

*Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Москва, Россия)*

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В.В. Бредер, К.К. Лактионов

SYSTEMIC TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: PRACTICAL ISSUES AND PERSPECTIVES

В.В. Бредер

*Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17,
НИИ клинической онкологии им. ак. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.
115478, Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: vbreder@yandex.ru,
SPIN-код: 9846-4360.*

К.К. Лактионов

*Доктор медицинских наук,
заместитель директора по лечебной работе,
и.о. зав. онкологического отделения лекарственных методов лечения
(химиотерапевтическое) № 17,
НИИ клинической онкологии им. ак. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.
SPIN-код: 160970.*

V.V. Breder

*Doctor of Medicine, Senior Researcher, Medical Oncologist,
Department of Medical Oncology (Chemotherapy) № 17,
N.N. Trapeznikova Research Institute of Clinical Oncology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
115478, Moscow, Kashirskoe sbosse, 24. E-mail: vbreder@yandex.ru.
SPIN-code: 9846-4360.*

K.K. Laktionov

*Doctor of Medicine,
Chief of the Department of Medical Oncology (Chemotherapy) № 17,
N.N. Trapeznikova Research Institute of Clinical Oncology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
115478, Moscow, Kashirskoe sbosse, 24.
SPIN-code: 160970.*

Возможности лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) быстро растут. За последние 2 года несколько клинических исследований продемонстрировали увеличение выживаемости на терапии новыми мультикиназными ингибиторами и блокатором ангиогенеза.

Первые исследования эффективности иммунотерапии рака печени показали возможность достижения выраженного и длительного противоопухолевого эффекта. В настоящем обзоре авторы рассматривают последние достижения лекарственного лечения ГЦР с практической точки зрения оптимального выбора терапии первой и второй линии в различных клинических ситуациях, обсуждают перспективы иммуноонкологических препаратов.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярный рак, мультикиназные ингибиторы, ингибиторы контрольных точек.*

There is a growing list of medications for hepatocellular carcinoma. During the last two years several clinical trials confirmed survival benefit of multi-kinase angiogenesis inhibitors. As a result of pioneering trials an immune checkpoint inhibitors presented immunotherapy as promising liver cancer treatment option with real opportunity for long-lasting objective responses.

This review provides current situation in the field of new therapies of HCC from the point of common medical practice in searching for optimal first and second line treatment decision in different clinical situations and express an opinion on HCC immunotherapy development.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, multi-kinase inhibitors, checkpoint inhibitors.*

Как отражение борьбы зла и добра в раке печени есть две новости: плохая и хорошая. Плохая новость: заболеваемость печеночно-клеточным (или гепатоцеллюлярным, ГЦР) раком в мире неуклонно растет [1], так как увеличивается распространенность болезней, поражающих печень. Главными факторами риска развития ГЦР остаются вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, афлатоксин, ожирение, диабет и курение. Успехи медицины в борьбе с вирусными гепатитами компенсируются быстрым приростом заболеваемости ожирением, сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией, где нарушения углеводного и липидного обмена часто приводят к развитию жирового гепатоза, стеатогепатита и цирроза печени. Современная медицина не в состоянии остановить рост заболеваемости раком печени и нужно искать более эффективные препараты, способные увеличить выживаемость в наибольшей группе пациентов – при распространенном опухолевом процессе, не подлежащем локальным методам лечения.

Хорошая новость: уже сегодня рекомендации NCCN включают 7 лекарственных препаратов для терапии ГЦР и несколько опций второй линии терапии, увеличивающей выживаемость [2]. Можно надеяться, что по результатам крупных многоцентровых исследований 3-й фазы, скоро появятся эффективные комбинации препаратов. В этом обзоре будут представлены современные возможности лекарственной терапии ГЦР.

Место лекарственного лечения

Лекарственная системная терапия является методом выбора при печеночно-клеточном раке, не подлежащем локальным вариантам лечения [2–4]. Она показана при наличии объективных признаков опухолевого процесса больным ГЦР в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), при сохранной функции печени (Child-Pugh A). В ряде случаев оправдана системная терапия сорафенибом и при некомпенсированном циррозе Child-Pugh B (≤ 7 баллов) с повышенной вероятностью развития гипербилирубинемии, энцефалопатии вследствие независимого от лечения ГЦР прогрессирования цирроза печени [5].

В качестве кандидатов на системную терапию рассматриваются не только случаи метастатического заболевания с внепеченочными проявлениями и/или

прогрессировании процесса в печени после применения локальных методов лечения, но и больные, не подлежащие локальным методам лечения (резекции, трансплантации печени, (химио-) эмболизации опухолевых узлов), при внутрипеченочном локализованном раке как терапия ожидания трансплантации печени, в сочетании с различными методами локального лечения. Согласно наиболее распространенной, так называемой Барселонской классификации, это случаи BCLC C распространенная стадия – ГЦР и промежуточной стадии – BCLC B.

Все большее внимание онкологов привлекает промежуточная, или BCLC B, стадия ГЦР: характеризуется значительной клинической гетерогенностью, обусловленной вариациями в количестве и размерах опухолевых узлов и степенью нарушения функции печени. Стадия BCLC B объединяет в себе почти все варианты мультифокального внутрипеченочного опухолевого распространения (кроме: не более 3 очагов ГЦР каждый менее 3 см в диаметре) без макрососудистой инвазии. При соблюдении строгих критериев отбора пациентов химиоэмболизация опухолевых узлов в печени, по сути – паллиативное вмешательство, позволяет несколько увеличить выживаемость и почти в половине случаев получить конечный объективный эффект [6, 7]. Но клиническая целесообразность, где цель химиоэмболизации – увеличение выживаемости – при BCLC B с множественным опухолевым поражением печени или крупных (>10 см) узлах уже неочевидна [6]. Более того, неселективная и повторная массивная химиоэмболизация способна ухудшить течение цирроза, часто осложняется декомпенсацией функций печени и закрывает возможности системной терапии [8].

Первая линия терапии ГЦР

После введения в 2007 году в клиническую практику сорафениба, первого препарата, увеличивавшего выживаемость больных распространенным ГЦР по данным двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [10, 11], возможности терапии значимо возросли. Важно, что теперь распространенный рак печени относится к заболеваниям, подлежащим лекарственному лечению, где целью терапии является увеличение выживаемости.

Сегодня в первой линии терапии зарегистрированы два мультикиназных ингибитора (МКИ) – со-

рафениб и ленватиниб, достоверно увеличивающих выживаемость больных распространенным ГЦР. Результаты рандомизированного исследования REFLECT в 1 линии терапии распространенного ГЦР (дизайн – «non-inferiority») продемонстрировали эффективность ленватиниба сравнимую с сорафенибом [11] (табл. 1).

Медиана ОВ для сравниваемых препаратов достоверно не различалась (ОР 0,92; ДИ 95% (0,79–1,06)). По оценке исследователей, ленватиниб продемонстрировал клинически значимые и достоверно более высокие непосредственные результаты (критерии mRECIST): выживаемость без прогрессирования (ВБП), время до прогрессирования (ВДП), и частота объективных ответов (ЧОО) (ленватиниб/ сорафениб) составили 7,4/3,7 мес., 8,9/3,7 мес. и 24,1/9,2 мес., соответственно.

Следует отметить, что суточная доза ленватиниба при ГЦР зависит от исходного веса пациента: для больных с массой тела ≥ 60 кг лечение начинается с дозы 12 мг в день однократно, для пациентов с массой < 60 кг – с разовой суточной дозы 8 мг.

Клинические исследования МКИ не выявили надежных предикторов эффективности. Однако можно говорить о так называемых «биологических» предикторах лучшей выживаемости – проявлениях токсичности, ассоциированных с применением сорафениба и ленватиниба (диарея, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром, протеинурия, гипотиреозидизм) [11–14]; целесообразно предпринять все меры по коррекции токсичности, в первую очередь – своевременное снижение суточной дозы препарата и продолжить лечение.

Таблица 1.

Сравнительная эффективность сорафениба и ленватиниба в 1-й линии терапии ГЦР [11]

	Сорафениб	Ленватиниб
Распространенность опухоли	Любая распространенность	Кроме вовлечения ствола воротной вены, или желчных протоков, и/ или поражение $>50\%$ объема печени
Функция печени (Child-Pugh, CP)	CP A – B (7)	CP A
Общая выживаемость	12,3 мес.	13,6 мес.
Выживаемость без прогрессирования	3,7 мес.	7,4 мес.
Частота объективных ответов (mRECIST), %	9,2	24,1
Переносимость	Ладонно-подошвенный синдром, ≥ 3 степень – 49%, СНЯ=10%	Артериальная гипертензия, ≥ 3 степень – 57%, СНЯ =18%
Противопоказания	Некомпенсируемая сердечно-сосудистая патология, эпизоды кровотечения из варикозно-расширенных вен. Тяжелая дисфункция печени, тромбоэмболии.	
СНЯ – серьезные нежелательные явления, согласно протоколу.		

Системная терапия и локальные методы терапии распространенного (BCLC В/С) ГЦР

Значительный внутрипеченочный компонент опухолевого процесса часто становится мишенью локального воздействия – химио- или радиоэмболизации, в том числе и при метастатическом процессе в ряде случаев в сочетании с одновременным системным лечением. Несомненно, это чаще всего выполняется при компенсированной функции печени, удовлетворительном общем состоянии пациента и небольшом числе внутрипеченочных очагов – совокупность этих факторов у пациентов, как правило, наблюдается при благоприятном течении ГЦР. В табл. 2 приведены результаты недавно опубликован-

ных исследований системного и локального лечения распространенного ГЦР.

Следует отметить, что изолированная внутрипеченочная прогрессия – рост ранее известных узлов и/ или появление новых очагов – на фоне системной терапии прогностически более благоприятна, чем появление новых внепеченочных метастазов [18]. Поэтому, дополнительное локальное лечение может быть оправдано для контроля внутрипеченочной прогрессии, и, возможно в случаях метастазирующего ГЦР [19].

Вторая линия терапии ГЦР

Достоверно увеличивает выживаемость и рассматривается как лечебная опция для пациентов, имею-

Таблица 2.

Сравнительная эффективность локальных методов лечения распространенного ГЦР и системной терапии сорафенибом

Исследование	SIRveNIB [15]	SARAH [16]	STAH [17]
Дизайн	Радиоэмболизация (n=182) vs. Сорафениб n=178	Радиоэмболизация (n=237) vs. Сорафениб (n=222)	Сорафениб + ТАХЭ (n=169) vs. сорафениб (n=170)
Предшествующее лечение	≤2 сеанса ТАХЭ	после ТАХЭ	≤3 сеанса ТАХЭ
Распространенность ГЦР	BCLC B/C (без внепеченочных)	BCLC B/C	BCLC B/C (без тромбоза магистральных вен, желчных протоков)
Общая выживаемость	8,8 мес. vs. 10,0 мес. ОР 1,1; P=0,36	8,0 мес. vs. 9,9 мес. ОР 1,15; P=0,18	12,8 vs. 10,8 мес. ОР 0,91; p=0,290
Частота объективных ответов	23,1% vs. 1,9%	19% vs. 11,6%	60,6% vs. 47,3% p=0,005
Время до прогрессирования	6,4 vs. 5,4 мес. ОР 0,73; P=0,0188	4,1 vs. 3,7 мес. ОР 1,03; p=0,76	5,3 vs. 3,5 мес. ОР 0,67; p=0,003
Серьезные нежелательные явления, степень ≥3 (%)	13 vs. 38	40 vs. 63	33,3 vs. 19,8

ших признаки прогрессирования после 1-й линии лечения, при условии сохранной функции печени (не хуже Child-Pugh A, 5–6 баллов) и удовлетворительном объективном состоянии (ECOG≤1) [2–4]. Несомненно, популяция больных ГЦР – кандидатов для второй линии терапии почти вдвое меньше, чем для первой линии, и, как правило, характеризуется более благоприятным течением [20].

Анализ результатов исследования RESORCE впервые показал возможность длительной выживаемости больных ГЦР, получавших 2-ю линию терапии [21]. В сравнении с группой плацебо, медиана продолжительности жизни с момента начала системной терапии сорафенибом, до смерти составила 26 мес. (22,6–28,1) в группе 2-й линии терапии регорафенибом и только 19,2 мес. (16,3–22,8) в группе плацебо

[22]. Дополнительный анализ исследования REFLECT для группы больных, получавших 2–3 линию лечения, подтвердил, что при продолжении противоопухолевой терапии после сорафениба/ленватиниба медиана продолжительности жизни с момента начала 1-й линии превышает 2 года [23].

По результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований регорафениб [21], кабозантиниб [24] и рамуцирумаб [25] зарегистрированы FDA для лечения сорафениб-рефрактерного ГЦР. В табл. 3 приведены основные мишени воздействия препаратов, используемых в лечении печеночно-клеточного рака.

В последних рекомендациях NCCN предлагаются еще несколько возможных вариантов лечения сорафениб-рефрактерного ГЦР [2]. Как вариант терапии

Таблица 3.

Основные молекулярные мишени в терапии ГЦР

Основные молекулярные мишени	VEGFR	PDGFR	RAF	FGFR	KIT	RET	TIE-2	MET	AXL	PD1
сорафениб	x	x	x							
ленватиниб	x	x		x	x	x				
регорафениб	x	x	x	x		x	x			
кабозантиниб	x							x		
рамуцирумаб	VEGFR2 x									
ниволумаб										x
пембролизумаб										x

прогрессирующего ГЦР на леватиниб в первой линии, основываясь на данных по эффективности терапии в последовательности леватиниб-сорафениб из исследования REFLECT, предложен сорафениб. Для второй линии терапии по результатам клинических исследований CheckMate-040 [26] и Keynote-224 [27] FDA зарегистрировала также ниволумаб [28] и пембролизумаб [29] – моноклональные антитела к PD-1, ингибиторы контрольных точек иммунитета. Интересно, что основной причиной внесения иммунотерапии в рекомендации второй линии лечения ГЦР, в отсутствие данных по увеличению общей выживаемости, явилась более высокая (14–18%) частота и длительность объективных ответов, при этом медиана выживаемости оказалась неожиданно высокой. Иммунотерапия особенно актуальна для пациентов с признаками непереносимости терапии МКИ.

Табл. 4 предлагает провести не прямое сравнение эффективности вариантов 2-й линии лечения ГЦР. Для препаратов с доказанным позитивным влиянием на ОВ, проявляющих антиангиогенный механизм действия, получены сравнимые данные по эффективности и выживаемости, а для рамуцирумаба выделен и предикативный фактор – АФП ≥ 400 нг/мл.

Значительно лучше выглядят показатели эффективности иммунотерапии: больше объективных эффектов и выше медиана ОВ. Но прямое сравнение иммунотерапии пембролизумабом с плацебо в исследовании 3-й фазы Keynote-240 не выявило достоверности в медианах ОВ между сравниваемыми группами: полученное значение $p=0,0238$ оказалось выше заложенного в статистическую гипотезу значения $p=0,0174$ [30]. Исследовательский анализ чувствительности возможного влияния противоопухолевого лечения (после пембролизумаба – 41,7% пациентов, после плацебо – 47,4% пациентов) после прогрессирования на ОВ указывает на высокую вероятность искажения в пользу плацебо.

С другой стороны, переносимость иммунотерапии при ГЦР – число клинически значимых побочных

эффектов 3-й степени и частота прерывания лечения – значимо лучше, чем при применении мультикиназных ингибиторов или рамуцирумаба. Не оправдались также и тревоги о возможной реактивации вирусных гепатитов: иммунотерапия не увеличивает вероятности осложнений и вирусной инфекции и часто сопутствующего цирроза печени [26, 27].

К сожалению, результаты CheckMate-459 – сравнительного исследования иммунотерапии и сорафениба в 1-й линии лечения ГЦР, по заявлению компании BMS, также не выявили значимого влияния ниволумаба на ОВ (ОР, 0,85; $P=0,0752$) [31].

Однако более значимым может оказаться отсутствие известных предикторов эффективности иммунотерапии при ГЦР. Очевидна значительная гетерогенность ГЦР, в том числе и в контексте иммунотерапии [32]. Выделение иммунокомпетентного подтипа ГЦР может помочь реализовать возможности противоопухолевой иммунотерапии у части пациентов. Первые данные позволяют предположить, что к «холодным», или иммуно-независимым опухолям могут относиться случаи ГЦР с активирующими мутациями в каскаде Wnt/CTNNB1 [33]. Подобный предиктор неэффективности иммунотерапии, несомненно, имеет перспективы, но требует дальнейшей валидации.

Системная химиотерапия не увеличивает выживаемости, поэтому применение цитостатиков ограничено случаями ГЦР без цирроза печени и при неэффективности или недоступности МКИ [34]. Известны случаи, когда она позволяет получить объективный эффект, и, даже перевести в операбельное состояние [35]. Химиотерапия ГЦР у больных без цирроза пока остается предметом клинических исследований.

Трудные случаи в лечении ГЦР

На сегодня нет сформированных рекомендаций по лечению редких форм печеночно-клеточного рака, таких как гепатохолангиокарцинома и фиброламеллярная карцинома (ФЛК). Выбирая вариант

Таблица 4.

Непрямое сравнение возможных вариантов 2-й линии терапии ГЦР

параметр	регорафениб	кабозантиниб	рамуцирумаб	ниволумаб	пембролизумаб vs плацебо
Отношение риска смерти	0,63	0,76	0,71	Нет данных	0,781, $p=0,0238$
Медиана ОВ, мес.	10,7	10,2	8,5	15,6	13,9/10,6
Частота объективных ответов, %	6,6	4	5	14,3	18,3/4,4
Предиктивные факторы	нет	нет	АФП>400 нг/мл	нет	нет
Токсичность ≥ 3 степени, %	56	68	59	13	18,6/7,5
Прекращение терапии из-за токсичности, %	10	16	10	3	6,5/0,7

терапии смешанной опухоли, мы предполагаем, что она в большей степени схожа с внутривенной холангиокарциномой и начинаем с системной химиотерапии. В случае с ФЛК – опухоли, преимущественно, подростков и лиц молодого возраста, уже сейчас очевидна низкая эффективность иммунотерапии. Есть редкие наблюдения, описывающие хороший противоопухолевый эффект химиотерапии и, иногда, мультикиназных ингибиторов. Остаются актуальными попытки локального, в том числе, хирургического лечения метастатической ФЛК.

К особым клиническим ситуациям следует отнести терапию ГЦР прогрессирующего после трансплантации печени. Прогрессирование рака печени развивается на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии (такролимус, микофенолат, стероиды и др.). Противоопухолевое лечение, как правило, сопровождается более выраженной токсичностью [36, 37]. Эффективность и переносимость новых препаратов в лечении прогрессирующего после ортотопической трансплантации печени ГЦР – леватиниба, кабозантиниба, рамуцирумаба – пока неизвестна. Перспективы иммунотерапии в этой группе ограничиваются самим механизмом действия блокаторов контрольных точек иммунного надзора, направленного на активизацию цитотоксических Т-лимфоцитов, что противоречит необходимой программной иммуносупрессии, и мы можем наблюдать либо активизацию иммунологического надзора и развития реакции отторжения трансплантированной печени, либо неэффективную стимуляцию иммунной системы и дальнейшее прогрессирование [38]. Необходимы клинические исследования в этой специфической когорте больных, которая постепенно увеличивается.

Самая большая категория больных ГЦР, как правило, уже не подлежащая противоопухолевому лечению имеет фоновый некомпенсированный цирроз печени: это пациенты классов В и С по классификации Child-Pugh. В этих случаях неблагоприятное течение цирроза может быстро осложниться фатальной печеночной недостаточностью. Поэтому мультикиназные ингибиторы и рамуцирумаб, как правило, уже не используются при Child-Pugh В из-за плохой переносимости и неочевидного улучшения выживаемости [2–4]. Первый опыт использования при ГЦР иммунотерапии ниволумабом отметил высокую частоту побочных эффектов лечения и относительной редкости развития иммуно-опосредованных реакций и/или ухудшения (4,1%) функции печени [39]. Можно ли считать достаточным вероятность получения объективного эффекта в 10,2% и медиану выживаемости 7,2 мес. для широкого использования.

Перспективы терапии ГЦР

Своеобразным «холодным душем» для энтузиастов иммунотерапии ГЦР оказались результаты сравнительного исследования CheckMate-459: выживаемость

на терапии ниволумабом в первой линии распространенного ГЦР достоверно не отличалась от ОВ на сорафенибе [31]. Не ясно, в какой мере последующая терапия могла исказить результаты исследования. Другая сторона проблемы: можно ли увеличить выживаемость, используя комбинации наиболее эффективных препаратов?

Первые результаты клинических исследований 1-й фазы комбинаций иммунотерапии с МКИ, рамуцирумабом, бевацизумабом показали возможность синергизма противоопухолевого эффекта препаратов разных классов с большей частотой (до 42%) объективных эффектов [40–43]. Объективные эффекты, как правило, были длительными и выживаемость в этой подгруппе больных оказалась существенно выше, чем при стандартной терапии. Возможно, наблюдаемый в некоторых комбинациях синергетический эффект, реализуется за счет дополнительной антиген-презентации или анти-ангиогенного воздействия, повышающих эффективность иммунотерапии.

Уже понятно, что первые опасения в плохой переносимости иммунотерапии на фоне выраженной патологии печени (цирроза и/или вирусных гепатитов) или в сочетании с МКИ оказались преувеличенными. Поэтому в когорте больных, подходящих под критерии применения МКИ сейчас проводится целый ряд клинических исследований 3-й фазы, изучающих эффективность трех основных видов лекарственных комбинаций: сочетаний иммунотерапии (анти – PD-1/PD-L1 и анти – CTLA-4), анти – PD-1/PD-L1 и МКИ и анти – PD-1/PD-L1 и антитела к VEGFR 1/2 (бевацизумаб и рамуцирумаб). Уже в 2020 году можно ожидать первых результатов некоторых исследований.

Принимая во внимание растущее число известных ингибиторов контрольных точек иммунного надзора и МКИ, ожидаемое число их возможных комбинаций вряд ли облегчит решение задачи оптимального выбора в первой линии без опоры на предикативные факторы выживаемости. Предстоит решить вопросы оптимальной длительности комбинированной терапии на фоне цирроза печени, определить оптимальные последовательности использования наиболее эффективных вариантов терапии, уточнить дозовые режимы и т. д.

Уже начаты исследования иммунотерапии ГЦР в сочетании с химиоэмболизацией или в качестве адьювантного лечения после радикальных вмешательств. На очереди – предоперационная иммунотерапия.

Заключение

Лекарственное лечение ГЦР остается сложной мультидисциплинарной клинической задачей. Продолжаются попытки создания молекулярно-генетической классификации, которая поможет разобраться практическому онкологу в сложностях выбора оптимального лечения.

В скором будущем возможности терапии ГЦР будут быстро расширяться как за счет большего числа эффективных препаратов, комбинаций и последовательностей использования, так и через увеличение числа клинически обоснованных показаний – в послеоперационном периоде, в сочетании с локальной терапией и у ослабленных пациентов. Тем актуальнее правильный и своевременный выбор эффективного лечения, основанный на надежных предиктивных факторах клинической пользы. Несомненно, поиск ответа на эти вопросы лежит в плоскости клинических исследований, которые остаются приоритетом при выборе варианта лечения гепатоцеллюлярного рака.

Список литературы

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68. – № 6. – P. 394–424.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3. 2019. – [Электронный ресурс] – URL: nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
3. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J.M., Meyer T, Nault J.C., Neumann U, Rieke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech C.J., Arnold D., Martinelli E.; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Annals of Oncology* 29 (Suppl.4): iv238–iv255, 2018.
4. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2018. – Vol. 68. – № 2. – P. 723–750.
5. Federico A., Orditura M., Cotticelli G., De Sio I., Romano M., Gravina A.G., Dallio M., Fabozzi A., Ciardiello F., Loguercio C., De Vita F. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 9. – № 4. – P. 1628–1632.
6. Lencioni R., de Baere T., Soulen M.C., Rilling W.S., Geschwind J.F. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – № 1. – P. 106–116.
7. Raoul J.L., Forner A., Bolondi L., Cheung T.T., Kloeckner R., de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence // *Cancer Treat Rev.* – 2019. – Vol. 72. – P. 28–36.
8. Arizumi T., Ueshima K., Minami T., Kono M., Chibishina H., Takita M., Kitai S., Inoue T., Yada N., Hagiwara S., Minami Y., Sakurai T., Nishida N., Kudo M. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma // *Liver Cancer*. – 2015. – Vol. 4. – № 4. – P. 253–62.
9. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – № 4. – P. 378–390.
10. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., Luo R., Feng J., Ye S., Yang T.S., Xu J., Sun Y., Liang H., Liu J., Wang J., Tak W.Y., Pan H., Burock K., Zou J., Voliotis D., Guan Z. 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. Elsevier*. – 2009. – Vol. 10. – № 1. – P. 25–34.
11. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jassem J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.R.J., Lopez C., Dutcus C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial // *Lancet* 2018. – Vol. 391. – № 10126. – P. 1163–1173.
12. Estfan B., Byrne M., Kim R. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 36. – № 4. – P. 319–324.
13. Otsuka T., Eguchi Y., Kawazoe S., Yanagita K., Ario K., Kitabara K., Kawasoe H., Kato H., Mizuta T.; Saga Liver Cancer Study Group. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. // *Hepatol. Res.* – 2012. – Vol. 1. – P. 1–8.
14. Lee S., Kim B.K., Kim S.U., Park S.Y., Kim J.K., Lee H.W., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., Tak W.Y., Kweon Y.O., Lee J.I., Lee K.S., Kim H.J., Han K.H. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: a Korean multicenter study // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 29. – № 7. – P. 1463–1469.
15. Chow P.K.H., Gandhi M., Tan S.B., Khin M.W., Khasbazar A., Ong J., Choo S.P., Cheow P.C., Chotipanich C., Lim K., Lesmana L.A., Manuaba T.W., Yoong B.K., Raj A., Law C.S., Cua I.H.Y., Lobo R.R., Teh C.S.C., Kim Y.H., Jong Y.W., Han H.S., Bae S.H., Yoon H.K., Lee R.C., Hung C.F., Peng C.Y., Liang P.C., Bartlett A., Kok K.Y.Y., Thng C.H., Low A.S., Gob A.S.W., Tay K.H., Lo R.H.G., Gob B.K.P., Ng D.C.E., Lekurwale G., Liew W.M., Gebski V., Mak K.S.W., Soo K.C.; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – № 19. – P. 1913–1921.
16. Vilgrain V., Pereira H., Assenat E., Guù B., Ilonca A.D., Pageaux G.P., Sibert A., Bouattour M., Lebtabi R., Allabam W., Barraud H., Laurent V., Mathias E., Bronowicki J.P., Tasu J.P., Perdrisot R., Silvain C., Gerolami R., Mundler O., Seitz J.F., Vidal V., Aubé C., Oberti F., Couturier O., Brenot-Rossi I., Raoul J.L., Sarran A., Costentin C., Itti E., Luciani A., Adam R., Lewin M., Samuel D., Ronot M., Dinut A., Castera L., Chatellier G.; SARAH Trial Group. Efficacy

and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2017. – Vol. 18. – № 12. – P. 1624–1636.

17. *Won J., Kim Y.J., Kim D.Y., Bae S.H., Paik S.W., Lee Y.J., Kim H.Y., Lee H.C., Han S.Y., Cheong J.Y., Kwon O.S., Yeon J.E., Kim B.H., Hwang J.* Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. *Journal of Hepatology.* – 2019. – Vol. 70. – P. 684–691.

18. *Reig M., Darnell A., Forner A., Rimola J., Ayuso C., Bruix J.* Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC Refined RECIST // *Semin Liver Dis.* – 2014. – Vol. 34. – № 4. – P. 445–455.

19. *Schmidt L., op den Winkel M., Fischer K., Straub G., Rauch B., Paprottka P.M., Göke B., Kolligs F.T.* Addition of Local Hepatic Therapy to Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Stage BCLC C) // *Digestion.* – 2014. – Vol. 90. – № 4. – P. 219–228.

20. *Ogasawara S., Chiba T., Ooka Y., Suzuki E., Maeda T., Yokoyama M., Wakamatsu T., Inoue M., Saito T., Kobayashi K., Kiyono S., Nakamura M., Nakamoto S., Yasui S., Tawada A., Arai M., Kanda T., Maruyama H., Yokosuka O., Kato N.* Characteristics of patients with sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma eligible for second-line treatment // *Invest New Drugs.* – 2018. – Vol. 36. – № 2. – P. 332–339.

21. *Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.-H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., Gerolami R., Masi G., Ross P.J., Song T., Bronowicki J.P., Ollivier-Hourmand I., Kudo M., Cheng A.L., Llovet J.M., Finn R.S., LeBerre M.A., Baumbauer A., Meinhardt G., Han G.; RESORCE Investigators.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – № 10064. – P. 56–66.

22. *Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Gerolami R., Caparelli C., Cabrera R., Chang C., Sun W., LeBerre M.A., Baumbauer A., Meinhardt G., Bruix J.* Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial // *J Hepatol.* 2018. – Vol. 69. – № 2. – P. 353–358.

23. *Alsina A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.-L., Tak W.Y., Ryoo B.-Y., Evans J., López-López C., Daniele B., Misir S., Ren M., Izumi N., Qin S., Finn R.S.* Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: A posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, 4 suppl. – P. 371–371.

24. *Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryoo B.Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.W., Blanc J.F., Bolondi L., Klumpen H.J., Chan S.L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.H., Venook A.P., Hessel C., Borgman-Hagey A.E., Schwab G., Kelley R.K.* Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379. – № 1. – P. 54–63.

25. *Zhu A.X., Kang Y.K., Yen C.J., Finn R.S., Galle P.R., Llovet J.M., Assenat E., Brandi G., Pracht M., Lim H.Y., Rau K.M., Motomura K., Ohno I., Merle P., Daniele B., Shin D.B., Gerken G., Borg C., Hiriart J.B., Okusaka T., Morimoto M., Hsu Y., Abada P.B., Kudo M.; REACH-2 study investigators.* 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. – Vol. 20. – № 2. – P. 282–296.

26. *Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani S., Ogasawara S., Palmer D., Verslype C., Zagonel V., Fartoux L., Vogel A., Sarker D., Verset G., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Webber A.L., Ebbinghaus S.W., Ma J., Siegel A.B., Cheng A.L., Kudo M.; 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. – Vol. 19, № 7. – P. 940–952.

27. *El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Choo Su Pin, Trojan J., Welling T., Meyer T., Kang Y.-K., Yeo W., Chopra A., Zhao H., Baakili A., Dela Cruz C.M., Sangro B.* Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate040 // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – 4 suppl. – P. 475–475.

28. Opdivo (nivolumab) website. Immune-mediated adverse reactions data. 2018. – [Электронный ресурс] – URL: <http://www.opdivohcp.com/advanced-hcc/selected-safety-profile/immune-mediated-adverse-reactions-data>. Accessed: October 3, 2018.

29. U.S. Food And Drug Administration. – [Электронный ресурс] – URL: <http://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-hepatocellular-carcinoma>. Accessed: October 3, 2018.

30. *Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y., Breder V., Edeline J., Chao Y., Ogasawara S., Yau T., Garrido M., Chan S.L., Knox J.J., Daniele B., Ebbinghaus S., Chen E., Siegel A.B., Zhu A.X., Cheng A.-L., for the KEYNOTE-240 Investigators;* Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) // *J Clin Oncol* 37. – 2019 (suppl; abstr 4004).

31. Bristol-Myers Squibb Announces Results from CheckMate – 459 Study Evaluating Opdivo (nivolumab) as a First-Line Treatment for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Bristol-Myers Squibb. Published June 24, 2019. – [Электронный ресурс] – URL: <https://bit.ly/2x70MSX>. Accessed: June 24, 2019.

32. *Llovet J.M., Montal R., Sia1 D., Finn R.S.* Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 15. – № 10. – P. 599–616.

33. *Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J., Kbalil D.N., Albano M., Ly M. et al.* Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies // *Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25. – № 7. – P. 2116–2126.

34. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. // J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver. – 2012. – Vol. 56. – № 4. – P. 908–943.
35. *Taieb J., Barbare J.C., Rougier P.* Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): What's next? // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17. – № Suppl. 10. – P. 308–314.
36. *Rabimi R.S., Trotter J.F.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. // *Ann. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 28. – № 3. – P. 323–330.
37. *Iavarone M., Invernizzi F., Czauderna C., Sanduzzi-Zamparelli M., Bhoori S., Amaddeo G., Manini M.A., Fraile López M., Anders M., Pinter M., Blanco Rodríguez M.J., Romero Cristóbal M., Aballay Soteras G., Piñero F., Villadsen G.E., Weinmann A., Crespo G., Mazzaferro V., Regnault H., De Giorgio M., González-Diéguez M.L., Donato M.F., Varela M., Wörms M.A., Bruix J., Lampertico P., Reig M.* Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation // *Am J Transplant.* – 2019.
38. *Gassmann D., Weiler S., Mertens J.C., Reiner C.S., Vrugt B., Nägeli M., Mangana J., Müllhaupt B., Jenni F., Misselwitz B.* Liver Allograft Failure After Nivolumab Treatment-A Case Report With Systematic Literature Research // *Transplant Direct.* 2018. – Vol. 4. № 8. – P. e376.
39. *Kudo M., Matilla A.M., Santoro A., Melero I., Gracian A.C., Acosta M.R., Choo S.P., El-Khoueiry A., Kuromatsu R., Dr. El Rayes B., Numata K., Itob Y., Di Costanzo F., Cryslar O., Reig M., Shen Y., Neely J., Dela Cruz C., Baccan C., Sangro B.* Nivolumab in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CheckMate-040 study. *Hepatology.* – 2018. – Vol. 68. – P. S1 (Abstract LB-2).
40. *Pisbvaian M.J., Lee M.S., Ryoo B., Stein S., Lee K., Verret W., Spahn J., Shao H., Liu B., Iizuka K., Hsu C.* Updated safety and clinical activity results from a Phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC) // *Ann Oncol.* – 2018. – P. 29.
41. *Xu J.M., Zhang Y., Jia R., Wang Y., Liu R., Zhang G., Zhao C., Zhang Y., Zhou J., Wang Q.* Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210 (S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: A phase 1 trial // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 4075.
42. *Kelley R.K., Abou-Alfa G.K., Bendell J.C., Kim T.Y., Borad M.J., Yong W.P., Morse M., Kang Y.K., Rebelatto M., Makowsky M., Xiao F., Morris S.R., Sangro B.* Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 4073.
43. *Ikeda M., Sung M.W., Kudo M., Kobayashi M., Baron A.D., Finn R.S., Kaneko S., Zhu A., Kubota T., Kraljevic S., Ishikawa K., Siegel A.B., Kumada H., Okusaka T.* A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 4076.

References

1. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3. 2019. Available at: nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
3. *Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., Nault J.C., Neumann U., Ricke J., Sangro B., Schirmacher P., Verslype C., Zech C.J., Arnold D., Martinelli E.; ESMO Guidelines Committee.* Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Suppl. 4): iv238-iv255, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
4. *Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K.* Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 68(2): 723-750. doi: 10.1002/hep.29913.
5. *Federico A., Orditura M., Cotticelli G., De Sio I., Romano M., Gravina A.G., Dallio M., Fabozzi A., Ciardiello F., Loguercio C., De Vita F.* Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis. *Oncol Lett.* 2015; 9(4): 1628-1632. doi: 10.3892/ol.2015.2960.
6. *Lencioni R., de Baere T., Soulen M.C., Rilling W.S., Geschwind J.F.* Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology.* 2016 Jul; 64(1): 106-16. doi: 10.1002/hep.28453.
7. *Raoul J.L., Forner A., Bolondi L., Cheung T.T., Kloeckner R., de Baere T.* Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev.* 2019 Jan; 72: 28-36. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002.
8. *Arizumi T., Ueshima K., Minami T., Kono M., Chibishina H., Takita M., Kitai S., Inoue T., Yada N., Hagiwara S., Minami Y., Sakurai T., Nishida N., Kudo M.* Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2015 Dec; 4(4): 253-62. doi: 10.1159/000367743.
9. *Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359(4): 378-390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.

10. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., Luo R., Feng J., Ye S., Yang T.S., Xu J., Sun Y., Liang H., Liu J., Wang J., Tak W.Y., Pan H., Burock K., Zou J., Voliotis D., Guan Z. 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.* Elsevier, 2009; 10(1): 25-34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
11. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jassem J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.R.J., Lopez C., Dutcus C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L. 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.
12. Estfan B., Byrne M., Kim R. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy. *Am J Clin Oncol.* 2013; 36(4): 319-324. doi: 10.1097/COC.0b013e3182468039.
13. Otsuka T., Eguchi Y., Kawazoe S., Yanagita K., Ario K., Kitahara K., Kawasoe H., Kato H., Mizuta T.; Saga Liver Cancer Study Group. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol Res.* 2012; 1: 1-8. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00991.
14. Lee S., Kim B.K., Kim S.U., Park S.Y., Kim J.K., Lee H.W., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., Tak W.Y., Kweon Y.O., Lee J.I., Lee K.S., Kim H.J., Han K.H. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: a Korean multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29(7): 1463-1469. doi: 10.1111/jgh.12542.
15. Chow P.K.H., Gandhi M., Tan S.B., Khin M.W., Khasbazar A., Ong J., Choo S.P., Cheow P.C., Chotipanich C., Lim K., Lesmana L.A., Manuaba T.W., Yoong B.K., Raj A., Law C.S., Cua I.H.Y., Lobo R.R., Teh C.S.C., Kim Y.H., Jong Y.W., Han H.S., Bae S.H., Yoon H.K., Lee R.C., Hung C.F., Peng C.Y., Liang P.C., Bartlett A., Kok K.Y.Y., Tng C.H., Low A.S., Goh A.S.W., Tay K.H., Lo R.H.G., Goh B.K.P., Ng D.C.E., Lekurwale G., Liew W.M., Gebiski V., Mak K.S.W., Soo K.C.; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1; 36(19): 1913-1921. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0892. Epub 2018 Mar 2.
16. Vilgrain V., Pereira H., Assenat E., Guiu B., Ilonca A.D., Pageaux G.P., Sibert A., Bouattour M., Lebtabi R., Allabam W., Barraud H., Laurent V., Mathias E., Bronowicki J.P., Tasu J.P., Perdrisot R., Silvain C., Gerolami R., Mundler O., Seitz J.F., Vidal V., Aubé C., Oberti F., Couturier O., Brenot-Rossi I., Raoul J.L., Sarran A., Costentin C., Itti E., Luciani A., Adam R., Lewin M., Samuel D., Ronot M., Dinut A., Castera L., Chatellier G.; SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec; 18(12): 1624-1636. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30683-6.
17. Won J., Kim Y.J., Kim D.Y., Bae S.H., Paik S.W., Lee Y.J., Kim H.Y., Lee H.C., Han S.Y., Cheong J.Y., Kwon O.S., Yeon J.E., Kim B.H., Hwang J. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAII trial. *Journal of Hepatology.* 2019; 70: 684-691. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.029.
18. Reig M., Darnell A., Forner A., Rimola J., Ayuso C., Bruix J. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC Refined RECIST. *Semin Liver Dis.* 2014; 34(4): 445-455. doi: 10.1055/s-0034-1394143.
19. Schmidt L., op den Winkel M., Fischer K., Straub G., Rauch B., Paprottka P.M., Göke B., Kolligs F.T. Addition of Local Hepatic Therapy to Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Stage BCLC C). *Digestion.* 2014; 90(4): 219-228. doi: 10.1159/000367686.
20. Ogasawara S., Chiba T., Ooka Y., Suzuki E., Maeda T., Yokoyama M., Wakamatsu T., Inoue M., Saito T., Kobayashi K., Kiyono S., Nakamura M., Nakamoto S., Yasui S., Tawada A., Arai M., Kanda T., Maruyama H., Yokosuka O., Kato N. Characteristics of patients with sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma eligible for second-line treatment. *Invest New Drugs* 2018 Apr; 36(2): 332-339. doi:10.1007/s10637-017-0507-3.
21. Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.-H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., Gerolami R., Masi G., Ross P.J., Song T., Bronowicki J.P., Ollivier-Hourmand I., Kudo M., Cheng A.L., Llovet J.M., Finn R.S., LeBerre M.A., Baumbauer A., Meinhardt G., Han G.; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7; 389(10064): 56-66 doi: org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
22. Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Gerolami R., Caparello C., Cabrera R., Chang C., Sun W., LeBerre M.A., Baumbauer A., Meinhardt G., Bruix J. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol.* 2018 Aug; 69(2): 353-358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.
23. Alsina A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.-L., Tak W.Y., Ryou B.-Y., Evans J., López-López C., Daniele B., Misir S., Ren M., Izumi N., Qin S., Finn R.S. Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: A posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37(4): 371-371.
24. Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryou B.Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.W., Blanc J.F., Bolondi L., Klumpen H.J., Chan S.L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.H., Venook A.P., Hessel C., Borgman-Hagey A.E., Schwab G., Kelley R.K. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5; 379(1): 54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.
25. Zhu A.X., Kang Y.K., Yen C.J., Finn R.S., Galle P.R., Llovet J.M., Assenat E., Brandi G., Pracht M., Lim H.Y., Rau K.M., Motomura K., Ohno I., Merle P., Daniele B., Shin D.B., Gerken G., Borg C., Hiriart J.B., Okusaka T.,

Morimoto M., Hsu Y., Abada P.B., Kudo M.; REACH-2 study investigators. 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 Feb; 20(2): 282-296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.

26. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani S., Ogasawara S., Palmer D., Verslype C., Zagonel V., Fartoux L., Vogel A., Sarker D., Verset G., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Webber A.L., Ebbinghaus S.W., Ma J., Siegel A.B., Cheng A.L., Kudo M.; 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 Jul; 19(7): 940-952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.

27. El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Choo Su Pin, Trojan J., Welling T., Meyer T., Kang Y.-K., Yeo W., Chopra A., Zhao H., Baakili A., Dela Cruz C.M., Sangro B. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate040. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4): 475-475.

28. Opdivo (nivolumab) website. Immune-mediated adverse reactions data. 2018. Available at: <http://www.opdivohcp.com/advanced-hcc/selected-safety-profile/immune-mediated-adverse-reactions-data>. Accessed: October 3, 2018.

29. U.S. Food And Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-hepatocellular-carcinoma>. Accessed: October 3, 2018.

30. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y., Breder V., Edeline J., Chao Y., Ogasawara S., Yau T., Garrido M., Chan S.L., Knox J.J., Daniele B., Ebbinghaus S., Chen E., Siegel A.B., Zhu A.X., Cheng A.-L., for the KEYNOTE-240 Investigators; Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 37. 2019; abstr 4004.

31. Bristol-Myers Squibb Announces Results from CheckMate – 459 Study Evaluating Opdivo (nivolumab) as a First-Line Treatment for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Bristol-Myers Squibb. Published June 24, 2019. Available at: <https://bit.ly/2x70MSX>. Accessed: June 24, 2019.

32. Llovet J.M., Montal R., Sia D., Finn R.S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Oct; 15(10): 599-616. doi: 10.1038/s41571-018-0073-4.

33. Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J., Khalil D.N., Albano M., Ly M., et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. *Clin Cancer Res.* 2019 Apr 1; 25(7): 2116-2126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2293.

34. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver.* 2012; 56(4): 908-943.

35. Taieb J., Barbare J.C., Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): What's next? *Ann Oncol.* 2006; 17(10): 308-314.

36. Rabimi R.S., Trotter J.F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28(3): 323-330.

37. Iavarone M., Invernizzi F., Czauderna C., Sanduzzi-Zamparelli M., Bhoori S., Amaddeo G., Manini M.A., Fraile López M., Anders M., Pinter M., Blanco Rodríguez M.J., Romero Cristóbal M., Aballay Soterias G., Piñero F., Villadsen G.E., Weinmann A., Crespo G., Mazzaferro V., Regnault H., De Giorgio M., González-Diéguez M.L., Donato M.F., Varela M., Wörns M.A., Bruix J., Lampertico P., Reig M. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2019 Jul 31. doi: 10.1111/ajt.15551.

38. Gassmann D., Weiler S., Mertens J.C., Reiner C.S., Vrugt B., Nägeli M., Mangana J., Müllhaupt B., Jenni F., Misselwitz B. Liver Allograft Failure After Nivolumab Treatment-A Case Report With Systematic Literature Research. *Transplant Direct.* 2018 Jul 20; 4(8): e376. doi: 10.1097/TXD.0000000000000814. eCollection 2018 Aug.

39. Kudo M., Matilla A.M., Santoro A., Melero I., Gracian A.C., Acosta M.R., Choo S.P., El-Khoueiry A., Kuromatsu R., Dr. El Rayes B., Numata K., Itoh Y., Di Costanzo F., Crysler O., Reig M., Shen Y., Neely J., Dela Cruz C., Baccan C., Sangro B. Nivolumab in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CheckMate-040 study. *Hepatology* 2018; 68, S1 (Abstract LB-2).

40. Pishvaian M.J., Lee M.S., Ryoo B., Stein S., Lee K., Verret W., Spahn J., Shao H., Liu B., Iizuka K., Hsu C. Updated safety and clinical activity results from a Phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol.* 2018; 29. doi: 10.1093/annonc/mdy424.028.

41. Xu J.M., Zhang Y., Jia R., Wang Y., Liu R., Zhang G., Zhao C., Zhang Y., Zhou J., Wang Q. Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210 (S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: A phase 1 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 4075. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4075.

42. Kelley R.K., Abou-Alfa G.K., Bendell J.C., Kim T.Y., Borad M.J., Yong W.P., Morse M., Kang Y.K., Rebelatto M., Makowsky M., Xiao F., Morris S.R., Sangro B. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4073. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4073.

43. Ikeda M., Sung M.W., Kudo M., Kobayashi M., Baron A.D., Finn R.S., Kaneko S., Zhu A., Kubota T., Kraljevic S., Ishikawa K., Siegel A.B., Kumada H., Okusaka T. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol.* 2018; 36: 4076. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4076.