

Aneta Lebedzińska^{1,2}, Dawid Sigorski¹, Maciej Michalak³, Zygmunt Koziolec⁴,
 Anna Doboszyńska², Dariusz Zadrozny⁵, Paweł Różanowski¹

¹Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii, Szpital MSWiA w Olsztynie

²Katedra Pulmonologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

³Katedra Radiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

⁴Katedra Patomorfologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

⁵Katedra Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Całkowita remisja potwierdzona patomorfologicznie po leczeniu paliatywnym sorafenibem w raku wątrobowokomórkowym — opis przypadku

Complete pathological remission after palliative therapy with sorafenib in hepatocellular carcinoma — case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Lebedzińska A, Sigorski D, Michalak M et al. Complete pathological remission after palliative therapy with sorafenib in hepatocellular carcinoma — case report. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2019.0010.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Aneta Lebedzińska
 Oddział Onkologii i Immunoonkologii
 Szpital MSWiA w Olsztynie
 e-mail: aneta.lebedzińska@uwm.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. Pięcioletnie przeżycie całkowite (OS) u mężczyzn z rozpoznaniem HCC nie przekracza 9%. Chorzy na zaawansowanego i nieoperacyjnego HCC są kwalifikowani do leczenia sorafenibem (inhibitor wielokinazowy), który jest pierwszym lekiem o udowodnionym wpływie na OS — zastosowanie sorafenibu w prospektywnym badaniu z randomizacją wydłużyło medianę OS u chorych na HCC o 3 miesiące, 71% pacjentów osiągnęło stabilizację choroby, ale nie odnotowano żadnego przypadku całkowitej remisji (CR).

W obecnej pracy przedstawiono przypadek 60-letniego chorego z pierwotnie nieoperacyjnym dwuogniskowym (12 × 10 cm i 10 × 8 cm) HCC, potwierdzonym w badaniu histologicznym, o zaawansowaniu klinicznym cT3aN0M0 (IIIA według 7. edycji klasyfikacji TNM), którego leczono paliatywnie sorafenibem w okresie od stycznia 2016 roku do lutego 2017 roku. W związku z uzyskaniem radiologicznej częściowej odpowiedzi (cPR) chorego zakwalifikowano do operacji. W maju 2017 roku wykonano bisegmentomię lewoboczną wątroby z resekcją zmian resztkowych segmentów 2 i 3 oraz resekcją segmentu 6. W pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym nie znaleziono komórek raka — opisano cechę ypCR. Ponowna weryfikacja materiału podważyła pierwotne rozpoznanie i ostatecznie opis zmian pooperacyjnych zakwalifikowano jako ypPR. We wrześniu 2017 roku wykonano termoablację ogniska widocznego w badaniach obrazowych w segmencie 5 wątroby. Uzyskano normalizację stężenia markera nowotworowego alfa-fetoproteiny (AFP). Po zakończeniu leczenia sorafenibem chory pozostaje pod obserwacją bez cech nawrotu choroby. W opisywanym przypadku sorafenib umożliwił przeprowadzenie radykalnego postępowania, a leczenie w założeniu paliatywnym stało się leczeniem indukującym odpowiedź. Odpowiedzi całkowite (szczególnie potwierdzone patomorfologicznie — *pathologic complete response*, pCR) w zaawansowanych nieoperacyjnych nowotworach litych po leczeniu systemowym są dość rzadkie (3–15%), a w przebiegu HCC występują wyjątkowo rzadko. Dotychczas opisano zaledwie kilkanaście przypadków CR u chorych z HCC w trakcie stosowania sorafenibu, jednak pCR stwierdzono zaledwie w kilku przypadkach na świecie.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, sorafenib, całkowita remisja

ABSTRACT

HCC is the most frequent primary malignant liver cancer. The 5-year overall survival (OS) in men diagnosed with HCC does not exceed 9%. Patients (pts) with advanced tumors are treated with sorafenib (multikinase inhibitor). In randomized trials OS advantage was in a range of 3 months for sorafenib. Stabilization of disease was achieved in 71% of pts and no case of CR was reported. We present a case of 60-year old patient with locally advanced cT3aN0M0 (stage IIIA according to 7th TNM) bifocal HCC (12 × 10 cm and 10 × 8 cm). The diagnosis was confirmed by pathologic examination. Due to clinical stage palliative treatment with sorafenib has been administered since January 2016 to February 2017. Clinical partial response (cPR) enabled the surgery. In May 2017, left-sided liver bisegmentectomy and resection of residual segment 6 were performed. Pathological report revealed ypCR. The pathology verification changed the primary diagnosis to PR. In September 2017 thermoablation of lesion in segment V of the liver was performed. The increased AFP (alpha-fetoprotein) level at baseline was normalized during treatment. The sorafenib therapy has been completed after 1 year. The patient remains in follow-up with no evidence of relapse. Treatment with sorafenib in the presented case enabled radical therapy so the palliative treatment turned out to be induction treatment. Clinical CR (especially pCR) in advanced non-operable solid tumors after systemic treatment are quite rare (3–15%), in HCC even less common. So far only few cases of achieving CR during sorafenib therapy in HCC has been described.

Key words: hepatocellular carcinoma, sorafenib, complete response

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 160–163

Wstęp

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. Na świecie odnotowuje się ponad 600 tysięcy nowych zachorowań rocznie (w Polsce rozpoznaje się rocznie około 1–2 tysięcy przypadków). Rak wątrobowokomórkowy stanowi trzecią przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych [1–4]. Pięcioletnie przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) u mężczyzn z rozpoznaniem HCC nie przekracza 9% [5]. Do najczęstszych czynników etiologicznych wpływających na wzrost zachorowalności należą: marskość wątroby poalkoholowa lub spowodowana infekcją wirusem HCV, HBV, cukrzyca, otyłość, narażenie na aflatoksyny, czynniki genetyczne związane z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu, jak hemochromatoza, tyrozynergia (typ I), galaktozemia, porfiria czy niedobór alfa 1-antytrypsyny. Mężczyźni zapadają na HCC kilkakrotnie częściej niż kobiety, a mediana zachorowania występuje około 50.–60. roku życia [6, 7].

Klasyczna chemioterapia nie znajduje zastosowania w leczeniu chorych na zaawansowanego i nieoperacyjnego HCC. Najwięcej dowodów naukowych dotyczy zastosowania doksorubicyny, która pozwala uzyskać remisję u około 10% chorych. Schematy wielolekowe nie wpływają na zwiększenie odsetka odpowiedzi, a wiążą się z większą toksycznością [8]. Przełomem w leczeniu systemowym HCC stało się zastosowanie sorafenibu — wielokinazowego inhibitora kinazy tyrozynowej.

Opis przypadku

W styczniu 2016 roku na oddział onkologii przyjęto 60-letniego pacjenta z rozpoznaniem HCC, które

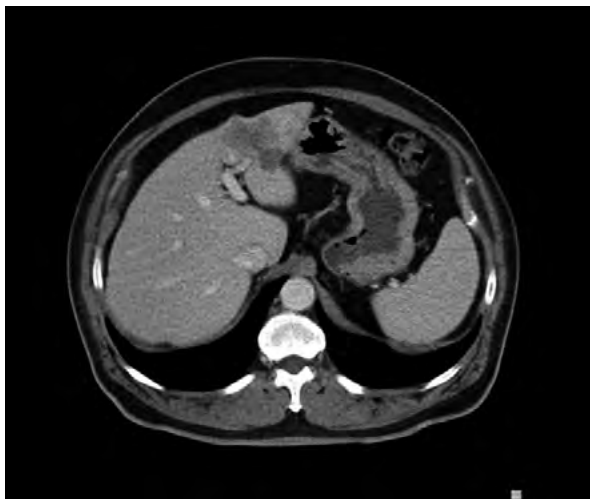
ustalono na podstawie biopsji gruboigłowej zmian wątroby opisanych w badaniach obrazowych wykonanych w toku rutynowej diagnostyki internistycznej z powodu zwiększonej nietolerancji wysiłkowej w ciągu ostatnich kilku miesięcy.

Przy przyjęciu chory był w stanie ogólnym dobrym, stopień sprawności według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił 1 i chory nie zgłaszał istotnych klinicznie dolegliwości. Odnotowano obciążenia internistyczne: dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2, otyłość oraz hiperlipidemię mieszaną.

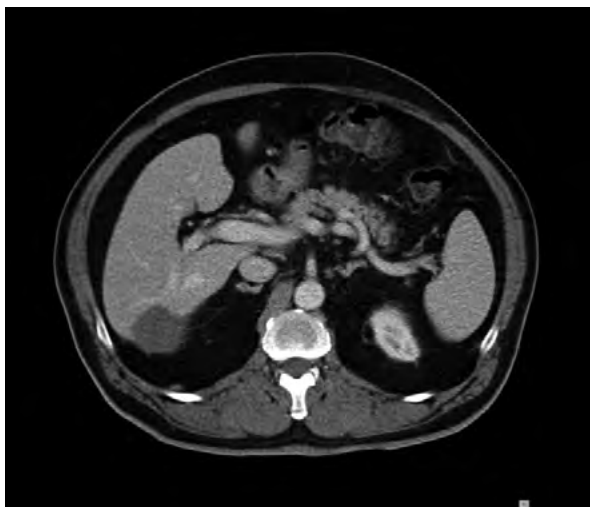
W badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy wykonanym w styczniu 2016 roku (ryc. 1) opisano hiperwaskular-



Rycina 1. Stan wyjściowy przed leczeniem — 04.01.2016. Guzy w prawym i lewym płacie wątroby, badanie w fazie żylny po podaniu dożylnym jodowego środka kontrastowego



Rycina 2. Stan po leczeniu sorafenibem — 02.02.2017. Zmniejszenie zmiany w płacie lewym, faza żylna



Rycina 3. Stan po leczeniu sorafenibem — 02.02.2017. Znaczna regresja zmiany w płacie prawym, faza żylna

ne guzy z efektem *wash-out* i centralnym rozpadem. Widoczne były 2 zmiany: w segmencie 6 o wymiarach poprzecznych 120×100 mm oraz w segmentach 2/3 o wielkości 100×82 mm. Nie stwierdzono obecności przerzutów poza wątrobą. Zaawansowanie kliniczne określono jako cT3aN0M0 (IIIA wg 7. edycji TNM).

Wykluczono infekcję wirusami hepatotropowymi HBV oraz HCV. Wydolność wątroby oceniono na klasę A w skali Childa–Pugha (5 pkt), nie stwierdzono cech marskości, a wyjściowe stężenie alfa-fetoproteiny (AFP) przed leczeniem wynosiło $83,88$ $\mu\text{m}/\text{ml}$ (N 0–5,8 $\mu\text{m}/\text{ml}$).

Chory został zakwalifikowany do leczenia paliatywnego pierwszej linii sorafenibem w dobowej dawce 800 mg doustnie codziennie.

W okresie od 12 stycznia 2016 roku do 06 lutego 2017 roku chory otrzymał 15 kursów leczenia z dobrą tolerancją wstępną. Zaobserwowano zespół zmęczenia [*Common Toxicity Criteria* (CTC) 1] i zespół ręka–stopa (CTC 1). Chory nie wymagał redukcji dawki wyjściowej leku.

W kolejnych badaniach obrazowych odnotowano stopniowe zmniejszanie się wielkości zmian w wątrobie. W kontrolnym badaniu TK z lutego 2017 roku (ryc. 2, 3) widoczne były dwie zmiany: w segmencie 6 (55×43 mm) i w segmencie 3 (55×37 mm). Opisano częściową remisję zmian (cPR, *clinical partial response*) według klasyfikacji RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1]. Normalizację stężenia markera AFP uzyskano już po 12 tygodniach leczenia.

W związku z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie chory został zakwalifikowany do radykalnego leczenia operacyjnego. W maju 2017 roku wykonano bisegmentomię lewoboczną wątroby z resekcją zmian resztkowych segmentów 2 i 3 oraz resekcję segmentu 6 wątroby. W pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym nie znaleziono komórek raka, stwierdzono całkowitą remisję po leczeniu indukującym ypCR (*complete remission*). W związku z tym, że całkowita remisja w tym nowotworze jest niezmiernie rzadkim zjawiskiem, a także z uwagi na przedoperacyjną radiologiczną odpowiedź na poziomie częściowej remisji przeprowadzono ponowną ocenę preparatów histologicznych. Stwierdzono, że w materiale pooperacyjnym widoczne są wyspy HCC, otoczone strefą włóknienia i nacieków limfocytarnych, co odpowiada częściowej remisji w odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne ypPR (*partial remission*), nie zaś całkowitej remisji, jak to opisano w materiale pierwotnym.

W kontrolnym badaniu TK z czerwca 2017 roku (ryc. 4) opisano stan po odjęciu segmentów bocznych płata lewego, obecność łoża po resekcji guza w płacie prawym bez cech wznowy miejscowej. Natomiast w płacie prawym opisano nowy hiperwaskularny guzek z efektem *wash-out* (ryc. 5). We wrześniu 2017 roku wykonano termoablację ogniska widocznego w badaniach obrazowych w segmencie 5 wątroby. W związku z brakiem zmian możliwych do monitorowania w badaniach obrazowych oraz bardzo dobrym efektem leczenia miejscowego chorego uznano za wyleczonego i wyłączono z leczenia w programie lekowym. Chory nie otrzymuje leczenia systemowego sorafenibem od lutego 2017 roku. Od tego czasu pozostaje w obserwacji. Ostatnie badanie TK wykonano we wrześniu 2018 roku — nadal utrzymywał się obraz stabilny i nie stwierdzono cech wznowy lub rozsiewu choroby. Stężenie markera AFP pozostawało w granicach normy. Chory osiągnął ponad 12 miesięcy przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*). Zastosowanie sorafenibu w opisywanym przypadku umożliwiło przeprowadzenie postępowania radykalnego, a leczenie z założenia paliatywne stało się leczeniem indukującym remisję i umożliwiającym resekcję.



Rycina 4. Stan po resekcji segmentów bocznych (2 i 3) płata lewego wraz z guzem oraz segmentu 6 — 23.06.2017



Rycina 5. Stan po operacji — 23.06.2017. W kontroli widoczny przerzut w płacie prawym

Dyskusja

Chorzy z nieoperacyjnymi HCC są kwalifikowani do terapii sorafenibem, będącym inhibitorem aktywności kinaz tyrozynowych receptorów błonowych oraz kinaz seroninowo-treoninowych wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego RAS/MAPK. Sorafenib jest pierwszym lekiem, którego zastosowanie w prospektywnym badaniu randomizowanym SHARP wydłużyło medianę OS u chorych z HCC o 3 miesiące; 71% chorych osiągnęło stabilizację choroby, nie odnotowano żadnego przypadku CR. Jedynie 2% chorych uzyskało odpowiedź kliniczną na poziomie PR [9]. Uzyskane wyniki zostały potwierdzone w badaniu azjatyckim ASIA-PACIFIC,

niemniej jednak mała liczebność badanej grupy (226 wobec 602 pacjentów w badaniu SHARP) nakazuje ostrożność w interpretacji jego wniosków [10].

Dotychczas w piśmiennictwie opisano zaledwie kilkanaście przypadków CR u chorych z HCC w trakcie leczenia sorafenibem, a pCR stwierdzono zaledwie w kilku przypadkach na świecie [11].

W ostatnich latach zakończono kilka badań klinicznych nad lekami, które mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu systemowym HCC (np. sunitynib, erlotynib, ewerolimus, brywanib), jednak żadne z nich nie udowodniło dotychczas skuteczności u chorych na HCC [12–15].

W 2016 roku zakończyło się badanie z regorafenibem (RESORCE), które wykazało pozytywny wpływ leku na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) o około 3 miesiące w porównaniu z placebo w drugiej linii leczenia [16].

Opublikowano wyniki kolejnych badań — w odniesieniu do pierwszej linii leczenia badanie REFLECT z lenwatinibem w porównaniu z sorafenibem, a w kolejnych liniach CELESTIAL z kabozantinibem oraz REACH-2 z ramucyrumabem, w których udowodniono wpływ tych leków na wydłużenie przeżyć względem placebo [17].

W 2018 roku opublikowano bardzo interesujące wyniki analizy retrospektywnej na podstawie leczenia sorafenibem ponad 800 chorych z rozpoznaniem HCC, spośród których wyodrębniono podgrupę 81 chorych (10%), którzy otrzymywali lek dłużej niż przez 12 miesięcy. W grupie leczonych długo u 11 chorych (13,7%) wystąpiła radiologiczna PR, a u kolejnych 5 (6,3%) — kliniczna CR. Dwoch pacjentów poddano przeszczepieniu wątroby, a 3 kolejnych wykonano resekcję zmiany pierwotnej. Autorzy opracowania sugerują, że chorzy otrzymujący sorafenib powyżej 1 roku odnieść mogą znaczące korzyści pod względem długotrwałego przeżycia [18].

Dotychczas nie zidentyfikowane zostały czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie u chorych na HCC otrzymujących inhibitory wielokinazowe. U większości z chorych wyniki leczenia nie są zadowalające. Obecnie w Polsce ogólnie dostępne jest jedynie leczenie sorafenibem w pierwszej linii (program lekowy). Leczenie mogą otrzymać chorzy bez przerzutów pozawątrobowych, w dobrym stanie ogólnym i bez cech niewydolności wątroby. W związku z niedostępnością kolejnych linii leczenia podjęcie decyzji o przerwaniu stosowania sorafenibu w przedstawionym przypadku było niezmiernie trudne. Leczenie podtrzymujące sorafenibem po interwencji chirurgicznej i termoablacji stanowi opcję terapeutyczną, niemniej jednak jego przebieg jest na tyle niestandardowy, że nie istnieją żadne wytyczne dalszego postępowania lub dowody na skuteczność kontynuowania leczenia systemowego.

Na uwagę zasługuje fakt, że wyniki leczenia uzupełniającego z zastosowaniem sorafenibu u chorych pierwotnie poddanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu nie miały — na podstawie dotychczasowych doświadczeń — wpływu na poprawę DFS lub OS [19]. Opisany obecnie chory od blisko 1,5 roku pozostaje w obserwacji bez konieczności podejmowania leczenia — żyje w poczuciu zdrowia, wrócił do pełnienia ról życiowych i społecznych.

Wciąż są poszukiwane nowe cele molekularne, które mogłyby być przydatne w leczeniu chorych HCC. Opublikowano wyniki badań z zastosowaniem leków anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) i anty-PD-L1 (durwalumab), anty-CTLA-4 (tremelimumab), anty-PD-L1 (atezolizumab) w połączeniu z bewacyzumabem [17]. Wymienione leki są badane zarówno w terapii paliatywnej, jak i w leczeniu uzupełniającym. Być może uda się również zidentyfikować czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie chorych z rozpoznaniem HCC poddanych immunoterapii.

Pojawiają się pierwsze doniesienia o wpływie poziomu ekspresji PD-L1, wyjściowego stężenia AFP, wielkości nacieków limfocytów T CD8+, które mogą korelować z odpowiedzią na zastosowane leki wpływające na immunologiczne punkty kontroli [20, 21]. Na uwagę zasługują związki odpowiedzi immunologicznej z mikrobiotą lub poziomem monocytów krwi obwodowej, które są przedmiotem wielu toczących się obecnie badań [22].

Na podstawie opisu powyższego przypadku należy także zwrócić uwagę na problem jakości oceny wyników badań patomorfologicznych. W przedstawionym przypadku pCR opisana w innym ośrodku została zakwestionowana i po konsultacjach ostatecznie opisana jako pPR. Całkowite remisje patologiczne w HCC po stosowaniu sorafenibu należy obecnie traktować jako przypadki kazuistyczne i każdorazowo poddawać ponownej niezależnej ocenie patomorfologicznej w ośrodku referencyjnym.

Pismienictwo

- Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009; 27(9): 1485–1491, doi: [10.1200/JCO.2008.20.7753](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7753), indexed in Pubmed: [19224838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19224838/).
- Malkowski P, Pacholczyk M, Łagiewska B, et al. Rak wątrobowokomórkowy — epidemiologia i leczenie. *Przegl Epidemiol*. 2006; 60: 731–740.
- Krawczyk M. Rak wątrobowo-komórkowy. *Medical Science Review — Hepatologia*. 2008; 8: 92–99.
- Bosch F, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004; 127(5): S5–S16, doi: [10.1053/j.gastro.2004.09.011](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.011).
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EURO-CARE Working Group. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009; 45(6): 931–991, doi: [10.1016/j.ejca.2008.11.018](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.018), indexed in Pubmed: [19171476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19171476/).
- Te Sligte K, Bourass I, Sels JP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: review of a growing medical problem. *Eur J Intern Med*. 2004; 15(1): 10–21, doi: [10.1016/j.ejim.2003.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2003.12.008), indexed in Pubmed: [15066643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15066643/).
- Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, et al. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. *J Hepatol*. 2009; 50(2): 351–357, doi: [10.1016/j.jhep.2008.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.09.011), indexed in Pubmed: [19070395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19070395/).
- Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(20): 1532–1538, doi: [10.1093/jnci/dji315](https://doi.org/10.1093/jnci/dji315), indexed in Pubmed: [16234567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234567/).
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359(4): 378–390, doi: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857), indexed in Pubmed: [18650514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650514/).
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2009; 10(1): 25–34, doi: [10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7), indexed in Pubmed: [19095497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095497/).
- Pinter M, Sieghart W. Long-term remission in advanced stage hepatocellular carcinoma? A chance for cure? *Memo*. 2018; 11(3): 185–192, doi: [10.1007/s12254-018-0431-z](https://doi.org/10.1007/s12254-018-0431-z), indexed in Pubmed: [30220924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220924/).
- Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(32): 4067–4075, doi: [10.1200/JCO.2012.45.8372](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8372), indexed in Pubmed: [24081937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081937/).
- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(6): 559–566, doi: [10.1200/JCO.2013.53.7746](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7746), indexed in Pubmed: [25547503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547503/).
- Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312(1): 57–67, doi: [10.1001/jama.2014.7189](https://doi.org/10.1001/jama.2014.7189), indexed in Pubmed: [25058218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058218/).
- Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(28): 3517–3524, doi: [10.1200/JCO.2012.48.4410](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4410), indexed in Pubmed: [23980084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980084/).
- Bruix J, Qin S, Merle P, et al. RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10064): 56–66, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9), indexed in Pubmed: [27932229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932229/).
- Pinter M, Peck-Radosavljevic M. Review article: systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48(6): 598–609, doi: [10.1111/apt.14913](https://doi.org/10.1111/apt.14913), indexed in Pubmed: [30039640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039640/).
- Sacco R, Granito A, Bargellini I, et al. Clinical outcomes with long-term sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter real-life study. *Future Oncol*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.2217/fo-2018-0281](https://doi.org/10.2217/fo-2018-0281), indexed in Pubmed: [30091371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30091371/).
- Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(13): 1344–1354, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9), indexed in Pubmed: [26361969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361969/).
- 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(10088): 2492–2502, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2), indexed in Pubmed: [28434648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434648/).
- Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017; 66(3): 545–551, doi: [10.1016/j.jhep.2016.10.029](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.029), indexed in Pubmed: [27816492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816492/).
- Hampton T. Gut microbes may shape response to cancer immunotherapy. *JAMA*. 2018; 319(5): 430–431, doi: [10.1001/jama.2017.12857](https://doi.org/10.1001/jama.2017.12857), indexed in Pubmed: [29411013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29411013/).