

晚期肝细胞癌免疫治疗及射频消融的研究进展

赵雪, 申维喜, 范承娟, 信涛

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占原发性肝癌的75%~85%。HCC发病率高, 早期诊断率低, 预后较差。高达70%~80%的患者在确诊时已处于中晚期, 5年生存率仅18%。免疫治疗是晚期HCC的重要治疗方法之一, 射频消融也是重要的局部介入治疗方法。射频消融可直接作用于肿瘤, 通过局部治疗毁损病灶, 暴露抗原, 引起自身免疫反应, 联合免疫治疗协同激活全身免疫系统, 助力免疫治疗。因此, 免疫治疗联合个体化射频消融治疗成为了一种新兴的治疗策略。全文综述HCC的免疫治疗、射频消融治疗以及两种方式联合治疗的研究进展。

关键词: 肝细胞肝癌; 免疫疗法; 免疫检查点抑制剂; 射频消融; 联合疗法

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)06-0510-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.06.B012

Research Progress of Immunotherapy and Radiofrequency Ablation for Advanced Hepatocellular Carcinoma

ZHAO Xue, SHEN Wei-xi, FAN Cheng-juan, XIN Tao

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma(HCC) accounts for about 75% to 85% of primary liver malignancies. For HCC, the incidence is high, early diagnosis rate is low and prognosis is poor. Up to 70%~80% of patients are in the middle or late stage when diagnosed, and the 5-year survival rate is only 18%. For advanced HCC, immunotherapy is one of the important therapeutic modalities and radiofrequency ablation is an important local interventional therapy. Radiofrequency ablation as a local treatment method can directly act on tumors, also cause autoimmune reactions through exposure to antigens from the destroyed tumor cells. Immunotherapy with concurrent radiofrequency ablation can synergistically activate the systemic immune system and enhance the effects of immunotherapy. Therefore, the combination of these two therapies has become an emerging therapeutic strategy. This article reviews the research progress of immunotherapy, radiofrequency ablation and their combination for advanced HCC.

Subject words: hepatocellular carcinoma; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; radiofrequency ablation; combination therapy

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌最常见的病理类型, 因早期症状隐匿, 大多数HCC患者确诊时已处于中晚期, 无法手术治疗, 同时由于其表型和分子异质性, HCC对用于中晚期患者的系统性化疗具有高度抗药性, 使得HCC患者预后较差^[1], 5年生存率仅为18%^[2]。而已在多种恶性实体瘤治疗中取得较大进展的分子靶向治疗尽管

在HCC的治疗也取得了一定的临床获益, 但研究显示, 在使用有效的多激酶抑制剂后, HCC患者的中位总生存期(overall survival, OS)仍维持在1年以内^[3]。随着免疫治疗的快速发展, 为HCC的治疗带来了一线希望。局部治疗如射频消融(radiofrequency ablation, RFA)也可以为晚期患者带来生存获益。同时由于局部治疗具有激活全身免疫系统的特殊性, 免疫治疗联合局部治疗的研究已引起广泛关注。因此, 随着免疫时代的到来, 联合治疗方式的多样化, 给患者带来了更多的选择。

基金项目: 北京医学奖励基金会资助项目(YXJL:2020-0480-0026)

通信作者: 信涛, E-mail: xintaol234@263.net

收稿日期: 2021-10-31; **修回日期:** 2021-12-20

1 肝癌的免疫治疗

免疫治疗的快速发展给包括 HCC 在内的多种难治性恶性肿瘤的治疗带来了一线希望。与化疗等其他全身治疗手段不同,多数免疫治疗药物并不直接攻击肿瘤细胞,而是致力于通过刺激机体的免疫应答、逆转肿瘤免疫逃逸与免疫抑制作用,以期建立持久有效的抗肿瘤免疫效应。目前以程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)和细胞毒 T 细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4) 抗体为主的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors,ICIs) 是备受关注的研究热点之一,仅在进入研究者视野后的十年内,第一批 ICIs 已被批准用于治疗恶性黑色素瘤、肾细胞癌和非小细胞肺癌等^[4]。而在对 HCC 的研究中,ICIs 也展现了其治疗潜能。既往研究显示,相对于正常的肝脏组织,HCC 肿瘤微环境中具有更高水平的 PD-L1 表达,且这种表达增加与 HCC 的肿瘤侵袭性、不良预后及疾病复发显著相关^[5];此外,作为 HCC 患者病毒感染的两种主要病原体,乙型和丙型肝炎病毒也可通过免疫检查点途径干扰机体的抗病毒免疫应答^[6],这为 ICIs 在 HCC 中的应用提供了一定的理论基础。

1.1 免疫单药治疗

目前,根据 CSCO 指南推荐,ICIs(包括:纳武单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗)被批准为晚期 HCC 的二线治疗。主要包括:(1)PD-1 抑制剂:包括纳武单抗(Nivolumab,商品名:Opdivo)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab,商品名:Keytruda),以及国产的卡瑞利珠单抗(Camrelizumab,商品名:艾瑞卡)。(2)PD-L1 抑制剂:包括阿替利珠单抗(Atezolizumab,商品名:Tecentriq)和度伐利尤单抗(Durvalumab,商品名:Imfinzi)。(3)CTLA-4 抑制剂:替西木单抗(Tremelimumab)和伊匹木单抗(Ipilimumab)。

1.1.1 纳武单抗(Nivolumab)

纳武单抗的获批无疑为晚期 HCC 患者带来了一线生机。一项开放标签 I/II 期试验(CheckMate-040)评估了纳武单抗对多种病因导致的 HCC 患者的疗效,主要终点为安全性、免疫原性和抗肿瘤活性。试验显示,予以扩大剂量的纳武单抗治疗后,214 例入组患者中,3 例(1.4%)获得了完全缓解(com-

plete response,CR),39 例(18.2%)获得部分缓解(partial response,PR),6 个月的 OS 为 83%,纳武单抗作为 HCC 一、二线治疗时的 OS 分别达到了 28.6 个月和 15.6 个月,有 25%的患者在治疗过程中出现了 3~4 级不良事件^[7]。

1.1.2 帕博利珠单抗(Pembrolizumab)

帕博利珠单抗在 HCC 的治疗中显示了卓越的疗效。一项针对索拉菲尼治疗后病情进展 HCC 患者的 KEYNOTE-224 试验也取得了与 CheckMate-040 研究相似的结果^[8]。在接受了帕博利珠单抗治疗的 104 例患者中,1 例获得 CR,17 例(16%)获得 PR,12 个月总生存率为 54%。

1.1.3 卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)

卡瑞利珠单抗是我国药企自主研发并在国内首个获批的 PD-1 抑制剂。在国内多中心开展的卡瑞利珠单抗治疗晚期 HCC 的 II 期研究中,217 例患者每 2 周/3 周接受 1 次卡瑞利珠单抗治疗(3 mg/kg,静滴),患者客观缓解率(objective response rate,ORR)为 14.7%,6 个月 OS 为 74.4%,其中 22%的患者发生与治疗相关的 3/4 级不良事件。卡瑞利珠单抗在我国晚期 HCC 患者中表现出抗肿瘤活性,且毒性可控,可能成为一种新的治疗选择^[9]。

1.1.4 阿替利珠单抗(Atezolizumab)和度伐利尤单抗(Durvalumab)

PD-L1 抑制剂在 HCC 中单药治疗的研究较少。一项 I/II 期研究显示,40 例经治复发转移晚期 HCC 患者接受度伐利尤单抗治疗的 ORR 为 10%,中位 OS 为 13.2 个月^[10]。2019 年 ESMO 年会上报告 Ib 期研究中,阿替利珠单抗一线治疗 59 例 HCC 患者 ORR 为 17%,相对阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的无进展生存期(progress-free survival,PFS)更短(3.4 个月 vs 5.6 个月,HR=0.55,95%CI:0.40~0.74)^[11]。

1.1.5 替西木单抗(Tremelimumab)

替西木单抗是首个用于 HCC 临床试验的 ICIs。一项入组了 20 例感染丙型肝炎病毒 HCC 患者的 II 期临床试验显示,予以这些无法施行手术或局部治疗的患者次优剂量的替西木单抗治疗后,在 17 例可评估疗效的患者中,3 例(17.6%)达到了 PR,10 例(58.8%)疾病稳定(stable disease,SD),至肿瘤进展时间(time to progression,TTP)和 OS 分别为 6.48 个月和 8.20 个月。同时,研究者们还在这些患者中观

察到肝炎病毒载量的降低,提示该药物的抗病毒效应和 ICI 对肝炎相关 HCC 患者的可能作用^[12]。

1.2 免疫联合靶向治疗

在联合治疗方面,2019年ESMO-Asia年会上,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌的前瞻性、随机、全球多中心、Ⅲ期临床研究(IMbrave150研究)公布了结果^[13-14]。在OS方面,联合治疗组(n=336)的中位OS仍未达到,索拉非尼组(n=165)中位OS为13.2个月。在PFS方面,联合治疗组为6.8个月,而索拉非尼组为4.3个月。值得注意的是,联合治疗组在RECIST 1.1标准下的ORR达到27%,CR的患者达到6%。总之,ICI在索拉非尼后的二线治疗中作为单一药物在HCC表现出适度的活性,而基于有希望的疗效数据,与抗血管生成药的组合正走向一线治疗。免疫治疗联合靶向治疗相关临床试验(LEAP-002、NCT03713593、HIMALAYA研究等)都正在紧锣密鼓地开展,期待进一步研究成果的公布。

1.3 免疫联合化疗

一项卡瑞利珠单抗联合FOLFOX4或GEMOX方案化疗一线治疗晚期HCC患者全国多中心Ⅱ期研究^[15],在HCC队列中的34例可评估患者中,获得经确认的ORR为26.5%,中位TTP和中位PFS均为5.5个月,中位缓解持续时间(duration of response, DOR)和中位OS都未达到,目前仅有3例(33.3%)患者达到了PR。安全性方面,85.3%的HCC患者发生3/4级治疗相关的不良事件;仅5.9%的患者发生3/4级免疫相关不良事件(脂肪酶增加)。根据目前数据表明,卡瑞利珠单抗联合FOLFOX4方案系统化疗治疗晚期HCC,展现出了良好的前景,患者的耐受性和依从性较好,有望成为一个有效的治疗选择。免疫治疗联合化疗临床试验(NCT03605706)正在进行中,期待进一步的研究结果。

1.4 免疫联合免疫治疗

2019年ASCO年会上报告了CheckMate-040研究的双重免疫联合治疗队列4(纳武单抗+伊匹木单抗)二线治疗晚期HCC的Ⅱ期研究结果^[16]。结果显示:有33%的患者对免疫联合治疗有反应;根据RECIST v1.1标准评估,8%达CR,24%达PR;DOR为4.6~30.5个月。接受索拉非尼治疗半年以上的患者,纳武单抗治疗的总体OS相对较好^[17-18]。安全性

方面^[19-20],采用纳武单抗1 mg/kg联合伊匹木单抗3 mg/kg治疗,59%的患者出现了严重不良事件;29%的患者中断治疗,65%的患者因不良事件延迟治疗。鉴于双药联合不良反应加重、药物的可及性和患者的经济原因,双药免疫联合治疗存在一定的局限性。

基于上述研究成果,ICI给HCC治疗带来了新的突破,但免疫治疗有效率目前仍不理想。研究表明,约10%~30%的HCC患者对PD-1/PD-L1抑制剂反应良好,但即使包括疾病稳定者在内,HCC患者对ICI的应答率仅有70%^[10]。相关研究显示是由于肿瘤抗原性不足、淋巴细胞缺乏、免疫抑制肿瘤微环境所致^[21]。

2 肝癌的射频消融治疗

RFA治疗是与肝癌切除、肝移植并列的三种HCC潜在性根治手段之一,对早期HCC治疗的5年生存率可达70%左右^[11]。RFA为代表的局部消融治疗广泛应用于肝癌的一线介入治疗^[22],对于小肝癌的治疗成为最新的一线方法^[23]。RFA术利用交变射频电流在实体肿瘤内产生热量并诱发肿瘤的凝固性坏死,可直接用于肝脏肿瘤的治疗^[24]。

Nault等^[25]通过荟萃分析发现,对于符合米兰标准的肝癌患者,RFA术后3年、5年和10年的总生存率分别为60%~84%、40%~68%和27%~32%。研究表明,对于病灶≤3 cm的肝癌,RFA的治疗效果与手术切除无明显差异,并且对于肿瘤病灶位于中心部位或深部,建议首选RFA。而且对于符合米兰标准的肿瘤病灶,RFA的成本效益显著优于手术切除。一项包括18 296例原发性HCC患者(8 211例接受RFA术,10 085例接受肝切除术)的多中心研究,比较了RFA与手术切除的有效性,显示了RFA的良好治疗疗效^[26]。

基于上述优点,RFA目前已作为标准局部治疗方法被广泛应用于原发性肝癌和肝转移瘤。然而尽管在疗效和安全性上都具有一定优势,RFA在对HCC患者的治疗中也存在明显的限制因素。由于消融范围、并发症、热沉效应等影响,RFA治疗的最佳适应证受限于肿瘤的直径、数目和位置^[27],且同样难以避免术后复发带来的威胁。

3 射频消融联合免疫抑制剂

目前的研究证据表明,HCC 通常发生于慢性炎症环境中,如病毒性肝炎引起的炎症。相比较于手术、放疗和化疗为主要治疗方式的其他类型癌症,在 HCC 中局部治疗占据主导地位,目的是治愈。研究表明,RFA 直接导致大量肿瘤细胞坏死,局部水平上通过激活免疫和隐匿抗原的表达,潜在地刺激对许多肿瘤抗原的瞬时免疫反应,且引发抗肿瘤特异性 T 细胞反应和全身免疫反应^[28]。相关研究已证明了 RFA 后肿瘤周围区域和外周血中 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞明显增加^[29],此外,还观察到促炎剂、免疫刺激剂(如干扰素 γ)数量增加等^[30]。虽然此种免疫反应产生的效应较差,不足以完全预防 HCC 复发,但提示 RFA 与免疫治疗(ICIs)组合应用能够协同增强免疫反应^[31]。并且随着越来越多的证据显示消融治疗有免疫调节的能力,因此,研究者认为 RFA 可以通过逆转患者的免疫抑制状态来提高免疫治疗的效果。

3.1 临床前试验

通过对小鼠动物模型研究,验证了局部治疗方案联合免疫治疗方案的合理性。通过对胰腺癌小鼠模型研究显示,RFA 治疗导致胰腺癌小鼠模型中远处非 RFA 肿瘤的肿瘤免疫微环境重构,增加了远处非 RFA 肿瘤中功能性 T 细胞的比例,而且 T 细胞中免疫检查点 PD-1 上调。该研究显示当 ICIs 与 RFA 联合使用时,可能具有克服 T 细胞衰竭的潜力,并增强远处非 RFA 肿瘤中浸润性细胞毒性 T 细胞的活性,从而发挥有效的缩瘤作用^[32]。在 VX2 肝癌模型中测试了 RFA 和 TLR9 刺激的联合作用,证明这种组合可以防止随后的肿瘤扩散^[33]。在通过小鼠 B16 卵清蛋白肿瘤模型中也获得了类似的结果^[34]。

有研究显示,在小鼠结肠癌肝转移模型中,抗 PD-1 抗体联合 RFA 治疗成功克服了免疫耐受,诱导激活全身系统性的免疫反应^[35]。RFA 本身能够激活肿瘤中 T 细胞介导的强烈免疫反应。但是,肿瘤细胞通过增加 Treg/Teff 比值和上调 PD-1/PD-L1 表达,抑制了 CD8⁺和 CD4⁺ T 细胞功能,从而导致肿瘤细胞的免疫逃逸;但在 RAF 中加入 PD-1 抑制剂后,结果却明显不同,肿瘤体积明显缩小,生存期明显延长($P<0.001$)。提示 RFA 联合 ICIs 可能是一种有效的

治疗方法。

3.2 临床试验

2017 年,Duffy 等^[36]报告了他们的试验结果,在予以 HCC 射频术后患者替西木单抗治疗后,有 26% 的患者获得了 PR,6 个月和 12 个月时的肿瘤无进展生存率分别为 57.1%和 33.1%。在晚期 HCC 患者的 I/II 期试验(NCT 01853618)中,行抗 CTLA-4 抑制剂+RFA 联合治疗,19 例可评价患者中有 5 例(26%)和 12 例(63%)出现 PR 和 SD,中位 TTP 和 OS 分别为 7.4 个月和 12.3 个月^[37]。此外,病理学评估显示肿瘤内 CD8⁺T 细胞的积聚对临床有一定的益处。在一项回顾性研究中,62 例早期肝癌患者被分为根治性 RFA 组($n=32$)和 RFA/细胞免疫治疗(CIT)组($n=30$),RFA/CIT 组检测 NK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 CIK 细胞,RFA/CIT 组的 PFS 明显优于 RFA 组,且前组未观察到明显毒性作用^[38]。另一项将 RFA 与纳武单抗联合应用治疗 HCC 患者的临床试验开始于 2017 年 2 月,主要终点为 1 年无肿瘤复发率,预期结果:ICIs 与根治性治疗(手术或 RFA)联合应用可有效预防 HCC 的术后复发^[39]。RFA 联合替西木单抗或者度伐利尤单抗(NCT01853618,NCT02821754)等试验均已启动,有待进一步研究数据披露。

有趣的是,与包括非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌和其他肿瘤在内的其他癌症类型相比,结直肠癌细胞上的 PD-L1 表达相对较低^[40]。然而,据研究报道肝转移患者应用 RFA 能够上调 PD-L1 表达^[40],RFA 后第 8 天,CD8⁺ T 细胞与 Treg 的比值较第 3 天显著降低($P<0.001$)。表明原发性结直肠癌肝转移患者 RFA 后 T 细胞浸润的增加可能与 PD-L1 表达上调有关。其他研究也显示远端非 RFA 肿瘤的 T 细胞表现出一种强大而短暂的抗肿瘤效应,但是随着肿瘤的重新生长而减弱^[41]。如何将这种抗肿瘤效应延长是要解决的问题,目前免疫联合消融治疗的可行性仍需要 II、III 期大规模临床试验进一步证明,近年免疫治疗联合 RFA 的临床试验已有不少(Table 1)^[42-50]。

3.3 射频消融联合局部免疫注药

目前,HCC 的 RFA 联合免疫治疗取得了一些成果,但鉴于肝脏特殊的免疫微环境以及肝细胞癌的免疫原性,只有少数患者显示了具有长期生存益处的客观肿瘤反应,因此肝癌的治疗需要进一步探索。此外,免疫疗法的全身给药可能导致严重的自

Table 1 Clinical trials of local ablation combined with immunotherapy for hepatocellular carcinoma

LRT	Adjuvant agent	Phase	Clinical trial number
RFA/Cryoablation /TACE	Durvalumab + Tremelimumab	II	NCT02821754 ^[42]
RFA/MWA(+surgical resection)	Pembrolizumab	III	NCT03867084 ^[43]
RFA/MWA(+surgical resection)	Nivolumab	III	NCT03383458 ^[43]
RFA/MWA(+surgical resection)	Durvalumab + Bevacizumab	III	NCT03847428 ^[43]
RFA/MWA(+surgical resection)	Atezolizumab + Bevacizumab	III	NCT04102098 ^[44]
RFA/Cryoablation/TACE	Tremelimumab	I / II	NCT01853618 ^[45]
RFA	Carrizumab and Apatinib	II	NCT04150744 ^[46]
RFA/MWA	Toriplimab	I / II	NCT03864211 ^[47]
RFA	Pembrolizumab	II	NCT03753659 ^[48]
RFA/MWA	Pembrolizumab or Nivolumab	II	NCT03939975 ^[49]
RFA/TACE/PEIT	Cytokine-induced killer(CIK)	II	NCT03124498 ^[50]

Notes: HCC: hepatocellular carcinoma, RFA: radiofrequency ablation, MWA: microwave ablation, TACE: transarterial chemoembolization

身免疫毒性，这种风险随着抗 PD-L1 和抗 CTLA-4 联合用药而急剧增加。肿瘤病灶局部免疫注药是一种治疗策略，旨在将肿瘤用作自身的疫苗^[51]。当直接注射到肿瘤中时，可以在局部应用较低的药物剂量获得较高的药物浓度。免疫疗法的局部给药允许联合局部消融治疗，同时防止显著的全身暴露和靶外毒性，并且由于局部 RFA 能够适当激活抗肿瘤免疫细胞的循环，这种免疫刺激可以诱导局部癌症免疫的强启动，同时产生全身抗肿瘤反应。目前免疫治疗在全身给药治疗有许多疗效限制的同时，肿瘤内免疫疗法却提供了一个独特的机会，通过允许在每次肿瘤注射时进行顺序和多焦点活检，更好地了解癌症免疫的动态。研究者已申请相关临床试验课题，并正在招募入组患者治疗中，期待临床试验结果的进一步公布，进而明确 RFA 联合局部免疫治疗肝细胞癌的疗效及安全性。

4 小 结

肝癌的免疫联合射频消融治疗具有良好的疗效及可控的安全性。鉴于现有的研究有限，联合治疗的广泛应用需要开展多中心、大规模的临床试验验证，并且重点考虑解决以下问题：首先筛选适合联合用药的患者，其次为联合用药的药物选择和剂量应用标准以及用药周期，最后制定出疗效评价标准及可预测病情发展趋势的有效标志物。

参考文献：

[1] Marquardt JU, Saborowski A, Czauderna C, et al. The changing landscape of systemic treatment of advanced hepatocellular carcinoma: new targeted agents and immunotherapies [J]. *Target Oncol*, 2019, 14(2): 115–123.

[2] Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975—2014, featuring survival [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(9): dx030.

[3] Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 599–616.

[4] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1974–1982.

[5] Ihling C, Naughton B, Zhang Y, et al. Observational study of PD-L1, TGF-β, and immune cell infiltrates in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 15.

[6] Zongyi Y, Xiaowu L. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 8–17.

[7] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (checkmate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492–2502.

[8] 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.

[9] Qin S, Ren Z, Meng Z, 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.

[10] Mocan T, Sparchez Z, Craciun R, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1)/programmed death-ligand-1 (PD-L1) axis in hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic perspectives [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(6):

- 702–712.
- [11] Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(2): 125–137.
- [12] 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.
- [13] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894–1905.
- [14] Galle PR, Finn RS, Qin S, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 991–1001.
- [15] Chen X, Qin S, Gu S, et al. Camrelizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy for advanced biliary tract cancer: a multicenter, phase 2 trial[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(11): 1944–1954.
- [16] Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): e204564.
- [17] Saung MT, Pelosof L, Casak S, et al. FDA approval summary: nivolumab plus ipilimumab for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib[J]. *Oncologist*, 2021, 26(9): 797–806.
- [18] Sangro B, Melero I, Wadhawan S, et al. Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1460–1469.
- [19] Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 151–172.
- [20] Parikh ND, Marshall A, Betts KA, et al. Network meta-analysis of nivolumab plus ipilimumab in the second-line setting for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Comp Eff Res*, 2021, 10(5): 343–352.
- [21] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568–571.
- [22] Chen L, Sun J, Yang X. Radiofrequency ablation-combined multimodal therapies for hepatocellular carcinoma: current status[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 78–84.
- [23] Zhou J, Sun HC, Wang Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 edition)[J]. *Liver Cancer*, 2018, 7(3): 235–260.
- [24] Zhu F, Rhim H. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: what's new in 2019[J]. *Chin Clin Oncol*, 2019, 8(6): 58.
- [25] Nault JC, Sutter O, Nahon P, et al. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: state of the art and innovations[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 783–797.
- [26] Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the united states national cancer database[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(5): 2679–2689.
- [27] Bo XW, Sun LP, Yu SY, et al. Thermal ablation and immunotherapy for hepatocellular carcinoma: recent advances and future directions[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(10): 1397–1411.
- [28] Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 599–616.
- [29] Dromi SA, Walsh MP, Herby S, et al. Radiofrequency ablation induces antigen-presenting cell infiltration and amplification of weak tumor-induced immunity[J]. *Radiology*, 2009, 251(1): 58–66.
- [30] Minami Y, Nishida N, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastasis: potential impact on immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(9): 5045–5051.
- [31] den Brok MH, Suttmuller RP, van der Voort R, et al. In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 4024–4029.
- [32] Fei Q, Pan Y, Lin W, et al. High-dimensional single-cell analysis delineates radiofrequency ablation induced immune microenvironmental remodeling in pancreatic cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 589.
- [33] Behm B, Di Fazio P, Michl P, et al. Additive antitumor response to the rabbit VX2 hepatoma by combined radio frequency ablation and toll like receptor 9 stimulation[J]. *Gut*, 2016, 65(1): 134–143.
- [34] Waitz R, Solomon SB, Petre EN, et al. Potent induction of tumor immunity by combining tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy[J]. *Cancer Res*, 2011, 72(2): 430–439.
- [35] Slovak R, Ludwig JM, Gettinger SN, et al. Immuno-thermal ablations-boosting the anticancer immune response [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 78.
- [36] 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.
- [37] Xie C,Duffy AG,Mabry-Hrones D,et al. Tremelimumab in combination with microwave ablation in patients with refractory biliary tract cancer[J]. *Hepatology*,2019,69(5):2048–2060.
- [38] Cui J,Wang N,Zhao H,et al. Combination of radiofrequency ablation and sequential cellular immunotherapy improves progression-free survival for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*,2014,134(2):342–351.
- [39] Kudo M. Combination cancer immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*,2018,7(1):20–27.
- [40] da Costa AC,Sodergren M,Jayant K,et al. Radiofrequency combined with immunomodulation for hepatocellular carcinoma: state of the art and innovations [J]. *World J Gastroenterol*,2020,26(17):2040–2048.
- [41] Zhou J,Sun HC,Wang Z,et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 edition)[J]. *Liver Cancer*,2018,7(3):235–260.
- [42] Duffy AG,Greten TF. Immunological off-target effects of standard treatments in gastrointestinal cancers[J]. *Ann Oncol*,2014,25(1):24–32.
- [43] Han JW,Yoon SK. Immune responses following locoregional treatment for hepatocellular carcinoma: possible roles of adjuvant immunotherapy[J]. *Pharmaceutics*,2021,13(9):1387.
- [44] Hack SP,Spahn J,Chen M,et al. IMbrave 050: a phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation[J]. *Future Oncol*,2020,16(15):975–989.
- [45] Xie C,Duffy AG,Mabry-Hrones D,et al. Tremelimumab in combination with microwave ablation in patients with refractory biliary tract cancer[J]. *Hepatology*,2019,69(5):2048–2060.
- [46] Donisi C,Puzzoni M,Ziranu P,et al. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of HCC[J]. *Front Oncol*,2021,10:601240.
- [47] Shi L,Chen L,Wu C,et al. PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immune responses against tumor[J]. *Clin Cancer Res*,2016,22(5):1173–1184.
- [48] Leone P,Solimando AG,Fasano R,et al. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma treatment[J]. *Vaccines (Basel)*,2021,9(5):532.
- [49] Lyu N,Kong Y,Li X,et al. Ablation reboots the response in advanced hepatocellular carcinoma with stable or atypical response during PD-1 therapy: a proof-of-concept study[J]. *Front Oncol*,2020,10(10):580241.
- [50] Singh P,Toom S,Avula A,et al. The immune modulation effect of locoregional therapies and its potential synergy with immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*,2020,10(7):11–17.
- [51] Marabelle A,Tselikas L,de Baere T,et al. Intratumoral immunotherapy: using the tumor as the remedy[J]. *Ann Oncol*,2017,28(suppl-12):xii33–xii43.