

TORDAY LÁSZLÓ DR.

A hepatocelluláris karcinóma (HCC) szisztémás onkológiai kezelése

Bevezetés

A hepatocelluláris karcinóma (HCC) incidenciája a világban 1980 óta folyamatosan növekedik. Jelenleg a világon az ötödik leggyakrabban előforduló rákos megbetegedés, és a daganatos halálozás második leggyakoribb oka. 2018-ban a világon 854 000 HCC-s megbetegedés fordult elő, amelyből 830 000 végződött halállal. A becslések szerint 2020-ban az USA-ban kb. 40 000 új eset fognak diagnosztizálni, a HCC-okozta halálozás pedig kb. 30 000 kázus lesz. A daganat 2,4-szer gyakoribb férfiakban, mint nőkben. A HCC-s esetek 80%-a megelőző krónikus májbetegség talaján alakul ki, az esetek kb. 60%-a regionális, vagy távoli metasztázisokkal kerül felfedezésre. A patogenezisben jelentős szerepet tölt be a krónikus hepatitis B- vagy C-vírus-fertőzés, a nagymértékű alkoholfogyasztás, az elhízás és az aflatoxin-expozíció.

A betegség kezelése számos kihívást tartogat, a heterogén etiológia, a komplex molekuláris karcinogenezis és a társuló májbetegségek miatt. A szinkron fennálló cirrózis talaján kialakulva a HCC multifokális lehet, a betegség rekurrenciarátája magas, a cirrózishoz portális hipertenzió és thrombocytopenia, valamint károsodott májfunkciók társulhatnak.

A betegség prognózisa rossz, a legtöbb beteg túlélése 12 hónap alatt van. Metasztatikusság esetén az 5 éves OS 3% körüli. A túlélés szempontjából legfontosabb prognosztikai faktorok: az emelkedett AFP-szint, makrovaszkuláris invázió megléte, a metasztázisok száma és elhelyezkedése, a Child-Pough-státusz (1. táblázat), és a betegség stádiuma.

1. táblázat: A Child-Pugh-osztályozás a hepatikus funkciók karakterizálására

Child-Pugh	1 pont	2 pont	3 pont
Totál bilirubin, $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)
Szérumalbumin, g/dl	>3,5	2,8–3,5	<2,8
PT INR	<1,7	1,71–2,30	>2,30
Ascites	Nincs	Enyhe	Közepes-től a súlyosig
Hepatikus encephalopathia	Nincs	Grade I-II. (vagy gyógyszeresen kezelt)	Grade III-IV. (vagy refrakter)

Stádiumbeosztás

A HCC stádiumbeosztására a klinikai gyakorlat alapjain nyugvó Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) rendszere (1. ábra) vált a legelterjedtebbé, amelynek része a Child-Pugh-pontszám, a beteg általános állapota és a tumor stádiuma (szoliter, multinoduláris, vaszkuláris invázió megléte vagy extrahepatikus terjedés).

Ez a rendszer az adott stádiumhoz allokalható kezelési modalitásokat is meghatározza.

A szisztémás kezelések elindításának kritériumai

A HCC kezelésére szisztémás kezelés akkor indítható, ha az irrezekábilis előrehaladott HCC-s beteg lokális kezelésekre már nem alkalmas. A BCLC C stádium ennek önmagában indikátora, így az ebbe a stádiumba sorolt betegek esetén a TACE-kezelésnek nincs létjogosultsága. Szisztémás kezelés indikált akkor is, ha a BCLC B stádiumú beteg TACE-kezelésre alkalmatlanná vált. A TACE-ra adott tumorválasz értékelése emiatt a módosított RECIST-nek (mRECIST) megfelelően kell, hogy történjen, a TACE-ra

adott válasz definíciójaként a korai artériás fázisban történő halmozás megváltozása vagy elmaradása vizsgálandó (2. táblázat).

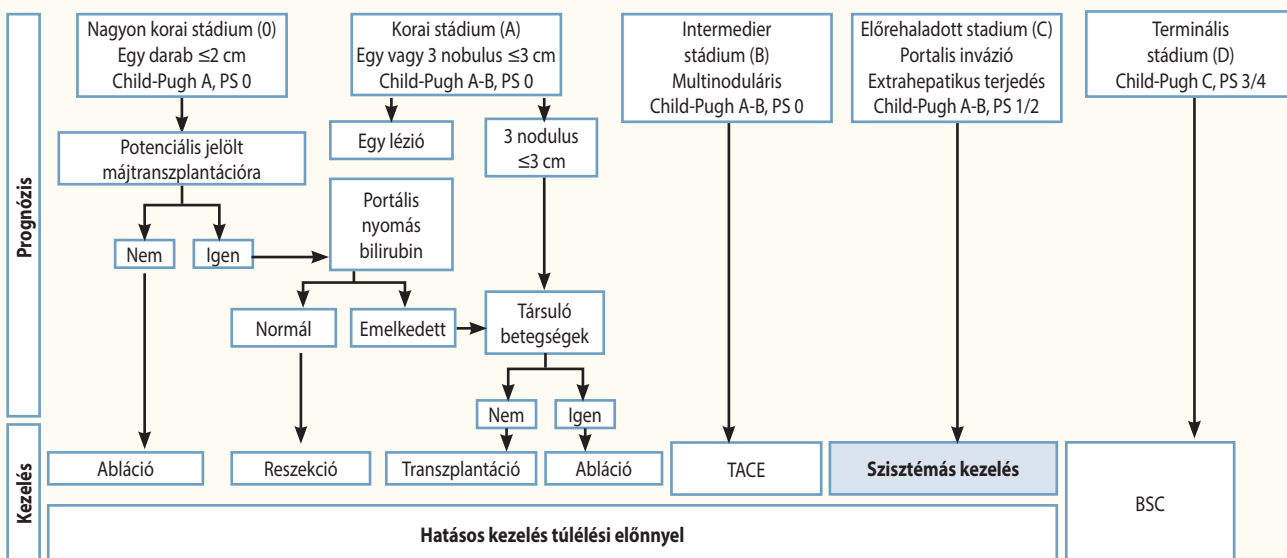
Egy tervezett TACE várható eredményességének meghatározása céljából mind az első, mind az összes többi TACE-kezelés előtt javasolt az ART-pontszám meghatározása (3. táblázat). Ha az ART-pontszám kedvező (0–1,5), a tervezett TACE-kezelés várhatóan beneficiummal jár, de a rossz prognózist jelentő ART-pontszám esetén ($\geq 2,5$) a beteg számára a szisztémás terápiára való váltás javasolt.

Az ART-pontszám használatával el lehet kerülni az ún. „túl-TACE-zást”, és a beteg a lehető leghamarabb a megfelelő szisztémás kezelésben részesülhet.

Elsővonalas szisztémás kezelések

A HCC egy hipervaszkularizált tumor, a tumor kifejlődésében, növekedésében és progressziójában az angiogenezis központi szerepet játszik. A HCC-ben zajló angiogenezis serkentésében részt vesz a VEGF (vascular endothelial growth factor), a PDGFs (platelet-derived growth factors), az FGF (fibroblast growth factor), a TGF- α és - β (transforming growth factor) és ezek recepto-

1. ábra: A BCLC szerinti klinikai stádiumbeosztás a kezelési irányelvekkel



rai. Ezek a növekedési faktorok olyan angiogenetikus jelátviteli utakat aktiválnak, mint a RAF/MEK/ERK és a PI3K/AKT/mTOR. A betegség kezelésében ezért központi szerepet foglalnak el a különféle multikináz-aktivitásokkal rendelkező VEGF-receptor tirozinkináz-inhibitorok.

Sorafenib

A sorafenib egy orális multi-tirozinkináz-inhibitor (TKI), amely gátolja a CRAF; BRAF; KIT; FLT-3; RET; RET/PTC; VEGFR-1,-2,-3; és a PDGFR-β-kinázait.

A SHARP-vizsgálatban (2) a sorafenibet placebóval hasonlították össze. A sorafenibkaron 299, a placebo-karon pedig 303 előrehaladott HCC-s, Child-Pugh-A májfunkcióval rendelkező beteget vontak be. A betegek 30%-a HCV-, 20%-a HBV-fertőzött volt, 25%-uknál pedig alkoholos májbetegség volt a háttérben. A sorafenib szignifikánsan javította az OS-t (10,7 vs. 7,9 hónap, HR=0,69, p<0,001). A sorafenib a progresszióig eltelt időt (TTP) is javította (24 vs. 12,3 hét, HR=0,58, p=0,000007). A teljes válaszarában nem mutatkozott eltérés (2,3 vs. 0,7), de az összetett betegségkontroll ráta (CR+PR+SD) a sorafenibkaron szignifikánsan magasabb volt (43 vs. 32%). Az adat azt bizonyítja, hogy a sorafenib a HCC kezelésében nem indukál valós tumorméret-csökkenést, a túlélés a be-

tegség stabilizációja révén hosszabbodik meg. A SHARP-vizsgálat eredményeit egy másik ázsiai randomizált vizsgálat is megerősítette. Az elvégzett alcsoport-analízisek szerint a sorafenib minden betegcsoportban túlélési előnyt biztosított, de a kezelésből a legtöbbet a Child-Pugh-A osztályba tartozó betegek profitáltak. A sorafenibkezelt betegcsoportban gyakoribb volt a hasmenés, a súlyvesztés, a kéz-láb bőrreakció, az alopecia, az anorexia és a hang megváltozása.

A vizsgálatot követően az igazolt túlélési előny alapján több mint tíz évre a sorafenib vált az előrehaladott irrezekábilis HCC (BCLC C stádiumú) szisztémás kezelési standardjává. A sorafenibet ezalatt számos más ágenssel próbálták kombinálni, azonban ezek a próbálkozások hosszú éveken keresztül nem vezettek sikerre. A lenvatinib és az atezolizumab+bevacizumab friss eredményei azonban teljesen átrajolták az uHCC kezelésére rendelkezésünkre álló terápiás lehetőségeinket.

2. táblázat: Az mRECIST-kritériumok

A targetléziók válaszának elemzése: konvencionális és a módosított RECIST-kritériumok szerint HCC-ben, az AASLD-JNCI-irányelvek szerint

RECIST	mRECIST HCC-hez
CR: minden targetlézió eltűnése	CR: minden intratumorális kontrasztanyag-halmozás eltűnése a targetléziókban
PR: legalább 30% csökkenés a targetléziók átmérőinek összegében a kezelés előtt meghatározott kiindulási értékhez viszonyítva	PR: legalább 30% csökkenés a viabilis targetléziók (kontrasztanyag-halmozás az artériás fázisban) átmérőinek összegében a kezelés előtt meghatározott kiindulási értékhez viszonyítva
SD: minden eset, amely nem CR, nem PR, és nem progresszív betegség	SD: minden eset, amely nem CR, nem PR, és nem progresszív betegség
PD: legalább 20%-os növekedés a targetléziók átmérőinek összegében a kezelés kezdete óta mért legkisebb összeghez viszonyítva	PD: legalább 20%-os növekedés a viabilis (kontrasztanyagot halmozó) targetléziók átmérőinek összegében a kezelés kezdete óta mért legkisebb összeghez viszonyítva

Rövidítések: AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; JNCI: Journal of the National Cancer Institute; HCC: hepatocelluláris karcinóma; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR: komplett válasz; PR: parciális válasz; SD: stabil betegség; PD: progresszív betegség

3. táblázat: Az ART-pontrendszer

Az ART-pontrendszer

	Pontok
Radiológiai tumorválasz	
Nincs	1
Van	0
SGOT-növekedés >25%	
Van	4
Nincs	0
Child-Pugh-pontszám növekedése	
1 pont	1,5
≥2 pont	3
Nincs	0

Lenvatinib

A lenvatinib egy orális multikináz-inhibitor, gátolja a VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR-a, RET- és KIT-kinázokat.

A REFLECT (3) egy multicentrikus, randomizált, nyílt, III. fázisú klinikai vizsgálat volt, amelyben a lenvatinibet sorafenibbel szemben tesztelték 954 irrezekábilis HCC-ben (uHCC) szenvedő beteg elsővonalas kezelésében. Vizsgálat elsődleges végpontja az OS volt, az első lépcsőben a lenvatinib non-inferioritását vizsgálták. Az előre meghatározott non-inferiority-határ 1,08 volt. Az eredmények szerint a lenvatinib esetében a sorafenibbel szembeni non-inferioritás bizonyítást nyert (mOS: 13,6 vs. 12,3 hónap, HR=0,92, CI: 0,79–1,06). Az alcsoport-analízisek során kiderült, hogy a sorafenibet kapott betegek között több volt a jobb prognózist jelentő alacsonyabb (≤200 ng/ml) AFP-értékkel rendelkező beteg. A kiindulási AFP-t kiegyensúlyozó előre eltervezett OS-analízis a lenvatinib szuperioritását bizonyította (HR: 0,856, 95% CI: 0,736–0,995, p=0,0342). A lenvatinib az mPFS-t a sorafenibhez képest megkettőzte 7,4 vs. 3,7 hónap, HR=0,66; p<0,00001), az ORR is több mint kétszeresére emelkedett a sorafenibéhez képest (24,1% vs. 9,2%, p<0,00001). Grade 3 kezeléssel összefüggő mellékhatás (TRAE) 75%-ban jelentkezett a lenvatinib-, és 66,5%-ban a sorafenibkaron. A lenvatinib esetén kevesebb volt a palmo-plantaris erythrodysaesthesia (26,9% vs. 52,4%), a diarrhea, és az alopecia, de több alkalommal fordult elő hipertenzió (42,2%

vs. 30,3%), proteinuria, dysphonia és hypothyreoidismus. A lenvatinibkezelések medián hossza másfélzerese volt a sorafenibkezelésekéinek.

Atezolizumab + bevacizumab

Az atezolizumab egy anti-PDL1 monoklonális antitest, amely számos tumorellenes indikációban immunellenőrzőpont-blokkolóként (ICI) alkalmazott. A bevacizumab pedig egy VEGF-ellenes monoklonális antitest, amely szintén számos más tumor ellen az onkológiai kezelések bázisa. Mivel az előzetes vizsgálatok során az ICI-k és a bevacizumab is mutatott HCC-ellenes aktivitást, kézenfekvő volt egy kombinációs kezelés tesztelése a nem reszekábilis HCC terápiájában.

Egy globális, nyílt, III. fázisú klinikai vizsgálatban (IMbrave1504) 501, előzetesen szisztémás kezelést nem kapott, nem reszekábilis HCC-ben szenvedő beteget randomizáltak 2:1 arányban atezolizumab+bevacizumab (n=336) és sorafenib- (n=165) karkokra. A beválasztott betegek 40%-a különösen magas rizikóval rendelkezett (makrovaszkuláris invázió a fő portális törzs, vagy a tumorosan érintett májlebennyel szembeni portális vénás ág, vagy az epeutak vonatkozásában, vagy a májjállomány több mint 50%-ának érintettsége), ez a betegcsoport általában a futó klinikai vizsgálatokból emiatt kizárásra kerül.

Az OS szempontjából az adatok még nem érettek, de 8,6 hónap medián

utánkövetési időnél az atezolizumab + bevacizumab karon az OS mediánját még nem érték el, a sorafenibkaron ez az érték 13,2 hónap (HR=0,58, p<0,001). A becsült OS-ráta 6 és 12 hónapnál 84,8%, illetve 67,2% volt az atezolizumab + bevacizumab karon, illetve 72,2% és 54,6% a sorafenibcsoportban. A medián PFS az atezolizumab+bevacizumab karon 6,8 hónap, a sorafenibkaron pedig 4,3 hónap volt (HR=0,59, p<0,001). A 6 hónapos PFS-ráta 54,5% volt az atezolizumab + bevacizumab, 37,2% volt a sorafenibcsoportban. Az atezolizumab + bevacizumab-kezelés szignifikánsan növelte a válaszrátát is, a RECIST 1.1 szerint értékelve az ORR 27,3% vs. 11,9% (p<0,001), a mRECIST szerint értékelve pedig 33,2% vs. 13,3% (p<0,001) volt. Az atezolizumab + bevacizumab karon 18 beteg (5,5%) került komplett remisszióba, míg a sorafenibkaron CR nem volt. A kombinációs kezelés a betegségkontroll-rátát is 55,3%-ról 73,6%-ra növelte. A grade 3/4 nemkívánatos események aránya a két karon egymástól nem volt eltérő (56,5% vs. 55,1%). A leggyakoribb grade 3/4 AE az atezolizumab + bevacizumab karon a hipertenzió (15,2%) volt. AE miatt az atezolizumab + bevacizumab karon a betegek 15,5%-a szakította meg a kezelést a sorafenibkaron mért 10,3%-kal szemben. A dózismódosítások/dózismegszakítások száma az atezolizumab + bevacizumab karon 49,5%, a sorafenibkaron pedig 60,9% volt.

4. táblázat: Az elsővonalas kezelések az uHCC terápiájában

	EMA és/vagy FDA befogadott		
	SHARP (2)	REFLECT (3)	IMbrave150 (4)
Kísérletes kar (E)	Sorafenib (n=410)	Lenvatinib (n=330)	Atezolizumab + bevacizumab (n=51)
Komparátorkar (C)	Placebo (n=411)	Sorafenib (n=328)	Sorafenib (n=50)
mPFS E/C, hónap (mTTP E/C, hónap)	(6,9 vs. 4,4 HR: 0,44; p<p=0,001)	7,4/3,7 HR: 0,66; p<0,0001	6,8/4,3 HR: 0,59, p<0,001
mOS E/C, hónap	10,7/7,9 HR: 0,69; p=0,001	13,6/12,3 HR: 0,92; p=0,0001	NR/13,2 HR=0,58 p<0,001
ORR E/C, %	2,3/0,7 NS	24,1/9,2 p<0,0001 (mRECIST)	33,2 vs. 13,3 (p<0,001) (mRECIST)

Az elsővonalas kezelések értékelése

A klinikai vizsgálatok adatait áttekintve látható, hogy az irrezekábilis HCC kezelésében jelentős változások következtek be (4. táblázat).

A lenvatinib jelentősen megnövelte a sorafenibhez képest a válaszrátát és a progressziómentes túlélést. A PERFECT klinikai vizsgálatban a teljes túlélés vonatkozásában a lenvatinib non inferioritása a sorafenibbel szemben bizonyítást nyert, sőt egy későbbi, előre eltervezett, a betegpopuláció beválasztáskori kiegyensúlyozatlanságait is figyelembe vevő analízis eredménye szerint a lenvatinib a sorafenibhez képest túlélési előnyt is mutatott.

Az atezolizumab+bevacizumab kombinációs kezelés a kifejezetten magas rizikójú betegcsoporton történt vizsgálat ellenére is, az eddigi standard sorafenibhez képest jelentős klinikai

előnyt adóan, markáns, szignifikánsan jobb teljes túlélést, progressziómentes túlélést és teljes válaszrátát hozott. Kiemelendő a kombinációs kezeléstől komplett remisszióba került betegek eddig még sosem látott magas aránya, amely a kezelés tartós beneficiumának szignálja lehet.

Mivel az USA-ban mind a lenvatinib, mind pedig az atezolizumab+bevacizumab kombináció törzskönyvi bejegyzést kapott, valószínű, hogy a nem rezekábilis hepatocelluláris karcinóma kezelési aranystandardja rövidesen alapvető változáson megy keresztül, s ezt a pozíciót előreláthatólag az ICI/VEGF-TT kombinációs kezelés, az atezolizumab+bevacizumab fogja elfoglalni, hiszen az általa nyújtott klinikai beneficium mértéke a sorafenibéhez képest jelentősen meghaladja a lenvatinib esetében látottakét.

Másodvonalas kezelések az uHCC terápiájában

Az eddigi standard elsővonalas sorafeniben történő progressziót követően a HCC-s betegek közel 50%-a lehet alkalmas további, másodvonalas szisztémás terápiára.

A klinikai vizsgálatokban tesztelt, s FDA- vagy EMA-törzskönyvvel rendelkező terápiás opciókat az 5. táblázat foglalja össze.

A másodvonalas kezelések értékelése

Jelenleg öt gyógyszeres beavatkozás rendelkezik FDA- vagy EMA-törzskönyvvel.

Fontos kiemelni, hogy a másodvonalban törzskönyvezett gyógyszeres terápiák között direkt összehasonlítás nem áll rendelkezésre. Emiatt az allokált terápia elsősorban a kezelt betegek jel-

5. táblázat: Másodvonalas kezelések az uHCC terápiájában

Támadáspont	FDA-törzskönyv				
	multi TKI		VEGFR TT	ICI	
Vizsgálat	CELESTIAL (5)	RESORCE (6)	REACH-2 (7)	KEYNOTE-224 (8)	CheckMate-040 (9)
Aktív ágens	Cabozantinib (n=47)	Regorafenib (n=379)	Ramucirumab (n=197)	Pembrolizumab (n=104)	Nivolumab (n=154)
Komparátor	Placebo (n=237)	Placebo + BSC (n=194)	Placebo + BSC (n=95)	Nem volt	Nem volt
Fázis	III. fázis	III. fázis	III. fázis	II. fázis	I/II. fázis
Betegcsoport	Sorafeniben progrediáló betegek, két előzetes kezelés megengedett ECOG 0/1 Child-Pugh-A	Elsővonalas sorafenibkezelést toleráló, majd azon progrediáló betegek, ECOG PS < 2 BCLC B vagy C stádium Child-Pugh-A	Megelőző sorafenibkezelést kapott betegek, AFP ≥400 ng/ml ECOG 0/1 Child-Pugh-A	Sorafenib-intoleráns, vagy azon progrediáló betegek, várható élettartam >3 hónap, ECOG PS 0/1 BCLC BCLC B vagy C stádium Child-Pugh-A	Sorafenib intoleráns, vagy azon progrediáló betegek, ECOG PS <1 Child-Pugh-A
mOS (hónap)	10,2 vs. 8,0 HR: 0,76 p<0,005	10,6 vs. 7,8 HR: 0,63 p<0,0001	8,5 vs. 7,3 HR: 0,71 p<0,0199	NA	NA
mPFS (hónap)	5,2 vs. 1,9 HR: 0,44 p<0,001	3,1 vs. 1,5 HR: 0,46 p<0,0001	2,8 vs. 1,6 HR: 0,452 p<0,0001	NA	NA
ORR (%)	4 vs. <1 (p=0,009) (DCR: 64 vs. 33)	11 vs. 4 (p=0,0047) (CR: 1) (DCR: 65 vs. 36 [p=0,0001])	5 vs. 1 (NS) (DCR: 59,9 vs. 38,9 [p=0,0006])	17 (CR: 1) (DCR: 62)	RECIST1,1: 14,3 mRECIST: 18,2
NCCN-ajánlás	csak Child-Pugh-A (1. osztály)	csak Child-Pugh-A (1. osztály)	csak AFP ≥ 400 ng/mL esetén (1. osztály)	csak Child-Pugh-A (2B osztály)	Child-Pugh-A vagy B7 (2A osztály)

lemzői, valamint a kezelési cél alapján kerülhet leginkább meghatározásra.

Teljes túlélési előnyt kimutató III. fázisú klinikai vizsgálat alapján a kabozantinibet, a regorafenibet és a ramucirumabot törzskönyvezték. Ezekben a vizsgálatokban a vizsgált gyógyszereket illetően új biztonságossági szignál nem észlelték, így a már ismert toxicitások alapján kell a kezelés várható toxicitását elbírálni. Ezek alapján a legkevesebb toxicitás a ramucirumabkezeléstől várható. A három gyógyszer által nyújtott teljes túlélési előny numerikusan egymásnak megfelelő értékeket mutat, és a relatív házáratokban sincs kiugró eltérés, ami azt jelenti, hogy a három kezelés klinikai haszna kb. megegyezik. Ezt alátámasztja az is, hogy a betegségkontroll-ráták (DCR) tekintetében is hasonló értékeket találunk, bár a regorafenib esetén az ORR értéke magasabbnak tűnik, és komplett remisszió is előfordult. A gyógyszerek alkalmazásának tekintetében megjegyzendő, hogy a regorafenibet csak a sorafenibet előzetesen toleráló betegeken vizsgálták, a gyógyszernek nincs adata sorafenibet nem toleráló betegpopuláción. A ramucirumab pedig csak a 400 ng/ml-nél magasabb kiindulási AFP-szintet mutató betegek esetén indikált. A kabozantinib esetén nem állnak fenn ilyen restriktívok.

Az immunterápiák törzskönyveztése II. fázisú klinikai vizsgálatok alapján történt, az ott látott magas válaszarákat figyelembe véve. Ezekben a vizsgálatokban nem volt komparátor-

kar, és emiatt nem rendelkezünk magas evidenciájú teljes túlélési és progressziómentes túlélési adatokkal. A pembrolizumab esetén a DCR numerikus értéke megfelel az OS-előnyt mutató gyógyszereknél regisztráltaknak. Megjegyzendő, hogy a pembrolizumabbal is sikerült komplett remissziót elérni. Az immunterápiás beavatkozások túlélési paramétereinek további jellemzésére III. fázisú klinikai vizsgálatok folynak, az adatok elérhetőségéig azonban az ICI-k az agresszív, toxikus kezelésre nem alkalmas betegek számára értékes alternatívát jelenthetnek.

Következtetések

Az elmúlt időszakban az uHCC kezelésében mind első, mind másodvonalban jelentős előrelépések történtek.

Első vonalban a sorafenibkezelés hátrébb szorulása várható, hiszen ez a kezelési modalitás a túlélési mutatók tekintetében inferiornak bizonyult az atezolizumab + bevacizumab kombinációval szemben. A kombinált kezelésre nem alkalmas betegek esetén pedig PFS és ORR előnye kapcsán a lenvatinib preferálandó, az OS tekintetében non-inferiornak, majd superiornak bizonyult a sorafenibvel szemben.

Új lehetőség az uHCC-s betegek másodvonalas kezelése, amelyek tekintetében több lehetőség áll rendelkezésünkre. Ezeket a kezelni kívánt betegek kiindulási és a megelőző kezelések során észlelt jellemzői alapján alakíthatjuk. Az agresszíven nem kezelhető betegek számára pedig immunterápiás megoldások is elérhetőek.

IRODALOM

1. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3(12): 1683–1691. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390. doi:10.1056/NEJMoa0708857
3. 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
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1894–1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745
5. 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
6. 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 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Jan 7; 389(10064): 36]. *Lancet* 2017; 389(10064): 56–66. doi:10.1016/S0140-6736(16)32453-9
7. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. 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. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 282–296. doi:10.1016/S1470-2045(18)30937-9
8. Zhu AX, Finn RS, 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 [published correction appears in *Lancet Oncol* 2018 Sep; 19(9): e440]. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 940–952. doi:10.1016/S1470-2045(18)30351-6
9. 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