

Budoucí možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu

Hepatocellular carcinoma future treatment options

Tomášek J., Kiss I.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Algoritmus diagnostiky a terapie hepatocelulárního karcinomu (HCC) byl řadu let relativně ustálený. V posledních několika letech je patrný zřetelný pokrok, který se promítá do mezinárodních doporučení i do našich doporučení, která jsou uvedena v Modré knize České onkologické společnosti. **Cíl:** Aktuální vývoj v diagnostice a léčbě HCC dobře vystihuje přehled vybraných prezentací z letošních konferencí Gastrointestinal Cancers Symposium v San Franciscu a American Society for Clinical Oncology Annual Meeting 2020. V přehledu se soustředíme na vybrané novinky z oblasti diagnostiky, chirurgické a intervenční léčby HCC, systémovou léčbu a kombinaci těchto modalit.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – chirurgie – intervenční radiologie – molekulární cílená léčba – imunoterapie

Summary

Background: The algorithm for diagnosing and treating HCC has been relatively stable for many years. In the last few years, there has been clear progress, which is reflected in the international recommendations and in our recommendations, which are set out in the Blue Book of the Czech Oncological Society. **Purpose:** Current developments in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) are well illustrated by selected presentations from this year's Gastrointestinal Cancers Symposium in San Francisco and the American Society for Clinical Oncology Annual Meeting 2020. The review will focus on selected news from the diagnostics as well as surgical and interventional treatment of HCC, systemic treatment and a combination of these modalities.

Key words

hepatocellular carcinoma – surgery – interventional radiology – molecular targeted therapy – immunotherapy

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Development of Research Organization (MOÚ, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
LF MU a MOÚ

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: tomasek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2020

doi: 10.14735/amko20203526

Diagnostika

Podobně jako u většiny jiných solidních nádorů je v případě časného stadia one-mocnější šance na kurativní léčbu. Do screeningu vyhledávání časných hepatocelulárních karcinomů (HCC) jsou zařazováni riziková pacienta, v diagnostice je využíván ultrazvuk jater a příp. alfa-fetoprotein (AFP). Na letošním setkání Americké společnosti klinické onkologie (ASCO 2020) byl prezentován robustní algoritmus detekce časných HCC, do kterého je zahrnut věk pacienta, pohlaví, AFP a metylované DNA markery (HOXA1, TSPYL5, B3GALT6). Algoritmus byl ověřen na krevních vzorcích pacientů z jiných studií (136 pacientů s HCC a 401 kontrol); výsledný diagnostický model má specifitu 89 % a senzitivitu 70 % pro časný HCC. Obdobné výsledky byly jak u HCC na podkladě virové hepatitidy, tak u neviróvé etiologie. Další validační studie pokračují [1].

Chirurgická léčba

V případech rozsáhlejších nádorů se používají různé techniky ke zvětšení nepostižené části jater. Čínští autoři porovnali v randomizované studii metodu embolizace portální žíly (PVE) a metodu ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy), zařazeno bylo 76 pacientů. Primárním cílem bylo 3leté celkové přežití, a to bylo signifikantně lepší při metodě ALPPS (65,8 vs. 42,1 %; HR 0,50; 95% CI 0,26–0,98; $p = 0,036$). Technika ALPPS měla proti PVE vyšší morbiditu [2].

U pacientů s HCC zařazených do transplantačního programu je někdy nutné do doby transplantace stabilizovat nádor překlenovací léčbou (bridging therapy). Ve studii II. fáze byla v této indikaci porovnána transarteriální chemoembolizace (TACE) s drug-eluting beads a stereotaktická radioterapie (SBRT), randomizováno bylo 54 pacientů. Efektivita obou způsobů terapie byla srovnatelná, SBRT měla menší toxicitu a mohla být provedena bez nutnosti hospitalizace. V současnosti probíhá větší multicentrická studie [3].

Ablační techniky

Účinnost ablačních technik je závislá na přesném zaměření maligního nádoru

během procedury. Na ASCO 2020 byla prezentována studie zkoumající možnost holografické vizualizace nádorového ložiska před radiofrekvenční ablací (RFA) a také během výkonu [4]. Lze předpokládat, že se tyto zobrazovací techniky rozšířené reality dostanou do běžné praxe. Za zmínku stojí využití obdobné techniky při resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu, které zcela regredovaly po chemoterapii [5].

Byly publikovány výsledky nerandomizované multicentrické japonské studie „SURF cohort trial“, která srovnávala výsledky léčby malých HCC chirurgicky a RFA. Šlo o paralelní klinické hodnocení v randomizované studii, která měla stejná kritéria. Vstupním kritériem byla max. tři ložiska HCC do 3 cm. Primárním cílem bylo celkové přežití (overall survival – OS) a přežití bez relapsu (relapse-free survival – RFS). V randomizované studii byl již dříve reportován stejný RFS při léčbě chirurgicky i při RFA. Do nerandomizované studie bylo zařazeno 740 pacientů, kteří nesouhlasili s randomizací, z nich 371 bylo léčeno chirurgicky a 369 RFA. Byla patrná imbalance ramen, chirurgicky léčená skupina měla méně pacientů s chronickou hepatitidou C, vyšší medián počtu trombocytů, častější zastoupení nádorů > 2 cm a častěji šlo o solitární tumor. RFS bylo signifikantně lepší u chirurgicky léčených pacientů s nádory velikosti ≤ 2 cm (62,9 vs. 51,7 % ve 3 letech; HR 0,72; CI 95% 0,56–0,93; $p = 0,014$), u větších nádorů signifikantní rozdíl nebyl. U malých HCC má na riziko relapsu pravděpodobně větší vliv základní hepatopatie než nádorové charakteristiky [6].

Chemoembolizace je běžně používanou metodou léčby časných stadií HCC. V optimálním případě je výsledkem embolizace dosažení kompletní remise (complete remission – CR). Jako cytostatikum se používá epirubicin nebo doxorubicin, jako embolizační materiál lipiodol nebo modernější částice drug-eluting beads (DEB-TACE). Otázku, která embolizační metoda je účinnější, řešila japonská randomizovaná studie PRESIDENT, do které bylo zařazeno 200 pacientů v poměru 1 : 1. Primárním cílem byla CR ve 3 měsících, sekundárním cílem CR v 1 měsíci a bezpečnost.

Medián počtu ložisek v obou ramenech byl 1 a medián velikosti ložisek 20,0 a 20,5 mm. CR bylo častěji dosaženo při embolizaci lipiodolem (tříměsíční CR: 75,2 vs. 27,6 %; $p < 0001$, jednoměsíční CR 84,2 vs. 35,7 %; $p < 0001$), vyšší účinnost lipiodolu byla provázena četnějšími nežádoucími účinky (postembolizační vzestup teploty, nevolnost, elevace alaninaminotransferázy (ALT) a bilirubinu). Pro praxi je důležitý závěr, že při embolizaci HCC můžeme používat lipiodol, což je také levnější a logisticky jednodušší (není nutné vysycovat embolizační částice) [7].

Intraarteriální chemoterapie není v léčbě HCC běžně používána. V jednoramenné čínské studii bylo testováno intraarteriální podání oxaliplatinu a raltitrexedu u pacientů, pro které nebyl vhodný sorafenib a TACE. Hodnoceno bylo 39 pacientů, léčebné odpovědi bylo dosaženo u 18 z nich (46,2 %), nebyla pozorována žádná toxicita G4, autoři uzavírají, že dobré výsledky bude nutné ověřit [8].

Adjuvance

Mikrovaskulární invaze je rizikovým faktorem u pacientů po resekci HCC. V otevřené randomizované studii III. fáze ($n = 127$) byla testována adjuvantní transarteriální chemoterapie FOLFOX (1–2 cykly) proti samotnému sledování (1 : 1). Přežití 6, 12 a 18 měsíců proti placebu bylo 100, 97,7 a 97,7 % vs. 94,5, 89,6 a 78,5 % ($p = 0,037$). Závěrem studie je konstatování, že transarteriální chemoterapie může být přínosná pro pacienty po resekci HCC s prokázanou mikrovaskulární invazí [9].

Identifikaci rizikových pacientů po resekci HCC byla věnována studie sledující perioperační hladiny cirkulující nádorové DNA (ctDNA). Na souboru 97 pacientů bylo prokázáno, že vysoké hladiny pooperační ctDNA byly spojeny jako nezávislý faktor se špatnou prognózou [10].

Cílená léčba

Řadu let byl sorafenib jediným protinádorovým lékem, který měl prokázanou účinnost (OS) v klinické studii III. fáze, a je proto používán jako srovnávací lék v klinických studiích zaměřených na 1. linii

léčby [11]. Účinnou alternativu do 2. linie jsme dlouho neměli, proto je většina aktuálně publikovaných studií zaměřených na sorafenibem předléčenou populaci pacientů s HCC srovnávána s placebem.

Lenvatinib je registrován a hrazen v 1. linii léčby pokročilého nebo neresekabilního HCC na základě výsledků studie III. fáze REFLECT (lenvatinib vs. sorafenib). Publikovaná post hoc analýza ukázala, kolik pacientů a jak bylo léčeno v další linii. V obou ramenech bylo léčeno další linií asi čtvrtina pacientů (26 a 27 %). Je pozoruhodné, že nejčastěji byla volena TACE 14,4 a 17,0 % a loko-regionální intraarteriální chemoterapie (4,8 a 5,3 %); pacienti, kteří odpověděli na léčbu lenvatinibem a měli následnou léčbu, měli delší přežití proti podobné skupině v rameni se sorafenibem (OS 23,0 vs. 19,6 měsíce; HR 0,71; 95% CI 0,51–1,01) [12]. Je zřejmé, že studie probíhala v době, kdy ještě nebyly registrovány systémové léky 2. linie, které jsou již v současné době dostupné.

Donafenib je nový multikinázový inhibitor, který byl testován v čistě čínské multicentrické otevřené klinické studii II/III. fáze. Studie byla zaměřena na 1. linii léčby neresekabilního HCC. Do studie bylo zařazeno 668 pacientů, kteří byli randomizováni 1 : 1 pro léčbu donafenibem nebo sorafenibem. Donafenib proti sorafenibu signifikantně prodloužil OS (12,1 vs. 10,1 měsíce; HR 0,831; 95% CI 0,699–0,988; $p = 0,0363$), přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) a celková míra odpovědi (overall response rate – ORR) byly bez signifikantního rozdílu. Donafenib měl oproti sorafenibu lepší OS a příznivější bezpečnostní profil [13]. Důležité je, že studie proběhla pouze v Číně, výsledky bude nutné ověřit také u pacientů jiných ras.

Apatinib je tyrozinkinázový inhibitor, který selektivně inhibuje receptor 2 pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR-2), a má tak antiangiogenní efekt. Randomizovaná studie III. fáze realizovaná opět pouze v Číně zaměřená na pacienty s HCC již předléčené systémovou léčbou ($n = 393$) prokázala signifikantní prodloužení OS a PFS proti placebo (8,7 vs. 6,8 měsíce; HR 0,785 95% CI 0,617–0,998; $p = 0,0476$), bezpečnostní profil léčby byl dobrý.

Imunoterapie

Pembrolizumab dostal v USA zrychlenou registraci pro léčbu HCC na základě klinické studie II. fáze KEYNOTE-224, ve které byla tato imunoterapie použita u pacientů ($n = 104$) s progresí na sorafenibu nebo při intoleranci tohoto léku. Byla publikována aktualizovaná data přežití. Zařazování byli pacienti Child-Pugh A, s ECOG PS 0–1 (European Cooperative Oncology Group Performance Status) a BCLC stadiem C nebo B (Barcelonská klasifikace). Dávkování pembrolizumabu bylo 200 mg à 3 týdny. ORR byl 18,3 % (95% CI 11,4–27,1), u 77 % pacientů byla doba trvání léčebné odpovědi ≥ 12 měsíců, medián OS byl 13,2 měsíce (9,7–15,3), přežití 24 měsíců dosáhlo 30,8 % pacientů. ORR byl prediktorem delšího přežití. Bezpečnostní profil se dlouhodobějším sledováním nezměnil [14]. Na zmíněnou studii II. fáze navázala studie III. fáze KEYNOTE-240, ve které byli pacienti s pokročilým HCC po předléčení sorafenibem randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s pembrolizumabem nebo placebem. Primárním cílem bylo OS a tento cíl v celkové populaci splněn nebyl, nebylo dosaženo předem stanoveného statistického rozdílu. Pembrolizumab zlepšil OS v celkové populaci proti placebo (medián OS 13,9 vs. 10,6 měsíce; HR 0,781; 95% CI 0,611–0,998; $p = 0,0238$), to je redukce úmrtí o 22 %. V aktuálně publikované předem plánované analýze bylo v asijské podskupině dosaženo lepších výsledků přežití OS 13,8 vs. 8,3; HR 0,548; 95% CI 0,374–0,804; $p = 0,0009$, to odpovídá snížení rizika úmrtí o 45 % [15]. Pro praxi zajímavé je zjištění, že tzv. pseudoprogrese se objevuje při léčbě HCC pembrolizumabem s podobnou incidencí jako u jiných nádorů. Jde o analýzu zmíněných studií KEYNOTE-224 a 240 [16]. Vliv kortikoterapie na výsledky léčby checkpoint inhibitory u HCC byl zkoumán v retrospektivním hodnocení 341 pacientů z devíti center, kteří byli léčeni imunoterapií. Přibližně 24 % pacientů bylo léčeno denní dávkou kortikoidů > 10 mg prednisonu od začátku terapie nebo v jejím průběhu. Důvodem byla premedikace před výkony, léčba nežádoucích účinků imunoterapie nebo léčba komorbidit. Nebyl zaznamenán žádný vliv kortikoterapie na OS nebo léčebnou odpověď [17].

Pokud vzniká HCC v terénu chronické virové hepatitidy, je důležitá otázka, zda imunoterapie nezvyšuje virovou nálož, a nezhoršuje tak hepatopatii. Analýza klinických studií s pembrolizumabem KEYNOTE-224 a KEYNOTE-240 neprokázala zhoršení viremie viru hepatitidy B (VHB) u pacientů, kteří byli léčeni antivirovou terapií [18].

Durvalumab je protilátka proti PD-L1, tremelimumab je protilátka proti CTLA-4. Kombinovaná imunoterapie těmito dvěma látkami je testována v klinické studii II. fáze u pacientů s progresí nebo intolerancí sorafenibu. Studie má čtyři ramena: každá látka jako monoterapie, dvě ramena s různými dávkami tremelimumabu. Na základě prokázané bezpečnosti a lepší účinnosti (ORR, OS) kombinované imunoterapie proti monoterapiím pokračuje klinická studie III. fáze [19].

Kombinace cílené léčby a imunoterapie

Příznivé výsledky klinické studie III. fáze IMbrave 150 vedly k nové registraci kombinace atezolizumabu a bevacizumabu pro léčbu neresekabilního HCC. Tato studie je popsána v jiném článku. Probíhají další studie s kombinací imunoterapie a cílené léčby. Kombinace pembrolizumabu a tyrozinkinázového inhibitoru regorafenibu byla testována v klinické studii fáze Ib ($n = 29$). Z 23 hodnotitelných pacientů dosáhlo 7 (30 %) parciální odpovědi (partial response – PR), 14 (61 %) stabilizace nemoci (stabilisation of disease – SD). Léčebná odpověď byla hodnocena podle RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), při použití modifikovaných kritérií RECIST (mRECIST) dosáhl další jeden pacient PR. Bezpečnostní profil léčby byl podle očekávání. Nábor do studie pokračuje [20].

Kombinace multikinázového inhibitoru lenvatinibu a anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu byla testována ve studii fáze Ib u pacientů s pokročilým HCC, kteří již byli předléčeni sorafenibem ($n = 104$). Primárním cílem byla bezpečnost a ORR, v navazující části studie pak doba trvání léčebné odpovědi. Při mediánu sledování 10,6 měsíce byl medián trvání léčby 7,9 měsíce, medián OS 22 měsíců (95% CI 20,4 – nedosaženo), medián PFS 8,6 měsíce (95% CI

7,1–9,7 měsíce), medián ORR 36 % (95% CI 26,6–46,2) podle RECIST 1.1. Bezpečnostní profil nepřinesl žádná překvapení, toxicita byla zvladatelná. Pokračuje studie III. fáze kombinace pembrolizumab + lenvatinib zaměřená na 1. linii léčby HCC, ve které je kontrolním ramenem lenvatinib v monoterapii [21].

Kombinace multikinázového inhibitoru anlotinibu a protilátky anti PD-1 penpulimabu byla testována v čisté čínské studii fáze Ib/II u pacientů s pokročilým HCC v 1. linii systémové léčby, primárním cílem byla účinnost vyjádřená jako ORR (n = 31). Účinnostní data jsou nadějná; ORR 24 %, kontrola nemoci 84 %, medián času do progresse (time to progression – TTP) dosažen zatím nebyl, šestiměsíční TTP byl 63 % (95% CI 38–81 %). Na základě těchto výsledků probíhá studie III. fáze [22].

Kombinace regionální terapie a imunoterapie

Teoretickým předpokladem kombinace TACE a imunoterapie je vliv regionálních metod na imunitní mikroprostředí, který může posilovat účinnost checkpoint inhibitorů. V multicentrické studii I. fáze byla testována kombinace TACE (drug-eluting beads, doxorubicin) a nivolumabu u pacientů s HCC (BCLC stadium B, Child-Pugh A), tato kombinace byla testována ve třech různých schématech. Nejlepší bezpečnostní profil a účinnost mělo schéma, kdy byla léčba nivolumabem 240 mg i.v. à 2 týdny zahájena 1 měsíc před TACE a trvala až 1 rok. Do tohoto ramene pokračuje nábor pacientů [23].

V nerandomizované studii II. fáze byla testována radioembolizace s 90Y v kombinaci s nivolumabem. Primárním cílem byl ORR. Zařazeno bylo 40 pacientů, hodnoceno 36, ORR byl dosažen v 31 % (95% CI 16,4–48,1 %), 81 % všech cílových lézí regredovalo. Léčby byla bezpečná, nežádoucí příhody G3/4 byly v 11 % [24].

Závěr

Polovina všech pacientů s HCC celosvětově se vyskytuje v Číně. Nepřekvapuje proto mimořádné zastoupení čisté čínských studií na celosvětových kongre-

sech. Již dříve bylo prokázáno v řadě randomizovaných studií, že biologický charakter HCC asijských pacientů je odlišný od evropské a americké populace. Výsledky čisté čínských studií tedy nelze jednoduše přenášet do našeho prostředí. V diagnostice se pravděpodobně budou častěji objevovat molekulární metody. Regionální metody k ničení malých nádorových ložisek HCC budou voleny přesněji. Lze čekat další rychlý vývoj systémové léčby HCC a kombinací jednotlivých modalit. Ukazuje se, že medián OS dosahovaný systémovou léčbou začíná být srovnatelný s některými regionálními metodami a lze předpokládat posun systémové terapie do časnějších stadií. Zajímavé jsou v tomto směru klinické studie kombinující regionální léčbu a imunoterapii. Pro aktuální praxi lze konstatovat již dnes, že pokud se jeví regionální léčba jako komplikovaná a riziková, lze ji s klidným svědomím nahradit léčbou systémovou. Rozhodnutí je v kompetenci multidisciplinárního týmu.

Literatura

- Chalasan NP, Bhattacharya A, Book A et al. Algorithm for blood-based panel of methylated DNA and protein markers to detect early stage hepatocellular carcinoma with high specificity. ASCO 2020; abstract 4577.
- Huang G. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus portal vein embolization in staged hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A randomized comparative study. ASCO 2020; abstract 4578.
- Nugent FW, Hunter K, Molgaard CH et al. A randomized phase II feasibility study of individualized stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) with DEBDOX beads as a bridge to transplant in hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO 2020; abstract 4586
- Gadodia G, Yanof J, West K et al. True 3D holographic visualization for performance of percutaneous thermal ablation of solid liver tumors (3D-HPA): An update on in-human evaluation. ASCO 2020; abstract 297.
- Ntourakis D, Memeo R, Soler L et al. Augmented reality guidance for the resection of missing colorectal liver metastases: An initial experience. World J Surg 2016; 40(2): 419–426. doi: 10.1007/s00268-015-3229-8.
- Tateishi R, Hasegawa K, Kawaguchi Y et al. A multicenter nonrandomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF cohort trial). ASCO 2020; abstract 4581.
- Ikeda M, Inaba Y, Tanaka T et al. A prospective randomized controlled trial of selective transarterial chemoembolization using drug-eluting beads loaded with epirubicin versus selective conventional transarterial chemoembolization using epirubicin-lipiodol for hepatocellular carcinoma: The JIVROSG-1302 PRESIDENT study. ASCO 2020; abstract 4518.

- Chen S. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus raltitrexed in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HAIROX): A phase II, single-arm, prospective study. ASCO 2020; abstract 4574.
- Wei W, Wang Q, Guo Z et al. Postoperative adjuvant transarterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion: A preliminary report of a phase III, randomized, controlled clinical trial. ASCO GI 2020; abstract 527.
- Zhou L, Xu Y, Wang D et al. Perioperative circulating tumor DNA analysis to predict patient prognosis in liver cancer. ASCO 2020; abstract 4593.
- Finek J. Hepatocelulární karcinom – dlouhodobě léčitelné onemocnění. Klin Onkol 2012; 25(4): 287–289.
- Alsina A, Kudo M, Vogel A et al. Subsequent anticancer procedures following first-line lenvatinib (LEN): A post hoc analysis from the phase III REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). ASCO GI 2020; abstract 520.
- Feng B, Shukui Q, Shanzhi G et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. ASCO 2020; abstract 4506.
- Kudo M, Finn RS, Edeline J et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: A phase II study of pembrolizumab (pembro) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO GI 2020; abstract 518.
- Kudo M, Lim HY, Cheng A et al. Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus best supportive care (BSC) for second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): KEYNOTE-240 Asian subgroup. ASCO GI 2020; abstract 526.
- Edeline J, Karwal M, Zhu AX et al. RECIST v1.1 and irRECIST outcomes in advanced HCC treated with pembrolizumab (pembro). ASCO GI 2020; abstract 528.
- Pinato DJ, Kaseb AO, Wang Y et al. Impact of baseline and concomitant corticosteroid therapy on the outcomes of hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitor therapy. ASCO GI 2020; abstract 531.
- Chan SL, Zhu AX, Finn RS et al. Effect of pembrolizumab (pembro) on hepatitis B viral (HBV) load and aminotransferase (ALT) levels in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in KEYNOTE224 and KEYNOTE-240. ASCO 2020; abstract 4587.
- Kelley RK, Sangro B, Harris WP et al. Efficacy, tolerability, and biologic activity of a novel regimen of tremelimumab (T) in combination with durvalumab (D) for patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). ASCO 2020; abstract 4508.
- El Khoueiry AB, Kim RD, Garris WP et al. Phase Ib study of regorafenib (REG) plus pembrolizumab (PEMBRO) for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO GI 2020; abstract 564.
- Zhu AX, Finn RS, Ikeda M et al. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). ASCO 2020; abstract 4519.
- Jiao SC, Bai L, Dong J et al. Clinical activity and safety of penpulimab (Anti-PD-1) with anlotinib as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO 2020; abstract 4592.
- Harding JJ, Yarmohammadi H, Reiss KA et al. Nivolumab (NIVO) and drug eluting bead transarterial chemoembolization (deb-TACE): Preliminary results from a phase I study of patients (pts) with liver limited hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO GI 2020; abstract 525.
- Tai WMD, Loke KSH, Gogna A. et al. A phase II open-label, single-center, nonrandomized trial of Y90-radioembolization in combination with nivolumab in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: CA 209-678. ASCO 2020; abstract 4590.

Abstrakta z konference ASCO 2020 jsou dostupná na adrese: <https://meetings.asco.org/am/abstracts-posters>.