

Hepatocelulární karcinom – systémová léčba v roce 2024

Marián Liberko, Renata Soumarová

Onkologická klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu po letech stagnace od zavedení sorafenibu se zejména v posledních letech výrazně rozšiřují. V současnosti máme několik možností volby léčby v 1. linii (sorafenib, lenvatinib, atezolizumab + bevacizumab, tremelimumab + durvalumab) a rovněž více možností v léčbě ve 2. linii (regorafenib, kabozantinib, ramucirumab, pembrolizumab). Čím dál více do léčby pacientů s hepatocelulárním karcinomem promlouvá imunoterapie. Tento článek má za cíl podat přehled současných možností léčby tohoto onemocnění se zaměřením na léčbu pokročilých stadií v 1. a 2. linii systémové léčby.

Klíčová slova: hepatocelulární karcinom, cílená léčba, imunoterapie.

Hepatocellular carcinoma – systemic treatment in 2024

After years of stagnation since the introduction of sorafenib, the treatment options for hepatocellular carcinoma have expanded significantly, especially in recent years. There are now several first-line treatment options (sorafenib, lenvatinib, atezolizumab + bevacizumab, tremelimumab + durvalumab) as well as more options in second-line treatment (regorafenib, cabozantinib, ramucirumab, pembrolizumab). Immunotherapy is increasingly making its way into the treatment of patients with hepatocellular carcinoma. This article aims to provide an overview of the current treatment options for this disease with a focus on the treatment of advanced stages in first and second line systemic therapy.

Key words: hepatocellular carcinoma, targeted therapy, immunotherapy.

Úvod

Primární nádory jater jsou šestou nejčastější malignitou a na třetí příčce ve vztahu k úmrtí na nádorové onemocnění celosvětově. 80–90 % primárních nádorů jater tvoří hepatocelulární karcinom (HCC) (1). HCC je onemocnění s globálně rostoucí incidencí. Nicméně incidence a etiologie HCC se v jednotlivých oblastech výrazně liší. Nejvyšší incidence onemocnění je v Africe a Asii, kde kopíruje vysoký výskyt infekcí virem hepatitidy B a C v těchto regionech. Etiologie HCC je v Evropě částečně odlišná. Vzhledem k nárůstu obezity a diabetu II. typu dochází současně k růstu incidence non-alkoholické steatózy jater a non-

-alkoholické steatohepatitidy, které mohou vést k fibróze a cirhóze, a konečně až k HCC. Předpokládá se, že právě tyto příčiny budou v blízké budoucnosti dominovat jako etiologie HCC v určitých oblastech (2). Z dalších rizikových faktorů lze zmínit expozici aflatoxinu. Jedná se o onemocnění, které je častější u mužů a riziko stoupá s věkem. Vzhledem ke známým rizikovým faktorům je možno cíleně zavádět opatření (očkování proti HBV, časná léčba infekce HBV a HCV antivirotiky) a doporučení (omezení spotřeby alkoholu, opatření směřující k redukci hmotnosti a další režimová opatření), která mají za cíl snížit riziko vzniku HCC u rizikové populace.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(2):130-136

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.024>

Článek přijat redakcí: 29. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 21. 3. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

HCC je onemocnění, u kterého je prognóza pacientů ovlivněna jednak samotným nádorem (jeho rozsahem), jednak stavem reziduálního jaterního parenchymu, na podkladě kterého HCC vzniká. Tyto parametry jsou součástí Barcelonské klasifikace (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer staging systém):

- vlastnosti nádoru: velikost nádoru, přítomnost multifokálního onemocnění, počet ložisek, invaze vena portae, extrahepatální postižení;
- funkční stav jaterního parenchymu: Child-Pugh skóre, ALBI skóre;
- výkonnostní stav pacienta: performance status (3).

Naše léčebné možnosti pro pacienty s HCC byly dlouho omezené na sorafenib. Nicméně zejména v posledních letech jsme svědky výrazného rozšíření možností léčby na základě pozitivních výsledků publikovaných studií s tyrozinkinázovými inhibitory, imunoterapií a anti-VEGF preparáty. Cílem tohoto článku je podat přehled aktuálních možností léčby v 1. a 2. linii pokročilého HCC.

První linie léčby HCC

Sorafenib

Již od roku 2007 máme pro pacienty s pokročilým HCC k dispozici sorafenib. Benefit sorafenibu byl prokázán v rámci studie SHARP, která definovala sorafenib jako lék volby pro pacienty s tímto onemocněním. Studie randomizovala 602 pacientů s Child-Pugh A, PS < 2 WHO, bez předchozí léčby a pravděpodobnosti přežití > 12 týdnů k rameni se sorafenibem (n = 299) a k placebo (n = 303). Primárním cílem studie bylo celkové přežití (OS) a doba do symptomatické progresce. Sekundární cíle byly: doba do progresce (TTP), kontrola onemocnění (DCR) a bezpečnost. Primární cíl studie byl dosažen, v rameni se sorafenibem bylo OS 10,7 měsíce vs. 7,9 měsíce v rameni s placebem (HR 0,69, p = 0,00058). TTP byl signifikantně delší v rameni se sorafenibem (5,5 měsíce vs. 2,8 měsíce, HR 0,58, p = 0,000007) (4). Krátce po publikování výsledků této studie byla iniciována studie ASIA-Pacific, která měla za cíl prokázat benefit sorafenibu v populaci HCC pacientů s částečně odlišným etiologickým pozadím. Ve studii bylo randomizováno 226

pacientů v poměru 2:1 (sorafenib: n = 150, placebo: n = 76). I tato studie prokázala superioritu sorafenibu v parametru OS (6,2 měsíce vs. 4,2 měsíce, HR 0,68, p = 0,014) a TTP (2,8 měsíce vs. 1,4 měsíce, HR 0,57, p = 0,0005) (5). Studie SHARP a ASIA-Pacific nelze pochopitelně přímo srovnávat vzhledem k odlišnému dizajnu a skladbě pacientů. Nicméně numericky byly hodnoty OS a TTP ve studii ASIA-Pacific nižší než v registrační studii SHARP. HR pro OS bylo ale podobné (0,69 – SHARP a 0,68 – ASIA-Pacific), což ukazuje benefit sorafenibu v obou studiích u odlišných populací. Navíc ve studii ASIA-Pacific mělo více pacientů extrahepatální onemocnění, větší nálož jaterního postižení, horší výkonnostní stav a vyšší hodnoty AFP ve srovnání se studií SHARP.

Lenvatinib

Po uvedení sorafenibu do klinické praxe a řadě negativních studií byly v roce 2018 publikovány výsledky studie REFLECT, randomizované non-inferiorní studie fáze III, která na souboru 954 pacientů s neresekabilním HCC, bez předchozí léčby, s Child-Pugh A a BCLC stadiem B nebo C, PS 0–1 WHO srovnávala sorafenib vůči lenvatinibu (multikinázový inhibitor VEGFR-1, 2, 3, FGFR 1–4, PDGFR-alfa, KIT, RET). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly PFS, TTP, ORR, kvalita života. Primární cíl (non-inferiorita lenvatinibu) byl dosažen. OS pro lenvatinib byl 13,6 měsíce vs. 12,3 měsíce pro sorafenib (HR 0,92). Numericky delší přežívání pacientů v rameni se sorafenibem ve srovnání s OS v rámci registrační studie je vysvětlováno jednak vyšším procentem pacientů s následnou léčbou v případě progresce, a jednak lepší podpůrnou léčbou a managementem nežádoucích účinků v rámci studie REFLECT. V řadě parametrů byl ale lenvatinib superiorní: PFS 7,4 měsíce vs. 3,7 měsíce (HR 0,66, p < 0,0001), ORR 24,1 % vs. 9,2 % (OR 3,13, p < 0,0001), mTTP 8,9 měsíce vs. 3,7 měsíce (HR 0,63, p < 0,0001). Profil toxicity byl rovněž ve prospěch lenvatinibu (6). Vzhledem k vysokému ORR pacientů na lenvatinibu byla na ASCO GI 2019 formou abstraktu publikována data OS respondérů (CR a PR) vs. non-respondérů (SD, PD, neznámo) v rameni s lenvatinibem. Dle očekávání byl OS respondérů výrazně delší; 22,4 měsíce vs. 11,4 měsíce u non-respondérů (HR 0,61, p < 0,001) (7). Lenvatinib tak představuje alternativu sorafenibu

bu a vzhledem k řadě superiorních parametrů, a konečně i profilu toxicity ve srovnání se sorafenibem, je preferovanou volbou v případě tyrozinkinázových inhibitorů.

Atezolizumab + bevacizumab

Léčba pacientů s pokročilým HCC byla dlouho omezena na monoterapii multikinázovými inhibitory (sorafenib, lenvatinib). V souvislosti s přelomovými výsledky imunoterapie v řadě malignit byla tato strategie testována i u pacientů s HCC. Obecně platí, že HCC je tzv. imunitně chladný nádor, u kterého je samotná imunoterapie spojena s omezeným benefitem. Nicméně na základě preklinických studií je známo, že anti-VEGF preparáty mohou modulovat VEGF-mediovanou imunosupresi v rámci nádoru a jeho mikroprostředí a současně zlepšovat infiltraci nádoru T-lymfocyty (8–11). Slibné signály kombinace imunoterapie (atezolizumab) a anti-VEGF preparátů (bevacizumab) byly publikovány již v rámci studie fáze Ib, kdy tato kombinace u nepředléčených pacientů s neresekabilním HCC vedla k ORR 36 % a PFS byl 7 měsíců (12).

Tyto pozitivní výsledky vedly k iniciaci studie fáze III, IMbrave 150, která znamenala průlom v léčbě pacientů s HCC ve smyslu výrazného prodloužení OS. Jednalo se o první studii, která na velké populaci pacientů prokázala synergický efekt imunoterapie a anti-VEGF. V této studii bylo randomizováno 501 pacientů s lokálně pokročilým, nebo metastatickým a/nebo neresekabilním HCC bez předchozí léčby v poměru 2:1 k atezolizumabu 1 200 mg q3w + bevacizumabu 15 mg/kg q3w vs. k sorafenibu ve standardním dávkování. Primárním cílem bylo OS. Již v primární analýze byl jasný benefit kombinace proti sorafenibu (13). Tento benefit se potvrdil i v updatované analýze, kdy PFS byl 6,9 měsíce v experimentálním rameni vs. 4,3 měsíce v rameni se sorafenibem (HR 0,65, p = 0,0001). Navíc kombinace vedla k rychlému nástupu účinku, co se projevilo časnou separací křivky PFS již v období 1–2 měsíce od zahájení terapie. Updatované výsledky OS potvrdily trvající benefit kombinace, OS 19,2 měsíce vs. 13,4 měsíce (HR 0,66, p = 0,0009). Kombinace také vedla k vyšší míře ORR, 29,8 % vs. 11,3 %, p < 0,0001 a 8 % pacientů v experimentálním rameni dosáhlo CR. Profil toxicity byl v obou

ramenech ve shodě se známými nežádoucími účinky jednotlivých léčiv. Byl ve prospěch kombinace, což se promítlo i do lepší kvality života pacientů v experimentálním rameni (TTD 11,2 měsíce vs. 3,6 měsíce, HR 0,63) (14).

Durvalumab + tremelimumab

Kombinace durvalumabu + tremelimumabu je další možností léčby pacientů s pokročilým, neresekabilním HCC v rámci první linie léčby. Slibné výsledky této kombinace byly prezentovány již v rámci studie fáze I/II, Study 22, kde byli zařazeni pacienti, kteří progredovali, netolerovali nebo odmítli sorafenib. V různých fázích/kohortách této studie bylo randomizováno celkem 332 pacientů do jednoho ze 4 ramen: tremelimumab 300 mg + durvalumab (T300 + D), $n = 75$; durvalumab, $n = 104$; tremelimumab, $n = 69$; tremelimumab 75 mg + durvalumab (T75 + D), $n = 84$. Všechna ramena prokázala slibnou aktivitu. Vzhledem k dosaženým výsledkům a příznivému poměru benefit/risk byl jako režim do další fáze zvolen režim T300 + D s OS 18,73 měsíců, 18měsíčním OS 52 % a ORR 24 %. Již jedna dávka T300 byla schopna navodit expanzi CD8+ T-lymfocytů, kterých aktivita byla dále stimulována aplikací durvalumabu (15).

I v tomto případě byl pozitivní signál kombinace imunoterapeutik testován v rámci studie fáze III, HIMALAYA, a to kombinace T300 + D vs. sorafenib a současně non-inferiorita durvalumabu vs. sorafenib. Celkem bylo zařazeno 1 171 pacientů do jednoho ze 3 ramen: T300 + D, $n = 393$; durvalumab, $n = 389$; sorafenib, $n = 389$. Studie dosáhla primárního cíle, zlepšení OS pro režim T300 + D, kdy OS byl 16,43 měsíce vs. 13,77 měsíce pro sorafenib, HR 0,78, $p = 0,0035$. Současně byla prokázána non-inferiorita durvalumabu vs. sorafenib, OS 16,56 měsíce vs. 13,77 měsíce, HR 0,86 (hranice non-inferiority 1,08). Ve studii nebyl pozorován rozdíl v parametru PFS mezi rameny, což je ale ve studiích s imunoterapií časté. Pozoruhodné ale je, že kombinovaný režim vedl k dlouhotrvajícím odpovědím, 36měsíční OS byl 30,7 %. Duální imunoterapie dosáhla ORR 20,1 % vs. 17 % monoterapie durvalumabem vs. 5,1 % v případě sorafenibu. Duální imunoterapie rovněž vedla k největší délce trvání odpovědi a 3,1 % pacientů dosáhlo CR. Toxicita kombinovaného režimu

byla v souladu s již známým profilem toxicity kombinace anti-CTLA4 a anti-PD1 protilátek (16). Nedávno byly publikovány již výsledky 4letého OS studie HIMALAYA, OS byl 25,2 % pro T300 + D. Benefit byl prokázán bez ohledu na specifickou podskupinu pacientů a dle očekávání byl lepší u pacientů, u kterých byla pozorována odpověď na léčbu. Ani při delším sledování nebyly identifikovány nové nežádoucí účinky kombinace. Navíc T300 + D režim byl spojen s nižším výskytem G3 nežádoucích účinků spojených s léčbou ve srovnání se sorafenibem (25,8 % vs. 36,9 %) (17).

I v případě studií IMbrave 150 a HIMALAYA nelze výsledky přímo srovnávat vzhledem k řadě odlišností v dizajnu, zařazených pacientech, léčbě v experimentálním rameni (duální imunoterapie vs. imunoterapie + anti-VEGF). Na základě publikovaných výsledků obou studií se zdá, že kombinace imunoterapie + anti-VEGF je spojena s vyšší mírou ORR (29,8 % vs. 20,1 %), CR (8 % vs. 3,1 %) a rychlejším nástupem účinku (signifikantní rozdíl v PFS v IMbrave 150 vs. bez rozdílu v PFS v HIMALAYA). Rychlejší nástup účinku v IMbrave 150 se projevil i časnější separací křivek OS, který byl ve studii HIMALAYA patrný až po 9 měsících. Na druhou stranu ale máme k dispozici data, která dokazují dlouhotrvající benefit duální imunoterapie, kdy 4 roky přežívá 25,2 % pacientů. Délka trvání odpovědi v HIMALAYA je vysvětlována aplikací úvodní dávky tremelimumabu, která je odpovědná za dlouhodobou kontrolu onemocnění. Navíc obě experimentální ramena (IMbrave 150 a HIMALAYA) se liší i profilem toxicity. V konečném důsledku tak volba ideálního režimu musí být stanovena přísně individuálně s ohledem na vlastnosti pacienta (komorbidity), rozsah onemocnění a profil nežádoucích účinků jednotlivých preparátů.

CheckMate 459

Přes jednoznačné důkazy účinnosti kombinace atezolizumab + bevacizumab a tremelimumab + durvalumab jsou důkazy o účinnosti imunoterapie v monoterapii v 1. linii léčby pokročilého, neresekabilního HCC omezené. Studie fáze III, CheckMate 459, srovnávala u 743 nepředlčených pacientů sorafenib ($n = 372$) proti monoterapii nivolumabem ($n = 371$). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly ORR, PFS, účinnost dle

PD-L1 statutu. V rámci analýzy byl OS 16,4 měsíce vs. 14,8 měsíce numericky ve prospěch nivolumabu, nicméně nebylo dosaženo statistické významnosti a nebyla tak prokázána superiorita nivolumabu (HR 0,85, $p = 0,075$). Nivolumab ale vedl k vyšší míře ORR (15 % vs. 7 %) a 4 % pacientů na nivolumabu dosáhly CR ve srovnání s 1 % pacientů na sorafenibu a více pacientů přeživalo 12, 24 a 33 měsíců v experimentálním rameni. DCR ale bylo mezi rameny obdobné (55 % vs. 58 %). Benefit v OS ve prospěch nivolumabu byl pozorován bez ohledu na PD-L1 expresi a etiologii HCC. Profil toxicity byl v souladu s předpokládanými nežádoucími účinky a byl ve prospěch nivolumabu (18). Jedním z možných důvodů nedosažení signifikantního rozdílu v parametru OS může být i výrazně vyšší procento pacientů v kontrolním rameni, kteří po progresi na sorafenibu byli léčeni imunoterapií.

RATIONALE-301

Studie fáze III, RATIONALE-301, je další, která testovala imunoterapii v monoterapii (tislelizumab) proti sorafenibu v 1. linii léčby HCC. Do studie bylo zařazeno 674 pacientů, randomizovaných 1 : 1. Studie splnila primární cíl (non-inferiorita OS tislelizumabu vůči sorafenibu), kdy OS byl 15,9 měsíce vs. 14,1 měsíce, HR 0,85, $p = 0,04$. Superiorita tislelizumabu ale prokázána nebyla. Je však potřeba zdůraznit, že i zde větší procento pacientů mělo léčbu další linie (imunoterapii) v rameni se sorafenibem (26,2 % vs. 9,6 %). Nicméně monoterapie tislelizumabem vedla k vyšší míře ORR (14,3 % vs. 5,4 %) a k delší době trvání odpovědi (36,1 měsíce vs. 11,0 měsíce) a profil toxicity G3–4 byl příznivější v rameni s tislelizumabem (48,2 % vs. 65,4 %) (19).

Tislelizumab na základě výsledků této studie (non-inferiorita tislelizumabu) může představovat možnost léčby 1. linie pro pacienty s pokročilým, neresekabilním HCC. Na druhou stranu nivolumab v monoterapii ve studii Checkmate 459 sice dosáhl podobné OS a ORR výsledky jako tislelizumab, ale standardně do léčby první linie doporučován není, protože nebyl splněn primární cíl studie.

KEYNOTE 224, kohorta 2

Další studií, která hodnotila benefit imunoterapie v monoterapii u nepředlčených paci-

entů, je studie fáze II, KEYNOTE 224, kohorta 2, s pembrolizumabem 200 mg q3W u pacientů s pokročilým HCC, Child-Pugh A, BCLC stadiem B/C a PS 0–1 WHO. Do studie bylo zařazeno celkem 51 pacientů, kteří byli léčeni pembrolizumabem po dobu 2 let, nebo do progresu, nepříjatelne toxicity nebo odmítnutí účasti ve studii. Primárním cílem byl ORR, sekundární cíle byly DoR, DCR, TTP, PFS, OS, bezpečnost. ORR byl 16 % (CR 0 %, PR 16 %, SD 41 %, PD 33 %), DCR byl 57 %, DoR byla 16 měsíců a DoR > 12 měsíců byla dosažena u více než 70 % pacientů. PFS byl 4 měsíce, 18měsíční PFS byl pozorován u 16 % pacientů. OS byl 17 měsíců a 18měsíční OS byl pozorován u 46 % pacientů. U nepředléčených pacientů tak monoterapie pembrolizumabem vedla k dlouhotrvající odpovědi, slibnému OS při známém bezpečnostním profilu (20). Je ale potřeba zmínit, že se jednalo o studii fáze II a bylo zařazeno pouze 51 pacientů a nebylo definováno kontrolní rameno. Aktualizovaná data studie KEYNOTE 224, kohorta 2 s 3letým sledováním potvrzují dlouhodobý benefit pembrolizumabu, kdy 24měsíční PFS byl 15 % a 24měsíční OS 34 % (21). I přes limitované množství pacientů tyto výsledky podporují další studie s pembrolizumabem v 1. linii léčby.

LEAP-002

V otevřené studii fáze Ib, KEYNOTE 524 byla ověřována účinnost kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem u nepředléčených HCC pacientů s Child-Pugh A a PS 0/1 WHO. Do studie bylo zařazeno 104 pacientů. Primárním cílem byla bezpečnost/tolerance a ORR, DoR. Studie prokázala velmi slibné výsledky této kombinace. ORR byl 36 %, DCR 88 % (1 % CR, 35 % PR, 52 % SD). TTR byla 2,8 měsíce a DoR 12,6 měsíce. PFS bylo 8,6 měsíců a OS 22,0 měsíců (22).

Tyto pozitivní signály ze studie KEYNOTE 524 byly dále ověřovány v rámci studie fáze III, LEAP-002, s cílem definovat nový standard 1. linie léčby pacientů s pokročilým, neresekabilním HCC. V rámci studie bylo 794 pacientů randomizováno k léčbě lenvatinibem + pembrolizumabem (n = 395) vs. lenvatinibem + placebem (n = 399). Lenvatinib i pembrolizumab byly v rámci studie podávány ve standardním dávkování. Výsledky byly publikovány nedávno a přinesly nečekaný výsledek, kdy kombinace nebyla účinnější než monoterapie

lenvatinibem. I přes vyšší míru ORR v experimentálním rameni (26,1 % vs. 17,5 %) se tyto výsledky nepromítly do rozdílných výsledných parametrů OS a PFS. Nicméně pozorované výsledky v obou ramenech byly z klinického pohledu významné. Pacienti v experimentálním rameni měli OS 21,2 měsíce vs. 19,0 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,84, p = 0,023; nesplněno předdefinované p = 0,019). PFS bylo mezi rameny prakticky identické (8,2 měsíce vs. 8,0 měsíce, HR 0,87, p = 0,047, nesplněno předdefinované p = 0,02). Při pohledu na KM křivky ale více pacientů v experimentálním rameni přežilo 24 a 30 měsíců, a tento rozdíl se v absolutních číslech v průběhu sledování zvětšoval (43,7 % vs. 40,0 % a 39,2 % vs. 31,0 %, respektive) (23). Jedním z hlavních důvodů neprokázání superiority kombinace lenvatinibu + pembrolizumabu je skutečnost, že lenvatinib samotný dosáhl v této studii OS 19,0 měsíce, tedy výrazně delší než v registrační studii REFLECT (13,6 měsíce). Dalším důvodem může být i skutečnost, že od doby publikování výsledků studie REFLECT jsou k dispozici lepší možnosti terapie v rámci 2. linie (50 % pacientů (včetně 23 %, kteří obdrželi imunoterapii) s léčbou 2. linie v aktuální studii LEAP-002 vs. 39 % pacientů ve studii REFLECT). Navíc v současnosti je lépe zvládnán management nežádoucích účinků lenvatinibu v klinické praxi. Lze tedy konstatovat, že i když studie jako taková byla negativní, potvrzuje pevné místo lenvatinibu v 1. linii léčby pokročilého, neresekabilního HCC zvláště u pacientů s kontraindikací imunoterapie.

COSMIC-312

Potenciál kombinace imunoterapie s tyrozinkinázovým inhibitorem v léčbě pacientů s pokročilým, neresekabilním HCC byl testován i v rámci studie fáze III, COSMIC-312, kde 837 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1:1 k léčbě kabozantinibem + atezolizumabem (n = 432) vs. sorafenibem (n = 217) vs. cabozantinibem (n = 188). V rámci prvních publikovaných výsledků byla prokázána superiorita kombinovaného režimu v parametru PFS ve srovnání se sorafenibem (6,8 měsíce vs. 4,2 měsíce, HR 0,63, p = 0,0012). Na druhou stranu interim analýza OS neprokázala rozdíl mezi rameny v tomto parametru (15,4 měsíce vs. 15,5 měsíce (HR 0,90, p = 0,44) (24).

Recentně byly publikovány již i finální výsledky studie COSMIC-312, kde se potvrdil benefit kombinace v parametru PFS, nicméně benefit v OS nadále prokázán nebyl (16,5 měsíce vs. 15,5 měsíce, HR 0,98, p = 0,87) (25). Jako možné vysvětlení se nabízí skutečnost, že ve studii bylo méně pacientů s HBV etiologií, nové efektivní možnosti léčby po progresi a relativně omezený benefit kabozantinibu u pacientů s HCV etiologií (26, 27).

2. linie léčby HCC

Po progresi na 1. linii léčby je řada pacientů s HCC kandidátem pro další linii léčby. Vzhledem k tomu, že v terapii HCC došlo v současnosti k řadě přelomových studií, u kterých je ještě relativně krátká doba sledování, není jasné definována léčba po progresi u pacientů léčených lenvatinibem, atezolizumabem + bevacizumabem či tremelimumabem + durvalumabem. V případě těchto pacientů je doporučováno zařadit je do klinické studie. Definovaná léčba 2. linie po progresi na předchozí terapii má oporu v randomizovaných klinických studiích pouze pro pacienty předléčené sorafenibem. V současnosti jsou možnostmi léčby pro pacienty s progresí na sorafenibu: regorafenib, kabozantinib, ramucirumab (pacienti s AFP > 400) a pembrolizumab.

Regorafenib

Regorafenib byl registrován na základě výsledků studie RESOURCE. Ve studii bylo zařazeno 573 pacientů předléčených sorafenibem (a kteří ho tolerovali) randomizováno mezi regorafenibem (n = 379) a placebem (n = 194). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly PFS, TTP, ORR, DCR. OS byl signifikantně lepší v rameni s regorafenibem, 10,6 měsíce vs. 7,8 měsíce v rameni s placebem (HR 0,63, p < 0,0001). PFS byl rovněž lepší v experimentálním rameni (3,1 vs. 1,5 měsíce, HR 0,46, p < 0,0001). Experimentální rameno prokázalo lepší ORR (11 % vs. 4 %, p = 0,0047), DCR (65 % vs. 36 %, p < 0,0001) a TTP (3,2 vs. 1,5 měsíce, p < 0,0001) (28).

Kabozantinib

Studie CELESTIAL vedla k registraci kabozantinibu pro pacienty předléčené sorafenibem. Studie randomizovala 707 pacientů,

kteří byli předlčeni sorafenibem (pacienti mohli být navíc léčeni až 2 předchozími liniemi léčby), ke kabozantinibu ($n = 470$) a k placebu ($n = 237$). Primárním cílem byl OS, sekundární cíle byly PFS a ORR. Primární cíl byl dosažen, OS 10,2 měsíce vs. 8,0 měsíce (HR 0,76, $p = 0,005$). Kabozantinib vedl rovněž ke zlepšení PFS (5,2 měsíce vs. 1,9 měsíce, HR 0,44, $p < 0,001$), ORR 4 % vs. 0,4 % ($p = 0,009$) a DCR 64 % vs. 33 % (26). Kabozantinib je tak validní možnost pro pacienty s HCC jak do 2. linie léčby, tak pro případnou 3. linii v případě, že nebyl indikován dříve a výkonnostní stav pacienta jeho podání umožňuje.

Ramucirumab

Dalším preparátem, který je možné indikovat u pacientů s progresí na sorafenibu, je ramucirumab. Ramucirumab byl testován v rámci studie REACH vůči placebu. Studie neprokázala benefit ramucirumabu v celkové populaci. Byla ale identifikována podskupina pacientů s Child-Pugh A a vstupní hodnotou AFP > 400 , která měla signifikantní benefit (29). Na základě výsledků této studie byla iniciována studie REACH-2, která randomizovala 292 pacientů s pokročilým HCC s AFP > 400 , stadia BCLC B a C, Child-Pugh A, PS 0–1 WHO, předlčených sorafenibem k ramucirumabu ($n = 197$) a placebu ($n = 95$). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly PFS, ORR, TTP. Primární cíl byl dosažen, kdy OS byl 8,5 měsíce vs. 7,3 měsíce (HR 0,710, $p < 0,0199$). Ramucirumab byl lepší i v parametru PFS (2,8 měsíce vs. 1,6 měsíce (HR 0,454, $p < 0,0001$) a DCR (60 % vs. 39 %, $p = 0,0006$) (30).

KEYNOTE 224, kohorta 1

Studie KEYNOTE-224 je non-randomizovaná, otevřená studie fáze II u pacientů předlčených sorafenibem, PS 0–1 WHO, Child-Pugh A. Pacienti ($n = 104$) byli léčeni monoterapií pembrolizumabem 200 mg q3w po dobu 2 let, nebo do progresu, nepřijatelné toxicity. Již v primární analýze se prokázal benefit a dobrá tolerance pembrolizumabu u předlčených pacientů, kdy ORR bylo 18 %, DCR 61 % (1 % CR, 16 % PR, 44 % SD) (31). Na základě výsledků této studie pembrolizumab obdržel FDA accelerated approval v listopadu 2018. Na ASCO 2020 byly prezentovány výsledky 2letého sledování této kohorty. Tyto

výsledky potvrdily příznivý profil benefit/risk monoterapie pembrolizumabem u sorafenib předlčených pacientů, kdy PFS byl 4,9 měsíce, OS 13,2 měsíce, 24měsíční OS byl 30,8 %. ORR byl 18,3 %, DoR 21 měsíců, 77 % mělo odpověď trvající > 12 měsíců a DCR byl 61,5 % (31). Benefit a bezpečnost pembrolizumabu byla potvrzena i při delším sledování (dalších 2,5 roku sledování) (32).

KEYNOTE 240

KEYNOTE 240 je randomizovaná studie fáze III, která měla za cíl potvrdit výsledky studie fáze II, KEYNOTE 224, kohorta 1 v prakticky stejné populaci pacientů (předlčení sorafenibem). 413 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k pembrolizumabu 200 q3w ($n = 278$) a k placebu ($n = 135$). Primárním cílem byl OS a PFS, sekundární cíle byly TTP, ORR, DoR, bezpečnost. Prvotní výsledky 1letého sledování sice prokázaly numericky lepší výsledky OS pro pembrolizumab (13,9 měsíce vs. 10,6 měsíce, HR 0,781, $p = 0,238$), ale nebylo dosaženo statistické významnosti (33). Již jsou k dispozici i aktualizovaná data při mediánu sledování 40 měsíců, kdy byl OS 13,9 měsíce v rameni s pembrolizumabem vs. 10,6 měsíce v rameni s placebem (HR 0,77, $p = 0,011$). 36měsíční OS byl 17,7 % vs. 11,7 %. PFS byl 3,3 měsíce s pembrolizumabem vs. 2,8 měsíce s placebem (HR 0,70, $p = 0,0011$). 36měsíční PFS byl 8,9 % vs. 0 %. ORR byl 18,3 % vs. 4,4 % a DCR bylo 61,9 % vs. 53,3 %. Bezpečnostní profil pembrolizumabu byl v průběhu času konzistentní, bez nových, nebo neočekávaných nežádoucích účinků. Studie sice nedosáhla předem prespecifikovaných kritérií pro statistickou signifikanci, ale data ze studie KEYNOTE-224, kohorta 1 a této studie společně potvrzují příznivý poměr benefit/risk pembrolizumabu v rámci 2. linie HCC a pembrolizumab je tak možností pro tuto populaci pacientů (34).

KEYNOTE-394

Klinicky významné, ale statisticky těsně nesignifikantní výsledky studie KEYNOTE-240 vedly k iniciaci studie fáze III, KEYNOTE-394, která na populaci pouze asijských pacientů s HCC a progresí na sorafenibu, testovala pembrolizumab vůči placebu na populaci 453 pacientů, randomizovaných v poměru 2:1. Studie potvrdila benefit pembrolizuma-

bu, kdy pacienti léčeni imunoterapií měli OS 14,6 měsíce vs. 13,0 měsíce, HR 0,79, $p = 0,018$ a PFS byl rovněž delší (2,6 měsíce vs. 2,3 měsíce, HR 0,74, $p = 0,0032$). Navíc pacienti léčeni pembrolizumabem měli vyšší ORR (12,7 % vs. 1,3 %). Výsledky této studie jsou tak dalším důkazem benefitu pembrolizumabu u pacientů s progresí na 1. linii léčby sorafenibem (i s ohledem na klinicky významné výsledky obdobných studií KEYNOTE-224, kohorta 1 a KEYNOTE-240) (35).

Závěr

HCC je onemocnění, u kterého je terapie volena dle rozsahu onemocnění a celkového stavu pacienta. Kromě rozsahu onemocnění zde ale vstupuje do rozhodování o terapii také základní onemocnění jaterního nádorem nepostiženého parenchymu, které výrazným způsobem určuje (ale i limituje) naše možnosti terapie.

V léčbě časných stadií HCC (BCLC 0–A) je možností léčby resekce, ablace, transplantace (která současně „řeší“ základní onemocnění jaterního parenchymu) a transarteriální chemoembolizace (v případě kontraindikace resekce, ablace, nebo jako přemostění doby k transplantaci).

V případě stadia BCLC B je standardně doporučována transarteriální chemoembolizace. V případě jejího selhání je u těchto pacientů doporučována systémová terapie. Nicméně se jedná o značně heterogenní skupinu, kdy je v některých případech doporučována up-front systémová terapie i v případě BCLC B. Navíc u selektovaných pacientů je možností zvažovat i transplantaci.

Stadium BCLC C je onemocnění, u kterého metodou volby je systémová terapie. Systémová léčba HCC byla umožněna od roku 2007 používáním sorafenibu. Na dlouhou dobu byl ale sorafenib jediným preparátem, který prokázal benefit pro pacienty s pokročilým onemocněním. Po 10 letech od publikace výsledků studie se sorafenibem byly v krátkém čase publikovány výsledky studií, které vedly ke změně guidelines a výrazně rozšířily možnosti léčby jak v první, tak v druhé linii léčby tohoto onemocnění. V posledních letech se i v léčbě HCC do popředí dostává imunoterapie. Jsou k dispozici studie jednak s monoterapií checkpoint inhibitory,

jednak s kombinací checkpoint inhibitorů (anti-PD1 + anti-CTLA4) a také s kombinací checkpoint inhibitorů s anti-VEGF preparáty (anti-VEGF monoklonální protilátky, anti-VEGF tyrozinkinázové inhibitory). Na základě dosud publikovaných výsledků se ukazuje, že imunoterapie v léčbě HCC v 1. linii je standardem (v případě nepřítomnosti kontraindikací). Kombinace atezolizumabu + bevacizumabu dosáhla statisticky signifikantního, ale hlavně klinicky významného prodloužení přežití pacientů v první linii léčby. Navíc se jedná o relativně netoxickou kombinaci (ve srovnání s tyrozinkinázovými inhibitory),

kdy kvalita života pacientů byla výrazně lepší v rameni s imunoterapií. Dále se ukazuje, že existuje určitá skupina pacientů s HCC, která obdobně jako v případě léčby imunoterapií u jiných malignit, může dosáhnout dlouhodobé odpovědi, což se projevuje jako plató na křivce přežití. Současně se z dosud publikovaných výsledků ukazuje, že obavy z reaktivace HBV, HCV infekce při léčbě checkpoint inhibitory se nenaplnily a léčba je dobře tolerována i v této skupině pacientů. Nicméně léčba checkpoint inhibitory v rámci klinických studií byla zatím omezena pouze na pacienty s Child-Pugh A kategorií.

Počty pacientů léčených checkpoint inhibitory ve skupině Child-Pugh B jsou v jednotkách. Právě tato skupina pacientů s větším postižením jaterního parenchymu by mohla profitovat z méně toxické léčby imunoterapií. Je potřeba ale dalších studií v této populaci pacientů k posouzení účinnosti a bezpečnosti imunoterapie.

Každopádně je potřeba konstatovat, že naše možnosti systémové léčby pacientů s HCC se rapidně rozšiřují, vedou k delšímu přežívání a je potřeba se zamýšlet i nad nejvhodnější sekvencí jednotlivých preparátů s cílem dosažení co nejlepších výsledků.

LITERATURA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv238-iv255. doi: 10.1093/annonc/ndy308. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):871-873. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022;33(6):666. PMID: 30285213.
- Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34801630; PMCID: PMC8866082.
- 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. PMID: 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. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19095497.
- 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. PMID: 29433850.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 4_suppl (February 01, 2019) 186-186. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.186.
- Roland CL, Dineen SP, Lynn KD, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis and modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(7):1761-1771. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0280. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19567820.
- Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med.* 2015;212(2):139-148. doi: 10.1084/jem.20140559. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25601652; PMCID: PMC4322048.
- Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2016;7:12624. doi: 10.1038/ncomms12624. PMID: 27571927; PMCID: PMC5013615.
- Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt 2):117-124. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29229461.
- Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):808-820. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30156-X. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341. PMID: 32502443.
- 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. PMID: 32402160.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902530.
- Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(27):2991-3001. doi: 10.1200/JCO.20.03555. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34292792; PMCID: PMC8445563.
- Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid* 2022;1(8):EVID02100070.
- Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2024 Feb 19;S0923-7534(24)00049-8. doi: 10.1016/j.annonc.2024.02.005. Epub ahead of print. PMID: 38382875.
- Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):77-90. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34914889.
- Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(12):1651-1659. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.4003. PMID: 37796513; PMCID: PMC10557031.
- Verset G, Borbath I, Karwal M, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Previously Untreated Advanced Hepatocellular Carcinoma: Data from the Open-Label, Phase II KEYNOTE-224 Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(12):2547-2554. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3807. PMID: 35421228; PMCID: PMC9784157.
- Ivan Borbath, Laethem JL van, Karwal M, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): 3-year follow-up of the phase 2 KEYNOTE-224 study. *JCO* 40, 4109-4109(2022). doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4109.
- Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2960-2970. doi: 10.1200/JCO.20.00808. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32716739; PMCID: PMC7479760.
- Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):1399-1410. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2. PMID: 38039993.
- Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):995-1008. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35798016.
- Yau T, Kaseb A, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): final results of a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;S2468-1253(23)00454-5. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00454-5. Epub ahead of print. PMID: 38364832.
- 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. PMID: 29972759; PMCID: PMC7523244.
- Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):995-1008. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00326-6. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35798016.
- 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(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Epub 2016 Dec 6. Erratum in: *Lancet.* 2017;389(10064):36. PMID: 27932229.
- Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):859-70. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26095784.

30. 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. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30665869.

31. 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. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):940-952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6. Epub 2018 Jun 3. Erra-

tum in: *Lancet Oncol.* 2018;19(9):e440. PMID: 29875066.

32. Kudo M, Finn RS, Edeline J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Eur J Cancer.* 2022;167:1-12. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.009. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35364421.

33. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. 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. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31790344.

34. Merle P, Kudo M, Edeline J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Longer Term Follow-Up from the Phase 3 KEYNOTE-240 Trial. *Liver Cancer.* 2023;12(4):309-320. doi: 10.1159/000529636. PMID: 37901200; PMCID: PMC10601873.

35. Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1434-1443. doi: 10.1200/JCO.22.00620. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36455168; PMCID: PMC9995104.