



# 간세포암종의 면역 기반 항암치료의 최신 지견

박경원<sup>1,\*</sup>, 박태훈<sup>1,\*</sup>, 장은지<sup>2,\*</sup>, 성필수<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>가톨릭대학교 의과대학 간연구소

## Recent Advances in Immune-based Therapy for Hepatocellular Carcinoma

Kyung Won Park<sup>1,\*</sup>, Tae Hoon Park<sup>1,\*</sup>, Eun Ji Jang<sup>2,\*</sup>, Pil Soo Sung<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, <sup>2</sup>The Catholic University Liver Research Center, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Received July 24, 2024  
Revised August 6, 2024  
Accepted August 6, 2024

**Corresponding author:**

Pil Soo Sung

E-mail: pssung@catholic.ac.kr  
https://orcid.org/0000-0002-5780-9607

\*These authors contributed equally to this study as co-first authors.

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is continuously increasing worldwide, with approximately 1 million new cases expected annually by 2025. Data from the Korean Central Cancer Registry in 2023 revealed that the survival rate of patients with HCC was only 40%, unlike patients with other major cancers with a 5-year survival rate of up to 80%, highlighting the need for improved outcomes. The prognosis of HCC significantly changed following research on immune checkpoint inhibitors (ICIs). Several studies have demonstrated that the overall survival of patients treated with first-line combination therapies, such as atezolizumab (anti-PD-L1) and bevacizumab (anti-VEGF) or durvalumab (anti-PD-L1) and tremelimumab (anti-CTLA-4), was higher than that of patients treated with sorafenib. Research to identify biomarkers that can predict ICI responses is ongoing, enabling the selection of suitable patients before drug initiation. Moreover, studies of the tumor microenvironment in HCC enhance our understanding of immune responses, helping us identify new therapeutic strategies. Additionally, clinical trials are being conducted for emerging immunotherapies beyond ICIs, such as adoptive cell therapy. Based on these ongoing scientific researches and the development of various therapeutic modalities, multiple options are being established for patients with HCC who do not respond well to first-line treatments. Consequently, treatment options and survival rates of patients with advanced HCC could be significantly enhanced in the future.

**Key Words:** Carcinoma, hepatocellular; Checkpoint inhibitors; Adoptive cell therapy

### INTRODUCTION

원발성 간암의 90%를 차지하는 간세포암종은 만성 간 질환에서부터 발생한다. 최근 간세포암종의 발생률은 전 세계적으로 증가하여 2025년까지 매년 100만 명 이상의 환자가 발생할 것으로 예상된다[1]. 2023년 중앙암 등록본부의 자료에 따르면, 간세포암종은 국내에서 발생한 전체 암 중 5.5%를 차지하며, 발생 순위로 7위를 기록

하고 있다. 간세포암종의 치료에서 전신 치료의 비중은 50-60%로 높은 비율을 차지한다. 이는 간세포암종이 조기에 발견되기 어렵고, 수술적 절제나 국소 치료 이후에도 재발률이나 진행률이 높기 때문이다. 최근 다양한 임상 시험의 성공적인 결과로 인해 진행성 간세포암종의 치료 방법에 큰 변화가 있었다. 2022년부터 국내에서 진행성 간세포암종에서 1차 치료로 급여 처방이 가능해진 아테졸리주맙(항 programmed cell death 1 [PD-L1])과



베바시주맵(항 혈관 내피 성장 인자[vascular endothelial growth factor, VEGF] 항체)의 병용 요법을 사용할 시 약 19개월의 생존 기간 중앙값과 30%의 객관적 반응을 보인다[2]. 이렇게 면역 기반 치료가 진행성 간세포암종에서 표준 치료로 자리잡으면서, 간암의 면역학 연구와 간암의 면역 기반 치료에 대한 많은 기초 및 임상 연구가 활발히 이뤄지고 있다. 본 리뷰를 통해 간암의 면역학, 현재 승인된 면역 기반 치료법, 개발 중인 면역 기반 치료법 및 향후 많은 진전이 있을 세포치료에 대해 알아보고자 한다.

## MAIN SUBJECTS

### 간세포암종의 면역학

간 내에 만성적인 염증 반응이 지속되면 면역 세포들의 기능적 재프로그래밍을 거치며 종양의 성장에 도움이 되는 종양미세환경(tumor microenvironment)이 조성되며, T 림프구, B 림프구, 자연살해 세포(natural killer cell), 대식세포(macrophage), 호중구 또는 수지상 세포(dendritic cell)와 같은 면역 세포와 섬유아세포(fibroblast), 혈액 및 림프관의 내피세포, 세포 외 기질(extracellular matrix) 등의 비 면역 요소로 구성된다[3,4]. 종양세포는 이러한 종양미세환경과의 상호작용을 통해 면역 회피 기전을 획득하고 항종양 면역반응을 억제하는데, 예로 대식세포의 인터루킨(interleukin, IL)-10 합성 및 조절 T세포(regulatory T cell)의 IL-8과 전환성 인자(transforming growth factor, TGF)- $\beta$  생성을 통해 효과기 T세포(effector T cell)와 자연살해 세포의 항종양 면역반응을 감소시킨다[4-8].

최근 단일 세포 전사체 분석 및 멀티오믹스 연구를 통하여 간세포암종의 면역 미세환경(tumor immune microenvironment)의 이질성이 다양하게 밝혀지고 있다[9-12]. 예를 들어, 리소좀 관련 막 단백질-3 (lysosomal associated membrane protein-3)+ 수지상세포와 같은 성숙한 면역세포는 종양과 림프관 간 이동 가능성을 보여주었으며, 종양관련 대식세포(tumor associated macrophage)는 나쁜 예후와 연관되는 것으로 나타났다. 아래의 내용은 간세포암의 면역기반 치료에 영향을 주는 것으로 알려진 인자들에 대하여 항목을 나누어 서술하였다.

### 병인의 영향

간 손상과 면역 억제에는 기저 병인에 의한 면역 작용이 기여하고 있다[13]. 이로 인해, 병인에 따른 여러 치료제의 효과에 차이가 발생한다. 대사이상 지방간염이 발생한 간에 항 PD-L1 항체를 주입한 경우, 그렇지 않은 군보다 암 발생 빈도수가 높고, 간의 섬유화도 더 진행되었으며 종양의 크기가 작아지지 않았다[13]. 즉, 대사이상 지방간염에 의한 간세포암종은 면역관문 억제제의 효과가 저하될 수 있다고 의심되었다[13]. 실제로 병인에 따라 종양미세환경도 달라지는 경향이 있는데, 대사이상 지방간염 관련 간세포암종의 경우 PD-L1+ 골수유래 억제세포(myeloid-derived suppressor cell)의 침윤이 많은 반면에 PD-1+CD8+ T세포와 PD-L1+ 골수유래 억제세포와 종양관련 대식세포의 상호작용이 활성화되어 있다[14,15]. 한편, 바이러스성 병인의 간세포암종의 경우 GzmB+ CD4+ T세포와 CD8+ T세포가 많이 존재하는 반면, PD-L1+/ICOS+ 골수 유래 억제세포의 수는 적었다[14,15]. 이러한 이유로 대사이상 지방간염에 의한 간세포암종에서 면역기반 치료의 효능이 바이러스성 간세포암종보다 좋지 않을 수 있다[16]. 하지만 다른 후향적 메타분석에서는 대사이상 지방간염-간세포암종에서도 면역관문 억제제의 효과가 티로신 키나제 억제제 치료에 비해 좋은 것으로 보고 되고 있어[17], 실제로 병인에 따라 면역 기반 치료의 효과가 달라질 수 있을지는 아직 명확하지는 않으므로, 추후 직접적인 비교 연구를 통해 병인에 따른 치료효과 비교와 종양미세환경에 따른 면역 반응의 변화 여부를 확인할 필요가 있다.

### 간세포암종의 불충분한 항원성 및 종양 특이 T세포의 피로화 반응

간세포암종은 악성 흑색종이나 비소세포성 폐암과 비교하였을 때 신항원(neoantigen)이 잘 생성되지 않는 종양이다[5]. 간세포암종에서는 알파 태아 단백질(alpha-fetoprotein, AFP), 글리피칸 3 (glypican3, GPC3), 흑색종 관련 유전자 1 (melanoma-associated antigen-1, MAGE-1) 및 뉴욕 식도 편평세포 암종 1 (New York esophageal squamous cell carcinoma-1, NYESO1)에 특이적인 CD8+ T세포가 간세포암종과 환자의 조직에서 확인되며, 이는 환자의 생존율과 양의 상관관계가 있다[18,19]. B형 간염 바이러스/C형 간염 바이러스와 관련된 종양의 경우 바이러스가 암호화한 오픈 리딩 프레임

에 의해 신항원이 생성될 수 있다[20,21]. 게놈 돌연변이에 의해 종양 특이적 신항원이 생성되어 항종양 T세포 반응이 유도될 수 있다. 종양 돌연변이 부담(tumor mutation burden, TMB)이란 종양 세포 게놈의 Mb당 돌연변이 수를 정량화한 것이다. 종양 돌연변이 부담이 높을수록(TMB-high) 항 PD-L1 치료에 대한 민감도가 더 높고, 면역원성 신항원이 많이 존재하는 경향이 있다. 간세포암종은 종양 돌연변이 부담이 0.42–65.6 돌연변이/Mb 범위의 값과 2.56–5 돌연변이/Mb 범위의 중앙값을 보이며 전반적으로 다른 암종에 비해 낮은 범위에 속하는 편이다 [22]. 실제 임상 IMbrave 150 연구에서 아테졸리주맙과 베바시주맙으로 치료받은 환자를 분석한 결과 종양 돌연변이 부담이 높다고 해서 치료 반응이 좋아지지는 않았다 [23].

항종양 면역 반응의 주요한 효과기로는 침윤성 종양-특이 CD8+ T세포가 있다. 이 세포의 존재 여부는 예후와 치료 반응의 개선에 영향을 준다[23-26]. 간세포암종의 종양미세환경에서는 이러한 CD8+ T세포가 제 역할을 하지 못하여 종양을 효과적으로 제거하지 못하는 경우가 많다. 단일 세포 연구를 통해 효과기 CD8+ T세포 수의 감소, 피로화된 표현형의 증가가 생존을 저하와 관련되어 있다는 사실이 확인되었다[24]. 또한 지속적인 항원 자극으로 인해 면역 관문 차단인 PD-1, Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4), T-cell Immunoglobulin and Mucin Domain-Containing 3, Lymphocyte-activation gene 3 및 T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains와 같은 여러 억제 수용체가 피로화된 CD8+ T세포에서 발현되어 환자 개별적인 맞춤 면역관문 억제제 선택에 도움을 준다[27,28]. 피로화된 CD8+ T세포는 두 가지 하위그룹, PD-1+ T cell-specific DNA-binding protein (TCF) 1+ 세포와 PD-1+ TCF1- 세포가 존재한다[29]. 전자가 우세할 때는 항 PD-1 치료에 대한 효과가 좋지만, 후자가 우세할 때는 항 PD-1 치료에 대한 효과가 좋지 않다[5,29]. 간세포암의 종양미세환경에서는 자연살해세포와 감마 델타-T세포와 같은 다른 항종양 효과기에서도 고갈표현형 기능 및 대사 특성이 나타난다[25,27,30].

**종양미세환경 내 면역억제 세포들**

간세포암종의 면역 억제적 종양미세환경은 다수의 조절 T세포, 종양관련 대식세포, 골수유래 억제세포를 비롯한

기존의 조절 세포와 간질세포의 상호작용으로 구성된다 [23]. 조절 T세포는 면역 억제 사이토카인(예: IL-10, IL-35 및 TGF-β)의 생성을 통해 과도한 면역 활성화를 억제하여 자가 내성을 유도한다. 간세포암종 환자의 말초 혈액과 종양미세환경의 경우 정상 환자와 비교하여 조절 T세포의 수치가 높고, 이의 침윤이 증가하게 된다면 종양의 등급이 높고 무병 생존율 및 전체 생존율이 낮아진다 [31-33]. 간세포암종에서 PD-L1+IDO1+ 대식세포인 종양관련 대식세포는 암 관련 섬유아세포(cancer associated fibroblast, CAF)와의 상호작용으로 효과기 세포에 대한 면역 장벽을 형성한다[34-36]. 뿐만 아니라, 면역 회피를 활성화하기 위해 케모카인을 통해 조절 T세포를 모집하며, 면역 억제 사이토카인(예: IL-10, TGF-β)을 생성하고, 억제 관문 리간드인 PD-L1을 발현한다[5,7,37]. TGF-β는 수지상세포의 활성화, 종양관련 대식세포의 M2 분극화, CD8+ T세포 및 자연살해세포의 억제, 조절 T세포[38]의 생성 등의 작용을 통하여 종양미세환경 내 면역 억제를 가중시킨다. TGF-β의 높은 조직 발현량은 나쁜 간세포암종의 예후와, 높은 혈중 수치는 항 PD-1에 대한 반응 악화와 관련되어 있다[39,40]. 종양관련 대식세포는 억제 수용체인 Siglec-10을 발현하여, 암세포에서 발현되는 CD24와의 상호작용을 통해 암세포를 포식 작용으로부터 보호해 준다[5]. 기존의 약물 중에서는 렌바티닙 및 레고라페닙이 종양관련 대식세포의 면역억제 작용을 억제한다는 연구들이 존재한다[5,7,35,41].

간에는 또한 골수유래 억제세포의 다양한 아형이 풍부하게 존재한다. 골수유래 억제세포는 CD4+ T세포의 국소 조절 T세포로의 분화를 촉진하고 TGF-β 및 아르기나제[42] 등의 매개 물질이 CD8+ T세포와 자연살해세포의 활성화 등을 억제할 수 있도록 한다. 그 외에도 간세포암종의 면역 억제 세포 유형에는 PD-1을 발현하며 조절 기능을 가지는 B세포, CCR4와 CCR6을 발현하는 Th17세포, CTLA-4 및 PD-1을 높게 발현하는 내성 수지상세포가 있다[43-46].

암 관련 섬유아세포는 CXCL12, IL-6, IL-8, CCL2 등을 분비하며 이러한 사이토카인은 암종의 성장과 전이를 유도한다[36]. 암 관련 섬유아세포 또한 TGF-β 신호를 통해 세포독성 T세포의 항암 면역 작용을 억제하는 것으로 알려져 있다. 단일세포 전사체 기법이 도입된 이후, 간세포암종 조직에서는 다섯 가지 서로 다른 암 관련 섬유아세포 아형이 구분되었다: 혈관형 암 관련 섬유아세포

포(vascular cancer associated fibroblasts, vCAFs), 기질 암 관련 섬유아세포(matrix cancer associated fibroblasts, mCAFs), 지질 처리-기질 암 관련 섬유아세포(lipid processing-matrix cancer associated fibroblasts, lpmCAFs), 지질 처리 암 관련 섬유아세포(lipid processing cancer associated fibroblasts, lpCAFs), 그리고 항원제시 암 관련 섬유아세포(antigen presenting cancer associated fibroblasts, apCAFs)이다[47]. 그중 항원제시 암 관련 섬유아세포는 조절 T세포의 유도를 통해 암의 면역 회피 기전을 활성화한다[48]. 또한 기질 암 관련 섬유아세포의 경우, 종양의 성장 및 전이를 촉진시킨다는 단일세포 전사체 데이터가 보고되었다[12,47]. 최근 본 저자들의 연구에서 특발성 폐섬유증 치료를 위해 사용되는 약물인 다테다닙이 간 내의 FAP+PD-L1+ 암 관련 섬유아세포를 감소시키는 것으로 나타나, 약물 재창출(drug repositioning)의 가능성을 시사하였다(미출판 데이터).

간 성상세포(hepatic stellate cells) 또한 종양미세환경의 중요한 구성요소 중 하나로, 이 세포는 IL-6를 분비하여 간세포의 JAK1/vWF/TGF-β1축을 활성화시킨다고 알려져 있다. 이는 간세포의 폰빌레브란트 인자(von Willebrand factor, vWF) 분비를 촉진시키고, 이로 인해 해당과정(glycolysis)이 강화되어 간세포의 전이 능력을 향상시킬 수 있게 도와준다[49].

**IgA와 간세포암종의 항종양 면역반응**

신체에서 면역글로불린 A (immunoglobulin A, IgA)는 1차 면역 반응에 기여하여 주로 점막에서 병원균에 대한 방어 작용을 한다. 그러나, 간세포암종의 면역 환경에서는 그 역할이 조금 다르게 나타난다. 유전적 변형이나 약제를 통해서 간 내 형질세포에서 IgA의 발현을 억제할 경우, 오히려 간의 암세포 성장이 억제되며, 세포독성 T세포가 활성화된다[50]. 또한 최근 본 연구진의 연구에서는 간세포암종 환자에서 혈중 IgA의 수치가 높게 나타나며, 이는 IgA+PD-L1 high 단핵구의 간세포 내 침윤과 관련이 있었다[7]. IgA+단핵구들은 또한 PD-L1이 강하게 발현되어 있어 항종양 T세포의 활성도를 억제하는 것으로 확인되었다[7]. 또한 간 내의 IgA 증가는 암 관련 섬유아세포 종류의 변화를 일으켜 종양 내 기질 암 관련 섬유아세포의 수와 기능을 증가시킨다. 이때, 암 관련 섬유아세포의 PD-L1의 발현을 증가하며, 세포 독성 T세포의 기능

을 저하시킨다[12]. 임상적으로는, 혈중 IgA 농도가 중간값 이상으로 상승된 환자가 티센트릭 + 아바스틴 치료에 반응이 불량했다[12]. 향후 간 내 IgA를 타겟으로 하는 많은 연구가 진행될 것으로 생각된다.

**진행성 간세포암종에서의 면역기반 치료 현황**

**단일 약제**

수술 불가능한 진행성 간세포암종에서 소라페닙 1차 치료 실패 후 펨브로리주맙을 투여한 초기 2상 결과 반응률이 18%, 니볼루맙을 투여한 경우 14% (RECIST v1.1)의 긍정적인 결과를 보였다. 이때, 반응 지속 기간(duration of response)의 중앙값은 각각 21개월과 39.7개월로 두 경우 모두 연장되었다[51-54]. 하지만 이에 대한 후속 3상 임상실험(니볼루맙-CheckMate 459, 펨브로리주맙-KEYNOTE-240)은 1차 및 2차 치료 환경에서 소라페닙이나 위약과의 비교에 있어서 전체 생존 기간 향상을 입증하지 못하였다[55,56]. 그러나 3상 임상실험의 대상이 아시아인이었던 KEYNOTE-394 연구의 경우 펨브로리주맙이 2차 치료에서 위약에 비해 전체 생존 기간의 중앙값(14.6개월 vs. 13개월; hazard ratio [HR]: 0.79, 95% confidence interval [CI]: 0.63-0.99)과 객관적 반응률(objective response rate) (12.7% vs. 1.3%) 모두 통계적으로 유의하게 연장되었음을 알 수 있다[57]. 국내 다기관에서 후향적으로 수행된 연구에 의하면 니볼루맙 단독 2차 치료는 진행성 간세포암종에서 18%의 객관적 반응률을 보여 다국적 임상 시험과 유사한 치료 성적을 보여주었다[58]. 3상 HIMALAYA 임상 실험에서는 단독 요법 면역관문 억제제의 효능과 안전성에 대해 추가적으로 연구가 진행되었다. 이때 소라페닙에 비해 단독 더발루맙 요법의 전체 생존 기간이 열등하지 않으며(HR: 0.86, 95% CI: 0.73-1.03; 비열등성 한계치, 1.08), 독성의 측면에서 개선되었다[59]. 더하여 RATIONALE-301 연구에서도 소라페닙에 비해 티스렐리주맙이 열등하지 않았다(HR: 0.85, 95% CI: 0.71-1.02) [60]. 안전성 프로파일의 측면에서도 티스렐리주맙이 소라페닙보다 개선되었는데, 3단계 이상의 치료 관련 이상 반응이 나타난 비율은 티스렐리주맙(75명, 22.2%) 보다 소라페닙(173명, 53.4%)에서 더 높게 나타났다[60].

**병용요법**

이처럼 진행성 간세포암종에서 단독 면역관문 억제제 요법의 반응률은 높으나 많은 경우 소라페닙에 비하여 전체 생존 기간이 유의미하게 개선되지 못하였다. 이를 개선하기 위하여 많은 병용 요법들이 시도되고 있다. 3상 IMbrave-150 임상실험에서는 아테졸리주맵(항 PD-L1)과 베마시주맵(항 VEGF) 요법을 적용하여 1차 치료 환경에서 소라페닙에 비해 생존율이 우월함을 최초로 입증하였다[2]. 이를 바탕으로 전 세계적으로 진행성 간세포암종 치료의 표준이 아테졸리주맵과 베마시주맵의 병행 치료가 되었으며 국내에서도 급여 적용이 되고 있다[2]. 이어진 연장 연구에서도 아테졸리주맵/베마시주맵의 전체 생존 기간 중앙값이 19.2개월(95% CI: 17.0–23.7)로 소라페닙 투여군의 13.4개월(95% CI: 11.4–16.9)보다 유의하게 높음을 알 수 있다[61]. 뿐만 아니라 객관적 반응률의 경우도 유의미한 차이(30% vs. 11%)를 보이며, 반응 지속 기간 중앙값 또한 18.1개월(95% CI: 14.6–평가 불가)로, 소라페닙의 14.9개월(95% CI: 4.9–17.0)보다 개선되었다. FDA 승인을 받지는 못했지만, 3상 ORIENT-32 연구에서 중국 환자군을 대상으로 한 신틸리맵(PD-L1 억제제)과 IB1305 (베마시주맵 바이오시밀러) 병용요법과 소라페닙을 비교한 결과 전체 생존 기간을 연장하였다(HR: 0.57, 95% CI: 0.43–0.75) [62].

한편, PD-L1과 티로신 키나제 억제제를 병용한 3상 임상 연구 결과는 일관되지 않은 결과를 보이고 있다. 1차 치료 환경에서 카보잔티닙과 아테졸리주맵 병용요법은 소라페닙 대비 전체 생존 기간 연장 효과가 없었고(15.4개월[95% CI: 13.7–17.7] vs. 15.5개월[95% CI: 12.1–추정 불가]), 병용요법의 반응률도 11%에 그쳤다[63]. 렌바티닙과 펄브로리주맵 병용요법과 렌바티닙 단독요법을 비교한 LEAP-002에서도 전체 생존 기간 개선이 통계적으로 유의하지 못했다(21.2개월 vs. 19.0개월[HR: 0.84, 95% CI: 0.71–1.00]). 이에 대한 원인으로는 렌바티닙 환자군의 생존 기간이 예상 밖으로 길었다는 점을 들 수 있다[64,65]. 반면, 캄펠리주맵(항 PD-1)과 리보세라닙을 병용 투여 결과 전체 생존 기간 중앙값이 22.1개월로 나타나, 소라페닙보다 통계적으로 더 우수할 뿐만 아니라(22.1개월[95% CI: 19.1–27.2] vs. 15.2개월[95% CI: 13.0–18.5]; HR: 0.62 [95% CI: 0.49–0.80]) [66], 진행성 간세포암종 1차 치료에서 적용된 전신 요법의 효과 중 가장 긴 전체 생존 기간이 나타났다. 그러나, 이 연구는 아

시아인을 주된 대상으로 진행하였고, 70% 이상의 환자가 B형 간염 바이러스 관련 간 질환이었다는 점을 한계로 가지고 있어 아직 FDA의 승인을 받지 못하였다. 이러한 연구들을 바탕으로 선정된 1차 치료 요법인 아테졸리주맵/베마시주맵 병용 요법과 렌바티닙 요법의 효과 비교도 현장 진료 세팅에서 이뤄지고 있다. 본 연구진이 분석한 국내 다기관 데이터에 의하면 아테졸리주맵/베마시주맵 병용 치료군에서 전체 생존 기간이 더 좋은 결과를 보였으나(HR: 0.642, p = 0.009), 무진행 생존 기간과 객관적 반응률에서는 유의미한 차이를 보이지 못했다. 그러나, 치료 후 잔여 간 기능과 구제 요법 비중을 고려한 결과 전체 생존 기간의 값에서 차이가 나타나지 않았다. 이로써, 잔여 간 기능과 구제 요법이 환자의 치료 결과에 영향을 준다는 사실이 확인되었다[16,67].

단일클론항체/멀티키나제 억제제의 병용뿐 아니라 다른 종류의 두 면역관문 억제제를 병용하는 연구도 진행되고 있다. 임상 1/2상 CheckMate 040에서는 CTLA-4 (이필리무맵)와 PD-1 (니볼루맵) 억제제를 병용 투여하여 진행성 간세포암종에서의 효과가 있음을 보고하였다[68]. 2차 치료 대상자들을 한 연구에서 병용 투여를 진행한 A군(니볼루맵 1 mg/kg과 이필리무맵 3 mg/kg을 3주마다 1회 투여)에서 우수한 반응률(32%)을 보였다. 또한 임상 3상 CheckMate 9DW에서는 1차 치료 대상자들에서 소라페닙 또는 렌바티닙 대비 전체 생존 기간이 개선되었음을 보여주었다. 니볼루맵과 이필리무맵을 병용 투여한 군의 전체 생존 기간은 23.7개월로, 소라페닙 혹은 렌바티닙을 투여한 군의 20.6개월보다 유의하게 길었다(HR: 0.79). 이러한 결과는 니볼루맵과 이필리무맵의 병용 투여가 새로운 1차 표준 치료법이 될 가능성을 시사한다[69]. CTLA-4를 차단하는 트레멜리무맵과 PD-L1을 차단하는 더발루맵을 병용 투여하는 STRIDE 요법에서도 1차 치료에서 소라페닙보다 효과가 우월한 것으로 드러났다[59]. 이를 보여주는 임상 3상 HIMALAYA 시험에서는 중앙값 전체 생존 기간과 객관적 반응률이 각각 소라페닙군의 13.7개월(95% CI: 12.2–16.1), 5.1%보다 STRIDE 치료군의 16.4개월(95% CI: 14.1–19.5), 20.1%가 더 우수한 것으로 나타났다. HIMALAYA 임상시험의 장기 추적 관찰 데이터가 최근에 보고되었는데, 여기서도 4년 생존율이 소라페닙군의 15.1%보다 STRIDE 치료군의 25.2%가 더 우수한 것으로 나타나, 지속적인 생존율 개선 효과 또한 확인되었다[70].

면역 기반 치료의 바이오마커 발굴 노력

임상 진료 중 쉽게 알 수 있는 표지자들

면역 기반 치료 도입 후 간세포암종 치료 성적이 향상되었지만 여전히 객관적 반응률은 30%에 불과하다[2]. 이를 고려할 때 치료에 잘 반응할 것으로 예상되는 환자를 선별하는 것이 중요하지만, 활용할 수 있는 수단이 부족하다. 앞서 언급했듯이 바이러스성 병인의 여부에 따라 면역 기반 치료의 효과가 다를 수 있다고 보고된 바 있지만, 병인과 관계 없이 티로신 키나제 억제제 기반 치료에 비해 치료성적이 우수했다는 메타분석도 있어[17] 병인에 따라 치료반응을 예측하기는 어렵다. AFP와 같은 종양표지자는 치료의 반응을 평가하기 위한 지표로 사용되지만, 라무시루맙의 전향적 무작위 임상연구에서 확인된 바와 같이 약제의 치료반응 예측 바이오마커로도 사용될 수 있다[71]. 2022년도에 제시된 CRAFTY 점수 체계는 AFP  $\geq 100$  ng/ml, C 반응 단백질(C-reactive protein)  $\geq 1.0$  mg/dl에 각각 점수를 부여하여 간세포암종 환자에서 항 PD-1 혹은 PD-L1 요법 사용 시의 예후를 예측할 수 있는 수단으로 제시되기도 했지만[72], 이 점수 체계는 소라페닙 치료를 받은 환자의 생존 기간과도 연관성을 보여 면역 기반 치료의 반응 예측에 특화되었다기보다는 전반적인 예후 예측 수단으로서 활용할 수 있겠다. 최근 면역 기반 치료의 반응을 예측할 수 있는 바이오마커를 발굴하기 위한 각고의 노력과 함께 여러 바이오마커들이 보고되고 있고 추후 검증을 기대하고 있다[65].

종양 세포의 PD-L1 발현율

종양 세포의 PD-L1 발현율은 비소세포폐암에서는 PD-L1 치료를 위한 예측 바이오마커로 확립되어 있다[73]. 하지만 간세포암종을 포함한 다른 여러 암들에서는 예측 바이오마커로 사용될 정도의 상관관계가 나타나지는 않는다고 알려져 있다. 또한 CheckMate 040의 단일군 연구에서는 종양 세포의 PD-L1 발현율이 1% 이상인 환자, 특히 소라페닙 경험군[54]에서 객관적 반응률과 전체 생존 기간이 더 높게 나타났다. 반면 CheckMate 459, IMbrave 150 및 HIMALAYA [2,55,59] 등의 무작위 배정 시험에서는 종양 세포의 PD-L1 발현율이 1% 이상인 환자에서 유의미한 생존율 효과는 나타나지 않았다. 더 광범위한 분석을 실시한 IMbrave 150의 연구에서는, 면역 세포 혹은 종양 세포의 PD-L1 발현율이 10%를 초

과하는 경우를 제외하면 면역 세포 혹은 종양 세포의 PD-L1 발현율과 치료 반응은 관계가 없는 것으로 나타났다[23]. 이러한 연구 데이터의 결과를 종합했을 때, 종양 내 PD-L1 발현을 예측 바이오마커로 사용하는 것은 아직 표준화가 되지 않았으며 더욱 많은 근거 확보 노력이 필요하다고 볼 수 있다.

본 저자들은 다양한 방식으로 도출한 데이터를 기반으로 간세포암종에서 PD-L1은 종양 세포보다는 종양 관련 대식세포에서 주로 발현된다는 사실을 발견하였다[41]. 또한, 멀티 티로신 키나제 억제제를 이용한 치료에서 PD-L1을 발현하는 종양관련 대식세포가 종양 내에 많이 존재할 경우, 양호한 무진행 생존 기간과 관련이 있음을 보고하였다[35]. 향후 종양 세포와 종양관련 대식세포의 PD-L1 발현율을 종합하여 다양한 임상 분석을 시행해 볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

CTNNB1 돌연변이 및 유전자 시그니처

간세포암종 환자의 일부는 CTNNB1의 돌연변이로 인해 Wnt 베타 카테닌 경로가 활성화된다. 이러한 Wnt 베타 카테닌 경로에 대한 돌연변이는 면역배제 하위군(im-mune-excluded class)과 연관이 되어있다고 알려져 있다[74]. Wnt 베타 카테닌 경로의 변화와 면역관문 억제제에 대한 반응성에 대한 연관성은 초기와 후기 연구들에서 상이하게 나타났다. 초기 전임상 및 환자 코호트 시험에서는 연관성이 존재하는 것으로 나타났지만[75,76] 후속 무작위 배정 시험에서는 앞선 결과를 뒷받침해 주지 못했다. Checkmate 459와 IMbrave 150의 임상시험에서도 CTNNB1 돌연변이 또는 Wnt 베타 카테닌 경로의 변화와 면역관문 억제제 처방군의 생존율 간에 유의미한 상관관계가 존재하지 않았다[2,77].

종양 내에서 발현하는 많은 염증 유전자의 시그니처들이 면역관문 억제제 치료의 반응을 및 생존율과 연관이 있다는 보고도 있다. 예를 들어 CheckMate 040 임상시험의 환자 37명을 대상으로 한 사후 분석에서 몇 염증 유전자 시그니처가 반응을 및 전체 생존 기간과 연관성이 있는 것으로 나타났다[78]. 또한 GO30140 연구의 데이터를 토대로 차등 발현 유전자 분석과 선별된 유전자에 대한 시그니처에서 상위 10개 유전자를 얻었으며 이를 통해 아테졸리주맙 + 베바시주맙 반응 시그니처(atezolizumab-bevacizumab response signature)를 얻을 수 있었다[23]. IMbrave150의 아테졸리주맙 + 베

바시주맙 치료군을 분석한 결과 아테졸리주맙 + 베바시주맙 반응 시그니처는 완전관해(complete remission)/부분관해(partial remission)를 달성한 환자들에게서 더 높게 나타났다. 또한 인공지능은 조직학적 표본에서 아테졸리주맙 + 베바시주맙 반응 시그니처가 존재하는지 추정하기 위해 사용될 수 있다는 것이 최근 밝혀졌으며 이를 이용하여 치료 반응군을 임상적으로 선별할 수 있는 가능성을 시사하였다[79]. 아직까지 위의 연구들은 임상적으로 가치 있는 예측 바이오마커로 인정받기 위해 전향적 검증을 요구하는 상태이다.

**라디오믹스**

라디오믹스는 컴퓨터 단층 촬영검사나 자기공명영상으로부터 데이터를 추출하여 눈으로 구별할 수 없는 여러 암적 특성을 분석하여 치료와 예후의 예측에 도움을 주고 있다. 라디오믹스 모델에 유의한 데이터를 선정하는 연구는 간세포암종에서도 꾸준히 진행되고 있다. Cui 등[80]은 항-PD-1 치료를 받는 간세포암종 환자의 조영 증강 컴퓨터 단층촬영의 라디오믹스 시그니처(radiomics signature)를 통해 각 환자의 예후를 확인하였다. 렌바티닙 + PD-1 억제제와 시술을 이용한 치료의 예후를 예측하는 라디오믹스 모델도 연구되었다. Xu 등[81]은 자기공명영상의 라디오믹스 관련 특징을 추출하여 임상병리학적 특징에 비해 종양 반응에 대한 예측도가 높은 결과를 보였다. 이 모델에서는 참여자를 고위험군과 저위험군으로 나눌 수 있었고, 각 군에서의 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간의 HR을 구하였다. 그 결과 모델 학습 중에는 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간이 각각 HR: 1.913, 95% CI: 1.121-3.265, p = 0.016; HR: 4.252, 95% CI: 2.051-8.816, p = 0.001로 나타났고 모델의 검증 과정에서는 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간이 각각 HR: 2.347, 95% CI: 1.095-5.031, p = 0.012; HR: 2.592, 95% CI: 1.050-6.394, p = 0.019로 나타나서, 라디오믹스 모델을 통해 무진행 생존 기간과 전체 생존 기간을 효과적으로 예측할 수 있음을 보여주었다[82]. 그 외에도 자기공명영상을 이용한 세포의 VEGF 발현[83], PD-1과 PD-L1의 발현[84]을 예측하는 모델도 연구되어 면역관문 억제제 치료에 있어서 바이오마커로 활용될 수 있는 가능성을 보이고 있다.

**새롭게 시도되고 있는 세포치료들**

세포 기반 면역 치료는 혈액암에서 큰 성공을 거둔 치료 방식이다[85,86]. 이 방식은 혈액암을 넘어 간세포암종 등의 고형 종양에도 최근 많은 임상 시험이 진행되고 있다. 이러한 임상 세포치료에는 비유전자 변형 입양 세포치료(사이토카인 유도 살해 세포[cytokine induced killer cell], 동종 자연살해 세포 및 종양 침윤 림프구[tumor infiltrating lymphocyte]와 유전자 변형 세포 치료(예: 키메라 항원 수용체 T세포[chimeric antigen receptor T cell] 및 T세포 수용체 변형 T세포[T cell receptor T cell])가 존재한다.

**사이토카인 유도 살해 세포**

현재 연구되고 있는 비유전자 변형 입양 세포치료에는 사이토카인 유도 살해 세포, 동종 자연살해 세포 및 종양 침윤 림프구가 해당된다. 말초 혈액의 단핵구로부터 발달하는 CD3+CD56+ 자연 살해 유사 T세포인 사이토카인 유도 살해 세포는 현재 국내에서 활발히 사용되고 있다. Shi 등[87]은 1상 임상시험에서 원발성 간세포암종을 사이토카인 유도 살해 세포로 치료하였다. 그 결과 특별한 부작용 없이 간세포암종 환자의 증상과 특성이 감소했음을 보여주었다. 국내에서의 3상 임상시험에서는 국소 치료술 혹은 절제술로 치료받은 초기 질환 환자를 무작위 배정하여 자가 사이토카인 유도 살해 세포를 여러 번 주입하는 군과 투여하지 않는 군으로 나눠 연구를 진행하였고, 보조 요법으로서의 사이토카인 유도 살해 세포의 효과를 입증하였다[88]. 국소 치료술을 받은 적 있는 1-2기 간세포암종 환자 1,141명을 대상으로 한 연구에서, 추가적으로 수지상 세포에 의해 활성화된 사이토카인 유도 살해 세포를 투여받은 환자군에서 더 높은 무진행 생존 기간과 낮은 재발률을 보였다[89]. 마찬가지로, Yoon 등[90]은 1기 또는 2기 간세포암종에 대한 고주파 열 치료 또는 근치적 절제술을 받은 후 국내 두 곳의 대규모 센터에서 사이토카인 유도 살해 세포를 통한 보조 면역세포 치료를 받은 환자들을 후향적으로 조사하였으며 연구 결과는 유사하였다. 하위 그룹 분석에 따르면 수술 + 사이토카인 유도 살해 세포 치료 그룹에 속한 환자들이 무진행 생존 기간이 가장 많이 연장된 것으로 나타났다.

**유전자 변형 세포치료**

유전자 변형 세포치료는 몸의 면역세포가 합성 수용체를 갖도록 변형하여, 종양에 대해 특이적인 항원에 대한 인지 기능을 강화시키는 것을 목표로 한다. 현재 연구되고 있는 것으로는 키메라 항원 수용체 T세포 및 자연살해 세포, T세포 수용체 변형 T세포가 있다.

*키메라 항원 수용체 T세포*

키메라 항원 수용체 T세포는 항체로부터 유래된 단일 사슬 Fv 단편(single chain variable fragment)을 외부에 노출시키고, 이는 세포 내의 내부 도메인과 연결되어 CD3 $\zeta$  신호 전달이 가능하게 설계된 형태이다[91]. 키메라 항원 수용체 구조는 Major Histocompatibility Complex (MHC)의 하향 조절로 인한 종양 면역 회피 문제를 해결하고 정상 T세포의 T세포 수용체(T cell receptor) 구조와는 달리 1차 MHC 항원 제시와는 무관하다. 또한, 이 접근법은 MHC 분자에 의한 제한을 피할 수 있다[92].

간세포암종에서는 GPC3, AFP, c-MET, EpCAM과 같은 다양한 키메라 항원 수용체 T세포 치료 표적들이 발견되었다[93-95]. 그중 GPC3은 세포 표면 단백질로서 암을 제외한 다른 간 조직 및 기타 중요 기관에서는 발현량이 제한적인 반면, 간세포암종에서는 53%의 환자에서 용해성의 GPC3이 검출되는 등[96] 세포치료제의 타겟으로 활용하기에 유리한 특징이 있다. 현재 GPC3을 표적으로 하는 여러 1/2상 임상시험이 진행 중이고, 진행성 간세포암종에서 자가 키메라 항원 수용체-GPC3 특이적 T세포를 투여하는 2건의 순차적 1상 임상시험이 현재까지 보고되어 있다[95]. 임상시험 데이터에 따르면 13명 중 1명만이 부분관해에 도달하고, 2명은 안정병변(stable disease)을 유지하며 8명은 질환이 진행되는 것으로 나타나서 기대에 미치지 못하는 결과가 나왔다. 그러나 독성 프로파일의 경우 다른 키메라 항원 수용체 T세포 치료에 대해 발표된 데이터와 대략적으로 일치하는데, 9명의 환자가 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome)을 경험하였고 그중 1명은 5등급 사이토카인 방출 증후군으로 사망한 것으로 나타났다. 아주 최근 1차 이상의 전신 치료에 실패한 진행성 간세포암종 환자들 24명을 대상으로 GPC3을 표적으로 삼으며, TGF- $\beta$  타입 II 수용체의 우성 음성(dominant negative) 변이를 통해 무장된 키메라 항원 수용체 T세포를 투여하는 연구가 발표가 되

었다. 90.9%의 환자에서 평균 44.0% (범위, 3.4-94.4%)의 간 내 종양과 전이 종양의 제거가 관찰되었고 객관적 반응률, 질병 조절률은 각각 50.0%와 90.9%로 나타났다. 또한 신경계 독성(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)은 나타나지 않았고, 사이토카인 방출 증후군은 91.7%의 환자에게서 나타났지만 그중 3단계 이상의 사이토카인 방출 증후군은 1명에서만 나타났다. 이를 통해 양호한 독성 프로파일을 가지고 있음을 알 수 있고, 향후 효과가 뛰어난 치료 방식으로 사용될 수 있음을 시사한다[97].

*키메라 항원 수용체-자연살해 세포*

키메라 항원 수용체를 발현하는 자연살해 세포는 유전자 수정의 또 다른 유망한 방식이다. 현재 키메라 항원 수용체-자연살해 세포의 안전성과 효능을 평가하기 위해 간세포암종에서 다양한 임상 시험이 진행 중이다[6,98]. 키메라 항원 수용체-자연살해 세포는 수명이 짧고, 키메라 항원 수용체 T세포보다 사이토카인 폭풍이나 이식편대숙주병(graft versus host disease)을 덜 유발하는 것으로 알려져 있다[99]. 키메라 항원 수용체-자연살해 세포 치료를 위하여 NK-92 세포주가 널리 쓰이는데, 이 세포주는 확장 및 형질 도입 효율성으로 인해 채택형 키메라 항원 수용체-자연살해 세포 요법의 원천으로 사용되고 있다[100]. 최근, 한 중국 연구 그룹에 의해 전임상 간세포암종 모델에서 키메라 항원 수용체-자연살해 세포의 잠재적 효능이 입증되었다[101]. 추가적인 연구에서 키메라 항원 수용체를 발현하는 자연살해 세포는 간세포암종의 TGF- $\beta$ 가 풍부한 환경에서는 암세포를 충분히 제거하지 못하기에, TGF- $\beta$  타입 II 수용체의 우성 음성 변이를 만들거나 TGF- $\beta$  타입 II 수용체를 녹아웃 하는 등 TGF- $\beta$ 에 대한 억제 과정이 필요하다는 것이 밝혀지기도 했다 [102].

*T세포 수용체 변형 T세포*

종양 항원 펩타이드-MHC 복합체를 선택적으로 인식하기 위해 T세포는 외인성 T세포 수용체 유전자로 변형되어 T세포 수용체-조작(engineered) T세포로 만들어져야 한다[103]. 변형된 T세포 수용체가 사람백혈구항원(HLA) 클래스 I 및 II 분자의 세포 내 종양 항원을 인식하도록 만들어진 T세포 수용체 변형 T세포를 사용하는 방법이 간세포암종의 치료에 최근 시도되고 있다. 실제로

아직까지는 T세포 수용체 변형 T세포에 대한 대부분의 초기 단계 임상시험이 AFP 혹은 B형 간염 바이러스와 같은 바이러스 관련 항원을 대상으로만 이루어지고 있다. 2011년에 Gehring 등[104]은 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자 및 B형 간염 바이러스 관련 간세포암종 환자의 말초혈액 단핵세포를 사용하여 B형 간염 바이러스 표면 항원 특이적 T세포 수용체 변형 T세포를 생산하였다. 1상 임상 시험으로서 B형 간염 바이러스 항원 특이적인 T세포 수용체 변형 T세포에 대한 임상시험이 8명의 환자를 대상으로 진행되었는데, 간이식의 적응증에 해당하지 않는 B형 간염 바이러스 관련 간세포암종을 가진 환자에서 용인할 만한 내약성을 가지고 있었다. 또한 그중 한 환자는 27.7개월간 지속적인 부분 반응을 보인 것으로 나타났다[105]. 이러한 B형 간염 바이러스 항원을 T세포 수용체 변형 T세포의 표적으로 삼는 데 있어서 문제될 수 있는 점은, 바이러스 항원의 발현으로 인해 다른 간 조직에서 손상이 발생할 우려가 있다는 것이다. 하지만 최근에 발표된 보고에 의하면 B형 간염 바이러스 항원 특이적인 T세포 수용체 변형 T세포는 종양을 제거할 뿐만 아니라 비교적 안전하게 B형 간염 표면 항원을 발현하고 있는 감염된 세포 또한 제거할 수 있음이 밝혀졌다[106].

## CONCLUSION

면역관문 억제제는 진행성 간세포암종의 관리방식을 크게 변화시켰으며, 최근 데이터는 초기 질병 단계에서의 이를 사용할 수 있는 가능성이 있음을 시사하고 있다. 이러한 데이터는 신뢰할 만한 평가가 필요하며, 질병 진행 환자에 대한 임상적 효과 이외에도 면역관문 억제제 지속 사용의 역할 및 치료 순서 등 진행성 암에 대한 후속 치료에 사용될 가능성이 있음을 보여준다. 이러한 발전에도 불구하고, 현재로서는 바이오마커의 부재로 인해 면역관문 억제제의 혜택을 가장 많이 받을 수 있는 환자를 선별할 수 있는 근거는 충분하지 않다. 진행성 간세포암종에서의 면역관문 억제제의 성공에 힘입어 새로운 치료 방법들이 시도되고 있다. 이는 기존의 1차 치료인 아테졸리주맙/베바시주맙 치료에 대한 내성을 극복하고, 치료 효과를 높여줄 것으로 기대된다. 본 리뷰에서는 새로운 치료 방법 중에서 혈액암에 대한 뛰어난 치료 성과를 바탕으로 현재 간세포암종을 비롯한 다른 영역에서 활발하게 연구되고 있는 세포 기반 면역 치료의 종류와 지금까지의 성

과에 대해 집중적으로 다루었다. 필요시 유전자 변형까지도 하여 만들어진 다양한 세포의 면역 작용을 통해 시도되고 있는 면역세포치료는 긍정적인 결과를 보여오고 있다. 그러나 사이토카인 방출 증후군이나 신경독성 등의 부작용에 대한 우려가 존재하고 진행된 연구들이 아직 전 임상/1상 임상시험에 그치고 있기에 현재까지는 안정성과 효용성을 평가할 수 있는 충분한 임상 모델이 존재하지 않는다. 따라서 중개 연구가 포함된 임상시험에 환자를 모집하여 추가적인 데이터를 얻는 등 더욱 많은 연구가 필요하다.

## FUNDING

The Basic Science Research Program supported this research through a National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (grant RS-2024-00337298).

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Pil Soo Sung. Data curation: Kyung Won Park, Tae Hoon Park, Pil Soo Sung. Funding acquisition: Pil Soo Sung. Investigation: Kyung Won Park, Tae Hoon Park, Eun Ji Jang, Pil Soo Sung. Project administration: Pil Soo Sung. Resources: Pil Soo Sung. Writing – original draft: Kyung Won Park, Tae Hoon Park, Eun Ji Jang, Pil Soo Sung. Writing – review & editing: Pil Soo Sung.

## ORCID

Kyung Won Park, <https://orcid.org/0009-0004-0429-4218>  
Tae Hoon Park, <https://orcid.org/0009-0009-7379-4191>  
Eun Ji Jang, <https://orcid.org/0009-0000-8379-961X>  
Pil Soo Sung, <https://orcid.org/0000-0002-5780-9607>

REFERENCES

1. Kwon MJ, Chang S, Kim JH, et al. Factors associated with the survival outcomes of patients with untreated hepatocellular carcinoma: an analysis of nationwide data. *Front Oncol* 2023;13:1142661. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1142661>
2. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>
3. Park DJ, Sung PS, Kim JH, et al. EpCAM-high liver cancer stem cells resist natural killer cell-mediated cytotoxicity by upregulating CEACAM1. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000301. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000301>
4. Huang H, Tsui YM, Ng IO. Fueling HCC dynamics: interplay between tumor microenvironment and tumor initiating cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2023;15:1105-1116. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.01.007>
5. Sung PS. Crosstalk between tumor-associated macrophages and neighboring cells in hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:333-350. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0308>
6. Sung PS, Jang JW. Natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma: pathogenesis and clinical implications. *Int J Mol Sci* 2018;19:3648. <https://doi.org/10.3390/ijms19113648>
7. Sung PS, Park DJ, Roh PR, et al. Intrahepatic inflammatory IgA+PD-L1high monocytes in hepatocellular carcinoma development and immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2022;10:e003618. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003618>
8. Kang MW, Lee SK, Jang EJ, et al. Expansion of effector regulatory T cells in steroid responders of severe alcohol-associated hepatitis. *Liver Transpl* 2024;30:877-886. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000378>
9. Zheng C, Zheng L, Yoo JK, et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing. *Cell* 2017;169:1342-1356.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.035>
10. Xue R, Zhang Q, Cao Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity. *Nature* 2022;612:141-147. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05400-x>
11. Zhang Q, He Y, Luo N, et al. Landscape and dynamics of single immune cells in hepatocellular carcinoma. *Cell* 2019;179:829-845.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.003>
12. Park JG, Roh PR, Kang MW, et al. Intrahepatic IgA complex induces polarization of cancer-associated fibroblasts to matrix phenotypes in the tumor microenvironment of HCC. *Hepatology* 2024. doi: 10.1097/hep.0000000000000772. [Epub ahead of print]
13. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature* 2021;592:450-456. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03362-0>
14. Ma S, Chew V. Unlocking the immune microenvironment of nonalcoholic steatohepatitis-associated HCC. *Hepatology* 2024;79:532-534. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000626>
15. Li M, Wang L, Cong L, et al. Spatial proteomics of immune microenvironment in nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2024;79:560-574. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000591>
16. Han JW, Sung PS, Yoo JS, et al. Differential liver function at cessation of atezolizumab-bevacizumab versus lenvatinib in HCC: a multicenter, propensity-score matched comparative study. *Front Oncol* 2024;14:1372007. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1372007>
17. Meyer T, Galani S, Lopes A, Vogel A. Aetiology of liver disease and response to immune checkpoint inhibitors: an updated meta-analysis confirms benefit in those with non-viral liver disease. *J Hepatol* 2023;79:e73-e76. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.012>
18. Flecken T, Schmidt N, Hild S, et al. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8+ T-cell responses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014;59:1415-1426. <https://doi.org/10.1002/hep.26731>

19. Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:525-543. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00438-0>
20. Efremova M, Finotello F, Rieder D, Trajanoski Z. Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy. *Front Immunol* 2017;8:1679. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01679>
21. Childs A, Aidoo-Micah G, Maini MK, Meyer T. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2024. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101130. [Epub ahead of print]
22. Wong M, Kim JT, Cox B, et al. Evaluation of tumor mutational burden in small early hepatocellular carcinoma and progressed hepatocellular carcinoma. *Hepat Oncol* 2021;8:HEP39. <https://doi.org/10.2217/hep-2020-0034>
23. Zhu AX, Abbas AR, De Galarreta MR, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. *Nat Med* 2022;28:1599-1611. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01868-2>
24. Barsch M, Salié H, Schlaak AE, et al. T-cell exhaustion and residency dynamics inform clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022;77:397-409. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.02.032>
25. Zakeri N, Hall A, Swadling L, et al. Characterisation and induction of tissue-resident gamma delta T-cells to target hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2022;13:1372. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29012-1>
26. Li Y, You Z, Tang R, Ma X. Tissue-resident memory T cells in chronic liver diseases: phenotype, development and function. *Front Immunol* 2022;13:967055. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967055>
27. Lim CJ, Lee YH, Pan L, et al. Multidimensional analyses reveal distinct immune microenvironment in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gut* 2019;68:916-927. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316510>
28. An J, Kang HJ, Yu E, Lee HC, Shim JH. The effects of immune checkpoint modulators on the clinical course of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Liver Cancer* 2022;22:40-50. <https://doi.org/10.17998/jlc.2022.03.06>
29. Im SJ, Obeng RC, Nasti TH, et al. Characteristics and anatomic location of PD-1(+)/TCF1(+) stem-like CD8 T cells in chronic viral infection and cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023;120:e2221985120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2221985120>
30. Cariani E, Pilli M, Zerbini A, et al. HLA and killer immunoglobulin-like receptor genes as outcome predictors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:5465-5473. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-13-0986>
31. Schoenberg MB, Li X, Li X, et al. The predictive value of tumor infiltrating leukocytes in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2021;47:2561-2570. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.04.042>
32. Yu S, Wang Y, Hou J, et al. Tumor-infiltrating immune cells in hepatocellular carcinoma: Tregs is correlated with poor overall survival. *PLoS One* 2020;15:e0231003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231003>
33. Gao Y, You M, Fu J, et al. Intratumoral stem-like CCR4+ regulatory T cells orchestrate the immunosuppressive microenvironment in HCC associated with hepatitis B. *J Hepatol* 2022;76:148-159. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.029>
34. Liu Y, Xun Z, Ma K, et al. Identification of a tumour immune barrier in the HCC microenvironment that determines the efficacy of immunotherapy. *J Hepatol* 2023;78:770-782. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.011>
35. Han JW, Kim JH, Kim DH, et al. Higher number of tumor-infiltrating PD-L1+ cells is related to better response to multikinase inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:1453. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13081453>
36. Mun K, Han J, Roh P, et al. Isolation and characterization of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma. *J Liver Cancer* 2023;23:341-349. <https://doi.org/10.17998/jlc.2023.04.30>
37. Heymann F, Peusquens J, Ludwig-Portugall I, et al. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells. *Hepatology* 2015;62:279-291. <https://doi.org/10.1002/hep.27793>

38. David CJ, Massagué J. Contextual determinants of TGFβ action in development, immunity and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018;19:419-435. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0007-0>
39. Jin X, Zhang S, Wang N, et al. High expression of TGF-β1 contributes to hepatocellular carcinoma prognosis via regulating tumor immunity. *Front Oncol* 2022;12:861601. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.861601>
40. Feun LG, Li YY, Wu C, et al. Phase 2 study of pembrolizumab and circulating biomarkers to predict anticancer response in advanced, unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2019;125:3603-3614. <https://doi.org/10.1002/cncr.32339>
41. Sung PS, Cho SW, Lee J, et al. Infiltration of T cells and programmed cell death ligand 1-expressing macrophages as a potential predictor of lenvatinib response in hepatocellular carcinoma. *J Liver Cancer* 2020;20:128-134. <https://doi.org/10.17998/jlc.20.2.128>
42. Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat Rev Immunol* 2021;21:485-498. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00490-y>
43. Greten TF, Zhao F, Gamrekashvili J, Korangy F. Human Th17 cells in patients with cancer: friends or foe? *Oncoimmunology* 2012;1:1438-1439. <https://doi.org/10.4161/onci.21245>
44. Han Y, Chen Z, Yang Y, et al. Human CD14+ CTLA-4+ regulatory dendritic cells suppress T-cell response by cytotoxic T-lymphocyte antigen-4-dependent IL-10 and indoleamine-2,3-dioxygenase production in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014;59:567-579. <https://doi.org/10.1002/hep.26694>
45. Xiao X, Lao XM, Chen MM, et al. PD-1hi identifies a novel regulatory B-cell population in human hepatoma that promotes disease progression. *Cancer Discov* 2016;6:546-559. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-15-1408>
46. Zhang JP, Yan J, Xu J, et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2009;50:980-989. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.12.033>
47. Zhu GQ, Tang Z, Huang R, et al. CD36+ cancer-associated fibroblasts provide immunosuppressive microenvironment for hepatocellular carcinoma via secretion of macrophage migration inhibitory factor. *Cell Discov* 2023;9:25. <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00529-z>
48. Yang D, Liu J, Qian H, Zhuang Q. Cancer-associated fibroblasts: from basic science to anticancer therapy. *Exp Mol Med* 2023;55:1322-1332. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01013-0>
49. Zhu Y, Gu J, Lu Y, et al. IL-6 released from hepatic stellate cells promotes glycolysis and migration of HCC through the JAK1/vWF/TGFB1 axis. *J Hepatocell Carcinoma* 2024;11:1295-1310. <https://doi.org/10.2147/jhc.S464880>
50. Shalapour S, Lin XJ, Bastian IN, et al. Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity. *Nature* 2017;551:340-345. <https://doi.org/10.1038/nature24302>
51. 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. *Lancet* 2017;389:2492-2502. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2)
52. 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. *Lancet Oncol* 2018;19:940-952. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30351-6)
53. Kudo M, Finn RS, Edeline J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Eur J Cancer* 2022;167:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.009>
54. El-Khoueiry AB, Trojan J, Meyer T, et al. Nivolumab in sorafenib-naïve and sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma: 5-year follow-up from CheckMate 040. *Ann Oncol* 2024;35:381-391. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.12.008>
55. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus

- sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:77-90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00604-5)
56. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:193-202. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01307>
57. Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): phase 3 KEYNOTE-394 study. *J Clin Oncol* 2022;40(4 Suppl):383. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4\\_suppl.383](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.383)
58. Sung PS, Jang JW, Lee J, et al. Real-world outcomes of nivolumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in an endemic area of hepatitis B virus infection. *Front Oncol* 2020;10:1043. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01043>
59. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid* 2022;1:EVIDoa2100070. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070>
60. Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9:1651-1659. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4003>
61. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022;76:862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>
62. Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study. *Lancet Oncol* 2021;22:977-990. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00252-7)
63. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:995-1008. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00326-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00326-6)
64. Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:1399-1410. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00469-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00469-2)
65. Sung PS, Lee IK, Roh PR, Kang MW, Ahn J, Yoon SK. Blood-based biomarkers for immune-based therapy in advanced HCC: promising but a long way to go. *Front Oncol* 2022;12:1028728. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1028728>
66. Qin S, Chan SL, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivo-ceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *Lancet* 2023;402:1133-1146. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00961-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00961-3)
67. Kim JH, Nam HC, Kim CW, et al. Comparative analysis of atezolizumab plus bevacizumab and hepatic artery infusion chemotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter, propensity score study. *Cancers (Basel)* 2023;15:4233. <https://doi.org/10.3390/cancers15174233>
68. 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. *JAMA Oncol* 2020;6:e204564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564>
69. Galle PR, Decaens T, Kudo M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): first results from CheckMate 9DW. *J Clin Oncol* 2024;42(17 Suppl):LBA4008. [https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA4008](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4008)
70. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2024;35:448-457. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz000>

- doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.005
71. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-296. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30937-9)
  72. Scheiner B, Pomej K, Kirstein MM, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy - development and validation of the CRAFTY score. *J Hepatol* 2022;76:353-363. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.035>
  73. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
  74. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. *Gastroenterology* 2017;153:812-826. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.007>
  75. Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J, et al. Prospective genotyping of hepatocellular carcinoma: clinical implications of next-generation sequencing for matching patients to targeted and immune therapies. *Clin Cancer Res* 2019;25:2116-2126. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-18-2293>
  76. Ruiz De Galarreta M, Bresnahan E, Molina-Sánchez P, et al.  $\beta$ -catenin activation promotes immune escape and resistance to anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Discov* 2019;9:1124-1141. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-19-0074>
  77. Neely J, Yao J, Kudo M, et al. Abstract 2145: genomic and transcriptomic analyses related to the clinical efficacy of first-line nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma from the phase 3 CheckMate 459 trial. *Cancer Res* 2022;82(12 Suppl):2145. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.Am2022-2145>
  78. Sangro B, Melero I, Wadhawan S, et al. Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020;73:1460-1469. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.026>
  79. Zeng Q, Klein C, Caruso S, et al. Artificial intelligence-based pathology as a biomarker of sensitivity to atezolizumab-bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre retrospective study. *Lancet Oncol* 2023;24:1411-1422. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00468-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00468-0)
  80. Cui H, Zeng L, Li R, et al. Radiomics signature based on CECT for non-invasive prediction of response to anti-PD-1 therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2023;78:e37-e44. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2022.09.113>
  81. Xu B, Dong SY, Bai XL, et al. Tumor radiomic features on pretreatment MRI to predict response to lenvatinib plus an anti-PD-1 antibody in advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Liver Cancer* 2023;12:262-276. <https://doi.org/10.1159/000528034>
  82. Hua Y, Sun Z, Xiao Y, et al. Pretreatment CT-based machine learning radiomics model predicts response in unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib plus PD-1 inhibitors and interventional therapy. *J Immunother Cancer* 2024;12:e008953. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-008953>
  83. Yang C, Zhang ZM, Zhao ZP, et al. Radiomic analysis based on magnetic resonance imaging for the prediction of VEGF expression in hepatocellular carcinoma patients. *Abdom Radiol (NY)* 2024. doi: 10.1007/s00261-024-04427-0. [Epub ahead of print]
  84. Gong XQ, Liu N, Tao YY, et al. Radiomics models based on multisequence MRI for predicting PD-1/PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2023;13:7710. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34763-y>
  85. Anderson LD Jr. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) CAR T-cell therapy for relapsed and refractory multiple myeloma. *Future Oncol* 2022;18:277-289. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1090>
  86. Mullard A. FDA approves first CAR T therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:669. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.196>

87. Shi M, Zhang B, Tang ZR, et al. Autologous cytokine-induced killer cell therapy in clinical trial phase I is safe in patients with primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:1146-1151. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i8.1146>
88. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:1383-1391.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.055>
89. Wang L, Li X, Dong XJ, et al. Dendritic cell-cytokine killer combined with microwave ablation reduced recurrence for hepatocellular carcinoma compared to ablation alone. *Technol Health Care* 2024;32:1819-1834. <https://doi.org/10.3233/thc-230871>
90. Yoon JS, Song BG, Lee JH, et al. Adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy for hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched analysis of real-world data. *BMC Cancer* 2019;19:523. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5740-z>
91. Jiang SS, Tang Y, Zhang YJ, et al. A phase I clinical trial utilizing autologous tumor-infiltrating lymphocytes in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2015;6:41339-41349. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5463>
92. June CH, O'connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 2018;359:1361-1365. <https://doi.org/10.1126/science.aar6711>
93. Jiang W, Li T, Guo J, et al. Bispecific c-Met/PD-L1 CAR-T cells have enhanced therapeutic effects on hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2021;11:546586. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.546586>
94. Liu H, Xu Y, Xiang J, et al. Targeting alpha-fetoprotein (AFP)-MHC complex with CAR T-cell therapy for liver cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:478-488. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-16-1203>
95. Shi D, Shi Y, Kaseb AO, et al. Chimeric antigen receptor-glypican-3 T-cell therapy for advanced hepatocellular carcinoma: results of phase I trials. *Clin Cancer Res* 2020;26:3979-3989. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-19-3259>
96. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89-97. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00689-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00689-9)
97. Zhang Q, Fu Q, Cao W, et al. Phase I study of C-CAR031, a GPC3-specific TGFβRIIDN armored autologous CAR-T, in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2024;42(16 Suppl):4019. [https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.4019](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4019)
98. Liu P, Chen L, Zhang H. Natural killer cells in liver disease and hepatocellular carcinoma and the NK cell-based immunotherapy. *J Immunol Res* 2018;2018:1206737. <https://doi.org/10.1155/2018/1206737>
99. Klingemann H. Are natural killer cells superior CAR drivers? *Oncoimmunology* 2014;3:e28147. <https://doi.org/10.4161/onci.28147>
100. Klingemann H, Boissel L, Toneguzzo F. Natural killer cells for immunotherapy - advantages of the NK-92 cell line over blood NK cells. *Front Immunol* 2016;7:91. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00091>
101. Yu M, Luo H, Fan M, et al. Development of GPC3-specific chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Mol Ther* 2018;26:366-378. <https://doi.org/10.1016/j.yimthe.2017.12.012>
102. Thangaraj JL, Coffey M, Lopez E, Kaufman DS. Disruption of TGF-β signaling pathway is required to mediate effective killing of hepatocellular carcinoma by human iPSC-derived NK cells. *Cell Stem Cell* 2024. doi: 10.1016/j.stem.2024.06.009. [Epub ahead of print]
103. Watanabe K, Nishikawa H. Engineering strategies for broad application of TCR-T- and CAR-T-cell therapies. *Int Immunol* 2021;33:551-562. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab052>
104. Gehring AJ, Xue SA, Ho ZZ, et al. Engineering virus-specific T cells that target HBV infected hepatocytes and hepatocellular carcinoma cell lines. *J Hepatol* 2011;55:103-110. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.025>
105. Meng F, Zhao J, Tan AT, et al. Immunotherapy of HBV-related advanced hepatocellular carcinoma with short-term HBV-specific TCR expressed T cells: results of

- dose escalation, phase I trial. *Hepato Int* 2021;15:1402-1412. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10250-2>
106. Wan X, Wisskirchen K, Jin T, et al. Genetically redirected HBV-specific T cells target HBsAg-positive hepatocytes and primary lesions in HBV-associated HCC. *Clin Mol Hepatol* 2024. doi: 10.3350/cmh.2024.0058. [Epub ahead of print]