

Recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

29 Septembre 2007

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), le plus fréquent des cancers primitifs du foie, se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. En cas de cancer sur cirrhose, il existe donc en plus un état précancéreux et une fonction hépatique précaire, ce qui conditionne le pronostic et le choix thérapeutique (1). La particularité des CHC observés en France est l'étiologie principalement alcoolique de la cirrhose sous-jacente (70% des cas environ), alors que l'étiologie est principalement virale C en Europe du sud et au Japon, et virale B en Asie et en Afrique. En France, l'incidence annuelle a été de 6000 nouveaux cas en 2000 ; comme dans les autres pays occidentaux, il a été constaté une forte augmentation d'incidence depuis 20 ans (augmentation de 300 %) en raison principalement de l'augmentation de l'incidence de la cirrhose due au virus de l'hépatite C.

Les traitements à visée curative sont la transplantation, la résection chirurgicale et la destruction percutanée. Les meilleurs résultats sont observés avec la transplantation (70% de survie à 5 ans). Ces traitements ne concernent que les malades atteints de « petit CHC ». La majorité des malades atteints de CHC ne relève pas de ces traitements. Le seul traitement palliatif ayant démontré une efficacité sur la survie est la chimioembolisation artérielle hépatique, mais elle ne peut être appliquée que chez 10% des malades environ. Pour tous les autres malades, d'emblée en situation palliative ou après récurrence, aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve de son efficacité (1).

Les résultats d'un grand essai clinique phase III randomisé (essai SHARP) ayant comparé sorafénib et placebo chez des malades atteints de CHC évolué ont été présentés au congrès 2007 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ; il a été constaté un allongement de la survie globale et de la survie sans progression chez les malades traités par sorafénib, sans surtoxicité (Annexe 1).

Il a été jugé nécessaire de rédiger des recommandations sur l'utilisation du sorafénib dans le traitement du CHC pour les raisons suivantes : il s'agit du premier traitement médicamenteux ayant prouvé une efficacité dans le CHC ; le nombre de malades relevant potentiellement d'un traitement médicamenteux est élevé ; la communication à l'ASCO a eu un grand retentissement via la presse

médicale et grand public ; une demande d'extension d'AMM a été faite par le laboratoire mais elle ne devrait aboutir que début 2008 ; en l'absence de communication institutionnelle sur cette nouvelle indication, et devant l'attente majeure et légitime des patients et des médecins, le groupe PRODIGE (réunissant des experts de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) et du groupe digestif de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC)), et l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) ont décidé de proposer des recommandations destinées aux professionnels prenant en charge des malades atteints de CHC.

1. Le sorafénib

Le sorafénib est un inhibiteur de protéine-kinases (Raf kinase, VEGF-R1,-R2 et -R3, PDGFR-b, Flt3, c-kit et RET) ; il a un double mécanisme d'action, en ciblant à la fois directement la cellule tumorale (inhibition de la prolifération cellulaire) et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (inhibition de l'angiogenèse). Le sorafénib, administré par voie orale, est commercialisé sous le nom de Nexavar® par Bayer Schering Pharma qui bénéficie depuis juillet 2006 d'une AMM avec l'indication « *traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2, ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés* ». Le résumé des caractéristiques du produit figure sur le site de l'EMA <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-PI-fr.pdf>.

Il est important, en particulier, de prendre connaissance des précautions d'emploi et des interactions médicamenteuses. Le métabolisme du médicament chez l'homme a les caractéristiques suivantes : absorption digestive diminuée par les graisses, pic de concentration au bout de 3 heures, liaison très forte aux protéines, 1/2 vie de 24 à 48 heures et métabolisme hépatique (CYP3A4 et UGT 1A9) avec métabolites actifs et interaction avec certains médicaments (anti-acides, IPP, inducteurs enzymatiques ou inhibiteurs du CYP3A4).

Le prix d'une boîte de 112 comprimés, soit un traitement de 28 jours aux doses usuelles, est de 3962,95 euros.

2. Sorafénib et CHC

Il a été publié en 2006 dans Journal of Clinical Oncology les résultats d'un essai phase II ayant évalué le sorafénib chez 137 patients atteints de CHC évolué (Child-Pugh A/B : 72%/28%) (2). Une réponse partielle a été constatée chez 2,2% des patients ; 33,6% des patients ont eu une maladie stable pendant au moins 4 mois. La survie sans progression a été de 4,2 mois et la survie globale de 9,2 mois. Les effets indésirables grade 3-4 ont été : asthénie (9,5%), diarrhée (8,0%), et syndrome main-pied (5,1%). Dix-huit gènes identifiés dans l'ARN des cellules sanguines étaient exprimés différemment selon que les malades avaient ou non une progression tumorale. La toxicité modérée, la

constatation de stabilités tumorales relativement prolongées et l'expression génétique modifiée ont conduit à la réalisation d'un grand essai randomisé.

L'essai international SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) a inclus de mars 2005 à avril 2006 602 patients randomisés en 2 groupes traités soit par sorafénib 400 mg 2 fois par jour per os (N=299) soit par placebo (N=303). Le traitement était interrompu en cas de progression tumorale symptomatique ou en cas d'effet indésirable jugé inacceptable. Les critères principaux de jugement étaient la survie globale et le temps jusqu'à progression symptomatique. Les malades inclus avaient un CHC évolué, histologiquement ou cytologiquement prouvé, étaient OMS 0-2 et Child-Pugh A ; ils n'avaient pas reçu précédemment de traitement systémique du CHC, et avaient au moins une masse mesurable (critères RECIST) ; 70% d'entre eux avaient un envahissement vasculaire et / ou une extension extra-hépatique. Dans le groupe sorafénib, une réponse partielle a été constatée chez 2,3% des patients et 62% des malades n'avaient pas de progression après 4 mois (vs 42% dans le groupe placebo). Les durées de survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) étaient significativement allongées chez les malades traités par sorafénib (respectivement P = 0,00058 et 0,000007). Les effets indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (39%), syndrome main-pied (21%), anorexie (14%) et alopecie (14%). Deux effets indésirables grade 3-4 ont été plus fréquents chez les malades sous sorafénib que chez les malades sous placebo, la diarrhée (8% vs 2%) et le syndrome main-pied (8% vs < 1%). Ce traitement oral allonge donc de façon très sensible la survie globale et la survie sans progression, sans être associé à une réponse tumorale et au prix de peu d'effets secondaires (Annexe 1).

3. Conditions de traitement du CHC par sorafénib

1) Décision de traitement

La décision de traitement par sorafénib d'un malade atteint de CHC doit être prise lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) ; la présence d'un hépatologue ou d'un hépato-gastro-entérologue et celle d'un radiologue ayant l'expérience du diagnostic et du traitement du CHC sont souhaitables. Il est recommandé d'informer le patient, son entourage et le médecin traitant du contexte et des modalités de la prescription et de ce qui la justifie.

2) Indication

- CHC non éligible en première intention pour un traitement spécifique (Transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation), ou en récurrence après traitement spécifique
- Child-Pugh A (Annexe 2)
- OMS 0-2 (Annexe 2)

Le diagnostic de CHC doit reposer, autant que possible, sur des critères histologiques ; en cas de difficultés ou de risques liés à la réalisation d'une biopsie, il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques non invasifs dits « de Barcelone », définis dans le Thésaurus de Cancérologie Digestive de la SNFGE et les recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), et limités aux malades atteints de cirrhose avérée (1, 3).

3) Contre-indications

- Age < 18 ans
- Insuffisance coronarienne instable ou infarctus datant de moins de 6 mois
- Insuffisance cardiaque de stade ≥ 2 (Annexe 2)
- Hypertension artérielle ou trouble du rythme cardiaque non contrôlés par le traitement
- Artériopathie sévère
- Infection sévère
- Hémorragie digestive datant de moins d'un mois
- Créatininémie > 1,5 LSN
- Hémoglobininémie < 8,5 g/dL
- Plaquettes < 60 000 / μ L
- Albuminémie < 28 g/L
- Bilirubinémie totale > 50 μ mol/L
- TP < 35%
- Impossibilité de la prise de médicament oral
- Femme enceinte ou allaitant

4) Posologie, suivi, durée de traitement

La posologie est de 400 mg (soit 2 comprimés) matin et soir en dehors des repas. En l'absence de données plus précises et de traitement de substitution, les critères d'interruption du traitement par sorafénib sont les mêmes que dans l'essai SHARP, à savoir : a) l'aggravation symptomatique cliniquement significative (aggravation de l'état général et / ou de la symptomatologie liée à l'hépatopathie), en particulier lorsque les critères d'indication ne sont plus remplis, et b) la survenue d'une toxicité jugée inacceptable. La progression radiologique ou la stabilité tumorale ne sont pas des critères d'arrêt du traitement si elles ne sont pas associées à une dégradation de l'état général ou à une aggravation symptomatique.

5) Précautions, gestion des effets indésirables

Chez les malades ayant les mêmes caractéristiques que ceux inclus dans l'essai SHARP, on peut s'attendre à une tolérance acceptable avec des effets indésirables apparaissant généralement en début de traitement (6 premières semaines) et réversibles à l'arrêt du traitement. Des règles pour l'adaptation des doses ou l'interruption éventuelle du traitement, en particulier pour la toxicité dermatologique, extraites du protocole SHARP, figurent dans l'annexe 3. La pression artérielle doit être surveillée de façon hebdomadaire pendant les 6 premières semaines de traitement. Chez les patients devant avoir une intervention chirurgicale majeure, une interruption temporaire d'au moins 2 semaines du sorafénib est recommandée. Il faut vérifier, avant le début du traitement, l'absence de grosses varices oesophagiennes (VO) et en cas de VO de grade ≥ 2 , instituer un traitement préventif de la rupture.

6) Place du sorafénib dans le traitement du CHC

a. Standards actuels en matière de traitement du CHC (1, 3)

Traitements à visée curative : en cas de « petit CHC », tel que défini selon les critères de Milan, (1 nodule ≤ 5 cm ou 2 ou 3 nodules ≤ 3 cm), les traitements à discuter sont la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la destruction percutanée.

Traitements palliatifs :

La chimiothérapie systémique ou intra-artérielle hépatique, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et la radiothérapie n'ont pas fait la preuve d'efficacité en termes de survie globale dans des essais randomisés et ne sont donc pas recommandées en dehors des essais thérapeutiques.

La chimioembolisation (ou éventuellement l'embolisation seule en cas de contre-indication à la chimiothérapie) est indiquée en cas de CHC multinodulaire sans métastase ganglionnaire ni viscérale extra-hépatique (N0 M0), sans anomalie majeure du flux portal (thrombose, inversion du flux ou anastomose porto-systémique), sans signe clinique lié au développement de la tumeur, chez des malades Child-Pugh A et en bon état général (OMS 0). Les malades ayant une thrombose portale lobaire ou segmentaire et ceux des classes B et C de Child-Pugh ne sont pas considérés comme de bonnes indications en raison d'un risque élevé de complications (3). L'intérêt de la chimioembolisation chez les malades atteints de CHC sur cirrhose alcoolique reste controversé (1).

L'injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiodol®) a une AMM pour les « Hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte, non résécables et non transplantables » ; cette technique n'est réalisable que dans des services spécialisés car elle nécessite une hospitalisation dans une chambre plombée.

b. Place du sorafénib

En première intention, le sorafénib est indiqué chez l'adulte en monothérapie comme traitement palliatif du CHC lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- CHC multinodulaire ne relevant pas d'une chimioembolisation, en particulier en raison de métastase ganglionnaire ou viscérale extra-hépatique ou d'une anomalie du flux portal
- Malade en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A
- Absence de contre-indication tel que défini dans le paragraphe 3. 3)

En cas de contre-indication ou d'impossibilité de traitement par sorafénib, la référence dans cette situation reste le traitement symptomatique ou l'inclusion dans un essai.

Récidive ou échec des autres traitements : Le sorafénib est indiqué, en monothérapie et avec les mêmes conditions, en cas de récidive après traitement d'un petit CHC inaccessible à un nouveau traitement à visée curative et en cas d'échec de la chimioembolisation.

Associations à d'autres traitements: Il n'existe à ce jour aucune donnée permettant d'une part d'associer le sorafénib à un autre traitement du CHC (chimioembolisation, destruction percutanée, chimiothérapie systémique ou intra-artérielle hépatique), **d'autre part de le prescrire en traitement adjuvant ou néo-adjuvant d'un autre traitement.**

c. Essais cliniques

La preuve apportée par l'étude SHARP de l'efficacité du sorafénib en situation palliative conduit à la nécessité de répondre rapidement, par la conduite d'autres essais cliniques, aux questions concernant la stratégie thérapeutique. En situation palliative, des essais doivent évaluer d'une part l'effet du sorafénib chez les malades atteints de cirrhose Child B, d'autre part l'intérêt de l'association à d'autres molécules de thérapie ciblée ou de chimiothérapie. Chez les malades pouvant bénéficier d'un chimioembolisation, l'association sorafénib et chimioembolisation est à évaluer. Pour ce qui concerne les traitements à visée curative, il convient d'évaluer l'intérêt d'un traitement adjuvant par sorafénib après destruction percutanée ou traitement chirurgical, ainsi que la possibilité d'utiliser le sorafénib chez les malades en attente de transplantation. Un essai phase II randomisé évaluant l'association sorafénib et chimiothérapie systémique de type gemcitabine oxaliplatine va bientôt être ouvert par le groupe PRODIGE. Il existe d'autre part plusieurs projets d'essais évaluant d'autres associations thérapeutiques. Le groupe de travail a prévu une étude de suivi des patients recevant du sorafénib pour récidive du CHC après transplantation, notamment pour les effets secondaires et les interactions avec les médicaments anti-rejets (inhibiteurs de m Tor par exemple).

Groupe de travail :

Pilotage : V Boige, JC Barbare

T Aparicio	L Chiche	B Le Bail	JM Péron
E Assenat	A Dalban	JL Legoux	JL Raoul
JF Blanc	T Decaens	G Lledo	O Rosmorduc
E Boucher	F Degos	P Merle	JF Seitz
O Bouché	S Dominguez	L Mineur	P Sogni
JP Bronowicki	M Ducreux	F Mornex	J Taieb
S Cattan	M Hebbar	I Ollivier-Hourmand	JC Trinchet

Annexe 1

Abstract ASCO 2007

Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo -controlled trial (SHARP trial)

J. Llovet¹, S. Ricci², V. Mazzaferro³, P. Hilgard⁴, J. Raoul⁵, S. Zeuzem⁶, M. Shan⁷, M. Moscovici⁸, D. Voliotis⁹, J. Bruix¹⁰, For the SHARP Investigators Study Group;

¹Division of Liver Diseases, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, ²Division of Medical Oncology, St. Chiara University Hospital, Pisa, ITALY, ³Gastrointestinal Surgery/Liver Transplant Unit, National Cancer Institute, Milan, ITALY, ⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Essen, Essen, GERMANY, ⁵Department of Medical Oncology, Centre Eugene Marquis, Rennes, FRANCE, ⁶Department of Internal Medicine, J.W. Goethe University Hospital, Frankfurt, GERMANY, ⁷Bayer HealthCare Pharmaceuticals, West Haven, CT, ⁸Medical Department Oncology, Bayer S.p.A PH, Milan, ITALY, ⁹Global Clinical Development, Bayer Healthcare AG, Wuppertal, GERMANY, ¹⁰BCLC Group, Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS Barcelona, SPAIN.

Background: HCC is the 3rd cause of cancer death globally with most deaths occurring within 1 year of diagnosis. No standard therapy exists for advanced HCC. Sorafenib (Sor) is a multikinase inhibitor with anti-angiogenic, pro-apoptotic and Raf kinase inhibitory activity, with clinical activity in a phase II HCC trial. This large, multicenter, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluated the efficacy and safety of Sor vs placebo (P) in pts with HCC.

Methods: Patients with advanced measurable HCC, no prior systemic treatment, ECOG PS 0-2 and Child-Pugh status A received Sor 400 mg bid or P. Primary efficacy endpoints were overall survival (OS) and time to symptomatic progression (TTSP). Time to progression (TTP) and disease control rate (DCR; CR+PR+SD for at least 2 cycles) were secondary endpoints. Treatment arms were compared for OS and TTSP using a 1-sided log-rank test [overall α of 0.02 (OS) and 0.005 (TTSP)] stratified by region, ECOG PS and tumor burden. An O'Brien-Fleming type error spending function determined criteria for early stopping for efficacy.

Results:

602 pts (Sor n=299; P n=303) were randomized. Baseline characteristics were similar for Sor vs P: median age (67 vs 68 y), male (87% vs 87%), ECOG PS 0 (54% vs 54%), Child-Pugh A (95% vs 98%), and BCLC stage C (82% vs 83%). Based on 321 deaths (Sor n=143; P n=178), the hazard ratio (HR) for OS (Sor/P) was 0.69 (95% CI: 0.55, 0.87; $p=0.0006$), representing a 44% improvement in OS vs P which met early stopping criteria. Median OS was 10.7 vs 7.9 mos (Sor vs P). Primary TTSP analysis demonstrated no statistically significant difference for Sor vs P. HR for TTP (independent assessment) was 0.58 (95% CI: 0.45, 0.74; $p=0.000007$). Median TTP was longer (5.5 vs 2.8 mos) and DCR was higher (43% vs 32%) with Sor vs P. Incidence of serious adverse events was similar for Sor vs P (52% vs 54%). The most frequent grade 3/4 events were diarrhea

(11% vs 2%), hand-foot skin reaction (8% vs 1%), fatigue (10% vs 15%), and bleeding (6% vs 9%) for Sor vs P.

Conclusions : Sorafenib was well tolerated and is the first agent to demonstrate a statistically significant improvement in OS for pts with advanced HCC. This effect is clinically meaningful and establishes sorafenib as first- line treatment for these pts.

Annexe 2

Score de Child-Pugh

	1	2	3
ASCITE	ABSENTE	MODEREE	ABONDANTE
ENCEPHALOPATHIE	ABSENTE	OBNUBILATION	COMA
BILIRUBINEMIE ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35-50	> 50
ALBUMINEMIE (g/L)	> 35	28-35	< 28
TP (%)	> 50	40-50	< 40

CLASSE A : score 5 ou 6

CLASSE B : score 7 – 9

CLASSE C : score 10 – 15

Etat général : échelle OMS

- 0 = capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
- 1 = activité physique diminuée mais ambulatoire, et capable de mener un travail.
- 2 = ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.
- 3 = capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou au fauteuil plus de 50 % du temps.
- 4 = incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

New York Heart Association: Classification de l'insuffisance cardiaque en 4 stades	
Stade I	Asymptomatique: l'exercice physique ne provoque ni essoufflement ni fatigue.
Stade II	Le patient est essoufflé ou fatigué après une activité physique modérée (comme par exemple monter des marches ou chercher la lessive au sous-sol).
Stade III	Le patient est essoufflé ou fatigué après une activité physique légère (comme par exemple la marche dans son appartement ou dans les

	escaliers après un demi étage).
Stade IV	Le patient est extrêmement essoufflé et fatigué, voire exténué, par le simple fait d'être assis dans son fauteuil ou même couché dans son lit.

Annexe 3

Adaptations de doses

En cas de toxicité, il est recommandé de procéder à une diminution de dose suivant des niveaux prédéfinis:

Niveau de dose 0.5 = 400mg (2 comprimés de 200mg) une fois par jour

Niveau de dose 0.25 = 400mg (2 comprimés de 200mg) tous les deux jours

Il est laissé à la discrétion du prescripteur la possibilité de procéder à une réascension de dose après récupération complète de l'effet secondaire.

Les tableaux suivants résument les adaptations de dose et de délai du sorafénib en fonction de la toxicité.

Toxicité hématologique		
Grade	Délai traitement	Modification de dose
Grade 0-2	Pas de retard de traitement	Pas de changement
Grade 3	Pas de retard de traitement	DIMINUER d'un Niveau de dose ^b
Grade 4	Retarder le traitement jusqu'à récupération ^a ≤ Grade 2	DIMINUER d'un Niveau de dose ^b

a Si pas de récupération après 30 jours, le traitement sera stoppé.

b Si plus de 2 réductions de niveau de dose sont requises, le traitement sera stoppé.

Toxicité non hématologique (Exceptée toxicité cutanée) ^a		
Grade	Délai traitement	Modification de dose
Grade 0-2	Pas de retard de traitement	Pas de changement
Grade 3	Retarder le traitement jusqu'à récupération ^b ≤ Grade 2	DIMINUER d'un Niveau de dose ^c
Grade 4	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement

a Sont aussi exclus les nausées/vomissements non prémédiqués et la diarrhée non traitée.

b Si plus de 2 réductions de niveau de dose sont requises, le traitement sera stoppé.

c Si pas de récupération après 30 jours, le traitement sera stoppé.

Syndrome main pied

Grade	Domaine clinique	Domaine fonctionnel
1	Engourdissement, dysesthésie, paresthésie, fourmillement, œdème douloureux ou érythème	Inconfort n'empêchant pas les activités normales
2	Erythème douloureux avec œdème	Inconfort n'empêchant pas les activités normales
3	Desquamation humide, ulcération, phlyctène, douleurs importantes	Inconfort sévère qui empêche toutes activités normales

Les autres toxicités cutanées sont gradées selon CTCAE version 3.0.

Toxicité cutanée		
Grade	Durant le cycle de traitement	Dose au cycle suivant
Grade 1	Pas de modification	Pas de modification
Grade 2	1er épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	2ème épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	3ème épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	4ème épisode	Arrêt définitif du traitement
Grade 3	1er épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	2ème épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	3ème épisode	Arrêt définitif du traitement

a Pour les patients nécessitant une réduction de dose en raison d'un rash ou d'un syndrome main pieds grade 3, la dose de traitement pourra être rétablie à la dose initiale après réalisation d'un cycle complet à dose réduite sans réapparition d'un rash ou d'un syndrome main pieds \geq grade 1.

Les patients ayant un inconfort du fait d'un syndrome main pied devront être traités par émoullients et topiques locaux.

Références

1. Thésaurus National de Cancérologie Digestive.
<http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>
2. Abou-Alfa GH, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.