

Sorafenib a hepatocelulárny karcinóm

MUDr. Iveta Andrežalová Vočyanová

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Multikinázový inhibítor sorafenib sa považuje za štandardnú systémovú liečbu hepatocelulárneho karcinómu (HCC), pre pacientov s dobre zachovanou funkciou pečene (Child-Pugh A) a pokročilé štádium HCC. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú kožná toxicita, syndróm ruka-noha, únava a hnačka. Cirhóza a jej komplikácie môžu negatívne ovplyvniť tolerabilitu a účinnosť sorafenibu. Tento prehľad poskytuje najdôležitejšie klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti sorafenibu u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom.

Kľúčové slová: sorafenib, hepatocelulárny karcinóm, nežiaduce účinky, cirhóza, klinické údaje.

Sorafenib and hepatocellular carcinoma

Multikinase inhibitor sorafenib is considered the standard systematic therapy for hepatocellular carcinoma (HCC), in patients with well-preserved liver function (Child-Pugh A) and advanced-stage HCC. The most frequent sorafenib associated advanced events are skin toxicity, hand foot syndrom, fatigue and diarrhea. The cirrhosis and its complications can negatively affect the tolerability and the efficacy of sorafenib. This review provides the most relevant clinical data about the efficacy and the safety of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.

Key words: sorafenib, hepatocellular carcinoma, advanced events, cirrhosis, clinical data.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(1): 51–54

Úvod

Hepatocelulárny karcinóm je v celosvetovom rebríčku piate najčastejšie malígne ochorenie u mužov a ôsme u žien. Podľa údajov WHO z roku 2008 bola ročná incidencia ochorenia u mužov 16 prípadov/100 000 a u žien 6 prípadov/100 000 obyvateľov (1). Výskyt u mužov je častejší v porovnaní so ženami a incidencia stúpa po 60. roku života. Na Slovensku bolo v roku 2006 diagnostikovaných približne 300 nových prípadov.

Sorafenib, ktorý je špecificky zameraný proti tyrozínkináze v nádorovej bunke, bol schválený na liečbu metastatického hepatocelulárneho karcinómu (HCC) v roku 2007. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) štádiový

systém používame v klinickej praxi na stanovenie štádia ochorenia a výber stratégie liečby hepatocelulárneho karcinómu v Európe a USA (tabuľka 1). Sorafenib sa používa na liečbu pacienta s C štádiom, ktorý má symptomatické ochorenie lokalizované na hepar alebo metastatické ochorenie, dobrý výkonnostný stav (PS 1-2) s Child-Pough A funkčným stavom heparu alebo s HCC progredujúcom po lokálnej liečbe.

V súčasnosti máme k dispozícii viac informácií o terapii týmto liekom, čo súvisí s publikovaním výsledkov radu observačných klinických štúdií, najmä štúdie GIDEON a SOFIA, a skúseností s použitím lieku v klinickej praxi.

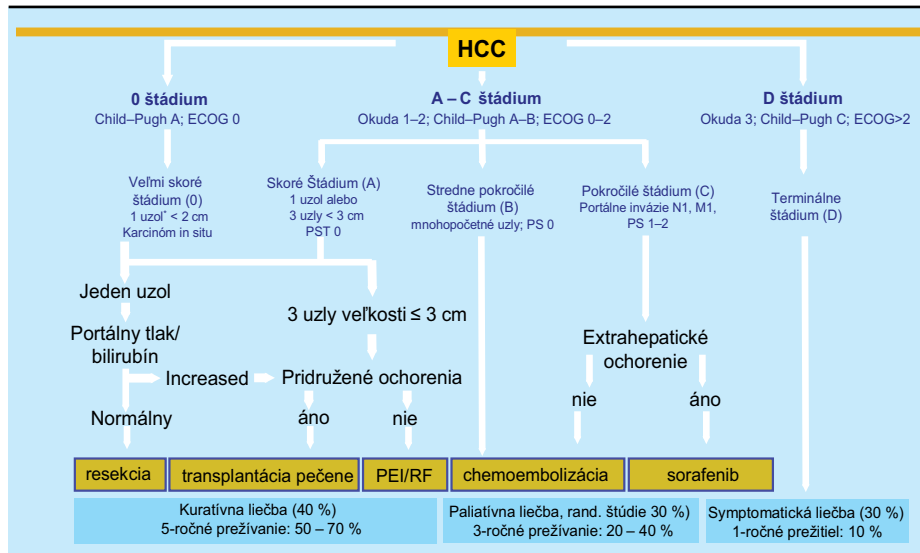
Mechanizmus účinku sorafenibu

Významnú úlohu v patogenéze hepatocelulárneho karcinómu zohráva Raf/MAPK-ERK kináza (MEK) extracelulárna signálna dráha regulovaná kinázami (ERK), navyše HCC bunky exprimujú aktívované MEK1, čím stimulujú rast tumoru a predchádzajú apoptóze. Svoju úlohu zohrávajú receptory pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGFR) ako aj rastový faktor odvodený od trombocytov (PDGFR). Tyrozínkinázy sú enzýmy, ktoré katalyzujú fosforyláciu aminokyseliny tyrozínu v proteínoch. Týmto mechanizmom sa spúšťa prenos informácie z receptorov na povrchu bunkovej membrány cez rad signálnych dráh do jadra bunky. Dochádza k stimulácii, proliferácii, migrácii nádorovej bunky a predĺženiu jej prežitia. Súčasne je stimulovaná angiogenéza v nádore. Sorafenib je perorálny inhibítor tyrozínkináz (TKI), ktorý inhibuje Raf-1, B-Raf, VEGFR 2, 3, PDGFR a c.KIT receptory na nádorovej bunke. Má dva mechanizmy účinku: antiangiogénny a proapoptotický efekt ako aj antiproliferačný efekt. Inhibuje Raf/MEK/ERK signálnu dráhu a proliferáciu nádorových buniek ako aj angiogézu blokadou VEGFR a PDGFR (2).

Účinnosť liečby sorafenibom

Výsledky dvoch randomizovaných klinických štúdií fázy III SHARP a Ázijsko-Pacifickej štúdie potvrdili, že sorafenib predlžuje prežívanie pacientov s hepatocelulárnym karcinómom a Child-Pugh A na 10,7 mesiaca v porovnaní s placebom (3 – 4) graf 1, tabuľka 2. Primárnym cieľom štúdií bolo celkové prežitie pacienta (OS). V štúdiu SHARP 602 pacientov s HCC, ktorí nedostali systémovú liečbu, užívali sorafenib 2-krát denne 400 mg

Tabuľka 1. Barcelonský systém BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer: štádium ochorenia, funkčný stav heparu, výkonnostný stav pacienta, prognóza a liečebný postup

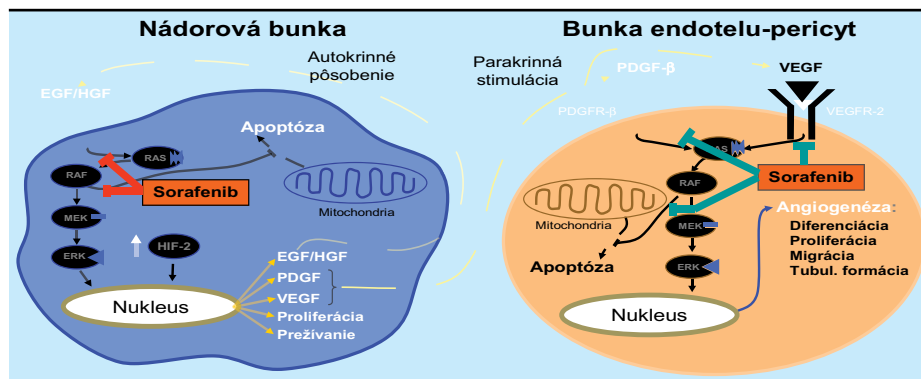


alebo placebo až do progresie ochorenia alebo ak mali život ohrozujúcu toxicitu. Pacienti liečení SOR prežili 10,7 mesiaca a liečení placebom 7,9 mesiaca (HR: 0,69; $p < 0,001$). Súčasne pacienti mali dlhší čas do progresie ochorenia (5,5 vs. 2,8 mes, $p < 0,001$). V Ázijsko-Pacifickej štúdií (Asia-Pacific trial) s podobným dizajnom 226 pacientov s HCC užívalo 2-krát 400 mg alebo placebo. Pacienti liečení SOR prežili 6,5 mesiaca v porovnaní s liečenými placebom 4,2 mesiaca (HR: 0,68; $p = 0,014$) a mali dlhší medián času do progresie (2,8 vs. 1,4 mes). Autori potvrdili, že sorafenib je prvý liek v terapii hepatocelulárneho karcinómu, ktorý predlžuje prežívanie pacientov a dobre sa toleruje. Liečebné výsledky u rozdielnych skupín pacientov sú takmer identické). Otázne je hodnotenie liečebnej odpovede u pacienta. V súčasnosti je vhodnejšie použitie modifikovaných RECIST (mRECIST) kritérií (tabuľka 3), čím sú výsledky jednotlivých štúdií rozdielne.

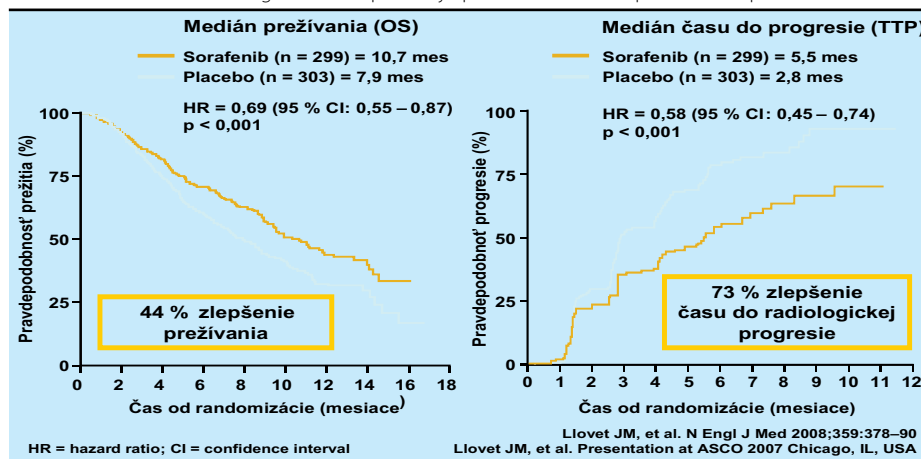
Nežiaduce účinky sorafenibu

Výskyt nežiaducich účinkov je častý. V štúdiách FILL malo 52 % – 56 % nežiaducich účinkov. Najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami sú hnačka stupňa 3 u 8 % a kožná toxicita ťažkého stupňa a syndróm ruka-noha (HFSR) syndróm palmárno-plantárna erytrodyzestézia u 8 % pacientov, hypertenzia u 2 % a abdominálne bolesti u 2 % pacientov. Menej často pacienti majú asténiu, anginu pectoris a hemorágu. Až 80 % pacientov má zhoršenú funkciu pečene spôsobenú cirhózou. Komplikácie pridruženého ochorenia môžu ovplyvniť účinok a toleranciu sorafenibu u pacienta s HCC. Je pozoruhodné, že výskyt závažnej hepatálnej toxicity stupňa 3 – 4 sa vyskytol u 3 % pacientov liečených sorafenibom v štúdií SHARP a u 1 % pacientov, ktorí užívali SOR v štúdií GIDEON (6). Identický výskyt hepatálnej toxicity stupňa 3 – 4 bol 3 % pacientov liečených placebom v štúdií SHARP (3). Výskyt nežiaducich účinkov SOR v klinickej praxi je iný. Je podmienený viacerými faktormi: výberom pacientov, komorbiditou, výkonnostným stavom pacienta, funkčným stavom heparu (Child-Pugh A alebo B). V observačných štúdiách SOFIA a GIDEON bol výskyt nežiaducich účinkov vyšší. Až 45 % pacientov malo závažnú toxicitu. Najčastejšou boli únava u 25 % pacientov, HFSR u 9 %, arteriálna hypertenzia u 7 % a hnačka u 6 % pacientov (8). Pri starostlivom monitorovaní nežiaducich účinkov, ich predchádzaní a včasnej liečbe je možné minimálne prerušovať liečbu alebo redukovať dávku lieku. Manažment palmárno-plantárnej erytrodyzestézie je uvedený v tabuľke (tabuľka 4). U pacientov s cirhózou heparu je hnačka vážna komplikácia, pretože už 2. – 3. stupeň

Obrázok 1. Mechanizmus účinku sorafenibu



Graf 1. SHARP: Sorafenib signifikantne predlžuje prežívanie a TTP v porovnaní s placebom



Tabuľka 2. Child-Pugh klasifikácia závažnosti cirhózy

	1	2	3
Encefalopatia	-	1 – 2	3 – 4
Ascites	-	malý	veľký, refraktérny
Albumín g/l	> 35	28 – 35	< 28
Protrombinový čas (s)	1 – 4	4 – 6	> 6
Bilirubín (umol/l)	< 34	34 – 51	> 51
Child-Pough A: 5 – 6 Child-Pough B: 7 – 9 Child-Pough C: 10 – 15			

sposobí dehydratáciu a elektrolytovú dysbalanciu. Následkom uvedenej toxicity môže dôjsť k dekompenzácií cirhózy. Môže sa objaviť ascites, renálna insuficiencia a hepatálna encefalopatia.

Zatiaľ nie je známy jednoznačný klinický prediktor liečebnej odpovede na SOR. Zdá sa, že hnačka stupňa 2 – 3 môže súvisieť s lepšou liečebnou odpoveďou u pacienta na sorafenib a pacient s hnačkou môže dlhšie prežívať. Avšak uvedená hypotéza musí byť potvrdená ďalšími štúdiami (7).

Sorafenib a klinická prax

Populácia pacientov s rovnakým štádiom HCC je heterogénna a výber pacientov do klinických štúdií, podľa ktorých stanovujeme účinnosť liečby, je veľmi striktný. V klinickej praxi liečbu pacientov ovplyvňujú rôzne faktory, ako sú štá-

dium ochorenia, rôzny funkčný stav pečene, cirhóza heparu, výkonnostný stav, komorbidita, predchádzajúca intervenčná liečba pre pokročilé ochorenie, po resekcii primárneho tumoru alebo lokoregionálnej liečbe. Pacient môže mať chronickú hepatitídu a vyžaduje si liečbu počas užívania sorafenibu alebo recidívu ochorenia po transplantácii pečene a potrebuje imunosupresívnu liečbu. Výsledky observačných štúdií fázy IV môžu pomôcť objasniť bezpečnosť a účinnosť sorafenibu aj u neselektovanej populácie s HCC. Dnes máme k dispozícii výsledky dvoch observačných štúdií: prebiehajúcej globálnej, prospektívnej, medzinárodnej štúdie GIDEON (Global Investigation of Therapeutic DEcisions in Hepatocellular carcinoma and Of its Treatment with Sorafenib study) (6) a menšej štúdie SOFIA (Sorafenib Italian Assessment Study Group) (8).

Tabuľka 3. Modifikované RECIST kritériá hodnotenia účinnosti liečby sorafenibom (mRECIST)

Cieľové lézie	m RECIST
Kategória odpovede	
Kompletná remisia	Vymiznutie akéhokoľvek intratumorálneho arteriálneho sýtenia vo všetkých cieľových ložiskách
Parciálna remisia	Aspoň 30 % pokles súčtu priemerov viabilných cieľových lézií (sýtenie v arteriálnej fáze) v porovnaní so základným súčtom ich priemerov
Stabilizácia ochorenia	Všetky prípady, ktoré sa nekvalifikujú ako PR alebo KR
Progresia ochorenia	Nárast súčtu priemerov viabilných cieľových lézií aspoň o 20 % v porovnaní s najmenším súčtom priemeru viabilných cieľových lézií zaznamenaných pred začatím liečby
Necieľové lézie	m RECIST
Kategória odpovede	
Kompletná remisia	Vymiznutie akéhokoľvek intratumorálneho arteriálneho sýtenia vo všetkých necieľových ložiskách
Parciálna remisia	Pretrvávanie intratumorálneho arteriálneho sýtenia v jednej alebo Stabilizácia ochorenia viacerých necieľových léziách
Progresia ochorenia	Objavenie sa jednej alebo viacerých nových lézií a/alebo jednoznačná progresia necieľových lézií

V štúdií GIDEON 3 275 pacientov s pokročilým HCC užívalo sorafenib 2-krát denne 400 mg. Hlavným cieľom štúdie je zhodnotiť bezpečnosť a účinnosť sorafenibu u rôznych skupín pacientov s HCC. Najmä pacientov s HCC a Child-Pugh A a cirhózou heparu. V roku 2011 bola publikovaná analýza štúdie na kongrese AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases). V predbežnej analýze, na ktorej sa zúčastnilo 1 571 pacientov, boli pacienti rozdelení do dvoch skupín. Prvá skupina pacientov užívala 2-krát 400 mg sorafenibu, druhá skupina 400 mg denne alebo inú dávku sorafenibu. Až 75 % pacientov užívalo odporúčanú dávku 800 mg denne, 22 % pacientov 400 mg denne a 2 % inú dávku sorafenibu. Pozoruhodné je zistenie, že pacienti liečení od začiatku odporúčanou dávkou 800 mg denne mali lepšie výsledky. Preživali dlhšie (9,3 vs. 7,1 mes) a mali dlhší čas do progresie ochorenia (4,5 vs. 3,6 mes), rozdiely výsledkov neboli štatisticky signifikantné. Tieto výsledky potvrdili, že štandardná dávka SOR 2-krát 400 mg je optimálna, pretože pacienti s HCC užívali uvedenú dávku SOR dlhšie, mali trend v dlhšom

Tabuľka 4. Modifikovanie dávky sorafenibu podľa kožnej toxicity

Stupeň závažnosti	Výskyt	Úprava dávkovania
Stupeň 1: opuch, dyzestézia, parestézia, nebolestivé svrbenie, erytém a diskomfort rúk a nôh ktoré neovplyvňujú dennú aktivitu pacient	Akýkoľvek výskyt	Pokračovať v liečbe Nexavarom a lokálna liečba symptomatická liečba
Stupeň 2: bolestivý erytém a opuch rúk, nôh alebo diskomfort ovplyvňujúci dennú aktivitu	Prvý výskyt	Pokračovať v liečbe Nexavarom a lokálna symptomatická liečba. Ak nedôjde k úprave do 7 dní (viď nižšie)
	Bez zlepšenia po 7. dňoch alebo druhý alebo tretí výskyt	Prerušit liečbu Nexavarom ak nedôjde k ústupu toxicity na grade 0 – 1
	Výskyt 4-krát	Ak pokračovať v liečbe, znížiť dávku Nexavaru (400 mg denne alebo 400 mg každý druhý deň)
	Prvý a druhý výskyt	Ukončiť liečbu Nexavarom
Stupeň 3: Vlhká deskvamácia, ulcerácia, plúzgier alebo intenzívna bolesť rúk a nôh, alebo závažný diskomfort, ktorý spôsobí, že pacient nie je schopný pracovať alebo vykonávať bežnú dennú činnosť.	Tretí výskyt	Prerušit liečbu Nexavarom, ak nedôjde k úprave toxicity na grade 0 – 1
		Ak pokračovať v liečbe, znížiť dávku Nexavaru (400 mg denne alebo 400 mg každý druhý deň)
		Ukončiť liečbu Nexavarom

Di Marco V, De Vita F, Koskinas J et al. Sorafenib: from literature to clinical practice. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 2)

prežití, dlhší čas do progresie ochorenia. Toxicita lieku nebola rozdielna v porovnaní s nižšou dávkou 400 mg denne.

V štúdií SOFIA všetci pacienti užívali 2-krát 400 mg sorafenibu. Len 14 % pacientov užívalo SOR dlhšie ako 12 mesiacov, pacienti užívali SOR priemerne 3,8 mesiaca a preživali 10,5 mesiaca. V štúdií 54 % pacientov užívalo redukovanú dávku SOR pre nežiaduci účinok alebo zhoršenie funkcie pečene, a 79 % pacientov ukončilo liečbu v čase analýzy. Pacienti s HCC a BCLC – B štádiom preživali dlhšie ako pacienti s BCLC-C štádiom. Účinnosť štandardnej dávky sorafenibu 2-krát 400 mg bola: pacienti s metastatickým HCC (n = 77), ktorí užívali aspoň 70 % času liečby sorafenib v menšej dávke, preživali dlhšie ako 219 pacientov, ktorí užívali viac ako 70 % času štandardnú dávku SOR (21,6 vs. 9,6 mes). Obe štúdie potvrdili, že sorafenib je dobre tolerovaný a účinný na liečbu pacientov s pokročilým HCC. Sorafenib v redukovanej dávke je účinný len u skupiny pacientov, napríklad u tých, ktorí štandardnú dávku SOR netolerovali. Výsledky štúdie SOFIA sú diskutabilné, pretože porovnanie účinnosti plnej a polovičnej dávky sorafenibu bolo výsledkom post hoc nature analýzy a nebolo primárnym cieľom štúdie.

V klinickej praxi tvoria veľkú skupinu pacienti, ktorí majú pokročilý HCC a Child-Pugh B funkčný stav heparu. Pacienti žijú 2,5-krát kratšie v porovnaní s pacientmi s Child-Pugh A funkčným stavom heparu. Získavajú sa informácie z malých klinických štúdií fázy II, ktoré sú rozdielne.

Pacienti s Child-Pugh B žijú kratšie v porovnaní s druhou skupinou aj napriek užívaniu SOR. Je zaujímavé, že čas do progresie ochorenia (TTP), výskyt nežiaducich účinkov a prerušenie liečby nie je štatisticky významné. Keď však autori štúdie GIDEON porovnávali pacientov s cirhózou Child-Pugh B a Child-Pugh A, pacienti s HCC a Child-Pugh B preživali kratšie, viac ich prerušilo liečbu sorafenibom pre nežiaduci účinok (38 vs. 24 %) a mali častejšie závažné nežiaduce účinky (15 vs. 8%) (10). Horšie liečebné výsledky môžu súvisieť so závažným ochorením pečene a menej s toxicitou SOR. Uvedené závery sú diskutabilné. Očakávajú sa výsledky väčších štúdií, ktoré by mohli potvrdiť prínos SOR pre pacienta s HCC a Child-Pugh B výkonnostným stavom pečene.

Sorafenib a intermediárne štádium HCC

Pacienti s intermediárnym štádiom ochorenia BCLC-B HCC môžu byť liečení lokálnou intervenčnou rádiologickou liečbou, napríklad transarteriálnou chemoembolizáciou (TACE). Pri transarteriálnej chemoembolizácii sa cez hepatálnu artériu aplikuje cytostatikum v liposolubilnom nosiči, najčastejšie doxorubicín, ktoré zvyšuje koncentráciu lieku v hepatálnych léziách a navodí nekrózu metastáz. V klinickej praxi sa môžeme stretnúť s pacientmi s HCC, ktorí mali závažné nežiaduce účinky po TACE, progresiu ochorenia po uvedenej liečbe alebo nie sú vhodní na transarteriálnu chemoembolizáciu.

Títo pacienti by mohli byť liečení sorafenibom. Účinok SOR u pacientov s BCLC-B a BCLC-C štádiom bola predmetom subanalýzy štúdie SHARP, ktorá naznačila, že pacienti s intermediárnym štádiom BCLC-B preživali dlhšie 14,5 mesiaca v porovnaní s pacientmi s pokročilým ochorením 9,7 mesiaca (9). V observačnej štúdií GIDEON fázy IV bolo liečených 311 pacientov s BCLC-B štádiom. Títo pacienti preživali dlhšie 12,6 mesiaca ako s BCLC-C štádiom. V druhej multicentrickej, observačnej štúdií SOFIA bolo 296 pacientov s HCC liečených sorafenibom. Primárnym cieľom štúdie bolo hodnotiť bezpečnosť SOR v klinickej praxi. Ďalším cieľom štúdie bolo zhodnotiť prežívanie pacientov, včasnú rádiologickú odpoveď a čas do progresie ochorenia (TTP). Z celkového počtu pacientov bolo liečených aj 74 pacientov s BCLC-B štádiom, ktorí preživali dlhšie ako 222 pacientov s BCLC-C štádiom ochorenia (20,6 mes vs. 8,4 mes, $p < 0,0001$) (8). Podľa uvedených údajov sa dá predpokladať, že sorafenib je účinný u pacientov s intermediárnym štádiom HCC. Či môže liečba sorafenibom po TACE predĺžiť prežívanie pacientov? Dlhšie sa očakávali výsledky klinických štúdií, ktoré mali porovnať, či adjuvantná liečba sorafenibom po TACE predĺži život pacientov v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali placebo. V roku 2011 Kudo et al. (11) publikovali výsledky klinickej štúdie F III. Pacienti s inoperabilným HCC, ktorí odpovedali na liečbu 1 alebo 2 TACE, užívali buď sorafenib, alebo placebo. Primárnym cieľom štúdie bolo zhodnotiť čas do progresie ochorenia u pacientov užívajúcich sorafenib v porovnaní so skupinou pacientov užívajúcich placebo. Sekundárnym cieľom štúdie bolo posúdiť prežívanie pacientov. Pacienti liečení sorafenibom nemali dlhší čas do progresie ochorenia (5,4 vs 3,7 mes, $p = 0,25$). Súčasne nebol štatisticky významný rozdiel v prežívaní pacientov liečených SOR alebo liečených placebom (HR:1,06; $p = 0,790$). Benefit adjuvantnej liečby sorafenibom po chemoembolizácii (TACE) sa nepotvrdil.

Záver

V súčasnosti máme k dispozícii výsledky observačných štúdií fázy IV, ktoré potvrdili, že sorafenib predlžuje prežívanie pacientov s pokročilým hepatocelulárnym karcinómom a BCLC-C štádiom ako už predtým SHARP a Ázijsko-Pacifická štúdia. Ich prínosom je najmä poskytnutie informácií o účinnosti a bezpečnosti sorafenibu, keď sa používa v bežnej klinickej praxi.

V klinickej praxi v liečbe HCC sa odporúča štandardná dávka sorafenibu 2-krát 400 mg perorálne a kontinuálna liečba má významný benefit pre pacienta. Pri starostlivom monitorovaní nežiaducich účinkov, ich predchádzaní a včasnej liečbe je možné minimálne prerušovať liečbu alebo redukovať dávku lieku.

Avšak ak má pacient závažné nežiaduce účinky, je možné redukovať dávku sorafenibu a jeho účinnosť môže byť identická. Nevie sa, aké klinické, genetické alebo laboratórne faktory by mali význam pri výbere pacienta s HCC, ktorému redukovaná dávka sorafenibu 400 mg denne môže predĺžiť prežívanie v porovnaní so štandardnou dávkou. Dôvodom na zamyslenie o dávkovaní sú výsledky štúdie SOFIA, ktoré by však mali potvrdiť ďalšie práce.

Použitie lieku u pacientov s intermediárnym štádiom HCC BCLC-B má svoje miesto u skupiny pacientov, ktorí sú kontraindikovaní na TACE, progredovali po liečbe TACE alebo mali počas uvedenej liečby závažné nežiaduce účinky. Prínos sorafenibu pre pacienta s HCC BCLC-C a Child-Pugh B cirhózou nemôžeme považovať za štandardný. Títo pacienti nemali významný rozdiel vo výskyte nežiaducich účinkov, pretože užívali SOR, ale skôr pre zlý funkčný stav heparu. Na druhej strane prežívali kratšie aj napriek skúsenostiam s liečbou tejto skupiny pacientov v porovnaní s pacientmi s Child-Pugh A. Tieto výsledky sú podložené klinickými štúdiami FII, a nie prospektívnou randomizovanou štúdiou fázy III. Zatiaľ nie sú známe prediktívne klinické alebo molekulárne biomarkery, ktoré by identifikovali liečebnú odpoveď sorafenibu.

Akú úlohu má sorafenib v liečbe HCC konkomitantne s TACE alebo v adjuvantnej liečbe po operácii a/alebo rádiorekvenčnej ablácii HCC u pacientov s včasným štádiom ochorenia, máme zatiaľ predbežné údaje z klinických štúdií FIII.

Literatúra

1. DeVita V., Hellman, Lawrence Th. and Rosenberg S. Cancer, Principles and Practice of Oncology 9th Edition, *Cancer of the liver*. 997–1016.
2. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379 (9822): 1245–1255.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J of Med*. 2008; 359(4): 378–390.
4. Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*; 2009; 10: 25 – 34 Epub 2008.
5. Di Marco V, De Vita F, Koskinas J et al. Sorafenib: from literature to clinical practice. *Annals of Oncology* 24, 2013; (Supplement 2) ii30–ii37;doi:10.1093/annonc/mdt055.
6. Lencioni R, Marrero J, Vennok A et al. Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with Sorafenib (GIDEON) study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(8): 1034–1041.
7. Koschny R, Gotthardt D, Koehler C. et al. Diarrhea is a positive outcome predictor for Sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2013; 84: 6–13 (doi:10.1159/000342425).
8. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al. on behalf of the SOFIA (Sorafenib Italian Assessment) Study Group. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011; 54(6): 2055–2063.
9. Bruix J, Raoul JL, Sherman M et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: Subanalysis of SHARP trial based on Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage. *J Hepatol* 2009; 50: S28–29(28–29).
10. Marrero J, Venook A, Kudo M, et al. Second interim analysis of GIDEON (Global Investigation of therapeutic Decisions in unresectable hepatocellular carcinoma and Of its treatment with Sorafenib): subgroup analysis by initial sorafenib dose (Abstract). *Hepatology* 2011; 54: n2119.
11. Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2117–2127.

MUDr. Iveta Andrežalová Vochyanová

Klinika klinickej onkológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
andrežalova@nou.sk