

T + A方案改善免疫微环境，实现晚期HCC优质生存

阿力亚·买买提吐尔逊，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：2023年2月27日；录用日期：2023年3月23日；发布日期：2023年3月30日

摘 要

人类肝细胞癌(HCC)为全世界第四大肿瘤致死因素，约一半以上的HCC病人被诊断时疾病已经进展到了晚期，缺乏治疗根除的可能性。因此目前临床上晚期肝恶性肿瘤的治疗主要以全身系统性药物治疗为主。IMbrAve150研究揭示了抗血管形成药贝伐珠单抗(bevacizumab, BEVA, 简称T) + 免疫检测点PD-1抑制剂阿替利珠单抗(atezolizumab, ATEZO, 简称A)的T + A方法在不能直接手术切除且未进行系统处理的肝癌病人中，明显高于索拉非尼的总生存期(Overall Survival, OS)及无进展生存期(Progression free Survival, PFS)，增加客观应答率(Objective Response Rate, ORR)，显著延长中位生存期(Median Survival Time, MST)、明显改善患者生活质量(Quality of Life, QoL)。本文就联合治疗对晚期肝癌的获益作一综述。

关键词

肝恶性肿瘤，系统治疗，免疫药物，靶向药物，联合治疗

Bevacizumab plus Atezolizumab Improve the Immune Microenvironment and Achieve High Quality Survival of Advanced in HCC

Aliya Mamattursun, Tao Zhang*

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

Received: Feb. 27th, 2023; accepted: Mar. 23rd, 2023; published: Mar. 30th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Human hepatocellular carcinoma (HCC) is the fourth leading cause of cancer death in the world. About half of HCC patients develop to advanced stage after diagnosis and have lost the chance of surgical eradication. Therefore, the current clinical treatment of advanced liver cancer is mainly based on systemic drug therapy. The IMbrAve150 study revealed that the antiangiogenic drug bevacizumab (BEVA, T) plus the immunodetection point PD-1 inhibitor atezolizumab (ATEZO, A) T + A method was significantly better than sorafenib in Overall Survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with liver cancer that cannot be resected directly without systematic treatment free Survival (PFS), increased Objective Response Rate (ORR), significantly prolonged Median Survival Time (MST), and obviously improved the Quality of life of patients Life, (QoL). This article reviews the benefits of combination therapy for advanced in liver cancer.

Keywords

Liver Malignant Tumor, Systematic Treatment, Immunological Drugs, Targeted Drugs, The Combination Therapy

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

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

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



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(下列简写“肝癌”)是一种高度恶性细胞肿瘤,肝癌目前在发生率中排名第六,在所有恶性肿瘤中死亡比例排行第四位[1]。肝细胞癌(Human hepatocellular carcinoma, HCC)是极为常见的分型[2]。多种原因可以与 HCC 的发生率相关,包括慢性传播乙肝病毒(Hepatitis B virus, HBV)和/或丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)等[2] [3]。肝恶性肿瘤尽管取得了巨大的治疗进展,但由于晚期确诊,对化疗的抵抗力以及频繁的复发和转移, HCC 在美国[4] [5]和亚洲[6]的 5 年生存率为 15%~38%,是最糟糕的癌症预后之一。包括局部病灶切除,射频消融和经动脉化学栓塞等在内的局部疗法通常对早中期 HCC 有效,而改变肿瘤微环境结构(TME)的各种方法的全身疗法,则适用于难以切除的中晚期 HCC。由于索拉非尼首次被确认为能够延长无法切除的 HCC 病人的生存期[7],分子靶向药物(MTA)的全身治疗继续作为晚期 HCC 的有用治疗策略而显著发展。多激酶抑制剂,包括索拉非尼,多纳菲尼,还有血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)阻遏剂贝伐珠单抗,已发现广泛的临床应用[8] [9] [10] [11]。除 MTA 外,近年来,基于免疫检查点抑制剂的癌症免疫抑制治疗等新的治疗策略也在不断发展。对晚期 HCC,免疫检查点抑制剂和血管内皮生长因子抑制剂的组合显示出比索拉非尼更好的结果[12],新增免疫检查点抑制剂阿替利珠和贝伐珠单克隆抗体的组合现在被定位为晚期 HCC 患者的一线治疗。尽管 HCC 的全身疗法已经发生了重大的范式转变,但由于缺乏与治疗耐药性和治疗反应预测相关的证据,晚期 HCC 的治疗仍然不足。由于包括 ICIs 在内的免疫抑制治疗的疗效取决于肿瘤免疫微环境,因此有必要阐明 HCC 的免疫环境,以改善当前 HCC 患者的核心治疗策略和预后。

2. 肿瘤免疫微环境(TME)

恶性肿瘤的免疫学微环境(TME)除了恶性肿瘤细胞之外, TME 中还包含了先天免疫性细胞和适应性

免疫学细胞, 基底细胞, 内皮细胞以及与恶性肿瘤有关的成纤维细胞。在 TME 中, 由巨噬细胞等免疫细胞浸润, 造成纤维细胞增生, 从而诱发血管形成, 据报道, TME 与肿瘤组织的形成, 存活和转移密切相关[13]。此外, 针对 TME 中肿瘤细胞的血管生成, 粘附和浸润的治疗方法的开发也在进行中。虽然基于 T 淋巴细胞在癌症背景下的强有效致毒作用, 先前的疗法重点聚焦在适应性免疫细胞上, 但当前的免疫学微环境靶向治疗重点聚焦于先天 T 细胞免疫反应上, 包含检查点抑制疗法。在晚期 HCC 和其他肿瘤类型的诊治中, 免疫治疗技术也越来越集中在针对程序性死亡受体 1 (PD-1) 的单克隆抗体上, 并锁住了免疫系统反制点抑制途径[14]。因此, 探索与这些治疗策略相关的免疫微环境有助于改善晚期 HCC 患者的预后。

3. 肝脏中的组成细胞和免疫微环境

肝脏具有耐受性, 这被认为是其解剖结构和功能的内在特征。肝是人体最主要的免疫功能“特惠脏器”, 含有各类免疫细胞群(包含 NK 细胞、T 细菌、树突状细胞、巨噬细胞等) [15], 具备引起免疫耐受的功能, 产生了特定的阻遏免疫功能的细胞群; 在发病状态下, 干扰对肿瘤抗原产生的免疫反应, 从而引起 HCC 发病、进展和对癌症细胞的免疫逃逸。由于 HCC 与病毒感染和炎症有关, 基于 HBV 或 HCV 的病毒感染可引起正常人免疫功能下调, 抗病毒 T 细胞活力下降, 通过 PD-1 路径导致机体免疫力受阻, 免疫应答受损。免疫抑制微环境促进 HCC 的增殖、侵袭和转移。肿瘤微生态成为恶性种子增殖繁衍的“肥沃土壤”, 彼此相互作用, 协同发展, 推动着癌症的发生。肝脏的免疫微环境与 HCC 的免疫抑制性质相结合是治疗 HCC 的巨大障碍。

4. 基于免疫微环境的晚期 HCC 免疫联合疗法

肿瘤细胞是很狡猾的, 它有十大特点, 其中一项特点就称为“免疫逃逸”。免疫检测点分子一旦表达在免疫细胞上, 将产生直接抑制免疫细胞的作用, 使人体不能形成高效的抗肿瘤免疫应答, 但同时这种“检测点”在癌症组织中也可以被癌细胞利用形成免疫逃逸。人们可以将癌症细胞形象的表现为小偷, 而免疫细胞则是抓铺这些小偷的警察。这些小偷善于逃避被侦察和被追踪, 对于细胞, 这些功能则体现为癌细胞可以使用各种信息传输方式躲避被识别与杀伤。一些“小偷”或许会戴上面罩, 让执行任务的这些“警察”难于辨别; 他们还通过法律缺口制约“警察”的执法权, 进而影响了工作效率。在此处, “面罩”便是肿瘤细胞表面的 PD-L1, 制约“警察”的便是免疫细胞表层的 PD-1, 它们被统称为“免疫阻遏点”。针对这些阻遏点特点, 设计相关抗体针对“肿瘤免疫逃逸”, 主要是加“油门”, 减“刹车”, 从而增强免疫。在目前, 免疫治疗领域中最火的“免疫学检测点抑制剂”就是为了解决这种问题, 所谓免疫学检测点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs), 也称为免疫学反制点阻遏剂, 主要作用在免疫检测点上, 用于增强免疫应答, 或者是解除免疫抑制。使用程序性死亡受体抗体去解放警察(免疫细胞), 或者通过程序性死亡配体抗体去摘下犯罪分子(肿瘤细胞)的面罩, 从而取得更好逮捕“小偷”的功效。

除去目前已知的会导致肝癌进展的长期慢性乙型肝炎病毒感染以外, 研究人员证实了肝癌病人的生存和复发都与肿瘤浸润细胞毒性和可调节性的 T 细胞有关[16] [17], 这一证据表明 HCC 的发展可能与免疫系统密切相关。PD-L1 是目前最多见的免疫检查点分子, 据大量资料证实, 在癌细胞内 PD-L1 的应答不仅会导致多种类型癌症的高侵入型、较差的临床病变、还与复发和生存相关[16] [18] [19] [20] [21]。

多激酶抑制剂索拉非尼的口服给药在全球范围内被推荐为肝癌晚期的一线治疗, 并得到了几项试验结果的支持[22] [23]。这种临床批准的药物通过抑制 MAP 激酶级联反应来抑制肿瘤血管生成, 细胞分裂和增殖, 并诱导癌细胞凋亡。2007 年, FDA 批准索拉非尼作为治疗 HCC 的药物, 尽管与安慰剂组相比, 患者的平均生存时间仅增加了不到半年, 但结果远低于预期效果[24] [25]。此外, 肝癌的肿瘤微环境具有

强烈的免疫抑制作用; 因此, 肝癌的新治疗方法仍然是必要的。引入免疫检查点抑制剂, 以调节免疫稳态的平衡代表了晚期肝癌治疗的临床突破[26] [27]。

免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗, 是一类专门对付程序性死亡配体的单克隆抗体, 能阻断程序性死亡受体与 A7-1 受体间的作用, 进而抑制 T 细胞的功能。程序性死亡配体还可以引导抗原特异性 CD8+ 细胞的生长, 和调控外源性抗原特异性 T 细胞的积累来抑制免疫系统[28]。

药物靶向治疗是指通过使用靶向药物识别并干扰肿瘤进展过程中所需的特异性靶分子, 也称为分子靶向治疗。最常见的就是靶向 VEGFR 家族[29]。肿瘤的一个突出表现就是血管异常增生, 为其生长增殖供给所需的氧分和营养物质。其中, 血管内皮生长因子和血管内皮生长因子受体主要参与了血管内皮细胞在人体各种生理和病理过程中的形成, 扩散和转移。血管内皮生长因子是指活化的血管内皮生长因子受体激活内皮细胞的分裂和分化以及血管的形成。而血管内皮生长因子受体是一个跨膜蛋白的酪氨酸激酶受体, 其参与细胞信号转导主要依赖于酪氨酸残基的磷酸化。在 HCC 中, 异常血管生成也是促进其发展和转移的重要途径之一。

贝伐珠单抗为一类抗血管形成抗体, 可促进肿瘤 T 细胞浸润增强, 肿瘤微环境中 CD8+ T 细胞活化标志物 (例如 IFN- γ)、TH1 趋化因子和 MHC I 类分子的表达增加, 可通过改变由血管内皮生长因子介导的免疫抑制而促使 T 细胞浸润在肿瘤细胞内, 从而提高抗肿瘤免疫, 联合治疗可以得到协同效应[30]。鉴于这些免疫疗法的性质, 抗血管内皮生长因子治疗可促进肿瘤血管趋于正常, 改善微环境。免疫检查点抑制剂能在癌症微环境中复原抗癌细胞免疫功能。据推测, 免疫检查点抑制剂联合抗血管内皮生长因子是 HCC 肿瘤免疫系统的几个关键点, 协同增效, 为肝癌的药物疗法开启了一道崭新的大门。

5. IMbrave150 研究成为晚期不可切除 HCC 一线治疗的里程碑

一项开放标签, 多中心, 多臂, 1b 期项目(GO30140, NCT02715531)评估了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗对于先前尚未进行过任何处理的不可切除 HCC 病人的疗效与安全性。共同的主要研究终点: 总生存期和中位无进展生存期(单独的国外评估组织依据 RECIST1.1 规范)。关键次要研究终点: 客观缓解率和疾病控制率。

该研究显示, 与阿替利珠单抗单药治疗相比, 阿替利珠单抗联合贝伐单抗显著改善了无进展生存期, 降低了进展或死亡风险[31]。在一项全球, 多中心, 开放标签, III 期随机试验(IMbrave150, NCT03434379)中, 已将这种联合疗法与标准护理索拉非尼进行了比较。该试验可得出, 与索拉非尼比较, 联合治疗组的总存活期和中位的无进展生存期结局明显更好。IMbrave150 的研究结果, 推翻了索拉非尼、仑伐替尼 TKI 抑制剂对肝癌患者一线治疗的统治。该研究结果表明, 在联合治疗组合(336 例)中位无进展存活期限(PFS)为 6.8 个月, 明显高于索拉非尼组(165 例)的 4.3 个月(HR = 0.59, P < 0.001)。研究结果表明, 相比于索拉非尼组, T + A 疗法能够明显延长患者无进展生存期(5.7 比 3.2 个月)和总存活期(NE 比 11.4 个月), 降低疾病死亡风险 56% (95% CI: 0.25, 0.76), 显著降低客观缓解率(30%比 12%), 提高疾病控制率(74%比 55%)。T + A 方案同样为疾病稳定(SD)人群带来显著生存获益, 根据 RECIST1.1, 疾病稳定人群的最长总生存期为 17.1 个月, 客观应答率人群的最长总生存期至今未达到, T + A 组的最长总生存期显著优于索拉非尼组。该研究结果开启了肝癌双药结合疗法的成熟先例。不同组合的免疫检查点抑制剂 (帕博利珠单抗结合抗血管生成药品(仑伐替尼等)来诊治晚期肝癌药物的临床实验陆续展开, 为肝癌的药物疗法开启了一道崭新的篇章。而根治性切除后的高危或复发肝癌病人, 通过 T + A 预防性疗法的三期临床治疗经验, 也获得了不可衡量的发展进步。

IMbrave150 研究于 2021 年 6 月在 Lancet Oncology 更新并发表了患者报告结果。根据欧洲癌症研究与治疗组生活质量测量表(EORTC QLQ-C30)和 HCC 生活质量问卷(QLQ.HCC18)共分为身体功能(6 条

目)、心理功能(6 条目)、症状副作用(5 条目)和社会功能(5 条目)四大方面, 还有一个自我评估项目, 共 23 个项目, 总分 230 分, 得分越高就说明生活品质越好。评估 T454 例患者(309 例使用阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗, 145 例使用索拉非尼)报告的生活质量、功能和疾病症状的影响。对比于索拉非尼, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗, 降低了 EORTC QLQ-C30 (V3.0)通用癌症症状量表的恶化风险(食欲不振: HR = 0.57, 95% a: 0.40~0.81; 腹泻: HR = 0.23, 95% C/: 0.16~0.34; 疲乏: HR = 0.61, 95%C/: 0.46~0.81; 疼痛: HR = 0.46, 95% CI: 0.34~0.62)。结果: 与索拉非尼相比, 阿替利珠单抗和贝伐珠单抗的患者所报告的生命质量、功能和疾病症状方面具有临床意义的益处, 具有更高的风险获益比。身体功能、心智功能、症状副作用、社会功能评估及 QOL-LC 总分, 均优于对照组(P < 0.05)。

免疫检查点抑制剂治疗也可引起人类免疫失调, 并引起更广泛的人类免疫相关不良事件(irAE), 可能影响各种器官系统。皮疹和瘙痒是最常见的副作用, 通常在治疗开始后 2 周内出现。其他常见的不良反应有腹泻和结肠炎、肝毒性伴 AST 升高、碱性磷酸酶升高和 ALT 升高, 也会表现为甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退。这种联合疗法还与高血压(贝伐珠单抗的已知不良反应)、腹泻有关。由临床试验可知, 以贝伐珠单抗防治肝癌的出血发生率为 7%~19% [32]。在 IMBravel50 的临床试验排除了食管胃底静脉曲张患者。即便如此, 出血并发症在 T + A 组 25.2% 高于索拉非尼组 17.3%。而出现大出血或消化道穿孔的病人大部分出现在 T + A 治疗组。所以在临床的实际应用中, 尤其是扩大使用规模后, 要严谨评估病人的出血可能性。

6. 小结

肿瘤微环境与 HCC 的发生发展密不可分。肝癌微环境的特点是免疫细胞的免疫抑制环境以及肿瘤血管结构及功能的异常, 肿瘤细胞和肿瘤微环境的相互作用是驱动 HCC 发生的关键因素。肝癌免疫抑制环境使肿瘤实现免疫逃逸, 进而导致 HCC 的增殖、侵袭和转移。基于免疫微环境的免疫联合疗法成为晚期 HCC 治疗的新策略。阻断免疫微环境网络(肿瘤免疫周期)是 HCC 的潜在有效治疗策略。VEGF, PD-L1 等多种信号通路影响肿瘤免疫微环境, 通过作用于 VEGF, PD-L 可改善免疫微环境。T + A 协同改善免疫微环境, 联合用药是有协同作用(1 + 1 > 2), 实现晚期 HCC 优质生存, 成为一线治疗新标准。T + A 方案作用于肿瘤免疫周期的多个环节, 协同增效。T + A 治疗方案能明显延长中位生存期、提高患者的生活质量。免疫联合疗法在未来也许可以全面改变中国肝癌防治的格局。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Renne, S.L., Sarcognato, S., Sacchi, D., *et al.* (2021) Hepatocellular Carcinoma: A Clinical and Pathological Overview. *Pathologica*, **113**, 203-217. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-295>
- [3] Zhang, W., He, H., Zang, M., *et al.* (2017) Genetic Features of Aflatoxin-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **153**, 249-262. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.024>
- [4] Altekruse, S.F., Henley, S.J., Cucinelli, J.E. and McGlynn, K.A. (2014) Changing Hepatocellular Carcinoma Incidence and Liver Cancer Mortality Rates in the United States. *American Journal of Gastroenterology*, **109**, 542-553. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.11>
- [5] Xu, L., Kim, Y., Spolverato, G., Gani, F. and Pawlik, T.M. (2016) Racial Disparities in Treatment and Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **5**, 43-52. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2016.12.03>
- [6] Zhang, G., Li, R., Deng, Y. and Zhao, L. (2018) Conditional Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma: Results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 515-523. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1453806>

- [7] Cheng, A.-L., Kang, Y.-K., Chen, Z., *et al.* (2009) Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients in the Asia-Pacific Region with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **10**, 25-34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7)
- [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. *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] 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. *Lancet*, **389**, 56-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
- [10] Abou-Alfa, G.K., Meyer, T., Cheng, A.L., *et al.* (2018) Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **379**, 54-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>
- [11] 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)
- [12] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., *et al.* (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>
- [13] Hinshaw, D.C. and Shevde, L.A. (2019) The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Research*, **79**, 4557-4566. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3962>
- [14] Kudo, M. (2019) Immuno-Oncology Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Ongoing Trials. *Liver Cancer*, **8**, 221-238. <https://doi.org/10.1159/000501501>
- [15] Gao, B., Jeong, W.-I. and Tian, Z. (2008) Liver: An Organ with Predominant Innate Immunity. *Hepatology*, **47**, 729-736. <https://doi.org/10.1002/hep.22034>
- [16] Gao, Q., Wang, X.-Y., Qiu, S.J., *et al.* (2009) Overexpression of PD-L1 Significantly Associates with Tumor Aggressiveness and Postoperative Recurrence in Human Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **15**, 971-979. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1608>
- [17] Steel, J.L., Geller, D.A., Gamblin, T.C., *et al.* (2007) Depression, Immunity, and Survival in Patients with Hepatobiliary Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 2397-2405. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4592>
- [18] Calderaro, J., Rousseau, B., Amaddeo, G., *et al.* (2016) Programmed Death Ligand 1 Expression in Hepatocellular Carcinoma: Relationship with Clinical and Pathological Features. *Hepatology*, **64**, 2038-2046. <https://doi.org/10.1002/hep.28710>
- [19] Takada, K., Okamoto, T., Shoji, F., *et al.* (2016) Clinical Significance of PD-L1 Protein Expression in Surgically Resected Primary Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 1879-1890. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.006>
- [20] Benson, A.B., D'Angelica, M.I., Abbott, D.E., *et al.* (2017) NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **15**, 563-573. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0059>
- [21] Gevensleben, H., Dietrich, D., Golletz, C., *et al.* (2016) The Immune Checkpoint Regulator PD-L1 Is Highly Expressed in Aggressive Primary Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, **22**, 1969-1977. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2042>
- [22] Yokoyama, S., Miyoshi, H., Nakashima, K., *et al.* (2016) Prognostic Value of Programmed Death Ligand 1 and Programmed Death 1 Expression in Thymic Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4727-4734. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0434>
- [23] Jelic, S. and Sotiropoulos, G.C. (2010) Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology*, **21**, 59-64. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq166>
- [24] Kane, R.C., Farrell, A.T., Madabushi, R., *et al.* (2009) Sorafenib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist*, **14**, 95-100. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0185>
- [25] Bruix, J., Raoul, J.-L., Sherman, M., *et al.* (2012) Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Subanalyses of a Phase III Trial. *Journal of Hepatology*, **57**, 821-829. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.014>
- [26] Lee, H.W., Cho, K.J. and Park, J.Y. (2020) Current Status and Future Direction of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: What Do the Data Suggest? *Immune Network*, **20**, e11. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e11>
- [27] Yin, Z. and Li, X. (2020) Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **470**, 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.002>
- [28] Sangro, B., Chan, S.L., Meyer, T., *et al.* (2020) Diagnosis and Management of Toxicities of Immune Checkpoint Inhi-

-
- bitors in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **72**, 320-341. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.021>
- [29] Rahma, O.E. and Hodi, F.S. (2019) The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Clinical Cancer Research*, **25**, 5449-5457. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1543>
- [30] Roche, H.-L. (2021) A Study of the Safety and Efficacy of Atezolizumab Administered in Combination with Bevacizumab and/or Other Treatments in Participants with Solid Tumors. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02715531>
- [31] Lee, M.S., Ryoo, B.Y., Hsu, C.H., *et al.* (2020) Atezolizumab with or without Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (GO30140): An Open-Label, Multicentre, Phase 1b Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 808-820. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30156-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30156-X)
- [32] Kelley, R.K. (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab—A Landmark in Liver Cancer. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1953-1955. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2004851><https://doi.org/10.1038/ajg.2014.11>