

Ewa Klank-Sokołowska¹, Mariola Kucharewicz¹, Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej im. Dr Ewy Pileckiej, Białostockie Centrum Onkologii

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kabozantynib w leczeniu chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Cabozantinib in the treatment of hepatocellular carcinoma patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Klank-Sokołowska E, Kucharewicz M, Wojtukiewicz MZ. Cabozantinib in the treatment of hepatocellular carcinoma patients. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 195–201. DOI: 10.5603/OCP.2019.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz
 Klinika Onkologii
 Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
 Białostockie Centrum Onkologii
 ul. Ogrodowa 12, 15–027 Białystok
 e-mail: onkologia@umb.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest szóstym co do częstości występowania nowotworem złośliwym na świecie, przy czym liczba zachorowań stale wzrasta i obecnie wynosi około 850 000 rocznie. U większości chorych nowotwór rozpoznaje się w zaawansowanym stadium, co wynika — przede wszystkim — z braku wczesnych objawów choroby. W przeciwieństwie do innych nowotworów złośliwych u ludzi, czynniki ryzyka zachorowania na HCC są dobrze poznane. U większości chorych nowotwór rozwija się w wątrobie marskiej, a wyjątek stanowi postać włóknisto-błazkowata pojawiająca się w zdrowej wątrobie. Hepatokarcynogeneza jest złożonym, wieloetapowym procesem, w którym dochodzi do zaburzeń wielu szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego, co w konsekwencji prowadzi do zróżnicowanego obrazu biologicznego choroby. W czasie życia płodowego komórki wątrobowe produkują wiele czynników, na przykład czynnik wzrostu naskórka (EGF), czynnik wzrostu śródbłonnki naczyń (VEGF) lub płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), które odgrywają znaczącą rolę w organogenezie. U dorosłego produkcja wielu z nich się zmniejsza lub nie istnieje. W wyniku uszkodzenia narządu (np. po urazie) hepatocyty podejmują ich syntezę. W przewlekle uszkodzonej wątrobie dochodzi do rozregulowania stałej produkcji tych czynników, co w konsekwencji prowadzi do hepatokarcynogenezy. Zrozumienie patogenezy HCC umożliwiło stworzenie leków, które mogą ingerować bezpośrednio w szlaki molekularne związane ze wzrostem i progresją choroby nowotworowej. Lekiem o udowodnionej skuteczności jest kabozantynib (doustny inhibitor kinazy tyrozynowej), który jest ukierunkowany na receptory VEGF, MET i AXL. Może on być rozważany u chorych na HCC z progresją choroby, po jednej lub dwóch liniach leczenia systemowego (np. po terapii sorafenibem). Stosowanie kabozantynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC poddano ocenie w prospektywnym badaniu klinicznym III fazy, w którym stwierdzono wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (OS) i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W świetle wyników tego badania zastosowanie kabozantynibu stanowi szansę na dalszą poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego HCC.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, kabozantynib, wielokinazowy inhibitor, szlaki sygnałowe, wyniki leczenia

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most frequently diagnosed malignancy in the world, with the number of cases steadily increasing. Currently around 850,000 new cases are diagnosed annually. In the majority of patients, the cancer is diagnosed at an advanced stage, which results mainly from the lack of early symptoms of the disease. Risk factors for HCC are well known. HCC usually develops in cirrhotic liver, the exception is a form of fibrolamellar carcinoma arising in a healthy liver. Hepatocarcinogenesis is a multi-stage process in which many pathways of intracellular signal transduction are disturbed, which leads to a diversified biological

characteristics of the disease. During fetal life, liver cells produce multiple factors, eg. epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) or platelet-derived growth factor (PDGF), which play a significant role in organogenesis. In adults, the production of many of the factors decreases or does not exist. As a result of an organ damage (eg. after injury), hepatocytes start the synthesis again, however temporarily. In a chronically damaged liver, a dysregulation of the production of these factors takes place, it is continuous and leads to hepatocarcinogenesis. Understanding the HCC pathogenesis has allowed the synthesis of compounds that can directly interfere with molecular pathways associated with the growth and progression of tumors. Cabozantinib (an oral tyrosine kinase inhibitor) targets VEGF, MET and AXL receptors. It may be an option in patients with HCC with disease progression after one or two lines of systemic treatment (eg. after sorafenib therapy). The use of cabozantinib in the treatment of patients with advanced HCC was evaluated in a prospective phase III study, which demonstrated a prolongation of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) as compared to patients receiving placebo. Based on the results of the study, the use of cabozantinib provides an opportunity to further improve treatment outcomes in patients with advanced HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma, cabozantinib, multikinase inhibitor, signal transduction pathways, treatment outcomes

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 241–248

Wstęp

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby. Hepatokarcynogeneza jest złożonym, wieloetapowym procesem, w którym dochodzi do zaburzeń wielu szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego, co w konsekwencji prowadzi do zróżnicowanego obrazu biologicznego choroby. W czasie życia płodowego przez komórki wątrobowe wytwarzanych jest wiele czynników wzrostu, które odgrywają znaczącą rolę w organogenezie, w tym: czynnik wzrostu naskórki (EGF, *epidermal growth factor*), insulinoподобne czynniki wzrostu (IGF, *insulin-like growth factors*), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocytes growth factor*), czynnik wzrostu śródbłonnki naczyniowej (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblasts growth factor*), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) i transformujące czynniki wzrostu- α i - β (TGF- α , - β , *transforming growth factors- α and - β*). W zdrowej wątrobie dorosłego człowieka produkcja wielu z nich zmniejsza się do minimum lub nie istnieje. Z kolei kiedy procesy regeneracyjne po uszkodzeniu narządu (np. po urazie) wymagają produkcji tych czynników, dorosłe hepatocyty na okres przejściowy podejmują ich syntezę (EGF, TGF- α , IGF i VEGF). Proces ten ulega jednak rozregulowaniu w przewlekle uszkodzonej wątrobie, co prowadzi do trwałej sygnalizacji mitochondrialnej. Podobnie jak pozostałe czynniki wzrostu (FGF, PDGF) HGF są produkowane i uwalniane ze źródeł innych niż hepatocyty (np. aktywowane wątrobowe komórki gwiazdźdźiste, miofibroblasty, komórki śródbłonnki, komórki Kupffera i nabłonek dróg żółciowych), co może przyczynić się do hepatokarcynogenezy. W patogenezie HCC nie istnieje jeden dominujący szlak sygnałowy,

jednak wprowadzenie leków ukierunkowanych na cele molekularne poszerzyło znacząco możliwości terapii systemowej chorych na ten nowotwór [1, 2].

Pierwszym lekiem o udokumentowanym wpływie na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) chorych na HCC w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby był sorafenib, który jest drobnocząsteczkowym inhibitorem wielu kinaz. Skuteczność kliniczną potwierdzono także w przypadku leku II rzutu o podobnych punktach uchwytu do sorafenibu — regorafenibu: u chorych na zaawansowanego HCC po niepowodzeniu stosowania sorafenibu wykazano istotne wydłużenie OS o niemal 3 miesiące w porównaniu z grupą kontrolną.

Nowym lekiem o udowodnionej skuteczności leczenia chorych na HCC jest kabozantinib, który jest doustnym inhibitorem kinaz tyrozynowych skierowanym przeciw VEGFR, MET i AXL. Kabozantinib jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych chorych na HCC uprzednio leczonych sorafenibem. Obecna praca przedstawia wartość kabozantinibu u pacjentów z zaawansowanym HCC.

Epidemiologia

Najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby jest HCC (ok. 85–90%), który stanowi około 4% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów na świecie i zajmuje 6. miejsce pod względem częstości występowania na świecie (ok. 850 000 nowych przypadków rocznie) oraz jest na 10. miejscu wśród zgonów z przyczyn nowotworowych. Liczba zachorowań na HCC stale wzrasta. Obserwuje się zróżnicowanie co do płci — HCC dotyczy ponad 2-krotnie częściej mężczyzn niż kobiet. W Polsce rocznie rozpoznaje się około 3000 nowych zachorowań. W przeciwieństwie do innych nowotworów złośliwych

u ludzi, czynniki ryzyka dla HCC są dobrze poznane [2–7]. Istnieje także wyraźne zróżnicowanie geograficzne występowania HCC, co jest bezsprzecznie związane z narażeniem na zakażenie wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i typu C (HCV, *hepatitis C virus*). Ponad 80% wszystkich przypadków HCC występuje w krajach rozwijających się, głównie w Chinach i krajach Azji południowo-wschodniej oraz w Afryce Subsaharyjskiej. W krajach zachodnich częstość HCC jest niska z wyjątkiem Europy południowej, gdzie zapadalność wśród mężczyzn jest wyższa.

Ryzyko zachorowania na HCC wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej chorują osoby w wieku około 50–60 lat, ale część zachorowań dotyczy także młodych osób w wieku 20–30 lat, u których obserwuje się rzadko występującą postać, tak zwanego raka włóknisto-błazkowego (FLC, *fibrolamellar carcinoma*).

Etiologia

W 70–90% przypadków HCC rozwija się na podłożu marskości wątroby, wywołanej przewlekłą infekcją wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV) lub toksycznym uszkodzeniem wątroby (alkohol, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, aflatoksyny — wytwarzane przez grzyb *Aspergillus flavus*), rzadziej chorobami metabolicznymi wątroby (szczególnie hemochromatozą — ok. 300-krotny wzrost ryzyka zachorowania na HCC) oraz z niedoboru alfa 1-antytrypsyny. Inne czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na HCC wiążą się z otyłością i opornością na insulinę. Obecnie prowadzone są badania, które pozwalają ustalić wpływ zaburzeń genetycznych na rozwój HCC. Mogą być obecne mutacje, translokacje, amplifikacje, delecje w obrębie genów supresorowych (*TP53*, *DLC1*, szlaku W-nt), onkogenów i czynników wzrostu (EGFR, VEGFR, Ras, szlak mTOR, HEDGEHOG, HGF, IGF), regulatorów cyklu komórkowego (cykliny p16 — zależnego od kinaz inhibitora 2A lub regulatora cyklu komórkowego p27). Poznanie zaburzeń genetycznych pozwala na stosowanie terapii celowanych. Celem dla leków molekularnych są szlaki przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego odpowiedzialne za proliferację komórek i wzrost guza, ale również wpływające na angiogenezę i rozsiew nowotworu [1, 7, 8].

Rozwój HCC jest skomplikowanym, wieloetapowym procesem. Przemiana od guzka regeneracyjnego w marskości wątroby, poprzez guzek dysplastyczny, do raka zwykle zajmuje wiele miesięcy. Powiększenie się zmiany do średnicy około 2 cm trwa około 12 miesięcy [9–11].

Patomorfologia

Rak wątrobowokomórkowy jest gruczolakorakiem przebiegającym jednoogniskowo, wieloogniskowo lub

w postaci rozproszonego nacieku. Może mieć różny stopień dojrzałości histologicznej — od G1 (przypominający prawidłowe hepatocyty) do G4 (niezróżnicowany). Swoistym typem jest FLC występujący głównie u osób młodych, który nie ma związku z marskością i pojawia się w niezmienionej wątrobie bez związku z zakażeniem wirusowym oraz nie przebiega ze zwiększonym stężeniem AFP w surowicy.

Diagnostyka

Objawy

Wczesne objawy HCC są niecharakterystyczne. Mogą one wynikać ze współistniejącej marskości wątroby. Przebieg wyrównanej fazy marskości wątroby może być bezobjawowy lub skąpoobjawowy. Do objawów ogólnych należą: osłabienie, utrata apetytu, spadek masy ciała, stany podgorączkowe, nudności, wymioty, biegunki, bóle w podżebrzu lub nadbrzuszu. Wątroba może być powiększona, twarda, niebolesna, guzowato zmieniona. Rozwijające się nadciśnienie wrotne prowadzi do rozwoju krążenia obocznego, pojawiają się żylaki przełyku, żylaki odbytu oraz charakterystyczna „głowa Meduzy” (poszerzona siatka naczyń włosowatych w powłokach klatki piersiowej i jamy brzusznej). Zaburzenie czynności wątroby może prowadzić do powikłań zakrzepowo-zatorowych lub skazy krwotocznej. Objawem nowotworu może być także wystąpienie żółtaczk, wodobrzusza lub encefalopatii w stanach zaawansowanych. W przebiegu HCC mogą wystąpić objawy zespołów paranowotworowych: zespoły skórno-mięśniowe, ginekomastia, poliglobulia, hiperkalcemia, hipercholesterolemia, hipoglikemia czy dysfibrinogennia [10, 12].

Badania laboratoryjne

U chorych na HCC obserwuje się nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. W morfologii krwi obwodowej pojawiają się cechy niedokrwistości, małopłytkowości, która może przechodzić w nadpłytkowość. Obserwuje się także zaburzenia układu krzepnięcia [zmniejszenie stężenia protrombiny w osoczu, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*)], a także gospodarki lipidowej (hipocholesterolemia, czasem przechodząca w hipercholesterolemię) i białkowej (hipoalbuminemia, zmniejszenie białka całkowitego). Obserwuje się hiperbilirubinemię, wzrost aktywności aminotransferaz oraz często stwierdza się przewagę aminotransferazy asparaginowej (AST, *aspartate aminotransferase*) nad alaninową (ALT, *alanine aminotransferase*) — wskaźnik de Ritisa > 1, nietolerancję glukozy lub cukrzycę typu 2 oraz, rzadko, zespół wątrobowo-nerkowy.

Jedynym serologicznym markerem wykorzystywanym w diagnostyce HCC jest stężenie AFP w surowicy [10, 12]. Wartość AFP nie wykazuje ścisłego związku z zaawansowaniem HCC. U znacznej grupy pacjentów z HCC obserwuje się wzrost stężenia AFP (α -fetoproteiny), ale u około 40% chorych nie ma wzrostu stężenia tego białka. Około 30% chorych z marskością wątroby może mieć podwyższone stężenie AFP bez występowania HCC. W postaci FLC stężenie AFP może być prawidłowe.

Diagnostyka nieinwazyjna

Rozpoznanie HCC u większości chorych opiera się na badaniach obrazowych. Najczęściej wykorzystywaną metodą we wstępnej diagnostyce, szczególnie w badaniach przesiewowych, jest badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej. Czułość tej metody mieści się w granicach 65–80%, a swoistość wynosi powyżej 90%. Podstawowymi metodami diagnostyki są: trójfazowe badanie tomografii komputerowej (TK) z kontrastem oraz obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Obraz radiologiczny jest charakterystyczny — występuje wzmocnienie kontrastowe w fazie tętnicznej badania oraz opóźnione wypłukiwanie kontrastu w fazie żylniej i opóźnionej. Zgodnie z wytycznymi atypowy obraz radiologiczny może stanowić podstawę rozpoznania bez badania histopatologicznego [13–15].

Badanie pozytonowej emisyjnej tomografii (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z TK (PET-TK) nie jest zalecane do rozpoznawania wczesnych postaci raka, ale może być przydatne w późniejszych stadiach choroby w celu wykluczenia lokalizacji poza-wątrobowej nowotworu.

Diagnostyka inwazyjna

Podstawą rozpoznania HCC jest rozpoznanie histologiczne lub — mniej wartościowe — cytologiczne. Zgodnie z zaleceniem ekspertów i europejskimi wytycznymi (wytyczne EASL 2018) w wątrobie marskiej w przypadku obecności guzka poniżej 1 cm, jeżeli nie zmienia się charakter lub nie ma wzrostu guzka, należy powtarzać USG jamy brzusznej co 4 miesiące. Jeżeli guz powiększa się do średnicy 1–2 cm, to należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę obrazową (TK, MRI). Zmiana ogniskowa 1–2 cm wymaga potwierdzenia w dwóch badaniach z kontrastem. W przypadku guzków powyżej 2 cm do rozpoznania HCC wystarczy typowy obraz radiologiczny (jak opisano powyżej) w pojedynczym badaniu obrazowym.

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby pomaga w doborze najbardziej optymalnej strategii leczenia pacjenta. Oprócz konieczności wykonania badań obrazowych wymagana jest ocena stanu sprawności

chorego i czynności wątroby. Istnieje kilka systemów klasyfikacji klinicznego zaawansowania HCC. Klasyfikacja TNM ocenia jedynie stopień zaawansowania choroby, a nie uwzględnia towarzyszących zaburzeń czynności wątroby ocenianych w skali Child-Pugh. Obecnie rzadko stosuje się skalę Okudy, uwzględniającą informację o guzie nowotworowym i czynności wątroby. W Europie najpopularniejsza jest klasyfikacja *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), która ocenia wszystkie wymienione czynniki (zaawansowanie guza, stan wydolności wątroby wg skali Child-Pugh i stan sprawności chorego). Klasyfikacja BCLC dzieli chorych na 5 kategorii (0, A, B, C i D). Podział BCLC jest pomocny podczas kwalifikowania chorych do leczenia [3, 4, 13, 16–18].

Leczenie chirurgiczne

Kryteria kwalifikowania chorych na HCC do zabiegu operacyjnego i transplantacji są wysoce restrykcyjne, ale wymienione zabiegi dają szansę całkowitego wyleczenia. Resekcję nowotworu w marskiej wątrobie można rozważać u chorych w stadium 0 lub A. U chorych bez marskości wątroby leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru, ponieważ mimo resekcji dużej objętości narządu nie ma ryzyka niewydolności wątroby. Klasycznymi kryteriami kwalifikacji pacjentów z HCC do transplantacji są tak zwane kryteria mediolańskie — do przeszczepienia można kwalifikować chorych z jedną zmianą guzową w wątrobie mniejszą niż 5 cm lub maksymalnie trzema zmianami w wątrobie o wielkości nieprzekraczającej 3 cm. W praktyce często stosuje się kryteria rozszerzone, tak zwane kryterium „do siedmiu” — wielkość największego ogniska w centymetrach oraz liczbę pozostałych ognisk sumuje się maksymalnie do 7 [13, 19–21].

Miejscowe metody leczenia

U odpowiednio dobranej grupy pacjentów z nawrotem choroby po przebytych leczeniu chirurgicznym lub niezakwalifikowanych do resekcji czy transplantacji znaczącą poprawę rokowania, a nawet długotrwałe remisje można uzyskać dzięki zastosowaniu metod leczenia miejscowego, do których należą: ablacja prądem o dużej częstotliwości (RFA, *radiofrequency ablation*), przezskórna iniekcja alkoholu, radioembolizacja, przetętnicza chemoembolizacja (TAE, *transarterial embolization*) lub krioblacja [22–24].

Leczenie systemowe

Postęp w zrozumieniu patogenezы HCC umożliwił opracowanie leków, które mogą ingerować bezpośrednio

w szlaki molekularne związane ze wzrostem i progresją nowotworu. Udowodniony wpływ na wydłużenie czasu przeżycia chorych z rozpoznaniem HCC ma sorafenib, który jest doustnym inhibitorem drobnocząsteczkowym wielu kinaz tyrozynowych (Raf, VEGFR, PDGR-b, KIT, FTL-3, RET) i charakteryzuje się aktywnością antyangiogenną i antyproliferacyjną. Podstawą rejestracji sorafenibu do stosowania w leczeniu HCC było międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją o akronimie SHARP (*Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assesment Randomized Protocol*). Wyniki badania wykazały istotne wydłużenie OS pacjentów z HCC leczonych sorafenibem w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Do badania włączono 602 chorych z zaawansowanym HCC, przy czym około 90% pochodziło z ośrodków europejskich. Leczenie sorafenibem rzadko wiązało się z obiektywną odpowiedzią na leczenie — odsetek odpowiedzi częściowych (PR, *partial response*) wyniósł jedynie 2,3%, a częściej obserwowano stabilizację choroby (ok. 71%). Mediana OS otrzymujących sorafenib wyniosła 10,7 miesiąca i była o niemal 3 miesiące dłuższa niż w grupie kontrolnej [25, 26]. W innym badaniu klinicznym III fazy, o konstrukcji podobnej do badania SHARP, dokonano oceny skuteczności stosowania sorafenibu w populacji azjatyckiej i stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby (o 42%) i istotną redukcję ryzyka zgonu (o 33%). Należy zwrócić uwagę na różnicę w sile statystycznej obu tych badań oraz różnicę w etiologii HCC — w badaniu azjatyckim chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) typu B stanowili około 75% ocenianej populacji, podczas gdy w badaniu europejskim około 30% chorych. Do badania azjatyckiego włączano także chorych w gorszym stanie ogólnym i z bardziej zaawansowanym HCC w porównaniu z badaniem europejskim, stąd też zarówno rokowanie, jak i wyniki leczenia w krajach azjatyckich były ogólnie gorsze [27, 28]. W Polsce terapia sorafenibem jest refundowana w ramach programu lekowego. Lek ten jest wskazany w terapii pacjentów z HCC z zaawansowaniem choroby, które uniemożliwia leczenie chirurgiczne lub u osób z nawrotem choroby po radykalnym postępowaniu operacyjnym, w sytuacji niepowodzenia stosowanych uprzednio metod leczenia miejscowego lub gdy są one niedostępne.

Kolejną opcją leczenia systemowego chorych na HCC jest regorafenib, który jest wielokinazowym inhibitorem o podobnych do sorafenibu punktach uchwytu (struktura różni się tylko jednym podstawnikiem). Regorafenib jest lekiem II rzutu u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego HCC, którzy w I. linii otrzymywali sorafenib z dobrą tolerancją kliniczną, ale po okresie uzyskania korzyści stwierdzono progresję choroby. W badaniu klinicznym regorafenib porównywano z placebo, a głównym kryterium w ocenie skuteczności

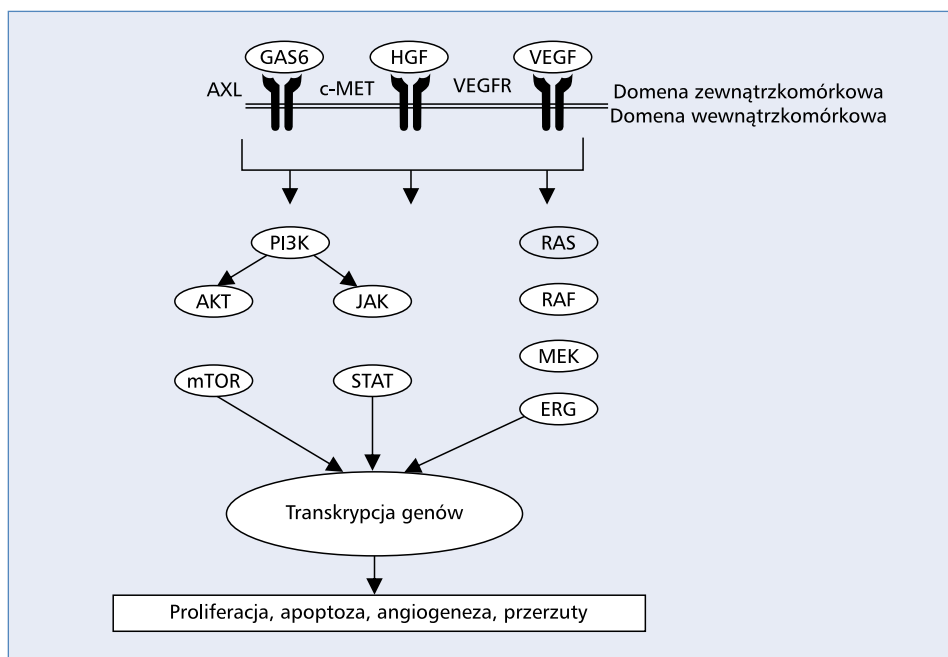
leczenia był OS. Wykazano, że regorafenib wydłużył OS — mediana wyniosła 10,6 miesiąca w porównaniu z 7,8 miesiąca u chorych z grupy otrzymującej placebo [29]. Obecnie w Polsce leczenie regorafenibem nie jest refundowane.

Nowym lekiem o udowodnionej skuteczności wpływającym na szlaki molekularne związane ze wzrostem guza i progresją HCC jest kabozantynib [30, 31]. Kabozantynib może być rozważany u osób z progresją choroby, którzy otrzymali jedną lub dwie linie leczenia systemowego, a mają zachowaną prawidłową funkcję wątroby i pozostają w stanie sprawności ogólnej 0–1 według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). W dniu 12 listopada 2018 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicine Agency*) zatwierdziła kabozantynib do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na HCC, którzy wcześniej otrzymywali sorafenib.

Kabozantynib jest doustnym nieselektywnym, wielokinazowym inhibitorem skierowanym przeciwko receptorowi typu 2 dla VEGF (VEGFR2), receptorowi przejścia mezenchymalno-nabłonkowego MET oraz kinazie tyrozynowej receptora AXL (ryc. 1) [32, 33]. Poprzez hamowanie kinaz tyrozynowych wpływa na procesy związane ze wzrostem nowotworu, angiogenezą, tworzeniem przerzutów, przebudową kości i opornością na leki. Wpływ na szlak VEGF jest znanym celem terapeutycznym w HCC, ale korzyści kliniczne są niewystarczające. Hamowanie dodatkowych szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych może skutecznie poprawić efektywność leczenia. Podobnie jak VEGFR, receptory kinaz tyrozynowych MET i AXL są indukowane niedotlenieniem guza, odgrywają one istotną rolę w biologii nowotworów. Zaburzenie regulacji receptorów szlaku HGF/cMET ma kluczowe znaczenie dla regeneracji hepatocytów po uszkodzeniu wątroby. Obie kinazy są zaangażowane także w powstawanie oporności na terapie antyangiogenne. Wysoka ekspresja MET i AXL może się wiązać ze złym rokowaniem chorych z rozpoznaniem HCC.

W badaniu klinicznym II fazy z randomizacją wykazano aktywność kliniczną kabozantynibu u chorych na zaawansowanego HCC, przy czym wyniki były niezależne od wcześniejszego postępowania (stosowanie sorafenibu — tak lub nie). Mediana OS wyniosła 11,5 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) osiągnęła 5,2 miesiąca.

Na podstawie wymienionych wyżej wyników przeprowadzono badanie III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo (CELESTIAL). Rekrutację do badania przeprowadzono w 19 krajach w okresie od września 2013 do września 2017 roku. Do badania włączono 707 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego HCC, którzy nie kwalifikowali się do leczenia radykalnego i uprzednio otrzymywali



Rycina 1. Mechanizm działania kabozyntynibu

sorafenib w 1. linii leczenia. Kryteria włączenia obejmowały: wiek powyżej 18 lat, stan sprawności ECOG 0–1, grupę A według klasyfikacji Child-Pugh, prawidłową funkcję nerek i nieobecność nieprawidłowości w zakresie parametrów czynności układu krwiotwórczego. Chorzy mogli wcześniej otrzymać jedną linię leczenia — oprócz sorafenibu — w zaawansowanym stadium choroby. Chorych w stosunku 2:1 losowo przydzielono do grup otrzymujących kabozyntynib (470 osób) lub placebo (237 osób). Stratyfikację randomizacji dokonano według czynnika etiologicznego (HBV z lub bez HCV, HCV — bez HBV, lub inne), regionu geograficznego (Azja lub inny region) oraz obecności przerzutów poza wątrobą i naciekania dużych naczyń krwionośnych. Kabozyntynib był stosowany doustnie w dobowej dawce 60 mg. Przerwę w leczeniu lub redukcję dawki do 40 mg i 20 mg stosowano w celu opanowania działań niepożądanych. Leczenie kontynuowano dopóki chorzy odnosili korzyść kliniczną lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym było OS, drugorzędowymi celami był PFS i odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*). Odpowiedź oceniano na podstawie TK w skali RECIST 1.1 co 8 tygodni, przy czym chorzy mogli kontynuować zaślepione leczenie po stwierdzeniu radiologicznej progresji choroby, dopóki odnosili korzyść kliniczną. Na podstawie analizy danych stwierdzono, że mediana OS w grupie otrzymującej kabozyntynib wyniosła 10,2 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 9,1–12,0 mies.], zaś w grupie otrzymującej placebo — 8,0 miesiąca (95% CI: 6,8–9,4 mies.).

Ryzyko zgonu zmniejszyło się o 24% [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,76; 95% CI: 0,63–0,92; $p = 0,005$]. Mediana PFS w grupie otrzymującej kabozyntynib wyniosła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,0–5,5 mies.), a w grupie z placebo 1,9 miesiąca (95% CI: 1,9 mies.). Ryzyko progresji choroby zmniejszyło się o 56% (HR = 0,44; 95% CI: 0,36–0,52; $p < 0,001$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi na postawie RECIST 1.1 wyniósł 4% w grupie z kabozyntynibem (18 z 470 osób uzyskało częściową remisję) i mniej niż 1% w grupie z placebo (1 z 237 osób). Kontrolę choroby (odpowiedzi częściowe i stabilizację) osiągnięto u 64% chorych leczonych kabozyntynibem (300 osób) w porównaniu z 33% (79 osób) z grupy z placebo. W badaniu klinicznym CELESTIAL średni czas leczenia kabozyntynibem wyniósł 3,8 miesiąca, zaś w grupie otrzymującej placebo 2 miesiące. Dawkę zmniejszono u 62% osób otrzymujących kabozyntynib ($n = 291$) i 13% w grupie z placebo ($n = 30$). Średnia dzienna dawka kabozyntynibu wynosiła 35,8 mg, a w grupie placebo 58,9 mg, przy czym mediana czasu do pierwszej redukcji dawki wynosiła 38 dni, a do pierwszego wstrzymania podawania kabozyntynibu 28 dni. Większość powikłań obserwowanych w trakcie stosowania kabozyntynibu była zbieżna z profilem działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia z użyciem innych inhibitorów kinaz tyrozynowych o aktywności anty-VEGFR. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach była wysoka i wynosiła 99% vs. 92%, z czego w stopniu 3. i 4. odnotowano, odpowiednio: 68% i 36%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. w grupie

leczonej kabozantynibem były: zespół ręka–stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) — 17% vs. 0%, nadciśnienie tętnicze — 16% vs. 2%, wzrost aktywności aminotransferaz — 12% vs. 7%, zmęczenie — 10% vs. 4%, biegunka — 10% vs. 2% [34]. Najczęstszym powodem redukcji dawki leku u otrzymujących kabozantynib były erytrodyzestezje dłoniowo-podeszwowe (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie tętnicze (7%) i wzrost aktywności aminotransferaz (6%).

Podsumowując, leczenie kabozantynibem chorych uprzednio leczonych systemowo z powodu zaawansowanego HCC skutkowało statystycznie i klinicznie istotnie dłuższym OS i PFS w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Podsumowanie

Postęp w zrozumieniu patologii molekularnej HCC przyczynił się do opracowania leków ukierunkowanych na szlaki sygnałowe [18, 35]. Trwają badania przedkliniczne i kliniczne nad kolejnymi lekami w terapii HCC. Ostatnio duże nadzieje wiąże się z immunoterapią, stosowaną w różnych typach nowotworów. Aktualnie toczy się wiele badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność nowych terapii w leczeniu HCC, między innymi z udziałem niwolumabu, pembrolizumabu, tremelimumabu i lenwatinibu [36–39]. Wydaje się, że może to przełożyć się na poprawę wyników leczenia chorych na uogólnionego HCC już w najbliższej przyszłości.

Piśmiennictwo

- Höpfner M, Schuppan D, Scherübl H. Growth factor receptors and related signalling pathways as targets for novel treatment strategies of hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(1): 1–14, indexed in Pubmed: [18176955](#).
- Torre L, et al. Global cancer statistics 2012. *Global cancer statistics 2012, CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 87–108.
- Galle P, Forner A, Llovet J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018; 69(1): 182–236, doi: [10.1016/j.jhep.2018.03.019](#).
- Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018; 29(supl 4): 238–255.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): E359–E386, doi: [10.1002/ijc.29210](#), indexed in Pubmed: [25220842](#).
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(1): 7–30, doi: [10.3322/caac.21442](#), indexed in Pubmed: [29313949](#).
- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007; 132(7): 2557–2576, doi: [10.1053/j.gastro.2007.04.061](#), indexed in Pubmed: [17570226](#).
- Kudo M. Signaling pathway/molecular targets and new targeted agents under development in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(42): 6005–6017, doi: [10.3748/wjg.v18.i42.6005](#), indexed in Pubmed: [23155330](#).
- Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis*. 2005; 25(2): 133–142, doi: [10.1055/s-2005-871193](#), indexed in Pubmed: [15918142](#).
- Simon K. Etiopatogeneza raka wątrobowokomórkowego 2012. *Kompendium postępowania w nowotworach wątroby*. 2012: 12–18.
- Górnicka B, Nasierowska-Guttmejer A. Rak wątrobowokomórkowy — podstawy diagnostyki morfologicznej. 2014; 18(1): 9–13.
- Pazgan-Simon M, Zuwała-Jagiello J. *Kompendium postępowania w nowotworach wątroby*. 2012: 19–21.
- Krawczyk M, Wasilewicz M, Hartleb M, et al. Rozpoznanie i leczenie raka wątrobowo komórkowego. Rekomendacje sekcji hepatologicznej PTG. *Gastroenterologia Praktyczna*. 2016.
- Krzakowski M, Zieniewicz A, Habior A, et al. Rak wątrobowokomórkowy — rozpoznanie i leczenie. *Med Prakt Onkol*. 2009; 6: 73.
- Ayuso C, Rimola J, García-Criado A. Imaging of HCC. *Abdom Imaging*. 2012; 37(2): 215–230, doi: [10.1007/s00261-011-9794-x](#), indexed in Pubmed: [21909721](#).
- National Comprehensive Cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers, vers. 2017; 4.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona — 2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol*. 2001; 35(3): 421–430, indexed in Pubmed: [11592607](#).
- Akoad ME, Pomfret EA. Surgical resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015; 19(2): 381–399, doi: [10.1016/j.cld.2015.01.007](#), indexed in Pubmed: [25921669](#).
- Marín-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003; 47(1): 13–27, indexed in Pubmed: [12853096](#).
- Maikowski P, Chmura A, Pacholczyk M, et al. Przeszczepienie wątroby — metody klasyczne i warianty. *Med Sci Rev Hepatol*. 2005: 119–126.
- Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005; 25(2): 181–200, doi: [10.1055/s-2005-871198](#), indexed in Pubmed: [15918147](#).
- Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg*. 2004; 240(5): 900–909, indexed in Pubmed: [15492574](#).
- Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 127: S179–88.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003; 37(2): 429–442, doi: [10.1053/jhep.2003.50047](#), indexed in Pubmed: [12540794](#).
- 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](#), indexed in Pubmed: [18650514](#).
- Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9(6): 739–745, doi: [10.1586/era.09.41](#), indexed in Pubmed: [19496710](#).
- 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](#), indexed in Pubmed: [19095497](#).
- Tokajuk P, Uścińowicz A, Wojtukiewicz MZ. Sorafenib w leczeniu chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. *Contemp Oncol*. 2014; 18(1): 41–46.
- Bruix J, Qin S, Merle Ph., Granito A. Regorafenb for patients with hepatocellular carcinoma who progresse on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 56–66.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 54–63, doi: [10.1056/NEJMoa1717002](#), indexed in Pubmed: [29972759](#).
- Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol*. 2017; 28(3): 528–534, doi: [10.1093/annonc/mdw651](#), indexed in Pubmed: [28426123](#).
- Xiang Q, Chen W, Ren M, et al. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(11): 2959–2970, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-2620](#), indexed in Pubmed: [24700742](#).
- Rankin EB, Giaccia AJ. The receptor tyrosine kinase AXL in cancer progression. *Cancers (Basel)*. 2016; 8(11): E103, doi: [10.3390/cancers8110103](#), indexed in Pubmed: [27834845](#).
- Gerendassh BS, Creel PA. Praktyczne postępowanie w przypadku działań niepożądanych związanych z leczeniem kabozantynibem

- chorych z rakiem nerkowokomórkowym. *Onco Targets and Therapy*. 2017; 10: 5053–5064.
35. Heinrich B, Czauderna C, Marquardt JU. Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma. *Oncol Res Treat*. 2018; 41(5): 292–297, doi: [10.1159/000488916](https://doi.org/10.1159/000488916), indexed in Pubmed: [29705790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705790/).
 36. El-Khoueiry A, 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. *The Lancet*. 2017; 389(10088): 2492–2502, doi: [10.1016/S1473-0733\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S1473-0733(17)31046-2).
 37. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. KEYNOTE-224 investigators. 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(7): 940–952, doi: [10.1016/S1473-0733\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1473-0733(18)30351-6), indexed in Pubmed: [29875066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29875066/).
 38. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013; 59(1): 81–88, doi: [10.1016/j.jhep.2013.02.022](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.022), indexed in Pubmed: [23466307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23466307/).
 39. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391(10126): 1163–1173, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1), indexed in Pubmed: [29433850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433850/).
 40. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003; 228(1): 235–240, doi: [10.1148/radiol.2281020718](https://doi.org/10.1148/radiol.2281020718), indexed in Pubmed: [12759473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12759473/).
 41. Fabregat I. Dysregulation of apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(5): 513–520, indexed in Pubmed: [19195051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19195051/).
 42. Vogel A, Cervantes A, Chaul et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29(supl 4): iv238–iv255.
 43. Pazgan-Simon M, Simon K. Problemy diagnostyczne w rozpoznaniu raka pierwotnego wątroby. *Hepatology*. 2011.
 44. Di Bisceglie AM, Bolondi L, Cheng AL, Cheng A-L. Rak wątrobowokomórkowy. *Via Medica*. 2010.
 45. Forner A, Llovet J, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2012; 379(9822): 1245–1255, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61347-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61347-0).
 46. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, et al. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol*. 2016; 25(2): 74–85, doi: [10.1016/j.suronc.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.03.002), indexed in Pubmed: [27312032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312032/).
 47. Knox JJ, Cleary SP, Dawson LA. Localized and systemic approaches to treating hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(16): 1835–1844, doi: [10.1200/JCO.2014.60.1153](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.1153), indexed in Pubmed: [25918289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918289/).
 48. Bupathi M, Kaseb A, Meric-Bernstam F, et al. Hepatocellular carcinoma: Where there is unmet need. *Mol Oncol*. 2015; 9(8): 1501–1509, doi: [10.1016/j.molonc.2015.06.005](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.06.005), indexed in Pubmed: [26160430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160430/).
 49. Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist*. 2010; 15(11): 1198–1204, doi: [10.1634/theoncologist.2010-0180](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0180), indexed in Pubmed: [21036880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21036880/).
 50. Yada M, Masumoto A, Motomura K, et al. Indicators of sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(35): 12581–12587, doi: [10.3748/wjg.v20.i35.12581](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i35.12581), indexed in Pubmed: [25253961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25253961/).
 51. Shao YY, Shau WY, Chan SY, et al. Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncology*. 2015; 88(6): 345–352, doi: [10.1159/000369559](https://doi.org/10.1159/000369559), indexed in Pubmed: [25572912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572912/).
 52. Gbolahan OB, Schacht MA, Beckley EW, et al. Locoregional and systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2017; 8(2): 215–228, doi: [10.21037/jgo.2017.03.13](https://doi.org/10.21037/jgo.2017.03.13), indexed in Pubmed: [28480062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480062/).
 53. Murata S, Mine T, Sugihara F, et al. Interventional treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37): 13453–13465, doi: [10.3748/wjg.v20.i37.13453](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i37.13453), indexed in Pubmed: [25309076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309076/).
 54. Siu EHL, Chan AWH, Chong CCN, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma: immunotherapy from checkpoint blockade to potential of cellular treatment. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 89, doi: [10.21037/tgh.2018.10.16](https://doi.org/10.21037/tgh.2018.10.16), indexed in Pubmed: [30603725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30603725/).
 55. Greten T, Sangro B. Targets for immunotherapy of liver cancer. *Journal of Hepatology*. 2018; 68(1): 157–166, doi: [10.1016/j.jhep.2017.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.007).
 56. Llovet J, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16018, doi: [10.1038/nrdp.2016.18](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18).
 57. Prieto J, Melero I, Sangro B. Immunological landscape and immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(12): 681–700, doi: [10.1038/nrgastro.2015.173](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.173), indexed in Pubmed: [26484443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26484443/).
 58. Greten TF, Ormandy LA, Fikuart A, et al. Immunotherapy of HCC. *Rev Recent Clin Trials*. 2008; 3(1): 31–39, indexed in Pubmed: [18474013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18474013/).
 59. Brar G, Greten TF, Brown ZJ. Current frontline approaches in the management of hepatocellular carcinoma: the evolving role of immunotherapy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018; 11: 1–12, doi: [10.1177/1756284818808086](https://doi.org/10.1177/1756284818808086), indexed in Pubmed: [30377451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377451/).
 60. Ikeda M, Morizane C, Ueno M, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48(2): 103–114, doi: [10.1093/jcco/hyx180](https://doi.org/10.1093/jcco/hyx180), indexed in Pubmed: [29253194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253194/).
 61. Friedman LS, Keefe EB. *Handbook of liver diseases*. 3th Ed. Churchill Livingstone, New York. 2012.