

肝癌的分子治疗

孟永昌¹, 董明明¹, 闫 军^{2*}

¹青海大学附属医院, 青海 西宁

²北京清华长庚医院肝胆胰外科, 北京

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月17日

摘要

肝细胞癌(HCC)的全球负担正在增加, 并可能年发病数很快超过100万例。基因组研究奠定了HCC分子生物学的基础; 然而, 最常见的突变是不可控的, 只有约25%的肿瘤具有潜在的靶向驱动因素。尽管监测计划可导致40%~50%的患者早期诊断, 但在潜在治疗可行的情况下, 几乎一半的HCC患者最终接受了系统治疗。索拉非尼是第一个全身用药。一项标志性研究揭示了晚期HCC患者的治疗中位总生存期从8个月提高到11个月。新药——乐伐替尼、瑞格非尼、卡博替尼和雷莫芦单抗也已被证明改善临床结果, 尽管总生存期中值仍为约1年; 因此, 治疗方面仍然需要突破。免疫检查点抑制剂现在被纳入HCC治疗药物和分子靶向疗法与免疫疗法的组合正在成为增强免疫反应的工具。对免疫疗法的反应或原发性耐药性的生物标志物的研究也在推进。在此, 我们总结了分子靶点和HCC的治疗并讨论近期的进展, 包括生物标志物驱动治疗和免疫治疗。

关键词

肝癌, 分子靶标

Molecular Therapy of Liver Cancer

Yongchang Meng¹, Mingming Dong¹, Jun Yan^{2*}

¹Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 17th, 2023

Abstract

The global burden of hepatocellular carcinoma (HCC) is increasing and may soon exceed 1 million annual cases. Genomic studies have laid the foundation of HCC molecular biology. However, the most common mutations are uncontrollable, and only about 25% of tumors have potential

*通讯作者。

文章引用: 孟永昌, 董明明, 闫军. 肝癌的分子治疗[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7865-7871.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351100

targeted drivers. Although surveillance programs can lead to early diagnosis in 40%~50% of patients, almost half of HCC patients end up receiving systematic therapy where potential treatments are feasible. Sorafenib was the first systemic drug. A landmark study revealed that the median overall survival of patients with advanced HCC improved from 8 months to 11 months. The newer drugs—Levatinib, Regfinib, Cabotinib, and Ramolunab—have also been shown to improve clinical outcomes, although overall median survival is still about 1 year. So breakthroughs in treatment are still needed. Immune checkpoint inhibitors are now being incorporated into HCC therapeutics and combinations of molecular targeted therapies and immunotherapies are emerging as tools to enhance immune response. Research on biomarkers of response to immunotherapy or primary drug resistance is also advancing. Here, we summarize molecular targets and therapies for HCC and discuss recent advances, including biomarker-driven therapy and immunotherapy.

Keywords

HCC, Molecular Target

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

肝癌是全球第二大癌症相关死亡原因[1]。肝细胞癌(HCC, Hepatocellular Carcinoma)占原发性肝癌的90%，可由慢性乙型肝炎感染病毒(HBV, Hepatitis B Virus)或丙型肝炎病毒(HCV, Hepatitis C Virus)、酗酒和与糖尿病和糖尿病相关的代谢综合征肥胖引起[2] [3]。在发达国家，监测导致40%~50%的患者早期诊断为HCC患者，处于可接受潜在治疗[2] [4] [5]的阶段。中期患者HCC采用局部疗法治疗，而晚期疾病患者可获益来自系统治疗[2]。总体而言，约50%的患者在病程的某个阶段接受全身治疗[2] [4] [5]。在一项突破性研究[6]中，多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)索拉非尼具有抗血管生成和抗增殖作用，延长了中位总生存期。在8至11个月的晚期HCC患者中，具有可控的毒性。索拉非尼是2007年至2016年间唯一获批用于治疗肝癌。

然而，在过去一年左右的时间里，在索拉非尼的疾病进展后，在一线乐伐替尼[7]和瑞格非尼[8]、卡博替尼[9]和雷莫芦单抗[10]的随机III期试验中，患者的预后已经得到改善；瑞格非尼目前是FDA批准的二线用药。此外，nivolumab(一种针对抑制性免疫检查点分子程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)的单克隆抗体)的免疫治疗在I~II期研究中获得了令人满意的应答率和生存时间，该研究涉及既往使用索拉非尼治疗的患者，并已获得FDA的加速批准[11]。相比之下几种激酶抑制剂(例如舒尼替尼、布立尼布brivanib和厄洛替尼)、多柔比星和钇90(90Y)微球的放射栓塞未能改善患者的总体生存率[12]。

事实上，肝癌是一种高度抗药性的疾病，因此是很难治疗癌症；尽管系统疗法具有临床益处，但对患者预后的改善是有限的和渐进的。因此，肝癌的新疗法仍然是一个未被满足的医疗需求。在这方面，通过基因组学、转录组学和表观基因组学研究获得了对该疾病生物学的重要见解。

在这篇综述中，我们分析了用于治疗HCC的分子靶点和治疗方法，并强调了生物标志物驱动治疗和免疫治疗的进展，这些进展有望在不久的将来实现。

1.1. 免疫检查点抑制剂

目前针对肝癌的一线 and 二线药物如雨后春笋般涌现。在此就不过多展开。肝癌的一线用药主要包括

Sorafenib (索拉非尼): Sorafenib 是一种口服的酪氨酸激酶抑制剂, 可用于晚期肝细胞癌和转移性肝癌的治疗。**Lenvatinib (来那度胺):** Lenvatinib 也是一种口服的酪氨酸激酶抑制剂, 主要用于治疗甲状腺癌和肝癌。其抑制机制主要通过以下几个方面: 抑制 VEGF 受体-Lenvatinib 可以抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体的活性, 从而阻止血管形成和肿瘤的血液供应; 抑制 FGFR 受体-Lenvatinib 也可以抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)的活性, 这种受体在多种癌症中都发挥着关键作用。抑制 FGFR 可以减少肿瘤细胞的增殖和转移; 抑制 PDGFR 受体-Lenvatinib 还可以抑制血小板来源性生长因子受体(PDGFR)的活性, 从而降低肿瘤细胞的增殖和转移; 抑制 RET 受体-Lenvatinib 也可以抑制 RET 受体的活性, 该受体在多种癌症中都发挥着重要作用。抑制 RET 可以减少肿瘤细胞的增殖和转移。总的来说, Lenvatinib 的抑制机制是通过多个靶点同时作用, 从而降低肿瘤细胞的增殖和转移, 进而抑制肿瘤的生长和扩散。与 Sorafenib 相比, 它对血管内皮生长因子受体(VEGFR)和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)具有更广泛的抑制作用, 可用于治疗未接受过系统治疗的晚期肝细胞癌[13]。

针对免疫检查点的治疗对肿瘤学的影响不能被夸大: 针对细胞毒性 T 淋巴细胞蛋白 4 (CTLA-4)、PD-1 或其配体 PD-L1 的药物已经使许多肿瘤的治疗发生了革命性的变化。对治疗机制的详细描述超出了本综述的范围, 但一般来说, 它们涉及到免疫系统负反馈通路的阻断, 这介导了恶性肿瘤的免疫抑制[14] [15]。例如, CTLA-4 在调节性 T 细胞中组成性表达, 但在 T 细胞启动后的细胞毒性 T 细胞中也上调, 是一个显性的负性信号分子[16]。针对 CTLA-4 的单克隆抗体, 如伊匹单抗和替西木单抗, 已被证明可以阻断这种负反馈反应, 并可在癌症患者中导致深度和持久的反应[16]。类似地, PD-1 是由 T 细胞表达的一种受体, 在 T 细胞反应的效应期主要提供负调节信号。在癌症发病机制的背景下, T 细胞上的 PD-1 可以与两种已知配体 PD-L1 和 PD-L2 结合, 以抑制 TME 中的抗肿瘤免疫[17]。针对 PD-1 (纳武利尤单抗和派姆单抗)或 PD-L1 (阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和 Durvalumab 度伐利尤单抗)的单克隆抗体被批准用于各种恶性肿瘤的治疗[18]。HCC 发生在炎症环境中, 各种研究揭示了免疫耐受在这种癌症的发展中的作用[19], 暗示了免疫检查点抑制可能作为一种有效的治疗策略。一项在 364 例晚期 HCC (n = 20)患者中使用的曲美木单抗的初始 II 期研究结果显示, ORR 为 17.6%, 中位 TTP 为 6.5 个月[20]。尽管有这些临床疗效的迹象, 但由于血清转氨酶水平短暂但显著增加, 一些安全性问题被提出[20]。值得注意的是, 纳入研究 43% 的患者患有 Child-Pugh B 级肝病[20]。最近, 纳武利尤单抗已被证明在更大的 CheckMate040 试验人群中具有单药活性, 包括既往未接触过索拉非尼的患者[11]。在 I-II 期 CheckMate 040 研究[11]中, 共有 262 名合格的患者接受了纳武利尤单抗治疗, 其中 48 名在剂量递增期, 另外 214 名在剂量扩大队列中。考虑到所有纳入剂量扩大阶段的患者, 研究者评估的 ORR 为 20%, 有 3 个完全缓解, 39 个部分缓解[11]。最令人印象深刻的是, 那些有客观反应的患者的反应持续时间为 9.9 个月。二线治疗患者的总生存期为 15.6 个月[11]。考虑到二线治疗未满足需求, FDA 加速批准纳武利尤单抗治疗既往接受索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者的疗效和安全性数据, 包括 154 例索拉非尼治疗的 CheckMate 040 患者。在该亚组中, 通过盲法独立中心审查证实的 ORR 为 14.3%, RECIST (实体瘤疗效评价标准)为 1.1, mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)为 18.2%, 中位反应持续时间为 16.6 个月[21]。来自 CheckMate 040 二线人群的毒性数据似乎是可控的, 最常见的 AEs 是疲劳、肌肉骨骼疼痛、瘙痒和皮疹以及腹泻。治疗紧急的 3~4 级 AEs 包括患者血清天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)水平升高, 胆红素 383 水平分别为 18%、11%和 7% [21]。重要的是, 没有患者接受治疗后发生肝衰竭, 只有 11% 的患者因不良事件不得不停止治疗。至于其他适应症, HCC 患者在免疫检查点抑制期间需要密切监测, 因为这类药物基本上可以影响任何器官系统。一项验证性开放、随机 III 期比较索拉非尼和纳武利尤单抗的一线试验正在进行(CheckMate 459; 388 NCT02576509); 患者积累已经完成, 人们热切期待结果。派姆单抗在 HCC 患者中似乎与纳武利尤单抗具有类似的活性。在 KEYNOTE-224 (ref. 100)一项单组研究, 经索拉非尼治

疗后, 104 例患者的 ORR 为 16.3%, 包括 1 个完全缓解和 16 个部分缓解, 中位总生存期为 12.9 个月。不良反应包括疲劳、AST 升高、腹泻和瘙痒; 7 例患者因 AEs [22]停止了治疗。本研究的长期随访数据正在收集, 作为 KEYNOTE-240 的结果, 这是一项随机、派姆单抗[23]的随机、安慰剂对照 III 期试验。Durvalumab 是一种抗 PD-L1 单克隆抗体, 也已在 I~II 期试验中进行了测试, 其中包括 HCC 剂量依赖队列。在这项研究[24]中, Durvalumab 具有可接受的安全性, 显示了抗肿瘤活性(ORR 10%)。在 HCC 患者中开发免疫抑制剂的挑战与那些面对其他靶向治疗的挑战相似, 最重要的是, 与反应的预测生物标志物的识别有关。在其他恶性肿瘤中, 已经提出了很多生物标志物, 包括 PD-L1 和/或 PD-1 表达 - 免疫组化检测(IHC) [25], 高肿瘤突变负担[26], 和肿瘤 T 细胞浸润[27]。迄今为止, 关于尼鲁单抗和派姆单抗治疗 HCC 的数据还没有显示 PD-L1 表达或肝硬化的潜在病因与临床获益之间有任何相关性[11] [28]。FDA 已经批准派姆单抗用于治疗微卫星不稳定 - 高或错配修复缺陷的晚期癌症。该适应症与肿瘤组织学无关; 但是, HCC 中这些缺陷的发生率被预估的很低(~3%)。

1.2. 组合策略

HCC 系统治疗的发展继续受益于在其他肿瘤类型中已获得的知识。CTLA-4 和 PD-1 或 PD-L1 联合阻断已被证明可以改善生存结果, 最显著的是在黑色素瘤患者中[29]。在 HCC, 这种方法目前正在一线应用于 durvalumab 和 Tremolimumab 的 III 期试验(NCT03298451)。本试验的对照组包括单药索拉非尼和单药 durvalumab 单抗。该试验基于一项 I~II 期研究, 评估 durvalumab-Tremolimumab 联合[30], 该研究在 40 例可评估患者中证实 ORR 为 15%。AEs 是可控的, 最常见的症状包括疲劳、ALT 和 AST 升高和瘙痒; 未观察到意外的毒性[30]。分子靶向疗法与免疫疗法的结合是另一个有前景值得关注的领域。鉴于在其他疾病的经验, 令人印象深刻的是已经在肾细胞癌(RCC)患者使用乐伐替尼和派姆单抗(两种药物作为单一药物在这种疾病中具有活性), 导致“突破性治疗”-FDA 定义。在一项涉及非 HCC 恶性肿瘤患者的研究中, 肾细胞癌患者乐伐替尼和派姆单抗组合 ORR 为 63%; PFS 的中位和总生存期尚未达到[31]。毒性与单一药物的毒性相一致, 而且也没有观察到新的不良事件。该联合治疗目前正在开发用于 HCC 一线治疗(NCT03006926), 以及瑞格拉非尼和派姆单抗(NCT03347292)。这些研究建立在这样的基础上: 在晚期 HCC 患者中这些药物单药活性, 像多靶点 TKI 和其他激酶, 来伐替尼和瑞格拉非尼对 TME 潜在影响可能促进响应免疫治疗[32] [33]。根据这些思路, 针对 VEGFA (贝伐单抗)或 VEGFR2 (雷莫芦单抗)的单克隆抗体正在与 PD-1 或 PD-L1 抑制剂联合使用。事实上, 一线 III 期研究中贝伐单抗和阿利单抗联合治疗正在(NCT03434379)与索拉非尼进行比较, FDA 基于 23 例患者中的 ORR 为 65% [34]。早期阶段研究正在评估 ramucirumab 联合 durvalumab 在 HCC 患者中的安全性和有效性(NCT02572687)。

2. 未来前景

分子特征揭示了与 HCC 相关的最常见的突变驱动因素(TERT 启动子、TP53 和 CTNNB1)、染色体畸变(1q 和 8p 的丢失以及 11q13 和 6p21 的高水平增益)和调控途径(RAS-MAPK、WNT、mTOR 或 IGF2 信号传导等) [2] [3] [35] [36]。尽管如此, 对这些分子驱动因素的理解进展尚未转化为生物标志物驱动的确切医学试验。在 HCC 中, 在 REACH-2 试验[37]发表之前, III 期试验中的所有有效药物都是多激酶抑制剂, 没有已知的预测生物标志物。同样, 免疫检查点抑制剂研究的阳性数据也没有伴随相应的诊断工具。因此, 迫切需要实施基于基因组的 HCC 治疗, 并了解免疫治疗反应的预测因素, 或确定能够增强原发性耐药肿瘤免疫反应的药物。

免疫疗法

通过对肿瘤与宿主相互作用机制的进一步了解, 加速了新型癌症免疫疗法的发展。

事实上, 几种免疫检查点抑制剂治疗黑色素瘤和肺癌、肾癌和膀胱癌获得了监管批准[38]。取得了前所未有的成功。典型地发生在少数患者中, 根据肿瘤类型从 20% 到 50% 不等。在几乎所有患者中, 免疫疗法可导致严重且潜在的永久性自身免疫性不良事件(AEs) [39]; 因此, 识别候选生物标志物变得至关重要。不幸的是, 只有 IHC 实验中 PD-L1 表达被批准作为抗 PD-1 治疗的伴随诊断(用于肺癌)或补充试验(用于黑色素瘤和膀胱癌) [40]。美国食品和药物管理局还批准了派姆单抗用于治疗具有微卫星不稳定性(基于免疫特异性基因特征)的实体瘤且过表达 PTK2, 一种与不良 T 细胞浸润肿瘤的致癌途径相关[41]。这些数据与黑色素瘤的研究结果一致, 表明 β -连环蛋白(CTNNB1)通路的激活是与 T 细胞排斥和对免疫疗法的抵抗相关[42], 这表明 HCC 的免疫排斥包括对免疫疗法反应无效或次优。重要的是, 如果正在进行的第三阶段 CheckMate 459 试验(将纳武单抗与索拉非尼进行比较)结果为阳性, 这种免疫检查点抑制剂将成为一线治疗的标准; 因此, 生物标志物驱动的应答者识别不仅将改善晚期环境中的治疗决策, 而且有助于将免疫疗法转移到早期临床阶段。相反, 如果研究未能达到主要终点。预测对这些药物的反应或主要耐药性的生物标志物对于未来将免疫疗法用于 HCC 患者治疗策略至关重要。

3. 小结

HCC 的全球疾病负担正在增加, 在不久的将来可能会超过每年 100 万例的发病率。在这方面, 一级和二级预防政策以及改进监测方案的实施对于降低与该疾病相关的发病率和死亡率至关重要。事实上, 很少有 HCC 患者(<10%)治愈[43]。因此, 大多数患者最终发展为晚期 HCC, 此时, 只有系统性治疗才能有效延缓疾病的自然史; 然而, 使用有效的多激酶抑制剂后, 这些患者的中位总生存期仍为约 1 年。基于有前景的早期数据, 免疫检查点抑制剂目前正在进入 HCC 临床实践。预计新的第三阶段研究将证明, 在一线使用这些药物会产生更具前景的结果。类似地, 分子靶向疗法和免疫疗法的组合正在成为增强免疫系统对 HCC 衍生新抗原反应的工具有效。希望这些策略可以提高全身性肝癌治疗的标准, 将中位总生存期延长到 2 年以上, 特别是如果确定了反应性的预测因素。在这种情况下, 系统疗法可能开始与局部疗法(如化疗栓塞)竞争, 以治疗中期 HCC。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Llovet, J.M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., *et al.* (2016) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>
- [3] Zucman-Rossi, J., Villanueva, A., Nault, J.C., *et al.* (2015) Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **149**, 1226-1239.e1224. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.061>
- [4] European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236.
- [5] Bruix, J. and Sherman, M. (2011) Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*, **53**, 1020-1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
- [6] Llovet, J.M., Ricci, S., Mazzaferro, V., *et al.* (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 378-390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>
- [7] Kudo, M., Finn, R.S., Qin, S., *et al.* (2018) Lenvatinib versus Sorafenib in First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **391**, 1163-1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
- [8] Bruix, J., Qin, S., Merle, P., *et al.* (2017) Regorafenib for Patients with Hepatocellular Carcinoma Who Progressed on Sorafenib Treatment (RESORCE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **389**, 56-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
- [9] Abou-Alfa, G.K., Meyer, T., Cheng, A.L., *et al.* (2018) Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing He-

- patocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 54-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>
- [10] Zhu, A.X., Park, J.O., Ryoo, B.Y., *et al.* (2015) Ramucirumab versus Placebo as Second-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy with Sorafenib (REACH): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 859-870. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)
- [11] El-Khoueiry, A.B., Sangro, B., Yau, T., *et al.* (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (CheckMate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial. *The Lancet*, **389**, 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)
- [12] Llovet, J.M. and Hernandez-Gea, V. (2014) Hepatocellular Carcinoma: Reasons for Phase III Failure and Novel Perspectives on Trial Design. *Clinical Cancer Research*, **20**, 2072-2079. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0547>
- [13] Llovet, J.M., Montal, R., Sia, D., *et al.* (2018) Molecular Therapies and Precision Medicine for Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 599-616. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>
- [14] Topalian, S.L., Drake, C.G. and Pardoll, D.M. (2015) Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell*, **27**, 450-461. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>
- [15] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [16] Boutros, C., Tarhini, A., Routier, E., *et al.* (2016) Safety Profiles of Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Antibodies Alone and in Combination. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **13**, 473-486. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.58>
- [17] Ribas, A. (2015) Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1490-1492. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1510079>
- [18] Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J.A., *et al.* (2017) Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*, **168**, 707-723. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.017>
- [19] Iñáñirraegui, M., Melero, I. and Sangro, B. (2018) Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research*, **24**, 1518-1524. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0289>
- [20] Sangro, B., Gomez-Martin, C., de la Mata, M., *et al.* (2013) A Clinical Trial of CTLA-4 Blockade with Tremelimumab in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Chronic Hepatitis C. *Journal of Hepatology*, **59**, 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.022>
- [21] Saung, M.T., Pelosof, L., Casak, S., *et al.* (2021) FDA Approval Summary: Nivolumab plus Ipilimumab for the Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib. *Oncologist*, **26**, 797-806. <https://doi.org/10.1002/onco.13819>
- [22] Zhu, A., Knox, J., Kudo, M., *et al.* (2016) Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 2 KEYNOTE-224 Study. *Annals of Oncology*, **27**, VI242. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw371.108>
- [23] Finn, R., Chan, S.L., Zhu, A.X., *et al.* (2016) Pembrolizumab vs Best Supportive Care for Second-Line Advanced Hepatocellular Carcinoma: Randomized, Phase 3 KEYNOTE-240 Study. *Annals of Oncology*, **27**, VI241. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw371.105>
- [24] Kelley, R.K., Sangro, B., Harris, W., *et al.* (2021) Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab plus Durvalumab for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2991-3001. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03555>
- [25] Patel, S.P. and Kurzrock, R. (2015) PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, **14**, 847-856. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0983>
- [26] Rizvi, N.A., Hellmann, M.D., Snyder, A., *et al.* (2015) Cancer Immunology. Mutational Landscape Determines Sensitivity to PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Science*, **348**, 124-128. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1348>
- [27] Tume, P.C., Harview, C.L., Yearley, J.H., *et al.* (2014) PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*, **515**, 568-571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>
- [28] Crocenzi, T.S., El-Khoueiry, A.B., Yau, T.C., *et al.* (2017) Nivolumab (nivo) in Sorafenib (sor)-Naive and -Experienced Pts with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): CheckMate 040 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 4013-4013. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4013
- [29] Wolchok, J.D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.* (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1345-1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
- [30] Kelley, R.K., Abou-Alfa, G.K., Bendell, J.C., *et al.* (2017) Phase I/II Study of Durvalumab and Tremelimumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC): Phase I Safety and Efficacy Analyses. *Journal of Clinical*

- Oncology*, **35**, 4073-4073. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4073
- [31] Finn, R.S., Aleshin, A., Zhao, D., *et al.* (2012) Abstract 3858: Gains in FGF19 Are Predictive of Response to the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitor BGI 398 *in Vitro*. *Cancer Research*, **72**, 3858-3858. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2012-3858>
- [32] Khan, K.A. and Kerbel, R.S. (2018) Improving Immunotherapy Outcomes with Anti-Angiogenic Treatments and Vice Versa. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 310-324. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.9>
- [33] Fukumura, D., Kloepper, J., Amoozgar, Z., *et al.* (2018) Enhancing Cancer Immunotherapy Using Antiangiogenics: Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 325-340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>
- [34] Lee, C.H., Makker, V., Rasco, D., *et al.* (2017) A Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib plus Pembrolizumab in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Annals of Oncology*, **28**, V295-V296. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx371.002>
- [35] Schulze, K., Imbeaud, S., Letouzé, E., *et al.* (2015) Exome Sequencing of Hepatocellular Carcinomas Identifies New Mutational Signatures and Potential Therapeutic Targets. *Nature Genetics*, **47**, 505-511. <https://doi.org/10.1038/ng.3252>
- [36] Totoki, Y., Tatsuno, K., Covington, K.R., *et al.* (2014) Trans-Ancestry Mutational Landscape of Hepatocellular Carcinoma Genomes. *Nature Genetics*, **46**, 1267-1273. <https://doi.org/10.1038/ng.3126>
- [37] Zhu, A.X., Kang, Y.-K., Yen, C.-J., *et al.* (2018) REACH-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Ramucirumab versus Placebo as Second-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP) Following First-Line Sorafenib. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 4003. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4003
- [38] Smyth, M.J., Ngiow, S.F., Ribas, A., *et al.* (2016) Combination Cancer Immunotherapies Tailored to the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **13**, 143-158. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.209>
- [39] Weber, J.S., Yang, J.C., Atkins, M.B., *et al.* (2015) Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 2092-2099. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.0379>
- [40] Masucci, G.V., Cesano, A., Hawtin, R., *et al.* (2016) Validation of Biomarkers to Predict Response to Immunotherapy in Cancer: Volume I—Pre-Analytical and Analytical Validation. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **4**, 76. <https://doi.org/10.1186/s40425-016-0178-1>
- [41] Jiang, H., Hegde, S., Knolhoff, B.L., *et al.* (2016) Targeting Focal Adhesion Kinase Renders Pancreatic Cancers Responsive to Checkpoint Immunotherapy. *Nature Medicine*, **22**, 851-860. <https://doi.org/10.1038/nm.4123>
- [42] Spranger, S., Bao, R. and Gajewski, T.F. (2015) Melanoma-Intrinsic β -Catenin Signalling Prevents Anti-Tumour Immunity. *Nature*, **523**, 231-235. <https://doi.org/10.1038/nature14404>
- [43] Llovet, J.M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., *et al.* (2016) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>