

Piotr Potemski 

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Systemic treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Potemski P. Systemic treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0047.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii
 im. M. Kopernika w Łodzi
 e-mail: piotr.potemski@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszym typem histologicznym wśród pierwotnych raków wątroby, które są drugą pod względem częstości przyczyną zgonów nowotworowych na świecie. U niektórych chorych istnieje możliwość zastosowania resekcji, wykorzystania metod ablacyjnych, przeprowadzenia przeszczepienia narządu lub chemoembolizacji przętętnicznej. Jednak większość chorych może otrzymać tylko leczenie systemowe, pod warunkiem że są w dobrym stanie sprawności ogólnej i mają zachowany dobry stopień wydolności wątroby. Ogółem odsetek przeżyć 5-letnich wynosi w Europie tylko 12%. Od 2008 roku sorafenib był jedynym lekiem, który poprawiał rokowanie w leczeniu pierwszej linii. Regorafenib i kabozantynib okazały się skuteczne w drugiej linii leczenia. Badanie III fazy IMbrave150, którego wyniki niedawno opublikowano, pokazało, że połączenie atezolizumabu z bewacyzumabem jest o wiele skuteczniejsze niż sorafenib w pierwszej linii leczenia. Wyniki badania IMbrave150 najprawdopodobniej całkowicie zmienią codzienną praktykę kliniczną.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, leczenie systemowe, sorafenib, atezolizumab, bewacyzumab

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most common histologic type among primary liver neoplasms, which are the second cause of cancer-related deaths worldwide. Resection, ablation, liver transplantation or transarterial chemoembolization can be used in some patients but majority of patients receive systemic treatment provided their performance status is good and liver function is preserved. Overall, 5-year survival remains low and in Europe is 12%. Since 2008 sorafenib was the only drug with proven survival improvement in the first-line treatment. Regorafenib and cabozantinib showed efficacy in second-line treatment. Recently published the results of IMbrave150 trial showed that combination of atezolizumab with bevacizumab is much more effective than sorafenib in the first-line treatment. These results of IMbrave150 study will most probably change a daily-practice entirely.

Key words: hepatocellular carcinoma, systemic treatment, sorafenib, atezolizumab, bevacizumab

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 4: 245–249

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. Pierwotne nowotwory wątroby stanowią drugą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu

chorób onkologicznych na świecie [1]. Liczba nowych zachorowań na pierwotnego raka wątroby w ciągu roku sięga 800 tys., a około 750 tys. osób umiera. Mężczyźni chorują niemal trzykrotnie częściej niż kobiety, a największa zachorowalność dotyczy krajów wschodniej i południowo-wschodniej Azji. Zachorowalność

Tabela 1. Skala wydolności wątroby według Childa–Pugha [5]

Parametr	Liczba punktów		
	1	2	3
Encefalopatia (stopień)	0	1–2	3–4
Wodobrzusze	Brak	Niewielkie	Znaczne
Stężenie albumin w surowicy [g/dl]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
Stężenie bilirubiny w surowicy [mg/dl]	< 2	2–3	> 3
Suma punktów	5–6	7–9	10–15
Klasa wydolności wątroby	A	B	C
Ryzyko operacyjne	Małe	Umiarkowane	Duże

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 2. Skala *Barcelona-Clinic Liver Cancer* [6]

Kategoria	0	A	B	C	D
Cechy	Pojedynczy guz < 2 cm i kategoria Childa–Pugha A, i PS 0	1–3 guzów < 3 cm i kategoria Childa–Pugha A, i PS 0	Mnogie zmiany, nieresekcyjne i kategoria Childa–Pugha A, i PS 0	Naciekanie naczyń wrotnych lub rozsiew pozawątrobowy i kategoria Childa–Pugha A, i PS 0–2	Brak możliwości wykonania przeszczepienia wątroby i kategoria Childa–Pugha B–C lub PS 3–4
Leczenie	RFA, resekcja	RFA, resekcja, przeszczepienie wątroby	TACE	Leczenie systemowe	Leczenie wyłącznie objawowe

PS (*performance status*) — stan sprawności; RFA (*radiofrequency ablation*) — ablacja prądem o częstotliwości radiowej; TACE (*transarterial chemoembolization*) — chemoembolizacja przez tętniczą

na raka wątroby rośnie także w krajach zachodnich, np. w Stanach Zjednoczonych według rejestru SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) zachorowalność na HCC wzrosła z 1,51/100 tys. w 1973 roku do 6,20/100 tys. w roku 2011 [2].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 roku w Polsce na raka wątroby zachorowało niemal 1500 osób, a zmarło z tego powodu ponad 2 tys. pacjentów [3].

Rokowanie chorych na pierwotne nowotwory wątroby jest złe — odsetek przeżyć 5-letnich wynosi w Europie 12% [4].

Metody leczenia radykalnego obejmują resekcję miąższu wątroby, ablację prądem o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*) oraz przeszczepienie narządu. Wartościową metodą, która może być stosowana u części chorych, jest chemoembolizacja przez tętniczą (TACE, *transarterial chemoembolization*). Brak możliwości wykorzystania lub nieskuteczność wymienionych metod leczenia stanowi wskazanie do stosowania paliatywnego leczenia systemowego.

Wybór metody leczenia zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu oraz stopnia wydolności wątroby. Opracowano wiele skal oceniających czynność wątroby — najstarszą jest skala Chil-

da–Pugha, pierwotnie przeznaczona do oceny ryzyka leczenia chirurgicznego (tab. 1). Skala Childa–Pugha była powszechnie używana podczas kwalifikowania chorych do prospektywnych badań klinicznych, ponieważ wymogiem była kategoria A. Użyteczną skalą łączącą ocenę czynności wątroby, stanu sprawności ogólnej chorych oraz zaawansowania choroby jest tzw. skala barcelońska (BCLC, *Barcelona-Clinic Liver Cancer*). Poza informacjami rokowniczymi skala BCLC ma implikacje terapeutyczne (tab. 2).

Chemioterapia

Wartość klasycznych leków cytotoksycznych u chorych na zaawansowanego HCC jest niepotwierdzona. Wiele lat temu opublikowano wyniki prospektywnego badania z grupą kontrolną, przeprowadzonego w małej grupie chorych, wskazującego, że doksorubicyna może śladowo (mediana 10,6 vs. 7,5 tygodnia) wydłużyć czas przeżycia ogólnego (OS, *overall survival*) w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, kosztem jednak znacznej toksyczności [7]. Wartość doksorubicyny w systemowym leczeniu paliatywnym nie została jednak potwierdzona w kolejnych badaniach.

Leki antyangiogenne

Era nihilizmu terapeutycznego dotyczącego osób z zaawansowanym HCC została zakończona w roku 2008, kiedy opublikowano wyniki badania III fazy SHARP (*Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol*) [8]. Do badania włączono 602 wcześniej nieleczonych systemowo chorych w stanie sprawności ogólnej według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0–2 i kategorią wydolności wątroby A według klasyfikacji Childa–Pugha. W ramieniu eksperymentalnym zastosowano sorafenib, a w ramieniu kontrolnym placebo. Sorafenib jest inhibitorem kinaz serynowo-treoninowych RAF-1 i BRAF, a także kinaz tyrozynowych VEGFR1–3 i PDGFR- β . Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania SHARP były OS oraz czas do wystąpienia progresji objawowej, definiowanej jako pogorszenie jakości życia o co najmniej 4 pkt w kwestionariuszu FHSI-8 (*FACT Hepatobiliary Symptom Index*) utrzymujące się przynajmniej przez 3 tygodnie lub pogorszenie stanu sprawności ogólnej do 4 w skali ECOG, lub zgon. Badanie okazało się pozytywne tylko w odniesieniu do pierwszego z punktów końcowych — sorafenib wpłynął na zwiększenie mediany OS o 2,8 miesiąca (10,7 vs. 7,9 miesiąca), a zmniejszenie hazardu względnego zgonu (HR, *hazard ratio*) wyniosło 0,69 [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,55–0,87; $p < 0,001$]. Mediany czasu wolnego od progresji objawowej wyniosły, odpowiednio, 4,1 vs. 4,9 miesiąca ($p = 0,77$).

Wartość sorafenibu potwierdzono także w badaniu, w którym nie było formalnych punktów końcowych, przeprowadzonym wśród mieszkańców Chin, Korei Południowej i Tajwanu [9].

Sunitynib jest inhibitorem wielu receptorowych kinaz tyrozynowych, m.in. VEGFR1–3, PDGFR α , PDGFR β , KIT, FLT3, CSF-1R i RET. Przeprowadzono zatem badanie III fazy SUN1170 HCC, w którym porównano sunitynib z sorafenibem w pierwszej linii leczenia paliatywnego [10]. Do badania włączono ponad 1000 chorych, pierwszorzędownym punktem końcowym był OS i założono, że sunitynib będzie skuteczniejszy albo przynajmniej nie gorszy od sorafenibu. Badanie przerwano przedwcześnie z powodu wyniku analizy daremności oraz ze względów bezpieczeństwa — OS u chorych otrzymujących sunitynib był krótszy, a toksyczność leku była większa.

W badaniu III fazy CALGB 80802 wykazano, że u chorych leczonych sorafenibem dołączenie dokсорubicyny nie poprawia rokowania [11].

Lenwatinib jest wielokinazowym inhibitorem hamującym VEGFR1–3, FGFR1–4, PDGFR α , RET i KIT. Zaplanowano i przeprowadzono badanie typu *non-inferiority* porównujące lenwatinib z sorafenibem [12]. Pierwszorzędownym punktem końcowym był OS,

najpierw zaplanowano testowanie hipotezy *non-inferiority*, a w przypadku jej udowodnienia założono testowanie hipotezy *superiority*. Założono, że lenwatinib ma zachować przynajmniej 60% wpływu sorafenibu na wydłużenie OS w porównaniu z placebo. Wartość delta określono zatem jako górną granicę 95% CI dla HR OS mniejszą niż 1,08. Do badania włączono 954 chorych, a HR OS w populacji *intent-to-treat* wyniósł 0,92 (95% CI 0,79–1,06), co pozwoliło na odrzucenie hipotezy zerowej. Potwierdzono to także w grupie 929 chorych leczonych zgodnie z protokołem. Lenwatinib nie wpłynął jednak na poprawę jakości życia i zmniejszenie toksyczności leczenia. Oczywiście lenwatinib nie był skuteczniejszy od sorafenibu.

Regorafenib jest wielokinazowym inhibitorem blokującym VEGFR1–3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR i CSF1R. Badanie III fazy RESORCE dotyczyło 843 chorych z progresją w trakcie terapii sorafenibem pod warunkiem dobrej tolerancji tego leku (dawka dobową co najmniej 400 mg przez co najmniej 20 dni w ciągu ostatnich 4 tygodni stosowania sorafenibu) [13]. Chorych poddawano randomizacji w stosunku 2:1 do ramion regorafenibu lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania RESORCE był OS. Badanie okazało się pozytywne, mediana OS wyniosła 10,6 miesiąca w porównaniu z 7,8 miesiąca, HR OS 0,63 (95% CI 0,50–0,79). Związane z leczeniem objawy niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 67% otrzymujących regorafenib w porównaniu z 39% w grupie placebo.

Kolejnym lekiem, dla którego wykazano poprawę rokowania w kolejnej linii terapii systemowej u osób wcześniej otrzymujących sorafenib, był kabozantynib, który jest inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów VEGFR1–3, MET i AXL. Do badania CELESTIAL włączono 707 chorych, którzy łącznie z sorafenibem mogli otrzymać wcześniej nie więcej niż dwie linie leczenia systemowego (około 30% chorych) [14]. Randomizacja do ramienia kabozantynibu albo placebo następowała w stosunku 2:1. Pierwszorzędownym punktem końcowym był OS. Druga z zaplanowanych trzech analiz etapowych badania wykazała, że obserwowana różnica spełniała przyjęte założenia istotności statystycznej. Mediana OS w grupie eksperymentalnej wyniosła 10,2 miesiąca wobec 8,0 miesięcy u chorych otrzymujących placebo (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,92; $p = 0,005$). Objawy niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 68% chorych z grupy eksperymentalnej i 36% osób z grupy kontrolnej.

Immunoterapia

Osoby z zaawansowanym HCC wcześniej leczone sorafenibem były włączane do różnych kohort badania bez grupy kontrolnej CheckMate 040, w którym pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek

Tabela 3. Najważniejsze badania III fazy, których wyniki ukształtowały strategię systemowego leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Autorzy, rok i pozycja piśmiennictwa	Liczba chorych	Linia leczenia	Ramię eksperymentalne	Ramię kontrolne	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wynik
Llovet i wsp. 2008 [8]	602	Pierwsza	Sorafenib	Placebo	OS Czas do progresji objawowej	Mediana OS 10,7 vs. 7,9 mies. (SS) Czas do progresji objawowej (SNS)
Kudo i wsp. 2018 [12]	954	Pierwsza	Lenwatinib	Sorafenib	OS	Odrzucono hipotezę, że lenwatinib jest gorszy od sorafenibu
Bruix i wsp. 2017 [13]	846	Druga	Regorafenib	Placebo	OS	Mediana OS 10,6 vs. 7,8 mies. (SS)
Abou-Alfa i wsp. 2018 [14]	707	Druga lub trzecia	Kabozantynib	Placebo	OS	Mediana OS 10,2 vs. 8,0 mies. (SS)
Finn i wsp. 2020 [20]	501	Pierwsza	Atezolizumab z bewacyzumabem	Sorafenib	OS i PFS	HR OS 0,58; 95% CI 0,42–0,79 (SS), mediana PFS 6,8 vs. 4,3 mies. (SS)

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; SNS (*statistically non-significant*) — nieznamienisty statystycznie; SS (*statistically significant*) — znamienisty statystycznie

objektywnych odpowiedzi. Monoterapia niwolumabem (przeciwciała anti-PD-1) pozwoliła na uzyskanie 20% objektywnych odpowiedzi, a w przypadku zastosowania łącznie niwolumabu i ipilimumabu (przeciwciała anti-CTLA-4) odsetek objektywnych odpowiedzi wyniósł — w zależności od zastosowanych dawek i schematu podawania — od 27% do 32% [15, 16].

Przeprowadzono też badanie III fazy CheckMate 459, w którym w grupie 743 wcześniej nieleczonych systemowo chorych na zaawansowanego HCC porównano niwolumab z sorafenibem. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był OS. Badanie okazało się negatywne — nie udało się wykazać istotnej statystycznie różnicy na korzyść niwolumabu [17].

Pembrolizumab (przeciwciała anti-PD-1) zastosowano u chorych leczonych wcześniej sorafenibem w badaniu II fazy bez grupy kontrolnej KEYNOTE-224 [18]. W grupie 104 chorych uzyskano 17% objektywnych odpowiedzi. Jednak wynik badania III fazy KEYNOTE-240, do którego włączono 413 chorych wcześniej leczonych sorafenibem, okazał się dużym rozczarowaniem [19]. Chorych poddano randomizacji do ramion pembrolizumabu lub placebo, a pierwszorzędowymi punktami końcowymi były OS i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*). Nie uzyskano różnic spełniających ustalone kryteria istotności statystycznej w odniesieniu do OS i PFS. Przyjęcie bardziej konwencjonalnego projektu badania z jednym punktem końcowym w postaci OS prawdopodobnie umożliwiłoby uznanie badania za formalnie pozytywne, ponieważ mediana OS u chorych otrzymujących pembrolizumab wyniosła 13,9 miesiąca w porównaniu

z 10,6 miesiąca w grupie z placebo (HR 0,78; 95% CI 0,61–1,00; nominalne $p = 0,02$).

Kiedy wydawało się, że sorafenib nadal pozostanie standardem pierwszej linii leczenia paliatywnego, a immunoterapia będzie stosowana jedynie u części chorych w kolejnych liniach leczenia, pod koniec 2019 roku na kongresie ESMO (*European Society for Medical Oncology*) Asia przedstawiono po raz pierwszy wyniki badania IMbrave150 [20]. Do badania włączono 501 wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym HCC, których poddano randomizacji w stosunku 2:1 do ramion atezolizumabu (przeciwciała anti-PD-L1) z bewacyzumabem (przeciwciała blokujące VEGF) lub sorafenibu. Jednym z kryteriów uniemożliwiających udział w badaniu była obecność aktywnej infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Randomizacja była stratyfikowana ze względu na region geograficzny (Azja bez Japonii vs. pozostałe kraje), obecność naciekania dużych naczyń lub rozsiew pozawątrobowy (tak vs. nie), wyjściowe stężenie alfa-fetoproteiny (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) i stan sprawności ogólnej według ECOG (0 vs. 1). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były OS i PFS. Po medianie czasu obserwacji klinicznej wynoszącej niemal 9 miesięcy uzyskano istotne wydłużenie OS (HR 0,58; 95% CI 0,42–0,79; $p < 0,001$; mediana nieosiągnięta vs. 13,2 miesiąca; estymowany odsetek chorych żyjących co najmniej rok 67% vs. 55%). Mediana PFS wyniosła 6,8 miesiąca wobec 4,3 miesiąca (HR 0,59; 95% CI 0,47–0,76; $p < 0,001$). Objawy niepożądane w stopniach 3. lub 4. wystąpiły u 57% chorych z grupy eksperymentalnej i 55% chorych z grupy kontrolnej. Częstość poważnych objawów niepożądanych

wyniosła 38% wobec 31%. Co istotne, jakość życia chorych w grupie eksperymentalnej była dłużej zachowana. Mediana czasu do istotnego pogorszenia jakości życia wyniosła 11,2 miesiąca wobec 3,6 miesiąca [21].

Pod koniec maja 2020 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), a na początku listopada 2020 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zaaprobowaly atezolizumab z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego HCC.

W tabeli 3 zestawiono wyniki najważniejszych badań III fazy.

Podsumowanie

Od czasu publikacji wyników badania SHARP przeprowadzono kilka prób klinicznych, których celem była poprawa skuteczności leczenia systemowego chorych na zaawansowanego HCC. Większość z nich zakończyła się niepowodzeniem. Udało się wykazać, że regorafenib i kabozantynib poprawiają rokowanie u chorych wcześniej leczonych sorafenibem, a nowoczesna immunoterapia u części chorych pozwala na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi przy umiarkowanej toksyczności, ale bez udowodnionego wpływu na poprawę OS. W tym kontekście wyniki badania IMbrave150 należy uznać za bardzo istotny postęp, definiujący nowy sposób leczenia pierwszej linii.

Konflikt interesów

Opłaty za doradztwo i wykłady od firm Roche oraz Ipsen; stypendia na podróż od Roche.

Piśmiennictwo

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65: 87–108, doi: [10.1111/apt.14913](https://doi.org/10.1111/apt.14913).
- Njei B, Rotman Y, Ditah I, et al. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology.* 2015; 61(1): 191–199, doi: [10.1002/hep.27388](https://doi.org/10.1002/hep.27388), indexed in Pubmed: [25142309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25142309/).
- Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 12/11/2020.
- Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, et al. EUROCORE-5 Working Group: Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EUROCORE-5. *Eur J Cancer.* 2015; 51(15): 2169–2178, doi: [10.1016/j.ejca.2015.07.034](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.034), indexed in Pubmed: [26421820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421820/).
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60(8): 646–649, doi: [10.1002/bjs.1800600817](https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817), indexed in Pubmed: [4541913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4541913/).
- Galle P, Forner A, Llovet J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69(1): 182–236, doi: [10.1016/j.jhep.2018.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019).
- Lai CL, Lok AF, Wu PC, et al. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer.* 1988; 62(3): 479–483, doi: [10.1002/1097-0142\(19880801\)62:3<479::aid-cn-cr2820620306>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880801)62:3<479::aid-cn-cr2820620306>3.0.co;2-l).
- 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).
- 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/).
- Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, et al. Assessment of treatment with sorafenib plus doxorubicin vs sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: phase 3 CALGB 80802 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 1582–1588, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.2792](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2792), indexed in Pubmed: [31486832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486832/).
- Kudo M, Finn R, 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).
- Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: 56–66, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32453-9).
- 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002), indexed in Pubmed: [29972759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972759/).
- 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. *Lancet.* 2017; 389: 2492–2502, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2).
- Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6: e204564, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.4564](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564), indexed in Pubmed: [33001135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001135/).
- Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *ESMO Congress 2019; LBA38_PR.*
- Zhu A, Finn R, Edeline J, et al. 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/s1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30351-6).
- Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(3): 193–202, doi: [10.1200/JCO.19.01307](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307), indexed in Pubmed: [31790344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790344/).
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): 1894–1905, doi: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745), indexed in Pubmed: [32402160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402160/).
- Galle PR, Finn RS, Qin S i wsp. Patient-reported outcomes from the phase III IMbrave150 trial of atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib as first-line treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. 2020 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 476.