

## À propos des auteurs



### **Zainab Al Maqrashi, M.D., M.Sc.**

La D<sup>re</sup> Al Maqrashi est résidente en oncologie médicale à l'Université McMaster. Elle a rejoint l'Université McMaster en 2020, en provenance d'Oman, où elle a terminé sa formation en médecine interne. Ses centres d'intérêt professionnels comprennent la recherche sur les néoplasies gastro-intestinales et l'enseignement médical.

**Affiliation de l'auteur :** Oncologue médicale, Université McMaster à Hamilton (Ontario)



### **Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc., FRCPC**

Le D<sup>r</sup> Meyers est professeur agrégé et oncologue médical au *Juravinski Cancer Centre* de l'Université McMaster. Sa pratique clinique est principalement axée sur les tumeurs malignes gastro-intestinales - foie, colorectal et pancréas - et sur cancers de la tête et du cou. Il est coprésident de la conférence du *Canadian Multidisciplinary Hepatobiliary Cancer Conference (CMHCC)* et coresponsable d'un certain nombre de projets sur le foie au sein d'Action Cancer Ontario.

**Affiliations de l'auteur :** Oncologue médical, *Juravinski Cancer Centre* à Hamilton (Ontario)  
Professeur agrégé, Université McMaster, département d'oncologie à Hamilton (Ontario)  
Membre agrégé, *Escarpment Cancer Research Institute*, Université McMaster à Hamilton (Ontario)

# Choix du traitement de première intention dans le carcinome hépatocellulaire avancé

Zainab Al Maqrashi, M.D., M.Sc.  
Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc., FRCPC

## Introduction

Depuis 2018, le paysage thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC) de stade avancé non résecable a rapidement évolué. Au cours des dernières années, diverses thérapies systémiques et approches thérapeutiques ont été explorées. La thérapie systémique s'est principalement appuyée sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Toutefois, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) sont entrés plus récemment dans l'arsenal thérapeutique.

## Vue d'ensemble

### Traitement de 1<sup>re</sup> ligne

#### Les ITK en monothérapie

Le sorafénib a été la première intervention thérapeutique qui a permis d'améliorer les taux de survie dans le CHC avancé non résecable. L'essai SHARP a montré que le sorafénib améliorait la survie globale (SG) par rapport au placebo (10,7 c. 7,9 mois) (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,69; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,55 à 0,87;  $p < 0,001$ )<sup>1</sup>. Au cours de la décennie qui a suivi l'approbation du sorafénib, de nombreux essais évaluant les traitements systémiques du CHC inopérable ont échoué. En 2018, le lenvatinib, un autre ITK, a présenté une SG comparable à celle du sorafénib dans l'étude de non-infériorité REFLECT (13,6 mois c. 12,3 mois), ce qui a conduit à l'approbation du lenvatinib en tant qu'option alternative au sorafénib en première intention. Il est intéressant de noter que tous les autres paramètres, y compris la survie sans progression (SSP), étaient en faveur du lenvatinib (RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,57 à 0,77) et le taux de réponse objective (TRG) (rapport de cotes : 3,34; IC à

95 % : 2,17 à 5,14). Le profil d'effets indésirables était également favorable au lenvatinib<sup>2</sup>.

#### Les thérapies d'association à base d'IPCI

L'essai de phase III IMbrave150 a étudié l'atézolizumab en association avec le bevacizumab comparativement au sorafénib en recrutant 501 patients atteints d'un CHC avancé n'ayant jamais été traité auparavant et ayant une fonction hépatique préservée (classe Child-Pugh A). Les patients devaient avoir subi une endoscopie digestive haute (EDH) dans les six mois précédant leur inclusion à l'étude, avec une prise en charge appropriée des saignements<sup>3</sup>. Dans leur analyse la plus récente<sup>4</sup>, la thérapie d'association a montré une amélioration significative de la SG médiane (19,2 c. à 13,4 mois, RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,52 à 0,85). Le TRG était trois fois plus élevé pour la thérapie combinée que pour le sorafénib seul (30 % contre 11 %). À 18 mois, 51 % des patients atteints de CHC non résecable recevant un traitement d'association continuaient à présenter une réponse, alors que le taux pour le sorafénib était de 22 %. Les deux groupes ont présenté des taux similaires d'effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement (43 % contre 46 %).

L'essai HIMALAYA a recruté des patients atteints de CHC non résecable et les a randomisés pour recevoir une dose unique de trémélimumab, un anticorps monoclonal anti-protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), associé à des doses régulières de l'anticorps monoclonal anti-ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) durvalumab, comparativement au durvalumab ou au sorafénib en monothérapie. Le durvalumab en monothérapie s'est avéré non inférieur au sorafénib seul. De plus, l'analyse primaire a révélé une amélioration significative de la SG avec l'association trémélimumab et durvalumab par rapport au sorafénib (16,4 c. 13,8 mois, RRI : 0,78; IC à 96 % : 0,65 à 0,93). Du point de vue du TRG,

le bras immunothérapie double était supérieur au sorafénib (20,1 % c. à 5,1 %). Au terme de 4 ans de suivi, l'incidence des effets indésirables graves liés au traitement était respectivement de 17,5 % et de 9,6 % pour les patients des groupes immunothérapie combinée et sorafénib<sup>5,6</sup>.

L'éventail des options de traitement de première intention continue de s'élargir. L'essai de phase III CheckMate-9DW, qui a examiné l'association nivolumab et ipilimumab dans le traitement de première intention du CHC inopérable, a atteint son objectif principal en démontrant un avantage de SG par rapport à

Agent(s)	Posologie	SG	SSP	Profil de toxicité	Considérations particulières
Sorafénib <sup>1</sup>	Oral, 2 fois par jour	10,7 c. 7,9 mois	5,5 c. 2,8 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée</li> <li>• Syndrome main-pied</li> <li>• Hypertension</li> </ul>	À notre avis, peut être utilisé dans les lignes de traitement ultérieures
Lenvatinib <sup>2</sup>	Oral, 1 fois par jour	13,6 c. 12,3 mois	7,4 c. 3,7 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension</li> </ul>	
Atézolizumab et bevacizumab <sup>3,4</sup>	Intraveineux, cycle de 21 jours	19,2 c. 13,4 mois	6,9 c. 4,3 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EILT de grade 3 ou 4 : 43 %</li> <li>• Incidence de saignement des voies digestives hautes : 7 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients avec IMV étaient inclus</li> <li>• TRG élevé (30 %)</li> <li>• EDH en prétraitement recommandée pour tous les patients</li> </ul>
Trémélimumab/durvalumab <sup>5,6</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraveineux, trémélimumab x 1/ durvalumab tous les 28 jours</li> </ul>	16,4 c. 13,7 mois	3,8 c. 4,1 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EILT de grade 3 ou 4 liés à l'immunité : 12,6 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les données de suivi le plus long (4 ans)</li> <li>• DDR : 22,3 mois</li> </ul>
Nivolumab/ipilimumab <sup>7</sup>	Intraveineux, en association tous les 21 jours pour 4 cycles, suivis d'un entretien au nivolumab tous les 28 jours pour un maximum de 2 ans	23,7 c. 20,6 mois	s.o.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EILT de grade 3 ou 4 liés à l'immunité : 41 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRG le plus élevé (36 %)</li> <li>• DDR : 30,4 mois</li> </ul>

**Tableau 1** : Facteurs clés dans le choix du traitement de première intention pour les patients atteints d'un CHC non résécable; avec l'aimable autorisation de FRCPC et Zainab Al Maqrashy, M.D., M.Sc., Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc. Abréviations : **c.** : contre; **CHC** : carcinome hépatocellulaire; **DDR** : durée de la réponse; **EDH** : endoscopie digestive haute; **EILT** : événements indésirables liés au traitement; **IMV** : invasion microvasculaire; **SG** : survie globale; **SSP** : survie sans progression; **TRG** : taux de réponse globale.

un ITK choisit par l'investigateur (sorafénib ou lenvatinib). Les résultats, présentés récemment, ont également fait état d'une amélioration du TRG et de la durée médiane de la réponse<sup>7</sup>. Le taux de toxicité lié au traitement était cohérent avec les données précédemment rapportées dans le cadre d'une thérapie par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire combinés.

## Choix du traitement

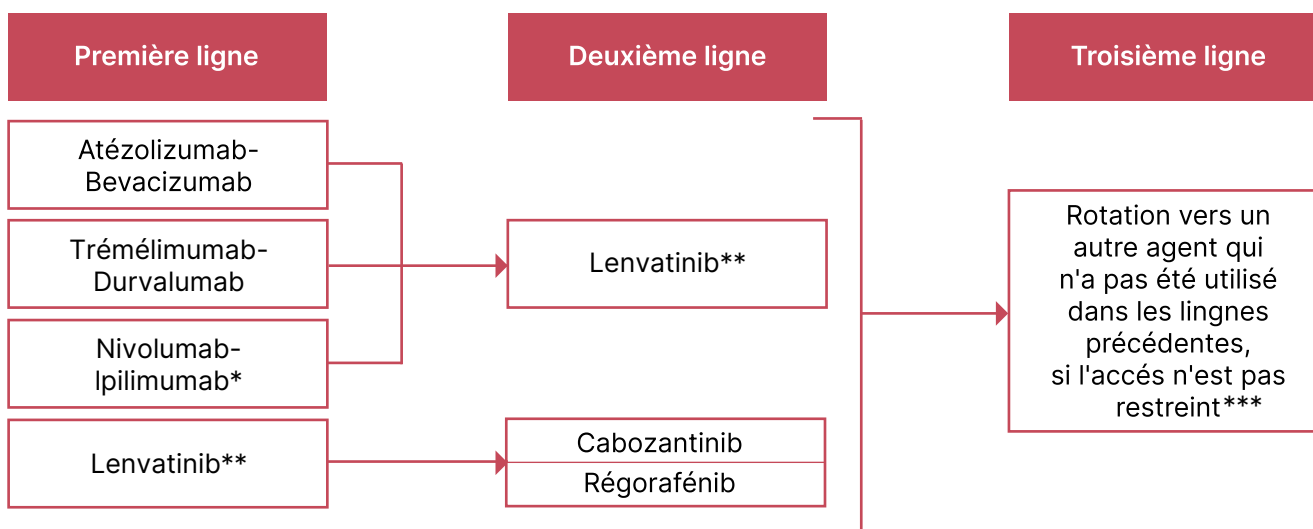
### Traitements de 1<sup>re</sup> ligne

Au cours de la dernière décennie, les associations de traitement basées sur l'immunothérapie ont modifié le paysage de la prise en charge du carcinome hépatocellulaire non résecable. Le choix du traitement de première intention est cependant une décision complexe en raison de l'absence de comparaisons directes entre les différents schémas et de la nécessité de s'appuyer sur des comparaisons entre les essais (Tableau 1).

Tout d'abord, les facteurs liés à l'accès, à la voie d'administration et à la commodité du traitement s'avéreront précieux dans le choix de la thérapie, en particulier du point de vue du patient. Les données indiquent toutefois que les patients aptes à recevoir un IPCI devraient en recevoir un en première intention en raison de l'ampleur des

bénéfices de SG, et dans le contexte canadien où les IPCI ne sont accessibles qu'en première intention.

Deuxièmement, des facteurs liés à la maladie doivent être pris en compte, notamment une biologie tumorale défavorable préexistante, tels que la réserve hépatique, la charge de la maladie métastatique et l'invasion vasculaire locorégionale. Dans l'essai IMbrave150, 39,9 % de la population étudiée présentait une invasion microvasculaire (IMV) avant la répartition aléatoire<sup>3</sup>. Une analyse de sous-groupe ultérieure a révélé que l'avantage de SG était observé dans tous les sous-groupes, quel que soit le statut de l'IMV<sup>4</sup>. Des analyses exploratoires post hoc ont été réalisées chez les patients de l'essai IMbrave150 présentant une IVM à haut risque (définie par la présence d'un thrombus tumoral dans l'artère hépatique et/ou dans la veine porte controlatérale). Les premières observations ont montré que les avantages de l'association de l'atézolizumab et du bevacizumab pour ce sous-groupe de patients étaient comparables pour différentes mesures de l'efficacité. La signification statistique n'a cependant pas été atteinte, probablement en raison du nombre limité de sujets<sup>8</sup>. D'autre part, il n'y a pas de données sur les patients avec une invasion de la veine porte principale utilisant des thérapies autres de première ligne après l'ère SHARP, qui sont généralement exclus des essais.



\* En attente d'une approbation par Santé Canada/ \*\* Si intolérance, utiliser le sorafénib; \*\*\* Dans la plupart des provinces/territoires au Canada, la thérapie au-delà de la 2e ligne n'est pas remboursée. Toutefois, ces agents peuvent être utilisés s'ils sont accessibles ou payés de leur poche; Le sorafénib peut être utilisé si aucune autre option n'est disponible.

**Figure 1.** Thérapies systémiques présentement financées pour le CHC avancé non résecable; avec l'aimable autorisation de FRCPC et Zainab Al Maqrashi, M.D., M.Sc., Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc.

D'autres thérapies sont utilisées dans les cas d'IMV à haut risque avec un dépistage approprié par endoscopie digestive haute, car le risque de saignement est à la fois dépendant de la thérapie et lié aux caractéristiques de la maladie (p. ex. IMV, varices antérieures ou faible nombre de plaquettes)<sup>9</sup>.

Troisièmement, le dépistage des contre-indications à l'immunothérapie (p. ex. maladies auto-immunes actives ou transplantation hépatique) et à la thérapie anti-angiogénique (p. ex. événements thrombotiques récents, risque hémorragique élevé ou hypertension non contrôlée) doit être effectué avec soin et doit inclure une évaluation des interactions médicamenteuses potentielles. L'innocuité de l'association atézolizumab/bevacizumab en termes de risque hémorragique est un domaine d'intérêt. Conformément aux critères de sélection de l'essai pivot, nous recommandons une EDH initiale, lorsque cela est possible. Compte tenu des difficultés d'accès dans les centres ruraux et communautaires, une discussion approfondie sur les risques et les avantages doit avoir lieu avec le patient. L'évaluation de dépistage doit se faire dans un délai de 1 à 2 cycles après le début du traitement et peut-être de suspendre l'administration du bevacizumab jusqu'à ce que l'évaluation soit terminée chez les patients présentant un risque élevé.

Quatrièmement, la prévisibilité du profil de toxicité, ses caractéristiques et son impact possible sur la qualité de vie (QdV) doivent être prioritaires dans la prise de décision partagée avec les patients. Dans l'étude REFLECT, les patients sous lenvatinib présentaient des taux de toxicités dermatologiques et d'alopécie inférieurs à ceux des patients sous sorafénib. Cela s'est toutefois accompagné de taux plus élevés d'hypertension de grade 3 ou 4 induite par le médicament<sup>2</sup>. Nous pensons que l'hypertension est la toxicité la plus facile à gérer, avec un impact moindre sur la QdV. Lors d'un examen indépendant des données de résultats rapportées par les patients (RRP) dérivées de l'essai IMBrave150, les personnes traitées par l'association atézolizumab/bevacizumab ont présenté des intervalles notablement plus longs avant de connaître un déclin du temps médian avant une détérioration de la QdV, du fonctionnement physique et du fonctionnement social. Ce traitement d'association a également été associé à une probabilité moindre de détérioration des symptômes liés à la maladie par rapport au sorafénib en monothérapie<sup>10</sup>. Ces

résultats soulignent l'importance d'intégrer ces paramètres dans la planification des soins. À notre avis, le lenvatinib est l'ITK de choix en première intention, par rapport au sorafénib, en raison de son efficacité et de son profil de toxicité. Le choix entre les combinaisons d'IPCI est plus difficile et se résume à une discussion entre le médecin et le patient sur les risques et les avantages.

## Lignes de traitement ultérieures

Lors de la progression après le traitement initial, le choix du traitement de deuxième intention doit être guidé par le traitement systémique antérieur, les avantages cliniquement significatifs établis, la tolérance prévue sur la base des effets indésirables potentiels liés au traitement, la réserve hépatique et le statut fonctionnel. La **Figure 1** montre les thérapies systémiques présentement financées pour le CHC inopérable.

Les ITK ont fait l'objet d'études approfondies après une progression sous sorafénib. L'essai RESORCE contrôlé par placebo a suggéré un avantage pour le régorafénib dans ce contexte clinique en termes de SG médiane (10,6 c. 7,8 mois, RRI : 0,63; IC à 95 % : 0,50 à 0,79) et de TRG (11 % c. 4 %)<sup>11</sup>. Les patients recrutés devraient être tolérant au sorafénib (à  $\geq$  400 mg par jour pendant au moins 21 des 28 jours précédant l'arrêt du traitement). Le cabozantinib, un autre ITK, a été étudié dans l'essai de phase III CELESTIAL après un traitement antérieur par sorafénib en première ou deuxième intention. Il a montré une supériorité en termes de SG et de SSP par rapport au placebo<sup>12</sup>. Les effets indésirables liés aux deux médicaments (le régorafénib et le cabozantinib) dans leurs essais respectifs ont été cohérents avec les résultats antérieurs sur les ITK, sans nouveau signe concernant l'innocuité. Le choix entre les deux médicaments doit être basé sur l'adéquation entre le profil du patient et les toxicités potentielles.

À l'ère des nouvelles thérapies combinées, le choix des lignes de traitement ultérieures sont moins bien définies, car il n'existe actuellement aucune donnée de phase III pour soutenir un traitement de deuxième ligne après un traitement de première ligne à base d'IPCI. Dans la pratique, les ITK sont utilisés après une progression sous IPCI, comme le préconisent les lignes directrices de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Il convient tout de même d'envisager un IPCI en monothérapie ou un

traitement combiné, en fonction de l'accessibilité et du profil du patient<sup>13-15</sup>. En cas de progression de la tumeur, il est recommandé de passer à un autre agent qui n'a pas été utilisé en première ou deuxième ligne, puisque les ITK arborent des différences individuelles dans les protéines cellulaires ciblées et les voies de signalisation<sup>16</sup>.

## Orientations futures

Avec une évolution rapide de la prise en charge du CHC inopérable depuis l'introduction des IPCI, il reste encore de nombreux domaines à explorer. Il existe peu de données prospectives sur les marqueurs biologiques prédictifs de la réponse et sur l'influence de l'étiologie de la maladie sous-jacente. Par ailleurs, on ne sait toujours pas si les avantages thérapeutiques observés peuvent être étendus aux patients présentant un statut de performance intermédiaire (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] 2) et une réserve hépatique limite (Child-Pugh B).

En deuxième intention, le protocole idéal après l'immunothérapie n'est pas encore défini, et des essais cliniques randomisés sont attendus pour fournir des indications supplémentaires.

Selon les lignes directrices actuelles, les IPCI sont contre-indiqués chez les receveurs de greffes d'organes solides, ce qui limite les options thérapeutiques pour les patients souffrant d'un CHC récidivant après une greffe. Ces situations pourraient évoluer à l'avenir.

Il y a un intérêt croissant à consolider le rôle des chirurgies ablatives locales combinées avec la thérapie systémique standard pour gérer le CHC, en attendant un suivi plus poussé des preuves pour guider la prise de décision clinique. La radioembolisation à l'Yttrium-90 (90Y), ajoutée au sorafénib, n'a pas apporté d'avantage en termes de SG dans le cas du CHC non résécable<sup>17</sup>. En comparaison, l'essai LAUNCH récemment publié, a examiné le rôle de la chimioembolisation transartérielle (TACE) ajouté au lenvatinib chez des patients atteints d'un CHC inopérable n'ayant jamais été traité. Il a montré une amélioration de la SSP et de la SG dans le bras expérimental, avec un bénéfice observé dans différents groupes avec une maladie localisée à haut risque, tels que des tumeurs multiples, la présence d'un thrombus tumoral dans la veine porte, et des tumeurs  $\geq 5$  cm<sup>18</sup>. D'autre part, dans le but d'examiner les interventions non invasives, l'étude NRG/RTOG 1112 a évalué la radiothérapie stéréotaxique corporelle (RTSC) suivie de sorafénib par rapport au sorafénib en monothérapie chez des patients

atteints d'un CHC non résécable, dont 74 % présentaient une IMV. En raison de l'évolution des standards de soins pour le CHC, le recrutement a été prématurément fermé. D'après les rapports préliminaires, le groupe RTSC a montré une amélioration de la SG et de la SSP, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie six mois après le début du traitement<sup>19</sup>. Dans l'étude EMERALD-1, les candidats à l'embolisation parmi les patients atteints de CHC inopérable ont été randomisés pour recevoir une TACE combinée au durvalumab, avec ou sans bevacizumab. Les premiers résultats ont mis en évidence une amélioration de la SSP ainsi qu'un TRG de 43,6 % dans le groupe avec intervention triple par rapport à 29,6 % dans le groupe TACE seule. Les données de SG ne sont pas encore disponibles<sup>20</sup>. Cet essai reflète une tentative à élargir le rôle du traitement systémique à base d'IPCI en y ajoutant une prise en charge locorégionale dans les cas de maladie à un stade intermédiaire. On attend les publications complètes de ces essais et d'autres en cours de développement.

## Conclusion

On a pu constater au cours de la dernière décennie, des améliorations significatives apportées au traitement systémique du CHC non résécable, en plus de l'option établie du sorafénib, avec l'introduction du lenvatinib et des associations de traitement à base d'IPCI, telles que l'atézolizumab avec le bevacizumab, et le trémélimumab avec le durvalumab. Les options de deuxième intention, approuvées localement, comprennent les ITK, tels que le régorafénib et le cabozantinib. Le choix du traitement dépend des objectifs thérapeutiques individuels et du profil du patient.

## Auteur correspondant :

**Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc., FRCPC**  
**Courriel :** brandonm.meyers@gmail.com

## Divulgations des liens financiers :

**B.M. : Soutien à la recherche :** ALX (Inst.), AstraZeneca (Inst.), GSK (Inst.), Eisai/Merck (Inst.), Roche (Inst.);

**Comité consultatif :** AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, EMD Serono, Incyte, Ipsen, Merck, Roche, Sanofi Genzyme, Servier; **Consultant/Conseiller médical :** AMC (ACNTS), CCO, Collectif canadien pour le



cholangiocarcinome, Carcinome cholangio-hépatocellulaire Canada, Santé Canada, Roche;

**Déplacements :** Eisai, Ipsen

**Z.M. :** Aucune.

## Références :

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):378-90.
2. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391(10126):1163-73.
3. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
4. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862-73.
5. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(4\_suppl):379-.
6. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2024.
7. Galle PR, Decaens T, Kudo M, Qin S, Fonseca L, Sangro B, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(17\_suppl):LBA4008-LBA.
8. Breder VV, Vogel A, Merle P, Finn RS, Galle PR, Zhu AX, et al. IMbrave150: Exploratory efficacy and safety results of hepatocellular carcinoma (HCC) patients (pts) with main trunk and/or contralateral portal vein invasion (Vp4) treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in a global Ph III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15\_suppl):4073-.
9. Ha Y, Kim JH, Cheon J, Jeon GS, Kim C, Chon HJ. Risk of Variceal Bleeding in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Receiving Atezolizumab/Bevacizumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2421-3.e2.
10. Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):991-1001.
11. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, 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.
12. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):54-63.
13. Hepatocellular Carcinoma: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2023 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hcc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf)].
14. Ducreux M, Abou-Alfa GK, Bekaii-Saab T, Berlin J, Cervantes A, de Baere T, et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *ESMO Open*. 2023;8(3):101567.
15. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4317-45.
16. Meyers BM, Knox J, Cosby R, Beecroft JR, Chan KKW, Coburn N, et al. Nonsurgical Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Clinical Practice Guideline. *Current Oncology*. 2020;27(2):106-14.
17. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2019;71(6):1164-74.
18. Peng Z, Fan W, Zhu B, Wang G, Sun J, Xiao C, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(1):117-27.
19. Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, Zhu AX, Krishnan S, Guha C, et al. NRG/ROG 1112: Randomized phase III study of sorafenib vs. stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4\_suppl):489-.
20. Lencioni R, Kudo M, Erinjeri J, Qin S, Ren Z, Chan S, et al. EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(3\_suppl):LBA432-LBA.