

# Encore un « but » marqué par les anti-tyrosine kinases dans l'hépatocarcinome avancé ?

## Another “goal” for anti-tyrosine kinases in advanced hepatocarcinoma?

**Chloé Matray, Julie Sigrand**

Hôpital la Timone, Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, 13005 Marseille, France

e-mail : <julie.sigrand@ap-hm.fr>

### Référence

Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 54-63. DOI : 10.1056/NEJMoa1717002

### Introduction

La mortalité liée au carcinome hépatocellulaire ou CHC est en constante augmentation. Il représente la troisième cause de décès par cancer dans le monde et se développe le plus souvent chez des patients porteurs de cirrhose ou d'hépatopathie chronique. Les possibilités thérapeutiques restent limitées, notamment pour les patients non éligibles à un traitement curatif, guidées par la classification *Barcelona Clinical Liver Classification* (BCLC, *figure 1*) [1].

Le sorafénib est le premier traitement systémique efficace du CHC avancé en première ligne, autorisé en 2007. Pendant les dix ans qui ont suivis, les nombreux essais de phase III en première et en deuxième lignes ont été négatifs, et il a fallu attendre 2017 pour qu'un autre inhibiteur de tyrosine kinase, le régorafénib, montre son efficacité en deuxième ligne après échec du sorafénib [2]. Plus récemment, une autre anti-tyrosine kinase, le lenvatinib, a été montrée « non inférieure » au sorafénib en première ligne [3], et de nouvelles possibilités thérapeutiques ont été envisagées, avec notamment l'essor de l'immunothérapie, en première (nivolumab) ou en deuxième ligne (pembrolizumab) [4, 5]. Des traitements et des séquences de traitements utilisant

des voies de signalisation combinées pourraient permettre de contourner les mécanismes de résistance aux drogues usuelles.

“ Des traitements et des séquences de traitements utilisant des voies de signalisation combinées pourraient permettre de contourner les mécanismes de résistance aux drogues usuelles ”

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase oral validé dans le traitement du cancer du rein métastatique par l'essai de phase III METEOR [6]. Son action multicible inhibe les récepteurs au VEGF 1, 2 et 3, mais également MET et AXL. Leur hyper-expression serait corrélée à un pronostic plus sombre pour les patients atteints d'un CHC, et la sur-expression de MET corrélée à l'apparition de résistances au sorafénib dans des modèles pré-cliniques [7, 8].

Dans une étude récente, de phase II randomisée, le cabozantinib a démontré un bénéfice clinique chez des patients pré-traités ou non par sorafénib, avec une médiane de survie globale de 11,5 mois et une médiane de survie sans progression de 5,2 mois [9].

Pour citer cet article : Matray C, Sigrand J. Encore un « but » marqué par les anti-tyrosine kinases dans l'hépatocarcinome avancé ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 946-954. doi : 10.1684/hpg.2018.1689

La présente étude est une phase III randomisée qui avait pour objectif principal de comparer la survie globale de patients recevant un traitement par cabozantinib, par rapport à un placebo, en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne, chez des patients préalablement traités par sorafénib.

**“ Cette étude de phase III randomisée avait pour objectif principal de comparer la survie globale de patients préalablement traités par sorafénib recevant un traitement par cabozantinib, par rapport à un placebo, en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne ”**

## L'étude

L'ensemble des patients étaient suivis pour un CHC prouvé histologiquement, avec une bonne fonction hépatocellulaire (Child-Pugh A). Tous avaient reçu antérieurement du sorafénib, possiblement d'autres traitements systémiques, et progressé sous l'un d'entre eux. Ils devaient également présenter un état général conservé avec un Performance-Status coté 0 ou 1, un bilan hématologique et rénal corrects.

Ils ne pouvaient avoir précédemment reçu du cabozantinib ou présenter une maladie cliniquement incontrôlable (figure 2, tableau 1).

La randomisation a été faite selon un ratio 2:1 entre le cabozantinib et le placebo, avec une stratification selon le facteur étiologique (hépatite B seule, avec ou sans hépatite C, hépatite C seule), le pays (en Asie ou non), la présence ou non d'une maladie extrahépatique, d'une invasion microvasculaire, ou des deux.

Les patients recevaient un traitement par 60 mg de cabozantinib ou un placebo, une fois par jour. La prise était poursuivie tant que le bénéfice clinique persistait (y compris en cas de progression radiologique) ou qu'aucun effet indésirable limitant n'apparaissait. L'évaluation radiologique se faisait par scanner ou IRM, à l'inclusion et toutes les huit semaines après randomisation, selon les critères RECIST 1.1.

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG), et les critères secondaires la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective, définie par une réponse complète ou partielle à l'imagerie.

Une analyse de sûreté a également été menée, avec le recueil continu des effets indésirables par les investigateurs.

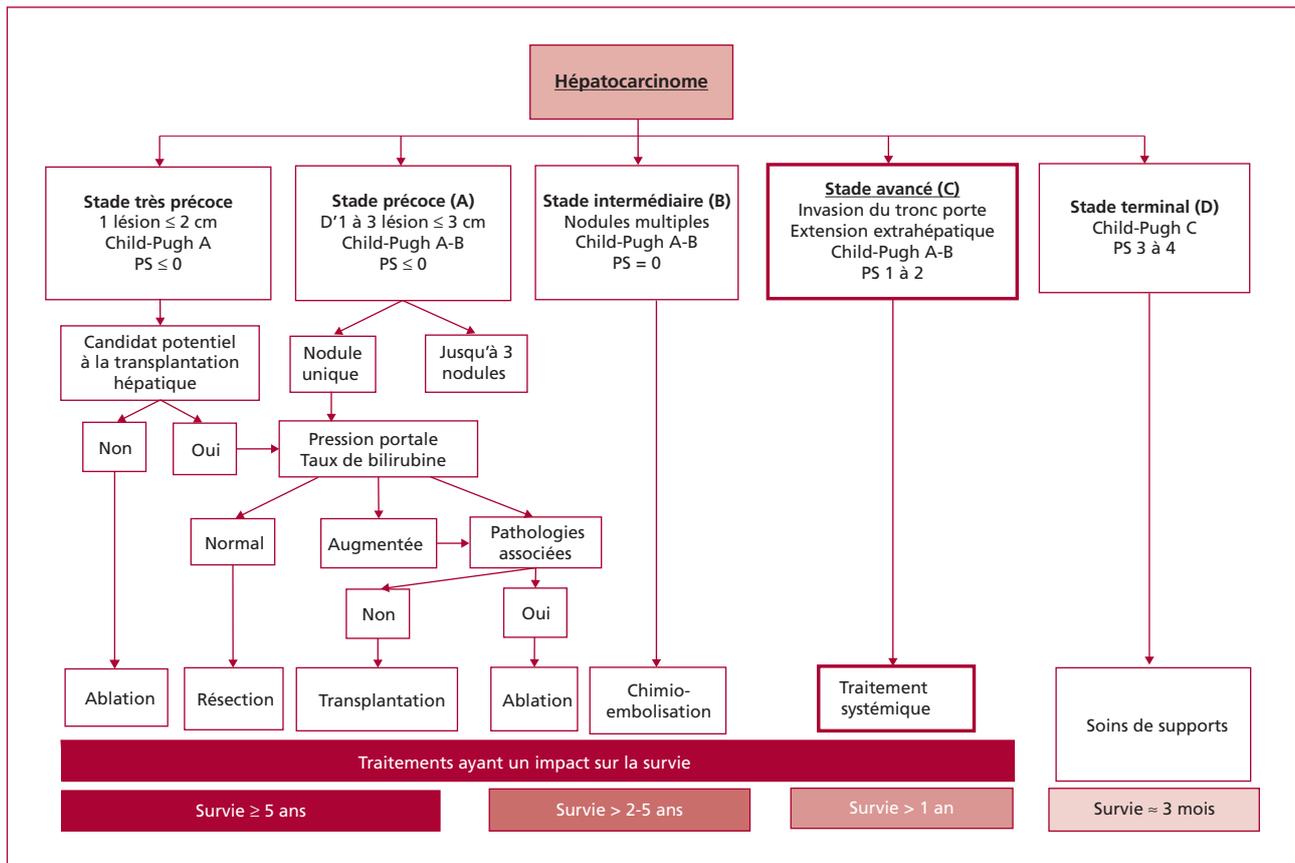
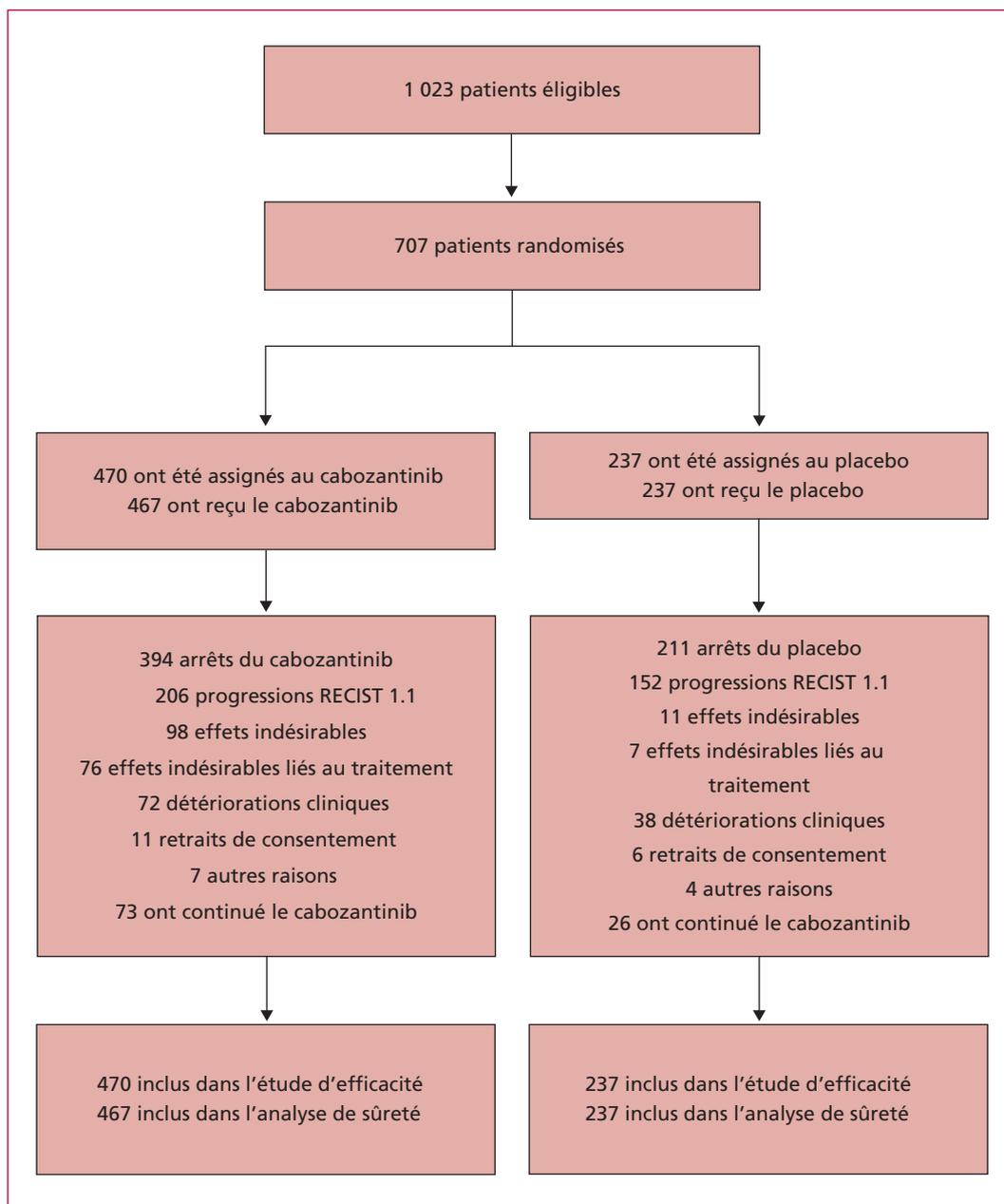


Figure 1. Barcelona Clinical Liver Classification – BCLC (d'après [1]).



**Figure 2.** Inclusion, randomisation et suivi (RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumor).

Ces derniers étaient listés, sans jugement sur une relation de cause à effet, dès lors qu'ils étaient rapportés chez au moins 10 % des patients de chaque groupe. La sévérité a été évaluée selon l'échelle standardisée National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event, version 4.0.

Trois analyses du critère principal étaient prévues, respectivement à 50 %, 75 % et 100 % du nombre de décès attendus. Toutes ont été menées en intention de traiter. Les estimations de survie ont été réalisées par la méthode

de Kaplan-Meier, avec une estimation de la différence statistique par le test du log-rank, et un ajustement sur les facteurs de stratifications utilisés lors de la randomisation. Le modèle de Cox a été utilisé pour estimer le hazard ratio (HR).

## Résultats

De septembre 2013 à septembre 2017, 773 patients ont été randomisés. À la fin du suivi, seuls 73 patients (soit 16 %)

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

Caractéristiques	Cabozantinib (N = 470)	Placebo (N = 237)
Âge médian – années	64 (22-86)	64 (24-86)
<b>Sexe – nb (%)</b>		
Homme	379 (81)	202 (85)
Femme	91 (19)	35 (15)
<b>Pays – nb (%)</b>		
Asie <sup>†</sup>	116 (25)	59 (25)
Europe	231 (49)	108 (46)
Canada et USA	108 (23)	59 (25)
Australie et Nouvelle-Zélande	15 (3)	11 (5)
<b>Score de Performance Status ECOG – nb (%)<sup>‡</sup></b>		
0	245 (52)	131 (55)
1	224 (48)	106 (45)
2	1 (<1)	0
<b>Facteur étiologique – nb (%)<sup>§</sup></b>		
VHB	178 (38)	89 (38)
VHC	113 (24)	55 (23)
VHB et VHC	8 (2)	4 (2)
Alcool	112 (24)	39 (16)
NASH	43 (9)	23 (10)
Autre	24 (5)	16 (7)
Inconnu	75 (16)	47 (20)
<b>Extension extrahépatique de la maladie – nb (%)</b>	369 (79)	182 (77)
<b>Envahissement vasculaire – nb (%)</b>	129 (27)	81 (34)
<b>Extension extrahépatique de la maladie, envahissement vasculaire, ou les deux – nb (%)</b>	398 (85)	200 (84)

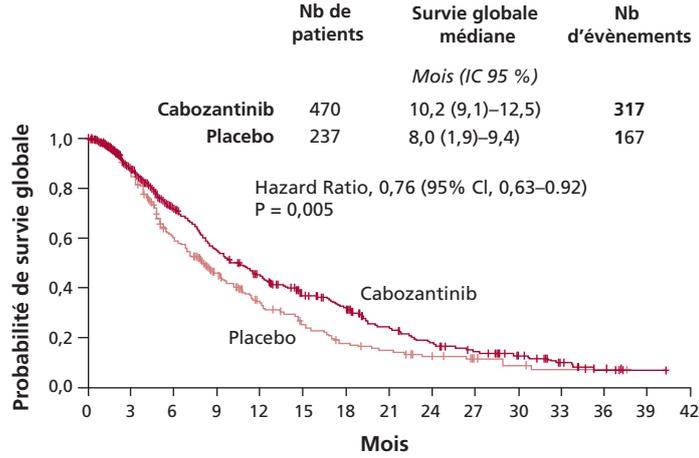
<sup>†</sup> Il n'existait pas de différence ( $p < 0,05$ ) entre les deux groupes. Les pourcentages peuvent ne pas totaliser 100 % du fait d'arrondissement. Plus de détails sont fournis dans le tableau S1 en annexe. VHB désigne le virus de l'hépatite B et VHC le virus de l'hépatite C. <sup>‡</sup> L'Asie comprend Hong Kong, la Corée du Sud, Singapour, et Taïwan. <sup>§</sup> Les scores de performance de l'ECOG ont été évalués sur une échelle de 5 points, un score plus élevé indiquant une plus grande incapacité. Bien qu'un score de 0 ou 1 était demandé, certains patients avaient un score de 2. <sup>§</sup> Les facteurs étiologiques ont été recueillis par formulaires. Certains patients cumulaient plusieurs facteurs.

dans le groupe cabozantinib et 26 (11 %) dans le groupe placebo prenaient encore le traitement assigné. Tous avaient reçu du sorafénib, et pour 27 % d'entre eux, deux lignes de traitement systémique antérieures pour le CHC (figure 3, tableau 2).

### Efficacité

Il existait dans cette étude une amélioration significative de la survie globale sous cabozantinib, avec une médiane de 10,2 mois contre 8,0 mois pour le groupe placebo.

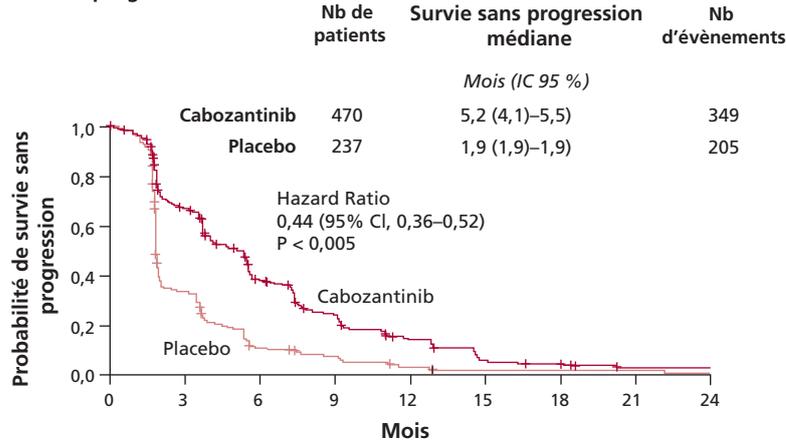
### A) Survie globale



#### Nombre

Cabozantinib	470	328	281	206	159	116	93	63	44	31	22	12	4	1	0
Placebo	237	190	117	82	57	37	25	20	15	10	7	5	4	1	0

### B) Survie sans progression



#### Nombre

Cabozantinib	470	266	131	80	39	15	10	3	3
Placebo	237	70	21	13	5	2	2	2	1

**Figure 3.** Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale et la survie sans progression. La survie globale était définie par l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès toute cause confondue, et la survie sans progression par l'intervalle de temps entre la randomisation et la progression radiographique ou le décès tout cause confondue. Les croix indiquent les données censurées.

Le HR était de 0,76 (IC95 % de 0,63 à 0,92) en faveur du cabozantinib (p = 0,005).

“ Une amélioration significative de la survie globale était démontrée sous cabozantinib, avec une médiane de 10,2 mois contre 8,0 mois pour le groupe placebo ”

La médiane de survie sans progression était également significativement meilleure : 5,2 mois pour les patients sous cabozantinib, et seulement de 1,9 mois pour ceux sous placebo, avec un HR de 0,44 (IC 95 % de 0,36 à 0,52 ; p < 0,0001).

Le taux de réponse objective selon les critères RECIST 1.1 à l'imagerie était de 4 % (18 réponses partielles sur 470 patients) dans le groupe cabozantinib, et < 1 %

Tableau 2. Effets indésirables.

Événements	Cabozantinib (N = 467)			Placebo (N = 237)		
	Tout grade	Grade 3	Grade 4	Tout grade	Grade 3	Grade 4
	Nombre de patients (%)					
Tout évènement	460 (99)	270 (58)	46 (10)	219 (92)	80 (34)	6 (3)
Diarrhée	251 (54)	45 (10)	1 (<1)	44 (19)	4 (2)	0
Anorexie	225 (48)	27 (6)	0	43 (18)	1 (<1)	0
Syndrome mains-pieds	217 (46)	79 (17)	0	12 (5)	0	0
Fatigue	212 (45)	49 (10)	0	70 (30)	10 (4)	0
Nausée	147 (31)	10 (2)	0	42 (18)	4 (2)	0
Hypertension	137 (29)	73 (16)	1 (<1)	14 (6)	4 (2)	0
Vomissements	121 (26)	2 (<1)	0	21 (12)	6 (3)	0
Augmentation des ASAT	105 (22)	51 (11)	4 (1)	27 (11)	15 (6)	1 (<1)
Asthénie	102 (22)	31 (7)	1 (<1)	18 (8)	4 (2)	0
Dysphonie	90 (19)	3 (1)	0	5 (2)	0	0
Constipation	87 (19)	2 (<1)	0	45 (19)	0	0
Douleurs abdominales	83 (18)	7 (1)	1 (<1)	60 (25)	10 (4)	0
Perte de poids	81 (17)	5 (1)	0	14 (6)	0	0
Augmentation des ALAT	80 (17)	23 (5)	0	13 (5)	5 (2)	0
Inflammation muqueuse	65 (14)	8 (2)	0	5 (2)	1 (<1)	0
Fièvre	64 (14)	0	0	24 (10)	1 (<1)	0
Épigastalgies	63 (13)	3 (1)	0	31 (13)	0	0
Toux	63 (13)	1 (<1)	0	26 (11)	0	0
Œdèmes	63 (13)	4 (1)	0	32 (14)	2 (1)	0
Mucite	63 (13)	8 (2)	0	5 (2)	0	0
Dyspnée	58 (12)	15 (3)	0	24 (10)	1 (<1)	0
Érythème	58 (12)	2 (<1)	0	14 (6)	1 (<1)	0
Ascite	57 (12)	17 (4)	1 (<1)	30 (13)	11 (5)	0
Dysgueusie	56 (12)	0	0	5 (2)	0	0
Hypoalbuminémie	55 (12)	2 (<1)	0	12 (5)	0	0
Céphalées	52 (11)	1 (<1)	0	16 (7)	1 (<1)	0
Thrombopénie	52 (11)	16 (3)	0	1 (<1)	0	0
Insomnie	49 (10)	1 (<1)	0	17 (7)	0	0
Vertiges	48 (10)	2 (<1)	0	15 (6)	0	0

(Suite)

**Tableau 2. (Suite)**

Événements	Cabozantinib (N = 467)			Placebo (N = 237)		
	Tout grade	Grade 3	Grade 4	Tout grade	Grade 3	Grade 4
	Nombre de patients (%)					
Dyspepsie	47 (10)	0	0	7 (3)	0	0
Anémie	46 (10)	18 (4)	1 (<1)	19 (8)	12 (5)	0
Douleurs dorsales	46 (10)	5 (1)	0	24 (10)	1 (<1)	0
Augmentation de la bilirubine	45 (10)	10 (2)	4 (1)	17 (7)	2 (1)	2 (1)
Diminution du taux de plaquettes	45 (10)	13 (3)	4 (1)	7 (3)	2 (1)	0

\*Sont rapportés les effets indésirables, sans relation de causalité, rapportés par au moins 10 % des patients de chaque groupe. La sévérité était graduée selon l'échelle : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

(une réponse partielle pour 237 patients) dans le groupe placebo ( $p = 0,009$ ). Le contrôle de la maladie, défini par une réponse partielle ou une stabilité de la maladie à l'imagerie, était atteint dans 64 % des cas (300 patients) dans le groupe cabozantinib et seulement 33 % (79 patients) dans le groupe placebo.

La *figure 4* présente les analyses en sous-groupe.

Dans le sous-groupe n'ayant reçu qu'un seul traitement antérieur par sorafénib (73 % des patients), la survie globale médiane était de 11,3 mois dans le groupe cabozantinib contre 7,2 mois pour le placebo (HR 0,70 avec IC95 % de 0,55 à 0,88) ; la survie sans progression médiane était de 5,5 mois sous cabozantinib et de 1,9 mois sous placebo (HR 0,40 avec IC95 % 0,32 à 0,50).

### Tolérance

Dans cette étude, les patients ont reçu le traitement pour une durée médiane de 3,8 mois pour le groupe cabozantinib et 2,0 mois pour le groupe placebo. 291 (62 %) des patients du groupe cabozantinib ont eu une réduction de dose, et 30 (13 %) dans le groupe placebo. La dose médiane quotidienne était de 35,8 mg pour le cabozantinib, avec un temps médian avant la première réduction de dose de 38 jours, et de 58,9 mg pour le placebo.

Au total 16 % (76 patients) ont arrêté le cabozantinib en raison d'effets indésirables, contre 3 % (7 patients) dans le groupe placebo. Ces effets indésirables étaient principalement représentés par le syndrome main-pied, la fatigue, l'anorexie, la diarrhée et la nausée.

68 % des patients du groupe cabozantinib ont déclaré un ou plusieurs effets indésirables de grade 3 ou 4, avec 17 % de syndrome main-pied, 16 % d'hypertension, 12 % d'augmentation des ASAT, 10 % de fatigue et 10 % de diarrhée.

Dans le groupe placebo, 36 % d'effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés, aucun syndrome main-pied, 2 % d'hypertension, 7 % d'augmentation des ASAT, 4 % de fatigue et 2 % de diarrhée.

Des effets indésirables de grade 5, définis comme survenant jusqu'à 30 jours après la dernière prise du traitement étaient rapportés chez 55 patients (12 %) pour le cabozantinib et 28 (12 %) pour le placebo, et étaient la plupart du temps liés à une progression de la maladie. Ceux considérés comme liés au traitement pris étaient au nombre de six dans le groupe cabozantinib : insuffisance hépatocellulaire, fistule œsobronchique, thrombose de la veine porte, hémorragie digestive haute, embolie pulmonaire et syndrome hépatorénal. Un seul (insuffisance hépatocellulaire) était rapporté dans le groupe placebo.

### Discussion

Le résultat de cette étude est donc positif puisqu'elle montre une amélioration de la survie globale chez les patients sous cabozantinib contre placebo, de même qu'une amélioration de la survie sans progression et de la réponse objective sous traitement, chez des patients préalablement prétraités par sorafénib en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne. Son action multicible, anti-VEGF mais également anti-MET et AXL lui permettrait de contourner l'apparition de résistances aux traitements anti-angiogéniques.

L'analyse en sous-groupe a constamment trouvé un intérêt au cabozantinib pour l'évaluation de la survie sans progression. En revanche, pour l'analyse de la survie globale, les résultats étaient plus nuancés. On ne trouve notamment pas de bénéfice pour le sous-groupe originaire d'Asie (HR = 1,01 avec IC95 % 0,68 à 1,48), pour les patients avec VHC mais sans VHB (HR = 1,11 avec IC95 % 0,72 à 1,71). Le nombre limité de patients dans chaque

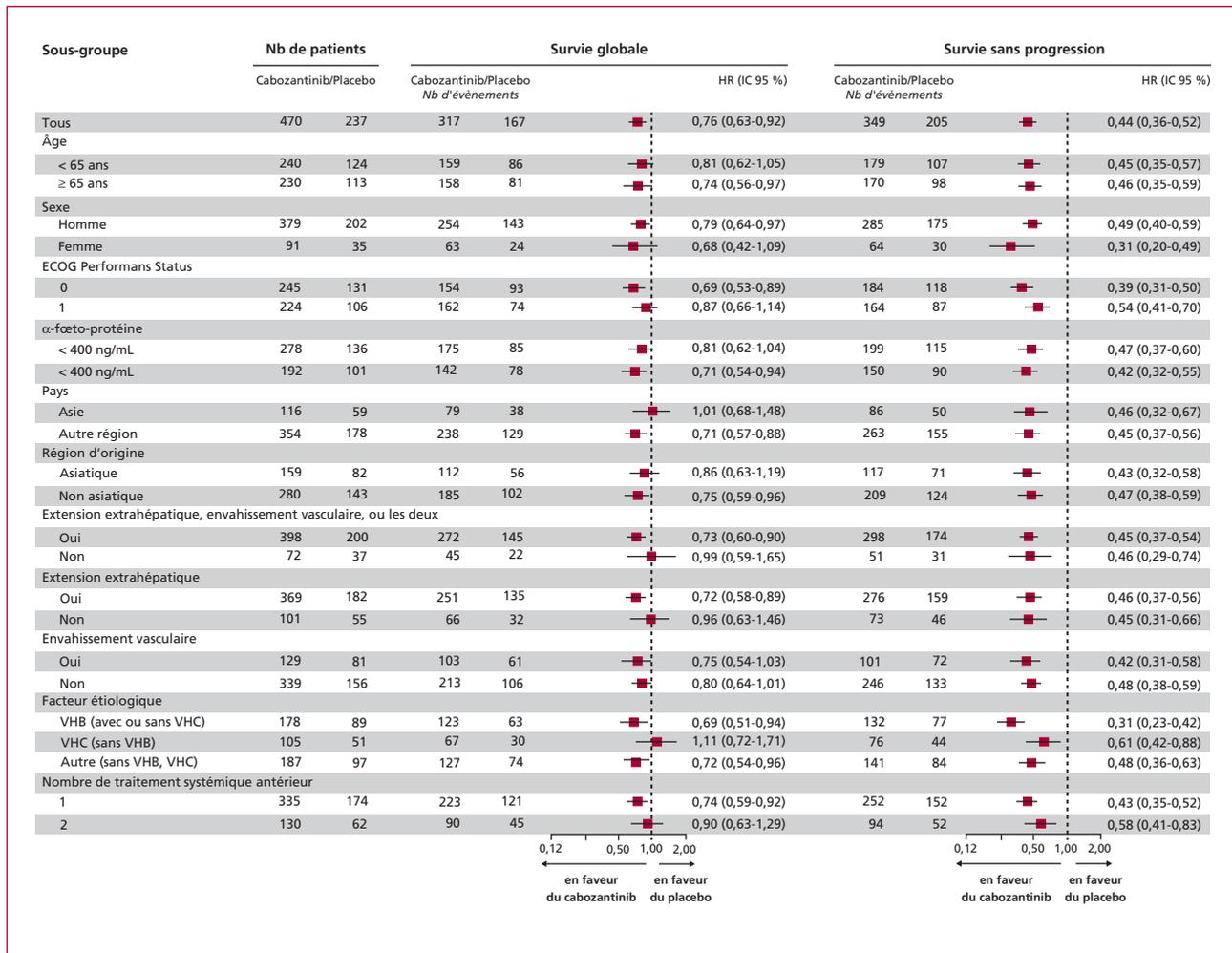


Figure 4. Étude de sous-groupes pour la survie globale et la survie sans progression.

sous-groupe induit par la stratification en est probablement la principale cause, en réduisant la puissance statistique des résultats.

Les résultats de l'analyse de tolérance sont également concordants avec les données actuelles sur le cabozantinib actuellement validé dans le cancer du rein métastatique [6] et celles recueillies lors de l'étude de phase II préliminaire [8]. Les effets secondaires étaient attendus pour un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le VEGF, avec principalement un syndrome main-pied, l'hypertension artérielle, la fatigue, la diarrhée, des perturbations du bilan hépatiques. Une adaptation de traitement a été le plus souvent faite avec une dose médiane quotidienne de cabozantinib de 35,8 mg, proche de la dose médiane dans l'essai de phase III METEOR (43 mg), avec une bonne efficacité clinique également. Cependant, seuls des patients ayant une bonne fonction hépatocellulaire (Child A) ayant été inclus, on ne peut étendre ces résultats à l'ensemble des patients éligibles

pour un traitement systémique selon la classification BCLC (figure 1). D'autres études seront nécessaires.

Le régorafénib a lui aussi fait ses preuves en deuxième ligne dans le traitement du CHC avec l'essai de phase III RESORCE, publié en 2017 [2]. Comme on peut le voir sur le tableau 3, le cabozantinib et le régorafénib présentent une efficacité similaire, avec un Hazard Ratio pour la survie globale un peu meilleur pour le régorafénib (HR = 0,63) que pour le cabozantinib (HR = 0,76) ; cependant, le sous-groupe cabozantinib n'ayant reçu que du sorafénib préalablement a un Hazard Ratio plus proche, à 0,70. Enfin, dans l'étude RESORCE, si la durée sous traitement était globalement similaire, de 3,6 mois contre 3,8 mois dans cette étude, le nombre d'adaptations de dose pour effet indésirable semble plus faible : 48 % pour le régorafénib contre 62 % pour le cabozantinib. Même constatation pour le nombre d'arrêts pour effets indésirables dus au traitement, plus faible pour le régorafénib (10 %) que pour le

**Tableau 3. Résultats des deux essais de phase III positifs en deuxième ligne dans le carcinome hépatocellulaire.**

	Essai CELESTIAL (2 <sup>e</sup> , 3 <sup>e</sup> ligne)		Essai RESORCE (2 <sup>e</sup> ligne)	
	Cabozantinib (n = 470)	Placebo (n = 237)	Régorafénib (n = 379)	Placebo (n = 194)
<b>Survie globale (mois)</b>	10,2	8	10,6	7,8
HR (p)	0,76 (p = 0,005)		0,63 (p < 0,001)	
<b>Survie sans progression (mois)</b>	5,2	1,9	3,1	1,5
HR (p)	0,44 (p < 0,001)		0,46 (p = 0,001)	
<b>Réponse objective</b>	4 %	1 %	11 %	4 %
p	p = 0,009		p = 0,0037	
<b>Toxicité grade 3-4 (%)</b>				
Toutes	68 %	36 %	66 %	n.d.
Syndrome main-pied	17 %	0 %	13 %	1 %
Hypertension	16 %	2 %	15 %	5 %
Fatigue	10 %	4 %	9 %	5 %
Diarrhée	10 %	2 %	3 %	0 %

n.d.: non disponible.

cabozantinib (16 %) qui semblerait avoir un profil de toxicité un peu plus sévère.

On peut donc ajouter le cabozantinib à la liste restreinte des thérapeutiques systémiques ayant fait leur preuve dans le CHC en seconde ligne, avec le régorafénib [2] et peut-être bientôt le nivolumab, dont les résultats dans l'essai de phase III seront bientôt disponibles. Le cabozantinib est donc le quatrième inhibiteur de tyrosine kinase efficace dans le CHC avancé. Les traitements actuels de première ligne représentés par le sorafénib [10] et le lenvatinib [3], seront peut-être également bientôt rejoints par le pembrolizumab, en cours d'évaluation.

**“ On peut ajouter le cabozantinib au régorafénib dans la courte liste des thérapeutiques systémiques ayant fait leur preuve contre le carcinome hépatocellulaire en seconde ligne ”**

Devant la soudaine « abondance » de traitements validés dans le CHC, le prochain défi sera de définir au mieux les séquences thérapeutiques pour nos patients, afin d'améliorer leur pronostic. Et pourquoi pas, les combiner à la prise en charge de stades plus précoces ?

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl* 2018 ; 391 (10127) : 1301-14.
2. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017 ; 389 (10064) : 56-66.
3. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2018 ; 391 (10126) : 1163-73.
4. Truong P, Rahal A, Kallail KJ. Metastatic Hepatocellular Carcinoma Responsive to Pembrolizumab. *Cureus* 2016 ; 8 (6) : e631.
5. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040) : an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet Lond Engl* 2017 ; 389 (10088) : 2492-502.
6. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR) : final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 (7) : 917-27.
7. Liu J, Wang K, Yan Z, et al. Axl Expression Stratifies Patients with Poor Prognosis after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 2016 ; 11 (5) : e0154767.
8. Ueki T, Fujimoto J, Suzuki T, Yamamoto H, Okamoto E. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor, the c-met proto-oncogene, in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Baltim Md* 1997 ; 25 (3) : 619-23.
9. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma : results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017 ; 28 (3) : 528-34.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (4) : 378-90.