

晚期原发性肝癌系统治疗的研究进展

叶萌萌, 张 韬*

新疆医科大学第一附属医院感染·肝病科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2022年9月24日; 录用日期: 2022年10月17日; 发布日期: 2022年10月26日

摘 要

原发性肝癌是进展快、预后差的癌症, 严重危害人体健康。近年来, 肝癌的治疗发生了迅速的变化, 出现许多治疗药物和新的治疗技术。免疫检查点抑制剂和抗血管生成靶向药物构成了系统治疗的核心, 为晚期肝癌患者提供全新的治疗方案。故本文对免疫疗法和分子靶向药物在肝癌治疗领域的进展予以综述。

关键词

肝细胞癌, 系统治疗, 免疫疗法, 分子靶向药物

Research Progress of Systematic Therapy for Advanced Primary Liver Cancer

Mengmeng Ye, Tao Zhang*

Department of Infection and Hepatology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 24th, 2022; accepted: Oct. 17th, 2022; published: Oct. 26th, 2022

Abstract

Primary liver cancer is a cancer with rapid progress and poor prognosis, which is seriously harmful to human health. In recent years, the treatment of liver cancer has changed rapidly, with the emergence of many therapeutic drugs and new therapeutic techniques. Immune checkpoint inhibitors and anti-angiogenic targeted drugs constitute the core of systematic therapy, providing a new treatment for patients with advanced liver cancer. Therefore, the progress of immunotherapy and molecular targeted drugs in the treatment of liver cancer is reviewed in this paper.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Systematic Treatment, Immunotherapy, Molecular Targeted Therapy

*通讯作者 Email: zhang1tao3@163.com

Copyright © 2022 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

原发性肝癌(Primary liver cancer, PLC)是进展快、预后差的癌症,严重危害人体健康。2020年GLOBOCAN根据2019年世界人口展望两者的数据,预计2022年我国肝癌新发病例数约为43.1万,居新发恶性肿瘤第4位,死亡病例数约为41.2万,居恶性肿瘤死亡第2位[1]。肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)约占75%~85% [2],主要危险因素包括HBV或HCV持续感染和黄曲霉素的过量积累,此外长期饮酒、糖尿病、肥胖以及遗传等因素也是引发肝癌的重要影响因素[3]。虽然手术切除和肝移植均可用于HCC的治疗,但切除后的高复发率和根治治疗的低比例,造成了患者经常在晚期被发现的局限性[4]。本文阐述了目前晚期HCC系统治疗的最佳使用和治疗策略。

2. 一线治疗

2.1. 索拉非尼

索拉非尼(Sorafenib)是酪氨酸激酶抑制剂,同时不仅是血管生成抑制剂,还是血管内皮生长因子抑制剂[5]。SHARP试验[6]结果表明索拉非尼将晚期HCC患者的中位总生存期(Overall survival, OS)提高了2.8个月(10.7个月比7.9个月, $P < 0.001$)。在安全性分析中,索拉非尼组药物相关不良事件的总体发生率为80%,其中3级不良事件主要是腹泻、手足皮肤反应、高血压和腹痛。自2007年到2017年,索拉非尼是唯一被美国食品和药物管理局(FDA)获准用于HCC系统治疗的一线药物。

2.2. 仑伐替尼

仑伐替尼(Lenvatinib)是一种口服酪氨酸酶抑制剂,可以阻断血管内皮生长因子(VEGFR)、成纤维细胞生长因子(FGFR)、血小板源性生长因子(PDGFR)、RET和KIT的活性,抑制血管生成[7]。一项由Kudo等[8]开展的III期临床试验(REFLECT),纳入954例以仑伐替尼(体重 ≥ 60 kg: 12 mg/d, 体重 < 60 kg: 8 mg/d)或索拉非尼(400 mg, bid)一线治疗晚期HCC患者,其结果表明,仑伐替尼组的中位OS并不劣于索拉非尼组(13.6个月比12.3个月, $HR = 0.92$),且中位无疾病进展期(PFS)明显提高(8.9个月比3.7个月, $P < 0.0001$)。最常见的不良反应为高血压、腹泻、食欲下降及体重减少。该研究成果证明了仑伐替尼治疗肝癌的远期效果并不劣于索拉非尼,近期效果也优于索拉非尼,并在2018年获得FDA批准可作为晚期HCC的一线治疗。

2.3. 多纳非尼

多纳非尼(Donafenib)是通过用三氟代甲基替换了索拉非尼分子上的甲基后所形成的全新构型的小分子靶向药物,它直接抑制Raf激酶的磷酸化活性,阻断Raf/MEK/ERK介导的信号转导通路,从而抑制肿瘤细胞增殖生长[9],其药代动力学(PK)和代谢稳定性更佳[10]。由秦叔逵教授等[11]开展的纳入668例以多纳非尼(200 mg, bid)或索拉非尼(400 mg, bid)治疗不可切除或转移性HCC患者的ZGDH3临床试验,其结果表明,同索拉非尼组相比,多纳非尼组的中位OS延长了1.8个月(12.1个月比10.3个月, $P = 0.0245$),而中位PFS差异无统计学意义(3.7个月比3.6个月, $P = 0.0570$)。在安全性分析中,最常见的不良反应(如手足皮肤反应和腹泻)及药物相关的 ≥ 3 级严重不良事件(AE)较少(38%比50%, $P = 0.0018$)。根据这项研

究,多纳非尼在2021年获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准可作为不可切除HCC患者的一线方案。

2.4. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗

免疫检查点是表达于细胞表面的一类分子,通过配体与受体的结合抑制免疫激活,调控过度的免疫反应,其在肿瘤微环境中呈过度表达。阿替利珠单抗(Atezolizumab)是一种人源化抗PD-L1抗体,可作用于PD-1和B7-1发挥抗肿瘤免疫活性[12]。贝伐珠单抗(Bevacizumab)是一种靶向VEGF的单克隆抗体[13],抑制血管生成和肿瘤增殖生长,同时通过逆转VEGF介导的免疫抑制来促进肿瘤中T细胞浸润,增强抗肿瘤免疫效应[14]。IMbrave150研究将501例患者随机以AteBev组(1200 mg, q3w联合15 mg/kg, q3w)或索拉非尼组(400 mg, bid)作为晚期不可切除HCC的一线治疗,证明了AteBev组的中位OS显著提高。该研究(中位随访时间8.6个月)结果表明:AteBev组的中位PFS优于索拉非尼组(6.8个月比4.3个月, $P < 0.001$),从而减少疾病进展风险(HR: 0.58, $P < 0.001$) [15]。其(中位随访时间15.6个月)结果表明:同索拉非尼组相比,AteBev组显著延长中位OS(19.2个月比13.4个月, $P < 0.001$),降低死亡风险(HR: 0.66, $P < 0.001$) [16]。在安全性分析中,AteBev组有56.5%患者发生药物相关的 ≥ 3 级不良事件,其中常见的是高血压。基于IMbrave150研究结果,AteBev方案于2020年分别被FDA和NMPA批准用于晚期HCC的一线系统治疗,2020年《ASCO晚期肝癌系统治疗指南》[17]和《CSCO原发性肝癌诊疗指南》[18]推荐AteBev方案作为不可切除HCC的一线治疗方案。

2.5. 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物

信迪利单抗(Sintilimab)是一种全人源IgG4单克隆抗体,能够抑制PD-1与其配体之间的作用,从而实现控制和消除肿瘤[19]。ORIENT-32研究[20]是一项开放、随机标签的II~III期临床试验,该研究在我国50个临床中心开展,将571例患者以信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似药(IBE305)组(200 mg, q3w联合15 mg/kg, q3w)或索拉非尼组(400 mg, bid)作为一线治疗方案。该研究(中位随访时间10个月)结果显示,联合组OS中位数未达到,但中位PFS比索拉非尼组延长(4.6个月比2.8个月, $P < 0.0001$)。最常见的 ≥ 3 级药物不良事件是高血压。与索拉非尼相比,信迪利单抗联合IBE305在中国不可切除HCC患者的一线治疗中显示OS和PFS获益,该联合治疗为HCC患者提供新的一线方案。

2.6. 系统化疗

一项肝动脉灌注化疗(Hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)联合索拉非尼(SoraHAIC)对比索拉非尼单药治疗门静脉受侵晚期HCC的临床试验[21]证实了局部治疗与系统治疗联合的疗效和安全性。该研究纳入247例以索拉非尼联合HAIC(FOLFOX方案)或索拉非尼(400 mg, bid)治疗合并门静脉受侵的晚期HCC患者,其结果表明,SoraHAIC组的中位OS(13.37个月比7.13个月, $P < 0.001$)和中位PFS(7.03个月比2.6个月, $P < 0.001$)都明显延长,最常见的 ≥ 3 级药物不良事件为中性粒细胞降低、血小板减少和腹泻。所以,FOLFOX方案的加入大大提高了门静脉受侵晚期HCC患者的总体生存率,并被我国允许用于不可切除或转移性HCC的一线疗法。

3. 二线治疗

3.1. 瑞戈非尼

瑞戈非尼(Regorafenib)是在索拉非尼的基础上增加一个氟原子所组成的多激酶抑制剂。它不仅具有抑制VEGFR1-3、FGFR-1、PDGFR- β 、KIT、RET和B-RAF活性的能力,还具有活化并增强免疫细胞的免疫监视功能及NK细胞的细胞毒能力[22]。一项由Bruix等[23]开展的III期临床试验(RESORCE),该研

究纳入 573 例晚期 HCC 患者, 以探究瑞戈非尼(160 mg, qd, 21 d 连续服药, 7 d 停药, 28 d 为 1 疗程)作为二线方案的临床效果。研究结果表明, 瑞戈非尼组的中位 OS 为 10.6 个月, 对照组为 7.8 个月(HR = 0.63, $P < 0.0001$)。同对照组相比, 瑞戈非尼组的中位 PFS 延长了 1.6 个月(3.1 个月比 1.5 个月, $P < 0.0001$), 客观缓解率(ORR)提高(11%比 4%, $P = 0.0047$)。常发生药物相关的 ≥ 3 级不良事件是高血压、手足皮肤反应、疲劳及腹泻。RESORCE 研究发现, 瑞戈非尼可延长接受一线治疗失败的晚期 HCC 患者的中位 OS 2.8 个月, 在 2017 年得到 FDA 允许用于一线治疗失败的晚期 HCC 患者的二线方案。

3.2. 阿帕替尼

阿帕替尼(Apatinib)是我国研发的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 利用结合胞内 VEGFR-2 的结合位点抑制其磷酸化, 抑制血管形成[24]。一项在我国 31 个医院纳入 393 例关于阿帕替尼作为二线治疗晚期 HCC 的 AHELP 试验[25], 其结果表明, 阿帕替尼组(750 mg, qd)的中位 OS 为 8.7 个月, 对照组为 6.8 个月(HR = 0.785, $P = 0.048$)。相对对照组 1.9 个月, 其中位 PFS 延长了 2.8 个月, 疾病进展风险降低(HR = 0.471, $P < 0.0001$)。常发生的 3 级或 4 级不良反应为高血压、手足综合征、血小板减少及中性粒细胞降低。AHELP 研究表明阿帕替尼显著改善了晚期 HCC 患者的 OS, 于 2020 年得到 NMPA 允许用于既往接受过系统治疗的晚期 HCC 患者二线治疗。

3.3. 卡瑞利珠单抗的二线治疗

卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)是我国研制的高亲和力人源化的抗 PD-1 单克隆抗体, 不仅能够有效阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 还能够激活 T 细胞的抗肿瘤活性, 提高抗肿瘤免疫效应[26]。一项在我国开展的纳入 217 例关于卡瑞利珠单抗(3 mg/kg, q2w 或 q3w)作为二线治疗晚期 HCC 的临床试验[27], 该试验(中位随访时间 12.5 个月)结果表明, 患者的 ORR 为 14.7%, 中位 OS 为 13.8 个月, 中位 PFS 为 2.1 个月。其中有 22% 患者发生药物相关的 ≥ 3 级不良事件, 常见为谷草转氨酶升高和中性粒细胞降低。此临床研究证明了卡瑞利珠单抗的抗肿瘤效果, 在 2020 年获得 NMPA 允许用于晚期 HCC 的二线治疗。

3.4. 替雷利珠单抗

替雷利珠单抗(Tislelizumab)是一类具有高亲和力和结合特异性的人源化 IgG4 单克隆抗体。与其它 PD-1 的最大不同之处就是可以通过减少与巨噬细胞上 Fc γ R 的结合, 降低抗体依赖性吞噬作用, 从而具有独特的优势, 使其抗肿瘤的效果更好[28]。一项由全球多中心开展的关于替雷利珠单抗治疗既往接受过至少一种系统治疗的不可切除 HCC 的 II 期临床研究结果显示[29], 患者的中位 OS 为 13.2 个月, 中位 PFS 为 2.7 个月, 其中接受过一线治疗和二线及以上治疗患者的中位 OS 分别为 13.8 个月和 12.4 个月。患者的 ORR 为 13.3%, 其中接受过一线治疗患者的 ORR 为 13.8%, 接受过二线及以上治疗患者的 ORR 为 12.6%。其安全性较好, 主要不良反应为谷草转氨酶升高、谷丙转氨酶升高、乏力和甲状腺功能减退等。目前, 替雷利珠单抗用于一线治疗不可切除 HCC 的全球多中心 III 期研究(RATIONALE 301) [30]正在开展中, 比较两组患者的 OS 以及 ORR、PFS 等, 同时评估药物的安全耐受性和患者生活质量。

3.5. 其他二线治疗方案

纳武利尤单抗在 Checkmate-040 试验[31]显示其 ORR 为 20%, 而帕博利珠单抗在 KEYNOTE-224 试验[32]显示其 ORR 为 17%, 二者获得 FDA 的批准作为晚期 HCC 的二线治疗。卡博替尼的 CELESTIAL 研究[33]表明中位 OS 为 10.2 个月, 而中位 PFS 则为 5.2 个月。最常见不良反应是掌跖红感觉迟钝综合征、高血压、谷草转氨酶升高、疲劳和腹泻。REACH 试验[34]结果显示, 雷莫芦单抗可以提高甲胎蛋白(AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 患者的生存率。随后的 REACH-2 研究[35]显示雷莫芦单抗作为 AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 的晚期 HCC

患者的二线治疗,其中位 OS 为 8.5 个月,常发生的药物不良反应是高血压、低钠血症和谷草转氨酶升高。这些结果为接受索拉非尼治疗失败及 AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 的患者带来了新的希望,目前雷莫芦单抗已与卡博替尼于 2018 年欧洲肝病研究协会(EASL)指南[36],作为索拉非尼治疗失败后的二线治疗。

4. 总结及展望

随着肝癌防治药物的批准和免疫治疗的发展, HCC 患者将有更多的医疗选择。相对于单药疗法,将免疫疗法和分子靶向药物结合于 HCC 患者的研究,显著改善了患者的总生存率。在个体化基础上选用最合理的治疗方法,以延长患者存活时间,这或许将是中国未来科研的重点和难题。

参考文献

- [1] Xia, C., Dong, X., Li, H., *et al.* (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388.
- [3] Yang, J.D., Hainaut, P., Gores, G.J., Amadou, A., Plymoth, A. and Roberts, L.R. (2019) A Global View of Hepatocellular Carcinoma: Trends, Risk, Prevention and Management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 589-604. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>
- [4] Xu, F., Jin, T., Zhu, Y. and Dai, C. (2018) Immune Checkpoint Therapy in Liver Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0777-4>
- [5] Wilhelm, S.M., Adnane, L., Newell, P., Villanueva, A., Llovet, J.M. and Lynch, M. (2008) Preclinical Overview of Sorafenib, a Multikinase Inhibitor That Targets both Raf and VEGF and PDGF Receptor Tyrosine Kinase Signaling. *Molecular Cancer Therapeutics*, **7**, 3129-3140. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0013>
- [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] Yamamoto, Y., Matsui, J., Matsushima, T., *et al.* (2014) Lenvatinib, an Angiogenesis Inhibitor Targeting VEGFR/FGFR, Shows Broad Antitumor Activity in Human Tumor Xenograft Models Associated with Microvessel Density and Pericyte Coverage. *Vascular Cell*, **6**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/2045-824X-6-18>
- [8] 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)
- [9] Li, X., Qiu, M., Wang, S., Zhu, H., Feng, B. and Zheng, L. (2020) A Phase I Dose-Escalation, Pharmacokinetics and Food-Effect Study of Oral Donafenib in Patients with Advanced Solid Tumours. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **85**, 593-604. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04031-1>
- [10] 秦叔逵, 毕锋, 白玉贤, 盛泽林. 多纳非尼和索拉非尼头对头一线治疗晚期肝细胞癌的药代动力学参数比较研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(6): 481-487.
- [11] Qin, S., Bi, F., Gu, S., *et al.* (2021) Donafenib versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3002-3011. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00163>
- [12] Rahma, O.E. and Hodi, F.S. (2019) The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 5449-5457. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1543>
- [13] Ferrara, N., Hillan, K.J. and Novotny, W. (2005) Bevacizumab (Avastin), a Humanized Anti-VEGF Monoclonal Antibody for Cancer Therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **333**, 328-335. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.132>
- [14] Chen, D.S. and Hurwitz, H. (2018) Combinations of Bevacizumab with Cancer Immunotherapy. *The Cancer Journal*, **24**, 193-204. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000327>
- [15] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., *et al.* (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>
- [16] Cheng, A.L., Qin, S., Ikeda, M., *et al.* (2022) Updated Efficacy and Safety Data from IMbrave150: Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **76**, 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>

- [17] Gordan, J.D., Kennedy, E.B., Abou-Alfa, G.K., *et al.* (2020) Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4317-4345. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02672>
- [18] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 原发性肝癌诊疗指南(2020) [M]. 北京: 人民出版社, 2020: 87-88.
- [19] Zhang, L., Mai, W., Jiang, W. and Geng, Q. (2020) Sintilimab: A Promising Anti-Tumor PD-1 Antibody. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 594558. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.594558>
- [20] Ren, Z., Xu, J., Bai, Y., *et al.* (2021) Sintilimab plus a Bevacizumab Biosimilar (IBI305) versus Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (ORIENT-32): A Randomised, Open-Label, Phase 2-3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 977-990. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7)
- [21] He, M., Li, Q., Zou, R., *et al.* (2019) Sorafenib plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, 953-960. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0250>
- [22] Facciorusso, A., Abd El Aziz, M.A. and Sacco, R. (2019) Efficacy of Regorafenib in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 36. <https://doi.org/10.3390/cancers12010036>
- [23] 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/10.3390/cancers12010036>
- [24] Zhang, H. (2015) Apatinib for Molecular Targeted Therapy in Tumor. *Drug Design, Development and Therapy*, **9**, 6075-6081. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97235>
- [25] Qin, S., Li, Q., Gu, S., *et al.* (2021) Apatinib as Second-Line or Later Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (AHELP): A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 559-568. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00109-6)
- [26] Markham, A. and Keam, S.J. (2019) Camrelizumab: First Global Approval. *Drugs*, **79**, 1355-1361. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01167-0>
- [27] Qin, S., Ren, Z., Meng, Z., *et al.* (2020) Camrelizumab in Patients with Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Parallel-Group, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 571-580. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30011-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30011-5)
- [28] Desai, J., Deva, S., Lee, J.S., *et al.* (2020) Phase IA/IB Study of Single-Agent Tislelizumab, an Investigational Anti-PD-1 Antibody, in Solid Tumors. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000453. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000453>
- [29] Ducreux, M., Abou-Alfa, G.K., Ren, Z., *et al.* (2021) Results from a Global Phase 2 Study of Tislelizumab, an Investigational PD-1 Antibody, in Patients with Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma. *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021*, 30 June-3 July 2021, 1062.
- [30] Qin, S., Finn, R.S., Kudo, M., *et al.* (2019) RATIONALE 301 Study: Tislelizumab versus Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Future Oncology*, **15**, 1811-1822. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0097>
- [31] 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)
- [32] Zhu, A.X., Finn, R.S., Edeline, J., *et al.* (2018) Pembrolizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib (KEYNOTE-224): A Non-Randomised, Open-Label Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 940-952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6)
- [33] Abou-Alfa, G.K., Meyer, T., Cheng, A.L., *et al.* (2018) Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 54-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>
- [34] 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)
- [35] Zhu, A.X., Kang, Y.K., Yen, C.J., *et al.* (2019) Ramucirumab after Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma and Increased α -Fetoprotein Concentrations (REACH-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 282-296. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
- [36] European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236.