化治疗。另外, 免疫治疗的疗程及手术介入时机仍需进一步探索并达成共识, 为了实现这一目标, 研究者们应努力开展更多的临床试验及前瞻性研究, 更好的为临床提供指导性研究结果。总之, 随着肝细胞癌免疫治疗的急剧增长, 也改变了传统的治疗模式, 新辅助免疫治疗成为研究焦点与热点, 随着研究者对肝癌免疫微环境的认识更加透彻结合更精细、更精准的医疗模式, 未来, 新辅助免疫治疗必定会提高 HCC 患者各阶段的无进展生存率和总体生存率, 为肝细胞癌患者带来希望!

参考文献

- [1] Kulik, L. and El-Serag, H. B. (2019) Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **156**, 477-491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
- [2] Llovet, J.M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J.F. and Bruix, J. (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **359**, 378-390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>
- [3] Boland, P. and Wu, J. (2018) Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Beyond Sorafenib. *Chinese Clinical Oncology*, **7**, 50. <https://doi.org/10.21037/cco.2018.10.10>
- [4] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T.Y. and Cheng, A.L. (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>
- [5] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [6] Miranda-Zazueta, G., de Leon-Garduno, L.A.P., Aguirre-Valadez, J. and Torre-Delgadillo, A. (2020) Bacterial Infections in Cirrhosis: Current Treatment. *Annals of Hepatology*, **19**, 238-244. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.09.011>
- [7] Okusaka, T. and Ikeda, M. (2018) Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Perspectives. *ESMO Open*, **3**, e000455. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000455>
- [8] Zhang, P., Wang, Y., Mei, W. and Zeng, C. (2022) Overcoming Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 958720. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.958720>
- [9] Shen, W., Chen, Y., Lei, P., Sheldon, M., Sun, Y., Yao, F. and Ma, L. (2022) Immunotherapeutic Approaches for Treating Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **14**, 5013. <https://doi.org/10.3390/cancers14205013>
- [10] Keir, M.E., Butte, M.J., Freeman, G.J. and Sharpe, A.H. (2008) PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*, **26**, 677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
- [11] Lu, C., Rong, D., Zhang, B., Zheng, W., Wang, X., Chen, Z. and Tang, W. (2019) Current Perspectives on the Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma: Challenges and Opportunities. *Molecular Cancer*,

- 18, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1047-6>
- [12] Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., Okazaki, T., Honjo, T. and Minato, N. (2002) Involvement of PD-L1 on Tumor Cells in the Escape from Host Immune System and Tumor Immunotherapy by PD-L1 Blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 12293-12297. <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>
- [13] Jain, N., Nguyen, H., Chambers, C. and Kang, J. (2010) Dual Function of CTLA-4 in Regulatory T Cells and Conventional T Cells to Prevent Multiorgan Autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 1524-1528. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910341107>
- [14] Seidel, J.A., Otsuka, A. and Kabashima, K. (2018) Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Frontiers in Oncology*, **8**, 86. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00086>
- [15] Twyman-Saint Victor, C., Rech, A.J., Maity, A., Rengan, R., Pauken, K.E., Stelekati, E. and Minn, A.J. (2015) Radiation and Dual Checkpoint Blockade Activate Non-Redundant Immune Mechanisms in Cancer. *Nature*, **520**, 373-377. <https://doi.org/10.1038/nature14292>
- [16] Egen, J.G., Kuhns, M.S. and Allison, J.P. (2002) CTLA-4: New Insights into Its Biological Function and Use in Tumor Immunotherapy. *Nature Immunology*, **3**, 611-618. <https://doi.org/10.1038/ni0702-611>
- [17] 袁声贤, 周伟平. 原发性肝癌综合治疗的进展和热点. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(2): 163-170.
- [18] Li, N., Feng, S., Xue, J., Wei, X.B., Shi, J., Guo, W.X., Lau, W.Y., Wu, M.C., Cheng, S.Q. and Meng, Y. (2016) Hepatocellular Carcinoma with Main Portal Vein Tumor Thrombus: A Comparative Study Comparing Hepatectomy with or without Neoadjuvant Radiotherapy. *HPB*, **18**, 549-556. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.04.003>
- [19] Wei, X., Jiang, Y., Zhang, X., Feng, S., Zhou, B., Ye, X., Xing, H., Xu, Y., Shi, J., Guo, W., Zhou, D., Zhang, H., Sun, H., Huang, C., Lu, C., Zheng, Y., Meng, Y., Huang, B., Cong, W., Lau, W.Y. and Cheng, S. (2019) Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2141-2151. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02184>
- [20] Wu, F., Chen, B., Dong, D., Rong, W., Wang, H., Wang, L., Wang, S., Jin, J., Song, Y., Liu, Y., Fang, H., Tang, Y., Li, N., Zhu, X., Li, Y., Wang, W. and Wu, J. (2022) Phase 2 Evaluation of Neoadjuvant Intensity-Modulated Radiotherapy in Centrally Located Hepatocellular Carcinoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Surgery*, **157**, 1089-1096. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.4702>
- [21] Marron, T.U., Fiel, M.I., Hamon, P., Fiaschi, N., Kim, E., Ward, S.C. and Merad, M. (2022) Neoadjuvant Cemiplimab for Resectable Hepatocellular Carcinoma: A Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 219-229. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00385-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00385-X)
- [22] Wei, F. (2022) Neoadjuvant Immunotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 504. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00083-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00083-8)
- [23] Kaseb, A.O., Hasanov, E., Cao, H.S.T., Xiao, L., Vauthey, J.N., Lee, S.S. and Sharma, P. (2022) Perioperative Nivolumab Monotherapy versus Nivolumab plus Ipilimumab in Resectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 208-218. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00427-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00427-1)
- [24] Xia, Y., Tang, W., Qian, X., Li, X., Cheng, F., Wang, K. and Wang, X. (2022) Efficacy and Safety of Camrelizumab plus Apatinib during the Perioperative Period in Resectable Hepatocellular Carcinoma: A Single-Arm, Open Label, phase II Clinical Trial. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **10**, e004656. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004656>
- [25] Shi, Y.H., Ji, Y., Liu, W.R., Pang, Y.R., Ding, Z.B., Fu, X.T. and Fan, J. (2021) A Phase Ib/II, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Toripalimab Injection (JS001) or Combination with Lenvatinib as a Neoadjuvant Therapy for Patients with Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Cancer Research*, **81**, 486-486. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-486>
- [26] Yarchoan, M., Zhu, Q., Durham, J.N., Gross, N., Charmsaz, S., Leatherman, J.M. and Ho, W.J. (2021) Feasibility and Efficacy of Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab in Patients with Borderline Resectable or Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 335-335. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.335
- [27] Duffy, A.G., Ulahannan, S.V., Makorova-Rusher, O., Rahma, O., Wedemeyer, H., Pratt, D. and Greten, T.F. (2017) Tremelimumab in Combination with Ablation in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **66**, 545-551. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.029>
- [28] Reynders, K., Illidge, T., Siva, S., Chang, J.Y. and De Ruyscher, D. (2015) The Abscopal Effect of Local Radiotherapy: Using Immunotherapy to Make a Rare Event Clinically Relevant. *Cancer Treatment Reviews*, **41**, 503-510. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.03.011>
- [29] Apetoh, L., Ghiringhelli, F., Tesniere, A., Obeid, M., Ortiz, C., Criollo, A. and Zitvogel, L. (2007) Toll-Like Receptor 4-Dependent Contribution of the Immune System to Anticancer Chemotherapy and Radiotherapy. *Nature Medicine*, **13**,

- 1050-1059. <https://doi.org/10.1038/nm1622>
- [30] Chang, Y., Jeong, S.W., Young Jang, J. and Jae Kim, Y. (2020) Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 8165. <https://doi.org/10.3390/ijms21218165>
- [31] Kudo, M. (2019) Immuno-Oncology Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Ongoing Trials. *Liver Cancer*, **8**, 221-238. <https://doi.org/10.1159/000501501>
- [32] Kudo, M. (2017) Immune Checkpoint Inhibition in Hepatocellular Carcinoma: Basics and Ongoing Clinical Trials. *Oncology*, **92**, 50-62. <https://doi.org/10.1159/000451016>
- [33] Pinato, D.J., Murray, S.M., Forner, A., Kaneko, T., Fessas, P., Toniutto, P. and Mazzaferro, V. (2021) Trans-Arterial Chemoembolization as a Loco-Regional Inducer of Immunogenic Cell Death in Hepatocellular Carcinoma: Implications for Immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **9**, e003311. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003311>
- [34] Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J.A. and Ribas, A. (2017) Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*, **168**, 707-723. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.017>
- [35] Brandsma, D. and van den Bent, M.J. (2009) Pseudoprogression and Pseudoresponse in the Treatment of Gliomas. *Current Opinion in Neurology*, **22**, 633-638. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328332363e>
- [36] Rocha, P., Hardy-Werbin, M., Naranjo, D., Taus, Á., Rodrigo, M., Zuccarino, F. and Arriola, E. (2018) CD103+ CD8+ Lymphocytes Characterize the Immune Infiltration in a Case with Pseudoprogression in Squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, e193-e196. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.008>
- [37] Zhou, H. and Song, T. (2021) Conversion Therapy and Maintenance Therapy for Primary Hepatocellular Carcinoma. *BioScience Trends*, **15**, 155-160. <https://doi.org/10.5582/bst.2021.01091>
- [38] Qiao, Z.Y., Zhang, Z.J., Lv, Z.C., Tong, H., Xi, Z.F., Wu, H.X. and Xia, Q. (2021) Neoadjuvant Programmed Cell Death 1 (PD-1) Inhibitor Treatment in Patients with Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplant: A Cohort Study and Literature Review. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 653437. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653437>